



TC.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI-GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**FONKSİYONEL DİSPEPSİ-EPİGASTRİK AĞRI  
SENDROMLU HASTALARDA DİSPEPSİ  
SEMPTOM SKORU VE ENDOSKOPIK  
GÖRÜNÜMÜN HİSTOPATOLOJİK BULGULAR  
VE HELİKOBAKTER PİLORİ İLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DR. ADİL COŞKUN

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Abdulvahit YÜKSELEN

**AYDIN-2010**

TC.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI-GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**FONKSİYONEL DİSPEPSİ-EPİGASTRİK AĞRI  
SENDROMLU HASTALARDA DİSPEPSİ  
SEMPTOM SKORU VE ENDOSKOPİK  
GÖRÜNÜMÜN HİSTOPATOLOJİK BULGULAR  
VE HELİKOBAKTER PİLORİ İLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DR. ADİL COŞKUN

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Abdulvahit YÜKSELEN

**AYDIN-2010**

## ÖNSÖZ

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, başta çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde değerli destek ve yardımlarını esirgemeyen tez yöneticim Doç. Dr. Abdulvahit YÜKSELEN'e, İç Hastalıkları AB Dalı Gastroenteroloji BD Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Ali Önder KARAOĞLU'na, Gastroenteroloji BD öğretim üyesi hocam Prof. Dr. M. Hadi YAŞA'ya, Patoloji AB Dalından Yrd. Doç. Dr. İbrahim METEOĞLU'na, istatistiksel verilerin değerlendirilmesinde yardımcı olan Prof. Dr. Gürhan KADIKÖYLÜ ve Yrd. Doç. Dr. Filiz ERGİN'e, çalışmam süresince destekleriyle yanımda olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Cem BALANTEKİN ve Uzm. Dr. H. Şule AKIN'a teşekkür ederim.

Sevgi, sabır ve sonsuz destekleriyle daima yanımda olan, tüm sıkıntılarımı paylaşan sevgili eşim Özdem'e, biricik kızım Perim'e ve canım oğlum Burak'a sonsuz teşekkürler.

Dr. Adil COŞKUN

Aydın, 2010

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ

KISALTMALAR DİZİNİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	13
4. BULGULAR .....	19
5. TARTIŞMA .....	24
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	30
7. ÖZET .....	31
8. SUMMARY .....	32
9. KAYNAKLAR .....	34

## **TABLO DİZİNİ**

Tablo I. Fonksiyonel dispepsi için Roma III tanı kriterleri

Tablo II: Fonksiyonel gastroduodenal hastalıklar

Tablo III: Epigastrik ağrı sendromu tanı kriterleri

Tablo IV: Postprandial rahatsızlık sendromu tanı kriterleri

Tablo V: Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri

TabloVI: Glasgow dispepsi şiddeti skorlamasında semptomların sözel olarak değerlendirilmesi

Tablo VII: Mide biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesinde Sydney sistemine göre yer alan parametreler ve dördümlü skala değerleri

evrelemede yer alan parametreler ve dördümlü skala değerleri

Tablo VIII: Hastaların endoskopik tanıya göre dağılımı

Tablo IX: Endoskopik tanıya göre dispepsi skoru, eozinofil ve mast hücre sayıları

Tablo X: Hastaların patolojik tanıya göre dağılımları

TabloXI: Patolojik tanıya göre dispepsi skoru, eozinofil ve mast hücre sayıları

Tablo XII: Biyopsi örneklerinin Sydney sistemine göre histopatolojik evrelemede yer alan parametrelerin dördümlü skala değerleri

Tablo XIII: Dispepsi skoru ile Hp yoğunluğu arasındaki ilişki

Tablo XIV: Hp yoğunluğu ile mast hücre ve eozinofil hücre sayısı arasındaki ilişki

Tablo XV: Mast hücre sayısı ile inflamasyon şiddeti arasındaki ilişki

Tablo XVI: Mast hücre sayısı ile aktivasyon şiddeti arasındaki ilişki

Tablo XVII: Eozinofil hücre sayısı ile inflamasyon şiddeti arasındaki ilişki

Tablo XVIII: Eozinofil hücre sayısı ile aktivasyon şiddeti arasındaki ilişki

Tablo XIX: Eozinofil hücre sayısı ile intestinal metaplazi arasındaki ilişki

## KISALTMALAR DİZİNİ

GİS	Gastrointestinal sistem
FD	Fonksiyonel dispepsi
Hp	Helikobakter pilori
MALT	Mucosa associated lenfoid tissue
Ig	İmmunglobülin
NF-κB	Nükleer faktör kappa B
cag PAI	cag Patojenite adacığı
IL	İnterlökin
SCF	Stem cell faktör
PAF	Trombosit aktive edici faktör
PG	Prostaglandin
TNF	Tümör nekrozis faktör
CSF	Koloni uyarıcı faktör
GM-CSF	Granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör
b-FGF	Temel fibroblast büyüme faktörü
MH <sub>T</sub>	Triptaz içeren mast hücresi
MH <sub>TK</sub>	Triptaz ve kinaz içeren mast hücresi
LT	Lökotrien
IκB	İnhibitör kappa B

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Üst gastrointestinal sistem (GİS)'den kaynaklanan bir grup semptomun karşılığı olarak kullanılan dispepsi, Latince dys (kötü) ve pepsis (sindirim) kelimelerinden oluşmaktadır. Dispepsinin en önemli organik nedenleri peptik ülser, gastroözofageal reflü ve mide kanseridir. Hastaların %50'sinde ise yapısal bozukluk bulunmaz, dispepsi fonksiyoneldir (1). Fonksiyonel dispepsi (FD)'nin etiopatogenezi ve fizyopatolojisi yeterince aydınlatılamamıştır. Fizyopatolojisinde mide asit sekresyonu, Helikobakter pilori (Hp) enfeksiyonu, gastroduodenal dismotilite, visseral hipersensitivite ve psikolojik faktörler ileri sürülmüşse de mekanizma henüz net değildir (2). FD'de hastanın semptomlarını açıklayacak klinik, biyokimyasal, ultrasonografik ve endoskopik incelemelerde organik bir bozukluk bulunmaz (1).

Hp, dünya nüfusunun yarısından çoğunda görülen kronik bir enfeksiyon hastalığının etiolojik ajanıdır. Hp enfeksiyonu tüm dünyada görülmekle birlikte sıklığı ülkeden ülkeye ve aynı ülkedeki farklı popülasyon gruplarında farklılık göstermektedir (3). Hp'nin kronik aktif gastrit, peptik ülser (mide, duodenal), mide karsinomu ve mucosa associated lenfoid tissue (MALT) lenfoma ile ilişkisi ortaya konmuştur (4).

Mast hücreleri pluripotent hematopoietik kök hücrelerinden kaynaklanır ve hedef dokuya ulaşmadan olgunlaşmazlar (5). Sadece allerjik ve immunolojik reaksiyonlarda değil enflamasyon olaylarında da rol alan hücrelerdir (6). Genellikle GİS mukozasında, solunum yollarında, deride, mesanede, merkezi sinir sisteminde, kan ve lenf damarlarına ve periferik sinir sistemine komşu bölgelerde yerleşirler (7,8).

Eozinofiller özellikle deri, GİS, üst solunum yolu epiteli gibi dış ortamlarla ilişkili dokularda bulunurlar (9). Eozinofiller birçok sitokin ve büyüme faktörü için kaynaktır ve prensipte pro ve anti-inflamatuar aktiviteler yanında immünoregülatör aktiviteye de sahiptirler (10). Eozinofillerin üzerlerinde fagositik ve sitotoksik fonksiyonlarda önemli olan Ig G, Ig E ve Ig A için reseptörler taşıdıkları çalışmalarla gösterilmiştir (11).

Nükleer faktör kappa B (NF-κB) transkripsiyonel regülatuar protein olup; hastalık, inflamatuvar hasar, apoptozis ve kanser gibi durumlarda immünoregülatuar gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (12). NF-κB aktivitesinin inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit ve astım gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda rol aldığı saptanmıştır (13).

Bu çalışmada amacımız Roma III kriterlerine göre epigastrik ağrı sendromu tanısı almış hastaların dispepsi semptom skorları ile endoskopik görünülerinin histopatolojik olarak inflamasyon şiddeti, mast hücre, eozinofil, NF-κB yoğunluğu ve Hp ile aralarındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Dispepsi; kelime anlamı olarak sindirim zorluğu şeklinde tanımlanabilirse de, bu tanım değişik semptomları içermektedir. Bir hastalık olmaktan ziyade semptom ya da semptomlar kompleksi olarak karşımıza çıkmaktadır (14).

Dispepsi karın üst-orta kısmında sürekli veya tekrarlayıcı tarzda ağrı ya da rahatsızlık hissi şeklinde tarif edilmektedir (15,16). Rahatsızlık hissi üst abdominal dolgunluk, şişkinlik, erken doyma ve bulantı gibi üst batını ilgilendiren semptomları veya semptom gruplarını içerir. Sağ veya sol hipokondriyumdaki ağrı veya rahatsızlık hissinin dispepsi ile ilişkili olmadığı düşünülür (15).

Endüstrileşmiş toplumlarda dispepsi prevalansı %20–40 arasında değişmektedir. Dispeptik hastaların ¼'ü doktora başvurmakta, çoğunluğu ise kendi kendini tedavi etmektedir (17).

İç hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların %5-15'ini, gastroenteroloji polikliniklerine başvuranların ise %40-60'ını dispeptik hastalar oluşturmaktadır (18). Türkiye'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada dispepsi prevalansı %39 olarak bildirilmiştir (19).

### 2.1. FONKSİYONEL DİSPEPSİ

#### 2.1.1. Tanım ve Tanı Kriterleri

FD; yapılan incelemelerde altta yatan herhangi bir organik, metabolik ve sistemik neden olmaksızın epigastrik bölgeye lokalize, sürekli ya da tekrarlayan dispepsi semptomlarının bulunması olarak tanımlanmaktadır (20). Aslında bir dışlama tanısıdır. Dispepsinin tanısında pratik olarak ilk yapılması gereken, organik dispepsi ile FD'nin ayırıcı tanısını yapmaktır (21). Organik sebepleri dışlayabilecek en iyi test, üst GİS endoskopisidir (22). Endoskopik incelemelerin özofajit, ülser ve mide kanseri gibi pek çok patolojinin gözle görülmesini sağlamak gibi avantajları vardır. Biyopsi alınmasına imkan verir. İnvaziv bir test olması, az da olsa komplikasyon riski taşıması ve pahalı olması dezavantajlarını oluşturur (21).



FD'nin tanı kriterleri ilk defa Roma'da 1991'de yapılan bir toplantıda belirlenmiştir. Roma II konsensus raporu 1999 yılında yayınlanmış olup (15), 2006 yılında yapılan Roma III toplantısında FD'nin tanı kriterleri güncel kanıtlara dayalı olarak yeniden düzenlenmiştir (20) (Tablo I).

Tablo I: Fonksiyonel dispepsi için Roma III tanı kriterleri

<ol style="list-style-type: none"><li>1) Aşağıdaki semptomlardan bir veya daha fazlası<ol style="list-style-type: none"><li>a) Postprandial şişkinlik</li><li>b) Erken doyunluk</li><li>c) Epigastrik ağrı</li><li>d) Epigastrik yanma ve</li></ol></li><li>2) Semptomları açıklayacak yapısal hastalık (üst gastrointestinal endoskopi dahil) kanıtı olmaması</li></ol> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kriterler son üç ay boyunca devam etmeli ve semptomlar tanı konmadan en azından altı ay önce başlamış olmalıdır.</li></ul>
---

Roma III kriterlerine göre FD, fonksiyonel gastroduodenal hastalıklar başlığı altında sınıflandırılmıştır (Tablo II). Temel olarak epigastrik ağrı sendromu ve postprandial rahatsızlık sendromu olarak iki kategoriye ayrılmıştır (20) (Tablo III-IV).

Tablo II: Fonksiyonel gastroduodenal hastalıklar

<ol style="list-style-type: none"><li>1) Fonksiyonel dispepsi<ol style="list-style-type: none"><li>a) Postprandial rahatsızlık sendromu</li><li>b) Epigastrik ağrı sendromu</li></ol></li><li>2) Geğirti bozuklukları<ol style="list-style-type: none"><li>a) Aerofaji</li><li>b) Nonspesifik aşırı geğirti</li></ol></li><li>3) Bulantı ve kusma bozuklukları<ol style="list-style-type: none"><li>a) Kronik idiyopatik kusma</li><li>b) Fonksiyonel kusma</li><li>c) Siklik kusma sendromu</li></ol></li><li>4) Erişkinlerin ruminasyon sendromu</li></ol>
--

Tablo III: Epigastrik ağrı sendromu tanı kriterleri

Aşağıdakilerin hepsini içermelidir.

A) Kesin gerekli olan kriterler

- 1) Epigastriuma lokalize ağrı veya yanma, en azından orta derecede ve en az haftada 1 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 altı ay önce başlamış ve son üç aydır aktif olmalı

B) 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 IV: Postprandial rahatsızlık sendromu tanı kriterleri

Aşağıdakilerin bir veya ikisini içermelidir.

A) Kesin gerekli olan kriterler

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

\* Semptomlar en az altı ay önce başlamış ve son üç 3 aydır aktif olmalı

B) Destekleyici kriterler

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

### **2.1.2. Patofizyoloji**

FD'nin patofizyolojisi iyi bilinmemektedir. Patofizyolojiyi açıklamak için bazı hipotezler geliştirilmiştir. Ancak bu hipotezlerin hiçbiri tek başına, tüm hastaları kapsamaz.

#### **2.1.2.1. Mide asidi**

FD'li hastalar asidi baskılayan tedavilerden fayda görmektedir (23). El-Omar ve arkadaşları (24); Hp (+) FD'li hastaların Hp (+) ve (-) asemptomatik kontrollere göre asid stimülasyonuna daha fazla cevap oluşturduğunu ortaya çıkarmışlardır. Bunun yanı sıra FD'li ve hipersekresyonlu bir grup hastaya vagotomi uygulanması sonrasında, asid sekresyonu azalmasına rağmen bazı hastaların semptomları devam etmiştir (25). Bunlar ışığında bazı FD'li hastaların daha fazla asid sekrete ettiği ya da mide mukozasının aside daha fazla duyarlı olduğu söylenebilir.

#### **2.1.2.2. Mide motilite bozuklukları**

FD'li hastalarda elektrogastrografi anormallikleri, antral hipomotilite ve/veya gecikmiş gastrik boşalma gibi motor bozukluklara değişik oranlarda rastlanılmaktadır. FD'li hastaların %30-70'inde mide boşalmasında gecikme meydana geldiği bildirilmiş, antral hipomotilitenin varlığı manometrik tekniklerle gösterilmiştir (26). Mide boşalmasında gecikme yemeklerden sonra dolgunluk hissi veya bulantı/kusma ile karakterizedir (27). Hastaların %40'ında proksimal gastrik relaksasyonun yetersiz olduğu, bunun da erken doymaya ve şiddetli vakalarda da kilo kaybına yol açtığı bildirilmektedir (28).

#### **2.1.2.3. Visseral hipersensitivite**

FD'de ağrıya karşı organlarda artmış bir duyarlılık olduğu düşünülmekte ve bu duyarlılık artışının nedeni tam bilinmemektedir. Mide proksimalinde balon şişirilerek semptom oluşturulan FD'li hastaların %34-65'inde ağrı eşiğinin düşük olduğu gösterilmiştir (29). Aşırı duyarlılık saptanan dispeptik hastalarda visseral hipersensitivite ile ilişkili olarak epigastrik ağrı, erken doyma ve geçirti görülmektedir (27,30).

#### **2.1.2.4. Helikobakter pilori enfeksiyonu**

Hp ile FD arasındaki ilişki halen netlik kazanmamıştır. İyatrojenik olarak Hp ile enfekte olan kişilerde akut dönemde dispeptik semptomlar görülmüş, ancak inflamasyonun kronikleşmesine rağmen semptomlar devam etmemiştir (31). FD hastalarında Hp enfeksiyonunun prevalansı, normal popülasyondaki Hp enfeksiyonunun prevalansına benzerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada mide yakınması olan kadınların %80'i, erkeklerin

ise %86'sı Hp ile enfekte iken, yakınması olmayan kadın ve erkeklerde bu oran %83 olarak bulunmuştur (19). Hp enfeksiyonu ile FD arasındaki ilişkiyi araştıran klinik çalışmaların bir kısmında eradikasyon tedavisinden sonra dispeptik semptomlarda iyileşme sağlanmıştır (32,33). Bunun yanında eradikasyon tedavisi ile klinik bir yarar gözlenmeyen çalışmalar da bildirilmiştir (34,35). Dolayısıyla, Hp enfeksiyonu ile FD patogenezi arasındaki ilişki tartışmalıdır.

#### **2.1.2.5. Psikiyatrik bozukluklar**

FD'li hastalarda anksiyete bozuklukları, depresyon, panik atak ve somatoform hastalıklara daha sık rastlanmaktadır (36). Etiyolojisinde psikolojik faktörlerin ya da psikiyatrik bozuklukların olabileceği bildirilmektedir (25). Ancak bu FD'nin tamamen psikosomatik orijinli olduğu anlamını taşımaz.

## **2.2. HELİKOBAKTER PİLORİ**

Hp ile ilgili araştırmaların dönüm noktası 1983 yılında R. Warren ve B. Marshall adlı araştırmacıların kronik aktif gastritte spiral yapılı bakterilerin rol oynadığını ve peptik ülser etiyopatogenezinde de önemli olabileceğini bildirmeleri olmuştur (37). Morfolojik ve fizyolojik özellikleri Campylobacterilere benzerlikleri ve ilk izolasyon yeri dikkate alınarak Campylobacter pyloridis olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bu organizma üzerinde yoğun araştırmalar yapılmış ve genetik özellikleri dikkate alınarak 1989'da Hp şeklinde yeniden isimlendirilmiştir (38).

Hp; küçük (0,5–3 µm), spiral, kıvrımlı, 4–6 adet flagellası olan hareketli, mikroaerofilik, gram (-) bir bakteridir (4).

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

Tüm dünyada en sık görülen enfeksiyonlardan biridir ve dünya nüfusunun yaklaşık yarısı bu mikroorganizmayı taşımaktadır (39). Prevalansı ülkeler arasında ve hatta bir ülkenin farklı yerleşim bölgeleri arasında bile büyük çeşitlilik göstermektedir. Enfeksiyonun sıklığını belirleyen en önemli parametre kişinin çocukluk dönemindeki bölgesel yaşam standartlarıdır. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı %10–40, geri kalmış veya gelişmekte olan ülkelerde ise %90-95'lere çıkabilmektedir (40,41). Ülkemizde enfeksiyon sıklığı bölgelere göre değişmekle birlikte %60–85 arası oranlar bildirilmiştir (42). TURHEP çalışmasında Hp sıklığı Türkiye genelinde %81,6 olarak bulunmuştur (19). Hp genellikle çocukluk çağına alınır ve uzun yıllar boyunca asemptomatik seyrederek.

Hp için insan midesi bilinen en önemli rezervuardır. Esas bulaş yolunun fekal-oral ve oral-oral yollarla olduğu düşünülmektedir (43).

### **2.2.2. Patogenez**

Mide mukozası bakteriyel enfeksiyonlara karşı iyi korunmuştur. Mide asidi birçok enterik mikroorganizmayı etkisiz hale getirmekle birlikte Hp'nin mideye yerleşmesini engelleyemez. Spiral yapısı ve flagellaları ile sağladığı hareketler sayesinde Hp, gastrik mukozanın mukus tabakasının altındaki epitel hücrelerine penetre olur ve mukus tabakası içinde yüzer. Mukus tabakası da bakteriyi asid etkisinden korur (39,44). Üreaz enzimi üreyi parçalayarak amonyak ve karbondioksite dönüştürür. Amonyak da asit ortamda amonyuma dönüşür. Oluşan bu amonyum mukus tabakası içinde bakterinin canlılığını sürdürmesinde önemli rol oynar (4). Bakterinin esas olarak yerleştiği yer midedir. Fakat ektoptik gastrik mukoza, metaplazik gastrik epitelin bulunabildiği duodenum, özofagus gibi gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesine de yerleşebilir (45). Hp'nin invaziv bir bakteri olmaması, mukus tabakası içinde barınması, mide bezlerinin lümeni içine saklanabilmesi, konakçının savunma sisteminden kendini korumasına olanak sağlamaktadır (3).

### **2.2.3. Virulans Faktörleri**

Hp virülans faktörlerinden oldukça zengin bir bakteridir. Konakta oluşan yanıt çoğu kez konağa minimal zarar verirken bazı olgularda çeşitli mide hastalıkları ortaya çıkmaktadır (3). Birçok Hp suşu, 29 gen içeren 37kb'lık bir genom parçacığı olan cag patojenite adacığın (cag PAI) sahiptir (46).

Cag A; cag PAI'nın bir parçası olan cag A geni tarafından kodlanan, aşırı antijenik bir proteindir (47). Cag A geni taşıyan Hp suşları, çok daha güçlü interlökin (IL)-8 yanıtı oluşturur ve cag A pozitif suşların varlığında gastrik mukoza inflamasyonu daha şiddetli olmaktadır (39). Bu geni taşıyan Hp suşları, bu geni taşımayanlara kıyasla peptik ülser ve mide karsinomu olgularıyla daha sık ilişkili bulunmaktadır (48).

Bütün Hp suşlarında bulunan vac A geni sitoplazma içi vakuollerin oluşumu ve epitel hücrelerinin apoptozunu doğrudan uyaran bir ekzotoksin olan vac A proteinini şifreler (49). Tüm Hp suşları vac A genine sahipse de, bunların sadece yarısı aktif sitotoksin salgılar (44). Cag A ve vac A proteinlerinin varlığı ve yokluğuna göre Hp iki tipe ayrılmaktadır. Tip I suşlar, cag A ve vac A proteinlerinin üretimini kodlayan cag A ve vac A genlerinin her ikisine

de sahipken, tip II suşlar bu proteinleri üretmemektedir. Tip I'in, duodenum ülseri ve aşırı inflamasyonla birlikteliğinin sık olduğu gösterilmiştir (3).

Hp'nin katalaz ve süperoksit dismutaz enzimleri, polimorfonükleer lökositlerce öldürülmeye karşı dayanıklılıkta etkindir (44). Gram (-) bakterilerin en önemli virülans faktörü, lipopolisakkarit yapısındaki endotoksinidir. Hp'nin lipopolisakkaritinin biyolojik aktivitesi düşük olduğundan bu özellik bakteriye uzun yaşam şansı tanıdığı gibi, neden olduğu enfeksiyonun da onlarca yıl sürüp gitmesine yol açmaktadır (3).

#### **2.2.4. Tanı**

Hp tanısında kullanılan yöntemler endoskopi gerektirip gerektirmediklerine göre invaziv ve non-invaziv testler olmak üzere 2'ye ayrılır (50).

##### **İnvaziv testler**

Üreaz testi

Histopatoloji

Kültür

PCR

##### **Non-invaziv testler**

Üre-nefes testi

Seroloji

Gaita antijen testi

#### **2.3. MAST HÜCRELERİ**

Mast hücreleri Paul Ehrlich tarafından, 1878 yılında büyük çaplı granüllerin farklı boyanma özelliğine dayanılarak tanımlanmıştır. Bu granüller, bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Mast hücrelerinin, bazofillerin dokularda yerleşik olan şekli olduğu düşünülmüştür. Her iki hücre türünün de kemik iliğindeki CD-34 (+) öncül hücrelerinden köken aldıkları görüşü yaygındır (51).

Mast hücrelerinin gelişimi, farklılaşması, çoğalması, adhezyonu, dokulara göçü, aktivasyonu ve canlılığını sürdürmesinde en etkili olan kemotaktik faktör kök hücre faktörüdür (Stem cell faktör: SCF) (52). SCF, hem çözünebilir bir büyüme faktörü olarak salınmakta hem de stromal hücrelerin yüzeyinde eksprese edilmektedir (53).

Mast hücreleri, şekli oval ile yuvarlak arası, çapı 20–30 µm, sitoplazması bazofilik salgı granülleriyle dolu olan bağ dokusu hücreleridir. Salgı granülleri 0,3–2,0 µm çapındadır. Bunların içi heterojen görünümlüdür ve histamin, proteoglikanlar gibi aracı ön oluşumları içeren, yumağa benzer belirgin bir içyapıya sahiptir. Bu granüller içerdikleri glikozaminoglikanların asid kökleri sebebiyle metakromatik olarak boyanırlar (54).

Mast hücreleri mineralize kemik, kıkırdak ve kornea gibi avasküler dokular hariç, tüm insan dokularında çok sayıda bulunmasına rağmen deri, üst ve alt solunum yolları mukozası, GİS'de olduğu gibi vücudun dışarı açılan boşluklarını kaplayan mukozalarda çok sayıda bulunur (53–55).

Birçok etken mast hücrelerinden mediatör salınmasını uyarır. Mast hücrelerinin uyarıya fizyolojik cevabı daha çok Ig E reseptörleri aracılığıyla olur (56). Mast hücreleri alerjik reaksiyonlarda Ig E yüzey reseptörlerinin çapraz bağlanmasıyla aktive olarak degranüle olur ve histamin, sitokin ve proteolitik enzimler gibi vazoaaktif, proinflamatuvar ve nosiseptiv mediatörlerin salınmasına neden olur (57). Ig E aracılı mast hücre cevabı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yanında parazitlere karşı savunma mekanizmasında da önemli rol oynamaktadır (56). Son yıllarda yapılan çalışmalar mast hücrelerinin Ig'lerin aracılığı olmadan da aktive olabileceğini göstermiştir. İnsan ve fare mast hücresindeki Toll-like reseptörlerin çeşitli bakteriyel, viral ve fungal molekülleri tanıyarak sitokin yapımını ve inflamatuvar cevabı uyardığı bildirilmiştir (58).

Mast hücreleri uyarıldıklarında hücre içindeki mediatörleri dışarıya salgılar. Salgılanış şekline göre mediatörler 3 grupta incelenmektedir:

1) Depolanan mediatörler: Histamin, heparin, proteoglikan, triptaz, kimaz, karboksipeptidaz

2) Depolanmayan mediatörler: Uyarıdan sonra de novo sentezlenen lipit mediatörlerdir. Trombosit aktive edici faktör (PAF), prostaglandin (PG) D<sub>2</sub>, lökotrien (LT)'ler, tromboksan.

3) Hem depolanan hem de de novo sentezlenenler: Bunlar arasında sitokinler bulunur. IL- 1, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 13, 16, 18, 25, tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$ , koloni uyarıcı faktör (CSF), granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), bazik fibroblast büyüme faktörü (b-FGF) ve sinir büyüme faktörü (59).

Hayvanlardaki mast hücresi, dokudaki yerleşimine göre iki sınıfa ayrılmıştır:

1) Mukozal mast hücreleri: Gastrointestinal mukoza, solunum yolu ve burun mukozasının lamina propriasında bulunur.

2) Bağ dokusu mast hücreleri: Deri, midenin muskularis propriası ve periton boşluğunda yer alır.

İnsanda mast hücre sınıflaması ise, serin proteaz içeriğine göre yapılmıştır. Triptaz içeren mast hücresi (MH<sub>T</sub>) mukozada bulunurken, triptaz ve kimaz içeren mast hücresi

topluluğu (MH<sub>TK</sub>) ise bağ dokusunda yer alır. MH<sub>TK</sub>, deri ve bağırsak submukozasında belirgin iken, MH<sub>T</sub> akciğer ve bağırsak mukozasında daha yoğun olarak bulunmaktadır (60).

### **2.3.1. Mast Hücresinin Fonksiyonları**

#### **2.3.1.1. Allerjik İnflamasyonda Mast Hücresini:**

Mast hücresini allerjide erken fazdaki klasik rolleri yanında geğ ve kronik evrelerde de önemli işleve sahiptir. Bu evrelerde mast hücresini, eozinofiller ve lenfositler gibi infiltre olmuş inflamatuvar hücresini, epitelyal hücresini, düz kas hücresini ve fibroblastlar gibi hücresini vasıtasıyla aktive olabilir ve bu hücresini etkileşebilirler. Aktive olmuş mast hücresini eozinofillerin kemotaksisi, aktivasyonu ve yaşamına yardım eden mediatörler salgırlar. Mast hücresini makrofajları, epitel hücresini, lenfosit ve eozinofiller için kemotaktik maddeler oluşturmaları konusunda uyarırlar ve IL-4 salınımı yoluyla Th2'nin gelişimini kontrol ederler (61).

#### **2.3.1.2. Yara İyileşmesini ve Fibroziste Mast Hücresini:**

Mast hücresinin normal dermiste yer alması, granüllerinde fibroblastları stimüle edici çok sayıda sitokini ve iyileşme süresince ekstrasellüler matriks oluşumuna katılan proteaz gibi enzimleri içermesi, kollajen sentezine önemli etkilerinin olması yara iyileşmesine katılımını gösterir niteliktedir. Yara iyileşmesinde etkili olan mediatörler histamin, heparin, TNF ve trombosit kaynaklı büyüme faktörüdür. İnsizyonların etrafındaki mast hücre sayısının başlangıçta azaldığı, ancak yara iyileşmesi ilerledikçe arttığı bildirilmektedir.

Tek başına fibrozise neden olmamakla birlikte, fibrozis ve kronik inflamasyonla seyreden birçok hastalıkta mast hücresinin artmış sayıda tespit edilmesi, aktif fibrozise katılımını düşündürmektedir. Bu olaya katılan en önemli mast hücresi mediatörleri heparin ve histamindir (62).

#### **2.3.1.3. Doğal Bağışıklıkta Mast hücresini:**

Mast hücresini dış çevre ile doğrudan bağlantısı olan deri, ince bağırsak mukoza ve submukoza, alveolar ve bronşiyal subepitelyal respiratuvar dokular ve burun mukozası gibi bakteri girişine en sık maruz kalan bölgelerde yoğunlaşmışlardır. Bu bölgelerde, kan damarlarına çok yakın yerleşim gösterirler ve damar geçirgenliğini ve efektör hücresini devreye girmesini düzenlerler. Hücum eden patojenle ilk karşılaşan ve etkileşime giren inflamatuvar hücre tiplerinden biridirler (60).



#### **2.3.1.4. Kazanılmış Bağışıklık ve Mast Hücreleri:**

Mast hücrelerinin kazanılmış bağışıklıktaki rolünün enfeksiyon ajanını tanıyan T hücrelerinden köken alan IL-3 aracılığıyla düzenlendiği gösterilmiştir (61). T hücrelerinin farklılaşması için gerekli IL-4 mast hücrelerinden salgılanmaktadır. Mast hücresi sitokinlerinin, B hücrelerinde Ig E yapımını uyardığı, mast hücrelerinin antijen işleyebilen ve sunabilen hücreler olarak da kazanılmış bağışıklıkta rol oynadığı bildirilmiştir (63).

#### **2.3.1.5. Anjiogeneziste Mast Hücreleri:**

Endotelial hücreleri etkileyen ve yeni damar oluşumunu stimüle eden trombosit kaynaklı büyüme faktörü-AB, vasküler endotelial hücre büyüme faktörü ve bFGF mast hücrelerinin angiogenez alanına toplanmasına neden olurlar. Angiogenez birçok basamaktan oluşan bir süreçtir ve bu süreçte in vivo kapiller endotelial hücrelerin migrasyonu önemlidir. Mast hücrelerinin etkisi de spesifik olarak bu hücreler üzerindedir. Bu olayda etkili mast hücre ürünleri heparin, TNF- $\alpha$  ve histamindir (62).

## **2.4. EOZİNOFİLLER**

Eozinofiller 12-15  $\mu$ m çapında iki loblu nükleusu olan ve eozin ile boyanan granüller içeren hücrelerdir (64). Eozinofiller, Ig G ve Ig A reseptörlerinin artmış fonksiyonelliği ile hazır hale getirilir (65).

Dokuya yerleşik eozinofiller kemik iliği, dalak, lenf nodları ve timus gibi hematopoietik ve lenfatik organlarda bulunmaktadırlar. Bununla beraber normal insan dokularının yapılan analizinde istirahat durumunda dokuya yerleşik eozinofil bulunan tek non-hematopoietik organın gastrointestinal kanal olduğu bilinmektedir (66). Gastrointestinal kanala eozinofil göçünün embriyolojik dönemde başladığı ve herhangi bir patoloji olmadan da diğer dokulara oranla daha fazla eozinofil bulunabildiği gösterilmiştir. Bunun tek istisnası normal koşullar altında eozinofil bulundurmayan özofagustur (67).

Eozinofiller; IL-3, IL-5 ve GM-CSF'nin etkisi altında kemik iliği içerisinde olgunlaşırlar. Bu süre yaklaşık 5 gündür ve sonra kana göç ederler. Dokular içine göç etmeden önce yaklaşık 18-24 saat periferik kanda dolaşırlar. Eozinofillerin büyük çoğunluğunun özellikle gastrointestinal kanal ve akciğerlerde bol bulunması, eozinofillerin mukozal yüzeylerin konakçı savunmasında rolü olabileceğini göstermektedir (68). Esas olarak IL-4 ve IL-13 olmak üzere immün düzenleyici sitokinler, endotel hücresinde vasküler hücre

adezyon molekülü-1 ekspresyonunu arttırarak ve bronşial epitel hücreleri ile fibroblastlar tarafından eotaksin ekspresyonunu arttırarak eozinofil göçünü destekler. Eozinofiller tarafından eksprese edilen doku faktörünün eozinofilin kan akımından endotele göçü için çok önemli bir mediyatör olduğu kabul edilmektedir (69).

Eozinofillerin sitoplazmalarında asidik boyalarla boyanan tipik granüller ve bu granüllerin içinde de işlevlerinde etkin rol oynayan 4 katyonik protein bulunur. Majör temel protein (MBP), eozinofil peroksidaz (EPO), eozinofil katyonik protein (ECP) ve eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN) olarak bilinen bu eozinofil granül proteinlerinin hepsi bazik yapıda olup güçlü sitotoksinlerdir (70).

Eozinofiller ayrıca proteolitik enzimler (elastaz, kollajenaz, Charcot-Leyden kristal proteini), lipid mediatörler (LT-B<sub>4</sub>, LT-C<sub>4</sub>, PAF, PG E<sub>1</sub>, PG E<sub>2</sub>), sitokinler (IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , transforming growth faktör beta, GM-CSF) ve reaktif oksijen metabolitleri (hidrojen peroksit, süperoksit radikal anyonları, hidroksi radikaller) üreterek dokudaki inflamasyona katkıda bulunurlar (9).

Eozinofiller, güçlü efektör fonksiyonu olan pro-inflamatuvar lökositlerdir. Helmintik parazitlerin yıkımı yararlı etkilerine bir örnek iken, inflamatuvar yanıt sırasında sebep oldukları doku hasarı şüphesiz yıkıcıdır. Birçok mekanizma değişik efektör fonksiyonları uyarır. Eozinofillerin tüm efektör fonksiyonları: degranülasyon ve/veya inflamatuvar mediatör sentezini tetikleyebilecek uyarıya karşı eozinofillerin duyarlılığının artması ile gerçekleşir. Eozinofillerin bu şekilde yönlendirilmesi IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinlerle sağlanır (71).

## **2.5. NÜKLEER FAKTÖR KAPPA B (NF- $\kappa$ B)**

NF- $\kappa$ B ilk olarak kemirici B lenfositlerindeki kappa hafif zincir geninin ekspresyonunun bir düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır. Fakat sonradan çok sayıda değişik hücrede de bulunmuştur (72). Memeli hücrelerinde NF- $\kappa$ B ailesinin üyesi olan beş protein saptanmıştır. Bunlar; Rel A (p65), Rel B, cRel, NF  $\kappa$ B1 (p50/p105) ve NF- $\kappa$ B2 (p52/p100) (73).

NF- $\kappa$ B ilk olarak p50/p65 heterodimeri olarak tanımlanmış, fakat daha sonra farklı NF- $\kappa$ B komplekslerinin homodimer ya da heterodimer formda olabildiği anlaşılmıştır (74). Farklı dimerlerin fonksiyonel etkinlikleri de birbirinden farklıdır. Bazı dimerler birbirinin tam tersi fonksiyon gösterebilmektedir. Örneğin; p50/p50 homodimerleri nükleusta bulunan

NF-κB bağlanma noktalarına bağlanmakta, ancak p50/Rel A formunun tersine inflamasyonda rol alan proteinlerin transkripsiyonunu engellemektedir (75). NF-κB bir uyarı olmadığı sürece sitoplazmada yer almakta ve bir inhibitör protein olan inhibitör kappa B (IκB) ile kompleks oluşturarak inaktif formda bulunmaktadır. Organizma bir uyarıya maruz kaldığında ise NF-κB ile IκB ayrılır ve NF-κB aktif hale geçer (76). Aktif olan NF-κB çekirdeğe girer ve apoptosis, hücre adezyonu, hücre proliferasyonu, doğuştan ve kazanılmış immün yanıtları, inflamasyon ve hücrel stres üzerinde etkili olan birçok genin ekspresyonunu başlatır (77).

Hücreleri uyaran ve NF-κB transkripsiyon faktörünü aktive eden sinyaller; bakteriyel ve viral ürünler, kanserojenler, sitokinler ve antioksidan radikaller olabilmektedir (78). NF-κB kronik inflamasyondaki önemli rolünü TNF-α, IL-1, IL-2, IL-12, IL-16, IL-18 ve INF-γ gibi sitokinlerin transkripsiyonunu artırarak yerine getirmektedir (79). Ekspresyonu artan bu sitokinlerin de NF-κB aktivasyonunu uyarmaları inflamasyonun kronik bir hal almasına ve şiddetinin artmasına neden olur (80). NF-κB onkogeneze de önemli rol oynamaktadır. Normal hücrelerde NF-κB aktivitesi apoptozis inhibitörlerinin ekspresyonunu artırarak hücreyi apoptozise karşı korumaktadır. Ancak uygunsuz ve sürekli NF-κB aktivitesi kanser hücrelerinin yaşam süresini uzatarak tümör oluşumuna neden olur, tümörün progresyonunu hızlandırır (75). Tümör hücrelerinde NF-κB aktivasyonu normal bitişik dokularla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (81).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2010 – Mart 2010 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

#### Hasta Seçimi

Epigastrik bölgeye lokalize dispeptik yakınmaları olan ve başvurduğu doktor tarafından üst GİS endoskopisi istenen hastalar endoskopi ünitesinde işlem öncesi Roma III kriterlerine (20) göre değerlendirilerek, en az altı ay önce başlamış ve son üç aydır devam eden epigastrik ağrı ve epigastrik yanması olan 18-65 yaş arası 60 hasta çalışmaya alındı. Hastalar yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi ve kabul eden hastalara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" imzalatıldı. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri tablo V'de verilmiştir.

Tablo V: Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri

<p><b><u>Çalışmaya alınma kriterleri</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Epigastrik ağrı sendromlu hastalar</li><li>• 18-65 yaş</li></ul>
<p><b><u>Çalışmadan dışlama kriterleri</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş &lt;18 veya &gt;65</li><li>• Gebelik</li><li>• Steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı</li><li>• Sistemik infeksiyon bulunması</li><li>• Gastroözofajiyal reflü hastalığı, malignite, peptik ülser hastalığı</li><li>• Büyük abdominal veya mide cerrahisi geçirme öyküsü</li><li>• Son bir ay içerisinde Helikobakter piloriye etkili ilaç kullanımı</li><li>• Alarm semptomları olması ( istemsiz kilo kaybı, disfaji, tekrarlayan kusma, hematemez, melena, palpabl kitle, anemi, lenfadenopati, ailede Gİ kanser öyküsü)</li></ul>

Hastalara sözel olarak yöneltilen sorularla Glasgow dispepsi şiddeti skorlaması gerçekleştirildi (Tablo VI). Glasgow dispepsi şiddeti skoru bu tablodaki sekiz parametrenin puanları toplanarak hesaplanır ve skor puanı ne kadar yüksekse, dispepsi şiddetinin de o kadar fazla olduğu kabul edilir.

TabloVI:Glasgow dispepsi şiddeti skorlamasında semptomların sözel olarak değerlendirilmesi

1. Geçmiş 6 ayda hangi sıklıkta midede ağrı ya da rahatsızlık hissiniz oldu?

- Hiç.....  0  
Sadece 1 veya 2 gün.....  1  
Yaklaşık olarak ayda 1 gün.....  2  
Yaklaşık olarak haftada 1 gün.....  3  
Yaklaşık olarak bu sürenin %50'sinde.....  4  
Hemen hemen hergün.....  5

2. Midede ağrı ya da rahatsızlık hissi yemek yemek,uyumak veya sosyal faaliyetler gibi normal aktiviteleri etkiliyor mu?

- Hiç etkilemiyor.....  0  
Bazen etkiliyor.....  1  
Düzenli olarak etkiliyor.....  2

3. Son 6 ayda midede ağrı ya da rahatsızlık hissi yüzünden kaç gün işinizi yapamadınız ve istirahat etmek zorunda kaldınız?

- Hiç.....  0  
1- 7 gün.....  1  
> 7 gün.....  2

4. Son 6 ayda midede ağrı ya da rahatsızlık hissi nedeniyle hangi sıklıkta doktora başvurduunuz?

- Hiç.....  0  
1kez.....  1  
> = 2 kez.....  2

5. Son 6 ayda midede ağrı ya da rahatsızlık hissi nedeniyle hangi sıklıkta bir acil servise veya acil bakım kliniğine başvurduunuz?

- Hiç.....  0  
1kez.....  1  
> = 2 kez.....  2

6. Son 6 ayda midede ağrı ya da rahatsızlık hissi için kaç kez tetkik yaptırdınız?

- Hiç.....  0  
1kez.....  1  
> = 2 kez.....  2

7. Son 6 ayda hangi sıklıkta kendi kendinize ilaç kullandınız?

- Hiç.....  0  
Haftada birden az.....  1  
Haftada birden fazla.....  2

8. Son 6 ayda ne kadar süre bir doktor tarafından yazılan ilaçları kullandınız?

- Hiç.....  0  
1 ay veya daha az.....  1  
1- 3 ay.....  2  
3 aydan fazla.....  3

## **Üst GİS Endoskopisi**

Üst GİS endoskopisi Pentax marka EG 2940 tipi fiberoptik video endoskop ile tarafımdan gerçekleştirilmiştir. Endoskopik görünüm normal, antral gastrit ve pangastrit olarak değerlendirildi. Histopatolojik inceleme için antrumdan 2 adet biyopsi alındı. Alınan biyopsi materyalleri ilgili patoloji uzmanına formol korumasında ulaştırıldı.

## **Patolojik inceleme**

Biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesi aynı patalog tarafından, hasta ile ilgili endoskopik tanı ve semptom skorundan kör olarak gerçekleştirildi. Alınan biyopsi örnekleri % 10'luk tamponlu formalin ile fiksasyon sonrası rutin takibe alındı. Daha sonra parafin bloklara gömülen örneklerden 4µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitlere hematoksilin-Eozin (H-E) , Giemsa ve Alcian Blue boyaları uygulanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Değerlendirmede Sydney kriterlerine göre; kronik inflamasyon, aktivite, atrofi, intestinal metaplazi ve Hp parametreleri kullanıldı (Tablo VII). Ayrıca H-E boyalı preparatlarda en yoğun eozinofil bulunan (hot-spot) üç büyük büyütme alanında (BBA, x40) toplam eozinofil sayısı kaydedildi. Toluidine Blue ile boyalı kesitlerde yine en yoğun mast hücresi bulunan üç BBA'daki toplam mast hücre sayısı kaydedildi. Ayrıca parafin bloklardan (+) yüklü lamlara alınan 4µm kalınlığındaki kesitlere immünohistokimyasal yöntemle NF-κβ (p50 subunit) boyası uygulandı. İmmunhistokimyasal inceleme için seçilen tüm parafin bloklardan, poli-L-Lizin kaplı lamlara (MicroSlides Snowcoat X-tra, Surgipath, Richmond, IL, USA), 4µm kalınlığında kesitler alındı.

- 1- Poly-L-lysin kaplı lama alınan kesitler bir gece 37 derecelik etüvde bekletildi.
- 2- 30 dakika 56 derecelik etüvde bulunan ksilolde, 15 dakika oda sıcaklığındaki ksilolde deparafinize edildi.
- 3- Azalan oranlarda alkol serilerinde rehidrate edildi.
- 4- Kesitler önceden hazırlanmış olan pH:7,2 olan phosphate-bufferd-saline (PBS) solüsyonunda beş dakika bekletildi.
- 5- Endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilebilmesi için, kesitlere %3'lük hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) damlatılarak beş dakika bekletildi.
- 6- Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkandı.
- 7- Sitrat Buffer (ph:6,0) solüsyon dolu kaplara yerleştirilerek mikrodalga fırında 750 watt'da beş dakika, 500 watt'da 2x5 dakika süre ile inkübasyon işlemi yapıldı. Böylece antijenin açığa çıkarılması sağlandı.

- 8- Kaynatmadan sonra kesitler oda ısısında soğumaya bırakıldı.
- 9- Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkandı ve kurulandı.
- 10- Herbir kesitin üzerine primer antikor solüsyonları;
  - NF- $\kappa$ B ( Neomarkers Fremont, CA, Kod no: RB-1648-P1) 1/200 dilüsyonda dokuyu tamamen örtecek şekilde damlatıldı ve bir saat bekletildi.
- 11- Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkanarak bağlanmış antikorlar uzaklaştırıldı.
- 12- Biotine bağlayıcı sekonder antikor eklendi ve 10 dakika bekletildi.
- 13- Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkandı ve kurulandı.
- 14- Kesitlere Streptovidin Peroksidaz solüsyonu damlatılarak 10 dakika beklendi.
- 15- Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkandı.
- 16- Renk verecek görüntüyü sağlamak amacı ile Diaminobenzidin tetraklorid (DAB), damlatıldı ve kahverengi renk gözlenene kadar bekletildi.
- 17- Çeşme suyunda beş dakika yıkandı.
- 18- Zemin boyanması için kesitlere hematoksilin ile zıt boyama yapıldı.
- 19- Çeşme suyunda beş dakika yıkandı.
- 20- Dehidratasyon için kesitler sırası ile yükselen oranlarda alkol serilerinden geçirildi ve ksilolde saydamlaştırma sonrası balsam ile kaplandı.

İmmunhistokimyasal boyamada, internal pozitif kontrol yanısıra, pozitif boyandığı bilinen çeşitli doku örnekleri pozitif kontrol olarak kullanıldı. Negatif kontrol için primer antikor aşaması atlanarak boyamaya devam edildi.

Değerlendirmede en yoğun boyanma gösteren 10 alan değerlendirilerek boyanma yoğunluğu ve şiddetine göre semikantitatif olarak; 0: Boyanma yok, + : zayıf ve fokal boyanma, ++ : orta derecede boyanma, +++ : güçlü diffüz boyanma şeklinde skorlama yapıldı.

Tablo VII: Mide biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesinde Sydney sistemine göre 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 az) →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



## İstatistiksel değerlendirme

Verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde, ortalaması alınan ve parametrik olmayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis varyans analizi; eozinofil sayısı, mast hücre sayısı ve dispepsi skorları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi; inflamasyon, aktivasyon, atrofi ve intestinal metaplazi ile mast hücre sayısı ve eozinofil sayısı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Kendall korelasyon analizi; non- parametrik değerlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi.

Tüm analizler SPSS 13.0 for Windows istatistik programında yapıldı ve  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Roma III tanı kriterlerine göre epigastrik ağrı sendromu bulunan toplam 60 hastanın 38'i (%63,3) kadın, 22'si (%36,7) erkek olup yaş ortalaması  $39 \pm 13$  idi. Hastalar endoskopik görünümüne göre normal, antral gastrit ve pangastrit olarak değerlendirildi (Tablo VIII).

Tablo VIII: Hastaların endoskopik tanıya göre dağılımı

Endoskopik tanı	n	%
Normal	10	16,7
Antral gastrit	14	23,3
Pangastrit	36	60,0
Toplam	60	100,0

Endoskopik görünüme göre antral gastrit ve pangastrit olarak değerlendirilen hastalarda eozinofil ve mast hücre sayısı normal değerlendirilenlere göre artmıştı. Dispepsi skoru ise normal olarak değerlendirilen hastalarda antral gastrit ve pangastritli hastalardan daha yüksek bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ) (Tablo IX).

Tablo IX: Endoskopik tanıya göre dispepsi skoru, eozinofil ve mast hücre sayıları

	Normal	Antral gastrit	Pangastrit	P değeri
Eozinofil sayısı	44,7 ± 21,1	62,4 ± 48,2	68,8 ± 43,7	0.283
Mast hücre sayısı	10,2 ± 5,8	12,7 ± 8,0	16,0 ± 9,7	0.146
Dispepsi skoru	11,6 ± 3,1	9,5 ± 3,3	10,8 ± 3,3	0.267

Patolojik tanılarına göre hastalar 5 grupta toplandı (Tablo X ).

Tablo X: Hastaların patolojik tanıya göre dağılımları

Patolojik tanı	N	%
Normal	2	3,3
Kronik gastrit	13	21,7
Kronik aktif gastrit	34	56,7
İntestinal metaplazi	6	10,0
Kronik atrofik gastrit	5	8,3
Toplam	60	100

Patolojik tanılarına göre eozinofil sayısı intestinal metaplazi görülen grupta, mast hücre sayısı ise kronik aktif gastrit ve atrofik gastrit görülen grupta daha fazla bulundu. Dispepsi skorları ise birbirine yakındı. Ancak patolojik tanıların dispepsi skoru, eozinofil ve mast hücre sayıları ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo XI ).

TabloXI: Patolojik tanılarına göre dispepsi skoru, eozinofil ve mast hücre sayıları

	Normal	Kronik gastrit	Kronik aktif gastrit	İntestinal metaplazi	Kronik atrofik gastrit	p
Eozinofil sayısı	41,0 ± 48,0	38,4 ± 20,4	68,3 ± 45,2	93,0 ± 29,8	66,8 ± 52,8	0.068
Mast hücre sayısı	11,0 ± 9,8	8,6 ± 5,6	16,1 ± 9,9	15,1 ± 5,3	16,8 ± 7,9	0.111
Dispepsi skoru	11,5 ± 0,7	10,1 ± 3,5	10,6 ± 3,2	11,5 ± 2,3	10,6 ± 5,30	0.940

Hastaların sadece yedisinde Hp(-) tespit edilmiş olup, yedi hastada atrofi ve yedi hastada da intestinal metaplazi tespit edilmiştir (Tablo XII).

Tablo XII: Biyopsi örneklerinin Sydney sistemine göre histopatolojik evrelemede yer alan parametrelerin dördümlü skala değerleri

	Hp		İnflamasyon		Aktivasyon		İntestinal metaplazi		Atrofi	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Yok	7	(11,7)	2	(3,3)	15	(25,0)	53	(88,3)	53	(88,3)
Hafif	35	(58,3)	21	(35,0)	32	(53,3)	2	(3,3)	6	(10,0)
Orta	14	(23,3)	31	(51,7)	12	(20,0)	5	(8,3)	1	(1,7)
Şiddetli	4	(6,7)	6	(10,0)	1	(1,7)	-	-	-	-
Toplam	60	(100)	60	(100)	60	(100)	60	(100)	60	(100)

Dispepsi skoru ile mast hücre sayısı arasında olumsuz yönde, zayıf düzeyde anlamlı olmayan ilişki gözlenmiştir (r: -0.158, p: 0.093). Dispepsi skoru ile eozinofil sayısı arasında da olumsuz yönde, zayıf düzeyde anlamlı olmayan ilişki gözlenmiştir (r: -0.119, p: 0.197). Dispepsi skoru ile NF-κB yoğunluğu arasında da olumsuz yönde, zayıf düzeyde anlamlı olmayan ilişki gözlenmiştir (r: -0.155, p: 0.139).

Dispepsi skoru ile inflamasyon şiddeti arasında olumsuz yönde, zayıf düzeyde anlamlı olmayan bir ilişki gözlendi (r: -0.055, p: 0.604). Dispepsi skoru ile aktivasyon şiddeti, atrofi ve intestinal metaplazi arasında olumlu yönde, zayıf düzeyde anlamlı olmayan ilişki gözlendi (sırasıyla (r: 0.013, p: 0.904) (r: 0.034, p: 0.755) (r: 0.008, p: 0.945)).

Hp yoğunluğu artışıyla, dispepsi skorunda azalma görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.242) (Tablo: XIII).

Tablo XIII: Dispepsi skoru ile Hp yoğunluğu arasındaki ilişki

	Hp				p
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Dispepsi skoru Ortalama ± SD	12,71 ± 2,92	10,69 ± 3,41	10,14 ± 3,15	8,75 ± 2,36	0.242

Hp yoğunluğu arttıkça mast hücre sayısı ve eozinofil sayısında artış gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla r: 0.277, p: 0.032, r: 0.261, p: 0.044) (Tablo XIV). Hp yoğunluğunun şiddetli görüldüğü grupta mast hücre ve eozinofil sayılarında bir miktar düşüş tespit edildi. Bunu da Hp yoğunluğu şiddetli olan gruptaki hasta sayımızın azlığına bağlıyoruz.

Tablo XIV: Hp yoğunluğu ile mast hücre ve eozinofil hücre sayısı arasındaki ilişki

	Hp				p
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Mast hücre Ortalama ± SD	10,57 ± 5,38	12,77 ± 7,28	19,78 ± 12,49	15,25 ± 6,99	0.032
Eozinofil Ortalama ± SD	42,28 ± 29,39	59,17 ± 35,05	80,64 ± 56,81	75,75 ± 52,14	0.044

Patolojik tanımlar ile Hp yoğunluğu karşılaştırıldığında, Hp yoğunluğu hafif ve orta derecede olan hasta grubunun çoğunluğunu kronik aktif gastrit oluşturmaktaydı. Hp yoğunluğu ile gastrit şiddeti arasında anlamlı bir ilişki vardı (p: 0,019). Hastalarımızda Hp yoğunluğu arttıkça inflamasyon ve aktivasyon şiddetinde artış gözledik. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p: 0.001, p: 0.014). İntestinal metaplazi ve atrofi arasında ise bir ilişki tespit etmedik (sırasıyla p:0.863, p: 0.885).

Mast hücre sayısı ile inflamasyon şiddeti arasında olumlu yönde, orta düzeyde anlamlı ilişki gözledik (r: 0.457, p: 0.000) (Tablo XV-XVI) Mast hücre sayısı ile aktivasyon şiddeti arasında olumlu yönde, orta düzeyde anlamlı ilişki gözledik (r: 0.396, p: 0.000). Atrofi ve intestinal metaplazi ile mast hücre sayısı arasındaki ilişki anlamsızdı (sırasıyla r: 0.118, p: 0.278, r: 0.153, p: 0.159).

Tablo XV: Mast hücre sayısı ile inflamasyon şiddeti arasındaki ilişki

	İnflamasyon				p
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Mast hücre Ortalama ± SD	11,00 ± 9,89	8,14 ± 4,32	17,25 ± 8,08	21,83 ± 13,29	0.000

Tablo XVI: Mast hücre sayısı ile aktivasyon şiddeti arasındaki ilişki

	Aktivasyon				p
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Mast hücre Ortalama ± SD	8,93 ± 5,88	13,96 ± 8,00	21,91 ± 10,25	15,00 ± 0,00	0.000

Eozinofil sayısı ile inflamasyon şiddeti, aktivasyon şiddeti ve intestinal metaplazi arasında olumlu yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözledik (sırasıyla r: 0.313, p: 0.002, r: 0.245, p: 0.016, r: 0.290, p: 0.006) (Tablo XVII-XVIII-XIX). Eozinofil sayısı ile atrofi arasında anlamlı bir ilişki yoktu (r: 0.059, p: 0.581).

Tablo XVII: Eozinofil hücre sayısı ile inflamasyon şiddeti arasındaki ilişki

	İnflamasyon				p
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Eozinofil Ortalama ± SD	41,00 ± 48,08	42,90 ± 22,89	69,45 ± 38,79	110,50 ± 68,41	0.002

Tablo XVIII: Eozinofil hücre sayısı ile aktivasyon şiddeti arasındaki ilişki

	Aktivasyon				p
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Eozinofil Ortalama ± SD	38,80 ± 22,90	66,71 ± 37,91	86,91 ± 58,03	39,00 ± 0,00	0.016

Tablo XIX: Eozinofil hücre sayısı ile intestinal metaplazi arasındaki ilişki

	İntestinal metaplazi				p
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Eozinofil Ortalama ± SD	57,79 ± 39,49	84,00 ± 50,91	113,60 ± 41,27	-	0.006

NF- κB yoğunluğu ile Hp yoğunluğu, inflamasyon şiddeti, aktivasyon şiddeti, intestinal metaplazi, atrofi ve patolojik tanılar arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0.05).

## 5. TARTIŞMA

Midede mukozal değişiklik saptanmayan hastalarda dispepsinin yapısal bir bozukluktan çok fonksiyonel bir bozukluğa sekonder olduğu düşünülür ve bu tabloya FD adı verilir (82). Toplumda çok sık rastlanması ve hekime başvurunun başlıca sebeplerinden biri olması nedeniyle önemli bir klinik problemdir.

Batı ülkelerinde dispepsinin erişkinler arasındaki tahmini prevalansı %10–20 arasında iken genel olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde poliklinik başvurularının %5'ini oluşturmaktadır. Bu hastalar için endoskopi de dahil olmak üzere yapılan tetkikler ve kullanılan ilaçlar düşünüldüğünde dispepsinin toplumsal önemi ve ekonomik maliyeti tahmin edilebilir. FD tüm dispepsi olgularının muhtemelen %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır (21). Kabul edilen bir görüş pek çok fonksiyonel gastrointestinal bozukluğun kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğüdür (83).

Bizim çalışmamızda FD hasta grubuna dahil edilen olguların %63'ü (n:38) kadın iken, %37'si (n:22) erkekti. Olgu sayımızın az olması nedeniyle tüm toplumu yansıtacak bir veri olmamakla birlikte, çalışmamızın sonucu FD'nin kadınlarda daha sık görüldüğü görüşünü desteklemektedir. FD'nin patofizyolojisi iyi bilinmemekte ve fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların bir parçasını oluşturduğu düşünülmektedir (21).

Dispeptik semptomların oluşumunda mide mukozasındaki inflamasyonun rolünü araştıran çalışmalar büyük oranda Hp ile ilişkili prevalans ve eradikasyon çalışmalarıdır. 2003 yılında yapılan Hp prevalans araştırmasında mide yakınması olan kadınların %80'i, erkeklerin ise %86'sı Hp ile enfekte iken, yakınması olmayan erkek ve kadınlarda bu oran %83 olarak saptanmıştır (19). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz Hp (+)'liği %88 olarak bu çalışmayla uyum göstermektedir.

FD patofizyolojisinde öne sürülen mekanizmalardan biri Hp gastritidir (20). Hp mide mukozasında bir inflamasyona neden olmakta ve bu inflamatuvar yanıt semptom oluşumunda rol oynayabilmektedir. Hp ile enfekte olan ve olmayan FD hastalarında endoskopik ve histolojik bulguların karşılaştırıldığı çalışmada, Hp ile enfekte olan hasta grubunda gastrit skorları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (84). Roma III kriterlerine göre FD tanısı alan hastalarda gastrik inflamasyonun özelliklerini araştıran bir tez çalışmasında Hp ile gastrit şiddeti arasındaki ilişkiye bakıldığında Hp yoğunluğu ile nötrofil aktivitesi ve kronik inflamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (85).

Biz de çalışmamızda Hp yoğunluğu ile inflamasyon ve aktivasyon derecesi arasında anlamlı olarak ilişki bulduk ( $p<0,05$ ). Yani Hp (+)'liği arttıkça aktivasyon şiddeti de artmakta, yine Hp (+)'liği arttıkça inflamasyon şiddeti de artmaktadır. Bu sonuç, Hp yoğunluğunun gastrit skorları ile yakından ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların sonucu ile benzerdir (86, 87). Pereira-Lima JG ve ark. (88) 103 FD'li hasta ile 42 kontrol grubunu gastrit, Hp varlığı ve hastalık aktivitesi açısından değerlendirmişler. Hp, FD grubunda %62 (+) saptanırken, kontrol grubunda %55 olguda (+) saptanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. FD'nin tek başına Hp gastriti ile ilişkilendirilemeyeceği sonucuna varılmıştır. Birkaç çalışmada histolojik gastritin şiddeti ile semptomların şiddeti arasındaki ilişkinin araştırılmasında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Joshi ve ark. (89) ile Pereira ve ark. (88)'nin çalışmasında histolojik gastritin şiddeti ile semptom şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır. Hp ile FD arasında ilişki olup olmadığının değerlendirmesinde en uygun yol, hastalarda eradikasyon tedavisi sonrası semptomatik yanıt ve gastritte iyileşmenin değerlendirilmesidir (20). Bu konuyla ilgili çalışmalarda birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (34,90–92). Son zamanlarda yapılmış çalışmaların meta-analizlerinde eradikasyon tedavisinin plaseboya göre küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı derecede klinik yarar sağladığı sonucuna varılmıştır (93, 94). Okçu ve ark. (95) dispeptik yakınmalar ile başvuran 100 olguluk çalışmalarında Hp ile dispepsi semptomları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir.

Olgularımızda Hp yoğunluğu ile dispepsi skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hoffman ve ark. (96) tarafından tıp öğrencileri arasında yapılan dispeptik semptomların Hp ile bağımlı olup olmadığının araştırıldığı çalışmada FD'li hastalarda Hp varlığı veya yokluğu ile dispepsi skoru karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda dispepsi skoru ile Hp varlığı ve yokluğu arasında bir ilişki olmadığını vurgulamışlardır. Yapılan bir çalışmada Hp sayısı ile dispepsi skoru arasında bir uyum saptamamışlar, ancak histolojik grade ile dispepsi skoru arasında negatif bir ilişki tespit etmişlerdir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak kronik inflamasyon şiddeti arttıkça dispepsi skorunun azaldığını, yine akut inflamasyon şiddeti arttığında dispepsi skorunun azaldığını bildirmişlerdir. İnfamasyonun artması ve ilerlemesi ile dispepsi skorunun azaldığı görülmektedir. Bunun nedenini de inflamasyonun düşük dereceli evresinde irritasyonuna yol açılan afferent reseptörler, inflamasyonun ilerlemesiyle uyarılabilir özelliklerini kaybedip tolerans geliştirmiş olabilirler diye açıklamışlardır (97). Joshi ve ark. (89) Hp sayısı ve gastrit

dereceleri ile semptom skorlarını karşılaştırdıkları çalışmada histolojik derecelendirme ile dispepsi skoru arasında bir korelasyon olmadığı sonucuna varmışlardır. Okçu ve ark. (95) çalışmalarında semptomlarla histolojik tanımlar arasındaki ilişkiyi incelemişler ve semptomlar ile histolojik bulgular arasında önemli bir ilişki tespit etmemişlerdir. Biz de çalışmamızda inflamasyonla dispepsi skoru arasında olumsuz yönde, anlamlı olmayan bir ilişki tespit ettik. Aktivasyon ile dispepsi skoru arasında ise olumlu yönde, anlamlı olmayan bir ilişki vardı.

Mast hücreleri kemik iliğinden kaynaklanan bir inflamatuvar hücre grubudur. Bu hücreler sadece inflamasyon olan dokuda bulunmazlar, aynı zamanda oluşabilecek bir hasarlanma ya da inflamasyona hazırlık açısından normal dokularda da bulunurlar. İnflamasyonun başlangıç aşamasında değişik mediatörler ve sitokinler salgıladıklarından dolayı proinflamatuvar hücreler olarak değerlendirilmişlerdir. Gastrik mukozadaki mast hücrelerinin stoplazmalarında bulunan histamin, stimülasyona bağlı olarak hızlıca salınır. Histamin, PD D2 ve LT'ler vazodilatasyonu ve damar geçirgenliğinde artışı indükler, bu da ödemle sonuçlanır. Böylece mast hücresi mediatörleri akut inflamatuvar reaksiyonda yer alırlar (98). Mast hücreleri polimorflar yanı sıra mononükleer hücrelerin aktivasyonundan da sorumludur. Nakajima ve ark. (99)'nın yaptığı çalışmada mast hücre yoğunluğu artışının polimorfonükleer ve mononükleer hücre yoğunluğu ile orantılı bulunmuştur. Aktif Hp (+) gastritlerde mukozadaki mast hücrelerinin nötrofillerin ve lenfositlerin toplanmasında aktif bir rol aldığı düşünülmüştür.

Yaptığımız çalışmada Hp yoğunluğu ile birlikte mast hücre sayısı arasında korelasyon gözlemledik. Hp yoğunluğu arttıkça mast hücre sayısı da artış göstermekteydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). İnflamasyon ve aktivasyon şiddeti ile mast hücre sayısı arasında da anlamlı ilişki vardı ( $p:0,000$ ). Kayaselçuk ve ark. (100) yaptıkları çalışmada antrum ve korpusda gastrit şiddeti, Hp yükü ve mast hücre yoğunluğu arasındaki ilişkiyi araştırmış, Hp (+) grupta Hp (-) gruba göre mast hücre yoğunluğunun anlamlı derecede artmış olduğu ve ayrıca mast hücre dağılımının artmış inflamasyon ve aktivite ile korele olduğu sonucuna varmışlardır. Dağlı ve ark. (101) Hp yoğunluğunun artışı ile mast hücre sayısında artış gözlemişler, Hp(+) olgularda mast hücre sayısının Hp(-) olgulardan daha fazla sayıda olduğunu, bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Buradan da mast hücrelerinin Hp ilişkili gastritte sayılarının arttığını ve Hp yoğunluğuyla ilişkili olduğu yargısına varmışlardır. Bir başka çalışmada (102) mast hücre yoğunluğunun Hp (+) gastritli olgularda Hp(-) gastritli olgulara oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca mast hücre



yoğunluğunun inflamasyonun şiddeti ile arttığı görülmüştür. Nakajima ve ark. (99)'nın çalışmasında mast hücre yoğunluğunun gastritli mide mukoza örneklerinde gastritli olmayanlara oranla ve Hp(+) peptik ülserli antrum mukoza örneklerinde diğer gastritli örneklerden daha yüksek yoğunlukta olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Hp ile infekte gastritlerde veya peptik ülser hastalarında artmış olan mast hücre sayısında Hp eradikasyon tedavisinden sonra belirgin olarak azalma görülmüştür. Ancak Müezzinoğlu ve ark. (103)'nin çalışmasında ise Hp(+) ve Hp(-) kronik gastrit olgularında mast hücre sayıları arasında anlamlı fark olmadığı gibi Hp yoğunluğu ile mast hücre artışı arasında ilişkili bulunmamıştır. Bu sonucu da olguların önceden Hp enfeksiyonu geçirmiş olmaları veya hayvan çalışmalarında gösterilen gıda alerjisi durumlarında mast hücre artışı ile açıklamışlardır.

Çalışmamızda dispepsi skoru ile mast hücre sayısı arasında ters yönde bir ilişki tespit ettik, bu ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0,05$ ). Hall ve ark. (104) ise yaptıkları çalışmada Hp(+) ve Hp(-) olan FD'li hastalarda mast hücre artışını göstermişler, ancak bu artışın inflamasyondan bağımsız, semptom varlığında meydana geldiğini belirtmişlerdir.

Eozinofiller, birçok hastalığın patogenezinde rol oynayan inflamatuvar hücrelerdir. Gastrointestinal kanaldaki eozinofil yoğunluğunun diğer dokulara göre yüksek olduğu bilinmektedir (105). Bu yoğunluğun korunmasında gastrointestinal kanaldan salgılanan eotaksin ve eozinofillerin doku ömrünü uzatan IL-5 etkilidir (106). Pek çok barsak hastalığında eozinofillerin rolü olduğu düşünülmektedir. Çölyak hastalığında lamina propriada eozinofillerin baskın şekilde infiltre olduğu gösterilmiştir ve barsak lümeni ve dokuda ECP salınımı ile eozinofillerin aktive olduğu düşünülür (107). Eozinofil aktivasyonu, Th-2 hücrelerinin bir fonksiyonudur. Hp kökenli gastritlerde ise Th-1 aktivasyonu rol oynamaktadır (108). Buna rağmen Hp ile enfekte mukozada diğer inflamatuvar hücrelerin yanısıra eozinofillerin de arttığı bilinmektedir (109). Eozinofil artışının yalnızca bir sonuç olmadığı, toksik katyonik proteinlerin salınımı yoluyla kronik Hp gastritindeki inflamatuvar değişikliklerden de sorumlu olduğu ve Hp eradikasyonundan sonraki bir yıl daha yoğun olarak izlenebileceği bildirilmektedir (110).

Eozinofiller kronik gastritin patogenezinde önemli rol oynuyor olabilirler. Çünkü Hp'ye karşı olan sistemik humoral yanıtın bir parçası olarak hem serum Ig A ve Ig G seviyeleri yükselmiştir, hem de lokal humoral cevabın içinde mide sıvısında Hp'ye spesifik Ig A ve Ig M konsantrasyonları yükselmiştir (111). Bunun da ötesinde, Ig A eozinofilik degranülasyon için bütün Ig'ler içinde en güçlü uyarıcı sağlamaktadır (112).

Aydemir ve ark. (113) dispeptik yakınmaları olan 44 Hp(+) ve 20 Hp(-) hastanın mide biyopsilerinde eozinofil infiltrasyonuna, mide sıvısı ve serumda ECP seviyelerine bakmışlar, gastrik mukozadaki eozinofil infiltrasyonu ve gastrik sıvıdaki ECP düzeylerinin Hp ile enfekte vakalarda belirgin olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ancak gastrik ülseri olan ve olmayanlar arasında gastrik mukozal eozinofilik infiltrasyon, gastrik sıvı ECP düzeyi ve serum ECP düzeyleri arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Bu sonuçlar kronik gastritte inflamatuvar değişikliklerde eozinofil ve eozinofil kökenli ECP'nin rolünü desteklese de, bu iki faktörün gastrik ülser hastalığı gelişiminde yer almadığını düşünmüşlerdir. Ojetti ve ark (114) Hp ile enfekte olan ve olmayan idyopatik kronik ürtikerli hastalarda serum/gastrik sıvı ECP düzeyleri ve gastrik mukozal eozinofilik infiltrasyonun Hp eradikasyonundan sonraki değişikliğini değerlendirmişler. Sonuçta Hp enfeksiyonunun sadece gastrik sıvıdaki ECP'yi ve idyopatik kronik ürtiker hastalarında eozinofil infiltrasyonunu etkilediğini göstermişlerdir

McGovern ve ark. (110) Hp ile enfekte gastrik mukoza, normal antral gastrik mukoza, Menetrier hastalığı biyopsileri ve nonspesifik gastrit örneklerini eozinofil infiltrasyonu ve degranülasyonu açısından değerlendirmişler. Hp ile enfekte gastrik mukozada eozinofil infiltrasyonu ve degranülasyonunun anlamlı olarak daha fazla olduğunu, eozinofil sayısının da kronik gastritin derecesi ile ilişkili olduğunu bulmuşlar. Çalışmalarında elde ettikleri sonuçları artmış eozinofil degranülasyonunun Hp kolonizasyonuna bir yanıt olarak geliştiğini desteklemektedir diye yorumlamışlardır.

Başka bir çalışmada Moorchung ve ark. (115) eozinofilik infiltrasyonun Hp yoğunluğuyla ilişkili olduğunu belirtmişler, kronik gastrit şiddetinin de eozinofil sayısı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak birçok çalışmanın tersine bu çalışmada mast hücrelerinin önemli bir rol oynamadığı rapor edilmiştir. Yine buna benzer bir şekilde Yamaoka ve ark. (116) Hp ile ilişkili eozinofil sayısında belirgin artışa rağmen, mast hücrelerinde böyle bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada biz de Hp yoğunluğu ile eozinofil sayısı arasında ilişki olduğunu tespit ettik. Hp yoğunluğu arttıkça eozinofil sayısı da artış göstermekteydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). İnflamasyon ve aktivasyon ile eozinofil sayısı arasında da anlamlı ilişki vardı ( $p<0,05$ ).

NF- $\kappa$ B barsakta inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynar ve Hp pek çok proinflamatuvar proteinin düzenlenmesiyle akut ve kronik inflamasyonu ortaya çıkaran bu

transkripsiyon faktörünü aktive eder (117). NF-κB bağışıklık ve inflamatuvar yanıtlarda yer alan çok sayıda genin ekspresyonunu düzenler (118).

Yapılan bir çalışmada araştırmacılar histolojik olarak inflamasyonsuz mukoza ve Hp ile ilişkili gastritte antrumda NF-κB ekspresyon ve aktivasyonunu incelemişler. Ayrıca gastritin şiddetini histopatolojik olarak sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılan Sydney skoru ile NF-κB aktivitesinin olası korelasyonunu da araştırmışlardır. Çalışma sonunda antrumda NF-κB aktivasyonunun nötrofil istilasının bir ölçüsü olan gastrit aktivitesi ile korele olduğunu, oysaki mononükleer inflamatuvar hücrelerin varlığının bir ölçüsü olan gastritin kronikliği ile korele olmadığını göstermişlerdir (117). Bir diğer çalışmada histolojik olarak inflamasyonu olmayan mukozada ve Hp ilişkili gastritte antrumda NF-κB ekspresyonu incelenmiş ve gastritin grade ve aktivitesi, Hp yoğunluğu, intestinal metaplazi ve atrofi varlığıyla NF-κB ekspresyonunun olası korelasyonu araştırılmıştır. Çalışmada Hp ile enfekte biyopsilerde NF-κB aktivitesi inflamasyonsuz dokuya göre anlamlı olarak artmış bulunmuştur. NF-κB ekspresyonu da gastritin grade ve aktivitesi, Hp yoğunluğu ve atrofiyle korele imiş. Ancak NF-κB ve intestinal metaplazi arasında korelasyon saptamamışlar (119).

Biz çalışmamızda NF-κB ekspresyonu ile Hp yoğunluğu, intestinal metaplazi, inflamasyon, aktivasyon ve atrofi arasında bir ilişki saptayamadık ( $p>0,05$ ). Bu sonucun hasta sayımızın ve Hp (-) hasta grubunun az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Hp(-) FD hastalarının sayısının az olması, ülkemizde Hp enfeksiyonu sıklığının yüksek olması ve çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir. Kronik atrofik gastrit sıklığının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir (120). Histolojik incelemede intestinal metaplazi ve atrofi saptanan olguların sayısının az olması FD'li olguların nispeten genç olması ile açıklanabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

FD'nin etyopatogenezinde birçok faktör suçlanmakta ise de henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar şöyle sıralanabilir:

- 1) Çalışmamızda tespit ettiğimiz Hp (+)'liği yüzdesi ülke geneliyle uyum göstermektedir.
- 2) Hastaların hemen hemen tamamına yakınında kronik gastrit vardı ve yarıdan fazlasında kronik gastrit aktifti.
- 3) Hp yoğunluğunun dispepsi skoru ile anlamlı ilişkisi yoktu. Ancak Hp'nin yaptığı inflamasyon derecesi ile dispepsi skorları arasında anlamlı olmayan ters bir ilişki saptadık.
- 4) Mide mukozasındaki inflamasyon ve aktivasyon şiddeti Hp yoğunluğu ile ilişkiliydi.
- 5) Mast hücre sayısı ile mide mukozasındaki inflamasyon ve aktivasyon şiddeti arasında olumlu yönde anlamlı bir ilişki vardı.
- 6) Eozinofil sayısı ile inflamasyon şiddeti, aktivasyon şiddeti ve intestinal metaplazi arasında olumlu yönde, anlamlı ilişki gözledik.
- 7) Mast hücrelerinin ve eozinofillerin Hp aracılıklı gastrit oluşumu sırasında önemli bir inflamasyon aracı olarak rol alabileceği ileri sürülebilir.
- 8) Daha büyük sayıda vaka içeren ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun da bulunduğu geniş çalışmalarda semptom skoru ile Hp enfeksiyonunun inflamatuvar süreçlerinin, mast hücre ve eozinofil yoğunluğunun karşılaştırılmasının FD'ye yönelik klinik uygulamalarda faydalı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

## 7. ÖZET

### FONKSİYONEL DİSPEPSİ-EPİGASTRİK AĞRI SENDROMLU HASTALARDA DİSPEPSİ SEMPTOM SKORU VE ENDOSKOPIK GÖRÜNÜMÜN HİSTOPATOLOJİK BULGULAR VE HELİKOBAKTER PİLORİ İLE İLİŞKİSİ

Fonksiyonel dispepsi (FD), gelişiminde çeşitli patofizyolojik mekanizmaların rol oynadığı, birbirinden farklı semptom kompleksleri ile karakterize klinik bir sendromdur. Roma III kriterlerine göre FD hastaları, epigastrik ağrı sendromu ve postprandial rahatsızlık sendromu olmak üzere iki alt kategoride incelenmektedir. Bu çalışmada epigastrik ağrı sendromlu hastalarda dispepsi semptom skoru ve endoskopik görünümün histopatolojik bulgular ve Helikobakter pilori (Hp) ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Roma III kriterlerine göre epigastrik ağrı sendromu tanısı konan toplam 60 hastanın 38'i (%63,3) kadın, 22'si (%36,7) erkek olup yaş ortalaması  $39 \pm 13$  idi. Hastalara sözel olarak yöneltilen sorularla Glasgow dispepsi şiddeti skorları sekiz parametrenin puanları toplanarak hesaplandıktan sonra üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulandı. Hastalar endoskopik görünümüne göre normal, antral gastrit ve pangastrit olarak değerlendirildi ve antrumdan iki adet biyopsi alındı. Mide mukozasındaki histolojik değişiklikler revize edilmiş Sydney sistemine göre değerlendirildi.

Çalışmamızda, Hp (+)'liği arttıkça aktivasyon ve inflamasyon şiddetinin arttığını gösterdik ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p: 0.014, p: 0.001). Hp yoğunluğunun dispepsi skoru ile anlamlı ilişkisi yoktu. Hp'nin yapmış olduğu inflamasyon derecesi ile dispepsi skoru arasında olumsuz yönde, anlamlı olmayan bir ilişki tespit ettik. Hp yoğunluğu arttıkça mast hücre sayısı da artış göstermekteydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0.032). İnflamasyon ve aktivasyon ile mast hücre sayısı arasında da anlamlı ilişki vardı (p: 0.000). Dispepsi skoru ile mast hücre sayısı arasında ise ters yönde bir ilişki tespit ettik, istatistiksel olarak da anlamsızdı. Hp yoğunluğu ile eozinofil sayısı arasında ilişki olduğunu gözledik. Hp yoğunluğu arttıkça eozinofil sayısı da artış göstermekteydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0.044). İnflamasyon ve aktivasyon şiddeti ile eozinofil sayısı arasında da anlamlı ilişki vardı (sırasıyla p: 0.002, p: 0.016). NF-κB ekspresyonu ile Hp yoğunluğu, intestinal metaplazi, inflamasyon, aktivasyon ve atrofi arasında bir ilişki saptayamadık

Daha fazla vaka sayıları ile FD'nin alt gruplarını oluşturan epigastrik ağrı sendromu ve postprandial rahatsızlık sendromlu hastalarda semptom skoru ve Hp enfeksiyonunun inflamatuvar süreçleri karşılaştırılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Fonksiyonel dispepsi, Helikobakter pilori, mast hücre, eozinofil, NF-κB, dispepsi skoru.

## 8. SUMMARY

### **RELATIONSHIP BETWEEN DYSPEPSIA SYMPTOM SCORE AND ENDOSCOPIC FINDINGS AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS AND HELICOBACTER PYLORI IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL DYSPEPSIA-EPIGASTRIC PAIN SYNDROME**

Functional dyspepsia (FD) is a clinical syndrome characterized by distinct symptom complexes. Different patho-physiological mechanisms are responsible for development of it. FD patients are categorized into two categories, epigastric pain syndrome and postprandial discomfort syndrome according to Rome III criteria. In this study, we aimed to investigate the relationship between dyspepsia symptom score and endoscopic findings and histopathological findings and Helicobacter pylori (Hp) in patients with epigastric pain syndrome.

Sixty patients were involved in the study, they were diagnosed as epigastric pain syndrome according to Rome III criteria, 38 (63.3 %) of them were female and 22 (36.7 %) were male, mean age was  $39 \pm 13$ . Patients underwent upper gastrointestinal tract endoscopy after counting the eight parameters of Glasgow dyspepsia severity score which gained by answers of the patients. Patients categorized into normal, antral gastritis and pangastritis groups according to endoscopic findings and two biopsies were obtained from the antrum. Histological examination of the biopsy specimens were evaluated according to the modified Sydney system.

In our study, we found that the severity of Hp positivity was positively correlated with the severity of the inflammation and activation and this was statistically significant (consecutively  $p: 0.014$ ,  $p: 0.001$ ). There was not a correlation between Hp intensity and dyspepsia score. We observed a negative relation between inflammation degree caused by Hp

and dyspepsia score, but it was statistically insignificant. We also observed that when Hp intensity increased, mast cell count was also increased, and this finding was statistically significant (p: 0.032). There was a statistically significant correlation between inflammation and activation and mast cell count (p: 0.000). We observed a negative correlation between dyspepsia score and mast cell count, but it was not statistically significant. There was a relation between eosinophil count and Hp intensity. Eosinophil count was increased when Hp intensity increased, this finding was statistically significant (p: 0.044). There was a statistically significant relation between inflammation and activation severity (consecutively p: 0.002, p: 0.016). We did not find a relation between NF- $\kappa$ B expression and Hp intensity, intestinal metaplasia, inflammation, activation, and atrophy.

Symptom score and inflammatory process of Hp infection may be compared with more cases in epigastric pain syndrome and postprandial discomfort syndrome patients which compose subgroups of FD.

**Key words:** Functional dyspepsia, Helicobacter pylori, mast cell, eosinophil, NF- $\kappa$ B, dyspepsia score.

## 9.KAYNAKLAR

- 1) Fisher RS, Parkman HP. Management of nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339(19): 1376–81.
- 2) Akbulut S, Kayhan B. Fonksiyonel dispepsi tıbbi bir sorun mu yoksa sosyolojik bir problem midir? *Güncel Gastroenteroloji* 2006; 2: 169–74.
- 3) Özden A. *Helicobacter Pylori*. In: Memik F (Ed). *Klinik Gastroenteroloji*. Nobel Kitabevi İstanbul; 2005, 160–73.
- 4) Tünger Ö. *Helicobacter Pylori* İnfeksiyonları. *İnfeksiyon Dergisi* 2008; 22: 107–15.
- 5) Gurish MF, Austen KF. The diverse roles of mast cells. *J Exp Med* 2001;194: F1–5.
- 6) Ercan F, Çetinel Ş. Mast hücrelerinin enflamasyondaki rolü: İnsan ve deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmaların değerlendirilmesi. *Marmara Medical Journal* 2008; 21: 179–86.
- 7) Artico M, Iannetti G, Tranquilli Leali FM, Malinovsky L, Cavallotti C. Nerve fibers--mast cells correlation in the rat parietal pleura. *Respir Physiol* 1998; 113: 181–8.
- 8) Suzuki A, Suzuki R, Furuno T, Teshima R, Nakanishi M. N-cadherin plays a role in the synapse-like structures between mast cells and neurites. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 1891–4.
- 9) Bayramgürler D, Apaydın R, Namlı S. Eozinofilik dermatozlar. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002; 22: 602–11.
- 10) Munitz A, Levi-Schaffer F. Eosinophils: 'new' roles for 'old' cells. *Allergy* 2004; 59(3):268–75.
- 11) Leiferman KM. A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic diseases. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 1101–12.
- 12) Sun Z, Andersson R. NF-kappaB activation and inhibition: a review. *Shock* 2002; 18: 99–106.
- 13) Delhalle S, Blasius R, Dicato M, Diederich M. A beginner's guide to NF-kappaB signaling pathways. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1030: 1–13.
- 14) Özden A. Dispepsi. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan I. *Gastroenteroloji*. İstanbul: Türk Gastroenteroloji Vakfı-Fersa Matbaacılık, 2002: 85–93.
- 15) Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45: 1137–42.
- 16) Talley NJ. Therapeutic options in nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 286–93.



- 17) Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G, Salvioli B, De Giorgio R, Corinaldesi R. Management of dyspeptic patients by general practitioners and specialists. *Gut* 1998; 43: 21–3.
- 18) Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 1999; 231: 3–8.
- 19) Özaydın ANG, 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.
- 20) Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466–79.
- 21) Nak SG. Dispepsi. In: Memik F. Klinik Gastroenteroloji. Nobel & Güneş Tıp Kitabevi Bursa, 2004: 113–21.
- 22) Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB, Malchow-Møller A. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient. The value of predictive score models. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 118–25.
- 23) Netzer P, Brabetz-Höfliger A, Bründler R, Flogerzi B, Hüsler J, Halter F. Comparison of the effect of the antacid Rennie versus low-dose H<sub>2</sub>-receptor antagonists (ranitidine, famotidine) on intragastric acidity. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 337–42.
- 24) El-Omar E, Penman I, Ardill JE, McColl KE. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. *Gut* 1995; 36: 534–8.
- 25) Nazlıgül Y, Uzunköy A. Fonksiyonel (Nonülser) dispepsi. *T Klin Gastroenterohepatol* 1999; 10: 137–41.
- 26) Stanghellini V, Ghidini C, Maccarini MR, Paparo GF, Corinaldesi R, Barbara L. Fasting and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia. *Gut* 1992; 33: 184–90.
- 27) Fischler B, Tack J, De Gucht V, Shkedy ZI, Persoons P, Broekaert D, Molenberghs G, Janssens J. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003; 124: 903–10.
- 28) Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 115: 1346–52.

- 29) Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998; 42: 814–22.
- 30) 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: 29–36.
- 31) Nazlıgül Y. Dispeptik hastaya genel yaklaşım. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 2003; 14: 214–17.
- 32) 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: 317–21.
- 33) Malfertheiner P, MOssner J, Fischbach W, Layer P, Leodolter A, Stolte M, Demleitner K, Fuchs W. *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 615–25.
- 34) Blum AL, Talley NJ, O'Moráin C, van Zanten SV, Labenz J, Stolte M, Louw JA, Stubberöd A, Theodórs A, Sundin M, Bolling-Sternevald E, Junghard O. 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: 1875–81.
- 35) Koskenpato J, Farkkilä M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2866–72.
- 36) Haug TT, Wilhelmsen I, Berstad A, Ursin H. Life events and stress in patients with functional dyspepsia compared with patients with duodenal ulcer and healthy controls. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 524–30.
- 37) Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330–8.
- 38) Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 116–28.
- 39) Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175–86.
- 40) Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 205–14.

- 41) Lehours P, Yilmaz O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12: 1–3.
- 42) Ozden A, Bozdayi G, Ozkan M, Köse KS. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: 156–8.
- 43) Kadanalı A, Özkurt Z. *Helicobacter pylori* infeksiyonu: Epidemiyoloji, patogenez ve ilişkili hastalıkları. *Klimik Dergisi* 2004; 17: 146–50.
- 44) Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720–41.
- 45) Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 548–58.
- 46) Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A. *cagA*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 14648–53.
- 47) Özarslan E, Şimşek H. *Helikobakter Piloni*. In: Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A (Ed). *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri Ankara; 2007, 81–90.
- 48) Oliveira AG, Santos A, Guerra JB, Rocha GA, Rocha AM, Oliveira CA, Cabral MM, Nogueira AM, Queiroz DM. *babA2*- and *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains are associated with duodenal ulcer and gastric carcinoma in Brazil. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3964–6.
- 49) Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori* *VacA*, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 320–32.
- 50) Graham DY, Sung JJY. *Helicobacter pylori*. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th edition. Philadelphia. Saunders 2006: 1049–66.
- 51) Göçmen A. Genel Tıbbi Histoloji. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi Isparta; 2006, 72–73.
- 52) Da Silva CA, Reber L, Frossard N. Stem cell factor expression, mast cells and inflammation in asthma. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20: 21–39.
- 53) Norrby K. Mast cells and angiogenesis. *APMIS* 2002; 110: 355–71.
- 54) Junqueira LC, Carneiro J. Çevirenler: AYTEKİN Y, SOLAKOĞLU S. Temel Histoloji. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul; 2006, 95–127.

- 55) Wasserman SI. Mast cell biology. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 590–3.
- 56) Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiol Rev* 1997; 77: 1033–79.
- 57) Kobayashi H, Ishizuka T, Okayama Y. Human mast cells and basophils as sources of cytokines. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1205–12.
- 58) Varadaradjalou S, Feger F, Thieblemont N, Hamouda NB, Pleau JM, Dy M, Arock M. Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human mast cells. *Eur J Immunol* 2003; 33: 899–906.
- 59) Ercan F, Çetinel Ş. Mast hücrelerinin enflamasyondaki rolü: İnsan ve deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmaların değerlendirilmesi. *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 21: 179–86.
- 60) Göksu AY, Özdemir Ö. Mast hücrelerinin mikrobiyolojide artan önemi ve yeni tanımlanan rolleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27: 577–88.
- 61) Puxeddu I, Piliponsky AM, Bachelet I, Levi-Schaffer F. Mast cells in allergy and beyond. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 1601–7.
- 62) Apaydın R, Bahadır S. Dermatolojide mast hücreleri. *T Klin Dermatoloji* 1999; 9: 167–74.
- 63) Brody D, Metcalfe DD. Mast cells: a unique and functional diversity. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1167–70.
- 64) Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Çeviri Ed: AYTEKİN Y. 8. baskı *Temel Histoloji*. Barış Kitabevi İstanbul; 1998, 227.
- 65) Bracke M, Coffey PJ, Lammers JW, Koenderman L. Analysis of signal transduction pathways regulating cytokine-mediated Fc receptor activation on human eosinophils. *J Immunol* 1998; 161: 6768–74.
- 66) Kato M, Kephart GM, Talley NJ, Wagner JM, Sarr MG, Bonno M, McGovern TW, Gleich GJ. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec* 1998; 252: 418–25.
- 67) Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, Foster PS, Rothenberg ME. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. *J Clin Invest* 1999; 103: 1719–27.
- 68) Afshar K, Vucinic V, Sharma OP. Eosinophil cell: pray tell us what you do! *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2007; 1: 210–19.

- 69)** Moosbauer C, Morgenstern E, Cuvelier SL, Manukyan D, Bidzhekov K, Albrecht S, Lohse P, Patel KD, Engelmann B. Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure. *Blood* 2007; 109: 995–1002.
- 70)** Munitz A, Levi-Schaffer F. Eosinophils: 'new' roles for 'old' cells. *Allergy* 2004; 59: 268–75.
- 71)** Simon HU, Weber M, Becker E, Zilberman Y, Blaser K, Levi-Schaffer F. Eosinophils maintain their capacity to signal and release eosinophil cationic protein upon repetitive stimulation with the same agonist. *J Immunol* 2000; 165: 4069–75.
- 72)** Yang GF, Deng CS, Xiong YY, Gong LL, Wang BC, Luo J. Expression of nuclear factor-kappa B and target genes in gastric precancerous lesions and adenocarcinoma: association with *Helicobacter pylori* cagA (+) infection. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 491–6.
- 73)** May MJ, Ghosh S. Signal transduction through NF-kappa B. *Immunol Today* 1998; 19: 80–8.
- 74)** Rayet B, Gélinas C. Aberrant rel/nfkb genes and activity in human cancer. *Oncogene* 1999; 18: 6938–47.
- 75)** Tong X, Yin L, Washington R, Rosenberg DW, Giardina C. The p50-p50 NF-kappaB complex as a stimulus-specific repressor of gene activation. *Mol Cell Biochem* 2004; 265: 171–83.
- 76)** Trinh DV, Zhu N, Farhang G, Kim BJ, Huxford T. The nuclear I kappaB protein I kappaB zeta specifically binds NF-kappaB p50 homodimers and forms a ternary complex on kappaB DNA. *J Mol Biol* 2008; 379: 122–35.
- 77)** Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-kappaB. *Genes Dev* 2004; 18: 2195–224.
- 78)** Baldwin AS Jr. Series introduction: the transcription factor NF-kappaB and human disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 3–6.
- 79)** Atreya I, Atreya R, Neurath MF. NF-kappaB in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2008; 263: 591–6.
- 80)** Gerondakis S, Grossmann M, Nakamura Y, Pohl T, Grumont R. Genetic approaches in mice to understand Rel/NF-kappaB and IkappaB function: transgenics and knockouts. *Oncogene* 1999; 18: 6888–95.
- 81)** Sasaki N, Morisaki T, Hashizume K, Yao T, Tsuneyoshi M, Noshiro H, Nakamura K, Yamanaka T, Uchiyama A, Tanaka M, Katano M. Nuclear factor-kappaB p65 (RelA)

transcription factor is constitutively activated in human gastric carcinoma tissue. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 4136–42.

**82)** Timmons S, Liston R, Moriarty KJ. Functional dyspepsia: motor abnormalities, sensory dysfunction, and therapeutic options. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 739–49.

**83)** Toner BB, Akman D. Gender role and irritable bowel syndrome: literature review and hypothesis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 11–6.

**84)** 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: 2195–9.

**85)** Uslan HI, Roma III kriterlerine göre tanı alan fonksiyonel dispepsili hastalarda gastrik inflamasyonun özellikleri. Uzmanlık tezi, Afyonkarahisar, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, 2008.

**86)** 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: 324–8.

**87)** 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: 461–6.

**88)** Pereira-Lima JG, Scholl J, Pinheiro JB, Pereira-Lima L, Riemann JF. *Helicobacter pylori*-associated gastritis: does it play a role in functional dyspepsia? *Z Gastroenterol* 1995; 33: 421–5.

**89)** 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: 194–6.

**90)** 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: 833–7.

**91)** Sheu BS, Lin CY, Lin XZ, Shiesh SC, Yang HB, Chen CY. Long-term outcome of triple therapy in *Helicobacter pylori*-related nonulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 441–7.

- 92)** McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, Kelman A, Penny C, Knill-Jones R, Hilditch T. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339:1869–74.
- 93)** Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M, Delaney B. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Dyspepsia Review Group. BMJ* 2000; 321: 659–64.
- 94)** Moayyedi P. The health economics of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 347–61.
- 95)** Okçu N, Yılmaz Ö, Dursun H, Polat G, Gürsan N, Çayır K. Dispeptik semptomlarla beslenme alışkanlıkları, endoskopik ve histolojik bulgular arasındaki ilişki. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006; 5: 110–5.
- 96)** 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: 175–8.
- 97)** Yetkin E, Fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda semptom skorları ile oksidatif stres ve gastritin histopatolojik özellikleri arasındaki ilişki, Uzmanlık tezi, Afyonkarahisar, Afyon Kocatepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006.
- 98)** Nakajima S, Bamba N, Hattori T. Histological aspects and role of mast cells in *Helicobacter pylori*-infected gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 165–70.
- 99)** Nakajima S, Krishnan B, Ota H, Segura AM, Hattori T, Graham DY, Genta RM. Mast cell involvement in gastritis with or without *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1997; 113: 746–54.
- 100)** Kayaselçuk F, Serin E, Gümürdülü Y, Bircan S, Tuncer I. Relationship between gastritis severity, *Helicobacter pylori* intensity and mast cell density in the antrum and corpus. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13: 154–8.
- 101)** Dağlı AF, Cihangiroğlu G, Çobanolu B, Özercan İH, Bahçecioğlu İH, Özercan MR. Antral gastritlerde *Helicobacter pylori* yoğunluğu ve mast hücre sayısı arasındaki ilişki. *Fırat Tıp Dergisi* 2006;11: 48–50.
- 102)** Aktepe F, Irkkan Ç, Kapucuoğlu N, Pak I. “*Helicobacter Pylori*” gastriti ile mast hücre yoğunluğu arasındaki ilişki. *Patoloji Bülteni* 2000; 17: 148–50.
- 103)** Müezzinoğlu B, Gürbüz Y, Şentürk Ö. Mast cells in antral gastritis: Associated *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer. *Patoloji Bülteni* 2001; 18: 24–6.

- 104)** Hall W, Buckley M, Crotty P, O'Morain CA. Gastric mucosal mast cells are increased in *Helicobacter pylori*-negative functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 363–9.
- 105)** Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, Foster PS, Rothenberg ME. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. *J Clin Invest* 1999;103: 1719–27.
- 106)** Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastrointestinal eosinophils. *Immunol Rev* 2001; 179: 139–55.
- 107)** Hällgren R, Colombel JF, Dahl R, Fredens K, Kruse A, Jacobsen NO, Venge P, Rambaud JC. Neutrophil and eosinophil involvement of the small bowel in patients with celiac disease and Crohn's disease: studies on the secretion rate and immunohistochemical localization of granulocyte granule constituents. *Am J Med* 1989; 86: 56–64.
- 108)** Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 796–7.
- 109)** Romagnani S. Th1/Th2 cells. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 285–94.
- 110)** McGovern TW, Talley NJ, Kephart GM, Carpenter HA, Gleich GJ. Eosinophil infiltration and degranulation in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 435–40.
- 111)** Wyatt JI, Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988; 142: 44–9.
- 112)** Abu-Ghazaleh RI, Fujisawa T, Mestecky J, Kyle RA, Gleich GJ. IgA-induced eosinophil degranulation. *J Immunol* 1989; 142: 2393–400.
- 113)** Aydemir SA, Tekin IO, Numanoglu G, Borazan A, Ustundag Y. Eosinophil infiltration, gastric juice and serum eosinophil cationic protein levels in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and gastric ulcer. *Mediators Inflamm* 2004; 13: 369–72.
- 114)** Ojetti V, Armuzzi A, De Luca A, Nucera E, Franceschi F, Candelli M, Zannoni GF, Danese S, Di Caro S, Vastola M, Schiavino D, Gasbarrini G, Patriarca G, Pola P, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection affects eosinophilic cationic protein in the gastric juice of patients with idiopathic chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 66–72.
- 115)** Moorchung N, Srivastava AN, Gupta NK, Malaviya AK, Achyut BR, Mittal B. The role of mast cells and eosinophils in chronic gastritis. *Clin Exp Med* 2006; 6: 107–14.



- 116)** Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Kashima K, Imanishi J. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive *Helicobacter pylori* strains. *Gut* 1997; 41: 442–51.
- 117)** Van Den Brink GR, ten Kate FJ, Ponsioen CY, Rive MM, Tytgat GN, van Deventer SJ, Peppelenbosch MP. Expression and activation of NF-kappa B in the antrum of the human stomach. *J Immunol* 2000; 164: 3353–9.
- 118)** Kopp EB, Ghosh S. NF-kappa B and rel proteins in innate immunity. *Adv Immunol* 1995; 58: 1–27.
- 119)** Doger FK, Meteoglu I, Ozkara E, Erkul ZK, Okyay P, Yükselen V. Expression of NF-kappaB in *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2306–9.
- 120)** Weck MN, Brenner H. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1083–94.