

Fonksiyonel Dispepsili Hastalarda Duodenal ve Antral Biopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Antral and Duodenal Tissue Biopsy Specimens in Functional Dyspepsia Patients

Dr. Kamil ÖZDİL,^a
Dr. Burak ERER,^b
Dr. Kemal TEKEŞİN,^c
Dr. Müberra SEYMEN YILMAZ^d

^aGastroenteroloji Kliniği,
^bRomatoloji Kliniği,
^cGenel Cerrahi Kliniği,
^dPatoloji Kliniği,
Ümraniye Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 05.04.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 06.11.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Burak EREK
Ümraniye Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Romatoloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
burakerer@yahoo.com

ÖZET Amaç: Fonksiyonel dispepsi tanısı konulan ve üst gastrointestinal sistem endoskopisinde (ÜGE) makroskopik olarak patolojiye rastlanmayan hastaların, mide ve duodenum biyopsilerinde tespit edilebilen hastalıkların, lezyonların ve hücrel infiltrasyonların sıklığını tespit etmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Mayıs 2007-Ocak2009 yılları arasında gastroenteroloji polikliniğine başvuran, 17-69 yaşları arasında, ROMA II kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi tanısı konulan 102 hasta ile epigastrik ağrı veya diğer nedenlerle ÜGE yapılarak mide ve duodenum biyopsileri alınan 33 kontrol hastası alındı. **Bulgular:** Hastaların birinde (%0,98)'inde çölyak hastalığı, bir hastada ise (%0.98) giardiazis infestasyonu saptanmıştır. Helikobakter pylori(Hp) görülme oranları dispepsili grupta %60.8 (62 hasta), kontrol grubunda %45.5 (15) olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p> 0.05). İntestinal metaplazi görülme oranı, dispepsili grupta %19.6, kontrol grubunda ise %6.1 olup; dispepsili hasta grubunda intestinal metaplazi görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p> 0.05). Duodenum biyopsilerinde eozinofil infiltrasyonu saptanmamıştır. Lenfoma veya amiloid birikimi olguların hiçbirinde görülmemiştir. **Sonuç:** Fonksiyonel dispepsili hastalarda ÜGE'de normal görünümlü duodenum mukozasından biyopsi alınması anlamlı değildir. Ancak Hp infeksiyonu ya da intestinal metaplazi varlığının araştırılması amacı ile dispepsili hastalardan antral biyopsi yapılması ek fayda sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Dispepsi; çölyak hastalığı; helicobakter pylori; endoskopi, gastrointestinal

ABSTRACT Objective: We aimed to evaluate the antral and duodenal tissue biopsy specimens of patients with functional dyspepsia who had no macroscopic findings during upper gastrointestinal (UGI) endoscopy and to demonstrate the frequency of pathological lesions or cell infiltrations. **Material and Methods:** One-hundred and two patients (age range 17-69; mean age 41.52 ± 11) with functional dyspepsia who referred to gastroenterohepatology outpatient clinic between May 2007-January 2009 are enrolled to the study. All patients fulfilled the ROME II diagnostic criteria for functional dyspepsia. Thirty-three patients who underwent UGI endoscopy for epigastric pain or other reasons formed the control group. **Results:** One patient (0.98%) is diagnosed with celiac disease and the other with giardia infestation (0.98%). Rate of occurrence of helicobacter pylori (Hp) was found 60,8% in the patient group and 45.5% in the control group but was insignificant (p>0,05). Intestinal metaplasia was higher in the patient group (19.6% vs 6.1%) but it was also insignificant. None of the duodenal biopsy specimens revealed eosinophilic infiltration and none of the patients had lymphoma or amyloid infiltration. **Conclusion:** In patients with functional dyspepsia with normal macroscopic findings on UGI endoscopy, it may not be useful to perform duodenal mucosa biopsy. But in these patients, to execute antral biopsy may give additional information to determine Hp infection or intestinal metaplasia.

Key Words: Dyspepsia; celiac disease; helicobacter pylori; endoscopy, gastrointestinal

Dispepsi; üst abdominal bölgeyi ilgilendiren batın üst orta kısmında ağrı veya rahatsızlık hissi olarak tanımlanmaktadır. Birbirini izleyen 12 aylık süre içinde, birbirini izleyen 12 hafta olması gereksizdir 12 haftalık süre içinde; sürekli veya tekrarlayan dispepsi, semptomları açıklayacak organik hastalığın bulunmaması, dispepsinin defekasyonla geçmemesi, defekasyon sıklığında artma veya dışkı şeklinde değişiklik ile ilişkisinin olmaması da fonksiyonel dispepsi olarak tanımlanmaktadır.^{1-3,5} Genel populasyonun yaklaşık (1/4'ünde) birinde dispepsi görülmektedir.^{4,5} Ayrıca genel tıp pratiğindeki hasta muayenelerinin yaklaşık %2-5'i dispepsili hastalardan oluşmakta ve bunların %30'u gastroenteroloji polikliniklerine müracaat etmektedir. Dispepsi, gastrointestinal sistemin hastalıkları, sistemik hastalıklar, ilaçlar ve alınan gıdalarla ilişkili olabilir. Dispepsi bir klinik antite olarak yaygın görülmesine rağmen, son 12 haftadır dispepsi yakınmalarına sahip kronik dispepsili hastaların yaklaşık %50-70'inin üst gastrointestinal sistem endoskopisinde fokal veya yapısal lezyon saptanmamıştır.⁶⁻¹⁰ Endoskopi ve görüntüleme yöntemlerinde belirgin patolojisi olmayan, ancak dispepsinin organik nedenleri arasında sayılan çölyak hastalığı, giardia lamblia ve strongyloides stercoralis infestasyonları, amiloid, lenfoma, eozinofilik gastroenterit, sarkoidozis gibi nedenler duodenum biyopsileri ile tespit edilebilmektedir.^{6,11-14} Ayrıca non-ülser dispepsili hastalarda duodenal eozinofili sıklığının kontrollere göre arttığı bildirilmektedir.¹⁵

Bu çalışmada, poliklinikte sık karşılaşılan ve endoskopi isteklerinin de önde gelen nedenleri arasındaki dispepsili hastalarda, mukoza biyopsileriyle tanı konulabilen hastalıklar ve mikroskopik düzeydeki hücrel infiltrasyon varlığının tespiti açısından rutin olarak duodenum ve antrum biyopsisi alınmasının anlamlı olup olmadığı konusu araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Mayıs 2007-Ocak 2009 yılları arasında hastanemiz gastroenterohepatoloji polikliniğine başvuran, 17-69 yaşları arasında, Roma II kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi tanısı konulan 102

hasta ile 33 kontrol hastası alınmıştır.¹⁶ Dışlama kriterleri, üst gastrointestinal sistem endoskopisinde (ÜGE) makroskopik olarak malignite, mide ülseri, midede ülser skarı, duodenum ülseri, duodenumda ülser skarı saptananlar ve diabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalığı, ishal, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi kronik hastalığı olan olgular ve immunsupresif ilaç kullanan hastalardır. ÜGE yapıldığında 3 hasta mide ülseri, 1 hasta mide kanseri, 4 hasta bulbus ülseri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Dispepsi dışı nedenlerle ÜGE yapılan ve ülser, ülser skarı veya malignite saptanmayan bireylerden biyopsi uygulanan 33 olgu kontrol grubu olarak alındı. Çalışma ile ilgili olarak hastalardan bilgilendirilmiş onam ve Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi lokal etik kurul onayı alınmıştır.

Roma II kriterlerine göre; fonksiyonel dispepsili hastalar; ülser benzeri dispepsi, dismotilite benzeri dispepsi ve nonspesifik dispepsi alt gruplarına ayrılmıştır. Çalışma kapsamındaki hasta ve kontrol grubundan; 2 adet antrum, 1 adet insusura angularis ve 4 adet duodenum biyopsisi alındı. Alınan biyopsi materyalleri, %10'luk formalin ile fikse edildi. Patoloji kliniğinde rutin takip işlemi ardından Hematoksilen & Eozin ile değerlendirme yapıldı. Antrum biyopsilerinde ayrıca Helikobakter Pylori için Giemsa, intestinal metaplazi için ise PAS+AB (Periyodik Asid Schiff+Alcian Blue) histokimyasal incelemeleri yapıldı. Duodenum biyopsilerinde, çölyak ön tanılı olgularda PAS, parazit şüphesi olanlarda PAS ve Giemsa boyaları uygulandı. Bütün biyopsilerin değerlendirilmesi aynı patolog tarafından yapıldı. Çölyak hastalığı Marsh-Oberhuber kriterlerine göre sınıflandırıldı.^{17,18}

İSTATİSTİK

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra yaş verilerin karşılaştırılmasında student *t* test diğer niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. So-

nuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 2007-2009 tarihleri arasında Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran, yaşları 17 ile 69 arasında değişen toplam 135 olgu alındı. Dispepsili hasta grubu 102 olgudan, kontrol grubu 33 olgudan oluşmaktadır. Dispepsili hasta grubundaki olguların yaş ortalamaları 41.52 ± 11.43 , kontrol grubu olgularının yaş ortalaması 32.24 ± 9.32 olup dispepsili hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.01$). Grupların cinsiyetlere göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0.05$).

Patolojik incelemeler sonucunda (Tablo 1) helicobakter pylori (Hp) görülme oranları dispepsili hastalarda %60.8 (62 hasta), kontrol grubunda %45.5 (15 olgu) olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$). H.pylori varlığı çalışma grubunda dispepsi görülme riskini 1.86 kat artırmakla beraber istatistiki açıdan anlamlılık sınırına ulaşmadı.

İntestinal metaplazi görülme oranı, dispepsili olgularda %19.6, kontrol grubu olgularında ise %6.1 olup; dispepsili hasta grubunda intestinal metaplazi görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Antrumda lenfoid agregat görülme oranları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$). Çölyak ve giardiazis sadece birer olguda görüldüğünden Fischer's Exact test kullanılarak yapılan değerlendirmelerde grup-

lara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Duodenumda eozinofil infiltrasyonu, lenfoma veya amiloid birikimi olguların hiçbirinde görülmemiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda, makroskopik olarak malignite, mide ülseri, midede ülser skarı, duodenum ülseri, duodenumda ülser skarı gibi belirgin patolojiye rastlanmayan dispepsili hastalarda biyopsilerle mikroskopik düzeydeki incelemelerle tanı konulan hastalıkların tespit edilmesi amaçlanmış ve buna göre de rutin olarak biyopsi alınması veya alınmaması konusunda görüş oluşturulması planlanmıştır. Hastalarımızın 1'inde (%0.98) çölyak hastalığı, Mars-Oberhuber sınıflama sistemine göre evre II-Ia (parsiyel villus atrofi) olarak tespit edilmiştir. Bu hastada anti endomisyum IgA pozitif bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda, dispepsili hastalarda çölyak hastalığı görülme oranı %1.45-2 arasında bildirilmiştir.^{11,13,14} Türk toplumunda, asemptomatik çölyak hastalığı görülme oranları da %0.7-1 arasında bildirilmiştir.¹⁹⁻²¹ Bu verilerle karşılaştırıldığında dispepsili vakalarımızda çölyak hastalığının görülme oranı Türk toplumundaki asemptomatik hastalara benzer orandadır.

Dispepsili hastalarımızdan alınan duodenum biyopsilerinin patolojik incelemesinde 1 hastada (%0.98) giardiazis infestasyonu saptanmış olup, gelişmiş ülkelerde insidensi %2-7 arasında bildirilmiştir.²¹ Giardia infestasyonu dispepsinin sık olmayan nedenlerinden birisidir.²² Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Hp görülme oranları dispepsili hastalarda %60.8 (62 hasta), kontrol grubunda %45.5 (15 olgu)

TABLO 1: Antral ve duodenal doku biyopsi sonuçları.

	Çalışma Grubu (n=102) n (%)	Kontrol Grubu (n=33) n (%)	+p	ODDS oranı	%95 CI
H. Pylori	62 (%60.8)	15 (%45.5)	0.122 AD	1.860	0.842-4.107
İntestinal metaplazi	20 (%19.6)	2 (%6.1)	0.067 A	3.780	0.834-17.13
Midede lenfoid agregat varlığı	32 (%31.4)	12 (%36.4)	0.595 AD	0.800	0.351-1.823
Çölyak hastalığı	1 (%0.98)	0	++1.000	--	-
Giardiazis infestasyonu	1 (%0.98)	0	++1.000	-	-
Duodenumda eozinofil infiltrasyonu	-	-	-	-	-

+ : ki kare testi

++: Fisher's Exact test

A: Anlamlı, AD: Anlamlı değil

olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0.05$). İtalyada yapılan bir çalışmada dispepsili hastalarda Hp görülme oranı %45.3 bildirilmiştir. Hp infeksiyonu, dünya çapında yaygın bir infeksiyon olup Türkiye'deki dispeptik hastalar arasında %85'e kadar çıkabilen yüksek bir prevalansa sahiptir.^{23,24} Ancak bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre yüksek oranda bulunmakla birlikte, daha önce yayınlanan çalışmalara göre daha düşük oranda Hp infeksiyonu tespit edilmiştir. Bu durum, sanitasyon koşullarındaki iyileşme ve yaşam koşullarındaki düzelmeye açıklanabilir.

Dispepsili hastalarda intestinal metaplazi görülme oranı %19.6 olup, bunların sub gruplarına bakıldığında %90'ı tip I, %10'u tip III intestinal metaplazidir. Kontrol grubunda %6.1 oranında intestinal metaplazi görülmüş olup, bunların hepsi tip I intestinal metaplazi olarak tespit edilmiştir. Ancak dispepsili hastalar ile kontroller arasında intestinal metaplazi görülme oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Non-ülser dispepsili hastalarda duodenal eozinofili sıklığının kontrollere göre arttığını bildiren bir çalışma yayınlanmıştır.¹⁵ Ancak bizim çalışmamızda dispepsili hastalardan yapılan duodenum biyopsilerinde eozinofil infiltrasyonu saptanmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönü, kontrol grubundaki olgu sayısının az olması ve kontrol grubunun yaş ortalamasının daha düşük olmasıdır. Ancak heriki grupta Hp infeksiyonu, intestinal metaplazi ve lenfoid agregat görülme sıklıkları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Dispepsili hastalarda çölyak hastalığı görülme oranlarının %1.45-1.5 arasında bulunması,^{13,14} bunun yanında asemptomatik hastalarda çölyak hastalığı görülme oranının %0.7-1 arasında^{19,20} bulunması göz önüne alındığında, çalışmamızdaki veriler ışığında, dispepsili hastalarda normal görümlü duodenum mukozasından biyopsi alınması anlamlı değildir. Ancak Hp infeksiyonu ya da intestinal metaplazi varlığının araştırılması amacı ile dispepsili hastalardan antral biyopsi yapılması ek fayda sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Clouse RE, Richter JE, Heading RC, Janssens J, Wilson JA. Functional esophageal disorders. In: Drossman DA, ed. Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders. 2nd ed. Virginia; McLean, Degnon Associates; 2000. p.247-98.
- Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ, Daniels S, et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: The Canadian Adult Dyspepsia Empirical Treatment-Prompt Endoscopy study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(12):1481-91.
- Nazlıgül Y, Uzunköy A. [Functional (nonulcer) dyspepsia]. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 1999;10(3):137-41.
- El-serag HB, Talley NJ. Systematic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(6):643-54.
- Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(Suppl 2):II37-42.
- McQuaid KR. Dyspepsia. *Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008. p.121-8.
- Value of the unaided clinical diagnosis in dyspeptic patients in primary care. *Am J Gastroenterol* 2001;96(5):1417-21.
- Talley N, Silverstein MD, Agreus L, Nyrén O, Sonnenberg A, Holtmann G. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *American Gastroenterological Association Gastroenterology* 1998;114(3):582-95.
- Sung J, Lao WC, Lai MS, Li TH, Chan FK, Wu JC, et al. Incidence of gastroesophageal malignancy in patients with dyspepsia in Hong Kong: Implications for screening strategies. *Gastrointest Endosc* 2001;54(4):454-8.
- Wallace MB, Durkalski VL, Vaughan J, Palesch YY, Libby ED, Jowell PS, et al. Age and alarm symptoms do not predict endoscopic findings among patients with dyspepsia. A multicentre database study. *Gut* 2001;49(1):29-34.
- Giangreco E, D'agate C, Barbera C, Puzzo L, Aprile G, Naso P, et al. Prevalence of celiac disease in adult patients with refractory functional dyspepsia: Value of routine duodenal biopsy. *World J Gastroenterol* 2008;14(45):6948-53.
- Yakoob J, Jafri W, Abid S, Jafri N, Hamid S, Shah HA, et al. Giardiasis in patients with dyspeptic symptoms. *World J Gastroenterol* 2005;11(42):6667-70.
- Altintas E, Senli MS, Sezgin O. Prevalence of celiac disease among dyspeptic patients. A Community-based case-control study. *Turk J Gastroenterol* 2008;19(2):81-4.
- Ozaslan E, Akkorlu S, Eskioğlu E, Kayhan B. Prevalence of silent celiac disease in patients with dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2007;52(3):692-7.
- Talley NJ, Walker MM, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Hindley LA, et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(10):1175-83.
- Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45(Suppl II):1143-7.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185-94.

18. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 1992;102(1):330-54.
19. Tatar G, Elsurer R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004;49(9):1479-84.
20. Yenice N, Gümrah M, Kozan A. [The prevalence of glutene sensitive enteropathy in asymptomatic person]. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005;4(2):94-6.
21. Upcroft P, Upcroft JA. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(1):150-64.
22. Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J, Räsänen H, Julkunen R. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(6):519-23.
23. Ertem D, Harmanci H, Pehlivanoglu E. Helicobacter pylori infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turk J Pediatr* 2003;45(2):114-22.
24. Sandikci MU, Doran F, Koksal F, Sandikci S, Uluhan R, Varinli S, et al. Helicobacter pylori prevalence in a routine upper gastrointestinal endoscopy population. *Br J Clin Pract* 1993;47(4):187-9.