



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİSPEPTİK ŞİKAYETİ OLAN ORTA YAŞ ÜZERİ
HASTALARDA PREKANSERÖZ LEZYONLARIN VARLIĞI
VE BUNUN HELİCOBACTER PYLORİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Cündullah Torun

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Mart , 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİSPEPTİK ŞİKAYETİ OLAN ORTA YAŞ ÜZERİ
HASTALARDA PREKANSERÖZ LEZYONLARIN VARLIĞI
VE BUNUN HELICOBACTER PYLORI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Cündullah Torun
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İlyas TUNCER

İSTANBUL

Mart, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Cündullah TORUN'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "DİSPEPTİK ŞİKAYETİ OLAN ORTA YAŞ ÜZERİ HASTALARDA PREKANSERÖZ LEZYONLARIN VARLIĞI VE BUNUN HELİCOBACTER PYLORİ İLE İLİŞKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Unvan, Ad, Soyad

Kurumu

Jüri Üyeleri

İMZA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İlyas TUNCER

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Üyeler

Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Doç. Dr. Gupse ADALI

.....

SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tez Savunma Tarihi:

Yazar Bildirimi

“DİSPEPTİK ŞİKAYETİ OLAN ORTA YAŞ ÜZERİ HASTALARDA PREKANSERÖZ LEZYONLARIN VARLIĞI VE BUNUN HELİCOBACTER PYLORİ İLE İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Cündullah TORUN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Mart, 2021

Dr. Cündullah TORUN

İmza:

Teşekkür

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgisi ve hekimlik tecrübesinden istifade ettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a;

Tez yazım sürecimin her anında bana yapmış olduğu yardım ve katkısından dolayı değerli hocam Prof. Dr. İlyas TUNCER'e;

Asistanlık eğitimi boyunca beraber çalıştığım meslektaşlarıma ve özellikle eş kademlerime;

Hakkı ödenmeyecek anneme, babama, kardeşlerime;

Her zaman yanımda olan, tez sürecinde sevgi ve desteği ile içimi ferahlatan sevgili eşime

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cündullah Torun

Özet

DİSPEPTİK ŞİKAYETİ OLAN ORTA YAŞ ÜZERİ HASTALARDA PREKANSERÖZ LEZYONLARIN VARLIĞI VE BUNUN HELICOBACTER PYLORİ İLE İLİŞKİSİ

AMAÇ: Helicobacter pylori (H.pylori) midede kronik gastrit, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve nihayetinde intestinal tip adenokansere neden olan infeksiyöz bir hastalıktır. Çalışmamızda orta yaşın üzerinde, dispepsi yakınması ile üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi uygulanan bireylerde; birden fazla lokalizasyondan alınan biyopsilerde premalign lezyonların saptanması ve bunun H.pylori ile ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Prospektif kesitsel nitelikteki araştırmaya dahiliye ve gastroenteroloji polikliniklerine 1 aydan uzun süreli dispeptik şikayetler ile başvuran 40 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Endoskopi ile mideden belirlenen 5 bölgeden (antrum küçük kurvatur (AKK), antrum büyük kurvatur (ABK), incisura angularis (İA), korpus küçük kurvatur (KKK) ve korpus büyük kurvatur (KBK)) biyopsiler alındı. Antrumdan alınan ilk biyopsi hızlı üreaz testi (CLO test) için kullanıldı. Biyopsi örnekleri hematoksilin-eosin (H&E) boyası, Periodic acid schiff-alcian blue (PASAB) ve Giemsa histokimyasal boyası ile boyandı ve Sydney Klasifikasyonu'na göre değerlendirildi. H.pylori varlığı; fekal antijen testi ile saptandı.

BULGULAR: Çalışmaya 40 yaş ve üzeri 97 hasta dahil edildi. Hastaların 57'si (%58.8) kadındı. Genel yaş ortalamaları; 51.9 ± 8.6 , genel yaş aralığı 40-79 olarak saptandı. Hastaların 37'sinde (%38) H.pylori pozitif saptandı. Tek bir bölgeden alınan biyopsi ile Güncellenmiş Sydney Sistemi'ne uygun biyopsi alınması arasında H.pylori tanısında anlamlı fark izlenmedi. Hızlı üreaz testinin

sensitivitesi ve spesifitesi sırası ile; %91.8 ve %95 olarak görüldü. Hastaların 41'inde (%42.3) intestinal metaplazi tespit edildi. Elli yaşın altındaki hasta grubu ile kıyaslandığında, 50 yaş ve üzeri hasta grubunda komplet ve inkomplet metaplazi sıklığının fazla olduğu görüldü. Korpus büyük kurvaturda intestinal metaplazi saptanma sıklığının; diğer tüm bölgelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0.05$) düşük olduğu saptandı. Tek bir bölgeden alınan biyopsi ile karşılaştırıldığında, Güncellenmiş Sydney Sistemi'ne uygun şekilde biyopsi alınması durumunda intestinal metaplazi sıklığında artış olduğu izlendi. İstatistiksel olarak 3, 4 ve 5 biyopsi alınmasının tek biyopsiye göre intestinal metaplazi tanısında anlamlı derecede üstün olduğu ($p<0.01$) görüldü.

Sigara kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre intestinal metaplazi daha fazla ($p<0.05$) saptandı.

Hastaların 17'sinde (%17.5) gastrik atrofi tespit edildi. Bunların 9'u (%9.3) antrum, 6'sı (%6.2) incisura angularis, 5'i (%5.2) korpusta tespit edildi. Tek bir bölgeden alınan biyopsi ile karşılaştırıldığında, Sydney Sistemi'ne uygun şekilde biyopsi alınması durumunda atrofi sıklığında artış olduğu izlendi.

SONUÇ: Çalışmamızda endoskopi sırasında tek bölgeden biyopsi alınması ile Güncellenmiş Sydney Sistemi'ne göre 5 bölgeden biyopsi alınması arasında intestinal metaplazi ve atrofik gastrit tanısında istatistiksel anlamlı fark olduğu ($p<0,05$) ancak H.pylori tanısında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Helicobacter Pylori, atrofi, intestinal metaplazi, displazi, dispepsi

Abstract

**THE PRECENSE OF PRECANCEROUS LESIONS IN
PATIENTS OVER MEDIUM AGE WITH DISPEPTIC
COMPLAINTS AND ITS RELATIONSHIP WITH
HELICOBACTER PYLORI**

OBJECTIVE: Helicobacter pylori (H.pylori) is an infectious disease that causes chronic gastritis, atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia and eventually intestinal type adenocarcinoma in the stomach. In our study, in individuals above middle age who underwent upper gastrointestinal system (GIS) endoscopy with complaints of dyspepsia; it was aimed to detect premalign lesions in biopsies taken from more than one localization and to determine its relationship with H.pylori.

MATERIAL AND METHOD: The prospective cross-sectional study included patients aged 40 and over who presented to internal medicine and gastroenterology outpatient clinics with dyspeptic complaints for more than 1 month. Biopsies were taken from 5 regions: Antrum small curvature, antrum greater curvature, incisura angularis, corpus small curvatur and corpus greater curvature. The first biopsy taken from the antrum was used for the rapid urease test (CLO test). Biopsy specimens were stained with hematoxylin-eosin (H&E) stain, periodic acid schiff-alcian blue (PASAB) and Giemsa histochemical stain and evaluated according to Sydney Classification. Presence of H.pylori was detected by fecal antigen test.

RESULTS: Ninety-seven patients aged 40 and over were included in the study. 57 of the patients (58.8%) were women. Mean age was 51.9 ± 8.6, and the general age range was 40-79. H.pylori was positive in 37 (38%) of the patients. There was no significant difference in the

diagnosis of H.pylori between biopsy taken from a single site and taking biopsies in accordance with the Updated Sydney System. The sensitivity and specificity of the rapid urease test were 91.8% and 95%, respectively. Intestinal metaplasia was detected in 41 (42.3%) of the patients. When compared with the patient group under the age of 50, it was observed that the frequency of complete and incomplete metaplasia was higher in the patient group 50 years and older. The percentage of intestinal metaplasia in the corpus greater curvature was found to be statistically significantly lower ($p < 0.05$) compared to all other regions. When compared with a biopsy taken from a single site, it was observed that the incidence of intestinal metaplasia was increased when biopsies were taken in accordance with the Updated Sydney System. Statistically; 3, 4, and 5 biopsies were found to be significantly superior to single biopsy ($p < 0.01$).

Intestinal metaplasia was found with a higher rate ($p < 0.05$) in smokers compared to non-smokers. Gastric atrophy was detected in 17 (17.5%) of the patients. Of these, 9 (9.3%) were detected in the antrum, 6 (6.2%) in incisura angularis, 5 (5.2%) in the corpus. When compared with a biopsy taken from a single site, it was observed that there was an increase in the frequency of atrophy when biopsies were taken in accordance with the Sydney System.

CONCLUSION: In our study, it was found that there was a statistically significant difference in the diagnosis of intestinal metaplasia and atrophic gastritis between taking biopsy from a single site during endoscopy and taking biopsies from 5 regions according to the Updated Sydney System ($p < 0.05$), but there was no significant difference in the diagnosis of H.pylori.

Key Words: Helicobacter Pylori, atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, dyspepsi

İçindekiler

Şekil Listesi.....	ix
TabloListesi.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. HELİCOBACTER PYLORİ	4
2.1.1. Tarihçesi	4
2.1.2. Epidemiyoloji ve Bulaş	4
2.1.3. Mikrobiyolojik Özellikleri	5
2.1.4. Virülans ve Patojenite Özellikleri	6
2.1.5 Non-invaziv Testler	11
2.1.6 İnvaziv Testler	12
2.2. HELİCOBACTER PYLORİ'NİN GASTRODUODENAL HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ.....	16
2.2.1 Kronik Gastrit-Kronik Atrofik Gastrit.....	16
2.2.2 Peptik Ülser	20
2.2.3 İntestinal Metaplazi.....	21
2.2.4 Displazi.....	24
2.2.5 H. Pylori İlişkili Mide Neoplazileri	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
3.3 ÇALIŞMA TASARIMI	29
3.4 İSTATİSTİK	30
4. BULGULAR.....	31
4.1 GENEL DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	31
4.2 H.PYLORİ ENFEKSİYONU İLE İLİŞKİLİ DAĞILIMLAR	33
4.3 İNTESTİNAL METAPLAZİ İLE İLİŞKİLİ DAĞILIMLAR.....	34
4.4 ATROFİ İLE İLİŞKİLİ DAĞILIMLAR.....	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45
5.1 TARTIŞMA	45
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI	51
5.3 SONUÇ	51
Kaynaklar	53
Etik Kurul Onay Formu	66

ŞEKİL LİSTESİ

2.1:	Helicobacter pylori virulans faktörlerinin özeti	8
2.2:	Correa Kaskadı	16
2.3:	Gastrit raporlanmasında major özellikler ve nihai tanının yer aldığı rapor taslağı (Sydney Sistemi)	20
2.4:	İntestinal metaplazi tipleri ile kanser ilişkisi	23
2.5:	Müsin içeriğine göre intestinal metaplazinin sınıflaması	24
4.1:	Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı	31
4.2:	Yaş gruplarına göre dağılım	32
4.3:	Sigara kullanım durumu	32
4.4:	H.pylori enfeksiyonu sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı	33
4.5:	İntestinal metaplazi sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı	35
4.6:	Total intestinal metaplazi ve inkomplet intestinal metaplazinin küçük ve büyük kurvaturda dağılımı.....	37
4.7:	İntestinal metaplazi ve alt tiplerinin bölgelere göre dağılımı .	38
4.8:	H. Pylori ve premalign lezyonların bölgesel dağılımı	43
4.9:	H.pylori ve premalign lezyonların yaş gruplarında sıklığı	44

TABLO LİSTESİ

2.1: Helicobacter Pylori Patogenite Özellikleri	10
2.2: Helicobacter Pylori Tanı Yöntemleri	15
2.3: Gastrointestinal Epitelyal Neoplazi Viyana Sınıflaması	25
4.1: Fekal antijen testi ve hızlı üreaz testinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri	34
4.2: Sigara kullanımı ve intestinal metaplazi arasındaki ilişki	39
4.3: Biyopsi bölgelerinin intestinal metaplazi tanısında sensitivitesi	40
4.4: Biyopsi bölgelerinin inkomplet intestinal metaplazi tanısında sensitivitesi	41
4.5: Biyopsi bölgelerinin atrofik gastrit tanısında sensitivitesi.....	42

Kısaltmalar

H.pylori.....	Helicobacter Pylori
AKK.....	Antrum Küçük Kurvatur
ABK.....	Antrum Büyük Kurvatur
İA.....	İncisura Angularis
KKK.....	Korpus Küçük Kurvatur
KBK.....	Korpus Büyük Kurvatur
CLO.....	Campylobacter-like Organism
H&E.....	Hematoxylin-eosin
PASAB.....	Periodic Acid Schiff-alcian Blue
PPI.....	Proton Pompa İnhibitörü
Hsp.....	Heat shock protein
Cag PAI.....	Cag Patojenite Adası
T4SS.....	Tip 4 Sekresyon Sistemi
IL-8.....	İnterlökin 8
PAF.....	Platelet Aktive Edici Faktör
Ig G.....	İmmünoglobulin G
EMAG.....	Environmental Metaplastic Atrophic Gastritis
AMAG.....	Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis
IF.....	İntrensek Faktör
HCl.....	Hidroklorik Asit
PGI.....	Pepsinojen 1
OLGA.....	Operative Link on Gastritis Assessment

OLGIM..... Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia

SPEM.....Spasmolytic Polypeptide-expressing Metaplasia



BÖLÜM 1

GİRİŞ ve AMAÇ

Mide kanseri; malignite ilişkili ölümlerde dünyada üçüncü sırada yer almaktadır (1). *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), dünya nüfusunun yarısında var olduğu tahmin edilen ve midede kronik inflamasyonla başlayıp intestinal tip adenokanser ile sonlanan sürecin en önemli risk faktörüdür (2). Peptik ülser, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve mide adenokanseri etyolojisinde en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (3). Ayrıca MALT Lenfoma, immün trombositopenik purpura ve hiperplastik mide polipleri ile ilişkisi gösterilmiştir (4).

H.pylori tanısında invaziv (histoloji, kültür, hızlı üreaz testi, pcr) ve non-invaziv (üre-nefes testi, fekal antijen testi, seroloji) testler kullanılmaktadır (5). Tanıda kullanılan testlerin her birinin avantaj ve dezavantajları vardır. Bununla beraber kullanılacak yöntemin seçiminde, sağlık kuruluşlarının bu testlere ulaşımı ve testlerin karşılanabilir olması da önemli bir belirleyicidir.

Ülkemizde noninvaziv testler (üre-nefes testi ve fekal antijen testi) endoskopi planlanmayan hastalarda tanı amaçlı ve tedavi sonrası takip amaçlı kullanılmaktadır. Bu testlerin kolay uygulanabilir ve ucuz olması invaziv yöntemlere tercih sebebidir. Ancak malignite riski yüksek olan hastalar için endoskopi ve histolojik inceleme tercih edilmelidir. Çünkü *H.pylori* enfeksiyonunun neden olduğu prekanseröz lezyonların histolojik inceleme ile tespit edilebilir (6).

Yeni gelişen endoskopi teknikleri (kromoendoskopi, narrow-band görüntüleme) sayesinde endoskopi sırasında prekanseröz lezyonların tanınması kolaylaşmıştır. Bu teknikler; biyopsi alınacak bölgenin seçiminde rehberlik etmesi açısından da oldukça değerlidir ancak kullanımları henüz yaygınlaşmamıştır (7).

Dispeptik şikayet ile başvuran hastalara uygulanan endoskopi sırasında; şüphe uyandıran bir lezyon yoksa genellikle mide antrum bölgesinden daha az sıklıkla da ilave olarak korpustan alınan biyopsi örneği histolojik olarak incelenmektedir. Ancak yukarıda bahsi geçen mide patolojileri, mideyi homojen olarak tutmamaktadır. Örneğin H.pylori ilişkili kronik gastrit ilk ve büyük ölçüde antrumu tutarken, intestinal metaplazi incisura angularis'te daha sık ve şiddetli görülebilmektedir. Şiddetli ve yaygın atrofik gastritli hastalarda H.pylori antrumda tespit edilemezken, korpusta tespit edilebilir. Bunun nedeni, H.pylori'nin atrofik mide mukozasında kolonize olamaması ve atrofinin genelde antrumdan başlayıp proksimale doğru ilerlemesidir (8). Bu ve benzeri durumlar, tek bölgeden biyopsi almanın mide patolojilerini tanımada yetersiz olduğunu göstermektedir (9). Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde 1990 yılında oluşturulan Sydney Sistemi; gastroduodenal hastalıkların tanısı amacı ile uygulanan endoskopi sırasında antrum ve korpustan ikişer; incisura angularisten bir biyopsi alınmasını önermiştir (10) Sydney Sistemi uluslararası kabul görmüş ve günümüze kadar kılavuzlar bu öneriyi teyit etmişlerdir. Ancak, biyopsi sayısının artması zaman, maliyet ve hasta konforu açısından dezavantaj oluşturduğundan, hem ülkemizde hem de dünyada bu önerilere sıklıkla uyulmamaktadır. Mesela 2013 yılında retrospektif olarak incelenen 400.000 mide biyopsisinin yalnızca %3.9'unun önerilen şekilde alındığı tespit edilmiştir (11).

Bu bilgilerden yola çıkarak; hastanemize dispeptik şikayetlerle başvuran 40 yaş ve üzeri, yakın zamanda proton pompa inhibitörü

(PPI), antibiyotik, bizmut içeren ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar çalışmaya alındı. Endoskopi esnasında midedeki 5 bölgeden (antrum küçük ve büyük kurvatur, incisura angularis, korpus küçük ve büyük kurvatur) biyopsi alınarak; inflamasyon, H.pylori, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displastik lezyonların varlığı/yaygınlığı/şiddeti değerlendirildi. Ayrıca hızlı üreaz testi ve fekal antijen testi ile H.pylori'nin kalitatif tayini yapıldı. H.pylori enfeksiyonu ve premalign lezyonların midede dağılımı ve non invaziv testlerin tanıya katkısı araştırıldı. Böylelikle H.pylori ve ilişkili patolojilerin nicelik ve neden-sonuç ilişkisi yönünden tespiti, ülkemiz gastroenteroloji pratiği göz önünde bulundurularak; güvenilir, zaman ve maliyet açısından verimli tanısal algoritmanın oluşturulması hedeflendi.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. HELİCOBACTER PYLORİ

2.1.1. Tarihçesi

H. pylori; ilk defa Marshall ve Warren tarafından 1982'de kültürde üretilmiştir. Bu tarihten yaklaşık yüz yıl önce mide mukozasında spiral şekilli mikroorganizmalardan bahsedilse de uygun kültür şartları sağlanamadığı için izole edilememiştir. Bu iki araştırmacı mide mukozasında fark ettikleri yeni mikroorganizmanın kavisli gram (-) çomak şeklinde olması nedeni ile Campylobacter türlerinde olduğu gibi mikroaerofilik kültür ortamı hazırlamışlar ve 5 gün sonra üremenin olduğunu görmüşlerdir. Bu yeni bakteriyi, benzerliğinden dolayı Campylobacter-Like Organism olarak adlandırmışlardır. Daha sonra, 1984 yılında ismi Campylobacter pylori olarak değiştirilmiş, 1989 yılında Goodwin ve arkadaşları tarafından H.pylori olarak nihai ismine kavuşturulmuştur (12),(13).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Bulaş

Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının H.pylori ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (14). Ülkeler arasında ve sosyo-ekonomik düzeyi farklı gruplar arasında prevalansı değişmektedir. Son yıllarda H. pylori prevalansında düşüş olduğu özellikle enfeksiyonun sık görüldüğü ülkelerin verilerinden anlaşılmaktadır (15). Mide kanserinin sık görüldüğü ülkelere olan Japonya'da 1950 yılından önce doğanlar arasında H.pylori prevalansı %90 iken 2000 yılından sonra doğanlarda %2 ye kadar düşmektedir (16). Bu fark; yalnızca yaşa bağlı maruziyet riski ile açıklanamayacak kadar büyüktür.

Sanitasyon imkanlarının artması, kalabalık aile yapısının değişmesi, antibiyotiklerin ve proton pompa inhibitörlerinin (ppi) sık kullanılması bu durumun sebepleri arasındadır.

Asya, Orta ve Güney Amerika H.pylori enfeksiyonunun en yaygın görüldüğü bölgelerdir. Düşük sosyo-ekonomik düzey, sanitasyon imkanlarının gelişmemiş olması, kalabalık aile yapısı risk faktörleri olarak gösterilmiştir (17). Bu nedenlerden ötürü gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere oranla fazla görülmektedir .

H.pylori mide mukozasına kolonize olduktan sonra tedavi edilmezse ömür boyu varlığını devam ettirmektedir. Asıl rezervuar insan olmakla beraber, primatlarda ve ev kedilerinde izole edilebilmiştir (18).

Bulaşın yönü tam olarak aydınlatılamamıştır. En çok insandan insana; fekal-oral, oral-oral bulaştığı kabul edilmektedir. Aile içi bulaş epidemiyolojik çalışmalardaki aile kümelenmeleri ve aynı genetik özellikteki H.pylori suşlarının aile bireylerinde saptanması ile ortaya konmuştur (19-21). Suda günlerce canlı kalabildiği sulardan alınan numunelerin pcr (polymerase chain reaction) yöntemiyle incelenmesi sonucu gösterilmiştir (22). Bu nedenle atık sular ve yetersiz sanitasyondan geçen içme suları da bulaş yolları arasındadır (23). Bu durum gelişmiş ülkelere göre gelişmekte olan ülkelere enfeksiyonun prevalansının yüksek olmasının bir açıklamasıdır.

2.1.3. Mikrobiyolojik Özellikleri

H.pylori; gram negatif, spiral şekilli bir bakteridir (24). Katalaz, oksidaz ve üreaz etkinliği mevcuttur. Nemli ve mikroaerofilik ortamda, kanlı agar ve diğer bazı özel kültürlerde 37 derecede 3-7 günde ürer. Oda sıcaklığında canlılığını hızla kaybeder (12).

Kültür için biyopsi materyalinin kanlı zengin besiyerine hızlıca ekilmesi gerekmektedir. En iyi üreme ph: 6.9-8 arasında gözlenir. Safra temasında kısa sürede ölür (25),(26).

2.1.4. Virülans ve Patojenite Özellikleri

Helicobacter pylorinin patojenesini kolonizasyon, immün sistemden kaçış ve hastalık indükleyici özellikleri oluşturur (13).

2.1.4.1 Barınma ve Kolonizasyon

Şekil ve Hareket Yeteneği

Flagella; membran, filament, lipopolisakkarit ve proteinlerden oluşur (27). H.pylori 4-8 flagellaya sahiptir (28). Flagella sayısının fazla olması mide mukozasında hızlıca hareket etmesini böylece kolonize olmasını sağlar (29, 30). Spiral yapısı, flagella ve salgıladığı mukolitik enzimler bakterinin mukus tabakasından mide epiteline geçişini kolaylaştırır (24).

Üreaz

Tanıda da kullanılan üreaz enzim aktivitesi mide lümenindeki üreyi amonyağa çevirerek mide asidini nötralize eder. Bakteriyi mide asidinden koruyup mukus tabakaya yerleşme imkanı verir. Bununla beraber mononükleer fagosit aktivasyonu ile mukozal toksisiteye yol açar. Böylelikle hem kolonizasyonda hem de mukozal hasarda rol oynar (31, 32).

Katalaz, Süperoksit Dismutaz ve Isı Şok Proteinleri

H.pylori'nin superoksit dismutaz ve katalaz enzimlerini kodlayan genlerinin hücre içi patojenler ile önemli derecede benzerliği olduğunun gösterilmesi, bu enzimlerin polimorf nüveli lökosit (pmnl) saldırısına karşı direnç gelişiminde rol aldığını düşündürmektedir.

Isı şok proteinleri Hsp (Heat shock protein) A ve B'nin üreaz enziminin fonksiyonunda rol aldığı düşünülmektedir (33).

Dış Membran Proteinleri

Dış membran proteinleri; BabA, SabA, AlpA, AlpB, HopZ ve HopQ bakterinin hem adhezyonunda hem de inflamasyonu başlatmasında rol alır. BabA; kan grubu antijeni olan, aynı zamanda mide

epitelinde bulunan Lewis b'ye bağlanmayı sağlar. Bu bağlanma, pro-inflamatuar sitokinlerin ve mide kanseri ile ilişkili faktörlerin salınımına yol açar (34).

H.pylori'nin konak hücrede DNA çift sarmal hasarını indüklemesi için de adhesin proteinlerine ihtiyaç olduğu gösterilmiştir (35).

2.1.4.2 İmmün Sistemden Kaçış

H.pylori immün sistemi aktive ederek antikor oluşumuna sebep olmasına karşın immün sistemden kaçmasını sağlayan bazı proteinleri ve formları mevcuttur. Üreaz aktivitesi sayesinde ürettiği amonyak fagozomal membranlara hasar vererek fagositlere kısmi direnç geliştirmesine neden olur. Dış membran proteinleri sayesinde mukozal yüzeyde oluşturduğu sialik asid-spesifik hemaglütininler ve lewis antijenini exprese etmesi, mide mukozasında tanınmasını ve yakalanmasını zorlaştırmaktadır (36-38). Bir diğer kaçış mekanizması da bakterinin basil formundan kokkoid forma dönüşebilmesidir. Çevresel etkilere dirençli bu formun, enfeksiyona neden olmadığı düşünülmektedir (38).

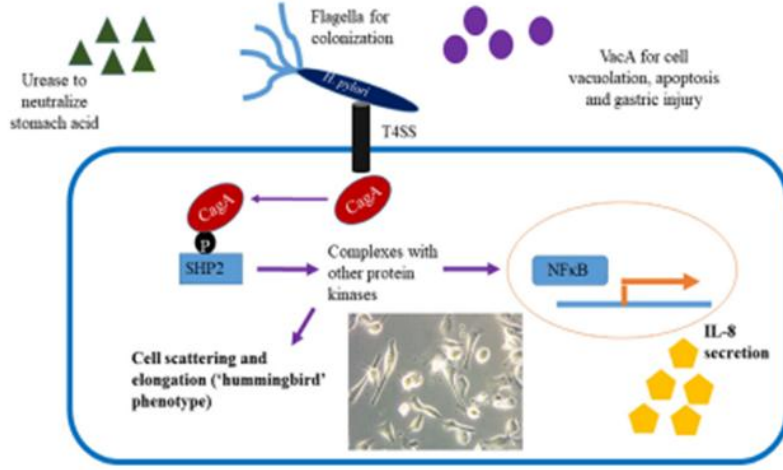
2.1.4.3 Mide Fizyolojisini Bozma ve Hastalığa Yol Açma

CagA Proteini

Cag patojenite adası (Cag PAI) olarak adlandırılan gen bölgesi CagA proteini ve Tip 4 Sekresyon Sistemi (T4SS) oluşumunu sağlayan genleri kodlar (39).

Bu adanın üyesi olan CagA, konak hücre içerisine girerek bakterinin virülansında önemli rol oynar. Konağın hücre içi sinyal sistemine etki eder. Tümör süpresör genleri baskılayarak hücrenin proliferasyonunu artırır ayrıca b-catenin ve NFjB aktivasyonu ile İnterlökin 8 (IL-8) sekresyonuna neden olur (40, 41).

Cag A pozitif (tip 1) bakterilerde peptik ülser ve mide kanserinin Cag A negatif (tip 2) suşlara göre fazla görülmesi; hücre içerisindeki bu etkileri ile beraber mide mukozasında neden olduğu inflamatuvar yanıtla ilişkilendirilmektedir (42).



Şekil 2.1: Helicobacter pylori virulans faktörlerinin özeti(43).

IL-8 ve PAF

H. pylori ile enfekte mide epitel hücreleri tarafından salınan küçük peptid yapıdaki İL-8, nötrofillerin aktive olmasına ve çoğalmasına neden olur.

Platelet aktive edici faktör (PAF); mide asidi sekresyonunu artırarak ülserle neden olan bir medyatördür. H.pylori; PAF öncülü olan lyso-PAF'ın aktif formuna dönüşmesini sağlayarak ülserleşmeye neden olur (44, 45).

Lipopolisakkarid

Bakterinin lipopolisakkarid duvarı müsinin mukozal reseptörü ile bağlanmasını engelleyerek mide mukus bariyerini bozar (46). Bunun yanında yapısındaki Lipid A, konak makrofaj ve nötrofillerinde bulunan CD-14'e bağlanarak inflamasyonda rol alır (47).

Fosfolipaz ve Musinaz

Fosfolipaz mukoza hücrelerinin apikal membranında bulunan fosfolipidden zengin koruyucu tabakayı bozarak mukoza harabiyetine yol açar (48).

Musinazın da fosfolipaz gibi mukus bariyerini bozduğu tahmin edilmektedir. (49)

Vac-A Geni

VacA geni tüm *H.pylori* suşlarında kodlanır ve çoğu suшта aktif sitotoksin proteini üretimi vardır. VacA toksini; konak hücrelerinin sitoplazmasında vakuolleşmeye yol açarak mide mukozal bariyerinin bozulmasına neden olur (50). Etkilerini epitel hücre membranına yerleşerek oluşturduğu anyon selektif porlar aracılığı ile gerçekleştirir (51). Vakuol oluşturması dışında mitokondri membranına yerleşerek; apoptoza neden olduğu da ileri sürülmektedir (52).

VacA geninin; sinyal (s), intermediate (i) ve orta (m) bölgeleri suşlar arasında farklılık göstermektedir ve bu bölgelere göre isimlendirme yapılmaktadır (53). Suşlar arasındaki farklılıklar; *H.pylori*'nin gastroduodenal hastalıkların oluşumundaki virulansında belirleyici role sahiptir (54).

Mide kanseri ve peptik ülser gelişiminin s1,i1,m1 suşlarda; s2,i2,m2 suşlara göre fazla olduğu görülmekle beraber bu durumda diğer virülans faktörlerin etkisi olması da muhtemeldir (55).

Reaktif Oksijen Türevleri

Mide mukozasındaki *H.pylori* yoğunluğu ile reaktif oksijen türevlerinin yoğunluğu arasında sıkı bir ilişki vardır. *H.pylori* enfeksiyonu neticesinde aktive olan nötrofillerden salınan reaktif oksijen ve nitrat türevleri mide epitel hücrelerinde harabiyete yol açar (56, 57).

Tablo 2.1: Helicobacter Pylori Patojenite Özellikleri

Barınma ve Kolonizasyon Faktörleri	
Üreaz	Mide asidini nötralize eder, monosit ve nötrofillerin kemotaksisini sağlar, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açar.
Isı Şok Proteini	Üreazın ekspresyonunu artırır.
S. Dismutaz	Bakteriyi fagositozdan korur.
Katalaz	Bakteriyi fagositozdan korur.
Flagella	Gastrik mukozaya penetre olmasını ve midenin asit ortamından korunmasını sağlar.
Dış Membran Proteinleri	Adhezyon, inflamasyonun başlatılması, hücre içine giriş ve konak DNA hasarında rol alırlar.
Mide Fizyolojisini Bozma ve Hastalığa Yol Açma	
Cag-A proteini	Hücre içi sinyal sistemine etki eder, hücre proliferasyonunu artırır, IL-8 sekresyonuna neden olur. Peptik ülser ve kanser gelişiminde rol oynar.
IL-8	Nötrofillerin aktive olmasına ve çoğalmasına neden olur.
PAF	Mide asit sekresyonunu artırarak ülserleşmeye neden olur.
Lipopolisakkarid	Mide mukus bariyerini bozar.
Musinaz	Mukoza harabiyetine neden olur.
Fosfolipaz	Mukoza harabiyetine neden olur.
Vac-A geni	Epitel hücrelerinde vakuolleşmeye yol açarak mide mukozasının bütünlüğünü bozar.

(S.dismutaz: Superoksid dismutaz, PAF: Platelet aktive edici faktör)

2.1.5 Non-invaziv Testler

Üre-nefes testi, dışkıda antijen testi ve serolojik testler non-invaziv testlerdir. Serolojik testler H.pylori ile hayatın herhangi bir zamanında karşılaşmayı gösterdiği için aktif enfeksiyon ile pasif enfeksiyon ayırımında kullanılamaz. Epidemiyolojik çalışmalarda kullanışlıdır.

Üre-nefes testi ve dışkıda antijen testi aktif H.pylori enfeksiyonunu gösterir. Tanıda ve tedavi takibinde kullanılabilmesi, hasta açısından endoskopiye göre konforlu olmaları nedeni ile “test and treat” stratejisinde kullanılırlar. “Test and treat”; hasta konforu ve maliyet düşünülerek geliştirilen bir yöntemdir. Dispeptik şikayeti olan ancak mide kanseri açısından riskli (ailede mide kanseri, kilo kaybı vb) olmayan 45 yaşından küçük hastalarda non-invaziv yöntemler ile H.pylori'nin tespit edilmesi, tedavisinin yapılması ve tedavi bitiminden sonra tekrar non-invaziv testlerle kontrol edilmesini ifade eder (58).

2.1.5.1 Üre-nefes Testi

Tanıda bakterinin üreaz etkinliğinden faydalanılır. İşaretli karbon içeren üre (13 karbonlu veya 14 karbonlu olabilir) hastaya içirilir. H.pylori; üreaz aktivitesi ile üreden amonyak ve işaretli karbonu içeren bikarbonat oluşturur, bikarbonat dolaşım yoluyla akciğere taşınır, burada işaretli karbondioksit oluşur. Exhalasyon sırasında karbondioksitin yapısındaki bu işaretli karbon dışarı verilir ve bu karbon makine tarafından tespit edilir.

Sensitivitesi %88-95, spesifitesi %95-100 civarındadır (59). Yalancı negatifliğin nedeni yakın zamanda PPI, bizmut, antibiyotik kullanımı veya mide kanaması olabilir (60, 61). Bu nedenle testten 2 hafta önce PPI ve 4 hafta önce antibiyotiklerin kesilmesi önerilir.

2.1.5.2 Dışkıda Antijen Testi

Dışkıda antijen varlığı aktif enfeksiyonu gösterir. Tanı ve tedavi takibinde kullanılabilir (5). Poliklonal antikorların kullanıldığı testlerin sensitivite ve spesifitesi düşükken daha sonradan geliştirilen monoklonal antikorların kullanıldığı testlerin sensitivitesi yaklaşık %94 spesifitesi %97'dir (62, 63).

Dışkıda antijen testleri; PPI, bizmut ve antibiyotik kullanımında yalancı negatif sonuçlanabilir. Monoklonal testler diğer dışkıda antijen testlerinden farklı olarak peptik ülser kanamasında yüksek sensitivitede H.pylori'yi tanıyabilmektedir (63).

2.1.5.3 Seroloji

H.pylori'ye karşı geliştirilen İmmünooglobulin G (Ig G)'yi tespit eden testlerdir. Aktif enfeksiyon ile geçirilmiş enfeksiyonu ayırmada yeri yoktur. Referans Ig G düzeyi bölgesel farklılık gösterebileceği için validasyonunun yapılması gereklidir. H.pylori prevelansının düşük olduğu bölgelerde kullanımı önerilmemektedir (5, 64, 65).

2.1.6. İnvaziv Testler

2.1.6.1 Endoskopi

Peptik ülser, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, mide kanseri, MALT lenfoma gibi H.pylori ilişkili patolojilerin tanısı için endoskopi gereklidir. Ayrıca histolojik inceleme için gerekli olan doku biyopsisi endoskopi ile elde edilir.

Endoskopide H.pylori için spesifik bir görünüm mevcut olmadığı için sadece endoskopi ile tanı koymak oldukça zordur. Kromoendoskopi, narrow-band görüntüleme, magnifiye endoskopi gibi teknikler geleneksel endoskopiye göre prekanseröz lezyonları tanımada daha başarılıdır. Ancak; endoskopi zamanının uzaması, hasta konforunun azalması ve bu tekniklere erişimin kısıtlı olması nedeni ile birkaç ülke hariç rutin pratikte histolojik incelemenin önüne geçememektedir. Kullanıldığı ülkelerde magnifiye kromoendoskopi endoskopik tanıda

ve biyopsi alınacak yerlere rehberlik sağlama konusunda oldukça faydalıdır (66).

2.1.6.2 Histoloji

Histolojik incelemenin H.pylori tanısında sensitivitesi %95, spesifitesi %98'dir (67, 68). İmmün boyalar patolojik tanıyı desteklemek amacı ile kullanılmaktadır (69). Mide mukozasının glanduler yapısının bozulduğu atrofik gastrit ve intestinal metaplazi bölgelerinde H.pylori kolonize olamaz (70, 71).

H. pylori gastriti ve atrofinin genelde antrumdan başlayıp korpusa doğru ilerlediği kabul edilir (8). Bu nedenle atrofik gastritli bir hastada henüz mukozal yapısı bozulmamış korpustan ilave biyopsi alınması Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde fikir birliğine varılan Sydney Sistemi'nin önerilerinden biri olmuştur (6).

Bazı çalışmalarda H.pylori tanısında sadece antrum örneklemesinin yeterli olacağı anlaşılrsa da (9, 67) endoskopi yalnızca H.pylori tanısı için değil aynı zamanda midenin prekanseröz lezyonlarının tanısı amacı ile yapıldığı için Sydney Sistemi'ne uygun örnekleme yapmak gereklidir.

Ancak dünyanın çoğu yerinde; endoskopi esnasında başka bir lezyon görülmediği takdirde sadece antrumdan biyopsisi alınırken, bazı merkezler antrum ve korpustan birer biyopsi almaktadır. Bununla ilgili retrospektif yapılan çalışmada; özel bir kliniğe gelen 400.000'e yakın mide biyopsi örneğinin sadece %3.9'unun Sydney Sistemi'nde öngörüldüğü şekilde alındığı gösterilmiştir (11).

2.1.6.3 Hızlı Üreaz Testi

Hızlı üreaz testi ile birkaç saat içerisinde H.pylori'nin kalitatif tayini yapılabilmektedir. Endoskopi ile alınan biyopsi örneği, içerisinde üre bulunan kite yerleştirilir. Bakterinin üreaz aktivitesi sayesinde üre amonyaka dönüşür, oluşan amonyak ortamın ph'sını alkali hale

getirir. Böylece meydana gelen renk değişikliği H.pylori'nin varlığını gösterir.

Sensitivitesi %90 spesifitesi %95 civarındadır (5). Yakın zamanda PPI, bizmut, antibiyotik kullanımı ve gastrointestinal kanama durumlarında yalancı negatif sonuçlanabilir (60). Hızlı üreaz testi için birden fazla biyopsi alınmasının testin sensitivitesini artırdığı gösterilmiştir (72).

2.1.6.4 Kültür

Yüksek spesifiteye sahip olmasına karşın sensitivitesi düşüktür. Bunun nedeni H.pylori'nin kültürde üretilmesinin zor olmasıdır ancak gelişmiş transport yöntemleri ve mikrokapiller kültür yönteminin kullanılması sensitivitesini artırabilir (73, 74).

Tablo 2.2. Helicobacter Pylori Tanı Yöntemleri

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Avantajları	Dezavantajları
Non-invaziv Yöntemler				
Seroloji	85	79	→Ucuz, ulaşılabilir. →Negatif prediktif değeri yüksek. →Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir.	→Tedavi sonrası takipte kullanılamaz. →Aktif-pasif enfeksiyon ayırımında kullanılamaz.
Üre – Nefes Testi	>95	>95	→ Tanı ve tedavi takibinde kullanılabilir.	→ Kullanımı yaygın değil. → PPI, antibiyotik ve bizmut kullanımıyla yanlış negatiflik.
Dışkıda Antijen Testi	94	97	→Tedavi öncesi ve sonrasında kullanışlıdır.	→Hasta açısından rahatsızlık verici olabilir. →PPI, antibiyotik ve bizmut kullanımıyla yanlış negatiflik.
İnvaziv Yöntemler				
Histoloji	95	98	→Mide mukozası hakkında ek bilgi sağlar.	→Pahalı →Eğitimli personel gerektirir.
Üreaz Testi	90	95	→Hızlı sonuç alınır. →Histolojik incelemeye göre ucuzdur.	→Endoskopi gerektirir. → PPI, antibiyotik ve bizmut kullanımıyla yanlış negatiflik
Kültür	58	100	→Yüksek spesifite →Antibiyotik duyarlılığı	→Pahalı ve uygulaması zor

2.2. HELICOBACTER PYLORI'NİN GASTRODUODENAL HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Correa; (3) kişinin genetik özellikleri, çevresel ve beslenme alışkanlıklarının katkısı ile H.pylori'nin başlattığı; kronik inflamasyon, kronik non-atrofik gastrit, atrofik gastrit, metaplazi, displazi ve bu lezyonlar zemininde mide adenokarsinomu gelişimini tanımlamıştır.



Şekil 2.2: Correa Kaskadı

2.2.1 Kronik Gastrit-Kronik Atrofik Gastrit

Kronik gastritin 3 tipi vardır: Diffüz antral gastrit, çevresel metaplastik atrofik gastrit (EMAG) ve otoimmün metaplastik atrofik gastrit (AMAG).

Diffüz antral gastrit çoğunlukla H.pylori enfeksiyonuna bağlı gelişir. H.pylori; mononükleer hücreler ve nötrofillerin infiltrasyonu ile karakterize kronik süperfisiyal gastrite yol açar (75). İnflamasyonun şiddeti değişkendir. Hafif inflamasyonda glanduler yapıda değişiklik olmayıp lamina propria ile sınırlı kalırken şiddetli inflamasyonda glanduler yapılarda bozulma, mikroapseler, epitel hücrelerinde vakuolizasyon, müsin deplesyonu görülmektedir (76). H.pylori gastriti genelde antrumdan başlar, bu aşamada gastrin salınımı artarken somatostatin salınımı azalır böylece asit düzeyinde artış görülür. Bu da duodenal ülser neden olur (77).

Gastrit proksimale doğru ilerledikçe parietal hücre kaybı ve buna bağlı olarak asit düzeyinde azalma görülür. Bu durum atrofi ve intestinal metaplazi gelişimine zemin hazırlar (78).

Antral predominant gastrit seyrinde görülen bu değişiklikler sonucu bakterinin proksimale hareketi kolaylaşır, antrumun ardından korpusta da gastrite yol açar (79).

Mide mukozası; hızlı turnover yeteneğine sahiptir. Lümene dökülen veya yıkılan hücrelerin yerine progenitör kök hücreler tarafından yeni hücreler yapılır. Bu süreç; mide mukozasının hem kalınlığının hem de glanduler yapısının korunmasını sağlar. Ancak H.pylori veya diğer nedenlere bağlı kronik inflamasyonda yıkım hızı, kök hücrelerin yeni hücre üretme kapasitesini aşabilir ve mide mukozası incelmeye başlar (80, 81). Mide mukozasının incelmesine genelde metaplazi de eşlik eder. Bu durum kronik atrofik gastrit olarak adlandırılır. Kronik atrofik gastrit bölgesel veya diffüz olabilir ancak çoğunlukla yamalı bir tutulum görülür. Kronik atrofik gastrit; mide adenokanseri gelişiminde prekanseröz bir lezyondur (82).

Kronik atrofik gastritte glandlardaki parietal ve şef hücre kaybı; bu hücreler tarafından salgılanan intrinsik faktör (IF), hidroklorik asit (HCl) ve pepsinojenin azalmasına böylelikle hipoklorhidri veya aklorhidriye neden olur. Böylece B12 eksikliği, bakteriyel aşırı çoğalma, malabsorpsiyon ve enterik enfeksiyonların gelişimine zemin hazırlanır (83).

Kronik atrofik gastritin 2 tipi tanımlanmıştır. Bu iki tip midedeki yayılım, etyolojik faktörler, klinik ve labarotuvuar bulguları ile birbirinden ayrılabilir. Bazen de aynı hastada bu iki tipe ait özellikler birlikte görülebilir (84).

EMAG; antrum ve korpusta atrofi ve intestinal metaplazi görülmesi ile karakterize, sıklıkla H.pylori ile ilişkili kronik atrofik gastrit tablosudur. Multifokal atrofik gastrit olarak da adlandırılır. H.pylori

ile birlikte genetik ve çevresel faktörler, özellikle diyet EMAG patogenezinde önemli yer tutar. Hastalar sıklıkla dispeptik şikayetlerle başvururlar ancak asemptomatik de seyredebilir. İntestinal tip mide kanseri riski EMAG'lı hastalarda 10-15 kat artmıştır (85). EMAG şiddetlendikçe endoskopide transizyonel zonun proksimale doğru yer değiştirdiği görülür (86).

AMAG; mide korpusundaki glandların otoimmuniteye bağlı yıkımı ile oluşur. Sadece korpusu tuttuğu için diffüz korporal atrofik gastrit olarak da adlandırılmaktadır (87). Pernisiyöz aneminin patogenezinde yer alır ve otoimmun tiroidit, otoimmun pankreatit, çölyak gibi bazı otoimmun hastalıklara eşlik edebilir. Tip 1 diyabetes mellitus hastalarında AMAG 3-5 kat fazla görülmektedir (88, 89). Parietal hücreler ve IF'ye karşı dolaşımda otoantikolar mevcuttur (90). Hipoklorhidri/aklorhidri ve buna bağlı gastrin artışı, antral G hücrelerinde büyüme ve düşük pepsinogen 1 (PGI) düzeyi ile seyreder (91, 92). Atrofik bezler ve intestinal metaplazi korpus mukozasına sınırlıdır, nadiren diffüz gastrik atrofiye yol açar (93). Gastrik nöroendokrin tümörler ve adenokanser sıklığında artışa neden olur (94).

Atrofinin şiddeti ve kronik atrofik gastritin alt tipini belirlemek için yeterli sayıda biyopsi alınması gereklidir. Sydney Sistemi; gastroduodenal hastalıkların tanısında biyopsi örneklerinin belirlenen ortak kriterlere göre değerlendirilmesini önermiştir. Bu sayede tüm dünyada mideden alınan bir biyopsinin; etyolojik, topografik ve morfolojik olarak ortak bir dille rapor edilmesini sağlamıştır. Ancak daha önceden patologlar tarafından yaygın kullanılan difüz atrofik gastrit, multifokal atrofik gastrit gibi tanıların bu sistemde geçmemesi itiraza yol açmış ve neticede "Güncellenmiş Sydney Sistemi" geliştirilmiştir (95). Daha önceleri antrum ve korpustan ikişer biyopsi alınması önerilirken, güncellenmiş Sydney Sistemi'nde bunlara ek olarak incisura angularisten de biyopsi

alınması önerilmiştir. Bunun nedeni ise intestinal metaplazinin en yoğun olduğu yerin incisura angularis olduğunun düşünülmesidir (96).

Sydney Sistemi günümüzde de gastrit sınıflaması ve patoloji raporlarında ortak bir dil olarak kullanılmaktadır. Avrupa ülkelerinin katılımı ile hazırlanan “Midenin Prekanseroz Lezyonlarının Yönetimi” konulu 2019 tarihli raporda; H.pylori ve ilişkili prekanseroz lezyonların tanısında antrum ve korpustan en az 2 biyopsi alınması; kromoendoskopinin yaygın olarak kullanılmadığı merkezlerde incisura angularis biyopsisinin de eklenmesi önerilmiştir (66). 2015 tarihli Kyoto Global Konsensusu antrum ve korpustan ikişer biyopsi alınmasını desteklemektedir (97). 2016 tarihli Maastricht V/Florence Konsensusu Güncellenmiş Sydney Sistemi'nin en az 5 biyopsi önerisini teyit etmektedir (98).

Kronik atrofik gastrit etyoloji ve yayılım özellikleri ayırt edildikten sonra tedavi ve takip kararı verilmelidir. H.pylori varsa eradikasyon tedavisi başlanmalıdır.

Şiddetli atrofik değişiklikler veya hem antrum hem de korpusta intestinal metaplazi (OLGA/OLGIM III/IV (Operative Link on Gastritis Assessment/Operative Link on Gastric İntestinal Metaplasia Assessment)) varlığında ailede mide kanseri öyküsü yoksa 3 yılda bir takip önerilir, ailede mide kanseri öyküsü varsa yıllık veya 2 yılda bir takip önerilir. Antruma sınırlı ılımlı veya orta şiddetli atrofi varlığında endoskopik takip gerekli değildir (66).

ANTRUM		GASTRITIS		CORPUS	
<input type="text"/>					
<input type="text"/>		ACUTE		<input type="text"/>	
<input type="text"/>		CHRONIC		<input type="text"/>	
		SPECIAL FORM		<input type="text"/>	

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 70%;"></th> <th style="width: 10%;">mild</th> <th style="width: 10%;">mod.</th> <th style="width: 10%;">sev.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>H. pylori</i>, HLO</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Chronic gastritis</td> </tr> <tr> <td>Inflammation</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Activity</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Atrophy</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Int. metaplasia</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Other comments: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="4">_____</td> </tr> <tr> <td colspan="4">_____</td> </tr> <tr> <td colspan="4">_____</td> </tr> </tbody> </table>		mild	mod.	sev.	<i>H. pylori</i> , HLO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Chronic gastritis				Inflammation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Activity	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Atrophy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Int. metaplasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Other comments: _____				_____				_____				_____				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 70%;"></th> <th style="width: 10%;">mild</th> <th style="width: 10%;">mod.</th> <th style="width: 10%;">sev.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>H. pylori</i>, HLO</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Chronic gastritis</td> </tr> <tr> <td>Inflammation</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Activity</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Atrophy</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Int. metaplasia</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Other comments: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="4">_____</td> </tr> <tr> <td colspan="4">_____</td> </tr> <tr> <td colspan="4">_____</td> </tr> </tbody> </table>		mild	mod.	sev.	<i>H. pylori</i> , HLO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Chronic gastritis				Inflammation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Activity	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Atrophy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Int. metaplasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Other comments: _____				_____				_____				_____			
	mild	mod.	sev.																																																																																						
<i>H. pylori</i> , HLO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																						
Chronic gastritis																																																																																									
Inflammation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																						
Activity	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																						
Atrophy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																						
Int. metaplasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																						
Other comments: _____																																																																																									

	mild	mod.	sev.																																																																																						
<i>H. pylori</i> , HLO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																						
Chronic gastritis																																																																																									
Inflammation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																						
Activity	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																						
Atrophy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																						
Int. metaplasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																						
Other comments: _____																																																																																									

CONCLUSIONS:																																																																																									

Şekil 2.3: Gastrit raporlanmasında major özellikler ve nihai tanının yer aldığı rapor taslağı (Sydney Sistemi, 1990) (6)

2.2.2 Peptik Ülser

Birçok çalışma duodenal ülser gelişiminde *H.pylori*'nin önemli rolü olduğunu göstermiştir (99) (100, 101).

Duodenal ülserli hastaların %80-95'inde *H.pylori* mevcuttur (102). *H.pylori* prevalansının yüksek olduğu doğu toplumlarında bu oran daha da yüksek görülebilmektedir (103). Gastrik ülser için bu oran daha düşüktür (%60-85).

Duodenal ülserli hastalarda *H.pylori*'nin tedavi edilmesinin ülser rekürrensini azalttığı gösterilmiştir (104) (105).

H.pylori'nin hangi şekilde duodenal ülserine neden olduğu tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber pro-inflamatuar, asit artırıcı,

mukozal harabiyet yapıcı etkilerinin ve gastrik metaplazinin başrolde olduğu düşünülmektedir (100).

2.2.3 İntestinal Metaplazi

Gastrik intestinal metaplazi; mide oksintik veya antral mukozasındaki yüzeyel, fovealer ve glandüler epitelyumun intestinal mukozaya dönüşmesidir. İntestinal metaplazi; kronik atrofik gastrit ile başlayıp mide adenokarsinomu ile son bulan ve Correa tarafından tariflenen kaskadın ara basamağını oluşturan prekanseröz bir lezyondur (106).

İntestinal metaplazi varlığı hematoxilin-eozin boya ile kolayca tanınır. Histolojik olarak komplet ve inkomplet olmak üzere ikiye ayrılır. Komplet metaplazi; sialomusun salgılayan goblet hücreleri, fırçamsı kenar ve eozinofilik enterositleri içeren ince barsak tipi mukozanın varlığını ifade eder. İnkomples metaplazi ise; sitoplazmasında çok sayıda, düzensiz müsin damlacıkları içeren kalın barsak tipi epitelyumun varlığı ve fırçamsı kenarın yokluğu ile karakterizedir. Periodic acid-schiff-alcian blue (PAS-AB) boyaları ile komplet ve inkomplet tip ayrımı yapılabilir. Ayrıca dağılım alanına göre geniş ve sınırlı olarak; müsin ekspresyonuna göre de tip1, tip2, tip3 olarak sınıflandırılır .

Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM); 1999 yılında Schimdt tarafından tanımlanmış, metaplazi öncülü olduğu düşünülen bir süreçtir. SPEM; mukozal hasara verilen yanıtın sonucu olarak değerlendirilmektedir. Korpusta Muc6 ve TFF2 ekspresyon eden hücreler görülür. Antrum benzeri bu hücrelerin varlığı nedeni ile “psödopilorik metaplazi” olarak da adlandırılır (107, 108).

H.pylori prevalansının yüksek olduğu bölgelerde intestinal metaplaziye daha sık rastlanır (109). Erkeklerde ve sigara içenlerde daha fazla görülür, yaşla birlikte sıklığı artar (110). Mide kanserinin sık olduğu bölgelerde prevalansı %19-24 arasında değişmektedir (111, 112).

H.pylori eradikasyonu atrofi ve intestinal metaplazi gelişmeden önce yapılırsa; mide kanseri gelişimini önleyebilmektedir (113). Ancak intestinal metaplazi genel olarak dönüşü olmayan sürecin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda, atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin kansere ilerleme sürecinin H.pylori eradikasyonu ile yavaşlatılabileceğini göstermektedir (114).

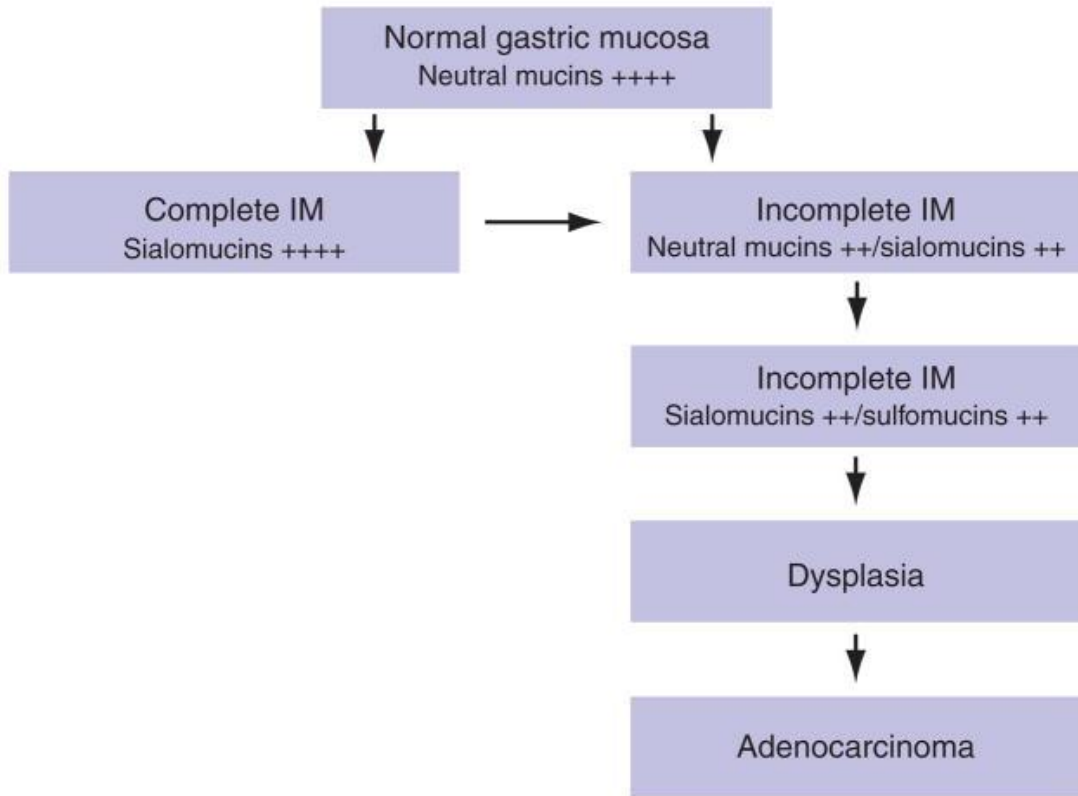
Metaplazi sıklıkla antrum-korpus bileşkesinde özellikle de incisura angularis'te başlayıp antrum ve korpusa uzanır (85).

Normal glandüler yapının bozulması, hipoklorhidri ve pepsinojen sekresyonunun azalmasına yol açar. Endoskopik olarak mukozadan hafif kabarık, beyaz-gri renkli çevresi soluk pembe mukoza ile çevrili düzensiz alanlar olarak görülür. Birçok çalışmada normal endoskopik görüntüleme ile non-atrofik gastrit, multifokal atrofik gastrit ile intestinal metaplazinin ayrımının yapılamayacağı gösterilmiştir (115, 116). Yeni endoskopik yöntemler olan narrow-band görüntüleme ve magnifiye kromoendoskopi ile intestinal metaplazi tespit edilebilir. Narrow-band görüntüleme ve magnifiye endoskopi teknikleri birlikte kullanıldığında intestinal metaplazi tanısında sensitivite yaklaşık %89 spesifite % 93 olarak gösterilmiştir (7).

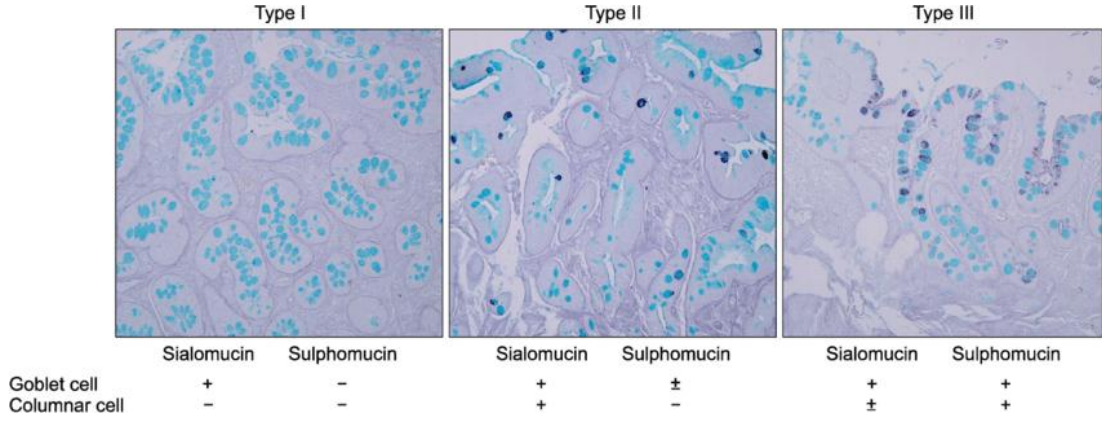
İntestinal metaplazi mevcut bilgilerimize göre mide kanserine giden yolda geri dönüşümsüz basamağı temsil etmektedir. İntestinal metaplazili hastaların yakın takibi, mide kanserinin erken yakalanmasını ve sağkalımın artmasını sağlamaktadır (117). Ancak intestinal metaplazi tespit edilen hastaların az bir kısmında mide kanseri gelişmektedir. Çevresel etkenler, H.pylori suşları, metaplazi alt tipi, konak faktörler, ailede mide kanseri öyküsü, toplumda mide kanseri sıklığı intestinal metaplazinin kansere dönüşme yolunda belirleyici faktörlerdir. Birçok çalışmada inkomplet tip intestinal metaplazi varlığı ile mide kanseri gelişimi arasında anlamlı ilişki gösterilmişken; komplet tip intestinal metaplazi ile mide kanseri arasındaki ilişki bu kadar belirgin değildir. (118). Bu nedenlerle

intestinal metaplazi tespit edilen her hastanın endoskopik olarak takibi her zaman fayda sağlamayabilir.

Bu bilgiler ışığında; inkomplet tip, yaygın intestinal metaplazi (birden fazla mide alanında metaplazi olması veya birden fazla biyopsi örneğinde orta-şiddetli metaplazi olması), 1. derece akrabasında mide kanseri öyküsü, persistan H.pylori enfeksiyonu ve otoimmün gastrit durumlarından herhangi birinin eşlik ettiği intestinal metaplazili hastalar endoskopik ve histolojik olarak üç yılda bir izlenmelidir. Yaygın intestinal metaplazi ile beraber 1. derece yakınında mide kanseri öyküsü olan hastalar ise 1 veya 2 yılda bir endoskopik olarak takip edilmelidir. Yaygın olmayan ve komplet tip intestinal metaplazi varlığında, belirtilen risk faktörleri de yoksa endoskopik takip gerekli değildir (66).



Şekil 2.4. İntestinal metaplazi tipleri ile kanser ilişkisi (85)



Şekil 2.5. Müsin içeriğine göre intestinal metaplazinin sınıflaması (119)

2.2.4 Displazi

Gastrik displazi mide adenokanserinin prekürsörü olan intraepitelyal neoplazidir. Endoskopik olarak yassı, polipoid veya çökmüş olarak gözükabilir (120, 121). Mide kanserinde olduğu gibi erkeklerde daha fazla görülür (122). Mide kanserinin yüksek olduğu bölgelerde prevalansı %20'ye kadar çıkmaktadır (123). Risk faktörleri mide adenokanseri ile aynıdır. Çoğunlukla kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi zemininde gelişir. Displazi sıklıkla küçük kurvaturda, özellikle antrum ve angulusta bulunur. En az rastlandığı yer ise büyük kurvaturdur (124). Low-grade displazi %60 oranında regrese olurken, %10-20 oranında high-grade displaziye dönüşebilir. High-grade displazi nadiren regrese olur ve mide kanserine dönüşme insidansı yıllık yaklaşık %2-6'dır (125). Yıllar içerisinde birçok sınıflama yapılmıştır. 2000 yılında oluşturulan Padova ve Viyana Sınıflamaları ortak kabul görmüştür (126, 127).

Tablo 2.3. Gastrointestinal Epitelyal Neoplazi Viyana Sınıflaması

1. Neoplazi /displazi yok

KATEGORİ

2. Neoplazi/displazi açısından belirsiz

KATEGORİ

3. Non-invaziv low grade neoplazi (low grade adenom/displazi)

KATEGORİ

4. Non-invaziv high grade neoplazi

KATEGORİ

4.1 High grade adenom/displazi

4.2 Non-invaziv karsinom (karsinoma in-situ)*

4.3 İnvaziv karsinom şüphesi

5. İnvaziv neoplazi

KATEGORİ

5.1 İnteramukozal karsinom**

5.2 Submukozal karsinom ve ötesi

*Non-invaziv: İnvazyona dair kanıt olmadığını ifade eder

**İnteramukozal lamina propria veya muskularis mukozaya invazyonu ifade eder.

2.2.5 H. Pylori İlişkili Mide Neoplazileri

2.2.4.1 Mide Karsinomu

H.pylori; non-kardiya mide kanserlerinin %75'inden sorumludur (128). Hayvan modellerinde ve daha sonra insan çalışmalarında H.pylori ile mide adenokarsinomu arasındaki ilişki gösterilmiştir (129, 130).

Böylelikle H.pylori 1994 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından mide adenokanseri için grup 1 karsinojen olarak açıklanmıştır.

Mide adenokanseri ile H.pylori arasındaki ilişki açık olmakla beraber, H.pylori ile enfekte kişilerin küçük bir kısmında kanser gelişmektedir. Bunun nedenleri arasında; bakteri suşları arasındaki farklılıklar, sitokin polimorfizmi, diyet, hipoklorhidri, obezite ve aile öyküsü gibi nedenler sayılmakla beraber mekanizması kesin olarak bilinmemektedir (131-136).

H. pylori ile enfekte kişilerden eradikasyon tedavisi alanlar ve almayanların mide kanseri gelişme oranlarını karşılaştıran meta-analizlerde tedavi alanlarda mide kanserinin daha az geliştiği görülmektedir. Bu da H.pylori tedavisinin mide kanserinden koruyucu olduğunu göstermektedir (137).

Mide tümörlerinin %90'ını oluşturan adenokarsinom intestinal ve diffüz tip olarak ikiye ayrılır. İntestinal tip mide kanseri; Correa kaskadının sonucu iken diffüz tip mide kanserinin gelişim mekanizması farklıdır (138).

2.2.5.2 MALToma

Primer mide lenfoması mide neoplazmalarının %3'ünü oluşturur (139). Normal midede lenfoid doku önemli miktarda bulunmaz. H.pylori'nin meydana getirdiği gastrit; CD 4+ lenfositlerin ve B lenfositlerin lamina propriada birikimine neden olur. Bakterinin antijen sunumunun ardından CD 4+ T hücrelerinin aktivasyonu ve bu hücrelerin

bağlandığı B hücrelerinde baskılanamayan proliferasyon lenfoid folikülü meydana getirir (140, 141).

Çok sayıda çalışma H.pylori ile MALT Lenfoma arasındaki ilişkiyi ortaya koymuş ve mekanizmasını açıklamıştır. Bu neden sonuç ilişkisinin en önemli dayanaklarından biri de, H.pylori eradikasyonu sonrası lenfoma remisyonu görülmesidir.

2.2.5.3 Diğer Maligniteler ile İlişkisi

Kolon kanseri ve H.pylori arasında bazı çalışmalarda ilişki gösterilmiş olsa da bu konu netleştirilememiştir (142). Pankreas kanseri ve hepatobilyer kanserlerin de H.pylori pozitif hastalarda daha sık görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur (143, 144).

BÖLÜM 3

GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif kesitsel nitelikteki araştırmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne 01/11/2020- 01.02.2021 tarihleri arasında başvuran, 40 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu (Tarih: 26.10.2020 Karar No:2020/0617) onayı alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uyuldu. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onamları alındı.

3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- En az 1 aydır dispeptik şikayetlerin olması (epigastrik yanma, ağrı, şişkinlik, hazımsızlık, erken doyma)
- 40 yaş ve üzeri olmak

3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- Son iki hafta içerisinde PPI, son 1 ay antibiyotik ve bizmut içeren ilaçların kullanımı
- Mide malignitesi ve/veya mide operasyon öyküsü olması
- Daha önceden H.pylori eradikasyon tedavisi almış olması

- Gebelik
- Endoskopiye tolere edemeyecek komorbidite (kardiyopulmoner, renal, vd.) varlığı

3.3 ÇALIŞMA TASARIMI

Endoskopik muayeneler, gastroenteroloji uzman doktorları tarafından Fujinon EPX-4400 sistem WR, Fujifilm endoskoplari ile yapılmıştır. İlk olarak antrum küçük kurvaturdan alınan biyopsi hızlı üreaz testi için kullanıldı. Histopatolojik inceleme için antrum küçük ve büyük kurvatur, incisura angularis, korpus küçük ve büyük kurvaturdan birer adet biyopsi alınarak her biri ayrı formaldehit solusyonunda patoloji laboratuvarına gönderildi.

Biyopsi materyalleri %10'luk neutral formadehit solusyonunda minimum 6 saat, maksimum 24 saat olacak şekilde fikse edildi. Makroskopik incelemede biyopsi materyalleri boyutları ve parça sayıları belirtilerek ve kaybolmaması için kurutma kağıtlarına sarılarak lokalizasyonlarına göre kodlanmış kasetlere konuldu. Rutin doku takib süreci sonrası (Leica TP1020, Nussloch, Germany) doku örnekleri parafin bloklara gömüldü. Mikrotomda parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitler otomatik boyama cihazında hematoksilin-eosin (H&E) boyası, ayrıca , Periodic acid schiff-alcian blue (PASAB) ve Giemsa histokimyasal boyası ile boyandı. Daha sonra preparatlara ait tüm seri kesitler histomorfolojik olarak ışık mikroskopunda (Olympus Bx51) birbirinden bağımsız iki patolojik tarafından incelendi.

Histopatolojik incelemede; Sydney Klasifikasyonuna göre kronik inflamasyon (lenfoplazmositer inflamasyon), nötrofilik aktivasyon, intestinal metaplazi, atrofi ve H.pylori varlığı değerlendirildi. Bu parametrelere ait bulgular var ise yaygınlıklarına göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere derecelendirildi. H. pylori varlığı için Giemsa

boyası esas alındı. İntestinal metaplazi hem H&E, hem de PASAB boyasında değerlendirilip komplet ve inkomplet olarak da kategorize edildi. Ayrıca displazi varlığı, varsa derecesi ve lenfoid agregat ve/veya lenfoid foliküllerin sayısı da raporda belirtildi.

Olguların bir kısmında pilorik metaplazi, mikronodüler ve/veya lineer nöroendokrin hücre hiperplazisinden şüphelenilmesi üzerine patolojik tanıyı desteklemek için tüm lokalizasyonlardaki biyopsi materyallerine kromogranin, sinaptofizin ve gastrin immünohistokimyası uygulandı.

Hastaların dışkı örneği uygun şartlarda Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Zheijang Orient Gene Biotech Co. Ltd firmasına ait fekal antijen testi kiti ile H.pylori enfeksiyonunun kalitatif tayini yapıldı

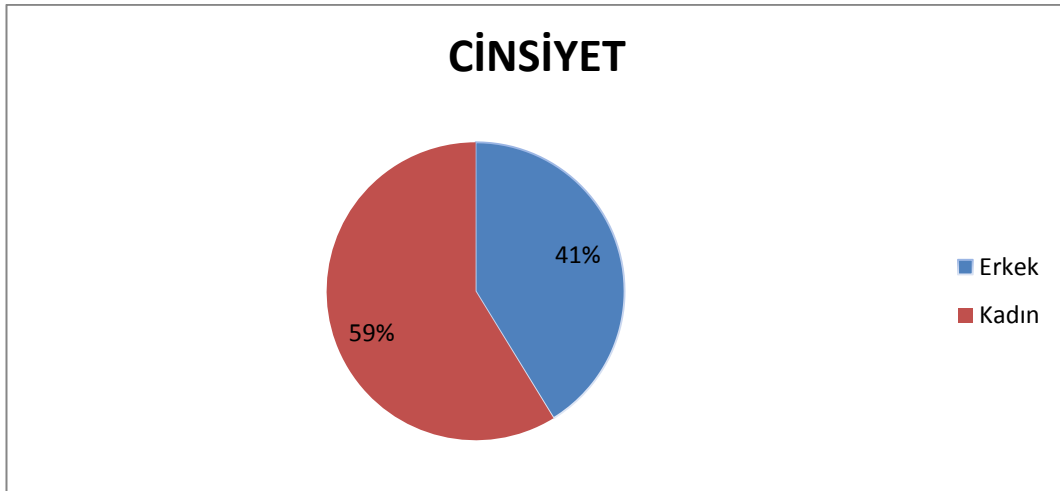
3.4 İSTATİSTİK

Hastaların demografik özellikleri tanımlayıcı istatistiklerle hesaplandı. Devamlı değişkenler mean +/- standart sapma hesaplandı. Kategorik değişkenler tam değer (yüzde) olarak verildi ve ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Yüzdeler arasındaki farkın anlamlılığı T-testi ile hesaplandı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 ile yapıldı.

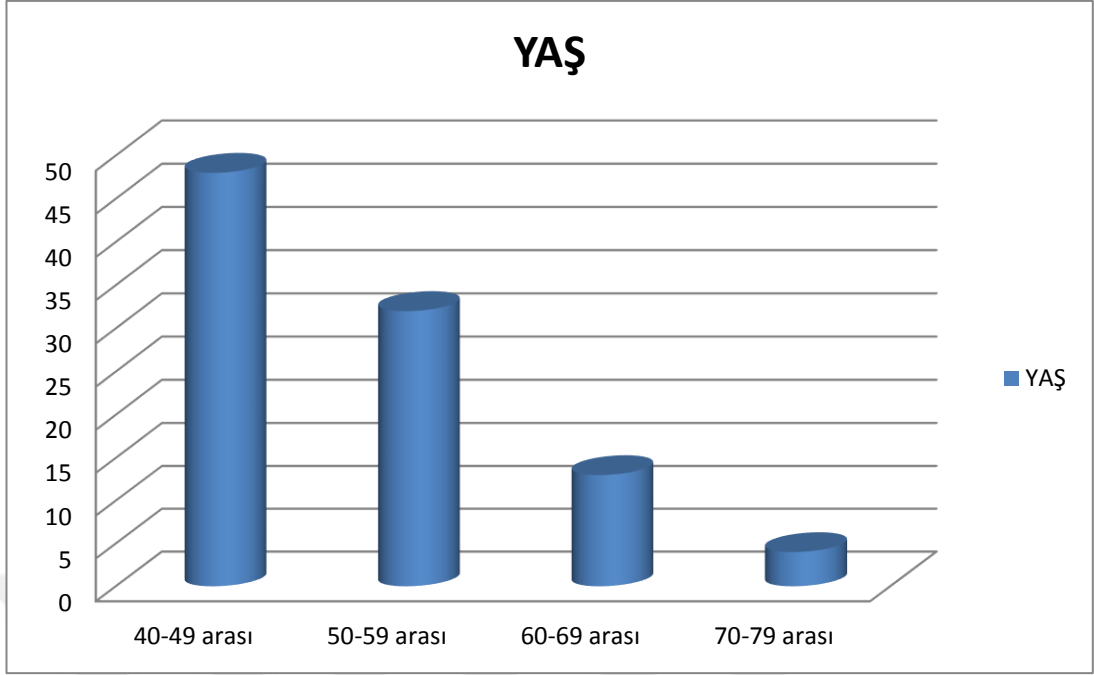
BULGULAR

4.1 GENEL DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya dispeptik şikayetler ile başvuran 97 hasta alındı. Hastaların 57'si (%58.8) kadındı. Genel yaş ortalamaları; 51.9 ± 8.6 , genel yaş aralığı 40-79 olarak saptandı. Kadınların yaş ortalaması 51.8 ± 7.8 , erkeklerin yaş ortalaması 52 ± 9.8 'di. H.pylori ve ilişkili patolojilerin yaşa göre dağılımını incelemek amacı ile hastalar 40-49 yaş arası birinci grup, 50-59 yaş arası ikinci grup, 60-69 yaş arası üçüncü grup ve 70-79 yaş arası 4. grup olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Her bir yaş grubunda sırası ile; 48, 32,13 ve 4 hasta olduğu tespit edildi. Şekil 4.1 ve 4.2'de cinsiyet ve yaş dağılım bilgileri verilmiştir.

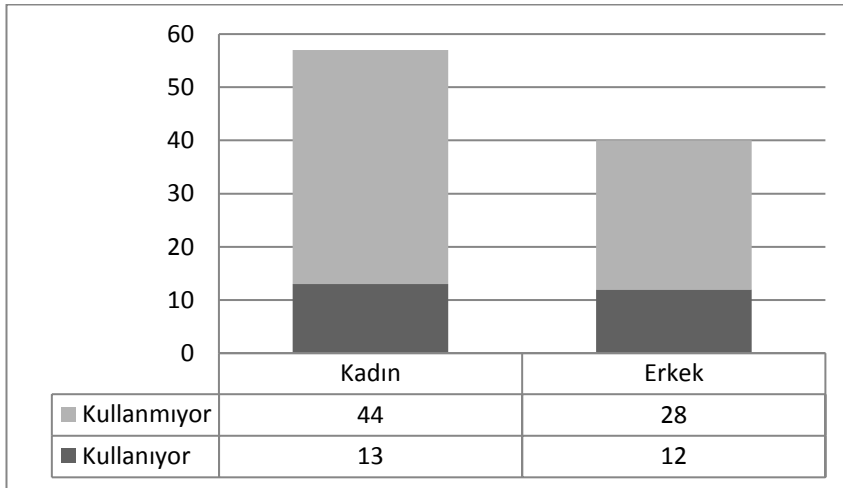


Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 4.2. Yaş gruplarına göre dağılım

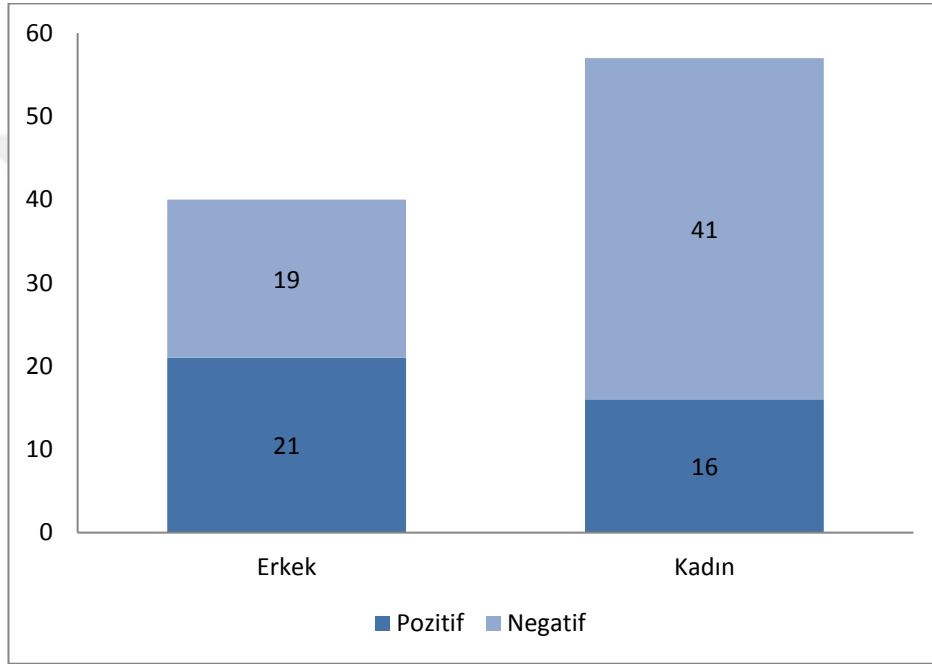
Hastaların alışkanlıkları sorgulandığında; 25 hastanın (%26) sigara kullandığı veya geçmişte 20 paket/yıldan fazla kullanıp bıraktığı öğrenildi. 72 hasta ise (%74) hiç sigara kullanmamıştı. Kadın hastalardan 13'ü (%23) sigara kullanırken, erkeklerde 12 hasta (%30) sigara kullandığını belirtti.



Şekil 4.3. Sigara kullanım durumu

4.2 H.PYLORİ ENFEKSİYONU İLE İLİŞKİLİ DAĞILIMLAR

Hastaların hepsi dispeptik şikayetler ile başvurmuştu. Otuz yedi hastada (%38) H.pylori pozitif saptandı. Kadın hastaların 16'sında (%28.1) H.pylori pozitifken; erkek hastaların 21'inde (%52.5) H.pylori pozitif saptandı. Erkeklerde H.pylori pozitifliğinin kadınlara göre fazla olduğu ($p<0.05$) bulundu.



Şekil 4.4. H.pylori enfeksiyonu sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı

Antrum küçük kurvaturda 36 (%37.1) hastada, antrum büyük kurvaturda 35 (%36) hastada, incisura angulariste 33 (%34) hastada, korpus küçük ve büyük kurvaturda 35'er (%36) hastada H.pylori pozitif saptandı. H.pylori pozitif olan 37 hastanın 32'sinde tüm bölgelerde H.pylori pozitif saptanırken, 5 hastada bölgeler arasında farklılık görüldü. Herhangi bir bölgeden tek biyopsi alınması ile Güncellenmiş Sydney Sistemi'ne uygun biyopsi alınması arasında H.pylori tanısında anlamlı fark izlenmedi.

Yaş gruplarını incelediğimizde; 1. grupta hastaların %47.9'unda, 2. grupta %25'inde, 3. Grupta %30.8'inde, 4. Grupta %50'sinde H.pylori pozitif saptandı. Yaş grupları ile H.pylori enfeksiyonu sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi.

Hızlı üreaz testi antrumdan alınan ilk biyopsi ile yapıldı, biyopsi alanlarından herhangi birinin histolojik incelemesinde H.pylori pozitifliği referans olarak kabul edildiğinde; testin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırası ile; %91.8, %95, %91.8 ve %95 olarak görüldü.

Biyopsi alanlarından herhangi birinde H.pylori pozitifliği referans kabul edildiğinde; fekal antijen testinin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırası ile; %22.5, %96, %77.7 ve %33.3 olarak görüldü.

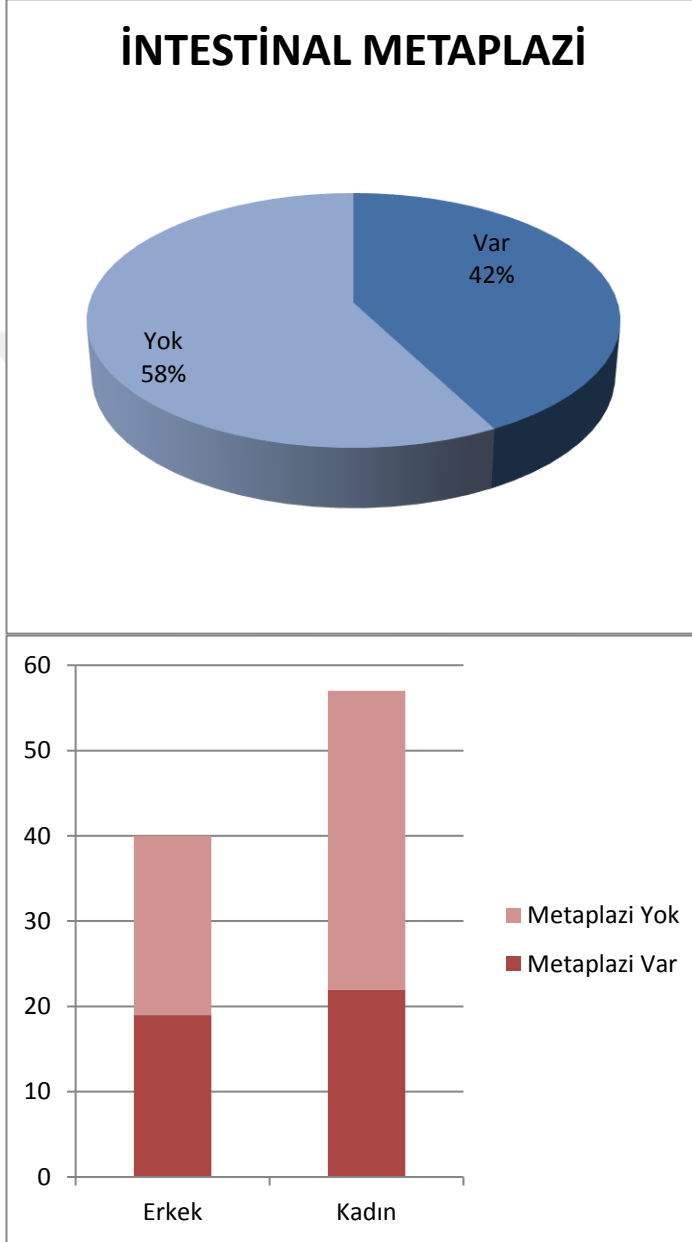
Tablo 4.1. Fekal antijen testi ve hızlı üreaz testinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri

		Fekal Antijen Testi	Hızlı Üreaz Testi
Sensitivite		%22.5	%91.8
Spesifite		%96	%95
Pozitif Değer	Prediktif	%77.7	%91.8
Negatif Değer	Prediktif	%33.3	%95

4.3 İNTESTİNAL METAPLAZİ İLE İLİŞKİLİ DAĞILIMLAR

Hastaların 41'inde (%42.3) intestinal metaplazi görüldü. Kadın hastaların 22'sinde (%38.6) erkek hastaların 19'unda (%47.5) intestinal metaplazi mevcuttu. Komplet intestinal metaplazi 31 hastada (%31.9) görülürken inkomplet intestinal metaplazi 19

hastada (%19.5) mevcuttu. Komplet intestinal metaplazi kadın hastaların 17'sinde (%29.8) erkek hastaların 14'ünde (%35) görüldü. İnkompert intestinal metaplazi kadın hastaların 11'inde (%19.3) görülürken erkeklerin 8'inde (%20) görüldü.



Şekil 4.5. İntestinal metaplazi sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı

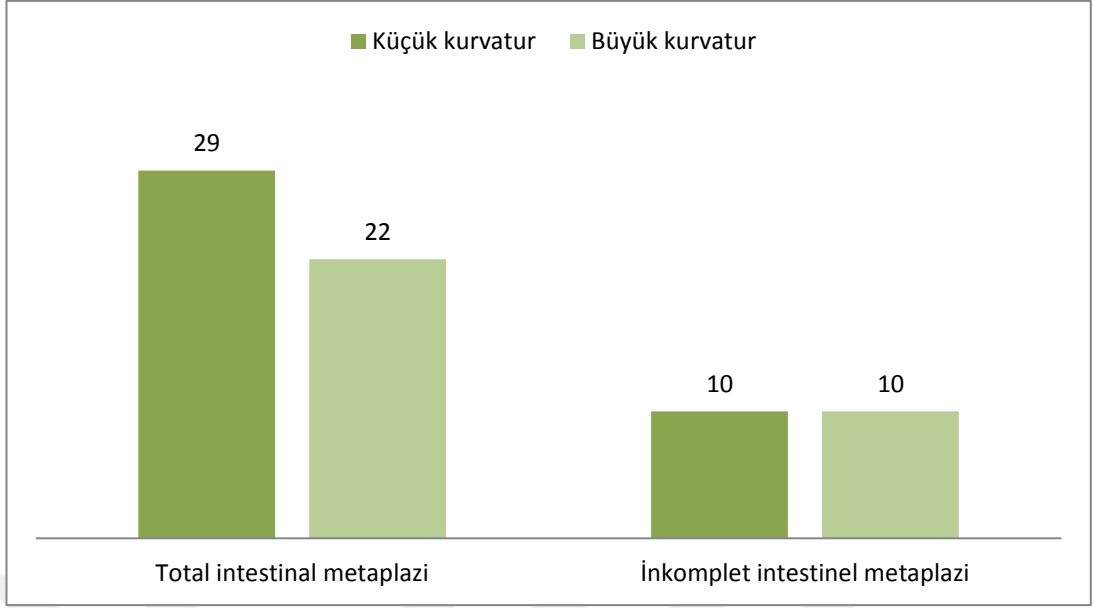
Cinsiyetler arasında intestinal metaplazi sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi.

Yaş gruplarında intestinal metaplazi sıklığı 1,2,3 ve 4. gruplar için sırası ile; %33.3, %46.9, %61.5 ve %50 olarak görüldü. Yaş ile birlikte komplet ve inkomplet intestinal metaplazi sıklığında artış olduğu görüldü. Yaş gruplarını hasta sayılarına göre eşitlediğimizde 50 yaş ve üzeri hastalarda (n:48) 50 yaşın altındaki hastalara (n:49) göre intestinal metaplazi (komplet ve inkomplet tip) sıklığının fazla olduğu tespit edildi. Komplet intestinal metaplazi gelişiminde iki yaş grubu arasında istatistiksel anlamlı fark ($p<0.05$) izlendi.

Otuz (%30.9) hastada antrumda intestinal metaplazi izlenirken; bu sayı incisura angularis için 20 (%20.6), korpus için 15 (%15.5) olarak sonuçlandı. Komplet intestinal metaplazi; antrumda 17 (%17.5) hastada, incisura angulariste ve korpusta 12'şer (%12.4) hastada izlendi.

İnkomplet intestinal metaplazi; antrumda 14 (%14.4) hastada, incisura angulariste 8 (%8.2) hastada ve korpusta 3 (%3.1) hastada izlendi.

Küçük kurvatur bölgesinden (antrum-korpus) alınan biyopsilerin 29'unda (%29.9) biyopside intestinal metaplazi saptanırken, büyük kurvatur (antrum-korpus) için bu sayı 22 (%22.7) olarak görüldü. Küçük kurvaturda ve büyük kurvaturda inkomplet intestinal metaplazi 10'ar hastada tespit edildi. Küçük kurvatur intestinal metaplaziyi tespit etmede daha faydalı görünse de iki grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.



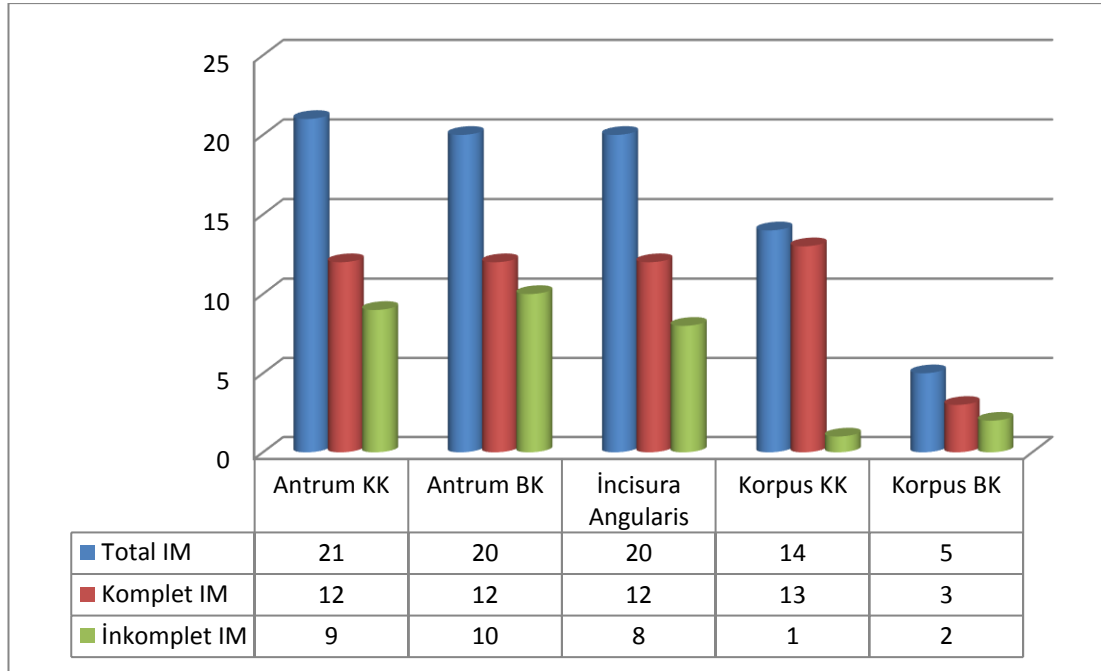
Şekil 4.6. İntestinal metaplazinin küçük ve büyük kurvaturda dağılımı

Biyopsi alınan bölgeleri tek tek incelediğimizde; intestinal metaplazinin en sık saptandığı bölgeler; antrum küçük kurvaturda 21 (%21.6) hasta, antrum büyük kurvaturda 20 (%20.6) hasta ve incisura angulariste 20 (%20.6) hasta olarak görüldü. Korpus küçük kurvatur ve büyük kurvaturda ise sırasıyla 14 (%14.4) ve 5 (%5.2) hastada intestinal metaplazi saptandı. Korpus büyük kurvaturda intestinal metaplazi saptanma yüzdesinin; diğer tüm bölgelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0.05$) düşük olduğu saptandı. Diğer bölgeler arasında intestinal metaplazi sıklığındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tek bir bölgeden alınan biyopsi ile karşılaştırıldığında, Güncellenmiş Sydney Sistemi'ne uygun şekilde biyopsi alınması durumunda intestinal metaplazi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0.01$) artış olduğu izlendi.

Komplet intestinal metaplazi açısından incelendiğinde; korpus küçük kurvatur, antrum küçük kurvatur, incisura angularis ve antrum büyük kurvaturda sırası ile 13 (%13.4), 12 (%12.4), 12 (%12.4) ve 10 (%10.3) hastada komplet metaplazi saptandığı görülürken korpus

büyük kurvaturda yalnızca 3 (%3.1) hastada komplet intestinal metaplazi saptandı. Korpus büyük kurvaturun diğer tüm bölgelere göre komplet intestinal metaplaziyi daha düşük oranda tespit ettiği ($p<0.05$) görüldü.

İnkomplet intestinal metaplazinin de antrum ve incisura bölgelerinde korpus biyopsilerine göre daha sık saptandığı izlendi. Antrum büyük kurvaturda 10 (%10.3), hastada, antrum küçük kurvaturda 9 (%9.3) hastada, incisura angulariste 8 (%8.2) hastada inkomplet intestinal metaplazi saptanırken korpus büyük kurvaturda 2 (%2.1), korpus küçük kurvaturda sadece 1 (%1) hastada inkomplet intestinal metaplazi saptandı. Antrum büyük kurvatur ve antrum küçük kurvaturda inkomplet intestinal metaplazi görülme sıklığı korpus küçük ve büyük kurvaturun her ikisinden de anlamlı derecede ($p<0.05$) fazla bulunmuştur. İncisura angulariste inkomplet intestinal metaplazi görülme sıklığı korpus küçük ve büyük kurvatura göre fazla olsa da yalnızca korpus küçük kurvatur ile arasında anlamlı fark ($p<0.05$) saptanabilmiştir.



Şekil 4.7. İntestinal metaplazi ve alt tiplerinin bölgelere göre genel dağılımı (KK: küçük kurvatur, BK: büyük kurvatur)

H.pylori negatif hasta grubu ile karşılaştırıldığında; H.pylori pozitif hastalarda toplam intestinal metaplazi (p: 0.31) ve inkomplet intestinal metaplazinin (p:0.69) daha fazla görüldüğü ancak istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü. Komplet metaplazi gelişiminde ise iki grup arasında fark görülmedi.

Sigara kullanan hastalarda, sigara kullanmayanlara göre total intestinal metaplazi ve alt tiplerinin her biri daha fazla (p<0.05) bulunmuştur. Hastaların sigara içme durumları ve intestinal metaplazi ile ilişkisi Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Sigara kullanımı ve intestinal metaplazi sıklığı arasındaki ilişki

Sigara İçen		Sigara İçmeyen	
İM var	16 (%64)	İM var	25 (%34.7)
İM yok	9 (%36)	İM yok	47 (%65.3)
Toplam	25	Toplam	72

(İM: İntestinal metaplazi)

Sadece antrumdan iki biyopsi alınmasının intestinal metaplaziyi saptamada sensitivitesi hesaplandı. Referans olarak; 5 biyopsi alanının herhangi birinde intestinal metaplazinin saptandığı durumda pozitif kabul edilen “total intestinal metaplazi” kompoziti alındı. Buna göre antrumdan alınan iki biyopsinin hastada intestinal metaplaziyi saptamada sensitivitesi %73.1 olarak saptandı. İncisura angularisten alınan tek ve korpustan alınan 2 biyopsinin sensitivitesi sırası ile %48.7 ve %36.5 olarak görüldü.

Her hastadan antrum küçük kurvatur (AKK), antrum büyük kurvatur (ABK), incisura angularis (İA), korpus küçük kurvatur (KKK) ve korpus büyük kurvatur (KBK) birer tane olmak üzere toplam 5 biyopsi alınıp histolojik olarak incelenmişti. Bu biyopsi alanlarının intestinal metaplazi tanısında sensitivitesi tek tek, ikili, üçlü ve dördü

kombinasyonlar halinde hesaplandı. İnkomplet intestinal metaplazi için de ayrıca hesaplandı. Referans testimiz bu 5 alanın kompoziti (bu alanlardan birinde intestinal metaplazi varsa kompozit sonucu “intestinal metaplazi var” ; hiçbirinde yoksa “intestinal metaplazi yok”) kabul edildi. Sonuçlar tabloda özetlendi.

Tablo 4.3. Biyopsi bölgelerinin intestinal metaplazi tanısında sensitivitesi

Tek biyopsi	%	2 biyopsi	%	3 biyopsi	%	4 biyopsi	%
AKK	51.2	AKK+ABK	73.1	AKK+ABK+İA	85.3	AKK+ABK+İA+KKK	100
ABK	48.7	AKK+İA	73.1	AKK+ABK+KKK	90.2	AKK+İA+KKK+KBK	90.2
İA	48.7	AKK+KKK	70.7	AKK+İA+KKK	90.2	ABK+İA+KKK+KBK	80.4
KKK	34.1	ABK+İA	65.8	ABK+İA+KKK	80.4	AKK+ABK+KKK+KBK	90.2
KBK	12.1	ABK+KKK	65.8				
		İA+KKK	68.2				

(AKK: Antrum küçük kurvatur, ABK: Antrum büyük kurvatur, İA: İncisura angularis, KKK: Korpus küçük kurvatur, KBK: Korpus büyük kurvatur)

Tablo 4.4. Biyopsi bölgelerinin inkomplet intestinal metaplazi tanısında sensitivitesi

Tek biyopsi	%	2 biyopsi	%	3 biyopsi	%	4 biyopsi	%
AKK	47.3	AKK+ABK	73.6	AKK+ABK+İA	94.7	AKK+ABK+İA+KKK	100
ABK	52.6	AKK+İA	78.9	AKK+ABK+KKK	78.9	AKK+ABK+İA+KBK	94.7
İA	42.1	AKK+KKK	52.6	AKK+ABK+KBK	73.6		
KKK	5.2	AKK+KBK	52.6	ABK+İA+KBK	73.6		
KBK	10.5	ABK+İA	73.6				
		ABK+KKK	57.8				

(AKK: Antrum küçük kurvatur, ABK: Antrum büyük kurvatur, İA: İncisura angularis, KKK: Korpus küçük kurvatur, KBK: Korpus büyük kurvatur)

4.4 ATROFİ İLE İLİŞKİLİ DAĞILIMLAR

17 hastada (%17.5) midede atrofi vardı, kadınların 9'unda (%15) erkeklerin 8'inde (%20) atrofi görüldü. Cinsiyetler arasında atrofi sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi.

Hastaların 9'unda (%9.3) antrumda, 6'sında (%6.2) incisura angulariste, 5'inde (%5.2) korpusta atrofi izlendi.

Biyopsi bölgelerini tek tek incelediğimizde antrum küçük ve büyük kurvaturda 5'er (%5.2) hastada, incisura angulariste 6 (%6.2) hastada, korpus küçük kurvaturda 5 (%5.2) hastada atrofi izlenirken korpus büyük kurvaturda yalnızca 2 (%2) hastada atrofi izlendi. Korpus büyük kurvatur atrofiyi saptama açısından daha az önemli

gözükmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Tek bir bölgeden alınan biyopsi ile karşılaştırıldığında, Güncellenmiş Sydney Sistemi'ne uygun şekilde biyopsi alınması durumunda intestinal metaplazi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0.05$) artış olduğu izlendi.

Yaygın atrofi sadece bir hastada izlendi. Bunun dışındaki hastalarda atrofi sınırlı görüldü.

Biyopsi alanlarının atrofi tanısında sensitivitesi tek tek, ikili, üçlü ve dörtlü kombinasyonlar halinde hesaplandı. Referans testimiz bu 5 alanın kompoziti (bu alanlardan birinde atrofi varsa kompozit sonucu "atrofi var" ; hiçbirinde yoksa "atrofi yok") kabul edildi. Sonuçlar tabloda özetlendi.

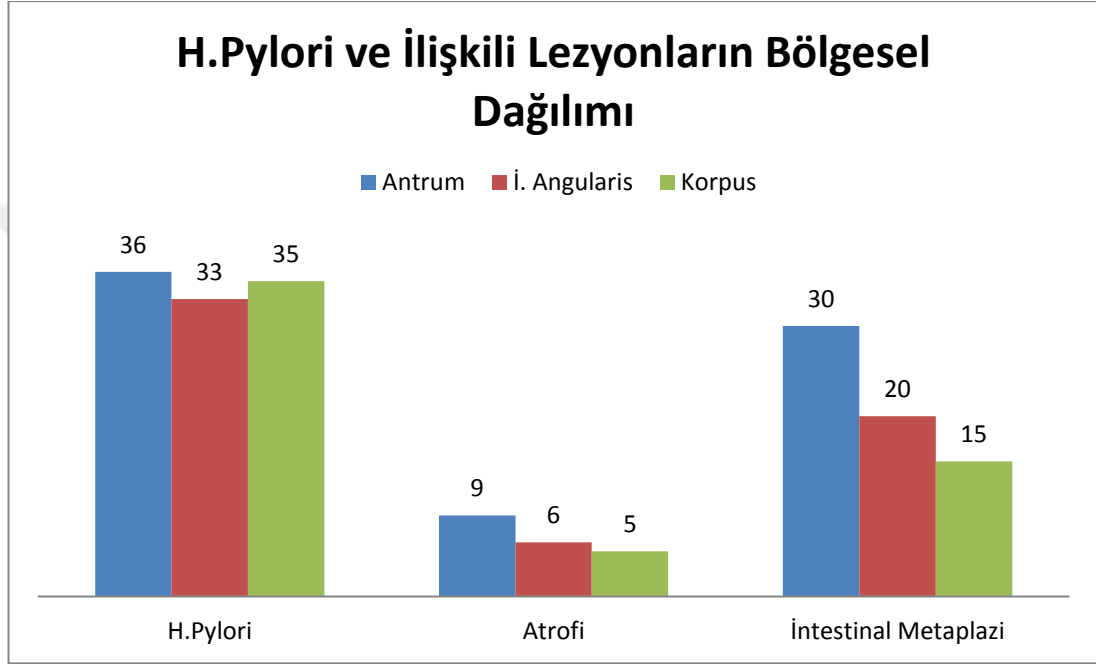
Tablo 4.5. Biyopsi bölgelerinin atrofik gastrit tanısında sensitivitesi

Tek biyopsi	%	2 biyopsi	%	3 biyopsi	%	4 biyopsi	%
AKK	29.4	AKK+ABK	52.9	AKK+ABK+İA	76.7	AKK+ABK+İA+KKK	100
ABK	29.4	AKK+İA	58.8	AKK+ABK+KKK	76.7	AKK+ABK+KKK+KBK	76.7
İA	35.2	AKK+KKK	52.9	AKK+İA+KKK	82.3		
KKK	29.4	ABK+İA	52.9	ABK+İA+KKK	76.7		
KBK	11.7	ABK+KKK	47				
		İA+KKK	52.9				

(AKK: Antrum küçük kurvatur, ABK: Antrum büyük kurvatur, İA: İncisura angularis, KKK: Korpus küçük kurvatur, KBK: Korpus büyük kurvatur)

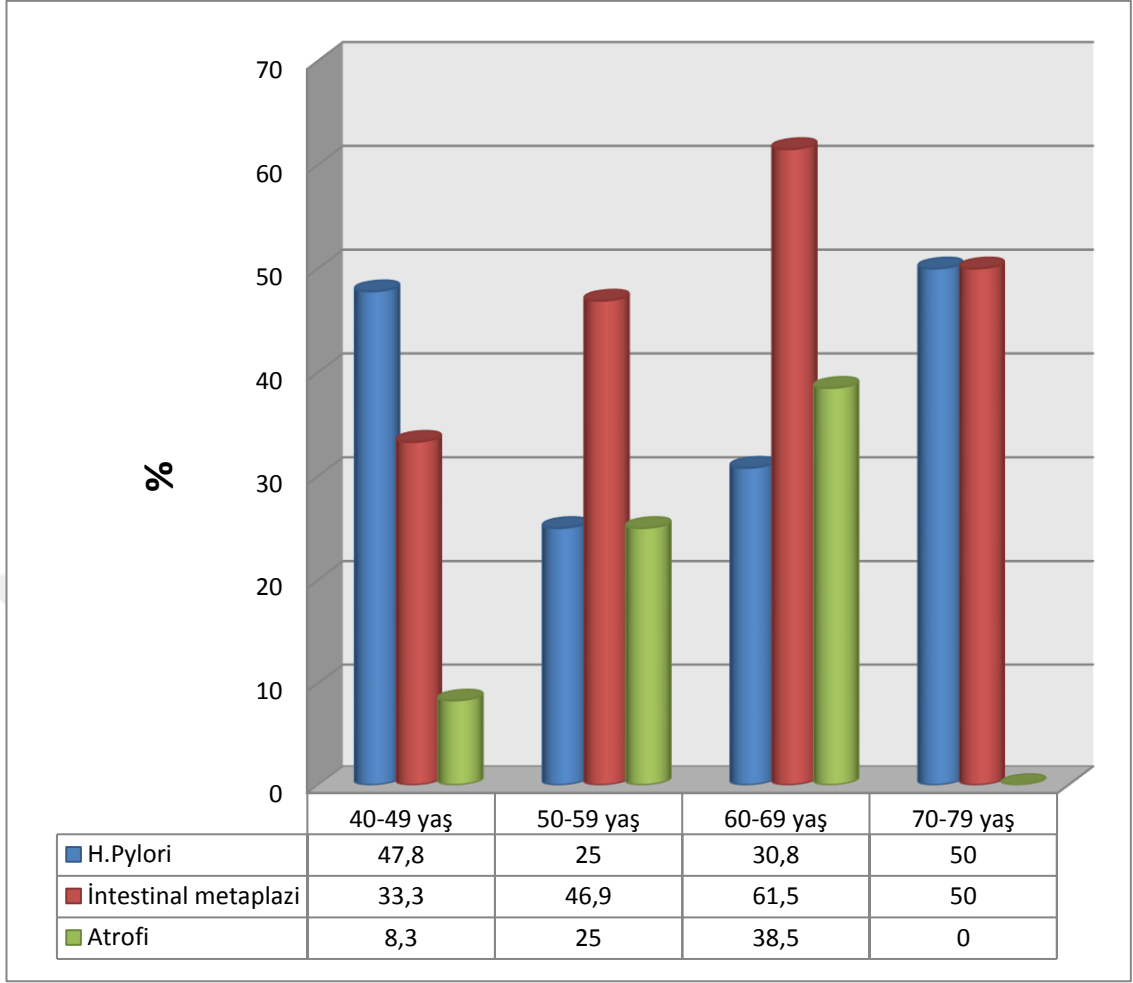
H.pylori pozitif vakalarda, negatif vakalara göre atrofi sayısında anlamlı değişiklik izlenmedi.

Yaş gruplarında atrofi sıklığı 1,2,3 ve 4. gruplar için sırası ile; %8.3, %25, %38.5 ve %0 olarak görüldü. Yaş gruplarını hasta sayılarına göre eşitlediğimizde 50 yaş ve üzeri hastalarda (n:48) 50 yaşın altındaki hastalara (n:49) göre atrofi sıklığının fazla olduğu (p<0.05) tespit edildi.



Şekil 4.8. H. Pylori ve premalign lezyonların bölgesel dağılımı

Hastaların sadece ikisinde Gastrointestinal Epitelyal Neoplazi Viyana Kriterleri'ne göre "belirsiz displazi" olarak raporlandı. İki hasta da ileri yaş grubundan olup displazi antrumda görüldü ve intestinal metaplazi mevcuttu. Otuz üç hastada lenfoid folikül saptandı, 53 hastada aktif gastrit varken, 40 hastada inaktif gastrit izlendi. Yalnızca 4 hastada mide mukozası doğal görüldü.



Şekil 4.9. H.pylori enfeksiyonu ve premalign lezyonların yaş gruplarında sıklığı

TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Bu çalışmada; midede H.pylori enfeksiyonu, atrofi ve intestinal metaplazinin saptanmasında hangi bölgelerden biyopsi alınmasının uygun olduğunu araştırdık. Çalışmaya katılan 97 hastanın hepsi dispeptik şikayetler ile hastanemize başvurmuştu ve her birinden toplamda 5 adet biyopsi alındı. Mide kanseri ve prekanseröz lezyonlar; ileri yaşlarda sık görüldüğü için çalışmaya 40 yaş ve üzeri hastaları dahil ettik, ortalama yaş 51.9 olarak görüldü.

37 hastada (%38) histolojik incelemede H.pylori pozitif saptandı. Erkeklerde H.pylori pozitifliğinin kadınlara göre fazla olduğu ($p<0.05$) bulundu. Zamani ve arkadaşları (145) tarafından 2018 yılında 73 ülkenin verileri ile yapılan meta-analizde benzer şekilde gelişmekte olan ülkelerde H. pylori prevalansı %50.8 gelişmiş ülkelerde %34.7 olarak görülmüş. Değerlendirmeye alınan çalışmaların yaklaşık üçte ikisi kanda Ig G ölçümüne dayalı iken geri kalanlar üre-nefes testi ve fekal antijen testini kullanmışlar. Gelişmekte olan ülkelerle kıyaslandığında H.pylori sıklığının çalışmamızda düşük bulunması; çalışmanın yapıldığı bölgenin sosyo-ekonomik gelişmişlik düzeyinin yüksek olması, sadece aktif enfeksiyonu gösteren yöntemlerin kullanılması (serolojik testlerin kullanılmaması) olabilir. Zamani ve

arkadaşlarının çalışması ve dünyadaki benzer çalışmalarda H.pylori gelişimi açısından cinsiyetler arasında çoğunlukla anlamlı fark izlenmemiş olmakla beraber, Türkiye’de Ozaydın ve arkadaşları tarafından yapılan H.pylori prevelans çalışmasında, bizim çalışmamızla uyumlu olarak erkeklerde H.pylori’nin fazla olduğu gösterilmiş (146).

Çalışmamızda çok az sayıda hasta hariç; H.pylori enfeksiyonunun mideyi diffüz olarak tuttuğu görüldü. Genta ve arkadaşlarının (67) H.Pylori pozitif 89 hasta ile yaptığı çalışmada; midenin farklı bölgelerinden toplam 12 biyopsi alınmış ve çalışmamıza benzer şekilde H.pylori’nin çoğu hastada tüm alanlarda var olduğu tespit edilmiş. Antrum küçük kurvaturdan alınan biyopsilerin %100 H.pylori’yi tespit ettiği, korpus biyopsilerinin ise %95’e yakın H.pylori’yi tespit ettiği ortaya çıkarılmış. Bir başka çalışmada ise; 76 H.pylori (+) kronik gastritli hastaya endoskopi uygulanmış; non-atrofik ve ılımlı atrofik gastriti olan hastalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde bütün bölgelerde H.pylori eşit düzeyde tespit edilirken, orta şiddetli atrofi varlığında korpus büyük kurvatur; şiddetli atrofi varlığında korpus büyük kurvatur ve incisura angularis’te H.pylori pozitifliğinin diğer bölgelere göre fazla olduğu tespit edilmiş (9). İlk çalışmada bizim çalışmamızdakine benzer şekilde yaygın atrofik gastriti olan hastaların olmamasına karşın bu çalışmada yaygın atrofisi olan çok sayıda hasta olması bu farkın açıklaması olabilir. Çünkü yaygın ve şiddetli atrofi varlığında H.pylori sadece sağlam mide mukozasının olduğu alanlarda kolonize olabilir (70, 71) .

Hızlı üreaz testi antrumdan alınan ilk biyopsi ile yapıldı, testin sensitivitesi ve spesifitesinin sırası ile; %91.8 ve %95 olduğu görüldü. Perna ve arkadaşlarının (147) 2005 yılında 315 hasta ile yaptığı çalışmada hızlı üreaz testinin sensitivitesi çalışmamızdakine benzer şekilde %90.1 olarak görülmüş. Hızlı üreaz testinin; histoloji

sonucunu beklemeye gerek kalmadan, H.pylori varlığını hızlı tespit etmede uygun bir yöntem olduğu gösterildi.

Fekal antijen testinin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırası ile; %22.5, %96, %77.7 ve %33.3 olarak görüldü. Bu veriler önceki çalışmalarla uyumsuzdur. Çalışmaların çoğunda fekal antijen testinin sensitivitesi daha yüksek görülmektedir. 2006 yılında, 22 çalışmadaki 2499 hastanın fekal antijen testinin değerlendirildiği meta-analizde; fekal antijen testinin sensitivitesinin %95 olduğu tespit edilmiştir (63). Bizim çalışmamızda fekal antijen testinin sensitivitesinin düşük olması testin güvenilirliği konusunda şüphe uyandırdı. Mikrobiyoloji bölümü bu konuda bilgilendirildi. Test kitinin üreticisi olan firma ile iletişime geçildi ve test kitlerinin kontrolü yapıldı. Kontrolde testlerin sensitivitesinin düşük olması üzerine Mikrobiyoloji kliniği tarafından kitlerin kullanımı bırakıldı. Ancak bizim çalışmamızın tamamı bahsi geçen kit ile yapıldığı için; bu çalışmanın fekal antijen testi sonuçlarını yorumlamak doğru değildir. Bu bulgular ışığında: hem H.pylori ile ilgili çalışmalarda hem de H.pylori eradikasyon tedavisi ve takibinde kullanılan testlerin güvenilirliğinden emin olunması gerektiği, klinisyenlerin bu konuda dikkatli olmasında fayda olduğu anlaşılmaktadır.

Hastaların 41'inde (%42.3) intestinal metaplazi görüldü. Komplet intestinal metaplazi 31 hastada (%31.9) görülürken inkomplet intestinal metaplazi 19 hastada (%19.5) mevcuttu. Mide kanserinin sık görüldüğü Japonya'da 2455 hastanın dahil edildiği prospektif çok merkezli çalışmada intestinal metaplazi sıklığının H.pylori pozitif grupta %43.1 negatif grupta %6.2 olduğu tespit edilmiş. Çalışmanın verileri yaş gruplarına göre incelendiğinde ise 40 yaş üzeri hastalarda intestinal metaplazi sıklığı H.pylori statüsünden bağımsız olarak %38.8 olarak tespit edilmiş (148). Mide kanserinin az görüldüğü ülkelerden Finlandiya'da 2000-2001 yılları arasında endoskopi

uygulanan 505 hastanın incelendiği retrospektif çalışmada intestinal metaplazi sıklığı %19.2, inkomplet intestinal metaplazi sıklığı ise %8.3 olarak tespit edilmiş (149). Finlandiya çalışmasında intestinal metaplazi sıklığının bizim çalışmamıza göre az olması öncelikle mide kanseri açısından düşük riskli bir toplum olması ile ilişkilendirilebilir. Yüzüncü Yıl Üniversitesi'nde 2010-2014 yılları arasında endoskopi uygulanan 4050 hastada midede intestinal metaplazi sıklığı %13.8 inkomplet intestinal metaplazi sıklığı %12.5 olarak tespit edilmiş (150). Retrospektif nitelikteki bu çalışma ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda yalnızca dispeptik şikayeti olan hastaların olması, tüm hastalardan Güncellenmiş Sydney Sistemi'ne uygun şekilde biyopsi alınması intestinal metaplazi sıklığındaki farkı açıklayabilir. Japonya çalışmasında 40 yaş ve üzerinde intestinal metaplazi oranının bizim çalışmamıza benzer olması, mide kanserinin yaygın olduğu toplumlarda ve ileri yaş hastalarda intestinal metaplazinin sık görüldüğünü teyit etmektedir. İntestinal metaplazinin en sık görüldüğü bölgeler antrum küçük kurvatur, antrum büyük kurvatur ve incisura angularis olarak tespit edildi. Küçük kurvatur biyopsilerinde, büyük kurvatura göre intestinal metaplazinin daha fazla olduğu görüldü. Satoh ve arkadaşları (9) tarafından yapılan çalışmada H.pylori pozitif hastalarda; antrumdan 2, incisura angularisten 2 ve korpustan 2 biyopsi alınmış. Sonuçta intestinal metaplazinin; korpus küçük kurvatur, incisura angularis ve antrum küçük kurvaturda benzer sayıda olduğu, korpus büyük kurvaturda ise diğer bölgelerden az olduğu tespit edilmiş. Çalışmamıza benzer şekilde küçük kurvatur biyopsilerinde intestinal metaplazi büyük kurvatura göre daha fazla saptanmış.

Çalışmamızda Güncellenmiş Sydney Sistemi'nin önerilerine uygun şekilde 5 biyopsi alınmasının tek bölgeden biyopsi alınmasına göre intestinal metaplazi tanısında istatistiksel olarak anlamlı derecede

($p < 0.05$) üstün olduğu görülmüştür. Bunun nedeni; intestinal metaplazinin mideyi homojen olarak tutmamasıdır. Lash ve Genta (11) tarafından yapılan retrospektif çalışmada da; Sydney Sistemi'ne uygun biyopsi alınan hasta grubunda yalnızca tek bölgeden biyopsi alınan hastalara göre intestinal metaplazi sıklığının anlamlı şekilde fazla olduğu tespit edilmiş.

Gastroduodenal hastalıkları teşhis etmek amacı ile yapılan endoskopi esnasında antrum ve korpustan ikişer biyopsi alınması önerisi; 1990 yılında Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde oluşturulan Sydney Sistemi ile tüm dünyaya duyurulmuştur (10). Bazı düzenlemelerin yapıldığı 1994 yılındaki kongre sonrası geliştirilen Güncelleştirilmiş Sydney Sistemi'nde antrum ve korpus biyopsilerine ek olarak incisura angularisten de rutin biyopsi alınması önerilmiştir (96). Sydney sistemi ve ardından gelen kılavuzların benzer önerilerine rağmen klinik pratikte mideden çok sayıda biyopsi alınması yaygın bir uygulama değildir.

Sydney Sistemine uyumu ölçmek amacı ile yapılan çalışmada; 2008-2011 yılları arasında, özel bir patoloji kliniğine gelen mide biyopsi örnekleri incelendiğinde mide lezyonu olmayan 379 667 hastanın biyopsi örneğinin hiçbirinin Güncelleştirilmiş Sydney Sistemine uygun alınmadığı yalnızca %3.9'unun antrum ve korpustan ikişer biyopsi aldığını göstermiştir. (11) Bu bilgiler göz önüne alındığında; klinisyenlere daha özelleştirilmiş önerilerin yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızın bulgularına göre; tek bir biyopsi alınacaksa H.pylori enfeksiyonu, intestinal metaplazi ve atrofi sıklığı göz önünde bulundurularak antrum küçük kurvatur tercih edilmelidir. Çin'de 2008-2013 yılları arasında yapılan 78.335 endoskopinin retrospektif olarak incelendiği çalışmada çalışmamızın verilerini destekler nitelikte antrum küçük kurvatur ve incisura angularis biyopsilerinin intestinal metaplazi tanısında diğer bölgelere göre üstün olduğu

görölmüş korpüs biyopsilerinde ise küçük kurbatur ve büyük kurbatur ayırımı yapılmadığı için net bilgi elde edilememiştir (151).

2 biyopsi alınacaksa antrum küçük kurbatura ek olarak antrum büyük kurbatur, incisura angularis veya korpüs küçük kurbatur biyopsilerinden birini eklemek; 3 biyopsi alınacaksa antrum küçük kurbatura ek olarak antrum büyük kurbatur ve korpüs küçük kurbatur veya incisura angularis ve korpüs küçük kurbatur; 4 biyopsi alınacaksa antrum küçük kurbatura ek olarak antrum büyük kurbatur, incisura angularis ve korpüs küçük kurbaturdan biyopsi alınması uygun yaklaşımdır.

50 yaş altı ile karşılaştırıldığında 50 yaş ve üzeri hastalarda intestinal metaplazide genel olarak artış olmakla beraber yalnızca komplet tip intestinal metaplazide anlamlı artış ($p<0.05$) izlenmiştir. Peleteiro ve arkadaşlarının (152) 227 hasta ile yaptığı çalışmada; 50 yaş üzeri hasta grubunda 40 yaş altındaki hastalarla kıyaslandığında benzer şekilde intestinal metaplazi sıklığında anlamlı artış görölmüş.

Sigara kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre total intestinal metaplazi ve alt tiplerinin her biri daha fazla ($p<0.05$) bulunmuştur. Bu konudaki diğer çalışmalarında bu sonucu desteklediği görölmektedir (152).

17 hastada (%17.5) midede atrofi vardı. Hastaların 9'unda (%9.3) antrumda, 6'sında (%6.2) incisura angulariste, 5'inde (%5.2) korpusta atrofi izlendi. 50 yaş ve üzeri hastalarda, 50 yaşın alrındaki hastalara göre atrofi gelişimi açısından anlamlı fark izlenmiş olup, ileri yaş grubunda atrofi daha fazla ($p<0.05$) görölmektedir. Bu durum; H.pylori ve diğer nedenlere bağı kronik gastritin atrofiye yol açmasının uzun yılları gerektirmesi ile açıklanmaktadır (8).

H.pylori ve ilişkili lezyonların anatomik dağılımının; aynı hastanın biyopsi örneklerinin kendi içerisinde değerlendirildiği prospektif nitelikte kapsamlı bir çalışma tespit ettiğimiz kadarı ile yoktur.

Retrospektif kapsamlı çalışmalar mevcuttur (11). Bu çalışmaların retrospektif nitelikte olması beraberinde bazı problemler ortaya çıkarmaktadır. Başta endoskopi yapan kişinin farklı olması, biyopsi alanlarının ve sayısının önceden belirlenmemiş olması, aynı hastanın farklı mide alanları arasında karşılaştırma yapılamaması bu problemler arasındadır.

Bizim alışmamızda; endoskopi yapan kişilerin ve patologların sabit olması, daha önceden biyopsi alanları ve biyopsileri değerlendirme konusunda ortak yöntem belirlenmesi, metaplazinin alt gruplara ayrılması, çalışmaya alınacak hastaların proton pompa inhibitörü kullanımı gibi çalışmayı etkileyebilecek verilerinin sorgulanması çalışmanın avantajlarındanır.

5.2 TEZİN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın; tek merkezli olması, H.pylori tanısında non-invaziv yöntemlerin etkin kullanılamaması, hasta sayısının az olması kısıtlılıklarındandır.

5.3 SONUÇ

Çalışmamız; H.pylori ilişkili midenin prekanseröz lezyonlarının tanısında Güncellenmiş Sydney Sistemine uyumun önemini teyit etmektedir. Çalışmamızın verileri; atrofik gastrit ve intestinal metaplazi tanısı amacı ile yapılan endoskopide tek biyopsi alınmasının yeterli olmadığını göstermektedir. Tek bölgeden biyopsi alınması ile karşılaştırıldığında Güncellenmiş Sydney Sistemi'nde belirlenen bölgelerden 2, 3, 4 ve 5 biyopsi alınması durumlarının her birinde atrofi ve intestinal metaplazi sıklığı artmışken H.pylori sıklığında farklılık gözlenmemiştir.

Güncellenmiş Sydney Sistemi'ne uygun olarak 5 biyopsi alınması en ideal yöntem olmakla beraber, hekimin hasta konforu, zaman, maliyet gibi kaygılarla biyopsi sayısını azaltmak istediği durumlar olabilir. Bu durumda tek biyopsi alınacaksa antrum küçük kurvatur tercih edilebilir. 2 biyopsi alınacaksa ek olarak atrofik gastritin sık görüldüğü incisura angularis biyopsisi, 3 biyopsi alınacaksa ek olarak korpus küçük kurvatur biyopsisini önermekteyiz. Çalışmamızın bulgularına göre; korpus büyük kurvatur hem atrofi hem de intestinal metaplazi açısından diğer bölgelerden anlamlı derecede düşük tanısal güce sahiptir. Bu nedenle 4 biyopsi alınacaksa korpus büyük kurvatur dışındaki bölgelerden biyopsi alınabilir.

Sigara kullanan hastalarda, sigara kullanmayanlara göre total intestinal metaplazi ve alt tiplerinin her biri daha fazla ($p<0.05$) bulunmuştur.

Hızlı üreaz testi, kısa sürede H.pylori tanısını koymak amacı ile etkili ve güvenilir bir yöntem olarak görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9 Suppl 2:33-9.
3. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* 2012;13(1):2-9.
4. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica.* 2009;94(6):850-6.
5. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of G. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1808-25.
6. Price AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol.* 1991;6(3):209-22.
7. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, Yamamoto S, Yamamoto S, Yamada T, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy.* 2006;38(8):819-24.
8. Kimura K. Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology.* 1972;63(4):584-92.
9. Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, Kihira K, Takimoto T, Saifuku K, et al. Biopsy sites suitable for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(4):569-73.

10. Tytgat GN. The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1991;6(3):223-34.
11. Lash JG, Genta RM. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of *Helicobacter gastritis* and intestinal metaplasia in 400738 sets of gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(4):424-31.
12. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990;9(1):1-13.
13. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(4):720-41.
14. Parkin DM. International variation. *Oncogene.* 2004;23(38):6329-40.
15. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci.* 2014;59(8):1698-709.
16. Inoue M. Changing epidemiology of *Helicobacter pylori* in Japan. *Gastric Cancer.* 2017;20(Suppl 1):3-7.
17. Krueger WS, Hilborn ED, Converse RR, Wade TJ. Environmental risk factors associated with *Helicobacter pylori* seroprevalence in the United States: a cross-sectional analysis of NHANES data. *Epidemiol Infect.* 2015;143(12):2520-31.
18. Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9 Suppl 2:93-103.
19. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet.* 1992;340(8829):1194-5.
20. Axon AT. Review article: is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9(6):585-8.
21. Konno M, Fujii N, Yokota S, Sato K, Takahashi M, Sato K, et al. Five-year follow-up study of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by a random amplified polymorphic DNA fingerprinting method. *J Clin Microbiol.* 2005;43(5):2246-50.
22. Queralt N, Bartolome R, Araujo R. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain. *J Appl Microbiol.* 2005;98(4):889-95.
23. Aziz RK, Khalifa MM, Sharaf RR. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review. *J Adv Res.* 2015;6(4):539-47.

24. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;22(1):5-19.
25. Hachem CY, Clarridge JE, Evans DG, Graham DY. Comparison of agar based media for primary isolation of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol*. 1995;48(8):714-6.
26. Han SW, Flamm R, Hachem CY, Kim HY, Clarridge JE, Evans DG, et al. Transport and storage of *Helicobacter pylori* from gastric mucosal biopsies and clinical isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14(4):349-52.
27. Geis G, Suerbaum S, Forsthoff B, Leying H, Opferkuch W. Ultrastructure and biochemical studies of the flagellar sheath of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol*. 1993;38(5):371-7.
28. Lowenthal AC, Hill M, Sycuro LK, Mehmood K, Salama NR, Ottemann KM. Functional analysis of the *Helicobacter pylori* flagellar switch proteins. *J Bacteriol*. 2009;191(23):7147-56.
29. Martinez LE, Hardcastle JM, Wang J, Pincus Z, Tsang J, Hoover TR, et al. *Helicobacter pylori* strains vary cell shape and flagellum number to maintain robust motility in viscous environments. *Mol Microbiol*. 2016;99(1):88-110.
30. Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol*. 2017;74(7):863-9.
31. Harris PR, Mobley HL, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Smith PD. *Helicobacter pylori* urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production. *Gastroenterology*. 1996;111(2):419-25.
32. Smoot DT, Mobley HL, Chippendale GR, Lewison JF, Resau JH. *Helicobacter pylori* urease activity is toxic to human gastric epithelial cells. *Infect Immun*. 1990;58(6):1992-4.
33. Suerbaum S, Thiberge JM, Kansau I, Ferrero RL, Labigne A. *Helicobacter pylori* hspA-hspB heat-shock gene cluster: nucleotide sequence, expression, putative function and immunogenicity. *Mol Microbiol*. 1994;14(5):959-74.
34. Ishijima N, Suzuki M, Ashida H, Ichikawa Y, Kanegae Y, Saito I, et al. BabA-mediated adherence is a potentiator of the *Helicobacter pylori* type IV secretion system activity. *J Biol Chem*. 2011;286(28):25256-64.
35. Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, Hartung ML, Hottiger MO, Stucki M, et al. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(36):14944-9.
36. Kist M, Spiegelhalter C, Moriki T, Schaefer HE. Interaction of *Helicobacter pylori* (strain 151) and *Campylobacter coli* with human

- peripheral polymorphonuclear granulocytes. *Zentralbl Bakteriol.* 1993;280(1-2):58-72.
37. Lelwala-Guruge J, Ascencio F, Kreger AS, Ljungh A, Wadstrom T. Isolation of a sialic acid-specific surface haemagglutinin of *Helicobacter pylori* strain NCTC 11637. *Zentralbl Bakteriol.* 1993;280(1-2):93-106.
38. Eaton KA, Catrenich CE, Makin KM, Krakowka S. Virulence of coccoid and bacillary forms of *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *J Infect Dis.* 1995;171(2):459-62.
39. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, et al. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(25):14648-53.
40. Suzuki M, Mimuro H, Kiga K, Fukumatsu M, Ishijima N, Morikawa H, et al. *Helicobacter pylori* CagA phosphorylation-independent function in epithelial proliferation and inflammation. *Cell Host Microbe.* 2009;5(1):23-34.
41. Segal ED, Falkow S, Tompkins LS. *Helicobacter pylori* attachment to gastric cells induces cytoskeletal rearrangements and tyrosine phosphorylation of host cell proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(3):1259-64.
42. Suzuki N, Murata-Kamiya N, Yanagiya K, Suda W, Hattori M, Kanda H, et al. Mutual reinforcement of inflammation and carcinogenesis by the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Sci Rep.* 2015;5:10024.
43. Sukri A, Hanafiah A, Mohamad Zin N, Kosai NR. Epidemiology and role of *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric cancer carcinogenesis. *APMIS.* 2020;128(2):150-61.
44. Sobhani I, Bado A, Cherifi Y, Moizo L, Laigneau JP, Pospai D, et al. *Helicobacter pylori* stimulates gastric acid secretion via platelet activating factor. *J Physiol Pharmacol.* 1996;47(1):177-85.
45. Sobhani I, Denizot Y, Vissuzaine C, Vatier J, Benveniste J, Lewin MJ, et al. Significance and regulation of gastric secretion of platelet-activating factor (PAF-acether) in man. *Dig Dis Sci.* 1992;37(10):1583-92.
46. Piotrowski J, Slomiany A, Slomiany BL. Inhibition of *Helicobacter pylori* urease activity by ebrotidine. *Biochem Mol Biol Int.* 1995;37(2):247-53.
47. Bliss CM, Jr., Golenbock DT, Keates S, Linevsky JK, Kelly CP. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide binds to CD14 and stimulates release of interleukin-8, epithelial neutrophil-activating peptide 78, and monocyte chemotactic protein 1 by human monocytes. *Infect Immun.* 1998;66(11):5357-63.

48. Mauch F, Bode G, Ditschuneit H, Malfertheiner P. Demonstration of a phospholipid-rich zone in the human gastric epithelium damaged by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1993;105(6):1698-704.
49. Smith AW, Chahal B, French GL. The human gastric pathogen *Helicobacter pylori* has a gene encoding an enzyme first classified as a mucinase in *Vibrio cholerae*. *Mol Microbiol*. 1994;13(1):153-60.
50. Cover TL, Halter SA, Blaser MJ. Characterization of HeLa cell vacuoles induced by *Helicobacter pylori* broth culture supernatant. *Hum Pathol*. 1992;23(9):1004-10.
51. Czajkowsky DM, Iwamoto H, Cover TL, Shao Z. The vacuolating toxin from *Helicobacter pylori* forms hexameric pores in lipid bilayers at low pH. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(5):2001-6.
52. Jain P, Luo ZQ, Blanke SR. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin A (VacA) engages the mitochondrial fission machinery to induce host cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):16032-7.
53. Gangwer KA, Shaffer CL, Suerbaum S, Lacy DB, Cover TL, Bordenstein SR. Molecular evolution of the *Helicobacter pylori* vacuolating toxin gene *vacA*. *J Bacteriol*. 2010;192(23):6126-35.
54. Letley DP, Rhead JL, Twells RJ, Dove B, Atherton JC. Determinants of non-toxicity in the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem*. 2003;278(29):26734-41.
55. Cover TL. *Helicobacter pylori* Diversity and Gastric Cancer Risk. *mBio*. 2016;7(1):e01869-15.
56. Davies GR, Banatvala N, Collins CE, Sheaff MT, Abdi Y, Clements L, et al. Relationship between infective load of *Helicobacter pylori* and reactive oxygen metabolite production in antral mucosa. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29(5):419-24.
57. Wilson KT, Ramanujam KS, Mobley HL, Musselman RF, James SP, Meltzer SJ. *Helicobacter pylori* stimulates inducible nitric oxide synthase expression and activity in a murine macrophage cell line. *Gastroenterology*. 1996;111(6):1524-33.
58. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* test-and-treat' strategy for dyspeptic patients. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(7):644-52.
59. 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(12):2330-8.
60. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea

breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):823-9.

61. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med.* 1998;129(7):547-50.

62. Kelly SM, Pitcher MC, Farmery SM, Gibson GR. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology.* 1994;107(6):1671-4.

63. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1921-30.

64. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61(5):646-64.

65. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1756-80.

66. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(4):365-88.

67. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc.* 1994;40(3):342-5.

68. Faigel DO, Childs M, Furth EE, Alavi A, Metz DC. New noninvasive tests for *Helicobacter pylori* gastritis. Comparison with tissue-based gold standard. *Dig Dis Sci.* 1996;41(4):740-8.

69. Wright CL, Kelly JK. The use of routine special stains for upper gastrointestinal biopsies. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(3):357-61.

70. Wyatt JI, Rathbone BJ, Heatley RV. Local immune response to gastric *Campylobacter* in non-ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol.* 1986;39(8):863-70.

71. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut.* 1992;33(1):16-20.

72. Siddique I, Al-Mekhaizeem K, Alateeqi N, Memon A, Hasan F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: improving the sensitivity of CLOtest

- by increasing the number of gastric antral biopsies. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(4):356-60.
73. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(2):280-322.
74. Osato MS, Reddy R, Reddy SG, Penland RL, Malaty HM, Graham DY. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States. *Arch Intern Med*. 2001;161(9):1217-20.
75. Blaser MJ. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology*. 1992;102(2):720-7.
76. Dixon MF. Histological responses to *Helicobacter pylori* infection: gastritis, atrophy and preneoplasia. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995;9(3):467-86.
77. Graham DY, Opekun A, Lew GM, Klein PD, Walsh JH. *Helicobacter pylori*-associated exaggerated gastrin release in duodenal ulcer patients. The effect of bombesin infusion and urea ingestion. *Gastroenterology*. 1991;100(6):1571-5.
78. Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, Kaariainen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnala H, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(8):885-91.
79. El-Zimaity HMT, Gutierrez O, Kim JG, Akamatsu T, Gurer IE, Simjee AE, et al. Geographic differences in the distribution of intestinal metaplasia in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):666-72.
80. Shiotani A, Iishi H, Ishiguro S, Tatsuta M, Nakae Y, Merchant JL. Epithelial cell turnover in relation to ongoing damage of the gastric mucosa in patients with early gastric cancer: increase of cell proliferation in paramalignant lesions. *J Gastroenterol*. 2005;40(4):337-44.
81. Hayakawa Y, Fox JG, Wang TC. Isthmus Stem Cells Are the Origins of Metaplasia in the Gastric Corpus. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;4(1):89-94.
82. Gomez JM, Wang AY. Gastric intestinal metaplasia and early gastric cancer in the west: a changing paradigm. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10(6):369-78.
83. Sipponen P, Maaroos HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(6):657-67.

84. Weck MN, Gao L, Brenner H. Helicobacter pylori infection and chronic atrophic gastritis: associations according to severity of disease. *Epidemiology*. 2009;20(4):569-74.
85. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):493-8.
86. Kohli Y, Kato T, Suzuki K, Tada T, Fujiki N. Incidence of atrophic gastritis with age in Japan and Canada. *Jpn J Med*. 1987;26(2):158-61.
87. Carabotti M, Lahner E, Esposito G, Sacchi MC, Severi C, Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5784.
88. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis MS, Pisegna JR. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:19-27.
89. Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med*. 1999;159(15):1726-30.
90. Jones CM, Callaghan JM, Gleeson PA, Mori Y, Masuda T, Toh BH. The parietal cell autoantigens recognized in neonatal thymectomy-induced murine gastritis are the alpha and beta subunits of the gastric proton pump [corrected]. *Gastroenterology*. 1991;101(2):287-94.
91. Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(2):284-92.
92. Leja M, Camargo MC, Polaka I, Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, et al. Detection of gastric atrophy by circulating pepsinogens: A comparison of three assays. *Helicobacter*. 2017;22(4).
93. Jhala NC, Montemor M, Jhala D, Lu L, Talley L, Haber MM, et al. Pancreatic acinar cell metaplasia in autoimmune gastritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(7):854-7.
94. Lahner E, Esposito G, Pillozzi E, Purchiaroni F, Corleto VD, Di Giulio E, et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(7):856-65.
95. Correa P, Yardley JH. Grading and classification of chronic gastritis: one American response to the Sydney system. *Gastroenterology*. 1992;102(1):355-9.

96. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161-81.
97. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353-67.
98. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilic-Stojanovic M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017;66(4):569-80.
99. Sipponen P, Varis K, Fraki O, Korri UM, Seppala K, Siurala M. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scand J Gastroenterol.* 1990;25(10):966-73.
100. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med.* 1994;120(12):977-81.
101. Cullen DJ, Collins BJ, Christiansen KJ, Epis J, Warren JR, Surveyor I, et al. When is *Helicobacter pylori* infection acquired? *Gut.* 1993;34(12):1681-2.
102. Borody TJ, George LL, Brandl S, Andrews P, Ostapowicz N, Hyland L, et al. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol.* 1991;86(9):1154-7.
103. Li Z, Zou D, Ma X, Chen J, Shi X, Gong Y, et al. Epidemiology of peptic ulcer disease: endoscopic results of the systematic investigation of gastrointestinal disease in China. *American Journal of Gastroenterology.* 2010;105(12):2570-7.
104. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology.* 1996;110(4):1244-52.
105. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(9):1409-15.
106. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Publ.* 2004(157):301-10.
107. Schmidt PH, Lee JR, Joshi V, Playford RJ, Poulson R, Wright NA, et al. Identification of a metaplastic cell lineage associated with human gastric adenocarcinoma. *Lab Invest.* 1999;79(6):639-46.

108. Meyer AR, Goldenring JR. Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach. *J Physiol*. 2018;596(17):3861-7.
109. Fennerty MB, Emerson JC, Sampliner RE, McGee DL, Hixson LJ, Garewal HS. Gastric intestinal metaplasia in ethnic groups in the southwestern United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1992;1(4):293-6.
110. Huang RJ, Ende AR, Singla A, Higa JT, Choi AY, Lee AB, et al. Prevalence, risk factors, and surveillance patterns for gastric intestinal metaplasia among patients undergoing upper endoscopy with biopsy. *Gastrointest Endosc*. 2020;91(1):70-7 e1.
111. Altayar O, Davitkov P, Shah SC, Gawron AJ, Morgan DR, Turner K, et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia-Epidemiology and Risk Factors. *Gastroenterology*. 2020;158(3):732-44 e16.
112. Tan MC, Mallepally N, Liu Y, El-Serag HB, Thrift AP. Demographic and Lifestyle Risk Factors for Gastric Intestinal Metaplasia Among US Veterans. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):381-7.
113. Kabir S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on incidence of gastric cancer in human and animal models: underlying biochemical and molecular events. *Helicobacter*. 2009;14(3):159-71.
114. Hwang YJ, Kim N, Lee HS, Lee JB, Choi YJ, Yoon H, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication - a prospective study for up to 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):380-90.
115. Stathopoulos G, Goldberg RD, Blackstone MO. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc*. 1990;36(5):544-5.
116. Redeen S, Petersson F, Jonsson KA, Borch K. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample. *Endoscopy*. 2003;35(11):946-50.
117. den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, Capelle LG, Tang TJ, Anten MP, et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. *Gut*. 2019;68(4):585-93.
118. Shao L, Li P, Ye J, Chen J, Han Y, Cai J, et al. Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal metaplasia. *Int J Cancer*. 2018;143(7):1671-7.
119. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev*. 2015;20(1):25-40.

120. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res.* 1990;50(15):4737-40.
121. Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. *Gut.* 1999;45(5):784-90.
122. Ahn SY, Jang SI, Lee DW, Jeon SW. Gastric endoscopic submucosal dissection is safe for day patients. *Clin Endosc.* 2014;47(6):538-43.
123. Misdraji J, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia. *Semin Diagn Pathol.* 2002;19(1):20-30.
124. You WC, Blot WJ, Li JY, Chang YS, Jin ML, Kneller R, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res.* 1993;53(6):1317-21.
125. Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, Leo G, Leandro G, Russo VM, et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut.* 2003;52(8):1111-6.
126. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(2):167-76.
127. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut.* 2000;47(2):251-5.
128. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):607-15.
129. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology.* 1998;115(3):642-8.
130. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology.* 1998;114(6):1169-79.
131. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000;404(6776):398-402.
132. Tsugane S, Tei Y, Takahashi T, Watanabe S, Sugano K. Salty food intake and risk of Helicobacter pylori infection. *Jpn J Cancer Res.* 1994;85(5):474-8.
133. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances Helicobacter pylori colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res.* 1999;59(19):4823-8.

134. You WC, Zhang L, Gail MH, Chang YS, Liu WD, Ma JL, et al. Gastric dysplasia and gastric cancer: Helicobacter pylori, serum vitamin C, and other risk factors. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(19):1607-12.
135. Cho Y, Lee DH, Oh HS, Seo JY, Lee DH, Kim N, et al. Higher prevalence of obesity in gastric cardia adenocarcinoma compared to gastric non-cardia adenocarcinoma. *Dig Dis Sci.* 2012;57(10):2687-92.
136. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer.* 1992;70(1):50-5.
137. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016;150(5):1113-24 e5.
138. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992;52(24):6735-40.
139. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer.* 1972;29(1):252-60.
140. Clark EA, Ledbetter JA. How B and T cells talk to each other. *Nature.* 1994;367(6462):425-8.
141. D'Elia MM, Amedei A, Manghetti M, Costa F, Baldari CT, Quazi AS, et al. Impaired T-cell regulation of B-cell growth in Helicobacter pylori--related gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology.* 1999;117(5):1105-12.
142. Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(2):208-15.
143. Xiao M, Wang Y, Gao Y. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer development: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(9):e75559.
144. Murphy G, Michel A, Taylor PR, Albanes D, Weinstein SJ, Virtamo J, et al. Association of seropositivity to Helicobacter species and biliary tract cancer in the ATBC study. *Hepatology.* 2014;60(6):1963-71.
145. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):868-76.
146. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori in Turkey: a nationally-representative, cross-

sectional, screening with the (1)(3)C-Urea breath test. *BMC Public Health*. 2013;13:1215.

147. Perna F, Ricci C, Gatta L, Bernabucci V, Cavina M, Miglioli M, et al. Diagnostic accuracy of a new rapid urease test (Pronto Dry), before and after treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005;51(3):247-54.

148. Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. *Helicobacter*. 2001;6(4):294-9.

149. Eriksson NK, Karkkainen PA, Farkkila MA, Arkkila PE. Prevalence and distribution of gastric intestinal metaplasia and its subtypes. *Dig Liver Dis*. 2008;40(5):355-60.

150. Olmez S, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I. The Prevalence of Gastric Intestinal Metaplasia and Distribution of *Helicobacter pylori* Infection, Atrophy, Dysplasia, and Cancer in Its Subtypes. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:434039.

151. Mao XY, Xu SF, Liu Q, Jiang JX, Zhang HH, Sang HM, et al. Anatomical predilection of intestinal metaplasia based on 78,335 endoscopic cases. *Saudi J Gastroenterol*. 2016;22(2):154-60.

152. Peleteiro B, Lunet N, Figueiredo C, Carneiro F, David L, Barros H. Smoking, *Helicobacter pylori* virulence, and type of intestinal metaplasia in Portuguese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(2):322-6.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 26.10.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	40 Yaş ve Üzeri Bireylerde, Midenin farklı Lokalizasyonlarından Alınan Biyopsilerde ; Helicobacter Pylori Enfeksiyonu, Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi Sıklığı
MONDY)	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	PROF.DR İLYAS TUNCER
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İÇ HASTALIKLARI,GASTROENTEROLOJİ
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 <input type="checkbox"/> FAZ 2 <input type="checkbox"/> FAZ 3 <input type="checkbox"/> FAZ 4 <input type="checkbox"/> Gözlemsel ilaç çalışması <input type="checkbox"/> Tıbbi cihaz klinik araştırması <input type="checkbox"/> In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları <input type="checkbox"/> İlaç dışı klinik araştırma <input checked="" type="checkbox"/> Retrospektif <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0617	Tarih:26.10.2020					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

Tarih: 26.10.2020

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	40 Yaş ve Üzeri Bireylerde, Midenin farklı Lokalizasyonlarından Alınan Biyopsilerde ; Helicobacter Pylori Enfeksiyonu, Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi Sıklığı
MONDY)	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: İ
İmza: