



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ  
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**DİSPEPSİ NEDENİYLE ENDOSKOPİ YAPILAN DİYABETİK  
HASTALARDA HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNUN  
TİROİD FONKSİYON TESTLERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE  
OTOİMMÜN TİROİDİT İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Sena Yazıcı Alcan**

**İstanbul/2021**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ  
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**DİSPEPSİ NEDENİYLE ENDOSKOPİ YAPILAN DİYABETİK  
HASTALARDA HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNUN  
TİROİD FONKSİYON TESTLERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE  
OTOİMMÜN TİROİDİT İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Sena Yazıcı Alcan**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Banu Böyük  
(UZMANLIK TEZİ)**

**İstanbul/2021**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden itibaren arkamda sürekli desteğini hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve bu zorlu süreçte bir baba gibi şefkatini ve anlayışını esirgemeyen klinik şefim, saygı değer hocam Prof.Dr. Özcan Keskin'e;

Tezimin oluşma sürecinde yardımını esirgemeyen tez danışmanım olan sevgili hocam Doç.Dr. Banu Büyük'e;

Hekimliğimi geliştirmem ve bu yolda tecrübe kazanmamda emeği geçen Doç.Dr. Seydahmet Akın, Doç.Dr. Mehmet Engin Tezcan, Doç.Dr. Emine Köroğlu, Uzm.Dr. Güven Yılmaz, Doç.Dr. Kadriye Aydın Tezcan, Doç.Dr. Pınar Öngörü, Uzm.Dr. Arzu Cennet Işık, Uzm.Dr.Aslı Öcal, Uzm.Dr. Esra Turan Erkek, Uzm.Dr. Emine Gültürk, Uzm.Dr. Ayşe Nilgün Kul, Uzm.Dr. Nazire Aladağ'a;

Tezimin her aşamasında bilgisi ve yardımı ile yanımda olan ve asistanlık dönemimizde dostluktan öte yakınlığını hissettiğim Uzm.Dr. Tuba Tahtalı'ya

Tez hazırlama sürecimde de bana yardımcı olan değerli arkadaşım Tamer Yiğit'e

Hayatım boyunca hep yanımda olan, karşılıksız destek ve sevgilerini veren tüm başarılarımın gerçek sahipleri sevgili annem Hanife Yazıcı ve babam Adem Yazıcı'ya;

Her zaman bana fedakârlıkla destek olan, en değerlilerim kardeşlerim Elif Yazıcı ve Faruk Emre Yazıcı'ya

Bu süreçte varlığıyla hayatımı güzelleştiren, desteğini esirgemeyip sabırla yanımda olan sevgili eşim Furkan Alcan'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sena Yazıcı Alcan

## İÇİNDEKİLER

|                      |     |
|----------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....       | i   |
| KISALTMALAR .....    | iii |
| TABLO LİSTESİ.....   | v   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....   | vi  |
| ÖZET .....           | vii |
| ABSTRACT.....        | ix  |
| GİRİŞ VE AMAÇ .....  | 1   |
| GENEL BİLGİLER.....  | 2   |
| GEREÇ VE YÖNTEM..... | 18  |
| BULGULAR .....       | 20  |
| TARTIŞMA .....       | 33  |
| SONUÇLAR .....       | 38  |
| KAYNAKLAR .....      | 39  |
| ÖZGEÇMİŞ.....        | 46  |
| EKLER.....           | 47  |

## KISALTMALAR

|                 |                                             |
|-----------------|---------------------------------------------|
| <b>AKŞ</b>      | Açlık Kan Şekeri                            |
| <b>Anti-Tg</b>  | Anti-tiroglobulin                           |
| <b>Anti-Tpo</b> | Tiroid peroksidaz antikoru                  |
| <b>APG</b>      | Açlık Plazma Glukozu                        |
| <b>BGT</b>      | Bozulmuş Glukoz Toleransı                   |
| <b>Cag A</b>    | Cytotoxin Associated Gene A                 |
| <b>CD40</b>     | Cluster of differentiation 40               |
| <b>CRP</b>      | C-Reaktif Protein                           |
| <b>DIT</b>      | Diiyodotirozin                              |
| <b>DKA</b>      | Diyabetik Ketoasidoz                        |
| <b>DM</b>       | Diabetes Mellitus                           |
| <b>ELİSA</b>    | Enzim liked immunosorbent assay             |
| <b>FCRL-3</b>   | Fc receptor-like protein 3                  |
| <b>FOXP3</b>    | Forkhead box P3)                            |
| <b>GLP-1</b>    | GlukagonLikePeptid 1                        |
| <b>GÖRH</b>     | GastroözefagialReflüHastalığı               |
| <b>HbA1c</b>    | Hemoglobin A1c                              |
| <b>HCV</b>      | Hepatit C Virüs                             |
| <b>HDL</b>      | High Densty Lipoprotein                     |
| <b>HGB</b>      | Hemoglobin                                  |
| <b>HHD</b>      | Hiperozmolar Hiperglisemik Durum            |
| <b>HLA</b>      | Human Leucocyte Antigen                     |
| <b>Hp</b>       | Helicobacter Pylori                         |
| <b>HT</b>       | Hipertansiyon                               |
| <b>Ice A</b>    | Inducible By Contact With Epithelium Gene A |
| <b>ICMA</b>     | İmmünokemilüsans                            |
| <b>IFN-y</b>    | İnterferon gama                             |
| <b>IgA</b>      | İmmünglobulin A                             |
| <b>IgG</b>      | İmmünglobulin G                             |
| <b>IgM</b>      | İmmünglobulin M                             |
| <b>IL-6</b>     | İnterlökin 6                                |

|                                |                                                          |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>IL-8</b>                    | İnterlökin 8                                             |
| <b>IRMA</b>                    | İmmünoradyometrik                                        |
| <b>ITP</b>                     | İdiyopatik Trombositopenik Purpura                       |
| <b>KAH</b>                     | Koroner Arter Hastalığı                                  |
| <b>KVH</b>                     | Kardiyovasküler Hastalık                                 |
| <b>LDL</b>                     | Low Densty Lipoprotein                                   |
| <b>LT4</b>                     | Levotiroksin                                             |
| <b>MALT</b>                    | Mucosa Associated Lenfoid Tissue                         |
| <b>MIT</b>                     | Monoiodotirozin                                          |
| <b>NIS</b>                     | Na <sup>+</sup> (sodyum)/I <sup>-</sup> (iyot) simporter |
| <b>OGTT</b>                    | Oral Glukoz Tolerans Testi                               |
| <b>PAH</b>                     | Periferik Arter Hastalığı                                |
| <b>PG</b>                      | Plazma Glukozu                                           |
| <b>PVH</b>                     | Periferik Vasküler Hastalık                              |
| <b>SGLT-2</b>                  | Sodyum GlukozKo-transporter                              |
| <b>SVH</b>                     | Serebrovasküler Hastalık                                 |
| <b>Th1</b>                     | T Helper 1                                               |
| <b>TG</b>                      | TrigliseridM                                             |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Tümör Nekroz Faktör Alfa                                 |
| <b>TURDEP</b>                  | Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi                          |
| <b>TURHEP</b>                  | Türkiye Helicobacter Piloni Prevalans Araştırması        |
| <b>TRAb</b>                    | TSH Reseptör Antikoru                                    |
| <b>Vac A</b>                   | Vacuolating Cytotoxin A                                  |
| <b>Vki</b>                     | Vücut Kitle İndeksi                                      |

## **TABLO LİSTESİ**

- Tablo 1** DiabetesMellitus Tanı Kriterleri
- Tablo 2** Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması
- Tablo 3** Oral Diyabet Karşıtı İlaçlar
- Tablo 4** Diyabetes Mellitus Komplikasyonları
- Tablo 5** Sdney Sınıflaması
- Tablo 6** Demografik Özelliklerin Dağılımı
- Tablo 7** Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı
- Tablo 8** Gastroskopi Bulguları Dağılımı
- Tablo 9** Patoloji Bulguları Dağılımı
- Tablo 10** Helicobacter Pylori Varlığına Göre Karşılaştırmalar
- Tablo 11** Helicobacter Pylori Pozitifliğine Göre Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi
- Tablo 12** Helicobacter Pylori Pozitifliğine Göre Gastroskopi Bulguları Değerlendirilmesi
- Tablo 13** Helicobacter Pylori Pozitifliğine Göre Patoloji Bulguları Değerlendirilmesi
- Tablo 14** Anti-Tpo Varlığına Göre Karşılaştırmalar
- Tablo 15** Anti-Tpo Durumuna Göre Laboratuvar sonuçlarının Değerlendirilmesi
- Tablo 16** Anti-Tpo'ya Göre Gastroskopi Bulgularının Değerlendirilmesi
- Tablo 17** Anti-Tpo'ya Göre Patolojik Bulguların Değerlendirilmesi
- Tablo 18** Anti-Tpo Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1      *Helicobacter Pylori* Yapısı



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada *Helicobacter Pylorinin* (Hp) diyabetik hastalarda tiroid fonksiyon testleri üzerine etkisini ve otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkisini göstermeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma retrospektif olup gastroenteroloji ve diyabet polikliniğinde takip edilen tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalar ile yapıldı. Dispepsi ile başvurup gastroskopisi yapılmış olan hastalarda patoloji bulguları eşliğinde Hp varlığı ile tiroid fonksiyon testleri, Anti-Tpo başta olmak üzere laboratuvar bulguları, demografik özellikler ve klinik bilgiler arasındaki ilişki analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışma yaşları 31 ile 85 arasında, yaş ortalaması  $60,03 \pm 9,82$  yıl olan 43'ü erkek (%31,6), 93'ü kadın (%68,4) olan dışlama kriterlerini karşılayan toplam 136 olgu ile yapılmıştır. %41,9'unda (n=57) *helicobacter pylori* (Hp) olduğu gözlenmiştir. Hp pozitifliği ile demografik özellikler, kullanılan ilaç tedavileri, biyokimyasal parametreler; tsh, t3, t4 düzeyleri, Anti-Tpo pozitifliği, endoskopi ve patoloji sonuçları kıyaslandı. *Helicobacter pylori* pozitifliğine göre olguların yaşları ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken, hp pozitiflerde BMI değeri, negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Hp pozitifliği ile reflü görülme oranı ve atrofi görülme oranı ilişkili görüldü. Anti-Tpo pozitifliğine göre olguların TSH, st3, Hgb, AKŞ, HbA1c, total kolesterol, hdl, trigliserid ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken, Anti-Tpo pozitif olan olguların st4 değeri, negatif olanlarda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ). Anti-Tpo pozitif olan olguların LDL değeri ve sT3/T4 oranı negatif olanlara göre düşük saptanmıştır ( $p=0,023$ ;  $p<0,05$ ), ( $p=0,024$ ;  $p<0,05$ ). Bununla birlikte Anti-Tpo pozitif olan olgularda atrofi görülme oranı, negatif olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ).

**Sonuç:** Hp varlığının Vki yüksekliği, reflü gelişmesi ve atrofi gelişimi ile ilişkili olduğu saptandı. Çalışmamızda Anti-Tpo pozitifliği atrofik gastrit gelişimi için

risk faktörü olarak bulundu. Literatürde Hp pozitifliği ile otoimmün tiroidit ilişkili olarak görülmüş olup çalışmamızda anlamlı bulunmadı.

**Anahtar kelimeler:** Helicobacter pylori, tiroid, diyabet, Anti-Tpo



## ABSTRACT

**Aim:** In this study, we aimed to show the effect of *Helicobacter Pylori* (Hp) on thyroid function tests in diabetic patients and its relationship with autoimmune thyroid disease.

**Materials and Methods:** The study is retrospective and was conducted with patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus, followed in the gastroenterology and diabetes outpatient clinic. In patients who applied with dyspepsia and underwent gastroscopy, the correlation between the presence of Hp with pathology findings, thyroid function tests, laboratory findings (especially Anti-Tpo), demographic characteristics and clinical information relationship was analyzed.

**Results:** The study was conducted with a total of 136 cases, aged between 31 and 85, with a mean age of  $60.03 \pm 9.82$  years, 43 male (31.6 %) and 93 female (68.4 %) who met the exclusion criteria. *Helicobacter pylori* (Hp) was observed in 41.9 % (n=57). Hp positivity and demographic characteristics, drug treatments used, biochemical parameters, TSH, T3, t4 levels, Anti-Tpo positivity, endoscopy and pathology results were compared and found to be statistically significantly higher than the negative ones ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Hp positivity was associated with the incidence of reflux and the rate of atrophy. While there was no statistically significant difference with total cholesterol, hdl, and triglyceride, the st4 value of the cases with Anti-Tpo positive was found to be significantly higher in the negative ones ( $p=0.002$ ;  $p<0.01$ ). The LDL value of the cases with Anti-Tpo positive and f T3/T4 ratio was found to be lower than the negative ones ( $p=0.023$ ;  $p<0.05$ ), ( $p=0.024$ ;  $p<0.05$ ). However, the rate of atrophy in patients with positive Anti-Tpo was found to be significantly higher than those with negative ones ( $p=0.002$ ;  $p<0.01$ ).

**Conclusion:** It was determined that the presence of Hp was associated with high BMI, development of reflux and development of atrophy. Anti-Tpo positivity was found to be a risk factor for the development of atrophic gastritis in our study. Hp positivity was found to be associated with autoimmune thyroiditis in the literature, but it was not found to be significant in our study. This situation was evaluated due to the limited number of patients.

**Keywords:** Helicobacter pylori, thyroid, diabetes, Anti-Tpo



## 1.GİRİŞ

Diyabetes mellitus tüm dünyada sıklığı artan tedavisiz kalınması durumunda morbidite ve mortalitesi yükselen bir hastalıktır. Temel olarak insülin eksikliği veya duyarsızlığından kaynaklanmaktadır (1). Tedavisinde asıl amaç kronik hipergliseminin etkisine bağlı olarak gelişen toksik etkileri önlemektir (1).

Diyabetes mellitus ve tiroid hastalıkları toplumda sık gördüğümüz hastalıklardır. Diyabetik hastalarda tiroid hastalığı görülme prevelansı normal popülasyona göre daha siktir. Tiroid hormon düzeylerindeki değişikliğin glisemik regülasyonunu etkilediği bilinmektedir.

Helicobacter Pylori (Hp) başta mide hastalıkları olmak üzere birçok metabolik hastalık ile ilişkilidir. Midede ülser, gastrit, atrofi ve malignite gelişimine neden olabilmektedir (2). Hp, tedavi edilemezse midede çoğalmaya devam ederek mide bezlerinin ilerleyici kaybına neden olur (2). Bu durumda atrofik gastrit gelişir. Diyabetik hastalarda immün toleransın azalması ile Hp sıklığı artmaktadır (3). Vücut kitle indeksi (Vki) artışı ile Hp sıklığı da ilişkilidir (4). Hp enfeksiyonu sadece metabolik hastalıklarla ilişkili olmayıp otoimmün hastalıklarla da birliktelik gösterir.

Otoimmün tiroiditte Hp riskinin arttığı ve tiroid otoantikörleri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (5). Otoimmün tiroiditin hümmoral ve hüccresel immünite mekanizmaları atrofik gastrit ile benzerlik göstermektedir. Bu sayede spesifik otoantikörler salınır. Bu antikörler otoimmün tiroid hastalığı olanlarda atrofik gastrit oluşumu için tetikleyici olmaktadır (6).

Bu çalışmada diyabetik hastalarda Hp enfeksiyonunun tiroid fonksiyon testleri ve otoimmün tiroidit ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.DİABETES MELLİTUS (DM)**

Diyabet insülin eksikliği veya etkisizliği hatta her ikisinin de birlikte olması nedeniyle gelişen hipergliseminin izlendiği kronik bir metabolizma bozukluğudur (1). Diyabetin yaygın semptomları halsizlik, poliüri, polifaji, polidipsi, noktüri olmakla birlikte daha az görülen semptomlar olarak ise kilo kaybı, fırsatçı enfeksiyonlar, tekrarlayıcı fungal enfeksiyonlar, bulanık görme sayılabilir (1).

#### **2.1.1.Epidemiyoloji**

Diyabetes Mellitus hızla büyüyen küresel bir sağlık sorunu olmakla birlikte 2019'da dünya genelinde, 463 milyon insanın diyabetli olduğu ve bu rakamın 2030 yılına gelindiğinde 578 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (7). Ülkemiz ise Avrupa'da diyabet prevalansı ve diyabetli nüfus yoğunluğu açısından maalesef ilk beş ülke arasındadır (8).

#### **2.1.2.Diabetes Mellitus İçin Patogeneze Ve Tanı Kriterleri**

Tip 2 Dm'nin patogenezinde rol oynayan faktörler; insülin salınımının azalması, insülin direnci, inkretin hormon yetersizliğidir. Bunlar dışında lipoliz artışı, pankreasın adacık hücrelerinde artmış glukagon salınımı, nörotransmitter madde salınım bozukluklarının da etkili olduğu görülmüştür (9).

Aşikâr Diyabetes mellitus için aşağıda belirtilen kriterlerden birinin olması tanı koydurucudur (10).

**Tablo 1:** Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (5).

| Diyabet Tanı Kriterleri                                              |             |
|----------------------------------------------------------------------|-------------|
| Açlık Plazma Glukozu (APG) (en az 8 saat açlık gereklidir)           | ≥ 126 mg/dl |
| Rastlantısal Plazma Glukozu + diyabet semptomları                    | ≥ 200 mg/dl |
| 75 gramlık Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2.st plazma glukozu | ≥ 200 mg/dl |
| HbA1c                                                                | ≥ %6.5      |
| Yukarıdaki kriterlerden sadece biri tanı için yeterlidir             |             |

Prediyalet, kan glukoz seviyesi normal değerden yüksek olduğu halde dm tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan durumlardır (11).

### 2.1.3.Diyabetes Mellitusta Sınıflandırma

Diyabetes mellitus primer ve sekonder diyabet formları ile değerlendirilmektedir. Tip 1 DM, Tip 2 DM ve Gestasyonel DM primer iken diğer formlar ise sekonder olarak değerlendirilmektedir (8,12).

**Tablo 2:** Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

| Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması       |
|------------------------------------------------|
| Tip 1 DM                                       |
| Tip 2 DM                                       |
| Gestasyonel DM                                 |
| Diğer Diyabet Tipleri                          |
| Beta hücre fonksiyonlarının genetik defektleri |
| İnsülinin etkisindeki genetik defektler        |
| Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları          |
| Endokrinopatiler                               |
| İlaç veya kimyasal ajanlar                     |
| İmmun aracılıklı nadir diyabet formları        |
| Diyabetle ilişkili genetik sendromlar          |
| İnfeksiyonlar                                  |

Tip 1 diyabet ve Tip 2 diyabette hastalığın ortaya çıkışı ve seyrinde değişkenlikler olabilmektedir. Genelde Tip 1 Diyabet çocukluk dönemi, erken erişkin yaşlarda akut hiperglisemi ya da diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başlar. Tip 2 Dm ise daha çok yetişkinlerde tip 1 diyabete göre yavaş ortaya çıkar. Genellemelere rağmen bazı olgularda kesin ayırt etmek zor olmaktadır (13).

#### **2.1.4. Tip 2 Diyabette Tedavi Seçenekleri**

Diyabetes mellitus tip 2 için ilaç dışı; diyet ve egzersiz yanında oral diyabet karşıtı ilaçlar ve insülin tedavi rejimleri kullanılmaktadır.

##### **2.1.4.1. İlaç Dışı Tedavi**

Tip 2 diyabette plazma glukoz düzeyinin kontrolü sayesinde diyabete sekonder gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimi önlenabilir. Düzenli diyet ve egzersiz yapılması diyabet kontrolüne faydalı olmakla beraber prediyabet döneminde diyabet gelişiminin engellenmesinde de oldukça faydalıdır (10).

##### **2.1.4.2. Antidiyabetik İlaç Tedavi**

Tip 2 diyabette diyet ve egzersiz ile birlikte oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin tedavisi kullanılmaktadır (10).

**Tablo 3:**Oral Diyabet Karşıtı İlaçlar (11)

| Oral Diyabet Karşıtı İlaçlar                            |        |                                                    |
|---------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------|
| 1-İnsülin Sekretogoglar (Salgılatıcılar)                |        |                                                    |
| Meglitinidler                                           |        |                                                    |
| Sülfonilüreler                                          |        |                                                    |
| 2-İnsülin Duyarlılığını Artıranlar                      |        |                                                    |
| Tiazolidindionlar                                       |        |                                                    |
| Biguanidler                                             |        |                                                    |
| 3-Alfa glukozidaz inhibitörleri                         |        |                                                    |
| 4-İnkretin etkili ilaçlar                               |        |                                                    |
| GlukagonLikePeptid 1Agonistleri(GLP-1 Agonistler)       |        |                                                    |
| DipeptidilDipeptidaz4 İnhibitörleri(DPP-4 İnhibitörler) |        |                                                    |
| 5-Sodyum                                                | Glukoz | Ko-transporter-2İnhibitörleri(SGLT-2 inhibitörler) |

İnsülin Tedavisi, klasik Tip 1 Diyabet ve Tip 2 diyabette ise özel durumlarda kullanılır. Tip 2 diyabet için özel durumlar; İnsülin dışı ilaçlarla hedef glisemik kontrolün sağlanamaması (HbA1C >10/86 mmol/mol) ve/veya kan glukoz düzeyi  $\geq 300$  mg/dl olması). Akut miyokard infarktüsü, ağır sistemik/ateşli hastalıklar, Diyabetik ketoasidoz, hipeosmolar durum gibi aciller, major operasyonlar, gebelik ve laktasyon, ileri karaciğer ve böbrek yetmezliği, insülin dışı ilaç alerjisi olması, yüksek doz steroid tedavinin uzun süreli kullanılacak olmasıdır (10).

**Tablo 4: Diyabetes Mellitus Komplikasyonları**

| <b>AKUT<br/>KOMPLİKASYONLAR</b> | <b>KRONİK<br/>KOMPLİKASYONLAR</b> |                      |
|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Hipoglisemi                     | <b>Mikrovasküler</b>              | <b>Makrovasküler</b> |
| HHD                             | Retinopati                        | KAH                  |
| DKA                             | Nefropati                         | SVH                  |
| Laktik asidoz                   | Nöropati                          | PVH                  |

## **2.2 HELICOBACTER PYLORİ**

### **2.2.1. Tarihçesi**

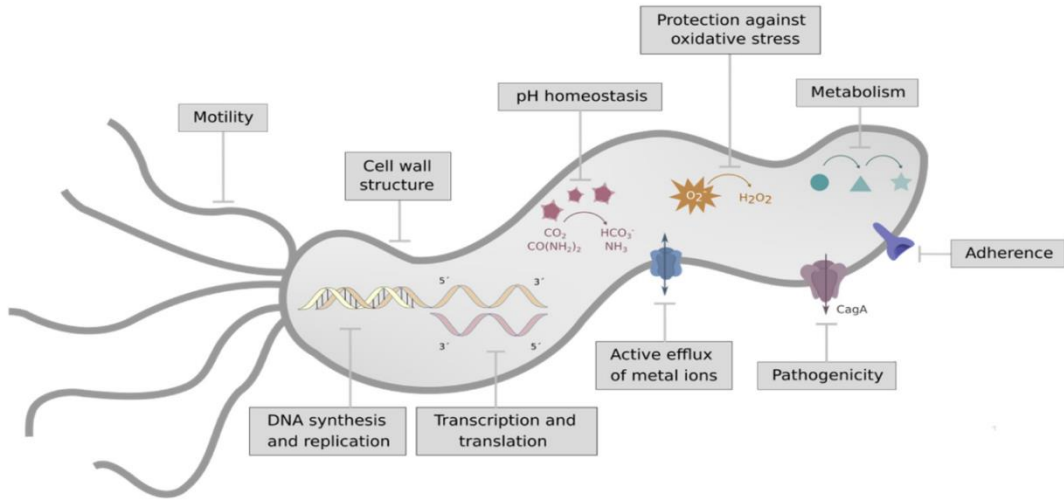
Hp, insan mide mukozasında ilk olarak 1983 yılında Robin Warren ve Barry Marshall tarafından campylobactere benzerlik gösteren spiralli mikroorganizma olarak saptanmıştır (14). 1989 yılında ise Goodwin ve ark. helical şeklinde olması ve mide mukozasında daha çok olduğu için helicobacter pylori ismi verilmiştir (15).

### **2.2.2. Bakteriyolojik Özellikleri**

Hp, Helicobacter cinsi bakterilerin campylobacter takimi içerisinde bulunur. Gastrik ve entero hepatik helicobacter olmak üzere iki gruba ayrılır. Hp, gastrik helicobacterdir (16). Gram negatif, unipolar flagellalı, spiralli bir basildir. Mikroaerofilik ortamda üreyen Hp; oksidaz, üreaz, katalaz, proteaz pozitif biyokimsal özellik göstermektedir. Bu sayede gastrik epitele tutunma yeteneği güçlenir. Hücreye özgü tanıma kabiliyeti ile gastrik tip mide mukozasına özel reseptör aracılı adezyonla kolonizasyon gösterir. İntestinal epitel hücrelerine ise adezyon göstermez. Bu sayede mide ve duodenum epiteline yerleşim gösterebilir (17).

### 2.2.3.Epidemiyolojisi Ve Bulaş Yolları

Dünya nüfusunun %50'sinin mide mukozasında Hp kolonize durumda bulunmaktadır (18). Hp, gelişmekte olan ülkelere (%80) gelişmiş ülkelere (%50) nazaran daha sık izlenmektedir. TURHEP (Türkiye Helicobacter Piloni Prevalans Araştırması 2003) çalışmasında ülkemizdeki prevalansı da gelişmekte olan ülkeler ile yakın olarak %82 saptanmıştır. Hp görülme sıklığını artıran faktörler ise; sosyoekonomik düzey düşüklüğü, eğitim seviyesinin düşüklüğü, aynı evi paylaşan aile birey sayısının fazla olması, temiz suya erişim kısıtlılığı, kalabalık şehirlerde yaşamak olarak değerlendirilmiştir (19). Yapılan bazı çalışmalarda ise tuzlu yemek tüketimi ile Hp görülme sıklığının arttığı görülmüştür (20). Hp'nin bulaşma yolu kesin olarak bilinmemekle beraber gastrik sekresyonla temas fekal-oral, oral-oral yollar ile bulaşabildiği gösterilmiştir (21).



Şekil 1:Helicobacter Pylori Yapısı (22)

### 2.2.4. Patogenezi

Hp bulunduğu dokuyu invaze etmeden, mukus tabakasının altına ve içine yerleşerek yaşamaktadır. Sadece gastrik epitele yerleşen Hp, yaptığı mukozal değişikliklerle akut gastrit, kronik gastrit, peptik ülser yol açar (18). Midede daha çok antrumunu tutmaktadır. Zaman içinde korpuse yerleşmesi ile pangastrit oluşturur.

Hp'nin temel virulans faktörleri; kamcili yapisi, adezyon kuvvet kabiliyeti, üreaz aktivitesi, katalaz, musinaz, antioksidan salınımı ve vakuolizasyon düzenleyen

genlerdir. Adhezyon moleküllerinden OipA bağlanma dışında IL-8 salınımını artırarak inflamasyonun şiddetini artırır (23). Hp, mide mukoza tabakasını salgıladığı enzimler ve toksinleri ile asidik ortam etkisine savunmasız bırakır. Böylece hasar meydana getirir (18,23).

Hp, hücrel ve humoral yanıtı birlikte uyarır. Bakteriyel üreaz üreyi hidrolize ettiğinde ortaya amonyum klorür çıkar ve epitel hücre hasarı meydana getirir. Üreaz enzimi antijenik yapısıyla konakta humoral yanıtı da aktive eder. Böylece serumda IgG ve Ig A düzeyi artarken midede ise sekretuar IgM ve IgA artışı izlenir. Bu sayede üreaz hem direk hem indirek hasar meydana getirmiş olur (23,24).

Bakteri tarafından çok miktarda üretilen katalaz enzimi antioksidandır. Hp'yi oksijen radikallerinden korur ve gastrik mukoza içinde çoğalmasına fırsat sağlamış olur (25).

Hp'nin salgıladığı vakuolizasyon ilişkili sitotoksin antijen (VacA), müsin eriten bir proteaz olup epitel hücrelerinde vakuolizasyon meydana getirir. Bununla birlikte üretilen sitotoksin ilişkili antijen (CagA) ise mide epitel mukozasına tutunmada etkilidir. CagA proteinlerine karşı ortaya çıkan atıklar enfeksiyonun daha virulan suşlar ile meydana geldiğini gösterir. Yüksek virulans etkisi ile CagA + Hp enfeksiyonlarına sekonder mide adenokanser ve duodenal ülser daha sık gelişmektedir (26). Ayrıca, Ice A (induced by contact with epithelium gene): A1 ve A2 varyantları mevcut olup A1'in peptik ülser gelişimine katkısı olduğu görülmüştür (27,28).

### **2.2.5. Hp Enfeksiyonu İçin Tanı Yöntemleri**

Hp tanısı için endoskopik girişim gerektiren invaziv testler ve girişim gerektirmeyen non-invaziv testler kullanılır. İnvaziv testler olarak; histolojik inceleme, kültürde izolasyon, biyopsi üreaz testi, hızlı üreaz testi ve moleküler tanı testleri kullanılmaktadır.

Non-invaziv testlerde ise üre nefes testi, serolojik testler, hp antijen testleri, tükürük ve idrar antikor testleri, string (enterotest) kullanılmaktadır (29). Hp kesin

tanısını koymada çoklu test kullanımı önerilmekle beraber tanıda altın standart test kültürde üretmek veya biyopsi sonrası histopatolojik olarak göstermektir (30).

Gelişmiş ülkelerde Hp sporadik görüldüğü için öncelikle girişimsel invaziv testler ile biyopsi ile gösterilerek tanı konulması önerilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde endemik Hp yaygınlığı nedeniyle özellikle alarm semptomları olan hastalarda invaziv testler yapılması diğer hastalarda ise non-invaziv testlerin tercih edilmesi önerilir (31).

İnvaziv test önerilen alarm semptomları arasında 55 yaş altı açıklanamayan dispepsi varlığı, 45 yaş üstü kronik hastalık varlığı, sebat eden kusma, gis kanama, kilo kaybı, disfaji, odinofaji, anemi, ailede gastrointestinal sistem kanser öyküsü olması örnek gösterilebilir (32).

#### **2.2.5.1.İnvaziv Testler**

##### **Moleküler Yöntemler**

Hp tanısı, virulansının belirlenmesi, tekrarlayan enfeksiyonlarda eradikasyon faktörlerinin belirlenmesi, ilaç direncinin belirlenmesinde kullanılır. Hassasiyeti ve özgüllüğü fazladır ( 33).

##### **Histolojik İnceleme**

Hp daha çok mide antrum mukozasına yerleşir. Bu sebeple biyopside özellikle iki adet antrumdan biyopsi örneği alınması ve bir adet korpusdan, bir adet insisura angularisten biyopsi örneği alınması önerilir.Hp gastritinde histopatolojik değerlendirmede Sdney sınıflaması kullanılmaktadır. Sdney sınıflaması Hp gastritini gastritten metaplazi varlığına kadar gösterebilen görsel bir sınıflamadır (33).

**Tablo 5: Sdney Sınıflaması (33)**

| <b>Kronik İnflamasyon</b>             | <b>Derecesi</b> | <b>H. pylori</b>             | <b>Derecesi</b> |
|---------------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|
| Normal (2-5 lenfosit, plazma hücresi) | 0               | Yok                          | 0               |
| Hafif (40*10 hücreden az)             | 1               | Hafif (1-3 bakteri)          | 1               |
| Orta (40*11-20 hücre)                 | 2               | Orta (bakteri tabakası)      | 2               |
| Şiddetli (40*21 hücreden fazla)       | 3               | Şiddetli (bakteri kütleleri) | 3               |
| <b>Akut İnflamasyon</b>               | <b>Derecesi</b> | <b>İntestinal metaplazi</b>  | <b>Derecesi</b> |
| Yok                                   | 0               | Hafif                        | <%30            |
| Hafif (5'ten az PMNL)                 | 1               | Orta                         | %30-60          |
| Orta (5-10 PMNL)                      | 2               | Şiddetli                     | >%60            |
| Belirgin (11'den fazla PMNL)          | 3               |                              |                 |
| <b>Gastrik atrofi</b>                 | <b>Derecesi</b> |                              |                 |
| Yok                                   | 0               |                              |                 |
| Hafif                                 | 1               |                              |                 |
| Orta                                  | 2               |                              |                 |
| Şiddetli                              | 3               |                              |                 |

### **Bakteriyel Kültür**

Hp tanısında altın standart bakteriyel kültürdür. Sensitivitesi %70-90 arasında kabul edilir. Endoskopiden önce ppi kullanımı veya antibiyotik kullanımı sensitiviteyi düşürür. Bu sebeplerle bakteri kültürü rutin olarak önerilmez (33).

### **Biyopsi Üreaz Test**

Bu test ucuz ve basit olmasına karşın biyopsi yapılması ve gastroskopi yapılması gerektiği için pratik değildir (33).

### **Hızlı Üreaz Test**

Kullanılan kit sayesinde 1 saatte sonuç vermesi ile jel agar testlere göre avantajlıdır. İnvaziv testler arasında kullanımı daha kolaydır ancak sensitivite ve spesifitesi benzerdir (33).

### **2.2.5.2.Non-Invaziv Testler**

#### **Serolojik Test**

En sık kullanılan serolojik yöntem ELISA (enzim linked immunosorbent assay). Tedavi takibinde faydalı olabilir. En sık kullanılan serumda Hp spesifik IgG antijen içeren testlerdir (33).

#### **Gaita Antijen Test**

Hp antijeninin immunassay yöntem ile doğrudan gaita örneğinde gösterilmesidir. Bu yöntem mevcut aktif enfeksiyonu gösterir (33) .

#### **Gaitada Hızlı Antijen Test**

Bakterinin mide epitel duvarına yapışması sonrası gaita ile atılması ile tespit edilir. Bu test tedaviden en az bir ay sonra yapılmalıdır (34).

#### **Üre Nefes Test**

Bu yöntem %95 sensitivite, %100 spesifite ile oldukça güvenilirdir. İşaretli karbon atomunun üre içinde oral alınması sonrası ekspiryum ile verilir. Test için işaretlenmiş olan karbon atomu CO<sub>2</sub> içinde sintigrafik olarak tespit edilir. Noninvaziv yöntemlerde en değerli testtir (35). Yanlış negatiflik riskini azaltmak için proton pompa inhibitorelri en az 15 gün önce, antibiyotikler ise en az bir ay önce kesilmelidir (36).

#### **İdrar ve Tükürükte Antikor Test**

Hp'ye ait IgG'nin idrarda ya da tükürükte bakıldığı noninvaziv bir yöntemdir. Tükürükte yapılan testlerin duyarlılık ve özgüllüğü idrarda bakılanlara göre daha düşüktür (32).

### **2.2.6.Helicobacter Pylori İle İlişkili Hastalıklar**

Hp, vücutta çok çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir.

#### **Gastrointestinal Sistemde Olusturdugu Hastalıklar**

Yapılan çalışmalarda Hp'nin ;fonksiyonel non-ülser dispepsi, gastroözofageal reflü hastalığı (37), barret özefagus, özefagus adenokanseri, akut eroziv gastrit, akut non-eroziv gastrit (38), peptik ülser, kronik gastrit (özellikle tip b), gastrik karsinom ve gastrik malt lenfomaya sebep olduğu tespit edilmiştir (39).

#### **Ektragastrointestinal Sistemlerde Olusturdugu Hastalıklar**

Hp, gastrointestinal sistem dışında da oldukça fazla hastalık grubu ile ilişkilendirilmiştir. Hp ile başlıca ilgisi olduğu düşünülen hastalıklardan iskemik kalp hastalığı birinci sıradadır. Diğer hastalıklardan ise; demir eksikliği anemisi , pernisiyöz anemi, idiyopatik trombositopenik anemi, sistemik skleroz, alzheimer hastalığı, inflamatuvar demyelinizan nöropati, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, otoimmün tiroidit, idiyopatik kronik ürtiker , skleroderma ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalıklar multifaktoriyel zeminde geliştiği için doğrudan sadece hp ile ilişkilendirmek zordur (40,41,42,43,18,45,46,47).

### **2.2.7.Helicobacter Pylori`de Tedavi**

Hp eradikasyonu için çoklu antibiyotik kombinasyonları önerilir. Tedavi açısından American College of Gastroenterology Guideline`nında hastalar iki ana gruba ayrılmıştır. İlk grup tedavinin mutlak endike olduğu hastalardır. Bunlar; aktif gastrik ülser veya aktif duadenal ülseri olanlar, refrakter peptik ülseri olup daha önce tedavi alanlar, gastrik maltoma olanlar, erken rezeksiyon sonrası mide kanseri olanlardır. Kesin tedavi şart olmayıp önerilenler ise; nonülser dispepsisi olanlar, nsaii kullananlar, sebebi bilinmeyen demir eksikliği anemisi olanlar, mide kanseri riski yüksek olanlar, gastroözofageal reflü hastalığı olanlar, idiyopatik trombositopenik purpurası olan hastalardır (18,48). Hp enfeksiyonunun tedavisinde ilk kez tedavi alacak hastalara başlangıç basamak tedavi uygun bulunurken, yineleyen enfeksiyonu olan hastalara tekrar tedavi basamağı önerilir (47,49). Genel tedavi rejimi ise mutabakat raporunda belirtildiği üzere florokinolon/bizmut içeren üçlü tedavinin yedi – ondört gün

uygulanması veya 10 günlük dörtlü tedavidir. Tedavide esas belirleyici faktör ilaçlara karşı olan dirençtir (50).

### **2.3. Tiroid Bezi**

Tiroid bezi embriyonal dönemin ilk 3 ayında gelişmekte olup, ilk oluşan endokrin bezdir. Tiroid bezi boyun n-alt bölgesinde, trakeanın önünde ve saç ve sol lobları trakeanın iki tarafında olacak şekilde yerleşir. Yetişkin bireylerde tiroid bezinin 15-20 gr ağırlığında olması beklenir. Bezin büyümesine göre bu ağırlık değişebilir (51).

#### **2.3.1.Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi Ve Metabolizması**

Tiroid hormonlarının yapımında ilk aşama iyotun tutulmasıdır. Yetişkin bireyler için günlük iyot ihtiyaı 150 mcg/gündür. Tiroid bezi folliküler hücrelerinden eksprese olan Na<sup>+</sup>(sodyum)/I<sup>-</sup>(iyot) simporter (NIS) iyot tutulumunu gerçekleştirir. NIS başka hücrelerde de olmasına rağmen tiroide seçici olarak çalışması ile tiroid bezinin görüntülenmesinde, hipertiroidi tedavisinde, tiroid maligniteleri için ablasyonda yardımcı olur (52).

Tiroid bezi tarafından tutulmuş olan iyodür okside edilerek, tiroglobulin içinde tirozil kalıntıları ile iyodinasyon gerçekleşir. Tiroglobulin hücresi içinde İyodotirozinler tiroid peroksidaz enzimi ile bağlanır. Böylece iyodotironinlerden, aktif hormon T3 ve T4 oluşur. Sentezlenmiş olan T3 ve T4, tiroglobulinden proteoliz sonrası serbest halde yani iyodotironin ve iyodotirozin olarak salınır. Tiroid hücresinde iyodotiroizin molekülleri deiodinize edilir. T4'den T3 oluşumu ise, yine tiroid hücresinde 5'-deiodinasyon ile meydana gelir (53,54).

Tiroid hormonları özellikle mitokondriyal aktivite artışı yaparak bazal metabolizmayı artırır. İskelet kası, kalp, böbrek vb birçok dokuda oksijen tüketimini artırır. Bununla birlikte tiroid hormonları her zaman bazal metabolizmayı artırmaz mesela hipofiz ve beyinde spesifik yerlerde metabolik aktiviteyi azaltıcı etki gösterir (55,56).

### **2.3.2 Tiroid Fonksiyon Testlerinde Değerlendirme**

Hipotalamustan salınan tirotropin releasing hormon (TRH), ön hipofizden tiroid stimulan hormon salınımını (TSH) uyarmaktadır. Dolaşımdaki tiroid hormonları negatif feedback yolu ile TRH VE TSH 'yı baskılar. Kanda iyot düzeyinin fazla olması; tiroidde iyotun organifiye olmasını baskılar. Bu duruma Wolf-Chaikoff fenomeni denir. Otoimmün tiroid hastalığı olan kişilerde bu baskılayıcı etki kalıcı hale gelebilir (56).

TSH, immünokemilüsans (ICMA), İmmünoradyometrik (IRMA) yöntemleri ile ölçülmektedir. Sirkadyen ritim ile salınır. Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede başlıca kullanılan hormondur. Genç, sağlıklı yetişkinde ortalama üst sınır 4 mIU/L olarak belirtilir. Hormonun üst sınırı yaş ve gebelik duumuna göre değişir (55, 57,58).

### **Triiyodotironin (T3)- Tiroksin(T4)**

Tirozine bağlanan iyot sayısına göre farklı hormon formları meydana gelir. T3 bir monoiyodotirozin (MIT) ile bir diiyodotirozin (DIT) birleşmesi ile oluşurken, T4 iki diiyodotirozinin (DIT) birleşmesi ile oluşur. Tiroksin daha fazla sentezlenirken, triiyodotiroksin ise daha aktiftir. (59).

### **2.3.3.Tiroid Otoantikörlerinin Değerlendirilmesi**

Otoimmün tiroid hastalıklarında serum tiroid peroksidaz antikoru (Anti-Tpo) en önemli serum belirteci olmakla beraber; anti-tiroglobulin (Tg) ve TSH reseptör antikörleri (TRAb) da görülür. Genel popülasyonda yaş ilerledikçe antikor pozitifliği görülme oranı artmaktadır. Anti-Tpo antikörleri Hashimoto tiroiditinde % 95, Graves hastalığında ise yaklaşık % 85 oranında saptanır (59). Tirod reseptör antikor (TRab),özellikle graves hastalığında spesifiktir. TRAB çok nadiren inhibe edici etki göstererek TSH-R'nin çalışmasını önler ve hipotiroidiye sebep olur. Esas etkisi ise tiroid aktive edici etki ile Graves hastalığında hipertiroidizme neden olmaktadır (59).

#### **2.3.4.Otoimmün Tiroid Hastalığı**

Otoimmün tiroidit sıklıkla semptomsuzdur. Ötiroid, subklinik hipotiroidi, hipertiroidi ve guatr bulguları ile de görülebilir. En sık izlenen klinik tablo; guatr, Anti-Tpo veya anti-TG pozitif olması, hipotiroidi/ötiroidi görülmesidir (59).

Etyolojide, çevresel faktörler, genetik faktörler ve mevcut faktörler rol alır. Çevresel; alkol, sigara, iyot, d-vitamini, stres, infeksiyonlar iken genetik nedenler; TSH-R, TG, HLA, CD40, FCRL3, FOXP3 ile ilişkilidir. Mevcut faktörlere örnek ise kadın cinsiyeti, doğum yapmak olarak gösterilebilir (59).

En sık görülen otommün tiroid hastalığı Hashimoto hastalığıdır. Hashimoto tiroiditi (kronik otoimmün tiroidit) iyot eksikliği olmayan bölgelerde hipotiroidinin en sık sebebidir. Tiroid epitel hücre apoptozuna sekonder, bezin otoimmün yıkımı ile seyreder. Yaygın lenfositik infiltrasyon izlenir. Hashimoto tiroidi primer ve sekonder olarak gruplandırılır. Primerde altı form bulunur; klasik, fibröz, IgG4 ilişkili, juvenil hashitoksikoz ve sessiz form. En yaygın belirtisi guatr izlenmesidir. Primer formlar diğer otoimmün hastalıklarla da izlenebilir. Sekonder Hashimoto tiroiditi sıklıkla iyatrojenik veya immunomodülatör ajanlara sekonder izlenir. HCV tedavisinde kullanılan interferon alfa sonrası gelişmesi gibi. Hashimoto tiroiditinde temel özellik hipotiroidizm olsa bile, başlangıçta inflamatuvar duruma bağlı folliküllerin bozulması sonrasında hormon salınımında artma olur ve hipertiroidi olabilir. Klinik olarak lokal bulgular da olabilir. Beze yakın yerlerde basıya bağlı disfoni, dispne, disfaji gelişmesi gibi (60).

Genel olarak klinik bulgulara örnek; kabızlık, safta taşı oluşumu, kuru soğuk ve kaba cilt, miksödem, tırnak dökülmesi, saç dökülmesi, kas kasılmasında ağrı, bradikardi, kardiyomegali, perikardiyal effüzyon, anemi, oligomenore, infertilite, menometroraji, depresyon gösterilebilir (60).

##### **2.3.4.1. Tanı**

TSH yüksekliği, antikor pozitifliği, sonografik bulgular ile konulur. Tanı için öncelikle TSH ölçümü yapılır. TSH yüksekliği görüldüğünde st4 değerlendirilmelidir. Normal ise subklinik hipotiroidizm düşündürür.

Otoantikordardan özellikle Anti-Tpo anlamlıdır. Ultrasonografik bulgular ise, psödonodüler görünüm, yamalı şekilde hipoekojenite ve septalar, tiroid nodülleri, özellikle santral ve lateral bölgelerde lenfadenopatiler izlenir (61).

#### **2.3.4.2. Tedavi**

Otoimmün tiroidit için genelde tedavi gerekmemektedir. Subklinik hipotiroidide TSH düzeyi 10 mIU/L ve üzerinde olan kişilere tedavi başlanır. Gebelik durumu subklinik olsa bile TSH düzeyine göre tedavi ihtiyacı olabilir. Genel olarak laboratuvar ve klinik beraber değerlendirilerek tedavi düzenlenir. Hipotiroidi gelişen olgularda ortalama 1,5 mcg-1,8 mcg /kg/gün dozunda levotiroksin (LT4) replasmanı yapılır. Yetişkin bireyde günlük LT4 dozu ihtiyacı vücut ağırlığı, cinsiyet ve yaşa göre değişebilir. 6-8 hafta aralıklarla yapılan TSH ölçümlerine göre titre edilir (60,61).

#### **2.3.4.3. Helicobacter Pylori Atrofik Gastrit Ve Tiroid İlişkisi**

Hp, uzun dönem hasar sonrası atrofik gastrite neden olmaktadır. Patogeneze özellikle CagA suçlanmaktadır. Hp ve CagA antikorları, atrofik antral gastrite, atrofik korpus gastritinden daha fazla neden olmaktadır (62) .

En sık görülen tiroid hastalığı olan Hashimoto tiroiditi olan hastaların yaklaşık %10-40'ında mide rahatsızlıkları vardır. Benzer şekilde, otoimmün atrofik gastritli hastaların yaklaşık %40'ında Hashimoto tiroiditi mevcuttur. Bu ilişki tirogastrik sendrom terimi ile ifade edilmektedir (poliglandüler sendrom tip IIIb) . Tiroid ve mide dokusu arasındaki embriyolojik ve biyokimyasal benzerlikler tirogastrik sendrom tanımını güçlendirir (6). Hem tiroid hem mide ilkel barsaktan gelişir. Her iki hücrede polarizedir ve apikal mikrovillileri mevcuttur. Mide mukozası ve tiroid folliküler hücrelerinin her ikisi de Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> simporter ile iyotu konsantre etme ve taşıma özelliğine sahiptir. Bu hücreler peroksidaz aktivitesine sahip benzer enzimler içerir (6).

Atrofik gastritte, paryetal hücrelerin kısmen veya tamamen kaybolması ile karakterize hem hidroklorik asit hem de intrinsik faktör üretimi bozulur. Bu bozulma, demir iyonizasyonunu etkileyerek levotiroksin çözünme sürecini değiştirir. Böylece levotiroksin malabsorbsiyonu meydana gelir. Th1 lenfositleri, sitotoksik T-lenfositlere yardımcı olur ve tiroid hücrelerinde hücrel apoptozu indükleyebilen spesifik sitokinler (TNF-a ve IFN-y) üretir (6).

Otoimmün atrofik gastritte de benzer olarak periferik tolerans yokluğunda CD4 proliferasyonu ile Th1 lenfositler aktive edilir (6). Otoimmün tiroiditin hücrel immunité mekanizmaları atrofik gastrit ile benzerlik göstermektedir. Hücrel ve hümmoral immün işbirliğı, hem otoimmün tiroiditi hem de gastriti karakterize eder ve spesifik otoantikörlerin (antitiroperoksidaz, antitiroglobulin ve antiparietal hücre antikörleri) üretimine yol açar. Bu antikörlerinin varlığı tiroid otoimmünitesi olan hastalarda mide bozukluğunun varlığı için bir uyarı sinyali oluşturabilir ve tanıda önemlidir. Tüm bu mekanizmalar otoimmün bu iki hastalığın birlikteğı için anlamlıdır (6).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1.Çalışma Popülasyonu**

Çalışma grubu; Ocak 2019 ve Ocak 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nin gastroenteroloji ve diyabet polikliniğine başvuran hastalardan oluşturulmuştur.

Çalışmaya dahil edilenler; 18 yaş ve üstü olan, tip 2 diyabetes mellitus tanısı olan, dispepsi yakınması ile başvuran, gastroskopisi yapılmış olan hastalardır. Hariç tutulan hastalar ise;18 yaş altında olan, Tip 1 Dm tanısı olan, gebe olan, Hp eradikasyon tedavisi almış olan, malignitesi olan hastalar olarak belirlenmiştir.

#### **3.2.Laboratuvar Bulguları**

Açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, TSH, St3, St4, Anti-Tpo, lipit profili ve diğer biyokimyasal analizler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji laboratuvarında standart kitler ile yapılmıştır. Gastroskopi tek bir gastroenterolog tarafından fujinon endoskopi aleti kullanılarak yapılmıştır. Hp varlığı gastroskopik biyopsi ile değerlendirilmiş olup patolojik değerlendirme Sydney Protokolü'ne göre yapılmıştır.

#### **3.3.İstatistiksel İncelemeler**

“İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton test kullanıldı. Anti-Tpo üzerine etkilerin belirlenmesinde Lojistik Regresyon (Backward) analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.”

### **3.4.Etik Kurul İzni**

Araştırma 27.10.2020 tarihinde SBÜ Dr.Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2020/514/188/5 Karar No'lu onayı ile yapılmıştır. Etik kurul onayı ekte sunulmuştur.(EK-1) .

Tez çalışması 'STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies' kılavuzuna uygun olarak yapılmıştır ve çıkar çatışması bulunmamaktadır (63).



#### 4.BULGULAR

Çalışma Ocak 2019 ve Ocak 20210 tarihleri arasında Kartal Dr.Lütfi Kırdar Hastanesi'nde %31,6'sı (n=43) erkek, %68,4'ü (n=93) kadın toplam 136 olguyla yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 31 ile 85 arasında değişmekte olup, ortalama  $60,03 \pm 9,82$  yaş olarak saptanmıştır.

**Tablo 6: Demografik Özelliklerin Dağılımı**

|                       |                          |                  |
|-----------------------|--------------------------|------------------|
| <b>Yaş</b>            | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 31-85 (60,5)     |
|                       | <i>Ort±Ss</i>            | $60,03 \pm 9,82$ |
| <b>Cinsiyet</b>       | <b>Erkek</b>             | 43 (31,6)        |
|                       | <b>Kadın</b>             | 93 (68,4)        |
| <b>BMI (n=131)</b>    | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 22-42 (29)       |
|                       | <i>Ort±Ss</i>            | $28,79 \pm 3,16$ |
| <b>Diyabet süresi</b> | <i>Min-Maks (Medyan)</i> | 2-31 (13)        |
|                       | <i>Ort±Ss</i>            | $13,43 \pm 6,68$ |

Olguların BMI ölçümleri 22 ile 42  $\text{kg/m}^2$  arasında değişmekte olup, ortalama  $28,79 \pm 3,16$   $\text{kg/m}^2$  olarak saptanmıştır. Olguların diyabet süreleri 2 ile 31 yıl arasında değişmekte olup, ortalama  $13,43 \pm 6,68$  yıl olarak saptanmıştır.

**Tablo 7: Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı**

|                         | <b>Min-Maks (Medyan)</b> | <b>Ort±Ss</b> |
|-------------------------|--------------------------|---------------|
| <b>TSH</b>              | 0,1-12,2 (2,1)           | 2,69±2,13     |
| <b>st3</b>              | 1-9,08 (4,2)             | 4,27±0,91     |
| <b>st4</b>              | 7,4-27 (13,65)           | 14,18±4,01    |
| <b>sT3/T4</b>           | 0-0,66 (0,31)            | 0,32±0,12     |
| <b>Anti-Tpo</b>         | 0,1-1149 (9)             | 84,34±195,31  |
| <b>HGB</b>              | 6,4-17,4 (12,6)          | 12,34±1,80    |
| <b>AKŞ</b>              | 51-344 (141)             | 152,56±57,74  |
| <b>HbA1c</b>            | 5,2-19 (7,55)            | 7,97±2,17     |
| <b>Total Kolesterol</b> | 89-285(177)              | 180,17±42,55  |
| <b>LDL</b>              | 35-198 (100)             | 105,05±35,83  |
| <b>HDL</b>              | 12-83 (46)               | 46,48±13,36   |
| <b>Trigliserid</b>      | 47-496 (137,5)           | 156,11±80,92  |

Çalışmaya katılan olguların TSH ölçümleri ortalama 2,69±2,13 olarak, st3 ölçümleri ortalama 4,27±0,91 olarak, st4 ölçümleri ortalama 14,18±4,01 olarak sT3/T4 oranı ortalama 0,32±0,12 olarak, Anti-Tpo ölçümü ortalama 84,34±195,31 olarak, HGB ölçümü ortalama 12,34±1,80 olarak, açlık kan şekeri ölçümü ortalama 152,56±57,74 olarak, HbA1c ölçümü ortalama 7,97±2,17 olarak, total kolesterol ölçümü ortalama 180,17±42,55 olarak LDL ölçümü ortalama 105,05±35,83 olarak, HDL ölçümü ortalama 46,48±13,36 olarak ve trigliserid ölçümü ortalama 156,11±80,92 olarak saptanmıştır.

**Tablo 8: Gastroskopi Bulguları Dağılımı**

|                |            | n (%)      |
|----------------|------------|------------|
| <b>Gastrit</b> | <b>Yok</b> | 4 (2,9)    |
|                | <b>Var</b> | 132 (97,1) |
| <b>Ülser</b>   | <b>Yok</b> | 126 (92,6) |
|                | <b>Var</b> | 10 (7,4)   |
| <b>Varis</b>   | <b>Yok</b> | 135 (99,3) |
|                | <b>Var</b> | 1 (0,7)    |
| <b>Reflü</b>   | <b>Yok</b> | 82 (60,3)  |
|                | <b>Var</b> | 54 (39,7)  |

Olguların %97,1'inde (n=132) gastrit, %7,4'ünde (n=10) ülser, %0,7'sinde (n=1) varis ve %39,7'sinde (n=54) reflü gözlenmiştir.

**Tablo 9: Patoloji Bulguları Dağılımı**

|                             |            | n (%)      |
|-----------------------------|------------|------------|
| <b>İnflamasyon</b>          | <b>Yok</b> | 11 (8,1)   |
|                             | <b>Var</b> | 125 (91,9) |
| <b>Atrofi</b>               | <b>Yok</b> | 109 (80,1) |
|                             | <b>Var</b> | 27 (19,9)  |
| <b>İntestinal Metaplazi</b> | <b>Yok</b> | 106 (77,9) |
|                             | <b>Var</b> | 30 (22,1)  |
| <b>HP</b>                   | <b>Yok</b> | 79 (58,1)  |
|                             | <b>Var</b> | 57 (41,9)  |

Olguların %91,9'unda (n=125) inflamasyon, %19,9'unda (n=27) atrofi, %22,1'inde (n=30) intestinal metaplazi ve %41,9'unda (n=57) helicobacter pylori olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 10: Helicobacter Pylori Varlığına Göre Karşılaştırmalar**

|                             |                 | Helicobacter Pylori                  |                |                             |
|-----------------------------|-----------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|
|                             |                 | Negatif (n=79)                       | Pozitif (n=57) | p                           |
| <b>Yaş</b>                  | <i>Min-Maks</i> | 31-85 (60)                           | 43-83 (62)     | <sup>a</sup> <b>0,842</b>   |
|                             | <i>(Medyan)</i> |                                      |                |                             |
|                             | <i>Ort±Ss</i>   | 59,89±10,38                          | 60,23±9,07     |                             |
| <b>Cinsiyet</b>             | <b>Erkek</b>    | 20 (46,5)                            | 23 (53,5)      | <sup>b</sup> <b>0,063</b>   |
|                             | <b>Kadın</b>    | 59 (63,4)                            | 34 (36,6)      |                             |
| <b>BMI</b>                  | <i>n</i>        | 75                                   | 56             | <sup>a</sup> <b>0,001**</b> |
|                             | <i>Min-Maks</i> | 22-35 (28)                           | 25-2 (31)      |                             |
|                             | <i>(Medyan)</i> |                                      |                |                             |
| <b>Diyabet süresi</b>       | <i>Ort±Ss</i>   | 27,69±2,76                           | 30,27±3,08     | <sup>a</sup> <b>0,870</b>   |
|                             | <i>Min-Maks</i> | 2-30 (13)                            | 2-31 (14)      |                             |
|                             | <i>(Medyan)</i> |                                      |                |                             |
|                             | <i>Ort±Ss</i>   | 13,51±6,47                           | 13,32±7,01     |                             |
|                             |                 |                                      |                |                             |
|                             |                 |                                      |                |                             |
| <sup>a</sup> Student-t Test |                 | <sup>b</sup> Pearson Chi-Square Test |                | **p<0,01                    |

Helicobacter pylori pozitifliğine göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Cinsiyetlere göre olgularda helicobacter pylori pozitifliği görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Helicobacter pylori pozitif olan olguların BMI değeri, negatif olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Helicobacter pylori pozitifliğine göre olguların diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

**Tablo 11: Helicobacter Pylori Pozitifliğine Göre Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

|                   |                 | <b>Helicobacter Pylori</b> |                |                           |
|-------------------|-----------------|----------------------------|----------------|---------------------------|
|                   |                 | <b>Negatif</b>             | <b>Pozitif</b> | <b>p</b>                  |
|                   |                 | <b>(n=79)</b>              | <b>(n=57)</b>  |                           |
| <b>TSH</b>        | <i>n</i>        | 76                         | 56             | <sup>c</sup> <b>0,130</b> |
|                   | <i>Min-Maks</i> |                            |                |                           |
|                   | <i>(Medyan)</i> | 0,1-12,2 (2,1)             | 0,5-7,3 (2,1)  |                           |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 3,05±2,5                   | 2,2±1,35       |                           |
| <b>st3</b>        | <i>n</i>        | 79                         | 56             | <sup>a</sup> <b>0,122</b> |
|                   | <i>Min-Maks</i> |                            |                |                           |
|                   | <i>(Medyan)</i> | 1-6,2 (4,1)                | 2,7-9,1 (4,3)  |                           |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 4,17±0,88                  | 4,41±0,95      |                           |
| <b>st4</b>        | <i>Min-Maks</i> |                            |                | <sup>a</sup> <b>0,092</b> |
|                   | <i>(Medyan)</i> | 7,9-27 (12,5)              | 7,4-26,7 (15)  |                           |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 13,69±4,16                 | 14,86±3,71     |                           |
| <b>sT3/T4</b>     | <i>Min-Maks</i> |                            |                | <sup>a</sup> <b>0,439</b> |
|                   | <i>(Medyan)</i> | 0,1-0,7 (0,3)              | 0-0,6 (0,3)    |                           |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 0,33±0,11                  | 0,31±0,12      |                           |
| <b>HGB</b>        | <i>Min-Maks</i> |                            | 6,4-17,4       | <sup>a</sup> <b>0,374</b> |
|                   | <i>(Medyan)</i> | 8-15,4 (12,6)              | (12,6)         |                           |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 12,22±1,78                 | 12,5±1,82      |                           |
| <b>AKŞ</b>        | <i>Min-Maks</i> |                            |                | <sup>a</sup> <b>0,976</b> |
|                   | <i>(Medyan)</i> | 51-344 (141)               | 74-298 (141)   |                           |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 152,68±62,62               | 152,39±50,75   |                           |
| <b>HbA1c</b>      | <i>Min-Maks</i> |                            |                | <sup>c</sup> <b>0,879</b> |
|                   | <i>(Medyan)</i> | 5,2-19 (7,6)               | 5,4-19 (7,4)   |                           |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 7,93±2,11                  | 8,03±2,26      |                           |
| <b>Total</b>      | <i>Min-Maks</i> |                            |                | <sup>a</sup> <b>0,087</b> |
| <b>Kolesterol</b> | <i>(Medyan)</i> | 89-285 (183)               | 99-281 (165)   |                           |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 185,48±43,04               | 172,81±41,1    |                           |

|                             |                 |                                  |              |                    |
|-----------------------------|-----------------|----------------------------------|--------------|--------------------|
| <b>LDL</b>                  | <i>n</i>        | 77                               | 55           | <sup>a</sup> 0,308 |
|                             | <i>Min-Maks</i> |                                  |              |                    |
|                             | <i>(Medyan)</i> | 41-198 (101)                     | 35-187 (97)  |                    |
|                             | <i>Ort±Ss</i>   | 107,74±35,49                     | 101,27±36,28 |                    |
| <b>HDL</b>                  | <i>Min-Maks</i> |                                  |              | <sup>a</sup> 0,098 |
|                             | <i>(Medyan)</i> | 12-83 (48)                       | 23-82 (43)   |                    |
|                             | <i>Ort±Ss</i>   | 48,09±13,51                      | 44,25±12,94  |                    |
| <b>Trigliserid</b>          | <i>Min-Maks</i> |                                  |              | <sup>c</sup> 0,778 |
|                             | <i>(Medyan)</i> | 53-496 (134)                     | 47-400 (146) |                    |
|                             | <i>Ort±Ss</i>   | 158,85±84,46                     | 152,32±76,32 |                    |
| <sup>a</sup> Student-t Test |                 | <sup>c</sup> Mann Whitney U Test |              |                    |

Helicobacter pylori varlığına göre olguların TSH, st3, st4, sT3/T4, HGB, AKŞ, HbA1c, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

**Tablo 12: Helicobacter Pylori Pozitifliğine Göre Gastroskopi Bulguları Değerlendirilmesi**

|                                      |            | <b>Helicobacter Pylori</b>       |                       |                      |
|--------------------------------------|------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------|
|                                      |            | <b>Negatif (n=79)</b>            | <b>Pozitif (n=57)</b> |                      |
|                                      |            | <b>n (%)</b>                     | <b>n (%)</b>          | <b>p</b>             |
| <b>Gastrit</b>                       | <b>Yok</b> | 2 (2,5)                          | 2 (3,5)               | <sup>d</sup> 1,000   |
|                                      | <b>Var</b> | 77 (97,5)                        | 55 (96,5)             |                      |
| <b>Ülser</b>                         | <b>Yok</b> | 74 (93,7)                        | 52 (91,2)             | <sup>d</sup> 0,742   |
|                                      | <b>Var</b> | 5 (6,3)                          | 5 (8,8)               |                      |
| <b>Varis</b>                         | <b>Yok</b> | 78 (98,7)                        | 57 (100,0)            | <sup>d</sup> 1,000   |
|                                      | <b>Var</b> | 1 (1,3)                          | 0 (0,0)               |                      |
| <b>Reflü</b>                         | <b>Yok</b> | 66 (83,5)                        | 16 (28,1)             | <sup>b</sup> 0,001** |
|                                      | <b>Var</b> | 13 (16,5)                        | 41 (71,9)             |                      |
| <sup>b</sup> Pearson Chi-Square Test |            | <sup>d</sup> Fisher's Exact Test |                       | <sup>**</sup> p<0,01 |

*Helicobacter pylori* pozitifliğine göre olgularda gastroskopi bulgusu olarak belirlenen gastrit, ülser ve varis görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

*Helicobacter pylori* pozitif olan olgularda reflü görülme oranı, negatif olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

**Tablo 13: *Helicobacter Pylori* Pozitifliğine Göre Patoloji Bulguları Değerlendirilmesi**

|                                             |            | <b><i>Helicobacter Pylori</i></b>       |                       |                             |
|---------------------------------------------|------------|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
|                                             |            | <b>Negatif (n=79)</b>                   | <b>Pozitif (n=57)</b> |                             |
|                                             |            | <b>n (%)</b>                            | <b>n (%)</b>          | <b>P</b>                    |
| <b>İnflamasyon</b>                          | <b>Yok</b> | 9 (11,4)                                | 2 (3,5)               | <sup>d</sup> <b>0,119</b>   |
|                                             | <b>Var</b> | 70 (88,6)                               | 55 (96,5)             |                             |
| <b>Atrofi</b>                               | <b>Yok</b> | 72 (91,1)                               | 37 (64,9)             | <sup>b</sup> <b>0,001**</b> |
|                                             | <b>Var</b> | 7 (8,9)                                 | 20 (35,1)             |                             |
| <b>İntestinal Metaplazi</b>                 | <b>Yok</b> | 63 (79,7)                               | 43 (75,4)             | <sup>b</sup> <b>0,550</b>   |
|                                             | <b>Var</b> | 16 (20,3)                               | 14 (24,6)             |                             |
| <sup>b</sup> <i>Pearson Chi-Square Test</i> |            | <sup>d</sup> <i>Fisher's Exact Test</i> |                       | <sup>**</sup> $p<0,01$      |

*Helicobacter pylori* pozitifliğine göre olgularda inflamasyon ve intestinal metaplazi görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

*Helicobacter pylori* pozitif olan olgularda atrofi görülme oranı, negatif olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

**Tablo 14: Anti-Tpo Varlığına Göre Karşılaştırmalar**

|                             |                 | Anti-Tpo                             |                |                    |
|-----------------------------|-----------------|--------------------------------------|----------------|--------------------|
|                             |                 | Negatif (n=81)                       | Pozitif (n=55) | P                  |
| <b>Yaş</b>                  | <i>Min-Maks</i> |                                      |                | <sup>a</sup> 0,391 |
|                             | <i>(Medyan)</i> | 42-85 (61)                           | 31-85 (60)     |                    |
|                             | <i>Ort±Ss</i>   | 59,43±9,54                           | 60,91±10,24    |                    |
| <b>Cinsiyet</b>             | <b>Erkek</b>    | 29 (67,4)                            | 14 (32,6)      | <sup>b</sup> 0,165 |
|                             | <b>Kadın</b>    | 51 (54,8)                            | 42 (45,2)      |                    |
| <b>BMI</b>                  | <i>n</i>        | 79                                   | 52             | <sup>a</sup> 0,068 |
|                             | <i>Min-Maks</i> |                                      |                |                    |
|                             | <i>(Medyan)</i> | 22-42 (29)                           | 23-35 (28)     |                    |
|                             | <i>Ort±Ss</i>   | 29,20±3,1                            | 28,17±3,07     |                    |
| <b>Diyabet süresi</b>       | <i>Min-Maks</i> |                                      |                | <sup>a</sup> 0,923 |
|                             | <i>(Medyan)</i> | 2-31 (12)                            | 3-27 (14)      |                    |
|                             | <i>Ort±Ss</i>   | 13,38±7,29                           | 13,49±5,73     |                    |
| <sup>a</sup> Student-t Test |                 | <sup>b</sup> Pearson Chi-Square Test |                | **p<0,01           |

Anti-Tpo pozitifliğine göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Cinsiyetlere göre olgularda Anti-Tpo pozitifliği görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Anti-Tpo pozitifliğine göre olguların BMI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Anti-Tpo pozitifliğine göre olguların diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

**Tablo 15: Anti-Tpo durumuna Göre Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

|                   |                 | Anti-Tpo          |                   |                             |
|-------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|
|                   |                 | Negatif<br>(n=81) | Pozitif<br>(n=55) | P                           |
| <b>TSH</b>        | <i>n</i>        | 78                | 54                | <sup>c</sup> <b>0,194</b>   |
|                   | <i>Min-Maks</i> |                   |                   |                             |
|                   | <i>(Medyan)</i> | 0,5-12,2 (2)      | 0,1-12 (2,2)      |                             |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 2,46±1,95         | 3,02±2,35         |                             |
| <b>st3</b>        | <i>n</i>        | 81                | 54                | <sup>a</sup> <b>0,758</b>   |
|                   | <i>Min-Maks</i> |                   |                   |                             |
|                   | <i>(Medyan)</i> | 1-9,1 (4,3)       | 2-6,2 (4,1)       |                             |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 4,29±1            | 4,24±0,77         |                             |
| <b>st4</b>        | <i>Min-Maks</i> |                   |                   | <sup>a</sup> <b>0,002**</b> |
|                   | <i>(Medyan)</i> | 8-25 (12,3)       | 7,4-27 (15,2)     |                             |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 13,31±3,45        | 15,46±4,43        |                             |
| <b>sT3/T4</b>     | <i>Min-Maks</i> |                   |                   | <sup>a</sup> <b>0,024*</b>  |
|                   | <i>(Medyan)</i> | 0,1-0,6 (0,4)     | 0-0,7 (0,3)       |                             |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 0,34±0,11         | 0,29±0,12         |                             |
| <b>HGB</b>        | <i>Min-Maks</i> |                   | 8,1-15,4          | <sup>a</sup> <b>0,691</b>   |
|                   | <i>(Medyan)</i> | 6,4-17,4 (12,6)   | (12,3)            |                             |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 12,39±1,89        | 12,26±1,66        |                             |
| <b>AKŞ</b>        | <i>Min-Maks</i> |                   |                   | <sup>a</sup> <b>0,847</b>   |
|                   | <i>(Medyan)</i> | 51-341 (140)      | 74-344 (144)      |                             |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 151,77±55,56      | 153,73±61,33      |                             |
| <b>HbA1c</b>      | <i>Min-Maks</i> |                   |                   | <sup>c</sup> <b>0,738</b>   |
|                   | <i>(Medyan)</i> | 5,4-19 (7,5)      | 5,2-14,7 (7,6)    |                             |
|                   | <i>Ort±Ss</i>   | 8,12±2,41         | 7,76±1,74         |                             |
| <b>Total</b>      | <i>Min-Maks</i> |                   |                   | <sup>a</sup> <b>0,265</b>   |
| <b>Kolesterol</b> | <i>(Medyan)</i> | 89-281 (180)      | 99-285 (175)      |                             |

|                             |                                  |                     |                      |                     |
|-----------------------------|----------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|                             | <i>Ort±Ss</i>                    | 183,53±44,85        | 175,22±38,79         |                     |
| <b>LDL</b>                  | <i>n</i>                         | 78                  | 54                   | <sup>a</sup> 0,023* |
|                             | <i>Min-Maks</i>                  |                     |                      |                     |
|                             | <i>(Medyan)</i>                  | 36-198 (106,5)      | 35-190 (94)          |                     |
|                             | <i>Ort±Ss</i>                    | 110,91±35,11        | 96,57±35,46          |                     |
| <b>HDL</b>                  | <i>Min-Maks</i>                  |                     |                      | <sup>a</sup> 0,239  |
|                             | <i>(Medyan)</i>                  | 12-81 (45)          | 21-83 (48)           |                     |
|                             | <i>Ort±Ss</i>                    | 45,31±11,9          | 48,2±15,22           |                     |
| <b>Trigliserid</b>          | <i>Min-Maks</i>                  |                     |                      | <sup>c</sup> 0,830  |
|                             | <i>(Medyan)</i>                  | 47-496 (136)        | 60-357 (146)         |                     |
|                             | <i>Ort±Ss</i>                    | 157,31±87,28        | 154,35±71,27         |                     |
| <sup>a</sup> Student-t Test | <sup>c</sup> Mann Whitney U Test | <sup>*</sup> p<0,05 | <sup>**</sup> p<0,01 |                     |

Anti-Tpo pozitifliğine göre olguların TSH, st3, HGB, AKŞ, HbA1c, total kolesterol, HDL ve trigliserid ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Anti-Tpo pozitif olan olguların st4 değeri, negatif olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,002; p<0,01).

Anti-Tpo pozitif olan olguların sT3/T4 oranı, negatif olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,024; p<0,05).

Anti-Tpo pozitif olan olguların LDL değeri, negatif olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,023; p<0,05).

**Tablo 16: Anti-Tpo'ya Göre Gastroskopi Bulgularının Değerlendirilmesi**

|                |            | Anti-Tpo       |                |                           |
|----------------|------------|----------------|----------------|---------------------------|
|                |            | Negatif (n=80) | Pozitif (n=56) |                           |
|                |            | n (%)          | n (%)          | p                         |
| <b>Gastrit</b> | <b>Yok</b> | 2 (2,5)        | 2 (3,6)        | <sup>d</sup> <b>1,000</b> |
|                | <b>Var</b> | 79 (97,5)      | 53 (96,4)      |                           |
| <b>Ülser</b>   | <b>Yok</b> | 73 (90,1)      | 53 (96,4)      | <sup>d</sup> <b>0,202</b> |
|                | <b>Var</b> | 8 (9,9)        | 2 (3,6)        |                           |
| <b>Varis</b>   | <b>Yok</b> | 80 (98,8)      | 55 (100)       | <sup>d</sup> <b>1,000</b> |
|                | <b>Var</b> | 1 (1,2)        | 0 (0)          |                           |
| <b>Reflü</b>   | <b>Yok</b> | 50 (61,7)      | 32 (58,2)      | <sup>b</sup> <b>0,678</b> |
|                | <b>Var</b> | 31 (38,3)      | 23 (41,8)      |                           |

<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test<sup>d</sup>Fisher's Exact Test

Anti-Tpo pozitifliğine göre olgularda gastrit, ülser, varis ve reflü görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 17: Anti-Tpo'ya Göre Patolojik Bulgularının Değerlendirilmesi**

|                            |            | Anti-Tpo       |                | <i>p</i>             |
|----------------------------|------------|----------------|----------------|----------------------|
|                            |            | Negatif (n=80) | Pozitif (n=56) |                      |
|                            |            | n (%)          | n (%)          |                      |
| <b>İnflamasyon</b>         | <b>Yok</b> | 7 (8,6)        | 4 (7,3)        | <sup>d</sup> 1,000   |
|                            | <b>Var</b> | 74 (91,4)      | 51 (92,7)      |                      |
| <b>Atrofi</b>              | <b>Yok</b> | 72 (88,9)      | 37 (67,3)      | <sup>b</sup> 0,002** |
|                            | <b>Var</b> | 9 (11,1)       | 18 (32,7)      |                      |
| <b>İntestinal</b>          | <b>Yok</b> |                |                | <sup>b</sup> 0,431   |
| <b>Metaplazi</b>           |            |                |                |                      |
|                            |            | 65 (80,2)      | 41 (74,5)      |                      |
|                            | <b>Var</b> | 16 (19,8)      | 14 (25,5)      |                      |
| <b>Helicobacter Pylori</b> | <b>Yok</b> | 46 (56,8)      | 33 (60)        | <sup>b</sup> 0,710   |
|                            | <b>Var</b> | 35 (43,2)      | 22 (40)        |                      |

<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test<sup>d</sup>Fisher's Exact Test\*\**p*<0,01

Anti-Tpo pozitifliğine göre olgularda inflamasyon, intestinal metaplazi ve helicobacter pylori görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0,05).

Anti-Tpo pozitif olan olgularda atrofi görülme oranı, negatif olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (*p*=0,002; *p*<0,01).

## Lojistik Regresyon Analizi

Anti-Tpo üzerine etki eden risk faktörlerinden cinsiyet, BMI, TSH, st4, sT3/T4, LDL; H.pylori ve Atrofi değişkenlerinin etkilerini lojistik regresyon analizi (Backward Stepwise) ile değerlendirmeye tabii tuttuk. Yapılan analiz sonucunda çalışma 5. adımda sonlanmış olup, anlamlılığını koruyan ve modelde yer alan değişkenler Tablo 21'de gösterilmiştir.

**Tablo 18: Anti-Tpo üzerine etki eden risk faktörlerinin Lojistik regresyon analizi**

|                     | <i>P</i>       | ODDS  | %95 CI |        |
|---------------------|----------------|-------|--------|--------|
|                     |                |       | Lower  | Upper  |
| <b>Cinsiyet (K)</b> | <b>0,017*</b>  | 3,280 | 1,233  | 8,724  |
| <b>BMI</b>          | <b>0,008**</b> | 0,811 | 0,694  | 0,947  |
| <b>st4</b>          | <b>0,001**</b> | 1,299 | 1,142  | 1,477  |
| <b>Atrofi(+)</b>    | <b>0,001**</b> | 5,409 | 1,962  | 14,900 |

Anti-Tpo üzerine değişkenlerin etkisini Backward Stepwise: (Conditional) Lojistik Regresyon ile incelediğimizde, modelin anlamlı bulunduğu ve modelin açıklayıcılık katsayısının (Anti-Tpo olmayan olguları doğru tahmin etme oranı %84,2; Anti-Tpo olan olguları doğru tahmin etme oranı %58,8; genel tahmin oranı %74) iyi düzeyde olduğu görüldü.

Cinsiyetin kadın olması Anti-Tpo üzerine etkisinin ODDS oranı 3,280 (%95 CI:1,233-8,724); BMI ölçümünün ODDS oranı 0,811 (%95 CI:0,694-0,947), st4 ölçümünün ODDS oranı 1,299 (%95 CI:1,142-1,474) ve atrofi varlığının ODDS oranı 5,409 (%95 CI:1,962-14,900) kat fazla olarak saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Hp enfeksiyonu dünya üzerinde yaklaşık 4,4 milyon insanı etkileyen ve başta mide hastalıkları olmak üzere metabolik hastalıklarla ilişkisi olan bir enfeksiyondur. Hp'nin bu etkilerinin bakterinin mide mukozasına yerleşerek proinflamatuvar sitokin salınımını tetiklemesi ve bunun sonucu oluşan inflamasyona sekonder geliştiği düşünülmektedir (64).

Obezitede artan yağ dokusu nedeniyle bağışıklık fonksiyonlarının bozulması sonucu enfeksiyonlara yatkınlık olmaktadır (65). Literatürde Hp ve Vki arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Hp enfeksiyonu ile Vki yüksekliği arasında pozitif korelasyon olduğunu belirten çalışmalar olsa da bu iki değişken arasında anlamlı bir ilişki olmadığını hatta Hp eradikasyonu sonrasında kilo artışı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (64). Janet A. ve ark. yaptığı Japonya merkezli çalışmada Hp eradikasyonu sonrasında hastalarda kilo artışı saptanmış ve bu duruma eradikasyon sonrası dispeptik şikayetlerin azalması sonucu oluşan iştah artışının neden olabileceği öne sürülmüştür (66). Buna karşılık Tayvan ve Çin'de yapılan 2 ayrı çalışmada vücut kitle indeksi yüksek olan katılımcılarda daha fazla hp pozitifliği olduğu gösterilmiştir (4,67). Bizim çalışmamızda da artan Vki ile Hp enfeksiyonu arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüş olup literatür ile benzer bulgular elde edilmiştir.

Literatürdeki bazı çalışmalarda Hp enfeksiyonu görülme sıklığının her iki cinsiyette benzer olduğu ancak yaşla birlikte enfeksiyon sıklığının arttığı bildirilmiştir (68,69). Bizim çalışmamızda da Hp ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup literatür ile uyumlu bulgular elde edilmiştir. Bunun yanı sıra ileri yaş ve Hp pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hp'nin epidemiyolojik dağılımı ve sosyokültürel seviyeden etkilenmesine bağlı farklılıklar olabileceği düşünülmektedir.

Diyabetik hastalarda kan glukoz seviyesindeki yükseklik sonucu bağışıklık yanıtının bozulduğu ve enfeksiyonlara yatkınlık olduğu bilinmektedir (70). Glisemik kontrol ve Hp pozitifliği arasında pozitif korelasyon olduğu düşünülmekte ve Hp pozitif hastalarda HbA1c düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (71). Horikawa ve ark. yaptığı meta-analiz çalışmasında ise Hp taşıyıcısı olan grupta anlamlı ölçüde

yüksek HbA1c düzeyleri saptanmadığını belirtmişlerdir (72). Bizim çalışmamızda da bu meta analiz ile benzer şekilde; Hp pozitifliği ile Akş ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu duruma hastaların düzenli takipte olmasının ve erken dönemde antihiperglisemik tedavi başlanması neden olabileceği düşünülmüştür.

Hp'nin GİS ve GİS dışı birçok hastalığın etyolojisinde yer aldığı bilinmektedir. Otoimmün hastalıklar sık görülmekle birlikte başka hastalıklara da eşlik edebilirler. Otoimmün hastalıklarda en sık yer alan organ tek başına ya da diğer organlarla birlikte olarak tiroid bezidir (73). Otoimmün tiroid hastalıklarında bezin işlevselliği devam eder; ancak yoğun bir lenfosit infiltrasyonuna maruz kalır (73). Hashimoto tiroiditi hipotiroidi ile karakterize iken graves ve basedow hastalığı hipertiroidi ile karakterizedir. Otoimmün tiroid hastalıklarında bez antijenine karşı otoimmün antikorlar oluşur. Anti-Tpo antikorları Hashimoto hastalarının %90'ında pozitif iken Gravesli hastalarda bu oran %75'tir. Anti-tg antikorları ise Hashimotolu hastalarda daha sık olmak üzere her iki hastalıkta da görülebilir. Graves'in ayırıcı özelliği ise Anti-TSH Reseptör antikorları bulunması ve neredeyse vakaların tamamında pozitif saptanmasıdır (73). Tom ve ark. yaptığı çalışmada Hp kromozomunda peroksidaz kodlayan bir gen varlığı tespit edildi (74). Anti hp antikorları ile tiroid folikülleri arasında çapraz reaksiyon olduğu ve bunun sonucu olarak Hp ve tiroid dokusu arasında antijenik benzerlik olduğu görülmüştür (73). Natale ve ark. yaptığı çalışmada otoimmün tiroid hastalığı olan bireylerin daha fazla Hp ile enfekte olduğunu ve özellikle Cag A pozitif olanlarda bu oranın daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (73). Hp'nin sık görüldüğü Asya toplumlarından biri olan Koreliler üzerinde yapılan başka bir çalışmada da Hp pozitif bireylerde otoimmün tiroid hastalığı sıklığı artmış ve aynı zamanda otoimmün tiroid hastalığı olanlarda Hp riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (75). Bizim çalışmamızda ise Hp pozitifliği ile tiroid otoantikorları, sT3, sT4 düzeyleri, sT3/ sT4 oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bu durumun hasta sayısındaki yetersizlik ve Hp'nin epidemiyolojik dağılımındaki farklılıktan kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Hashimoto tiroiditi en sık görülen otoimmün hastalık olup diğer otoimmün hastalıklar gibi kadınlarda daha sık görülmektedir. Shmueli ve ark. 'nın Hashimoto tanılı kadın hastalarda Hp sıklığını inceleyen vaka kontrol çalışmasında kadınlarda otoimmün tiroidit ile Hp pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (76). Bizim çalışmamızda ise kadın cinsiyette daha fazla otoimmün tiroidit saptanmasına karşılık literatür ile benzer olarak otoimmün tiroiditi olan kadın hastalarda Hp sıklığı ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hp enfeksiyonu atrofik gastrit gelişimi için bir risk faktörüdür. Hp tedavi edilmezse bakteri çoğalmaya devam ederek mide bezlerinin ilerleyici kaybına neden olur. Bu durumda inflamasyon devam ederek atrofik değişiklikler belirginleşir. Atrofik gastrit mide karsinomu riskini arttırdığından, Hp eradikasyonun gastrik karsinom gelişimi riskini azalttığı öne sürülmektedir (77,78,79). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak Hp enfeksiyonu olanlarda atrofik gastrit daha fazla görülmüştür.

Cellini ve ark. İtalya'da yaptığı çalışmada Hashimoto tiroiditi ile otoimmün gastritin görülmesi arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir (6). Botello ve ark. tarafından otoimmün tiroiditte poliimmunitiyi değerlendiren metaanaliz çalışmasında hastaların %17.45' inde tip 1 diyabet ve otoimmün gastrit eşlik etmiştir (80). Otoimmün tiroiditin hümmoral ve hüccresel immunité mekanizmaları atrofik gastrit ile benzerlik göstermektedir. Bu mekanizmalar spesifik otoantikorların (Anti-Tpo, anti-parietal hücre antikorü) salınımına yol açar. Bu antikorların varlığı otoimmün tiroid hastalığı olanlarda mide hastalıkları (atrofik gastrit) oluşumu için tetikleyici faktör olabilir (6).

Ayrıca, Kryssia ve ark.'nın yaptığı çalışmada atrofik gastriti olan hastalarda Anti-Tpo antikor pozitifliğinin yüksek olduğu görülmüş olup Hashimoto hastalığı ve otoimmün atrofik gastritin birlikteliğı vurgulanmıştır (81). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde Anti-Tpo pozitif olan olgularda atrofi görülmé oranı negatif olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Literatür ile birlikte çalışmamızı değerlendirdiğimizde Anti-Tpo pozitifliğinin atrofik gastrit için risk faktörü olduğu düşünülebilir.

Gastro-özefagial reflü hastalığı özefagusun midenin asit salgısına sürekli maruz kalması sonucu oluşmaktadır. Hp atrofik gastrit, mide karsinomu ve peptik ülser için risk faktörü iken görh ile ilişkisi ise hala tartışmalıdır (79). Mide korpusundaki atrofi sonucu asit salgısının azalmasına karşın reflü görülme sıklığının azaldığı düşünülmektedir (79). Atrofik gastritin yüksek olduğu Kore’de yapılan bir çalışmada da Hp ve reflü arasındaki negatif ilişkiyi destekler nitelikte bulgular elde edilmiştir (82). Ancak buna karşın İran ve Türkiye’de yapılan 2 ayrı çalışmada Hp ile görh arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (83,84). Bizim çalışmamızda ise Hp ile görh arasında literatürden farklı olarak pozitif bir ilişki saptanmıştır. Bu durum Hp’nin epidemiyolojik dağılımında farklılık göstermesinden ve görh için artmış Vki, beslenme ve yaşam tarzı gibi birçok risk faktörünün etkili olmasından kaynaklı olabilir.

Tiroid disfonksiyonu lipid metabolizmasını olumsuz etkilemektedir. Hipotiroidizmde hiperkolesteroleminin birçok nedeni olmakla beraber temel olarak, LDL reseptör aktivitesindeki azalmaya bağlıdır (85). Yi Lei ve ark.’nın yaptığı çalışmada otoimmün tiroid hastalığı olan Anti-Tpo pozitif bireylerin lipid metabolizmasında bozulmaya yatkın oldukları belirtilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda lipid bozukluklarının insülin ve inflamatuvar faktörlere göre farklı düzeyde etkilendiği gösterilmiştir (86). Bakker ve ark.’nın çalışmasında benzer şekilde insülin direnci olan kişilerde TSH yüksekliği ile LDL-c düzeyi arasında pozitif korelasyon görülüp, aynı korelasyon insülin direnci olmayan grupta izlenmemiştir (87). Tromso çalışmasında ise subklinik hipotiroidili bireylerde bir yıllık tiroksin tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırılmıştır. Serum TSH seviyeleri ile trigliserid ve LDL düzeyi arasında pozitif ilişki mevcut olup tiroksin replasman tedavisi sonrası serum lipid düzeyleri azalmıştır (88).

Roseane ve ark.’nın hipotiroidili hastalarda levotirokin replasman tedavisi öncesi ve sonrasını inflamatuvar markerlar ve hormon düzeyleri ile değerlendirdiği çalışmada Hashimoto tiroiditi olanlarda TG, LDL, HDL serum düzeylerinde değişiklik olmadığı görüldü. Bu çalışmada metaanalizlerle birlikte en belirgin etkinin tedavi öncesi serum TSH’sı yüksek olanlarda tedavi ile lipid düşebileceği olduğu sonucuna varılmıştır (89). Bizim çalışmamızda da Anti-Tpo pozitif olan olguların LDL değeri, negatif olan

olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Roseane ve ark. çalışmasındaki gibi levotiroksinin otoimmün tiroiditte lipid profilini değiştirmedeki rolü net değildir (89). Bu sonucun çalışma popölasyonumuzun kısıtlı sayıda olması, takipli ve tedavi altında olan diyabetik hastalar olması, tiroid replasman tedavisi alıp almadığının belli olmaması ve çoğunluğun düzenli statin tedavi alıyor olmasına da bağlı olabileceğini düşündük. Ayrıca lipid profili cinsiyet, VKİ, insülin direnci, ötiroid olma durumundan etkilenmekte olmasına da bağlı olabilir. Literatürde subklinik hipotiroidi ve lipid metabolizmasındaki bozukluklar hala net değildir.

Sonuç olarak, diyabet gibi komorbiditesi fazla olan hastalıklarda Hp enfeksiyonu ve tiroid hastalıkları ilişkisini açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç mevcuttur.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda kronik bir enfeksiyon olan Hp'nin diyabetik hastalarda inflamasyonu tetikleyerek immün hasara yol açması ile tiroid fonksiyon testlerini bozabileceğini ve otoimmün tiroidit ile ilişkili olabileceğini düşündük. Sonuç olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bunun yanı sıra çalışmamızda Hp varlığı ile Vki yüksekliği korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Gastroskopik bulgularımızda ise Hp enfeksiyonunun atrofi ile ilişkili olduğunu ve Anti-Tpo pozitifliği ile atrofi varlığı arasında güçlü bir ilişki olduğunu gördük.

Bu yüzden çalışmanın güçlü ve zayıf yönleri değerlendirilerek Hp ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere daha fazla vaka sayısı ile uzun süreli ve çok merkezli çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.

## 7.KAYNAKLAR

- 1-WHO "diabetes mellitus ve orta dereceli hiperglisemi teşhisi: WHO/IDF konsültasyonu raporu." Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü 3 (2006).
- 2-Takahashi, S., et al. "Helicobacter pylori ve atrofik gastrit gelişimi." Nihon rinsho. Japon klinik tıp dergisi 51.12 (1993): 3231-3235.
- 3-Hegde, V. ve NV Dhurandhar. "Mikroplar ve obezite - enfeksiyon, yağ dokusu ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişki." Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon 19.4 (2013): 314-320.
- 4- Chengfu, et al. "Çin popülasyonunda Helicobacter pylori enfeksiyonunun yaygınlığı ve vücut kitle indeksi ile ilişkisi." Helicobacter 19.6 (2014): 437-442.
- 5-Choi, Yun Mi, et al. "Tiroid otoimmünitesi ve Helicobacter pylori enfeksiyonu arasındaki ilişki." Kore iç hastalıkları dergisi 32.2 (2017): 309.
- 6-Cellini, Miriam, et al. "Hashimoto tiroiditi ve otoimmün gastrit." Endokrinolojide Sınırlar 8 (2017): 92.
- 7-Nathan DM, Group DER. The diabetescontrol and complicationtrial/epidemiology of diabetesinterventions and complicationsstudy at 30 years: overview. Diabetescare. 2014;37(1):9-16.
- 8-Cavan D, da RochaFernandes J, Makaroff L, Ogurtsova K, Webber S. IDF diabetes atlas, Brussels: International DiabetesFederation. ISBN 978-2-930229-81-2; 2015.
- 9-Çolak R. Tip 2 diabetesmellitus tedavisinde inkretinler. Journal of experimental and clinicalmedicine. 2012;29(1s):30-8.
- 10-TEMED Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2019. 12. Baskı Ağustos. 2019.
- 11-American DiabetesAssociation. Diabetescare in the hospital: standards of medicalcare in diabetes-2020. Diabetescare. 2020;43
- 12-American Diabetes Association "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." Diabetescare 36.Suppl 1 (2013): S67.
- 13-Emral R. Tip 2 diabetesmellituspatofizyolojisinde insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu dışında kalan sorunlar. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji-özel konular. 2015;8(2):15-20.
- 14-Warren, J. Robin ve Barry Marshall. "Aktif kronik gastritte mide epiteli üzerinde tanımlanamayan kavisli basiller." Lanset 321.8336 (1983): 1273-1275.
- 15-Goodwin, C. Stewart ve Bryan W. Worsley. "Helicobacter pylori'nin Mikrobiyolojisi." Kuzey Amerika Gastroenteroloji Klinikleri 22.1 (1993): 5-19.

- 16-R. J. Owen, Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 10th Edition, Helicobacter
- 17-Noach, LA, TM Rolf ve GN Tytgat. "Helicobacter pylori ile mide ve duodenum mukozası arasındaki ilişkisinin elektron mikroskopik çalışması." Klinik patoloji dergisi 47.8 (1994): 699-704.
- 18-Lamont, J. Thomas. "Hasta eğitimi: Helicobacter pylori enfeksiyonu ve tedavisi (Temellerin Ötesinde)."
- 19- Kadanalı A, Özkurt Z. Helicobacter pylori enfeksiyonu: Epidemiyoloji, patogenez ve ilişkili hastalıklar. Klimik Dergisi, 17: 146-150, 2004.
- 20-Tsugane, Shoichiro, et al. "Tuzlu gıda alımı ve Helicobacter pylori enfeksiyonu riski." Japon kanser araştırmaları dergisi 85,5 (1994): 474-478.
- 21- Amieva, Manuel R. ve Emad M. El-Omar. "Helicobacter pylori enfeksiyonunda konakçı-bakteriyel etkileşimler." Gastroenteroloji 134,1 (2008): 306-323.
- 22- Salillas, Sandra ve Javier Sancho. "Helicobacter pylori ve diğer mide patojenlerine karşı yeni terapötik hedefler olarak flavodoksinler." Uluslararası moleküler bilimler dergisi 21.5 (2020): 1881.
- 23- Lamont, J. Thomas. "Hasta eğitimi: Helicobacter pylori enfeksiyonu ve tedavisi (Temellerin Ötesinde)."
- 24- Mobley, HL "Gastrit ve peptik ülserasyon patogeneğinde Helicobacter pylori üreazın rolü." Sindirim farmakolojisi ve terapötikler 10.Sup1 (1996): 57-64.
- 25- Nilius, M. ve P. Malfertheiner. "Helicobacter pylori enzimleri." Sindirim farmakolojisi ve terapötikler 10.Sup1 (1996): 65-71.
- 26- Boren, Thomas, et al. "Kan grubu antijenlerinin aracılık ettiği insan mide epiteline Helicobacter pylori'nin bağlanması." Bilim 262.5141 (1993): 1892-1895.
- 27- Van Doorn, Leen-Jan, et al. "Helicobacter pylori'nin cagA, vacA ve iceA durumunun klinik önemi." Gastroenteroloji 115,1 (1998): 58-66.
- 28- Hazell, Stuart L., et al. "Campylobacter pyloridis ve gastrit: hücreler arası boşluklarla ilişki ve mide epitelinin kolonizasyonunda önemli faktörler olarak mukus ortamına adaptasyon." Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi 153.4 (1986): 658-663.

- 29- Hunt, RH, et al. "Gelişmekte olan ülkelerde *Helicobacter pylori*. Dünya gastroenteroloji organizasyonu küresel kılavuzu." Gastrointestinal ve karaciğer hastalıkları dergisi: JGLD 20.3 (2011): 299-304.
- 30- R. J. Owen, Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 10th Edition, *Helicobacter*
- 31- Şimşek İ, Binici Ö. *Helicobacter pylori*. İç Hastalıkları Dergisi 2011; 18: 13-26
- 32- Crowe, SE, M. Feldman ve CH Ginsburg. "*Helicobacter pylori* enfeksiyonu için endikasyonlar ve tanı testleri." Güncel. Wellesley 17.3 (2010).
- 33- Dixon, Michael F., et al. "Gastritin sınıflandırılması ve derecelendirilmesi: güncellenmiş Sidney sistemi." Amerikan cerrahi patoloji dergisi 20.10 (1996): 1161-1181.
- 34- Goodwin, C. Stewart, Michael M. Mendall ve Timothy C. Northfield. "*Helicobacter pylori* enfeksiyonu." Lancet 349.9047 (1997): 265-269.
- 35- Vaira, D. ve N. Vakil. "Kan, idrar, dışkı, nefes, para ve *Helicobacter pylori*." Gut 48.3 (2001): 287-289.
- 36- Gatta, Luigi, et al. "*Helicobacter pylori* enfeksiyonu için 13C üre nefes testleri ve dışkı testi üzerinde proton pompa inhibitörleri ve antasit tedavisinin etkisi." (2004): 823-829.
- 37- Mungan, Zeynel ve Binnur Pınarbaşı Şimşek. "Gastroözofageal reflü hastalığı ve *Helicobacter pylori* ile ilişkisi." (2017).
- 38- Matysiak - Budnik, Tamara, et al " *Helicobacter pylori* ve malign olmayan hastalıklar." *Helicobacter* 11 (2006): 27-31.
- 39- Danimarkalı, John. "*Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve mide kanseri: epidemiyolojik çalışmaların sistematik olarak gözden geçirilmesi." Beslenme farmakolojisi ve terapötikleri 13.7 (1999): 851-856.
- 40- Niccoli, Giampaolo, et al. "*Helicobacter pylori*'nin CagA-pozitif suşları ile enfeksiyonlu hastalarda koroner aterosklerotik yük." Koroner arter hastalığı 21.4 (2010): 217-221.
- 41- Goddard, Andrew F., et al. "Demir eksikliği anemisinin yönetimi için kılavuzlar." Gut 1309-1316: (2011) 60.10.

- 42- Sato, Ryugo, et al. "Korpus atrofik gastrit gelişimi *Helicobacter pylori* ile ilişkili idiyopatik trombositopenik purpura ile ilişkili olabilir." *Gastroenteroloji Dergisi* 46.8 (2011): 991-997.
- 43- Kountouras, Jannis, et al. "*Helicobacter pylori*'nin eradikasyonu, Alzheimer hastalığının yönetiminde faydalı olabilir." *Nöroloji Dergisi* 256,5 (2009): 758-767.
- 44- Albaker, Waleed I. "*Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve metabolik sendromla ilişkisi: Bu bir efsane mi yoksa gerçek mi?" *Suudi gastroenteroloji dergisi: Suudi Gastroenteroloji Derneği'nin resmi dergisi* 17.3 (2011): 165.
- 45- Kountouras, Jannis, et al. "*Helicobacter pylori*, hem aksonal tip Guillain-Barré sendromunda hem de akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropatide önemli bir rol oynayabilir." *Klinik nöroloji ve beyin cerrahisi* 113.6 (2011): 520-520.
- 46- Papamichael, Konstantinos X., et al. "*Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve endokrin bozuklukları: bir bağlantı var mı?" *Dünya gastroenteroloji dergisi: WJG* 15.22 (2009): 2701.
- 47- de Luis, Daniel A., et al. "Otoimmün atrofik tiroiditi olan hastalarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu belirgin şekilde artar." *Klinik gastroenteroloji dergisi* 26.4 (1998): 259-263.
- 48- William D Chey MD, FACP, AGAF, FACP and Benjamin CY Wong MD, American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection *The American Journal of Gastroenterology* (2007) 102, 1808–1825
- 49- Federico, Alessandro, et al. "*Helicobacter pylori* enfeksiyonunun eradikasyonu: önce hangi rejim?" *Dünya gastroenteroloji dergisi: WJG* 20.3 (2014): 665.
- 50- Malfertheiner P, Megraud F, O`Morain CA, vd. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun yönetimi - Maastricht V / Florence Mutabakat raporu. *Bağırsak*. 2017; 66 : 6-30.
- 51- Sadler TW. Head and Neck. In: *Langman's Medical Embryology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2010. Chapter 16. p. 267-73
- 52- Nielsen, Claus H., et al. "Sağlıklı bireylerde ve Hashimoto tiroiditi olan hastalarda tiroid peroksidaz otoantikorlarının epitop tanıma kalıpları." *Klinik endokrinoloji* 69.4 (2008): 664-668.
- 53- Masharani U, Shoback D. 9th ed, Chapter 17, *Lange Med. Book*, Mc Graw Hill, New York, 2011: 573-644 ,8.

- 54- Tiroid Çalışma Grubu, TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2017.
- 55- Kim, Brian. "Enerji harcamasının ve bazal metabolizma hızının belirleyicisi olarak tiroid hormonu." Tiroid 18.2 (2008): 141-144.
- 56- Silva, J. Enrique ve Suzy DC Bianco. "Tiroid-adrenerjik etkileşimler: fizyolojik ve klinik çıkarımlar." Tiroid 18.2 (2008): 157-165.
- 57-Gündoğdu SA Tiroid Hastalıkları İçinde: Erol Ç. , Kabalak T Eds. Endokrinoloji, 1. Baskı,Ankara : Nobel Tıp Kitabevi, 2008
- 58- Lazarus JH Sporadic and postpartum thyroiditis.Lippincott Williams & Wilkins 2005
- 59- McLachlan, Sandra M. ve Basil Rapoport. "Bir otoantijen olarak tiroid peroksidaz." Tiroid 17.10 (2007): 939-948.
- 60- Caturegli, P., A. De Remigis ve NR Rose. "Hashimoto tiroiditi: klinik ve tanı kriterleri." Otoimmünite incelemeleri 13.4-5 (2014): 391-397.
- 61- Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği,Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019
- 62- Kuipers, Ernst J., et al. "Omeprazol veya fundoplikasyon ile tedavi edilen reflü özofajitli hastalarda atrofik gastrit ve Helicobacter pylori enfeksiyonu." New England Tıp Dergisi 334.16 (1996): 1018-1022.
- 63- Bossuyt, Patrick M., et al. "STARD 2015: tanısal doğruluk çalışmalarını raporlamak için gerekli öğelerin güncellenmiş bir listesi." Klinik kimya 61.12 (2015): 1446-1452.
- 64- Martin-Nunez, Gracia M., et al. "Gut Microbiota: Helicobacter pylori Enfeksiyonu ve Metabolik Bozukluklar Arasındaki Eksik Bağlantı?" Endokrinolojide Sınırlar 12 (2021): 657.
- 65- Hegde, V. ve NV Dhurandhar. "Mikroplar ve obezite - enfeksiyon, yağ dokusu ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişki." Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon 19.4 (2013): 314-
- 66- Lane, Janet A., et al. "Rastgele klinik deney: Helicobacter pylori eradikasyonu, plasebo kontrollü bir çalışmada önemli ölçüde artan vücut kitle indeksi ile ilişkilidir." Beslenme farmakolojisi ve terapötikler 33.8 (2011): 922-929..

- 67- Suki, Mohamad, vd. "Helicobacter pylori enfeksiyonu, sosyoekonomik durum ve diğer kafa karıştırıcılardan bağımsız olarak artan bir VKİ ile pozitif olarak ilişkilidir: bir kohort çalışması." Avrupa Gastroenteroloji ve Hepatoloji Dergisi 30.2 (2018): 143-148.
- 68- Nodoushan, Seyed Abolfazl Hosseininasab ve Amin Nabavi. "Helicobacter pylori enfeksiyonu ve tip 2 diabetes mellitus etkileşimi." Gelişmiş biyomedikal araştırma 8 (2019).
- 69- Mossi, Sandro, et al. "Semptomları olmayan kişilerde ve duodenum ülseri olan hastalarda Helicobacter pylori, cinsiyet ve yaşın serum gastrin ve pepsinojen konsantrasyonları üzerindeki etkisi." Gut 34.6 (1993): 752-756.
- 70- İbrahim, Amany, et al. "Tip 2 diyabette Helicobacter pylori suşlarının sitotoksin ile ilişkili A geninin mikroalbüminüri üzerindeki etkisi." Suudi Böbrek Hastalıkları ve Nakli Dergisi 21.4 (2010): 694.
- 71- Chen Y, Blaser MJ. Mide Helicobacter pylori kolonizasyonu ve glikozlu hemoglobin seviyeleri arasındaki ilişki. J Infect Dis. 2012; 205 : 1195–1202
- 72- Horikawa, Chika, et al. "Diyabetli hastalarda Helicobacter pylori enfeksiyonunun glisemik kontrol ile ilişkisi: bir meta-analiz." Diyabet araştırmaları dergisi 2014 (2014).
- 73- Figura, Natale, et al. "Helicobacter pylori enfeksiyonu ve otoimmün tiroid hastalıkları: virülen suşların rolü." Antibiyotikler 9.1 (2020)
- 74--Tomb, JF "White O., Kerlavage AR., Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. 1997. Gastrik patojenin tam genom dizisi." Helikobakter pilori : 539-547.
- 75-Choi, Yun Mi, et al. "Tiroid otoimmünitesi ve Helicobacter pylori enfeksiyonu arasındaki ilişki." Kore iç hastalıkları dergisi 32.2 (2017): 309.
- 76- Shmueli, Haim, Ilan Shimon ve Limor Azulay Gitter. "Hashimoto tiroiditi olan kadınlarda Helicobacter pylori enfeksiyonu: Bir vaka kontrol çalışması." Tıp 95.29 (2016).
- 77- Takahashi, S., et al. "Helicobacter pylori ve atrofik gastrit gelişimi." Nihon rinsho. Japon klinik tıp dergisi 51.12 (1993): 3231-3235.
- 78- Kawaguchi, Hiroyuki, ve diğerleri. "Helicobacter pylori enfeksiyonu atrofik gastrit için en önemli risk faktörüdür." Amerikan Gastroenteroloji Dergisi (Springer Nature) 91.5 (1996).
- 79- Clear, Scida ve ark. "Helicobacter pylori enfeksiyonu ve GÖRH arasındaki ilişki." Acta Bio Medica: Atenei Parma 89.Ek 8 (2018): 40.

- 80- Botello, Alejandro, et al. "Otoimmün tiroid hastalığında gizli ve açık polioimmünite prevalansı: Sistematik bir gözden geçirme ve meta-analiz." *Klinik Endokrinoloji* 93.4 (2020): 375-389.
- 81- Kryssia, Isabel Rodriguez-Castro, et al. "Otoimmün atrofik gastritte otoimmün hastalıklar." *Acta Bio Medica: Atenei Parma* 89.Ek 8 (2018): 100.
- 82- Chung S. J, vd. *Helicobacter pylori* Seroloji Ters *Helicobacter pylori* Endemik Alanda Reflü Özofajit Riski ve Şiddeti ile Ters Korelasyon: 5.616 Sağlık Check-Up Koreli eşleştirilmiş vaka kontrol çalışması. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011; 17:267–73
- 83-- Shavalipour A, vd. İranlı GERD hastaları arasında *Helicobacter pylori*'nin sittoksin ile ilişkili genlerinin yaygınlığı. *Gastroenterol. Hepatol. yataktan banka.* 2017; 10:178–183
- 84-. Bor S, Kitapcıoğlu G, Keşap E. *Helicobacter pylori* oluşumunun yüksek olduğu bir ülkede gastroözofageal reflü hastalığının yaygınlığı. *Dünya J. Gastroenterol.* 2017; 23:525–532.
85. Duntas, Leonidas H. ve Gabriela Brenta. "Tiroid hormonları ve lipid metabolizması arasındaki ilişkiye yenilenmiş bir odaklanma." *Endokrinolojide Sınırlar* 9 (2018): 511.
86. Lei, Yi, et al. "Otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda glukoz-lipid metabolizması, insülin direnci ve inflamatuvar faktörlerdeki değişiklikler." *Klinik laboratuvar analizi dergisi* 33.7 (2019): e22929.
87. Bakker, Stephan JL, et al. "Tirotropin ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol arasındaki ilişki, sağlıklı ötiroid deneklerde insülin duyarlılığı ile değiştirilir." *Klinik Endokrinoloji ve Metabolizma Dergisi* 86.3 (2001): 1206-1211
88. Iqbal, A., R. Jorde ve Y. Figenschau. "Serum tiroid uyarıcı hormon ile ilişkili serum lipid düzeyleri ve subklinik hipotiroidizmi olan kişilerde tiroksin tedavisinin serum lipid düzeylerine etkisi: Tromsø Çalışması." *Dahiliye Dergisi* 260.1 (2006): 53-61.
- 89- Marchiori, Roseane C., et al. "Levotiroksin tedavisi altında hipotiroidili hastalarda kan inflamatuvar belirteç düzeylerinin iyileştirilmesi." *BMC Endokrin Bozuklukları* 15.1 (2015): 1-9.

