



T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HELİKOBAKTER PİLORİ, GASTRİT ETİYOLOJİSİ VE
ENDOSKOPİK LEZYONLARIN PREDİKSİYONUNDA
CA-19-9, CEA VE
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN ROLÜNÜN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra TAŞÇI
Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Müjgan GÜRLER
BOLU-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden her zaman istifade ettiğim başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV'a ve kıymetli hocalarım; Doç. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK, Doç. Dr. Hikmet TEKÇE, Doç. Dr. Esra Nur ADEMOĞLU DİLEKÇİ, Doç. Dr. Gülali AKTAŞ, Dr. Öğrt. Üyesi Mehmet Ali KÖSEKLİ, Dr. Öğrt. Üyesi Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN'a; eğitimim süresince ve tez aşamasındaki değerli katkılarından dolayı tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Müjgan GÜRLER'e, Doç. Dr. Güray CAN'a; beraber çalışma fırsatı bulduğum kıymetli uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma sonsuz saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen kıymetli annem Hacer Bayramoğlu'na, kıymetli babam Abdullah Bayramoğlu'na, kardeşim Semih Bayramoğlu'na, sevgili eşim Dr.Murat Taşçı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra TAŞÇI

i.İÇİNDEKİLER

i. İÇİNDEKİLER.....	3
ii. ÖZET.....	8
iii. ABSTRACT.....	10
iv. TABLOLAR.....	12
v. ŞEKİLLER.....	14
vi. KISALTMALAR.....	15
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	17
2.GENEL BİLGİLER.....	18
2.1. Endoskopi.....	18
2.1.1. Endoskopun Yapısı ve Çeşitleri.....	18
2.1.2. Gastrointestinal Sistem Endoskopisi.....	20
2.1.2.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi.....	20
2.1.2.1.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi Endikasyonları.....	20
2.1.2.1.2. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi Kontrendikasyonları.....	21
2.1.2.1.3. Takip ve Tarama Amaçlı Üst GİS Endoskopisi Endikasyonları.....	21
2.1.2.1.4. Tedavi Amaçlı Üst GİS Endoskopisi Endikasyonları.....	21
2.2. Midenin Yapısı.....	21
2.2.1. Midenin Embriyolojisi.....	21
2.2.2. Midenin Anatomisi.....	22
2.2.2.1. Midenin Arterleri.....	23
2.2.2.2. Midenin Venleri.....	23
2.2.2.3. Midenin Lenf Drenajı.....	23
2.2.2.4. Midenin Sinirleri.....	24
2.2.3. Midenin Histolojisi.....	24

2.2.3.1. Mukoza.....	24
2.2.3.1.1. Yüzey Epiteli.....	24
2.2.3.1.2. Lamina Propria.....	25
2.2.3.1.3. Muskularis Mukoza.....	25
2.2.3.2. Submukoza.....	26
2.2.3.3. Muskularis Eksterna.....	26
2.2.3.4. Seroza.....	26
2.3. Gastrik Prekanseroz Lezyonlar.....	26
2.3.1. Gastrit.....	27
2.3.1.1. Akut Gastrit.....	27
2.3.1.1.1 Helikobakter Piloni Gastritinde Epidemiyoloji ve Patogenez	28
2.3.1.2. Kronik Gastrit.....	28
2.3.2. Atrofi.....	30
2.3.3. İntestinal Metaplazi.....	31
2.3.3.1. İntestinal Metaplazisi Olan Her Hastaya HP Eradikasyonu Uygulanmalı Mıdır?...32	
2.3.3.2. İntestinal Metaplazisi Olanlarda Düzenli Endoskopik Biyopsi Takibi Yapılmalı Mıdır?.....	33
2.3.4. Displazi.....	33
2.3.4.1. Displazinin Sınıflandırılması.....	35
2.4. Gastrik Kanseler.....	37
2.4.1. Epidemiyoloji.....	38
2.4.2. Etiyopatogenez.....	39
2.4.2.1. Çevresel Faktörler.....	39
2.4.2.1.1. Helikobakter Piloni ile Enfeksiyon.....	39
2.4.2.1.2. Diyet.....	40
2.4.2.1.3. İyonize Radyasyon.....	40
2.4.2.1.4. Alkol Kullanımı.....	40

2.4.2.1.5. Pernisiyöz Anemi.....	41
2.4.2.1.6. Sigara Kullanımı.....	41
2.4.2.1.7. Parsiyel Gastrektomi.....	41
2.4.2.1.8. Sosyoekonomik Durum.....	41
2.4.2.2. Kişisel Faktörler.....	41
2.4.2.2.1. A Kan Grubu.....	41
2.4.2.2.2. Pozitif Aile Hikayesi.....	41
2.4.2.2.3. Genetik Faktörler.....	41
2.5. Peptik Ülser.....	42
2.5.1. Ülser Lokalizasyonları.....	42
2.5.2. Etiyopatogenez.....	42
2.5.2.1. HP ve Peptik Ülser İlişkisi.....	43
2.5.2.2. Aspirin ve NSAİ İlaç Kullanımı.....	44
2.5.2.3. Asit Sekresyonu.....	45
2.5.2.4. Gastroduodenal Motilite Değişiklikleri.....	45
2.5.2.5. Genetik.....	45
2.5.2.6. Sigara Kullanımı.....	46
2.5.2.7. Alkol Kullanımı.....	46
2.5.2.8. Psikolojik Faktörler.....	46
2.5.2.9. Diyet.....	46
2.5.2.10. Kortikosteroidler.....	46
2.5.3. Epidemiyoloji.....	46
2.5.4. Klinik.....	47
2.5.5. Tanı.....	48
2.5.6. Ülser Komplikasyonları.....	49
2.5.6.1. Medikal Tedaviye Direnç.....	49
2.5.6.2. Kanama.....	49

2.5.6.3. Perforasyon.....	49
2.5.6.4. Obstrüksiyon.....	50
2.6. Alkalen Reflü Gastriti.....	50
2.6.1. Etiyoloji.....	50
2.6.2. Histopatoloji.....	51
2.6.3. Tedavi.....	51
2.7. Tümör Markerları.....	51
2.7.1. Kullanım Amaçları.....	52
2.7.2. Ölçüm Tekniği.....	52
2.7.3. Sık Kullanılan Tümör Markerlarının Listesi.....	53
2.7.4. Hassasiyet ve Doğruluk.....	56
2.8. Karbonhidrat Anatijen 19-9 (CA19-9).....	58
2.8.1. Yapısı.....	58
2.8.2. Kullanım Kısıtlılığı.....	58
2.9. Karsinoembriyonik Antijen (CEA).....	59
2.9.1. Tanısal Önemi.....	59
2.10. Hemogram Parametreleri.....	60
2.11. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) ve Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR).....	61
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	62
3.1. Dışlama Kriterleri.....	62
3.2. Dahil Etme Kriterleri.....	62
3.3. CEA Ölçüm Metodu.....	62
3.4. CA19-9 Ölçüm Metodu.....	63
3.5. Hemogram Ölçüm Metodu.....	63
3.6. İstatistiksel Metod.....	63
4. BULGULAR.....	64
5. TARTIŞMA.....	82

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	93
7. KAYNAKLAR.....	94



ii.ÖZET

Giriş ve amaç:

Helikobakter pilori (HP), mide ve duodenumda kronik mukozal inflamasyona yol açan bir enfeksiyon hastalığı etkenidir. Peptik ve gastrik ülser, gastrik atrofiye ve metaplaziye, kronik gastrite, mide karsinomuna ve mide lenfomasına yol açtığı kanıtlanmış bir mikroorganizmadır. Endoskopi bu yapısal lezyonların tanısının konmasında altın standart tanı yöntemidir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR), inflamasyonun basit ve güvenilir göstergeleridir. Bu çalışmada, HP enfeksiyonu ile endoskopi ile tespit edilmiş gastrik mukozal lezyonlar, NLR, PLR, hematolojik parametreler ve tümör markerları olan CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem:

Etik kurul onayı alındıktan sonra, Haziran-Temmuz 2018 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine dispeptik şikayetlerle başvuran ve üst GIS (gastrointestinal sistem) endoskopileri yapılmış olan 100 erkek, 106 kadın hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamız, retrospektif bir çalışmadır. Üst GIS endoskopi ile eş zamanlı olarak hastaların 8 saatlik açlık sonrası alınan serum örneklerinden bakılmış olan CA 19-9, CEA, hemogram parametreleri ve endoskopik patoloji sonuçları hastane otomasyon sistemine kayıtlı dosyalarından elde edildi. $P < 0.05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular:

Toplam 206 hastanın, 64 (%31)'ünde HP pozitif (+), 142 (%69)'sinde HP negatif (-) saptandı. HP pozitif ve negatif saptanan hastalar arasında CA 19-9 ve CEA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. NLR, PLR ve hemogram parametreleri açısından da her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Antrumda, HP(+) ve HP(-) gruplar arasında hiçbir parametrede anlamlı fark bulunmazken, korpusta HP(+) olanlarda lenfosit sayısı, HP(-)

olanlardan daha düşük saptandı. HP(+) olup gastrik erozyon saptanan grupta, normal gastrik mukozaya sahip olanlara göre CA19-9, NLR ve PLR düzeyleri ile nötrofil değeri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. HP(-) olan grubu incelediğimizde, gastrik erozyonu olanlarda normal gastrik mukozası olanlara göre PLR düzeyi daha yüksek, lenfosit değeri daha düşük, gastrik ülseri olanlarda gastrik erozyonu olanlara göre lökosit ve monosit değerleri daha yüksekti. HP varlığından bağımsız olarak bakıldığında, üst GİS endoskopi sonucunda gastrik erozyon saptanan grupta, normal gastrik mukozaya sahip hastalara göre NLR ve PLR düzeyleri daha yüksek, lenfosit değeri daha düşüktü. Gastrik ülseri olan grupta, normal gastrik mukozası ve gastrik erozyonu olan gruba göre monosit değeri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Serumda bakılan hiçbir parametre süperfisyal gastriti ve alkalen reflü gastriti predikte etmekte anlamlı değildi.

Tartışma ve Sonuç:

Yaptığımız retrospektif çalışmada CEA, CA19-9, NLR, PLR düzeyleri ve hemogram parametrelerinin hiçbirinin HP enfeksiyonunun varlığını predikte etmekte anlamlı olmadığını gördük. HP(+) olan hastalarda yüksek CA19-9, NLR ve PLR düzeyleri ve yüksek nötrofil sayısı gastrik erozyonunun göstergesi olabilir. HP(-) olanlarda gastrik erozyon için PLR yüksekliği ve lenfosit sayısının düşüklüğü, gastrik ülser için lökosit ve monosit sayısının yüksekliği bu lezyonları predikte etmekte kullanışlı parametreler olabilir. HP enfeksiyonunun gastrik mukozada yarattığı inflamasyonun tetiklediği immün yanıt, mide mukozasının değişik bölgelerinde ve farklı kişilerde heterojendir. Bu heterojenitenin, genetik faktörlerin ve farklı beslenme alışkanlıklarının; bizim çalışmamızda ve bu konuda yayınlanmış benzer çalışmalarda ortaya konan farklı sonuçların nedeni olabileceğini düşünüyoruz. Bu konuda daha çok sayıda katılımcı ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: CA19-9, gastrit, Helikobakter pilori, karsinoembriyonik antijen.

iii.ABSTRACT

Introduction and objective:

Helicobacter pylori (HP) is an infectious disease that generates chronic inflammation in gastric and duodenal mucosal tissue. It has been proven that HP causes peptic and gastric ulcer, gastric atrophy and metaplasia, chronic gastritis, gastric carcinoma and lymphomas. Endoscopy is the gold standart diagnostic technic for detecting these structural lesions. NLR and PLR are simple and reliable indicators of inflammation. In this study, we aimed to ascertain the relationship between HP infeciton and gastric mucosal lesions established with endoscopy, NLR, PLR, hematologic parameters and tumor markers CEA and CA 19-9.

Material and Method:

After approval of local ethical committee and taking informed consents, in June and July 2018, among patients who applied with dispeptic complaints to Bolu Abant Izzet Baysal Univercity Medical Education and Research Hospital Gastroenterology outpatient clinic, we involved 100 men and 106 women participants who underwent endoscopy. We designed a retrospective study. We achieved the results of CEA, CA 19-9 and hemogram parameters which had been measured in 8 hours fasting blood samples of patients and results of endoscopic biopsy reports from recorded data in hospital registry system. $P < 0.05$ values were accepted significant.

Findings:

We found 64 (%31) were HP positive and 142 (%69) were HP negative in 206 patients totally. It wasn't any significant difference between HP positive and negative groups when compared according to CEA, CA 19-9 levels. Similarly, a significant difference has not been observed in NLR, PLR ratios and hemogram parameters between these groups. While there wasn't any difference in all studied parameters between the groups which were positive or negative for HP according to antrum biopsy specimen results, lymphocyte count of HP negatives in corpus biopsy specimens were lower. In HP positive group, CA 19-9 value, NLR, PLR and neutrophil count were higher and in patients with gastric erosion than with normal

mucosa. When we detect HP negative group, PLR was higher and lymphocyte count was lower in patients with gastric erosion, leucocyte and monocyte count were higher in cases with gastric ulcer than patients with normal gastric mucosa. If patients are evaluated independently from HP existence, NLR and PLR ratios were higher, lymphocyte count was lower in gastric erosion group than normal mucosa. Patients with gastric ulcer have higher monocyte counts than patients with gastric erosion and with normal gastric mucosa. There weren't found any parameter which can predict superficial and alkaline reflux gastritis.

Discussion and Conclusion:

We observed in our study that any of these parameters CEA, CA 19-9, NLR, PLR and hemogram parameters were not be able to predict HP infection existence. In HP positive patients, CA 19-9 level, NLR, PLR ratio and neutrophil count could be representative findings of gastric erosion. Assessing HP negative group, high PLR ratio and low lymphocyte count for gastric erosion, high leucocyte and monocyte counts for gastric ulcer may be predictive. Immun response, triggered by inflammation that constituted via HP infection was heterogen in different gastric mucosal regions and also among different individuals. We thought, this heterogeneity, genetic factors and various nutrition behaviours are reasons of achieving different data from our study and published similar studies about this issue. More comprehensive studies are needed to be accomplish in this area.

Key words: CA19-9, carcinoembryonic antigen, gastritis, *Helicobacter pylori*.

iv.TABLolar

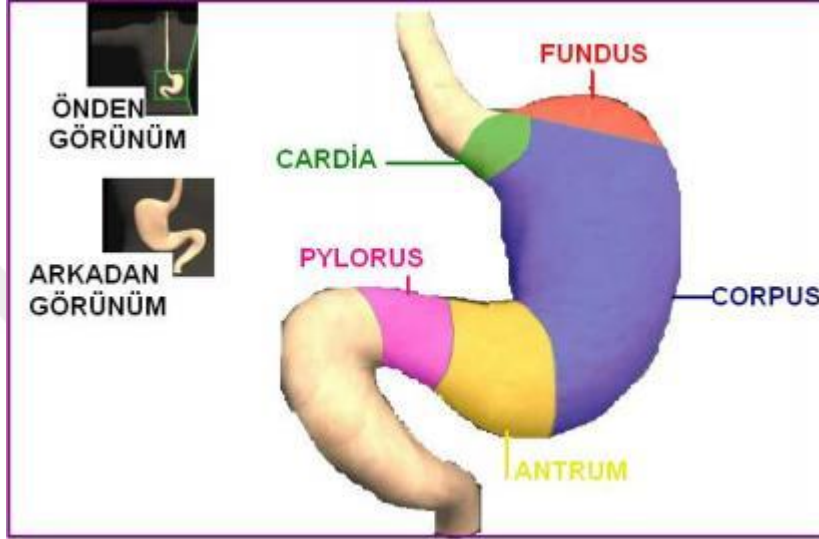
Tablo-1. Gastroskopi yapılan olguların yaş, cinsiyet, serum CA 19-9, CEA, NLR, PLR düzeyleri ve hemogram parametrelerinin HP varlığına göre dağılımı.....	64
Tablo-2. Antrumda HP varlığına göre serum CA 19-9, CEA, NLR, PLR düzeylerinin dağılımı.....	66
Tablo-3. Korpusta HP varlığına göre serum CA 19-9, CEA, NLR, PLR düzeylerinin dağılımı.....	67
Tablo-4. Antrumda HP varlığı durumuna göre hemogram parametrelerinin dağılımı.....	68
Tablo-5. Korpusta HP varlığı durumuna göre hemogram parametrelerinin dağılımı.....	69
Tablo-6. Gastrit durumuna göre serum CA 19-9, CEA, NLR, PLR düzeyleri ve hemogram parametrelerinin dağılımı.....	70
Tablo-7. HP (-) olanlarda gastrit tiplerine göre serum CA 19-9, CEA, NLR, PLR düzeyleri ve hemogram parametrelerinin dağılımı.....	71
Tablo-8. HP (+) olanlarda gastrit tiplerine göre CA 19-9, CEA, NLR, PLR düzeyleri ve hemogram parametrelerinin dağılımı.....	72
Tablo-9. Gastrik ülser ve gastrik erozyon varlığına göre serum CA 19-9, CEA, NLR ve hemoglobin düzeylerinin dağılımı.....	73
Tablo-10. Gastrik ülser ve gastrik erozyon varlığına göre serum PLR, MCV, eozinofil, bazofil ve monosit düzeylerinin dağılımı.....	74
Tablo-11. Gastrik ülser ve gastrik erozyon varlığına göre serum lökosit, lenfosit ve nötrofil dağılımı.....	75
Tablo-12. HP (-) grupta gastrik ülser ve gastrik erozyon durumuna göre serum CA 19-9, CEA, NLR ve hemoglobin düzeylerinin dağılımı.....	76
Tablo-13. HP (-) olanlarda gastrik ülser ve gastrik erozyon durumuna göre serum PLR, MCV, eozinofil, bazofil ve monosit düzeylerinin dağılımı.....	77

Tablo-14. HP (-) olanlarda gastrik ülser ve gastrik erozyon durumuna göre serum lökosit, lenfosit ve nötrofil düzeylerinin dağılımı.....	78
Tablo-15. HP (+) olanlarda gastrik ülser ve gastrik erozyon durumuna göre serum CA 19-9, CEA, NLR ve hemoglobin düzeylerinin dağılımı.....	79
Tablo-16. HP (+) olanlarda gastrik ülser ve gastrik erozyon durumuna göre serum PLR, MCV, eozinofil, bazofil ve monosit düzeylerinin dağılımı.....	80
Tablo-17. HP (+) olanlarda gastrik ülser ve gastrik erozyon durumuna göre serum lökosit, lenfosit ve nötrofil düzeylerinin dağılımı.....	81



v. ŞEKİLLER

Şekil-1. Midenin anatomik bölümleri



vi. KISALTMALAR

AFP	Alfa feto protein
CA 19-9	Karbonhidrat antijen 19-9
Cag A	Cytotoxin-associated gene A
CEA	Karsinoembriyonik antijen
CEACAM	Carcino Embryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule
DÜ	Duodenum ülseri
EGF	Epidermal growth factor
G-17	Gastrin-17
GIS	Gastrointestinal sistem
GM	Gastrik metaplazi
GÖRH	Gastroözefageal reflü hastalığı
HCG	Human chorionic gonadotropin
H&E	Hemotoksilen Eozin
HP	Helikobakter pilori
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
İM	İntestinal metaplazi
MUC	Mucin core protein
MÜ	Mide ülseri
NLR	Nötrofil-lenfosit oranı
NPV	Negatif prediktif değer
NSAİ	Non-steroid anti inflamatuvar
PAS	Periodic asid-schiff
PGI	Pepsinojen I
PGII	Pepsinojen II

PLR	Trombosit-lenfosit oranı
PLT	Platelet
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
PPI	Proton pompa inhibitörü
PPV	Pozitif prediktif değer
PSA	Prostat spesifik antijen
PÜ	Peptik ülser
ROR	Reaktif okijen radikalleri
SSS	Santral sinir sistemi
TGF	Transforming growth factor
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dispepsi; üst abdomende duyulan ağrı ve rahatsızlık duygusu olarak tanımlanmaktadır. Her yıl toplumun yaklaşık olarak %25'inde dispepsi geliştiği bildirilmiştir. Ağrının yerleşimi orta hat ve çevresidir. Rahatsızlık duygusu ise defekasyonla rahatlamayan ve dışkı alışkanlıklarındaki değişiklikler ile ilişkisiz olan şişkinlik, erken doyma, tokluk duygusu ve bulantı gibi subjektif yakınmaları içerir.

Dispepsi; gastroduodenal ülser, özofajit, gastrit, duodenit, pankreatikobiliyer hastalık ya da gastrik kanser gibi organik nedenlere bağlı olarak gelişebileceği gibi, çoğunlukla altta yatan organik bir neden bulunamaz. Altta yatan organik nedenlerin araştırılması için en çok başvuru tanı yöntemi ise endoskopik değerlendirmedir. Bu işlemin hem hasta açısından konforsuz bir süreç olması, hem de getirdiği maliyetle ilgili sorunlar nedeni ile ilk basamakta tercih edilmemesi, dispepsinin organik sebeplerinin ortaya konmasını güçleştirebilmektedir. Dispepsiye neden olabilecek gastrik patolojileri ve başta gastrik ülser, kronik gastrit ve mide kanseri gibi birçok gastrik patolojiye yol açtığı bilinen ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından mide için birinci derece kanserojen olduğu kabul edilmiş olan HP patojenini, hasta açısından nispeten daha konforlu olması ve maliyet açısından daha tercih edilebilir olması nedeniyle serumda bakacağımız CEA, CA 19-9 ve hemogram parametreleri ile predikte edip edemeyeceğimizi görmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endoskopi

Sözcük anlamlarına bakıldığında, endo; içeri, skopi; görüntüleme demektir. Bu kelimelerden oluşan endoskopi ise; iç görüntüleme anlamındadır. Endoskopi özefagus, mide, duodenum, kalın bağırsak gibi tüm içi boşluklu organların görüntülenmesini sağlayan bir işlemdir (1,2).

Endoskopi işlemi, ilk kez Bozzini tarafından 1807’de mum ışığı ile aydınlatılmış laringoskopi yapılmıştır. Daha sonra 1853’te Desormeux’un alkol ve terebentin karışımı ile aydınlatılan bir lamba kullanarak, üretra ve larinks incelemesi ile devam etmiştir ve endoskopi terimi ilk kez o dönemde kullanılmıştır (3,4).

Yirminci yüzyılın başından beri endoskopik incelemeler yapılmaktadır. Başlangıçta metal ve lastik boru şeklindeki endoskoplar kullanılmıştır. Bunlar rijid yapıda olup, üst gastrointestinal sistemin (GİS) sadece 40 cm’sini, alt GİS’in ise 25 cm’sini göstermekteydi. 1930 ve 1940’lı yıllarda semifleksibl lensli gastroskoplar sadece birkaç kişi tarafından kullanılmıştır. Ayrıca rahatsız edici, inkomplet ve biyopsi almada yetersizlik söz konusu olmuştur. 1960’lı yıllardan sonra daha hızlı gelişmelerle tam fleksibl, görüş açısı oldukça geniş endoskopların kullanıma girmesiyle üst GİS endoskopisi rutin bir işlem haline gelmiştir. Bu yöntemlerle tüm GİS’in gözlenmesi, lezyonlardan biyopsi alınması ve fırça sitolojisi ile doku tanısının konulması mümkün olmuştur. 1970’li yılların sonundan itibaren endoskopik tedavi yöntemleri de tıp alanına girmiştir (5). Modern anlamda endoskopi ise, ışığın cam-fiber liflerle iletilmesi imkanlarının bulunması ile birlikte yaklaşık 40 yıl önce başlamıştır ve hala başarı ile uygulanmaktadır (6).

2.1.1. Endoskopun Yapısı ve Çeşitleri

Tam ve eksiksiz bir muayene için endoskoplarda hava, su aspirasyon kanalı gibi bir çok kanal ve özellik bir arada bulunmaktadır. Skopu oluşturan diğer parçalar arasında görüntü lifleri veya “charge coupled device” adı verilen görüntü entegresi, ışık iletici bölümler ve bükülebilir kısmın hareketini sağlayan mekanizma sayılabilir. Endoskopun dış yüzeyi, poliüretandan yapılmış siyah renkli özel bir kaplama ile sarılmıştır. Temel çalışma prensibi bakımından endoskopi sistemleri, video endoskopi ve fiber endoskopi olmak üzere iki gruba ayrılır.

Video endoskop, operasyon sırasında gözlenen bölgenin ekranda büyütülmüş görüntüsü ile rahat çalışma imkanı sağlar ve video sisteme bağlanan yardımcı elektronik cihazlar ile görüntü kaydı ve elektronik çoğaltımı mümkündür. Ayrıca, video endoskopi sistemleri ekranda görünen her karenin fotoğraf ve doküman haline getirilmesinde, araştırma, dosyalama ve eğitim konularında üstün olanaklar sağlamaktadır (2,5).

Fiber endoskopi sistemleri ise daha basit sistemlerdir. Bu sistemler fiber endoskop ve soğuk ışık kaynağından oluşur. Görüntü fiber demetleri tarafından sağlanır. İçeriden yansıyan ışık, görüntü fiber demetlerinin içinde kayba uğramadan gözlem bölgesine iletilir. Burada görüntü mercekler aracılığı ile büyütülerek, göz ile görülebilir duruma getirilir. Fotoğraf makinesi, kamera ve yardımcı eğitim skoplarını gözlem bölgesine takarak görüntüyü çoğaltma imkanı da sağlanır (2,7).

Her iki sistemde de endoskopların içerisinde 2,8-4 mm çaplı bir kanal mevcuttur. Bu kanal sayesinde biyopsi pensi veya kanül gibi yardımcı aletler organ içerisinde istenilen yere gönderilebilmekte, biyopsi alınabilmekte, aletin kumanda kısmındaki düğmelere basılarak organ içindeki sıvılar aspire edilebilmektedir. Ayrıca endoskopun içerisinde bulunan daha dar çaplı hava, su kanalı ile kumanda kolundaki düğmelere basılarak organ içerisine hava ve su verilebilmekte, böylece organların içerisi genişletilerek daha iyi görüntü almak, endoskopun ucundaki mercekleri yıkamak ve mukozayı örten maddeleri ortadan kaldırmak mümkün olmaktadır (7,8).

Endoskopların hasta içine gönderilen kısımlarının çapları, aletin kullanıldığı organa ve yere göre değişmekle birlikte 8,9-13 mm arasındadır. Endoskoplar içlerine hava ve su geçirmeyecek şekilde dizayn edilmiştir. Son yıllarda 5-6 mm çaplı endoskoplar da geliştirilmiştir. Üst GİS incelemesinde kullanılan endoskoplar 110 cm uzunluğundadır. Endoskoplarla birlikte tanı ve tedavi amacı ile kullanılan ve endoskopların kanalından geçebilen pek çok yardımcı alet mevcuttur.

Bunlar; biyopsi pensleri, enjektörler, polipektomi kementleri, basketler, kanüller, sitoloji fırçaları, endoskopi makası, kılavuz teller, dilatasyon balonları, yabancı cisim ekartörleri, sfinkterotomlar, stentler, laser ve heater-probe uçları gibi aletlerdir. Bugün kullanılmakta olan endoskoplar, bükülebilir özellikleri ve 360 dereceye ulaşan hareket yetenekleri sayesinde her noktaya girilerek direkt görüntü ve biyopsi alınabilmesine olanak sağlamakta, fırça sitolojisi ile doku tanısının konulmasını mümkün kılmaktadır (7).

İnceleme alanlarına göre isimlendirilen endoskopların günümüzde temel olarak kullanılanları; gastroskop, kolonoskop, duodenoskop, bronkoskop, kolanjiyoskop, laparoskop, nazolaringoskop, sisto-üretroskop, entübasyonoskop, endoskopik ultrasonografidir (1,2).

2.1.2. Gastrointestinal Sistem Endoskopisi

GİS endoskopisi, gastrointestinal hastalığı olanların tanı ve tedavisinin bütün yönlerini değiştirmiştir. Özellikle sindirim sistemi hastalıklarında kullanılan endoskopik muayeneler günümüzde modern gastroenterolojinin en önemli işlemlerinden birini oluşturmaktadır. GİS endoskopisi, gastrointestinal boşlukların optik bir sistem ile iç yüzeylerini izlemek, değerlendirmek, patolojik ve mikrobiyolojik araştırmalar için örnek almak, gerekirse tedavi edici girişimlerde bulunmak amacıyla üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisi olmak üzere iki şekilde yapılabilir (7).

2.1.2.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi

Üst GİS endoskopisi, dünyada olduğu gibi Türkiye’de de gastrointestinal hastalıkların tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu işlem, oldukça etkili ve güvenilir bir tanı yöntemidir. Her yıl genel popülasyonun %1’ine endoskopi yapılmaktadır (9). Üst GİS endoskopi işleminde; özofagus, mide ve duodenumu incelemek ve gerekli durumlarda uygun tedavi işlemlerini yapmak mümkündür (10). Hasta açısından ise stres, ağrı, anksiyete ve rahatsızlığa yol açan, hoş olmayan, oldukça kompleks, hatta bazen hastayı işlemten vazgeçirebilen invazif bir işlemdir (11).

2.1.2.1.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi Endikasyonları

Disfaji, odinofaji, özofagus kanseri ve özofajit, gastroözofagiyal reflü hastalığı, Barret metaplazisi, akalazya, mide polipleri, atrofik gastritin takibi, dispepsi, sebebi belli olmayan kusmalar, duodenal ülser, mide ülseri, üst gastrointestinal sistem kanaması, koroziif madde yutulması, yabancı cisim yutulması, portal hipertansiyonda varis tetkiki, mide filminde kitle görülmesi, postgastrektomi sendromları, malabsorbsiyon sendromları, izah edilemeyen demir eksikliği anemisi, koledok taşları, perkütan endoskopik gastrotomi gibi durumlar üst GİS endoskopisi endikasyonları arasındadır (7,12).

2.1.2.1.2. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi Kontrendikasyonları

Miyokard enfarktüsü, kardiyo-pulmoner hastalıklar, koma, perforasyon riski, aort anevrizması, ağır inflamatuvar bağırsak hastalığı, hastanın uyumsuzluğu veya kabul etmemesi, hemodinamik instabilite üst GİS endoskopisinin kontrendike olduğu durumlardır (14).

2.1.2.1.3. Takip ve tarama amaçlı üst GİS endoskopisi endikasyonları

Portal hipertansiyonun değerlendirilmesi, daha önceden gastroduodenal ülser tanısı alan ve biyopsi ile teyit edilen hastalarda 4-6 hafta tedavi sonrası kontrol endoskopisi, akalazya, kostik yaralanma, tylosis, gastrik epiteliyal polip, gastrik intestinal metaplazi, pernisiyöz anemi, gastrik ve bariyatrik cerrahi hastaları, baş-boyun ve farenks kanseri hikayesi olan hastalar, Familial adenomatöz polipozis (FAP), Herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) hastaları gibi durumlar takip ve tarama amaçlı endikasyonlardır (13).

2.1.2.1.4. Tedavi amaçlı üst GİS endoskopisi endikasyonları

Medikal tedavi ile sebat eden veya durdurulamayan üst GİS kanamaları, yabancı cisim çıkarılması, beslenme ve drenaj tüpü yerleştirilmesi, akalazya tedavisi, polipoid lezyonların çıkarılması, özofagus varislerine lastik bant uygulanması, benign darlıkların dilatasyonu ve/veya stentlenmesi, malign lezyonlara bağlı darlıkların palyasyonu, cerrahiye bağlı komplikasyonların tedavisi, pankreas psödokistlerinin endoskopik drenajı, endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal disseksiyon (ESD) durumlarında üst GİS endoskopisi tedavi amaçlı kullanılmaktadır (13).

2.2. MİDENİN YAPISI

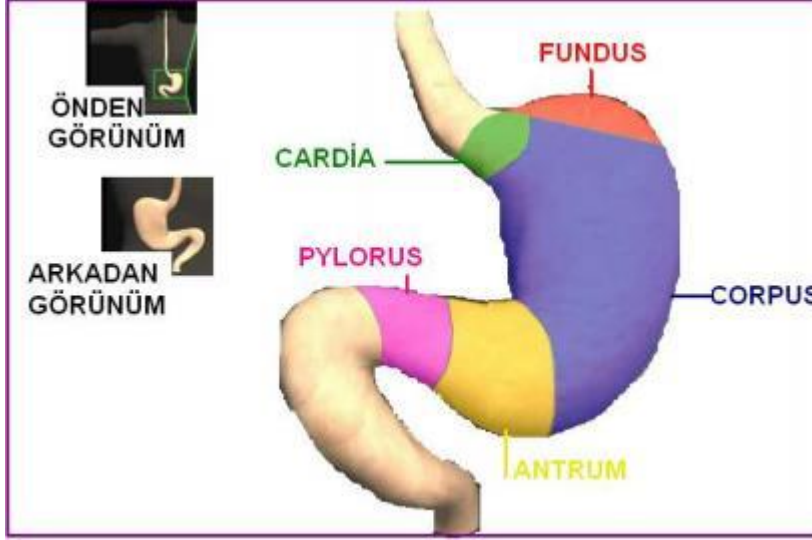
2.2.1. Midenin Embriyolojisi

Embriyo gelişiminin 4. haftasında, ön bağırsağın fusiform genişlemesi şeklinde mide belirir (15, 18). Daha sonraki haftalarda, midenin şekli ve pozisyonu, duvarının değişik bölgelerdeki farklı büyüme hızı ve çevresindeki organların pozisyonlarında meydana gelen değişiklikler sonucu önemli ölçüde farklılaşır. Mide uzun eksen etrafında saat yönünde 90 derece dönerek sol tarafı öne ve sağ tarafı da arkaya bakar hale gelir. Bu dönüş sırasında midenin orijinal arka duvarı, ön duvardan daha hızlı büyür, bu olay büyük ve küçük kurvaturaların oluşumuyla sonuçlanır. Buna bağlı olarak, özofagusun sol ve sağ yanında seyreden nervus vaguslar yer değiştirerek sol vagus öne, sağ vagus arkaya geçer. Midenin ön-arka eksen etrafında rotasyon

yapmasının bir sonucu olarak dorsal mezogastrium aşağı istikamette balonlaşır ve omentum majoru oluşturur, omentum minör ise ventral mezogastriumdan gelişir (15). Mide endodermden gelişir ve mukozanın erken glandüler diferansiasyonu, fetus boyu 80 mm'ye ulaştığında oluşur. Enzim ve asit üretimi ilk olarak fetal hayatın 4. ayında oluşur. Yenidoğanda mide tamamen gelişmiştir ve erişkininkine benzer (18).

2.2.2. Midenin Anatomisi

Sindirim kanalının en geniş yeri olan mide, özofagus ile duodenum arasında, abdomenin epigastrium ve sol hipogastrium bölgelerinde yer alır (16, 17). Boş mide, fundusunun çıkıntısı hariç, hemen hemen tubuler veya J şeklindedir (17,18). Mide; kardiya, fundus, korpus ve pilor olmak üzere dört anatomik bölgeye ayrılır. Midenin superomedial sınırı küçük kurvatur, inferolateral sınırı büyük kurvaturdur. Kardiya, gastroözofageal bileşkenin 1–3 cm yakınındaki bölgedir (18). Fundus, gastroözofageal birleşim düzeyinin yukarısında yer alır, havayla doludur ve diafragma ile komşuluk gösterir (16, 17). Korpus midenin en büyük bölümüdür, insisura angularise kadar uzanır. Fundus ile korpus arasında belirgin bir sınır bulunmaz. Distal olarak yer alan pilor; antrum, pilor kanalı ve pilor sfinkteri olmak üzere 3 bölgeye ayrılır (17). Antrum geniş, pilor kanalı ise 1–2 cm uzunluğunda dar bir kanaldır. Pilor sfinkteri ise gerçek bir sfinkter olmayıp düz kastan yapılmıştır. Boş midenin mukozasında plika gastrika denilen kalın plikalar vardır. Bunlar genellikle midenin uzun eksenine paralel olarak uzanırlar (16). Organ dolarak genişlediği zaman plikalar düzleşirler (16,17). Fundus ve korpus mukozasında plikalar özellikle büyük kurvaturda daha belirginken, antrumda plikalar düzleşirler. Plikalar histolojik olarak mukoza, muskularis mukoza ve submukozanın bir kısmını içerir (16).



Şekil -1. Midenin anatomik bölümleri

2.2.2.1. Midenin Arterleri

Mide, kan damarları açısından zengin bir organdır. Tüm arterleri çölyak trunkustan çıkar. Mide çölyak trunkusun her üç dalından da kan alır (16,17). Küçük kurvaturda ilerleyen sol gastrik arter (çölyak trunkusun dalı) ve sağ gastrik arter (ana hepatik arterin dalı); büyük kurvaturda ilerleyen sağ gastroepiploik arter (gastroduodenal arterin dalı), sol gastroepiploik arter ve kısa gastrik arter (splenik arterin dalları) mideyi besler (16). Bu arterlerden ayrılan dallar, peritonun altında uzanarak kas lifleri arasına girer, daha sonra da submukozaya giderek bir ağ oluşturur (16,18).

2.2.2.2. Midenin Venleri

Midenin venleri arterlerine eşlik eder. Bunlar portal sisteme açılırlar. Kardiya bölümündekiler de özofagusun venleri ile önemli anastomozlar yaparlar (16).

2.2.2.3. Midenin Lenf Drenajı

Mukozada derin interglandüler bölgeden başlayan lenfatik damarlar önce submuköz lenfatik ağlarını, sonra kas tabakasını delerek subseröz lenf ağlarını oluşturur. Daha sonra serozayı da delerek mide dışı lenf yollarını meydana getirirler. Bu düzenlenim erken mide kanserindeki lenfatik metastazı açıklar. Mide dışı lenf yolları mide arter ve venlerine komşu olarak seyreder (19). Mide dışı lenfatik kanallar hemen midenin yakın çevresindeki lenf bezlerine, oradan mide arterleri etrafındaki lenf bezlerine, daha sonra çölyak lenf bezlerine ulaşır (16).

2.2.2.4. Midenin Sinirleri

Midenin innervasyonu sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla olur. Parasempatik lifleri vagal sinirden, sempatik sinir lifleri çölyak pleksustan gelir. Serozal yüzde gerçek sinir pleksusları bulunmaz ancak submukozadaki Meissner pleksuslarında ve muskuler tabakadaki Auerbach pleksuslarında yoğunlaşırlar (18).

2.2.3. Midenin Histolojisi

Mide duvarı tüm sindirim kanalının karakteristiği olan 4 genel katman sergiler: Mukoza, submukoza, muskularis propriya veya eksterna, seroza.

2.2.3.1. Mukoza

Mide mukozası üç tabaka içerir: Yüzey epitel, lamina propria, muskularis mukoza.

2.2.3.1.1. Yüzey Epiteli: Tüm mide mukozası mukus ve bikarbonat sekrete eden yüksek kolumnar bir epitel ile döşelidir. Salgılanan bu mukus kalın bir jel tabakası oluşturarak hücreleri mide tarafından salgılanan kuvvetli asidin etkisinden korur. Yüzey ve foveolar hücrelerin etrafındaki sıkı bağlantılar da aside karşı engelin bir parçasını oluşturur (20). Bu mukus PAS boyası ile pozitif boyanma gösteren nötral müsindir, alcian–blue negatiftir (18). Yüzey epitel lamina propria içine uzanarak foveolaları oluşturur. Histolojik olarak mide mukozası kardiak, fundik ve pilorik olmak üzere 3 tiptir.

Kardiak ve Pilorik Mukoza: Kardiak ve pilorik zonda foveolalar mukozal kalınlığın yaklaşık olarak yarısını tutar. Kardiak ve pilorik glandlar mukus sekrete eden kolumnar hücrelerdir. Az sayıda endokrin hücre de içermektedirler. Nadiren, özellikle geçiş bölgelerinde oksintik ve esas hücreler bulunabilir. Kardiak ve pilorik glandlar genellikle kıvrımlıdır, kardiak glandlar tek tük mukus sekrete eden kistik yapılar oluşturabilir. Pilorik glandlar sadece nötral müsün salgılar. Kardiak glandlar nötral müsine ek olarak küçük bir miktar siyalomüsün de salgılar (18).

Fundus ve Korpus Mukozası: Mukozal kalınlığın dörtte birinden daha azını kaplayan foveolalara sahiptir. Fundus ve korpusta glandlar kardiak ve pilorik bölgeden farklı olarak kıvrımlı değil, düzdür. Mukoza 6 farklı hücre tipi içerir: yüzey foveolar hücreler, istmik muköz hücreler, paryetal hücreler, müköz boyun hücreleri, esas hücreler, endokrin hücreler (19,21).

Esas hücreler (zimojen hücreler): Glandların bazal bölgesinde bulunur. Bir veya daha fazla küçük nükleol içeren, bazale uzanmış bir nükleusa sahip, soluk mavi-gri sitoplazmalı küboidal hücrelerdir. Pepsinojen içeren zimojen granülleri bulunur.

Paryetal hücreler: İstmik bölgede bulunur. Bu hücreler düzgünce dağılmış kromatinli, santrale lokalize nükleusa sahip, hemotoksilen&eoizin (H&E) kesitlerde koyu pembe sitoplazmalı, bazal membran boyunca aralıklı olarak dizilen üçgen şekilli hücrelerdir. Asit (HCl) ve B12 vitamininin intestinal absorpsiyonu için gerekli intrinsik faktör salgırlar.

Müköz boyun hücreleri: İstmik bölgede paryetal hücrelerin arasında tek tek ya da küçük gruplar halinde bulunur. Bunların H&E ile ayırt edilmesi zordur. Bu hücreler nötral ve asidik müsin, özellikle siyalomüsin üretir (18). Müköz boyun hücreleri boyun bölgesindeki mitotik aktif kök hücrelerden gelişirler, mukozal proliferasyon ve rejenerasyon gibi major fonksiyonlara sahiptirler (19,21).

Endokrin hücreler: Mide, hormon üreten hücrelerin geniş bir çeşidini içerir. Antrum bölgesinde bütün endokrin hücre popülasyonunun %50'si gastrin üreten hücrelerdir (G hücreleri), %30'u serotonin üreten enterokromaffin hücreler ve %15'i somatostatin üreten D hücreleridir. Bununla birlikte, fundik mukozada endokrin hücrelerin büyük bir kısmı enterokromaffin benzeri (ECL) hücrelerdir. Bunlar histamin sekrete eder. Fundik mukozada bu hormonları sekrete eden hücreler glandlarda özellikle tabana doğru lokalize olmuştur. Pilorik mukozada, hemen foveolaların altında boyun bölgesinde en yaygındırlar.

2.2.3.1.2. Lamina Propria: Mukoza içerisinde bazal membran altına lokalize olmuş olan kollajen ve elastik lifler ile iyi organize olmuş bir retikülin şebekesi ile yapısal destek sağlayan alandır (21). Fibroblastlar, histiyositler, plazma hücreleri ve lenfositleri içeren çok sayıda hücre tipleri içerir. Lenfositler, baskın olarak IgA üreten B hücreleridir. Ayrıca lamina propria kapillerler, arterioller ve nonmiyelinize sinir lifleri de içerir. Lenfatikler muskularis mukozaya bitişik derin lamina propriyada bulunur. Üst ve orta lamina propriyada lenfatik yoktur (19).

2.2.3.1.3. Muskularis Mukoza: Mukozanın alt sınırını sirküler bir iç tabaka ve longitudinal bir dış tabaka içeren düz kasların ince bantlarının oluşturduğu muskularis mukoza oluşturur (18,21).

2.2.3.2. Submukoza

Muskularis mukoza ve muskularis propria arasında lokalize olmuş, gastrik rugaların merkezleri formundadır. Çoğu elastik lifler bulunduran gevşek konnektif doku içerir. Venler, arterler, lenfatikler ve Meissner'in otonomik sinir pleksusu burada bulunur (18,21).

2.2.3.3. Muskularis Eksterna

Her biri farklı planlarda yerleşmiş düz kasın 3 tabakasını içerir. En iç oblik tabaka kesintili bir tabakadır ve her kesitte görülmeyebilir. Ortada sirküler ve en dışta da longitudinal düz kas tabakası vardır. Sirküler ve longitudinal tabaka arasında myenterik (Auerbach's) sinir pleksusu mevcuttur (18,21).

2.2.3.4. Seroza

Mide duvarının en dışında bulunan bağ dokusunun ince bir tabakasıdır. Peritonla devam eden bir mezotel ile döşelidir (19).

2.3. GASTRİK PREKANSERÖZ LEZYONLAR

Midenin mukozal lezyonlarını iyi anlayabilmek için normal mide mukozasının özelliklerini bilmek önemlidir. Kardiya ve antrumda, hem yüzeyde hem de bezlerde mukus sekrete eden hücreler vardır. Bezler mukozaya pitler (foveola) aracılığı ile açılır. Buradaki boşluk mukoza kalınlığının yarısı kadardır. Fundus ve korpusun asit salgılayan mukozası (oksintik mukoza), yüzeyinde mukus salgılayan hücre dizileri içerir ancak bez yapısı farklıdır. Oksintik bezler adı verilen bu bezler tübüler yapıda olup paryetal ve esas hücreleri içerir. Bezler mukus hücreleri arasında uzanır. Bezlerin mukozaya açıldıkları pit boşlukları ise mukoza kalınlığının 1/3'ünden daha azdır. Antrum ve kardiya mukus bezleri arasında ekstrasellüler matriks bulunurken, oksintik bezler birbirleriyle yakın temas halindedir (47). Normal mide mukozasının lamina propriyasında büyük büyütmede (x40) maksimum 2-5 arasında mononükleer hücre bulunurken foveolalar arasında bu sayı 2-3 kadardır. İnterfoveolar bölge kronik inflamatuvar infiltrasyonun majör yeridir. Sağlıklı bireylerin midelerinde plazma hücresi yoktur. Plazma hücre varlığı kronik inflamatuvar cevabı yansıtır. Bazı araştırmacılara göre büyük büyütmede 1-2 plazma hücre varlığı bile kronik inflamasyonu gösterir (48).

2.3.1. Gastrit

Mide mukozasının inflamasyonudur. Sydney sistemi'ne göre akut, kronik ve özel formlar olarak sınıflandırılmış, özel formlar da yine kronik gastritler içinde kabul edilmiştir (48). Akut gastritlerde başlıca 3 grup yer alır.

2.3.1.1. Akut Gastrit

1. Akut hemorajik eroziv gastrit
2. Akut H. pylori gastriti
3. Akut flegmonöz (süpüratif) gastrit

Gastrik mukozada hasar oluşturabilecek birçok kimyasal ve irritan ajan vardır. Alkol, aspirin, non-steroid anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, kortikosteroidler bunların başlıcalarıdır. Ayrıca sepsis, yanık, cerrahi ve hipotermi gibi durumlarda da mukozada hasar oluşur. Bu etkenlere bağlı gelişen akut hemorajik eroziv gastrit, başlangıçta tüm mide mukozasını tutar. Daha sonra, antral lezyonlar belirgin hale gelir ve duodenal lezyonlar gelişir. Histolojik olarak lamina propriada ödem, kapiller konjesyon ve değişik derecelerde interstisiyal hemoraji gözlenir. İnflamasyon hafif ya da yoktur (birkaç nötrofil gözlenebilir). Endoskopik olarak normal görülen bölgeler, histopatolojik olarak da normaldir. Bu bölgelerde, inflamatuvar hücre varsa bu sıklıkla HP enfeksiyonuna bağlıdır (49). Akut flegmonöz gastrit, piyojenik mikroorganizmaların neden olduğu süpüratif bir durumdur. Mikroorganizma, submukozayı tutar ve tüm organa yayılır. Submukoza, ödem ve iltihap nedeniyle kalınlaşmıştır. Mukoza, sağlam olarak kalmıştır. Biyopsi ile tanı koymak güçtür çünkü olay submukozadadır.

Akut HP gastritinin akut fazı çok nadiren tespit edilir. Bu konudaki bilgiler daha çok Marshall ve Morris'in gönüllü bireylerde yapmış oldukları çalışmalara ve nadiren dökümanite edilmiş olgulara dayanır (50-52). Bu hastalarda, şiddetli bulantı kusma ve epigastrik ağrı gelişmiş ancak histopatolojik bulgularla zayıf korelasyon gözlenmiştir. Histolojik olarak yüzey epitelinde belirgin dejeneratif değişiklikler gözlenir. Mide mukusunda belirgin azalma, hücrel dökülmeler ve rejeneratif değişiklikler vardır. Polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu yüzey ve foveolar epitelde göze çarpan bir özelliktir. Pit apselerine de rastlanır. Akut enfeksiyonda, antrum ve korpusta eşit tutulum gözlenir. HP ile enfekte bireylerde HP patojeni tek tek ya da gruplar halinde bulunurken sayısı değişik oranlarda olabilir. Akut HP gastriti çok az vakada spontan eradikasyona uğramakla birlikte genelde kronikleşir (47,48).

2.3.1.1.1. Helikobakter Piloni Gastritinde Epidemiyoloji ve Patogenez

HP enfeksiyonunun dünya üzerinde prevalansı oldukça yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerde, prevalansı %90'lara kadar ulaşırken gelişmiş ülkelerde %30'lara kadar inmektedir (53,54). Sosyoekonomik düzey düşüklüğünde görülme sıklığı artarken, sanitasyonda iyileşme HP görülme oranında düşüklüğe neden olur (55). Erkek cinsiyette prevalans hafif yüksek iken yapılan ikiz çalışmaları genetik zeminin de önemli olabileceğini göstermiştir (56,57). Yılda HP'ye atfedilen ortalama 300.000 mide kanseri öyküsü vardır (58). HP enfeksiyonunda yaşam boyu peptik ülser insidansı %2-5 iken; yılda 200.000 kişi peptik ülser komplikasyonuna bağlı olarak ölmektedir (59). HP epitel hücrelerine tutunduğunda konakçı hücrenin sitoskeleton yapısını bozmaktadır. HP ve hücre teması gerçekleştiikten sonra birtakım enzim ve toksin transferi gerçekleşir. Lipaz ve proteaz, koruyucu mukus tabakasını degrade ederken üreaz amonyak oluşumuna neden olur ki bu hem ortamın asit yapısını bozar, hem de epitel hücre bölünmesine etki eder (60). CagA toksini tüm suşlarda bulunmamakla birlikte inflamasyonun daha şiddetli olmasına neden olur, ülser ve mide kanseri gelişme riskini artırır (61). HP, direkt etkisiyle hücresel proliferasyonu artırırken apoptozisi inhibe eder. Bu durum, karsinogenezde önemli bir basamağı oluşturur (62). HP ile temasta olan konakçı hücrelerinden birtakım sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-a gibi) salınır. Bunlar inflamatuvar ve immün yanıtı başlatır, inflamatuvar hücre invazyonuna neden olur ve kronik inflamasyon gelişir (63).

2.3.1.2. Kronik Gastrit

HP ile mukozanın kronik enfeksiyonu karakteristiktir. Yüzey epitel hasarı, mukus depleasyonu görülür. Hatta, bazı epitel hücreleri bağlantılarından ayrılır ve kaybolmuş izlenimi verir ki; buna "cell drop out" denir. Yine, gastrik mukozada erozyonlar da görülebilir (47,48). HP gastritinde nötrofil aktivitesi evrensel bir fenomendir. Uygun örnekleme yapıldıysa, HP(+) hastalarda nötrofil mutlaka vardır. Nötrofiller lamina propriyada, epitelde (özellikle bezlerin arasında) ve foveolar lümende bulunabilir, hatta bu bölgede apseye neden olabilir. İntraepitelyal nötrofil yoğunluğu, mukozal hasarın yaygınlığı ve HP enfeksiyonunun ağırlığı ile koreledir. Nötrofiller, HP varlığının iyi bir göstergesidir. Enfeksiyonun tedavisinden sonra bir iki gün içinde kaybolur. HP eradikasyon tedavisinden sonra, mikroorganizmanın saptanmaması durumunda nötrofil varlığı söz konusu olursa HP için daha ileri incelemeler yapmak gereklidir (48). Gastrik mukozada, epitelde ve lamina propriyada mononükleer hücre (lenfosit, monosit, plazma hücresi, eozinofil) infiltrasyonu gözlenir. HP eradikasyonu sonrası

kronik inflamatuvar hücrelerin normal düzeye inmesi yıllar alabilir (64,65). Germinal merkez içeren lenfoid folliküller HP gastriti için karakteristiktir. Yeterli biyopsi materyalinde görülme oranı %100'dür. Lenfoid follikül varlığında HP saptanamaması örnekleme hatasından ya da kür sağlanmış olmasından kaynaklanabilir (66). Çoğunlukla kimyasal gastritlerde görülmekle birlikte HP gastritinde de foveolar hiperplazi görülebilir. Bu durum yüzey epitel hasarı ya da sitokinlere bir cevap olarak gelişebilir (67). Kronik HP gastritinde, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi görülebilen diğer özellikler arasındadır (48). Gelişmiş ülkelerde, kronik HP enfeksiyonu çoğunlukla antrumda gözlenir ki bu, duodenal ülserle birliktelik gösterir. Gelişmekte olan ülkelerde ise daha çok korpusta gözlenir. Bu durum atrofi, intestinal metaplazi ve malignensi ile birliktelik gösterir (47). 1996 yılında gastritin derecelendirilmesi amacıyla bazı kriterler belirlenmiş ve bu kriterlerin derecelendirilmesinde evrensel uzlaşma sağlamak üzere "vizüel analog skalası" geliştirilmiştir. Buna göre gastritin derecelendirilmesinde kullanılan kriterler ; HP yoğunluğu, aktivite (nötrofil yoğunluğu), inflamasyon (mononükleer hücre yoğunluğu), atrofi ve intestinal metaplazidir (48). Kronik gastritte HP eradikasyon tedavisinin, gastritin derecelendirmesindeki histolojik kriterlerde nasıl değişiklikler yaptığı birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Hojo ve ark. HP eradikasyon tedavisi sonrasında "Güncellenmiş Sydney Sınıflamasına" göre gastrit derecelendirme kriterlerinde ne tür değişiklik olduğunu araştıran toplam 51 çalışmayı incelemişlerdir (68). Aktivitenin incelendiği tüm çalışmalarda, tedavi sonrasında belirgin düzelme gözlenmiştir. Bilindiği gibi, aktivite skoru HP varlığı için çok sensitiftir. İki çalışma dışındaki diğer çalışmalarda, inflamasyonda da belirgin düzelme gözlenmiştir. Her iki çalışmada, takip sürelerinin 6 ay olması bu sonucu doğurmuş olabilir (64,69). Tedavi sonrası inflamatuvar hücrelerin normal düzeye inmesi yıllar alabilir (64). Atrofide, hastaların genelinde belirgin bir düzelme görülmemiştir. Atrofi takibindeki sonuçları, hasta sayısı ve takip süreleri önemli oranda etkilemiş olabilir. Takip süresi 12 ayın üzerinde olan 5 çalışmanın 3'ünde (%60) belirgin düzelme gözlenmişken; takip süreleri 6-12 ay arası ve 6 aydan kısa olanlarda düzelme oranı sırasıyla %44 ve %36 olarak bulunmuştur. Hasta sayısı 100'ün üzerinde olan 4 çalışmanın 3'ünde düzelme görülmüşken (%75), bu oran sayının 50'den az olduğu veya 50-100 arasında olduğu durumlarda %33 olarak bulunmuş. İntestinal metaplazideki düzelme ise 28 çalışmadan sadece 5'inde gözlenmiş. Hasta sayısı 100'ün üzerinde olan 4 çalışmadan 2'sinde belirgin düzelme gözlenmişken; sayının 100'ün altında olduğu 24 çalışmanın 3'ünde düzelme gözlenmiş. Düzelmenin görüldüğü çalışmaların birisinde takip 6 ay iken diğerlerinde 12 ay ve üzeri sürede takip gerçekleşmiş. Metaplazinin multifokal olması da sonuçları etkileyebilen bir etken olarak değerlendirilmiş.

2.3.2. Atrofi

Midenin değişik bölümlerinde normalde olması gereken bezlerin kaybı ve bunların yerini başka doku ve bezlerin almasıdır. Bunlar, ekstrasellüler matriks, fibroblast, kollajen, psödopilorik ya da intestinal bezlerdir (70). Atrofik gastritin en sık iki nedeni, otoimmün ve HP enfeksiyonudur. Otoimmün kaynaklı olanda antral mukoza korunmuşken, HP gastritinde multifokal atrofi söz konusudur. Her iki durumda da, vitamin B12 eksikliği görülür ancak nedenleri farklıdır. Otoimmün gastritte, "intrensek faktör" yokluğu söz konusuyken HP gastritinde, hipoklorhidri nedeniyle vitamin B12, bağlı olduğu besinlerden ayrılamaz (71). Atrofik gastrit, intestinal metaplazi alanlarıyla sıklıkla birlikte ve gastrik kanser yönünden artmış risk taşır. Atrofik gastrit, mide kanseri riskini 10 kat artırır (72). Bunun yanı sıra, sadece metaplazik atrofilerin gastrik adenokarsinom için öncül olduğu da söylenir (73). "Eurohepygast Study Group" 14 ülkede, dispeptik hastalarda atrofik gastrit gelişiminde risk faktörlerini araştırmıştır. 60 yaş üstü, kahve ve sedatif ilaç kullanımı, Anti-Cag A ve Anti-Vac A antikollarının birlikte bulunması risk faktörü olarak kabul edilmiştir (74). Güncelleştirilmiş Sydney sınıflamasına göre, atrofi derecelendirilmesi 3 kategoriye ayrılmış ve evrensel uzlaşma sağlamak üzere vizüel analog skalası ile gösterilmiştir. Buna göre hafif, orta ve belirgin olmak üzere sınıflandırılmıştır. Hafif formda, glandlarda sporadik intestinalizasyon vardır, belirgin formda yaygın intestinalizasyon gözlenir, orta form ise her ikisinin arasındır (48). Yine 2000 yılında, New Orleans'ta atrofi için bir sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre: atrofinin olmaması, kesin olmayan atrofi ve kesin atrofi olarak üç parametre oluşturulmuş, kesin atrofi de metaplazik ve non-metaplazik olarak ikiye ayrılmıştır (75). Atrofinin yokluğu: foveolar epitelde, sınırlı intestinal metaplazi ve bir miktar goblet hücreleri olabilir. Gastrik bez yoğunluğu etkilenmemiştir. Kesin olmayan atrofi; lamina propriyada yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, lenfoid agregatlar ve folliküller vardır. Bu durumda, normal bezler görünemeyebilir ya da deplase olabilirler. HP eradikasyonu uygulanmalı ve 3-6 ay sonra kontrol edilmelidir. İntestinal metaplazi varlığı söz konusuysa, kesin olmayan atrofiden bahsedilmez. Atrofi; bölgelere uygun olarak bulunması gereken bezlerin kaybıdır. Metaplazik atrofide, normalde olması gereken bezlerin yerini başka bezler almıştır (intestinal, psödopilorik). Metaplazi tüm gland yapısında olmalıdır, foveolaya sınırlı metaplazide metaplazik atrofiden bahsedilmez. Non-metaplazik atrofide ise bezlerin yerini ekstrasellüler matriks almıştır. Antrumda, foveolar kanallarda dallanmalar azalmıştır, korpusta ise oksintik bez tübülleri kısalmış, tübüller arası boşluk artmıştır. Aynı hastada her ikisi de görülebilir. Sakaki ve ark. 35 HP (+) atrofik gastritli hastayı, 10 yıl boyunca yıllık endoskopik takibe

almışlar, %46'sında atrofinin histolojik derecesi ilerlemiş, %49'unda intestinal metaplazi gelişimi gözlenmiş. Kümülatif ilerleme hızı 2 yılda %6, 4 yılda %22, 6 yılda %34, 10 yılda %43 olarak bulunmuş (76). HP enfeksiyonuna bağlı atrofik gastritte, HP eradikasyon tedavisinin sonuçlarına ilişkin veriler daha önce verilmişti. Correa ve ark. atrofi ve intestinal metaplazili hastalarda, HP eradikasyonu dışında β karoten ve askorbik asit kullanmışlar, 72 ay sonra yaptıkları kontrolde, her ikisinin de atrofi ve intestinal metaplaziyi geriletme oranlarını HP eradikasyon tedavisine yakın bulmuşlardır. Tedavi ajanlarının kombinasyonu ise, ek yarar sağlamamıştır (77). Whiting ve ark. atrofi ve intestinal metaplazili 166 hastayı 10 yıl boyunca, yıllık endoskopik takibe almışlar, 14 yeni kanser (%8,4) saptamışlardır. Saptanan kanser derecesi "open-access" endoskopide saptanandan daha düşük olarak bulunmuştur. Erken saptananlarda 5 yıllık survey %50 iken, diğer grupta %10 saptanmıştır (78). Atrofide, HP eradikasyonu, β karoten ve askorbik asit gibi ajanların kullanılması bir kısım çalışmalarda gerileme yapmışken, bir kısmında önemli değişiklik görülmemiştir. Ancak, değişiklik olmamasını, ilerlemeyi engelleme şeklinde değerlendirirsek bu grup hastalarda tedavinin uygun olacağı söylenebilir. Endoskopik takiple gelişen malignensiler daha erken yakalanmakta ve yaşam beklentisini uzatmaktadır. Bu grup hastalar, endoskopik takip programına alınmalıdır ancak sıklığı konusunda henüz bir kesinlik yoktur.

2.3.3. İntestinal Metaplazi

Metaplazi, bir dokunun yerini diğer bir dokunun almasıdır. Bağırsaklarda sık görülen bir olaydır. Bağırsaklar, stres ile karşılaştıklarında başkalaşmak isterler. Barret epitel ve gastrik intestinal metaplazilerde malignleşme potansiyeli yüksektir. Gastrik intestinal metaplazi, gastrik mukus hücrelerinin yerini intestinal mukus hücrelerinin almasıdır. Hücreler çoğunlukla intestinal tiptir fakat bazı goblet hücreleri kolonda görülen müsin yapısını da içerirler. Jass-Filipe sınıflamasına göre intestinal metaplazi, komplet (Tip-I) ve inkomplet (Tip-II ve Tip-III) olmak üzere iki gruba ayrılır (79). Komplet tipte absorbtif hücreler, paneth hücreleri ve goblet hücreleri vardır ki bunlar siyalomüsin salgılar. İnkomplet tipte ise, kolumnar epitel ve goblet hücreleri vardır. Tip-II'de goblet hücreleri nötral ya da asidik siyalomüsin salgılarken, Tip-III'de sülfomüsin salgılar. Bu grupta ayrıca, glandüler distorsiyon da bulunur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada "mucin core protein (MUC)" ekspresyonunun farklı alt gruplarda değiştiği de görülmüştür. Tüm gruplar MUC2'yi eksprese ederken, MUC1, MUC5 ve MUC6 ekspresyonu komplet tipte azalmışken inkomplet tipte değişmemiştir (80). İntestinal metaplazi (İM) sıklıkla foveolar bölgeden başlar ve bezlerin yerini aldıkça da atrofi oluşur. İntestinal metaplazide karsinom riski 10 kat artmıştır (81).

Çin’de yapılan bir çalışmada, 3.000 hastanın 4-5 yıllık takibinde İM’nin karsinoma ilerlemesinde tahmini oran 17-29 (odd ratio) olarak bulunmuştur ki, displazi varlığında riskin daha yüksek olduğu görülmüştür (82). Cassaro ve ark. kardiyadan pilora kadar olan küçük kruvaturdaki İM’nin, fokal ya da antrumda olandan, karsinomaya ilerleme yönünden daha büyük risk taşıdığını göstermişler (83). İM gelişiminde en çok suçlanan ajan HP olmakla birlikte, sigara ve yüksek oranda tuz içeren besinler de etiyolojide önemli rol oynar. El-Omar ve ark. gastrik asit sekresyonunun potent bir inhibitörü olan interlökin-1b (IL-1b)’de görülen polimorfizmin atrofik gastrit gelişimine yatkınlık sağladığını ve kanser riskini arttırdığını göstermişlerdir (84). Hayvan ve insan çalışmaları, yüksek oranda tuz içeren yiyeceklerin de atrofik gastrit gelişimi yönünden yüksek risk taşıdığını göstermiştir. Tuz, HP’nin kolonizasyonunu arttırmaktadır (85). Portekiz ve Kolombiya’da yapılan çalışmalarda ise, HP’nin CagA(+), VacAs1 ve VacAm1 genotiplerinin, daha yüksek bakteri yoğunluğu, daha yüksek derecelerde lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon, atrofi ve İM varlığı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (86). HP, gastrik epitelde apoptozisi inhibe eder ve hücre proliferasyonunu indükler. Bu durum, HP eradikasyonu ile geriye dönüşüm gösterir (87,88). Gastrik İM’de genetik değişiklikler de inceleme konusu olmuştur. Shigo ve ark. 12 mide kanserli hastanın %50’sinin komşu İM alanında p53 mutasyonu saptamışlardır (89). İmmünohistokimyasal olarak incelendiğinde de İM alanlarında, özellikle Tip-III’de p53 akümüasyonu gözlenmiştir (90). Gastrik İM’de, apoptozis inhibisyonunun bir başka nedeni de siklooksijenaz(Cox)-2 ekspresyonudur. İn vitro çalışmalar, Cox-2 ekspresyonunun apoptozisi inhibe ettiği ve metastatik potansiyeli arttırdığını göstermiştir (91). Normal koşullarda midede Cox-2 ekspresyonu ihmal edilebilir boyutlardadır ancak, HP gastritinde ekspresyonu artmaktadır (92). İM’de immünohistokimyasal yöntemlerle ve in situ hibriditasyon yöntemleriyle Cox-2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiş, başarılı bir HP eradikasyonu sonrasında foveolar epitelde Cox-2 ekspresyonunun devam ettiği görülmüştür (93). Gastrik İM’nin patogeneğinde bazı büyüme faktörleri de incelenmiştir. Filipe ve ark. mide kanserli hastalarda, İM alanlarında transforming growth factor alfa (TGF- α) ve epidermal growth factor (EGF) reseptör-1 ekspresyonunun arttığını göstermiştir (94). İntestinal tip gastrik kanser, displazi ve multifokal intestinal metaplazi ile ilişkilidir. Bu durum ise, HP enfeksiyonunun bir sonucudur. HP, diffüz tip gastrik kanser aleyhine dengeleri değiştirmiştir. Diffüz tip gastrik kanserin intestinal metaplazi ve displazi ile ilişkisi yoktur. Yaygın intestinal metaplazi varlığında, hastada atrofik gastrit, B12 eksikliği, karsinoid, hiperplastik polip ve adenomalar birlikte görülebilir. İntestinal metaplazi, sıklıkla bir başka nedenle yapılan biyopsi sonucunda saptanır.

2.3.3.1. İntestinal Metaplazisi Olan Her Hastaya HP Eradikasyonu Uygulanmalı Mıdır?

Teorik olarak amaç, intestinal metaplazinin ilerlemesini önlemek ve geriletmektir, dolayısıyla gastrik kanser riskini azaltmaktır. HP ile gastrik kanser arasında kuvvetli bir ilişki bilinmekle birlikte, HP eradikasyonunun gastrik kanserden koruduğuna dair veri yoktur. Bu, uzun süreli bir takibi gerektirmektedir. Bu nedenle, daha çok prekanseröz lezyonlar üzerine olan etkisi incelenmiştir. Bu konudaki çalışmalar ise oldukça değişik sonuçlar vermiştir. Uemura ve ark. mukozal rezeksiyon uygulanmış erken gastrik kanserli 65 hastada, HP eradikasyonu sonrası, korpus ve antrumdaki İM'nin 6 ay sonunda belirgin olarak düzeldiğini göstermişlerdir (95). Okhusa ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada bir yıl sonra 46 hastanın 28'inde, antrumdaki İM'nin belirgin olarak düzeldiği görülmüş ancak, bu çalışma antrumdan alınan tek bir biyopsi ile değerlendirildiğinden hata payı olacağı düşünülmüştür (96). Correa ve ark. tarafından 6 yıl takip edilen bir araştırmada, 976 hastada 8 ayrı tedavi rejimi (HP eradikasyonu tedavisi, vitamin preparatları, kombinasyonlar, plasebo vs.) uygulanmış, 631 hasta takibi tamamlamıştır. HP eradikasyon tedavisi alan 79 hastada, plasebo grubuna göre İM'de orta derecede gerileme (%15) görülmüştür. Ancak, β karoten veya askorbik asit verilen grupta da İM'de benzer düzeltilmeler görülmüştür (%20,%19). Anti-HP tedavi, vitamin kombinasyonlarında ekstra yarar görülmemiştir. İM'nin progresyonu, plasebo grubunda %23 iken, HP tedavisi alan grupta %17 saptanmıştır (77). Çin'de yapılan bir başka çalışmada, 587 HP (+) hasta, plasebo ve HP eradikasyon tedavisi alanlar olarak randomize edilmiştir. Bir yıllık takipte, her iki grupta İM'de düzeltilme olması açısından anlamlı fark görülmemiş. Bunun yanı sıra, devam eden HP enfeksiyonu durumunda İM'de belirgin ilerleme görülmüş. Bu hastaların 5 yıllık takiplerinde ise, HP eradikasyonunun persistan enfeksiyonu olanlara göre İM'nin ilerlemesini belirgin olarak azalttığı görülmüş, gastrik atrofi de gerileme gözlenmiştir (97). Küçük, randomize bir çalışmada, HP eradikasyonu sonrası 6 ay verilen askorbik asitin, plasebo verilen gruba göre İM'de belirgin düzeltme yaptığı görülmüştür (98). HP eradikasyonu ve vitamin desteğinin yanı sıra NSAİ ilaçlar ve aspirin, korunmada önemli görülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, NSAİ kullanımının mide kanseri riskini azalttığı görülmüş ancak gastrik toksisitesinden dolayı klinik kullanımı uygun görülmemiştir (99). HP, intestinal metaplazi alanlarında saptanmayabilir çünkü intestinal mukozaya yerleşmez. Yaygın intestinal metaplazide eradikasyonu saptamak güçtür, çünkü midede çok az mikroorganizma vardır. Ancak, inkomplet intestinal metaplazide HP'nin yapışık olduğu gösterilmiştir (100).

2.3.3.2. İntestinal Metaplazili Hastalarda Düzenli Endoskopik Biyopsi Takibi Yapılmalı Mıdır?

Gastrik İM'de, Barret özofagusunda ve kolon adenomunda olduğu gibi takipte belirgin bir periyot yoktur. Herhangi bir takip programının potansiyel yararı henüz kanıtlanmamıştır. Coğrafik bölgelere göre gastrik kanser insidansındaki farklılık, olayı daha zor duruma sokmaktadır. Bunların yanı sıra, gastrik İM'nin endoskopik olarak tanınması, premalign özofagiyal lezyonların ve kolon lezyonlarının tanınmasından daha zordur. Metilen mavisi veya indigokarmin kullanılarak yapılan kromoendoskopide bile bu durum güçlük arzeder. İngiltere'de yapılan bir araştırmada, yıllık endoskopik takiple yeni gelişen gastrik kanserleri erken dönemde yakalayabilmek mümkün olabilmektedir. Beş yıllık sürede, yıllık takiple saptanan gastrik kanser oranı, "open access" endoskopi ile saptanandan oldukça yüksek bulunmuştur (78). Ancak, sorun hala çözülebilmemiş değildir. Atrofi ile birlikte olan intestinal metaplazi, genç hastalar ya da ailesinde gastrik kanser öyküsü olanlarda biyopsi ile yıllık takip özellikle önerilmektedir (76,86). Gastrik kardiyada görülen intestinal metaplazi, genel olarak intestinal metaplazinin bir parçası olabileceği gibi selektif de olabilir. HP veya gastroözefageal reflü hastalığına (GÖRH) bağlı olarak gelişebilir. GÖRH'lerin %30'unda Barret özefagusu olmaksızın kardiyada intestinal metaplazi vardır. Görülebilir bir Barret lezyonu yoksa, GÖRH'de kardiyak intestinal metaplazi açısından rutin biyopsi yapmaya gerek yoktur.

2.3.4. Displazi

Displazi, bir intraepitelyal neoplazidir. Gastrik adenokarsinomun prekürsör lezyonudur ve Correa kaskadında kanserden hemen önceki lezyondur.

Correa kaskadı:

HP → kronik gastrit → atrofik gastrit → intestinal metaplazi → displazi → kanser

şeklinde tanımlanmaktadır (101). Displazi sıklıkla intestinal metaplazi zemininde (özellikle inkomplet tip) gelişmekle birlikte normal görünümlü mukozadan da gelişebilir (102). Batı dünyasında gastrik displazi prevalansı %0.5-3.75 arasında iken Kolombiya ve Çin gibi yüksek riskli bölgelerde %9-20 arasındadır (103). Atrofik gastrit, ülser ya da gastrektomi sonrasında displazi prevalansı %4-30 arasındadır, pernisiyöz anemide %40'lara kadar ulaşır (104). Gastrik epitelyal displazi erkeklerde kadınlardan daha çok görülür, genelde 6-7. dekatta görülmekle birlikte 21 yaşında bir hastada da rapor edilmiştir (105). Yüksek dereceli displazili

hastalar, düşük dereceli displazili hastalardan daha yaşlı, ancak yüksek dereceli displazili hastalarla adenokanserli hastalar arasında yaş farkı bulunmamıştır (105). Yapılan bir çalışmada, 60 yaş üstü, erkek cinsiyet ve ciddi atrofik gastrit varlığı displaziye ilerlemede risk faktörü olarak bulunmuştur (106). Displazi sıklıkla küçük kurvaturda, özellikle antrum ve angulusta bulunur. Bu dağılım, kronik gastrit ve intestinal metaplazinin en sık görüldüğü yerlere uymaktadır. Displazinin en az rastlandığı yer ise, büyük kurvaturdur (107). Displazide çeşitli endoskopik görünümeler tanımlanmıştır. En sık birlikte olduğu lezyon, gastrik ülserdir (%55) (105). Diğer sık rastlanan lezyonlar, atrofik gastrit ve poliptir. Bunun yanı sıra mukozal skar, irregüler mukoza, plak şeklinde görünümeler de rapor edilmiştir (108). Ayrıca normal görünümlü mukozada da %7- 8 oranında displaziye rastlanabilmektedir (109).

2.3.4.1. Displazinin Sınıflandırılması

Displazinin sınıflandırılmasında ilk kez 1980 yılında Morson ve ark. hafif, orta ve ağır displazi kavramını getirmişlerdir ki bu sınıflama, Dünya Sağlık Örgütü'nce de kabul görmüştür (110). Displazinin derecesi arttıkça nükleus daha büyük, irregüler ve belirgin nükleoluslu olmaktadır. Nükleostoplazmik oran ve mitotik aktivite artmakta, hücresel tabakalanma ve polarite kaybı gelişmektedir. Bu sınıflamaya göre yapılan çalışmalarda, hafif displazide %60 gerileme, %30 persistans ve %10 oranında progresyon gözlenmiştir. Hafif displazi nadiren invazif karsinomaya ilerlemiştir ki bu oran, ortalama %5 olarak bulunmuştur. Orta displazide, gerileme %50-60, persistans %25, progresyon %20 bulunmuş, invazif karsinomaya ilerleme %14 saptanmış. Ağır displazide ise gerileme %20, persistans %6, invazif karsinomaya ilerleme ortalama %70-81 olarak bulunmuştur (103). Bascunana ve ark.nın yaptıkları çalışmada, 59 displazili hasta takip edilmiş (24 hafif, 18 orta, 17 ağır displazi), takip süreleri 1 ay ile 13 yıl arasında imiş, hafif ve orta displaziler genelde stabil kalıyor ya da geriliyor iken, ağır displazinin karsinomaya ilerlemede yüksek risk taşıdığı görülmüş, ağır displazi ile karsinom gelişimi arasındaki süre oldukça kısa bulunmuştur (111). Yapılan bir başka çalışmada, displazili 99 hasta 3 ay-5 yıl süre ile takip edilmiş (73 hafif, 16 orta, 10 ağır), hafif displazili olguların %74'ünde gerileme, %19'unda persistans ve %7'sinde ilerleme görülmüş, 4 hastada invazif karsinom gelişmiş, orta displazili olguların %31'inde hafif displaziye gerileme, % 56'sında bir daha saptanamamış, %13'ü karsinomaya ilerlemiştir. Her iki lezyon da, çoğunlukla stabil kalmış veya gerilemiştir. Ancak, çok yavaş karsinomaya ilerleme olmuş ve hafif displazili olgulara yıllık endoskopi kontrolü, orta displazili hastalara yakın takip önerilmiştir. Ağır displazili olguların %20'si kaybolmuş, %19'u orta dereceli displaziye gerilemiş, %10'u devam etmiş ve %60'ı karsinomaya ilerlemiştir. Karsinomaya

ilerleyen olguların %50'sinde 3 ay içinde karsinoma saptanmıştır. Bu grup displazi, karsinom için yüksek risk taşıdığından tekrarlayan biyopsilerde tanının doğrulanması durumunda gastrektomi önerilmiştir (105). Başka bir araştırmada orta ve ağır displazinin erken mide kanseri ile birlikteliği sırasıyla %40 ve %100 iken, invazif adenokarsinom ile birlikteliği %5 ve %80 olarak bulunmuştur (103). P53 ekspresyonu hafif ve orta displazide bulunmamışken, ağır displazide %20, invazif kanserde %61 olarak bulunmuştur (112). Rugge ve ark. orta displazinin karsinomaya ilerlemesinin önemli oranda olduğunu kabul ederek, bunu da ağır displaziye dahil etmişler ve displazileri düşük dereceli displazi ve yüksek dereceli displazi olarak ikiye ayırmışlardır (106). Bu ikili sınıflamanın kullanıldığı çalışmalarda düşük dereceli displazide gerileme %38-75, persistans %19-50, progresyon %0-15 olarak bulunmuşken, yüksek dereceli displazide gerileme %16, persistans %14-58, invazif karsinom ise %25-85 oranında bulunmuştur. Yüksek dereceli displazi varlığında, olguların çoğunda beraberinde invazif karsinom bulunmuş veya 3 ay içinde gelişmiştir. Bu olguların çoğu, ilk tespitite ülser lezyonlar şeklinde görülmüşlerdir (103). Reaktif atipi ile düşük dereceli displazi arasında ve yüksek dereceli displazi ile invazif karsinomlar arasında bazı anlaşmazlıklar gözlenmiştir. Bazı patoloğlara göre, karsinom demek için stromaya invazyon gerekiyorken, Japon patoloğlara göre nükleer görünümün daha önemli olması nedeniyle, displazinin sınıflandırılmasında uluslararası bir uzlaşma amacıyla 1998 yılında İtalya ve Avusturya'da uzlaşma toplantıları düzenlenmiştir. Bu toplantılar sonucunda, Padova ve Viyana kriterleri deklare edilmiştir (103,113). Her iki sınıflamada 5 alt grup oluşturulmuş, ancak Padova sınıflamasında yüksek dereceli displazi ve düşük dereceli displazi üçüncü grupta yer alırken, Viyana sınıflamasında düşük dereceli displazi üçüncü grupta, yüksek dereceli displazi ise dördüncü grupta yer almıştır. Padova sınıflaması aşağıdaki gibidir.

PADOVA SINIFLAMASI

1.Displazi yok

1.0 Normal

1.1 Reaktif foveolar hiperplazi

1.2 İntestinal metaplazi

1.2.1 Komplet intestinal metaplazi

1.2.2 İnkompert intestinal metaplazi

2. Kesin olmayan displazi

2.1 Foveolar hiperplazi

2.2 Hiperproliferatif intestinal metaplazi

3. Noninvazif neoplazi

3.1 Düşük dereceli displazi

3.2 Yüksek dereceli displazi

4. İnvazif karsinom şüphesi

5. İnvazif adenokarsinom

Kesin olmayan displazi, displazi yönüyle kesin ayrımı yapılamayan bir durumdur. Biyopsi materyalinin yetersiz olmasında ya da yapısal bozukluk ve nükleer atipi hiperproliferatif duruma bağlandığında bu durum söz konusudur. Hiperproliferatif duruma neden olabilecek HP ve NSAİ ilaçların eradikasyonu ve yeterli biyopsi ile bu sorun çözülebilir. Bu durumlarda atipik, tortiyöz glandüler yapılar, mukustan fakir epitel hücrelerince çevrelenir. Bu hücreler büyük, hiperkromatik, membranı kalınlaşmış ve belirgin nükleoluslara sahiptir. Noninvazif neoplazi, glandüler yapı içerisinde sınırlı neoplazidir. Lümen içine protrüze olursa adenom adını alır. Düşük dereceli displazi ve yüksek dereceli displazi olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Düşük dereceli displazide çok sayıda, küçük, yuvarlak glandüler yapılar vardır. Bu glandlar büyük, hiperkromatik çekirdeklerce oluşturulur. Nükleusta yalancı tabakalanma vardır. Müsin salgısı minimal ya da yoktur. Yüksek dereceli displazide, tübüler yapıda irregüler dallanma ve katlanmalar vardır. Polarite kaybının olduğu alanlar gözlenir. Çekirdek daha dolgun ve geniştir. İrregüler amfibolik nükleuslar vardır. Japonlara göre yüksek dereceli displazi endoskopik rezeksiyon, batı dünyasına göre ise gastrektomi endikasyonudur.

2.4. GASTRİK KANSERLER

Mide tümörleri malign ya da benign olabilir. Bu tümörler histopatolojik özelliklerine dayanılarak sınıflanabilir.

Mide malign tümörlerinin yaklaşık %90 kadarı adenokarsinomlardır. Non-Hodgkin lenfomalar ve leiomyosarkomlar geri kalan %10'luk dilimi oluşturur (29,39).

Adenokarsinomlar, Lauren sınıflamasına göre histolojik olarak 2 kategoriye ayrılır:

- 1- İntestinal tip (diferansiye): Gland benzeri tübüler yapılar oluşturan, koheziv neoplastik hücrelerden oluşur ve genellikle ülser olur.
- 2- Diffüz tip (indiferansiye): Hücre kohezyonu yoktur, mide duvarı belirgin bir kitle oluşturmaksızın infiltre olur ve kalınlaşır (29,39).

Mide kanserlerini intestinal ve diffüz olarak sınıflamak epidemiyoloji, etiyoloji, patogenezi ve klinik davranış bakımından farklılıklar göstermesi açısından önemlidir. Bu sınıflama, aynı zamanda cerrahi prosedürü de etkiler, özellikle tümörün rezeksiyonu gerektiğinde cerrahi sınırlarda güvenlik marjını belirlemek için gereklidir (39). İntestinal tip, erkeklerde ve daha yaşlı gruplarda daha sıkken, diffüz karsinomlar genç yaş gruplarında daha sıktır. Kadın ve erkekte görülme oranı eşittir (29). İntestinal tip mide kanserlerinin % 60-80'i antrum küçük kurvaturda gelişir (37). Mide kanserleri sıklıkla radyoterapi ve kemoterapiye dirençlidir. Aslında, cerrahi tedavi küratif potansiyeli olan tek tedavidir. Ancak çoğu batı ülkesinde, mide kanseri cerrahinin sadece palyatif olduğu ileri evrede saptanmaktadır. Günümüzde bu hastalığın insidansını ve mortalitesini azaltmanın yolu, birincil ve ikincil önlemlerdir. Bununla birlikte başarılı olmanın yolu, etiyolojik faktörlerin ve gastrik karsinogenezdeki genetik mekanizmaların bilinmesidir (27).

2.4.1. Epidemiyoloji

Mide kanseri insidansı coğrafik değişimler göstermekle beraber dünya genelinde halen önemli bir sağlık sorunudur ve ölüme neden olan kanserler arasında üçüncü sırada yer almaktadır (46). Bazı ülkelerde hala 1. sıradaki yerini korumakta ve insidansı ülkeler arasında değişiklik göstermektedir (23). Özellikle düşük ve yüksek risk bölgelerinde görülme oranları arasında 10-20 kata kadar fark bildirilmiştir (22). Yüksek riskli bölgeler içinde Batı Asya, Güney Amerika ve Batı Avrupa yer alırken, düşük riskli bölgeler Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, çoğu Afrika ülkesi ve Güney Batı Asya'dır. Asya ülkelerinde yüksek insidans ve mortalite oranlarıyla gözlenen mide kanserlerinde diyetle ilgili faktörlerin, özellikle tuzlu ve nitratlı besin tüketiminin birincil sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yüksek oranda tuz tüketimi, midede irritasyona ve sonuçta atrofik gastrit gelişimine yol açmaktadır. Tuz, aynı zamanda aşırı hücre replikasyonuna yol açmakta ve nitratlı besinlerin mutajenitesini artırmaktadır (38,39). İntestinal tip adenokarsinomlar daha çok yüksek riskli bölgelerde görülürken, diffüz tip adenokarsinomlar düşük risk bölgelerinde daha sıktır. Son birkaç dekada mide karsinomunda azalma, hemen hemen bütünüyle intestinal tip karsinom insidansındaki

azalmaya bağı olmuştur. Bunun yanısıra diffüz tipin insidansı değişmemiştir (22,29). Mide kanseri 30 yaşından daha genç hastalarda nadirdir. 5. dekada sık ortaya çıkmakla birlikte yaşla sıklığı artar. 50 yaş sonrası görülme sıklığı erkeklerde 2 kat fazla iken, daha genç yaş grubunda kadın/erkek oranı eşittir (22).

2.4.2. Etiyopatogenez

Mide kanseri, kardiada gelişebileceği gibi daha distalde de gelişebilir. Epidemiyolojik veriler, bu iki tip kanserin hem etiyolojik faktörler hem de olası patogenezler açısından farklı olduğunu göstermektedir. Kardia kanseri gastroözofageal reflü ile yakın ilişkilirken, kardia dışı kanserler birbiriyle etkileşim içindeki çeşitli faktörlerin (diyet, çevresel faktörler, bireysel faktörler, genetik yatkınlık gibi) sonucudur (40). Aşağıda sözü edilen faktörler daha çok kardia dışı kanserleri ilgilendirmektedir.

2.4.2.1. Çevresel Faktörler

2.4.2.1.1. Helikobakter Piloni ile Enfeksiyon

HP bakterisi, gastrik karsinogeneze en önemli etiyolojik role sahiptir ve Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında, HP'nin özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde karsinojen bir bakteri olduğunu kabul etmiştir. Bazı prospektif çalışmalarda, HP ile kronik enfekte olan bireylerde mide karsinomu riskinin 2–6 kat arttığı gösterilmiştir (27,30,34). HP primer olarak çocukluk çağında kazanılmış ve hayat boyu devam eden kronik gastrit ile ilişkilendirilmiştir (24). Bakteriyel enfeksiyon, multifokal atrofik gastrit, İM, displazi ve karsinom ile takiplenmiş kronik gastritlere neden olur (38,45). Bununla birlikte, mide karsinomu HP ile enfekte olan kişilerin az bir kısmında gelişir. Bu durum HP'nin patojenitesine, çevresel faktörlere, konağın yatkınlığına ve bunlar arasındaki ilişkiye bağlıdır (26,27). HP'ye karşı gelişen immun cevap inflamatuvar mediatörlerin kompleks bir ağını kapsar. Bunlar IL-8 gibi kemokinler; IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler ve IL-10 gibi immünsüpresif peptitlerdir (39). Böylece mukozada polimorfonükleer lökositler, makrofajlar, T lenfositler ve B lenfositlerin infiltrasyonu ile giden inflamatuvar cevap ortaya çıkar. HP tarafından indüklenen CD11a/CD18 ve CD11b/CD18 lenfositleri ICAM-1 (intersellüler adezyon molekülü) ile birleşir ve enfeksiyon alanına nötrofillerin göçüne ve yüzey epiteline

yapışmasına neden olur. Lamina propriaya infiltrate olan inflamatuvar hücreler süperoksit ve hidroksil iyonları gibi reaktif oksijen radikallerinin (ROR) salınımına yol açar. ROR, mide epitelinde oksidatif stresi artırır (40). HP ile kronik enfeksiyonun epitel hücre replikasyon artışı, hücre ölüm oranının artışı (apoptoz) ve oksidanların üretimini de içeren hücre siklus değişikliklerine yol açtığına inanılmaktadır. Bu durum, antioksidan savunmaların tükenmesiyle birleşip DNA mutajenite olasılığını artırarak karsinogenezi etkiler. Ayrıca diğer HP zincirleriyle karşılaştırıldığında Cag A virülans faktörü, HP'ye karşı artmış antikor yanıtı ile ilişkilidir (22,29,39). Cag A geni pozitif HP enfeksiyonu , artmış atrofi ve İM prevalansı ve yoğunluğu, buna ek olarak artmış gastrit derecesi ile ilişkilidir. Bu da, artmış mide adenokarsinomu riski için iyi bir parametre olabilir (32,33,39). Konağa ait genlerde IL-1b polimorfizminin saptanması da, HP ile enfekte kişilerde artmış karsinom riskiyle ilişkilidir (40).

2.4.2.1.2. Diyet

Beslenme ile mide kanseri arasında direkt ve önemli bir ilişki vardır. Belirli yemek pişirme yöntemleri, gastrik karsinomun yüksek riski ile ilişkilendirilmiştir. Soğutmanın yokluğu, korunmuş, tutsülenmiş, konserve ve tuzlanmış gıdaların tüketimi, nitratlarla kontaminasyon, taze meyve ve sebzelerin yokluğu yüksek risk alanlarında yaygın konulardır. Karşılık olarak yeşil, lifli sebzelerin alımı ve askorbat (vit C), alfatokoferol (vit E), beta karoten ve selenyum içeren turuncgillerin tüketiminin antioksidan özelliklerinden dolayı gastrik kanser riskini azalttığını gösterilmiştir (28,29).

2.4.2.1.3. İyonize Radyasyon

Bazı araştırmalar, iyonize radyasyonun gastrik kanser riskini 2–4 kat arttırdığını vurgulamıştır (29). Ancak bu risk, radyologlar ve radyoloji teknisyenleri için gösterilememiştir. Çünkü , Japonya'da atom bombasından kurtulan ve terapötik olarak maruz kalanlara kıyasla karşılaştıkları dozlar oldukça düşüktür. (39,40).

2.4.2.1.4. Alkol Kullanımı

Gastrik kansere yakalanma riskinin alkol içenlerde, içmeyenlere göre 2 kat fazla olduğu söylenmiştir (29).

2.4.2.1.5. Pernisiyöz Anemi

4517 pernisiyöz anemi vakasının 20 yıllık takibinde, gastrik kanser riskinin 3 kat arttığı bulunmuştur (29).

2.4.2.1.6. Sigara Kullanımı

Sigara içimi ile ilgili veriler çelişkilidir. Bir kısım araştırmacılar, sigaranın mide kanserini arttırdığını ve bunun doza bağlı olduğunu, bir kısım araştırmacılar dozla ilgisi olmadığını belirtirken yine bazı araştırmacılar da, sigara ile mide kanseri arasında ilişki olmadığını belirtmektedirler (29).

2.4.2.1.7. Parsiyel Gastrektomi

Uzun süreli takiplerde parsiyel gastrektomiden 15–20 yıl veya daha sonrasında artmış mide kanseri riski saptanmıştır (29,35).

2.4.2.1.8. Sosyoekonomik Durum

Midede kanser gelişme riski, düşük sosyoekonomik düzeye sahip ülkelerde, gelişmiş ülkelere göre daha fazladır (29).

2.4.2.2. Kişisel Faktörler

2.4.2.2.1. A Kan Grubu

A kan grubuna sahip olan kişilerde, diğer kan gruplarına sahip kişilere göre mide kanser riski daha yüksektir. A kan grubu özellikle, diffüz tip mide kanseri ile ilişkilidir (39,40).

2.4.2.2.2. Pozitif Aile Hikayesi

Pozitif aile hikayesi de, predispozan bir faktördür (40). Zanghieri ve arkadaşları, ailesinde mide kanseri olanlarda 3 kat artmış riskten bahsetmişlerdir (41).

2.4.2.2.3. Genetik faktörler

Moleküler genetik çalışmalar, karsinogenezin çok basamaklı yolağında ve tümör gelişiminde genetik değişimlerin rolü hakkında ipuçları sunmuştur. Onkogenlerin etkisi, mutasyon yoluyla tümör baskılayıcı genlerin etkisizleştirilmesi, tümör baskılayıcı genleri taşıyan kromozomlarda heterojenite kaybı ve DNA replikasyonunda hataların oluşması (özellikle basit tekrarlayan sekanslarda) gastrik malignite bağlamında tartışılmıştır (39). P53 mutasyonu,

p16 kaybı ve hipermetilasyonu, APC (adenomatosis polyposis coli), RB1 (retinoblastoma) ve DCC (deleted in colorectal carcinomas) gibi tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, cyclinD1 ve c-met gibi bazı onkogenlerin overekspresyonu, EGF, TGF, c-erbB2 gibi büyüme faktörlerinin overekspresyonu, E-cadherin, alfa-katenin kaybı ve β -katenin ekspresyonu, 1p, 5q, 7q, 12q, 13q, 17p, 18q ve y gibi kromozomlardaki heterojenite kaybının gastrik karsinogenezde rolü olduğu düşünülmektedir (31,42-44).

2.5. PEPTİK ÜLSER

Peptik ülser (PÜ), asit ve pepsinin zararlı etkisi ile mide ve duodenum mukozasında oluşan, muskularis mukozayı geçen, sınırları belirli doku kaybıdır.

HP'nin kültüre edildiği 1983 yılından beri, PÜ ile ilgili bilgilerde ve tedavisinde büyük değişiklikler olmuştur. PÜ nedenleri arasında HP infeksiyonu, aspirin ve NSAİİ kullanımı birinci sırada gelmektedir. Yanık, ağır operasyonlar gibi büyük travmalar (stres ülserleri), Zollinger Ellison sendromu, mastositozis ve antral G hücre hiperplazisi diğer PÜ nedenleridir (182-184).

2.5.1. Ülser Lokalizasyonları

Peptik ülser, en sık duodenumda gözlenir. Bu ülserlerin %95'i bulbustadır ve %90'ı proksimal 3 cm içerisinde bulunur. Çapı çoğu zaman 1 cm'den küçüktür, bazen 3-6 cm arasında dev ülserler gözlenebilir. Duodenum ikinci kıtasında papillanın altında lokalize bir ülser varlığında, Zollinger Ellison sendromu düşünülmelidir. İkinci sıklıkta mide ülserleri (MÜ) gözlenir, bunlar proksimal veya distal yerleşimli olabilirler. PÜ; pilor kanalında, kardiya veya hiatal herni poşu içinde, özofagusta (Barrett ülseri) oluşabilir (182).

2.5.2. Etiyopatogenez

Normal midede asit ve pepsinin (agresif faktörler) zararlı etkisi ile, koruyucu faktörler (defansif faktörler: mukus, bikarbonat sekresyonu, mide epitel hücrelerinin bütünlüğü, yenilenmesi ve kanlanması) arasında denge vardır. Bu denge, agresif faktörler lehine bozulduğunda ülser oluşur (182-184). Son yıllarda kaydedilen gelişmelere rağmen bugün hala ülser patogenezinde açıklanamamış sorular bulunmaktadır.

2.5.2.1. Helikobakter Piloni ve Peptik Ülser İlişkisi

Bu bakteri, antrumda veya tüm midede kronik aktif gastrite neden olur ve tedavi edilmedikçe de hayat boyu sürüp gider.

24 çalışmanın sonuçlarını değerlendiren bir meta-analizde, duodenum ülserli olguların %94'ünün, mide ülserli olguların %84'ünün antral biyopsi örneklerinde HP gastriti bulunmuştur (185). Bu birliktelik, PÜ ve HP ilişkisini destekleyen verilerden biri olarak kabul edilebilir. Asemptomatik olgularla yapılan 10 yıllık prospektif bir çalışmada, 133 HP(-) ve gastriti olmayan kişiden 1'inde PÜ gelişirken ($< \%1$), HP gastritli 321 olgunun 34'ünde (%11) PÜ gözlenmiştir (186).

Ancak, HP ve PÜ ilişkisini destekleyen en kuvvetli kanıt, bakterinin eradikasyonundan sonra PÜ seyrinin değişmesi ve tekrarının anlamlı olarak çok azalmasıdır. Bir meta-analizde, 686 duodenum ülserli (DÜ) olgunun sonuçları değerlendirilmiş, 1. yıl rekürrens oranları HP (+) kalanlarda %69-72, negatifleşenlerde %4-9 olarak bulunmuştur. İkiyüzdört mide ülserli olguda ise bu oranların %49-69 ile %1-10 olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde, kanama gibi hayati önemi olan ve en sık rastlanan komplikasyon da, eradikasyonla anlamlı olarak azalmaktadır (182-184,187,188).

Bakterinin tanınmasından çok uzun yıllar önce, ülserli hastalarda gastritin varlığı saptanmıştır. Ülser tipleri ile gastrit şiddeti ve lokalizasyonu arasındaki ilişkiler araştırıldığında, DÜ'de gastritin daha çok antrumda, hafif veya orta şiddette olduğu anlaşılmıştır. Mide ülserinde ise, daha ağır (atrofi ve intestinal metaplazi) antrum gastritinin yanında hafif veya orta ağırlıkta korpus gastritinin olduğu anlaşılmıştır. Yine DÜ'de korpustaki gastrit, MÜ veya HP gastritli olgularla karşılaştırıldığında çok daha hafiftir. MÜ ve HP gastritli olgularda, korpustaki gastrit zaman içerisinde daha ağır gastrite dönüşürken, DÜ'lü olgularda bu ilerleme çok daha yavaş olmaktadır. DÜ'lü olgularda artmış asit sekresyonuna karşın, MÜ'lü olguların normal veya azalmış asit sekresyonları, korpus mukozasındaki bu değişikliklerle (fundik gland atrofisi, İM) açıklanmaktadır (182,189).

HP'nin dünya popülasyonunun yarısından fazlasını infekte etmesine rağmen, ancak küçük bir grupta ülser gelişmesini açıklamak amacı ile bakteriye ait virülans faktörleriyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Cag A ve Vac A pozitif suşlar daha virülandır, çalışmalarda bu suşlarla PÜ ilişkisi araştırıldığında, bu suşlar ülserli olgularda daha fazla oranda bulunmuş ise de;

ülseri bulunmayan atrofik gastritli, intestinal metaplazili olgularda da yine yüksek oranlar saptanmıştır (182).

Duodenit ve gastrik metaplazi (GM: intestinal epitelin gastrik tipte yüzey mukus hücreleri ile yer değiştirmesi), DÜ'lü olgularda fazla oranda ve yaygın bulunmuştur. GM, mide asit sekresyonunun arttığı Zollinger Ellison sendromlu hastalarda belirgindir. Ayrıca, deney hayvanlarında duodenum asit yükü artırılarak oluşturulmuştur. Bu nedenle, artmış duodenal asidifikasyonun da bir göstergesidir. HP, ancak mide mukozasında kolonize olabilen bir bakteridir, bağırsakta kolonize olamaz fakat GM'li duodenum mukozasını infekte eder. Sadece asit sekresyonunu azaltan tedavilerde GM azalır, birlikte HP eradikasyonu yapılınca bu daha belirgin hale geçer. DÜ'lü olgularda, ülser çevresinden alınan biyopsilerin değerlendirildiği çalışmaların büyük çoğunluğunda biyopsi sayısı arttıkça artan oranda GM ve birlikte HP varlığı saptanmıştır (182-184,190).

HP'nin postprandiyal gastrin sekresyonunu artırdığı ve bakterinin eradikasyonu ile bu değişikliğin normale döndüğü bakterinin tanımlandığı yıllarda gösterilmiştir. DÜ'lü olgularda, postprandiyal asit sekresyonu normal kişilere göre 3-5 saat arasında değişmek üzere artmış bulunmuştur. Bu etki, DÜ'lü hastalarda bozulmuş inhibisyon mekanizmasına bağlanmış ve bakterinin D hücreleri üzerine yaptığı etki ile açıklanmaya çalışılmıştır (182,191).

HP enfeksiyonunun, duodenal bikarbonat sekresyonunu azalttığı ve bakterinin eradikasyonu ile bu defektin düzeldiği gösterilmiştir (192).

Bu bilgilerin ışığında, HP'nin DÜ patogenezindeki rolü aşağıdaki hipoteze göre açıklanmaktadır. Antrumda belirgin HP gastriti (korpusta gastrit az, asit sekrete eden glandlar etkilenmemiş), postprandial gastrin ve ona bağlı olarak asit sekresyonunu artırmaktadır. Bu duodenum asidifikasyonuna neden olmakta ve burada GM alanları oluşmaktadır. HP, bu bölgelerde de kolonize olunca duodenit gelişmektedir. HP enfeksiyonu, koruyucu olan duodenal bikarbonat sekresyonunu azaltmaktadır. Bir yandan mukozanın inflamasyonu ile direncinin azalması, bir yandan da asit sekresyonunun artması ve duodenal bikarbonat sekresyonunun azalması ile ülser oluşmaktadır (182).

2.5.2.2. Aspirin ve NSAİ İlaç Kullanımı

Mukozal defansif faktörler olarak adlandırılan mukus ve bikarbonat sekresyonu, epitel hücrelerinin bütünlüğü, yenilenmesi ve kanlanması prostaglandinlerin rolü büyüktür.

Aspirin ve NSAİ ilaçlar, endojen prostaglandin sentezini inhibe ederek defansif faktörlerin azalmasına neden olurlar. Sonuç, asit sekresyonu normal veya azalmış bile olsa (MÜ’de olduğu gibi) agresif ve defansif faktörler arasındaki dengenin birinciler lehine bozulmasıdır. Bu ilaçlar, MÜ’lü olguların %15-25’inde ülser oluşumundan tek başına sorumludurlar (184).

2.5.2.3. Asit Sekresyonu

Ülser, mide suyunun asit ve peptik aktivitesi ile oluşur. En sık rastlanan iki formunda (DÜ ve MÜ), HP gastriti ve NSAİİ kullanımı ülser gelişmesine yardımcı olan faktörlerdir. “Asit yoksa ülser yok” terimi hala geçerliliğini korumaktadır. Bugün elimizde bulunan ve asit sekresyonunu başarılı bir şekilde azaltan ilaçlarla ülseri iyileştirmemizin nedeni de budur.

DÜ’lü olgularda, parietal hücre kütlelerini gösteren maksimal asit atımı normallere göre artmıştır. DÜ’lü olguların ancak 1/3’ünde bazal asit atımı artmıştır. Bunun yanında, postprandiyal asit sekresyonu miktarı artmış ve süresi de uzamıştır. Gastrinin parietal hücreler üzerinde trofik etkisi vardır. Serum gastrin seviyelerinde ve asit sekresyonundaki artışta HP infeksiyonunun rolü büyüktür (182,191). Stres (ağır yanık, hastalıklar, operasyonlar), Zollinger Ellison sendromu, mastositoz; ülser oluşumunda artmış asit sekresyonunun primer rolünü destekleyen hastalıklardır.

MÜ’lü olgularda, asit sekresyonu normal veya azalmıştır ama yine de aklorhidri söz konusu değildir. Burada da, ülser oluşumunda asit ve peptik aktivitenin rolü büyüktür. %10 MÜ’lü hastada, birlikte DÜ’de bulunur ve bunların asit sekresyonları DÜ’ye benzer. Normal veya azalmış asit sekresyonu olanlarda ülser oluşması, ya NSAİİ alımı veya HP infeksiyonu sonucu defansif faktörlerin azalmasıdır.

2.5.2.4. Gastroduodenal Motilite Değişiklikleri

DÜ’lü olgularda, mide boşalmasının daha hızlı olduğu ve bunun duodenum asidifikasyonunu artırdığı ileri sürülmektedir. MÜ’de mide boşalmasının azalması ve duodenal sıvının mideye regürjitasyonu söz konusudur (183).

2.5.2.5. Genetik

DÜ’nün ailevi ilişki gösterdiği bilinmektedir. DÜ’lü olgularda, %50’ye varan oranlarda aile hikayesi bulunmaktadır. Ayrıca, HLA B5 pozitifliği de bu hastalarda artmıştır. HP eradikasyonundan sonra gastrin seviyeleri normale dönmese rağmen asit sekresyonunun bir grupta hala yüksek devam etmesi bu olgularda, genetik bazda artmış parietal hücre kütleleri

varlığını düşündürmektedir (182-184). Ama , HP enfeksiyonu aile fertlerine bulaşabilir ve neden olduğu hipergastrineminin trofik etkisi ile artmış parietal hücre kütlelerinin eradikasyondan sonra geri dönmesi beklenemez.

2.5.2.6. Sigara

DÜ'lü olgularda, sigara kullanımı oranı artmıştır ve sigara içenlerde ülser tekrarı sıklığıdır. Sigara, pankreas bikarbonat sekresyonunu azaltarak duodenum asidifikasyonunu artırır (183).

2.5.2.7. Alkol

Alkol yüksek konsantrasyonda alındığında mukozal hasar, erozyon ve kanamalar yapar. Ama , PÜ ve alkol ilişkisi konusunda veri yoktur. Alkolün asit sekresyonu üzerine etkisi de tartışmalıdır (182).

2.5.2.8. Psikolojik Faktörler

Stres ve ülser ilişkisi konusunda yapılan pek çok çalışma birbirini tutmayan sonuçlar vermiştir. Klasik psikosomatik teoriye göre tanımlanan ülser kişiliği, artık pek geçerli görülmemektedir (182).

2.5.2.9. Diyet

Bazı gıdaların ve baharatların dispepsi yaptığı bilinmektedir. Bir çalışmada, diyetle esansiyel yağ asitlerinin eksikliği ile ülser ilişkisi kurulmaya çalışılmıştır. Kahve, asit sekresyonunu stimüle eden ve alt özofagus sfinkter tonüsünü azaltarak reflüye neden olan bir içecektir. Aşırı kahve alımının ülser riskini artırdığı konusunda bilgi bulunmamaktadır (182).

2.5.2.10. Kortikosteroidler

Kortikosteroid kullanımı ile ülser gelişme riskinin, NSAİİ'ler ile birlikte kullanıldıklarında daha fazla arttığı gösterilmiştir (182,193).

2.5.3. Epidemiyoloji

Erişkin gönüllülerde PÜ sıklığı, HP(+) olanlarda %1-6 arasında değişmektedir (endoskopik tanı). Bu veriler, HP(-) olanlardan 4-10 kat daha fazla bulunmuştur. Hayat boyunca, DÜ

oluşma olasılığı % 5-10 olarak bilinmektedir ve HP(+) olanlarda bu oran %10-20 arasındadır (182,194).

MÜ sıklığı konusunda fazla veri bulunmamaktadır. Bunun nedeni, asemptomatik olguların fazlalığıdır. Pratik hayatta DÜ, MÜ'ye göre belirgin fazla bulunurken, otopsi sonuçları ikisinin eşit oranda, hatta MÜ'nün biraz daha fazla olduğu şeklinde bilgiler vermektedir.

DÜ görülme yaşı, MÜ'ye göre 10-20 yıl daha erkendir. En sık DÜ gözlenme yaşı, batı popülasyonunun verilerini içeren kitaplarda 50'dir. DÜ'de, kadın erkek oranı daha önceki basımlarda erkekler lehine artmış verilirken son kitaplarda eşit olarak bildirilmektedir (184).

2.5.4. Klinik

DÜ, kronik tekrarlayan bir hastalıktır. Olguların %60'ı 1. yılda, %80-90'ı 2. yılda tekrarlar. Mide ülseri, tekrarı konusunda fazla veri olmamasına rağmen birkaç çalışmanın oranları DÜ'ye benzemektedir. MÜ, aynı yerde tekrarlayabilir (183,184).

Epigastrik ağrı, hem DÜ hem MÜ'de en sık rastlanan semptomdur. Her iki ülserde, bazı olgularda ağrı sağ (DÜ %7-17, MÜ%6) veya sol hipokondriumda (DÜ %3-5, MÜ %6) hissedilebilir (182).

DÜ ağrısının karakteristik özellikleri vardır. Yemeklerden 1.5-3 saat sonra başlar. Bu nedenle de, açlık ağrısı olarak tanımlanır. Birşeyler yiyince veya antiasit alınca geçer. Ağrı periyotlar halindedir, günlerce haftalarca veya aylarca sürebilir. Remisyon periyotları ise haftalarca veya yıllarca sürebilir, en azından ağrılı devrelerden daha uzundur. Epigastrik yanma, olguların %50'sine yakınında bulunabilir fakat bunun dışındaki dispeptik yakınmalar DÜ'lü olgularda MÜ'ye göre daha az sıklıktadır (182-184).

MÜ ağrısında gıdalar ağrıyı artırabilir ve antiasitle ağrının geçmesi her olguda bulunmayabilir. Anoreksiya, olguların yarısında vardır ve gıdalar ağrı oluşturuyorsa hasta zayıflar. Bulantı, kusma, geğirme, şişkinlik gibi dispeptik yakınmalar sıktır (182,183).

Pilor kanalı ülserlerinde, mide boşalma güçlüğü olur. Bu nedenle gıdalar ağrı oluşturabilir, kusma ön plana çıkabilir. Şişkinlik, erken doyma diğer yakınmalar arasındadır (182,183).

PÜ'lü olguların %10'u semptomsuz olabilir. Bu ülserler kanama, perforasyon gibi bir komplikasyonla veya otopsi ile ortaya çıkarlar. MÜ'de asemptomatik olgular daha fazladır (184).

En sık saptanan fizik muayene bulgusu epigastrik hassasiyettir. Sıklıkla ksifoid ile göbeği birleştiren çizginin ortasında veya biraz sağında hassasiyet alınabilir (183).

2.5.5. Tanı

PÜ tanısı için pratik uygulamada ilk tercih edilmesi gereken inceleme mide duodenum grafisi olmalıdır. Burada ülser krateri görülebilir. DÜ nişi %70-80 grafik olarak saptanabilir. Çift kontrast inceleme ile bu oran %90'a ulaşmaktadır.

DÜ hastalığının kronik, tekrarlayan seyri nedeni ile bulbus deformasyonu sıktır. Deforme bulbusta ülser nişinin radyolojik olarak gösterilmesi güç olabilir. Bazen de küçük ve yüzeysel ülserler radyolojik olarak saptanamazlar.

Radyolojik olarak DÜ nişi görüldüğünde endoskopik incelemeye gerek yoktur. HP durumu, invaziv olmayan testlerden biri ile araştırılmalıdır (182-184).

Endoskopik inceleme, deforme bulbus nedeni ile ülser nişinin saptanamadığı, hastanın yakınmalarına rağmen radyolojik olarak ülser bulunmayan ve gastrointestinal kanamalı hastalara yapılmalıdır. Endoskopik olarak DÜ saptanan olgularda, antral biyopsiler alınarak HP araştırılmalıdır.

Mide asid ölçümü artık uygulanmamaktadır. Zollinger Ellison şüphesi olanlarda yapılır; bazal asit atımı/maksimal asit atımı hesaplanır. Bu hastalarda serum gastrini bakılır. Ayrıca operasyon planlanan PÜ'lü olguların da serum gastrini ölçülmelidir (182).

Bazı mide kanserlerinin ülser şeklinde olması nedeni ile radyolojik olarak tanınmış bir MÜ'nün, endoskopik olarak incelenmesi ve çevresinden alınan multipl biyopsilerle histopatolojik ayırıcı tanısının mutlaka yapılması gerekir. Ülserin bir kütlenin içerisinde olması, çevresinde kesintili veya nodüler pililerin bulunması, çapının 3 cm'den büyük olması radyolojik malignite kriterleridir. Ancak, radyolojik olarak benign düşünülen ve endoskopik biyopsilerde veya operasyonda malignite saptanan mide ülseri oranı, %1-8 arasındadır. Endoskopik inceleme sırasında 6-8 biyopsi alınmalıdır ve özellikle de jumbo biyopsi forsepsi kullanılmalıdır. Sitoloji için fırçalama yöntemi eklenebilir. Radyoloji, endoskopi ve histoloji kombinasyonu ile malign-benign mide ülser ayırıcı tanısı %97 oranında doğru olarak yapılabilir. Endoskopik inceleme sırasında ayrıca antrumdan da HP için örnekler alınmalıdır. MÜ'de tedavi sonu ülserin iyileşme kontrolü endoskopik olarak yapılmalıdır (182-184).

2.5.6. Ülser Komplikasyonları

2.5.6.1. Medikal Tedaviye Direnç

Etkili antisekretuar ilaçların bulunduğu günümüzde, HP eradikasyonu da yapılırca bu komplikasyon artık nadir olarak gündeme gelmektedir. Bu hastalarda Zollinger Ellison sendromu olasılığı mutlaka akla gelmeli ve araştırılmalıdır. Ayrıca Crohn hastalığı ve eozinofilik gastrit de göz ardı edilmemelidir (195).

2.5.6.2. Kanama

Ülserli olguların %15-20'sinde gözlenir. HP eradikasyonunun son yıllarda yaygın kullanımı ile artık NSAİİ kullanımına bağlı akut eroziv gastropatiye bağlı kanama oranları, PÜ kanamasının üzerine çıkmıştır (195).

PÜ'ye bağlı kanamalı olguların %80'inde kanama öncesi ülser semptomları bulunur (%20 asemptomatik). Kanamalı olguların 1/3'ü daha önce 1 kez, 1/10'u da birden fazla kanamıştır. Hastalar hematemez, melena veya ikisini birden tanımlarlar (195).

Hastanın 60 yaşın üzerinde olması, şokun gelişmiş olması, multipl transfüzyonun gerekli olması ve birlikte kardiyovasküler, pulmoner, hepatik veya malign bir hastalığın bulunması kötü prognoz göstergeleridir (195,196).

PÜ kanaması, olguların çoğunda kendiliğinden durur. %5'inde ise devam eder (194). Kanama tekrarı %20-25 olguda saptanır ve bunların %80-90'ında kanama tekrarı ilk 48 saat içerisinde olur. Kanamalı hastada endoskopik inceleme, hastanın hemodinamik stabilizasyonu sağlandıktan sonra en kısa zamanda yapılmalıdır. Hem tanı hem de tedavi olanağı verdiği için çok değerlidir. Ayrıca kanaması durmuş bir ülserin tekrar kanama olasılığı da endoskopik olarak değerlendirilebilir (vizibl vessel olması, yapışmış pıhtı, yüksek tekrar kanama riski olan endoskopik bulgulardır) (195,196).

2.5.6.3. Perforasyon

Ülser perforasyon insidansı, 7-10/100.000'dir. Erkeklerde daha sık gözlenir (196). Hasta, ani başlayan şiddetli karın ağrısı ile gelir. Hasta hareketsiz yatar, solunum yüzeyleşir. Karın muayenede hassastır ve adale spazmı nedeni ile tahta sertliği alır. Bazen tabloya şok da eşlik edebilir. Karaciğer matitesi kaybolur (195).

Hızla lökositoz gelişir, hafifçe artmış serum amilaz yüksekliği vardır. Tanı, ayakta veya sol dekübitus pozisyonunda çekilmiş grafide serbest havanın bulunması ile konur. %20 olguda serbest hava bulunamayabilir, bu durumda birkaç saat sonra ayakta düz grafi tekrarlanabilir veya gastrografin içirilerek üst gastrointestinal grafi çekilir (195).

2.5.6.4. Obstrüksiyon

Obstrüksiyon, %2 ülser hastasında gelişir. Bunların %90'ında, geçirilmiş veya o sırada var olan duodenal veya pilor kanal ülseri bulunur. Birinci grupta fibrozis, ikinci grupta ise ülser kenarındaki inflamatuvar ödem ve spazm obstrüksiyonun nedenleridir. Birlikte ülser bulunan grupta, intravenöz antisekretuar tedaviye, mide dekompresyonuna, sıvı, elektrolit ve asit baz düzenlenmesine hızlı bir şekilde cevap verebilir. Fibroza bağlı daralmalarda, cerrahi tedaviden önce antisekretuar tedavi ile balon dilatasyon uygulaması sonuç verebilir (195).

2.6. ALKALEN REFLÜ GASTRİTİ

Duodenumdaki safra, pankreas ve ince barsak sekresyonlarının mideye geri gelmesi (reflü) sonucu mide mukozasında oluşan zedelenmeye “Alkalen Reflü Gastriti” denilmektedir. Genelde, mide içerisinde bu sekresyonlar gözükmez. Bu alkalen içeriğin daha geriye, özofagusa kadar reflüsü ile alkalen reflü özofajit de gelişebilir. Duodenum içeriğinin mideye geri kaçışındaki en önemli etken, pilor fonksiyonlarının bozulmasıdır (197).

Yapılan araştırmalarda, mide ve özofagusa geri kaçan duodenum sıvısında safranin varlığının midede intestinal metaplazi gelişmesine, özofagusta ise özofagus kanseri gelişmesine yol açtığı görülmüştür (198).

2.6.1. Etiyoloji

Primer safra reflüsünün sebebi, tam olarak bilinmemekle beraber duodenogastrik antireflü mekanizmaların yetersizliği sonucu olduğu düşünülmektedir. Safra ve duodenal içeriğin pH'sı, mide sıvısına göre daha yüksek (asidite daha düşük) olduğu için alkalen reflü gastrit olarak da adlandırılmaktadır. Alkalen reflü gastrit tanısı koymak, bazen midesinde safra saptanan hastaların herhangi bir semptomu olmaması yüzünden sorunlu olabilmektedir. Midede safra varlığı direkt endoskopik olarak, Bilitec yöntemi veya sintigrafik olarak saptanabilmektedir. Ancak, bu yöntemlerle gastropatinin varlığı gösterilemez. Tanı için histopatolojik inceleme gereklidir (201-202).

2.6.2. Histopatoloji

Endoskopik olarak eritem, hiperemi, erozyon ve ülser görülebilmektedir. Histolojik olarak en sık bulgu foveolar hiperplazi ve glandın kistik dilatasyonu olmakla birlikte, kronik inflamasyon ve intestinal metaplazi de görülebilmektedir (199,200).

2.6.3. Tedavi

Tedavide proton pompa inhibitörlerinin (PPI), antiasitlerin ve sukralfatın faydalı olduğunu bildiren yayınlar vardır (203-205). Ursodeoksikolik asitin ve kolestiraminin etkisi, bazı soru işaretleri taşımaktadır (204,205). Medikal tedavi ilk tercih edilecek tedavidir. Cerrahi tedavi zorunlu hallerde yapılmalıdır. Seçilen yöntem, genellikle Roux en Y diversiyon operasyonudur (204). Tedavide PPI ve antiasitler kullanılmış, hem semptomatik ve hem de histopatolojik anormalliklerin düzeldiği görülmüştür. Ayrıca, endoskopik olarak safra reflüsünün azaldığı saptanmıştır. Sukralfat da bazı hastalarda başarı ile kullanılmıştır. Ursodeoksikolik asit ve kolestiramin de tedavide kullanılmakla birlikte etkileri net olarak belirlenememiştir. Tedaviye dirençli vakalarda, cerrahi diversiyon operasyonu yapılmaktadır.

2.7. TÜMÖR MARKERLARI

Tümör markerları kan, idrar veya vücut dokularında bulunan, bir veya daha fazla kanser türünün varlığıyla yükselebilen biyobelirteçlerdir. Her biri, belirli bir hastalık sürecini gösteren birçok farklı tümör markerı vardır ve bunlar, kanser varlığını tespit etmeye yardımcı olmak için onkolojide kullanılır. Yüksek bir tümör marker seviyesi kanseri gösterebilir; ancak, yükselmenin başka nedenleri de olabilir (yanlış pozitif değerler).

Tümör markerları, bir tümörün varlığına yanıt olarak doğrudan tümör hücresinden veya tümör hücresi olmayan diğer hücreler tarafından üretilir.

Mamografi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) taramaları ve tümör işaretleyici analizler kanserin evrelemesine ve tedavisine yardımcı olsa da, genellikle kesin tanı testleri değildir. Tanı, çoğunlukla biyopsi ile doğrulanır (141).

Kimyasal yapılarına göre tümör belirteçleri; proteinler, konjuge proteinler, peptitler ve karbonhidratlar olarak sınıflandırılabilir. Proteinler veya konjuge proteinler; enzimler, hormonlar veya protein fragmanları olabilir.

2.7.1. Kullanım Amaçları

1- Tümör belirteçleri, popülasyonda yaygın olan kanserlerin taraması amacı ile kullanılabilir. Başlangıçta, kanser türlerinin tümü veya çoğu için geniş tarama önerilmiştir, ancak bunun gerçekçi bir hedef olmadığı zamanla anlaşılmıştır. Belirli kanser türleri veya kanser bölgeleri için tarama yapılması belli bir özgülük ve duyarlılık seviyesi gerektirir. Örneğin, prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği, bazı ülkelerde prostat kanseri taraması için kullanılmaktadır.

2- Kanser tedavisi sonrası kanserden kurtulanların izlenmesi, tekrarlayan hastalığın saptanması amacı ile kullanılır. Örneğin; daha önce teratom için tedavi edilen bir çocukta yüksek alfa fetoprotein (AFP), endodermal sinüs tümörü nüksünü gösterir.

3- Spesifik tümör tiplerinin teşhisinde ve biyopsinin mümkün olmadığı durumlarda kullanılır.

4- Bir tümörün büyüklüğü ve agresifliği gibi özelliklerini belirlemek ve böylece uygun bir tedavi çizelgesinin oluşturulmasına yardımcı olmak amacı ile kullanılır.

5- Evrelemede kullanılır, hatta bazı tümör belirteçleri (prostat kanseri evrelemesinde PSA kullanılır) tümör evreleme prosedürlerine dahil edilmiştir.

6- Tedavi öncesi kullanıldığında, tedaviyi planlamak ve tedaviden sonra kullanıldığında prognozu belirlemeye yardımcı olmak için kullanılır.

7- Tedavinin etkisini doğrulamak, eğer tedavi etkisizse tedaviyi değiştirmek açısından yol gösterici olması amacı ile kullanılır.

8- Kişiselleştirilmiş tedavide, tedavinin tümörün tipi veya alt tipi için uygun olup olmadığını doğrulamak için kullanılır.

2.7.2. Ölçüm Tekniği

Tümör markerleri serumda, nadiren idrarda veya diğer vücut sıvılarında, genellikle immünolojik analizlerle belirlenir, ancak bazen enzim aktivitesinin belirlenmesi gibi diğer teknikler de kullanılabilir.

Birçok tetkik için farklı tahlil teknikleri mevcuttur. Farklı testlerden elde edilen sonuçlar, takip ve izlem için genellikle karşılaştırılamadığından aynı testin kullanılması önemlidir.

Örneğin, AFP için farklı teknolojilere dayanan birçok farklı ticari test kiti mevcuttur. Tümör markerlarının tekrar tekrar ölçülmesi gerekiyorsa, bazı klinik test laboratuvarları test sonuçlarının ve test edilen kişiye ait diğer verilerin bulunduğu bir seri monitörizasyonun olduğu özel bir raporlama mekanizması sağlar. Bu, kişi için benzersiz bir tanımlayıcı gerektirir. Bu amaçla, Amerika Birleşik Devletleri'nde Sosyal Güvenlik Numarası ve Bahreyn'de Sivil Kişisel Kayıt (CPR) sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (142).

Tümör marker ve diğer klinik testler için laboratuvarlar arası doğruluk testi, Avrupa'da rutindir ve Birleşik Devletler'de gelişmekte olan bir alandır (143).

2.7.3. Sık Kullanılan Tümör Markerlarının Listesi:

Tümör marker	İlişkili tümör tipleri
Alfa fetoprotein (AFP)	Germ hücreli tümör, hepatoselüler karsinom (144).
CA 15-3	Meme kanseri (145).
CA 27-29	Meme kanseri (146).
CA 19-9	Öncelikle, pankreas kanseri fakat aynı zamanda kolorektal kanser ve diğer gastrointestinal kanserler (147).
CA-125	Öncelikle, over kanseri (148) fakat aynı zamanda endometrial kanserde, fallop tüpü kanserlerinde, akciğer kanserinde, meme kanserinde ve gastrointestinal kanserlerde de yükselebilir (149). Endometriozis durumunda da yükselebilir (150).
Kalsitonin	Medüller tiroid kanseri (144).
Kalretinin	Mezotelyoma, sex kord-gonadal stromal tümör, adrenokortikal karsinom, sinovyal sarkom (144).
Karsinoembriyonik antijen (CEA)	Gastrointestinal kanser, serviks kanseri, akciğer kanseri, over kanseri, meme kanseri, üriner sistem kanserleri (144).

CD 34	Hemanjiyoperisitoma/soliter fibröz tümör, pleomorfik lipom, gastrointestinal stromal tümör, dermatofibrosarkom protuberans (144).
CD 99 MIC 2	Ewing sarkom, primitif nöroektodermal tümör, hemanjiyoperisitoma/soliter fibröz tümör, sinovyal sarkom, lenfoma, lösemi, sex kord-gonadal stromal tümör (144).
CD 117	Gastrointestinal stromal tümör, mastosistozis, seminom (144).
Kromogranin	Nöroendokrin tümör (144).
Kromozom 3, 7, 17 ve 9 p 21	Mesane kanseri (151).
Sitokeratinler (TPA, TPS, Cyfra 21-1)	Birçok tipte karsinoma, bazı tipte sarkomlar (144).
Desmin	Düz kas sarkomu, iskelet kası sarkomu, endometrial stromal sarkom (144).
Epitelyal membran antijen (EMA)	Birçok tipte karsinom, menenjiyom, bazı tipte sarkomlar (144).
Faktör VIII, CD 31 FL1	Vasküler sarkom (144).
Glial fibriler asidik protein (GFAP)	Glioma (astrositom, ependimom) (144).
Gros kistik hastalık sıvı proteini (GCDFP-15)	Meme kanseri, over kanseri, tükrük bezi kanserleri (144).

HMB-45	Melanom, perivasküler epiteloid hücreli tümör (örneğin; anjiyomiyolipom), berrak hücreli karsinom, adrenokortikal karsinom (144).
Human chorionic gonadotropin (HCG)	Gestasyonel trofoblastik hastalık, germ hücreli tümör, koryokarsinom (144).
İmmünglobulin	Lenfoma, lösemi (144).
İnhibin	Sex kord-gonadal stromal tümör, adrenokortikal karsinom, hemanjiyoblastom (144).
Keratin	Karsinom, bazı tipte sarkomlar (144).
Lenfosit markerlar	Lenfoma, lösemi (144).
MART-1 (Melan-A)	Melanom, steroid-üreten tümörler (adrenokortikal karsinom, gonadal tümör) (144).
Myo D1	Rabdomiyosarkom, küçük, yuvarlak, mavi hücreli tümörler (144).
Kas-spesifik aktin (MSA)	Miyosarkomlar (leiomyosarkom, rabdomiyosarkom) (144).
Nörofilament	Nöroendokrin tümör, akciğerin küçük hücreli karsinomu (144).
Nöron spesifik enolaz (NSE)	Nöroendokrin tümörler, akciğer küçük hücreli kanseri, meme kanseri (144).
Plasental alkalin fosfat (PLAP)	Seminom, disgerminom, embriyonel karsinom (144).
Prostat spesifik antijen (PSA)	Prostat kanseri (144).

PTPRC (CD45)	Lenfoma, lösemi, histiyositik sarkom (144).
S100 protein	Melanom, sarkom (nörosarkom, lipom, kondrosarkom), astrositom, gastrointestinal stromal tümör, tükürük bezi kanseri, bazı tipte adenokarsinomlar, histiyositik tümör (dendritik hücre, makrofaj) (144).
Düz kas aktin (SMA)	Gastrointestinal stromal tümör, leiomyosarkom, PEComa (144).
Sinaptofizin	Nöroendokrin tümör (144).
Timidin kinaz	Lenfoma, lösemi, akciğer kanseri, prostat kanseri (144).
Tiroglobülin (Tg)	Tiroid kanserlerinde post operatif belirteçtir (medüller tiroid kanseri hariç) (144).
Tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1)	Tiroid kanserlerinin bütün tipleri, akciğer kanseri (144).
Tümör M2-PK	Kolorektal kanser (152), meme kanseri (153,154), renal hücreli kanser (155,156), akciğer kanseri (157,158), pankreas kanseri (159), özefagus kanseri (160), mide kanseri (160), serviks kanseri (161), over kanseri (162).
Vimentin	Sarkom, renal hücreli karsinom, endometrium kanseri, akciğer kanseri, lenfoma, lösemi, melanom (144).

2.7.4. Hassasiyet ve Doğruluk:

Farklı analizler için gerekli hassasiyet ve doğruluk değişir, bazı analizler konsantrasyonda veya aktivitede küçük, orta değişiklikler gösterir; bu nedenle doğruluk ve hassasiyetin yüksek olmasını gerektirir. Bazı analizler, normal ve patolojik değerler arasında büyük farklar gösterdiğinden hassasiyet ve doğruluk düşük olabilir. Bu nedenle, belirli bir test için gereken

hassasiyet ve doğruluk, farklı teşhisler veya farklı kullanımlar için farklı olabilir. Bu, aynı zamanda belirli bir testte farklı tanı veya kullanımlar için etkin ve kullanışlı olan çalışma aralığını da etkiler. Her laboratuvar, kullanılan alet ve personel ile testlerin kesinliğini ve gerçekliğini doğrulamalıdır.

Kanca etkisi, yüksek miktarda olduğu halde bildirilen miktarın yanlış olarak düşük olmasına neden olan immünoanaliz kitlerinin bir eseridir. Farkedilmemiş kanca etkisi, bir tümörün tanınmasının gecikmesine neden olabilir (163). Kanca etkisi, seri dilüsyonlarla analiz yapılarak tespit edilebilir. Seri dilüsyonlarda rapor edilen tümör marker miktarları seyreltmeyle orantılıysa, kanca etkisi yoktur.

Diğer tanı testlerinde olduğu gibi, tümör belirteçlerinin kullanılabilirliklerini etkileyen birkaç test özelliği vardır.

Yanlış negatif sonuçlar; yani test sonucu güven vericidir ancak, kanser mevcuttur veya tekrarlamıştır veya ilerlemiştir. Yanlış pozitif sonuçlar; yani kanser yoktur ancak test sonucu tam tersini gösterir ve gereksiz tetkiklere ve kaygıya neden olur. İki veya daha fazla test yapılırsa ve testlerin kendi içlerinde benzer öngörücü değerlere sahip olmasıyla tahmin değeri artırılabilir.

Daha kesin sonuçlar verecek test kombinasyon örnekleri aşağıda verilmiştir (141).

Kolorektal : M2-PK, CEA, CA 19-9, CA-125

Meme : CEA, CA 15-3, cyfra 21-1

Over : CEA, CA 19-9, CA-125, AFP, beta HCG

Uterus : CEA, CA 19-9, CA-125, cyfra 21-1, SCC (squamous cell carcinoma) antijeni

Prostat : PSA (prostat spesifik antijen), free PSA ve oranları

Testis : AFP, beta HCG

Pankreas/Mide: CEA, CA 19-9, CA 72-4

Karaciğer : CEA, AFP

Özefagus : CEA, cyfra 21-1

Tiroid : CEA, NSE (neuron specific enolase)

Akciğer : CEA, CA 19-9, CA-125, NSE, cyfra 21-1

Mesane : CEA, cyfra 21-1, TPA (tissue polypeptide antigen)

2.8. KARBONHİDRAT ANTİJEN 19-9 (CA 19-9)

1981'de kolon kanseri ve pankreas kanseri olan hastaların serumunda CA 19-9 keşfedildi (117). Kısa bir süre sonra karakterize edildi ve öncelikle müsinler tarafından taşındığı bulundu (118). CA 19-9, Lewis A antijeninin siyalinlenmiş formudur. Hücrelerin yüzeyindeki O-glikanlara bağlı bir tetrasakkarittir. Hücresel tanıma süreçlerinde hayati rol oynar. Aynı zamanda, pankreas kanseri takibinde kullanılan bir tümör markerıdır (114).

2.8.1. Yapısı

CA 19-9, Lewis antijen A'nın siyalinlenmiş formudur. Neu5Ac α 2-3Gal β 1-3 [Fuca1-4] GlcNAc β sekansına sahip bir tetrasakkarittir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği rehberleri CA 19-9'un kanser, özellikle pankreas kanseri için bir tarama testi olarak kullanımından vazgeçilmesini önermektedir. Bunun nedeni, testin birçok durumda yanlış normal (yanlış negatif) veya hiç kanseri olmayan kişilerde anormal bir şekilde yükselmiş olabilmesidir (yanlış pozitif). CA 19-9'un ana kullanımı, bir pankreas tümöründen salgılanıp salgılanmadığını görmektir. Bu durumda, tümör tedavi edildiğinde seviyeler düşmelidir ve hastalık tekrarlırsa tekrar yükselebilir (115). Bu nedenle, nüks için bir belirteç olarak kullanımı yararlıdır.

2.8.2. Kullanım Kısıtlılığı

CA 19-9 kolorektal kanser, özofagus kanseri ve hepatosellüler karsinom gibi birçok gastrointestinal kanser türünde yükselebilir (114). Kanser dışında; pankreatit, siroz ve safra kanallarının hastalıklarında yüksek seviyelere ulaşabilir (114,116). Safra kanalı obstrüksiyonu olan kişilerde de yükselebilir (116). Lewis antijen A'ya (kırmızı kan hücrelerinde kan grubu antijeni) sahip olmayan hastalarda, CA 19-9 büyük tümörleri olanlarda bile herhangi bir hücre tarafından üretilmez (115,116). Bunun nedeni, Lewis antijen A'yı üretmek için gerekli olan fukozil transferaz enziminin eksikliğidir (115).

2.9. KARSİNOEMBRYONİK ANTİJEN (CEA)

CEA, hücre adezyonuna katılan bir dizi glikoproteini tanımlar. CEA, normalde fetal gelişim sırasında gastrointestinal dokuda üretilir, ancak CEA üretimi doğumdan önce durur. Sonuç olarak, CEA genellikle sağlıklı yetişkinlerin kanında çok düşük seviyelerde (yaklaşık 20 ng / mL) bulunur (122). Bununla birlikte, bazı kanser türlerinde serum seviyeleri yükselir, bu da klinik testlerde tümör belirteci olarak kullanılabileceği anlamına gelir. Yoğun sigara içenlerde de serum seviyeleri yükselebilir (123).

CEA, hücre yüzeyine sabitlenmiş, kolon karsinom hücrelerinin metastatik yayılımı için kritik olan L-selektin ve E-selektin ligandları olarak işlev gören glikozil fosfatidil inositol (GPI) glikoproteininin özelleşmiş siyalofukozile glikoformlarıdır (124,125). İmmünolojik olarak, arasında CD 66a, CD 66b, CD 66c, CD 66d, CD 66e, CD 66f proteinlerinin de bulunduğu, CD 66 farklılaşma kümesinin üyeleri olarak karakterize edilirler (126).

CEA, ilk olarak 1965 yılında Phil Gold ve Samuel O. Freedman tarafından insan kolon kanseri doku ekstratlarında tanımlanmıştır (121). 180-200 kDA ağırlığında, glikoprotein yapıda bir moleküldür. %50-60 oranında monomer karbonhidrat yapıdan oluşur (138,139). Genetik olarak 19. kromozomun uzun kolundan sentezlenir. Normalde, fetal bağırsak ve sağlıklı kolon mukozasından üretilir. Yarı ömrü, 3-11 gündür (140).

2.9.1. Tanısal Önemi

CEA kan testi, kanseri teşhis etmek için veya kanserin erken tespiti için bir tarama testi olarak güvenilir değildir (127). Çoğu kanser türü, CEA seviyesinde yüksekliğe neden olmaz (128). Kolorektal karsinomlu bireylerden alınan serum, genellikle sağlıklı bireylerden daha yüksek CEA düzeylerine sahiptir (yaklaşık 2.5 ug / L'nin üzerinde) (129). CEA ölçümü esas olarak kolorektal karsinom tedavisini izlemek, cerrahi rezeksiyon sonrası nüksleri tanımlamak, evrelemek veya yayılan kanseri lokalize etmek için kullanılır (130). CEA seviyeleri ayrıca mide karsinomu, pankreatik karsinom, akciğer karsinomu, meme karsinomu ve medüller tiroid karsinomunda ve ayrıca ülseratif kolit, pankreatit, siroz, KOAH, Crohn hastalığı, hipotiroidizm, sigara içiciliği gibi bazı neoplastik olmayan durumlarda da yükselebilir (131-133). Yüksek CEA düzeyleri, tümörün başarılı şekilde cerrahi olarak çıkarılmasından sonra normale dönmelidir, bu durumda kolorektal kanserlerin takibinde kullanılabilir (134).

CEA yükselmesinin birden fazla faktörden etkilendiği bilinmektedir. Tümör derecesine göre değişim tersine olur; iyi diferansiye tümörler daha fazla CEA salgırlar. CEA, lenf nodu ve uzak metastazlı tümörlerde, organla sınırlı tümörlere göre daha fazla yükselir ve bu nedenle doğrudan tümör evresine göre değişir. Sol taraflı tümörler, genel olarak sağ taraflı tümörlere göre daha yüksek CEA seviyelerine sahip olma eğilimindedir. Bağırsak tıkanıklığına neden olan tümörler, daha yüksek CEA seviyelerine neden olur. Anöploid tümörler, diploid tümörlerden daha fazla CEA üretir. CEA yıkımının birincil bölgesi karaciğer olduğundan, karaciğer fonksiyon bozukluğu CEA düzeylerini artırır (135).

CEA antikorları, ayrıca doku örneklerinde glikoproteini eksprese eden hücreleri tanımlamak için immünohistokimya yaygın olarak kullanılır. Yetişkinlerde CEA, öncelikle tümör hücrelerinde (bazıları malign, bazıları benign) sentezlenir, ancak özellikle kolon, akciğer, meme, mide veya pankreasta ortaya çıkan adenokarsinomlarla ilişkilidir.

Bu nedenle, benzer kanserleri ayırt etmek için kullanılabilir. Örneğin; akciğerin adenokarsinomu ve normalde CEA pozitif olmayan farklı bir akciğer kanseri türü olan mezotelyoma arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir.

CEA'ya karşı monoklonal antikorlar bazen çapraz reaktiviteye sahip olma eğiliminde olduğundan yanlış pozitif sonuç verebilirler. Bu yüzden yaygın olarak BerEp4, Wilms tümör 1 (WT1) ve Kalretinin gibi diğer immünohistokimya testleri ile birlikte kullanılır (136).

CEA ve ilgili genler, immünglobulin süper familyasına ait CEA ailesini oluşturur. İnsanlarda CEA ailesi, toplam 29 genden oluşur. Aşağıdakiler, karsinoembriyonik antijene bağlı hücre adezyon proteinlerini kodlayan insan genlerinin bir listesidir: CEACAM 1 (Carcino Embryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule 1), CEACAM 3, CEACAM 4, CEACAM 5, CEACAM 6, CEACAM 7, CEACAM 8, CEACAM 16, CEACAM 18, CEACAM 19, CEACAM 20, CEACAM 21 (137).

2.10. HEMOGRAM PARAMETRELERİ

Hemogram, dünyada yaygın olarak kullanılan birçok laboratuarda kolayca yapılabilen temel testlerden biridir. Hemogram parametreleri içerisindeki mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), red blood cell (RBC), red cell distribution width (RDW) gibi parametrelerin hastalıklarla ilişkisi birçok kez çalışılmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini belirlemek için, psikiyatrik hastalıklarda, hormonal hastalıklarda, kanser hastalıklarında ve bunun gibi birçok hastalıkta hemogram parametreleri incelenmiştir.

Literatürdeki bazı çalışmalarda yararı gösterilmişken bazı çalışmalarda ise yararı gösterilememiştir. Fakat yapılması ucuz ve kolay olduğu için hala bu konuyla ilgili çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir (237-240) .

2.11. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLR) VE TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI (PLR)

Vücutta sistemik inflamasyonu ölçmek için kullanılan çeşitli biyokimyasal ve hematolojik belirteçler mevcuttur. İnterlökinler, TNF- α , interferon gama (IFN- γ), C-reaktif protein (CRP) gibi sitokinler inflamatuvar süreci daha iyi gösterebilir. Ancak, bu inflamatuvar belirteçlerin kullanımıyla ilgili teknik zorluklar ve maliyetler, rutin klinik uygulamada kullanımlarını sınırlamaktadır. Bu belirteçlere alternatif olarak, NLR ve PLR tam kan sayımından hızlı ve ucuz bir şekilde elde edilebilir. Lökositler dolaşımdaki strese fizyolojik yanıt olarak nötrofil sayısında artışa ve lenfosit sayısında azalmaya neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı, enflamasyonun duyarlı bir belirleyicisi olarak kullanılır (164).

Sepsis hastaları ile yapılan bir çalışmada NLR yüksekliğinin, neden olan hastalığın şiddeti ve prognozu ile uyumlu olduğu vurgulanmıştır (165).

NLR daha önce kronik böbrek hastalığı, sistemik lupus eritematozus, aort stenozu ve koroner arter hastalığı olanlarda çalışılmış ve hastalığı olan grupta inflamasyon belirteci olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (166-169).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Haziran-Temmuz 2018 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'ne çeşitli dispeptik yakınmalarla başvuran, uygun hazırlık sonrası üst GİS endoskopi yapılan ve işlem ile eş zamanlı CA 19-9, CEA ve hemogram bakılmış olan 100 erkek ve 106 kadın hasta dahil edildi. Endoskopiler, Olympus EVIS EXER, GIF Q150 (seri no: 2205164) cihazıyla yapıldı. Endoskopik tanılar: normal gastrik mukoza, süperfisyal gastrit, alkalen reflü gastrit, gastrik erozyon ve gastrik ülser olarak gastroenteroloji uzman doktoru tarafından teşhis edilerek kaydedildi. Endoskopi sırasında hem antrumdan hem korpustan biyopsiler alındı. Biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi patoloji uzman doktoru tarafından yapıldı. HP varlığı histopatolojik olarak ortaya konuldu. Hastaların bakılmış olan hemogram sonuçları incelenerek Nötrofil / Lenfosit oranı (NLR) ile Trombosit / Lenfosit oranı (PLR) hesaplandı.

3.1. Dışlama Kriterleri

Çalışmamıza; 18 yaş altı olanlar, gebe veya emziren kadınlar, akut veya kronik pankreatiti, karaciğer sirozu, akut kolanjiti, obstrüktif sarılığı, inflamatuvar barsak hastalığı, aktif GİS kanaması, aktif veya geçirilmiş malignitesi, kontrolsüz diyabeti, kontrolsüz hipertansiyonu, romatizmal hastalığı, aktif enfeksiyonu, uzun süreli NSAİİ kullanımı, son 2 hafta içinde PPI (proton pompa inhibitörü), H₂ reseptör blokörü veya antibiyotik kullanımı, GİS obstrüksiyonu ve/veya perforasyonu olanlar, aktif sigara içicisi olanlar ve HP eradikasyon tedavisi almakta olan hastalar dahil edilmemiştir.

3.2. Dahil Etme Kriterleri

Gastroenteroloji polikliniğine epigastrik ağrı, karın şişkinliği, postprandiyal dolgunluk, erken doyma, geğirme, şişkinlik, mide ekşimesi, iştah kaybı, bulantı dahil olmak üzere üst GİS semptomları ile başvuran 18 yaş üstü hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.3. CEA Ölçüm Metodu

Serum CEA düzeyi, Abott Ticari Kit kullanarak, Abott Architect i2000SR (Abott Laboratories, Abott Park, IL, ABD) cihazında immünassay yöntemiyle ölçüldü. 0-3 ng/ml arası değerler normal kabul edildi.

3.4. CA 19-9 Ölçüm Metodu

Serum CEA düzeyi Abbott Ticari Kit kullanarak, Abbott Architect i2000SR (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, ABD) cihazında immünassay yöntemle ölçüldü. 0-37 U/ml arası değerler normal kabul edildi.

3.5. Hemogram Ölçüm Metodu:

Hemogram, iki açıdan lazer ışığı saçılımı ve floresan sinyaller kullanarak hücreleri üç boyutlu incelemeye alan Abbott Cell-Dyn 3700 tam kan sayımı cihazı (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, ABD) kullanılarak ölçüldü.

3.6. İstatistiksel Metod:

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 (Statistics Programme for Social Scientists) [138] programı kullanıldı. Dağılımın normal olup olmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi, devamlı değişkenlerin ikili karşılaştırılması, normal dağılım gösterenlerde Student-t test, normal dağılmayanlarda Mann-Whitney-U testi, devamlı değişkenlerin çoklu karşılaştırılması, normal dağılım gösterenlerde One-Way ANOVA, normal dağılmayanlarda Kruskal-Wallis testi, kategorili verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi, Fisher exact test ile yapılmıştır. P değeri 0.05'den küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, dispeptik yakınmalarla gastroenteroloji kliniğine başvuran ve endoskopik olarak değerlendirilen, hem antrum hem de korpustan biyopsiler alınmış olan uygun kriterlere sahip 100 erkek ve 106 kadın olmak üzere toplam 206 hasta dahil edildi. Bireylerin dispepsiye yol açabilecek endoskopik tanıları teşhis edilerek kaydedildi (gastrit, ülser, erozyon). Bu tanımlar, daha sonra HP varlığına göre ayrı ayrı değerlendirildi.

Çalışmaya alınan toplam 206 hastanın yaş ortalaması $53 \pm 16,5$ idi, 64 (%31)'ü HP (+) idi. HP (+) hastaların yaş ortalaması $51,4 \pm 18,8$ yıl, 41'i (%64) kadın, 23'ü (%36) erkekti. Hastaların 142'si (%68,9) ise HP (-) saptandı. Çalışmamızdaki HP(-) hastaların yaş ortalaması $53,7 \pm 15,4$ yıl olup, 65'i (%45,7) kadın, 77'si (%54,2) erkekti.

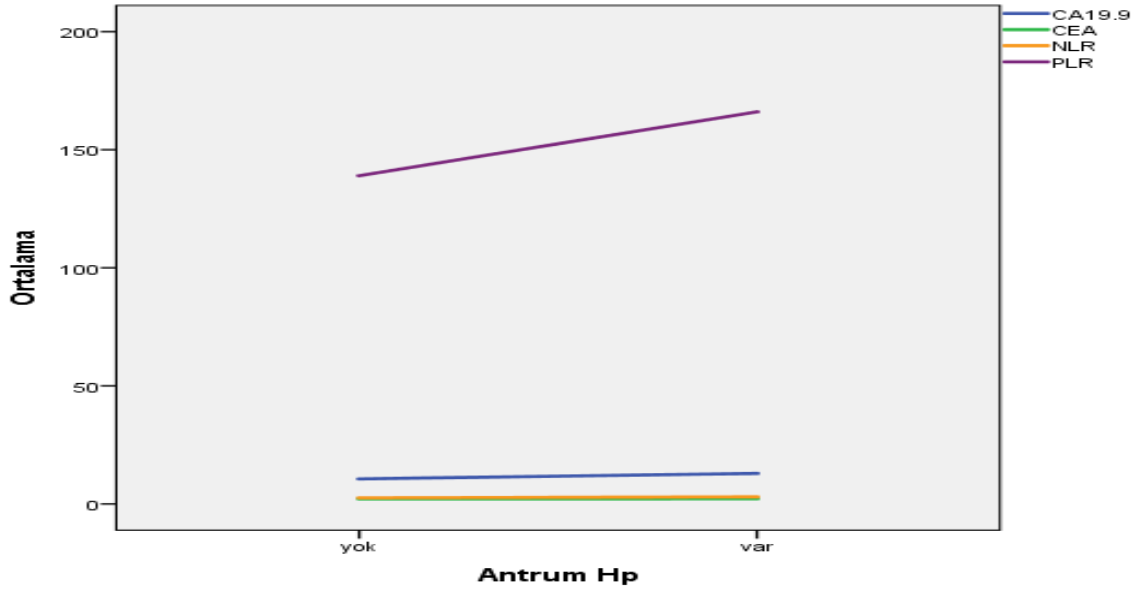
Her iki grupta, yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,40$). Kadın cinsiyette, erkek cinsiyete göre HP (+) birey sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi ($p=0,016$). HP (+) tespit edilenler ile HP (-) olanlar arasında CA19-9, CEA, NLR, PLR ve diğer hemogram parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. HP varlığına göre değerlendirilen veriler, antrum ve korpus için de ayrı ayrı incelendi.

Tablo-1. Üst GİS endoskopi yapılan olguların yaş, cinsiyet, serum CA 19-9, CEA, NLR, PLR düzeyleri ve hemogram parametrelerinin HP varlığına göre dağılımı

	HP (+)	HP (-)	(p)
Sayı n (%)	64	142	-
Yaş (yıl, ort $\pm$ SD)	$51,4 \pm 18,8$	$53,7 \pm 15,4$	0,40
Cinsiyet n (%) Erkek Kadın	23 41	77 65	0,016
CA 19-9	$12,2 \pm 24,0$	$10,5 \pm 30,3$	0,69

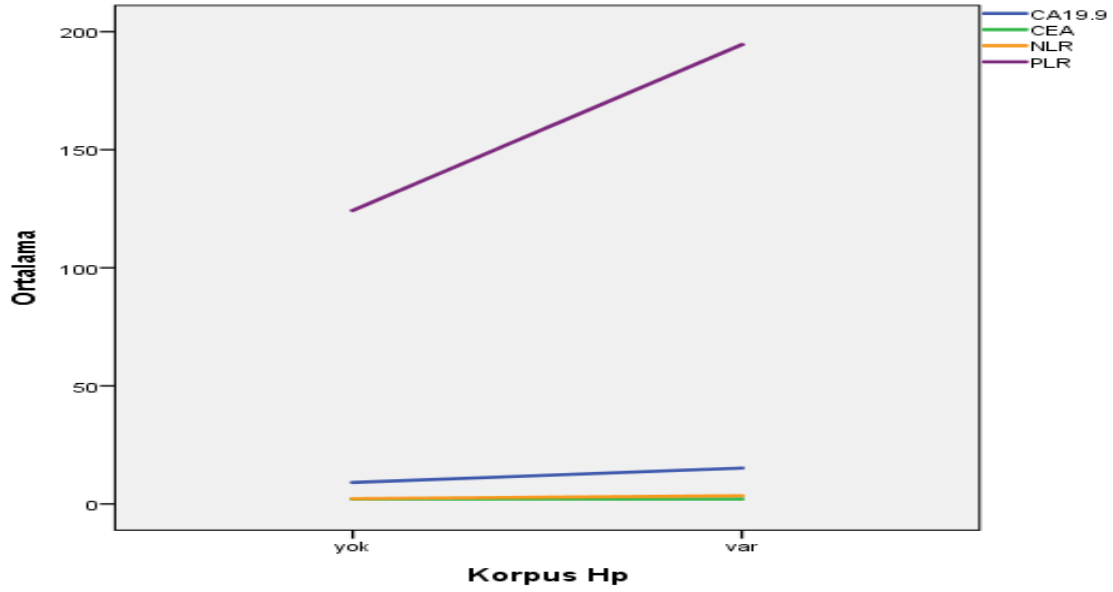
CEA	2,2±1,7	2,1±2,6	0,83
NLR (Nötrofil/Lenfosit)	2,87±3,3	2,55±1,9	0,39
PLR (Trombosit/Lenfosit)	161,6±160,8	137,4±75,4	0,14
Lökosit (/mm³)	7168,7±1709,7	7317,2±2513,9	0,67
Lenfosit (/mm³)	2001,7±716,0	2057,1±762,4	0,62
Nötrofil (/mm³)	4440,2±1422,7	4509,7±2146,3	0,81
Monosit (/mm³)	522,1±157,1	533,3±175,1	0,66
Eosinofil (/mm³)	129,3±106,4	150,5±139,5	0,28
Bazofil (/mm³)	75,7±31,1	73,0±26,9	0,54
Hemoglobin (g/dl)	13,6±1,9	13,8±1,9	0,47
MCV (fL)	84,3±7,3	84,8±7,1	0,65
Trombosit (/mm³)	258998,4±69600	248220,4±75082,7	0,38

Tablo-2. Antrumda HP varlığına göre serum CA 19-9, CEA, NLR, PLR düzeylerinin dağılımı



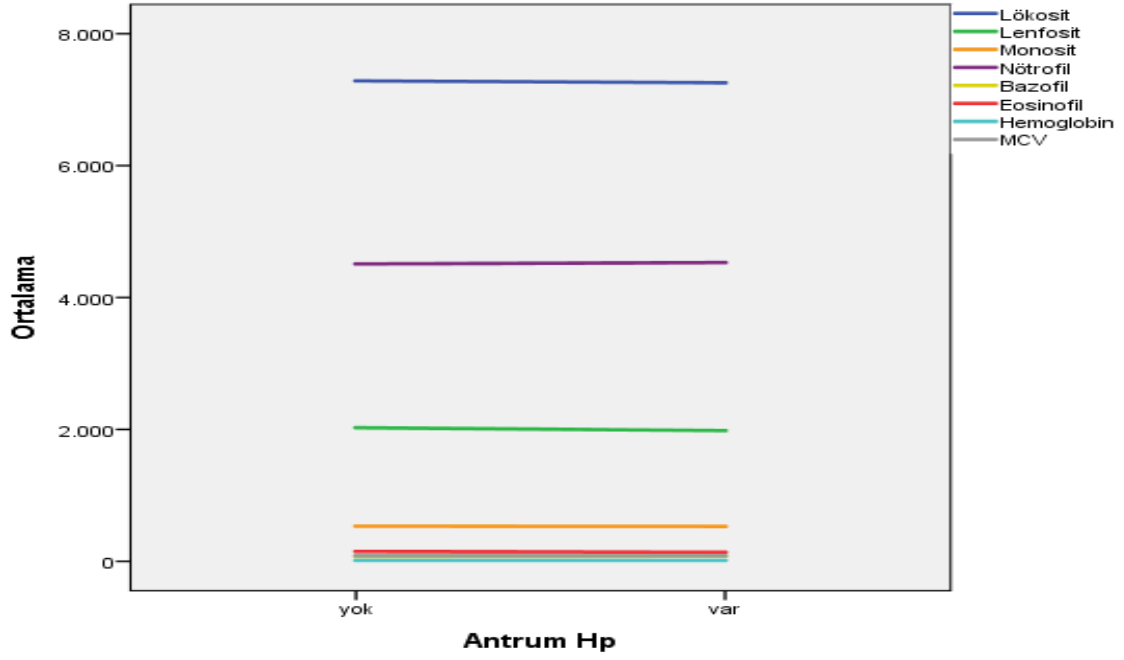
Mide antrum bölgesinden yapılan endoskopik biyopsiler ve histopatolojik değerlendirmeler sonucu elde edilen veriler HP (+) ve HP (-) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında serum CA 19-9, CEA ve NLR, PLR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-3. Korpusta HP varlığına göre serum CA 19-9, CEA, NLR, PLR düzeylerinin dağılımı



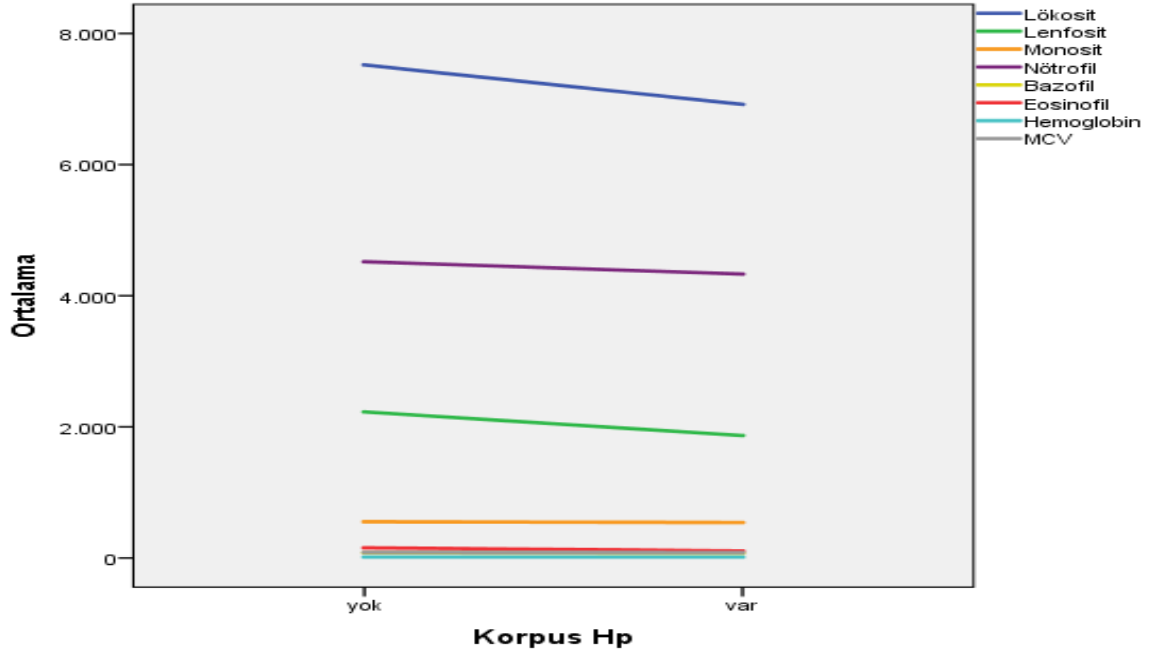
Mide korpus bölgesinden yapılan endoskopik biyopsi sonuçlarına ve histopatolojik değerlendirmeye göre HP (+) ve HP (-) bireyler arasında serum CA 19-9, CEA, NLR ve PLR düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-4. Antrumda HP varlığı durumuna göre hemogram parametrelerinin dağılımı



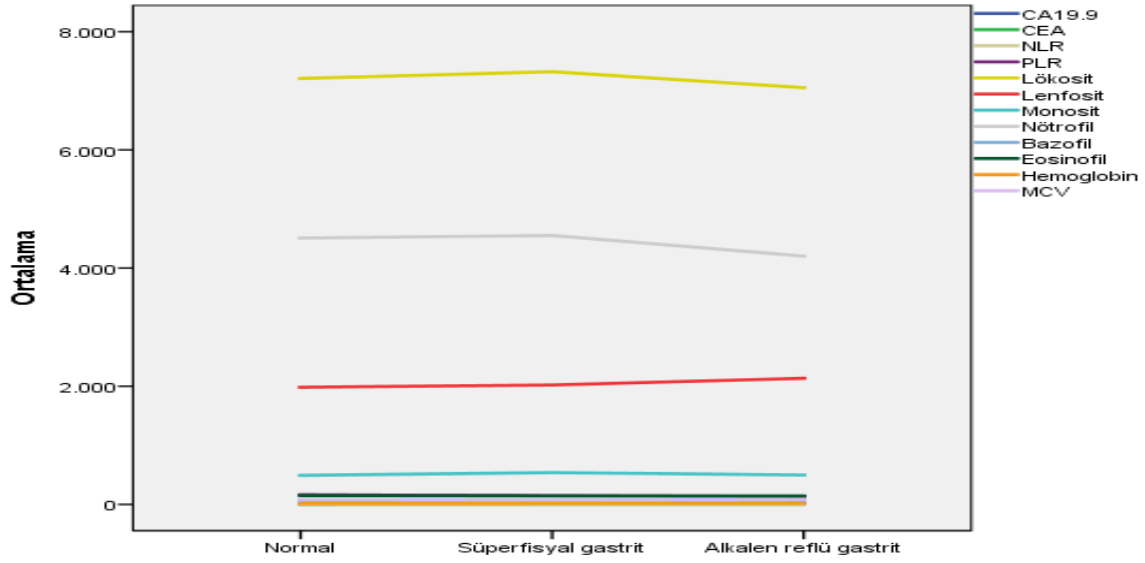
Mide antrum bölgesinden yapılan endoskopik biyopsi ve histopatolojik değerlendirme sonucu hastalar, HP (+) ve HP (-) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve endoskopi ile eş zamanlı bakılmış olan hemogram (lökosit, lenfosit, monosit, nötrofil, bazofil, eosinofil, hemogloblin ve MCV) sonuçları incelendi. Bakılan herhangi bir hemogram parametresi antrumda HP varlığını predikte etmiyordu ($p>0.05$).

Tablo-5. Korpusta HP varlığı durumuna göre hemogram parametrelerinin dağılımı



Mide korpus bölgesinden yapılan endoskopik biyopsi ve histopatolojik değerlendirme sonucu hastalar HP (+) ve HP (-) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve endoskopi ile eş zamanlı bakılmış olan hemogram (lökosit, lenfosit, monosit, nötrofil, bazofil, eosinofil, hemogloblin ve MCV) sonuçları incelendi. Korpusta HP (-) olanlarda lenfosit sayısı, HP (+) olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0.018$, 2228 ± 744.7 ile 1868 ± 650.9).

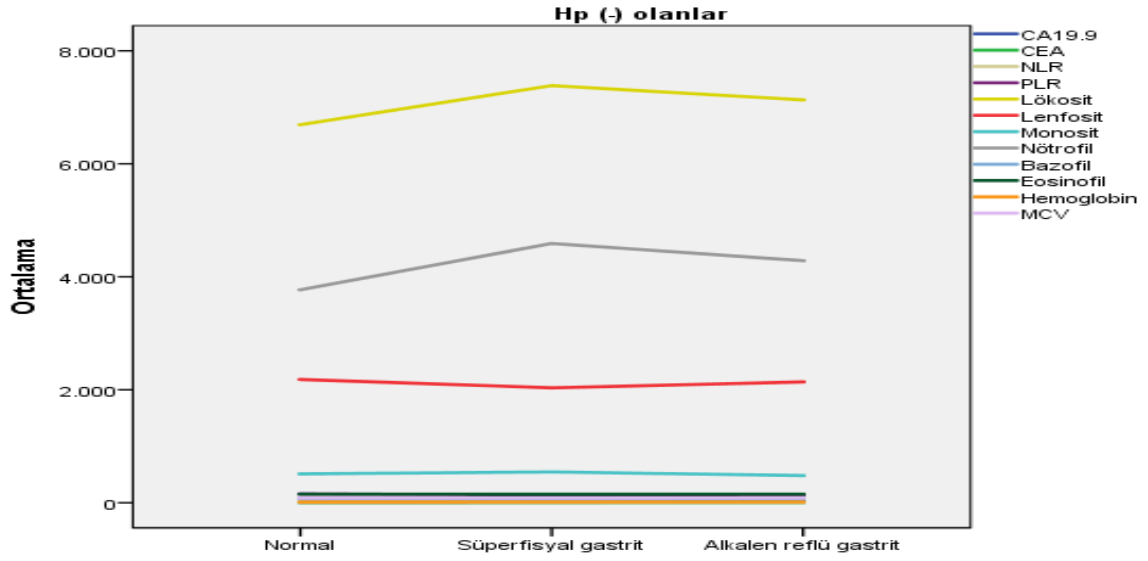
Tablo-6. Gastrit durumuna göre serum CA 19-9, CEA, NLR, PLR düzeyleri ve hemogram parametrelerinin dağılımı



Yapılan endoskopi sonucunda hastalar gastrit durumlarına göre değerlendirildiğinde 8 hastada normal gastrik mukoza, 162 hastada süperfisyal gastrit ve 36 hastada alkalen reflü gastrit saptandı.

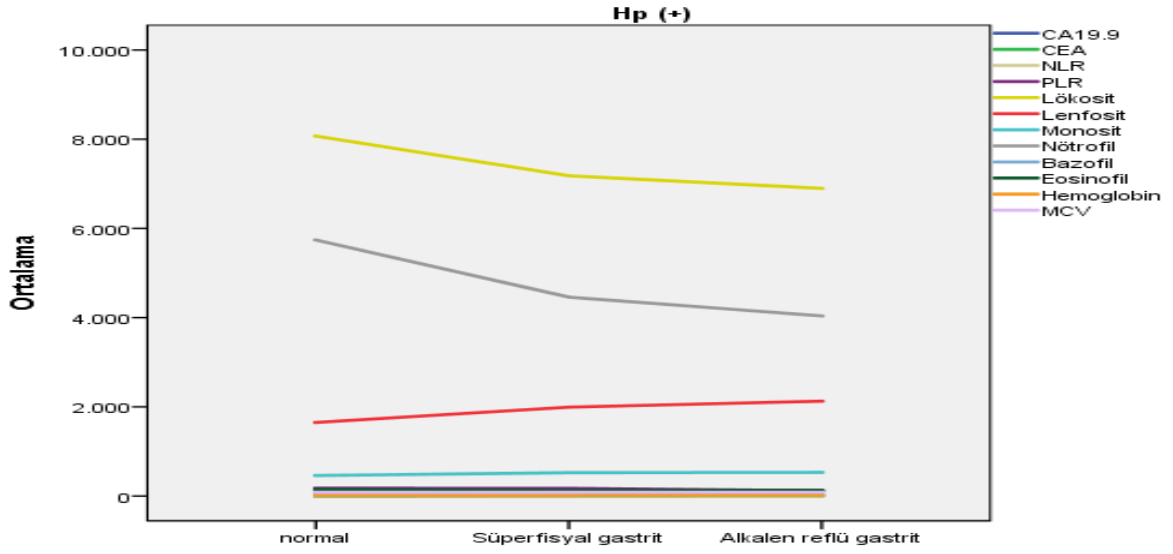
Endoskopi ile eş zamanlı bakılmış olan serum CEA, CA 19-9, NLR, PLR düzeyleri ve hemogram parametreleri açısından değerlendirildiğinde ise, normal gastrik mukozaya sahip bireyler, süperfisyal gastriti olanlar ve alkalen reflü gastriti olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-7. HP (-) olanlarda gastrit tiplerine göre serum CA 19-9, CEA, NLR, PLR düzeyleri ve hemogram parametrelerinin dağılımı



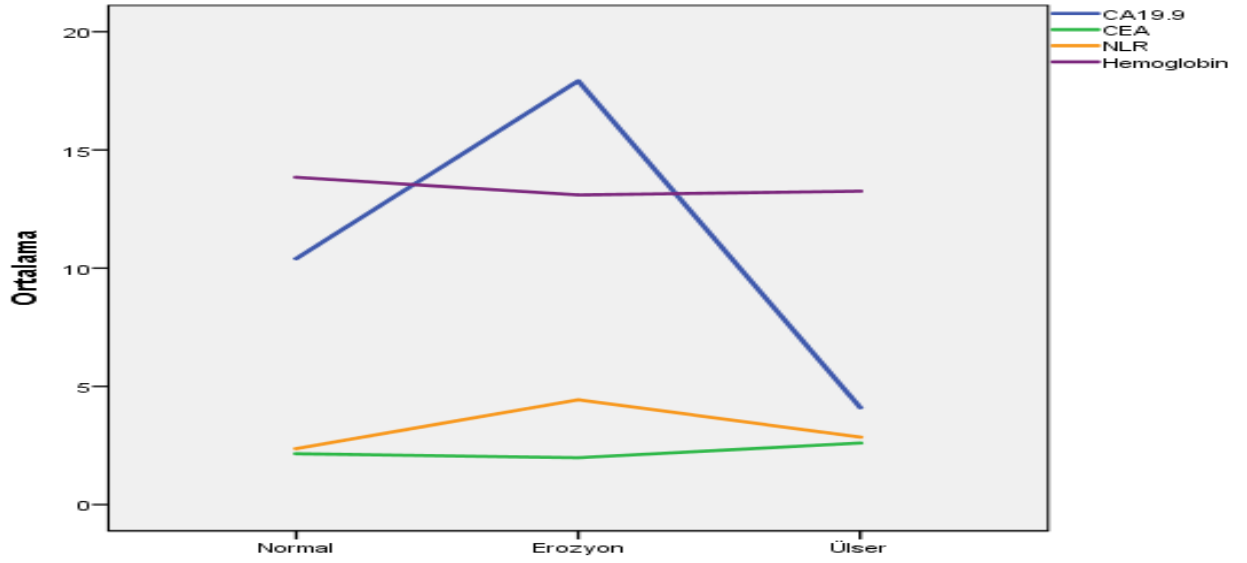
HP (-) bireylerde normal gastrik mukozası olanlar, süperfisyal gastriti olanlar ve alkalen reflü gastriti olanlar, endoskopi ile eş zamanlı bakılmış olan serum CEA, CA 19-9, NLR, PLR düzeyleri ve hemogram parametrelerine göre incelendiği zaman, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-8. HP (+) olanlarda gastrit tiplerine göre CA 19-9, CEA, NLR, PLR düzeyleri ve hemogram parametrelerinin dağılımı



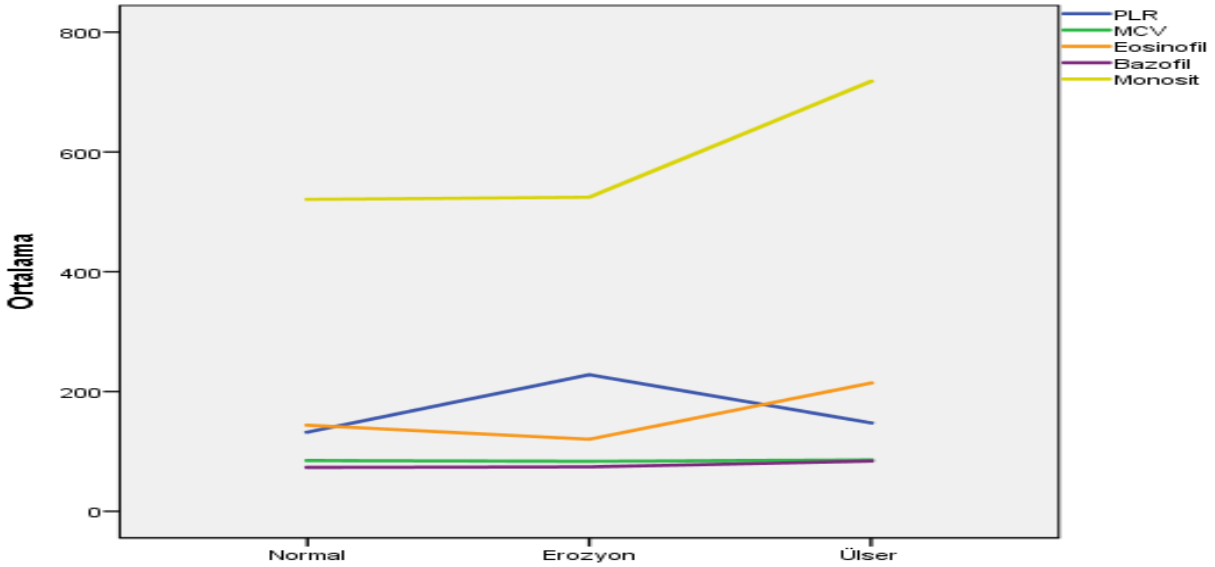
HP (+) bireylerde normal gastrik mukozası olanlar, süperfisyal gastriti olanlar ve alkalen reflü gastriti olanlar, endoskopi ile eş zamanlı bakılmış olan serum CEA, CA 19-9, NLR, PLR düzeyleri ve hemogram parametrelerine göre incelendiği zaman, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-9. Gastrik ülser ve gastrik erozyon varlığına göre serum CA 19-9, CEA, NLR ve hemoglobin düzeylerinin dağılımı



Hastalar, endoskopik değerlendirmelerinin sonucunda normal gastrik mukozası olanlar, gastrik erozyonu olanlar ve gastrik ülseri olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu hasta grupları, serum CA 19-9, CEA, NLR ve hemoglobin düzeylerine göre değerlendirildi. Gastrik erozyonu olan grupta, normal gastrik mukozaya sahip olan gruba göre NLR düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0.0001$). Serum CA 19-9, CEA ve hemoglobin düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$).

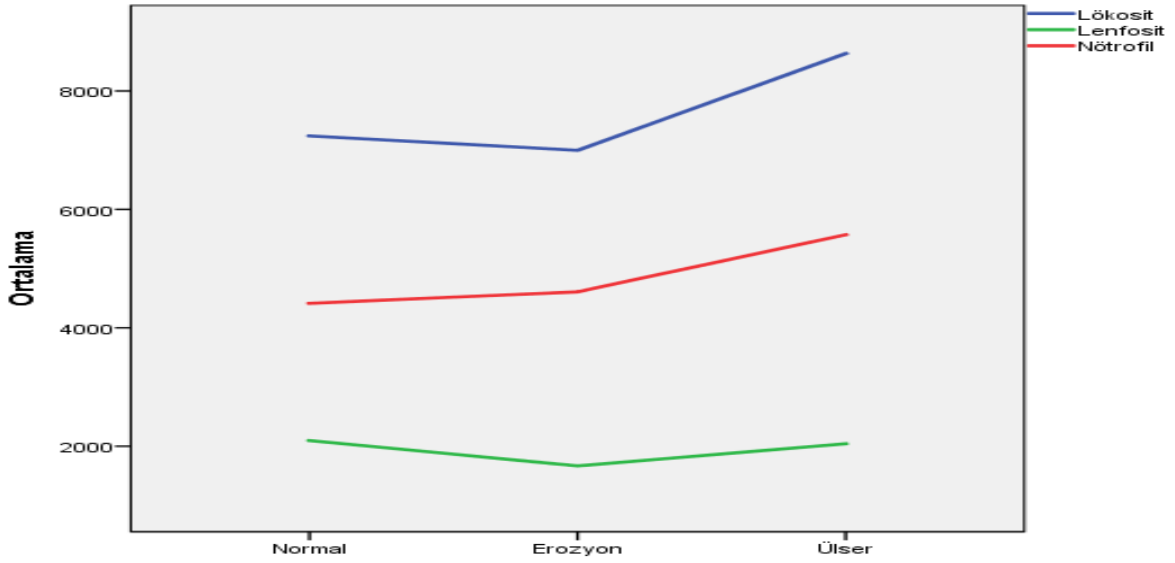
Tablo-10. Gastrik ülser ve gastrik erozyon varlığına göre serum PLR, MCV, eozinofil, bazofil ve monosit düzeylerinin dağılımı



Hastalar, endoskopik değerlendirmelerinin sonucunda normal gastrik mukozası olanlar, gastrik erozyonu olanlar ve gastrik ülseri olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu hasta grupları serum PLR, MCV, eozinofil, bazofil ve monosit düzeylerine göre değerlendirildi. Gastrik erozyonu olan grupta normal gastrik mukozaya sahip olan gruba göre PLR düzeyi daha yüksek saptandı ($p=0.0001$). MCV, eozinofil, bazofil ve monosit düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

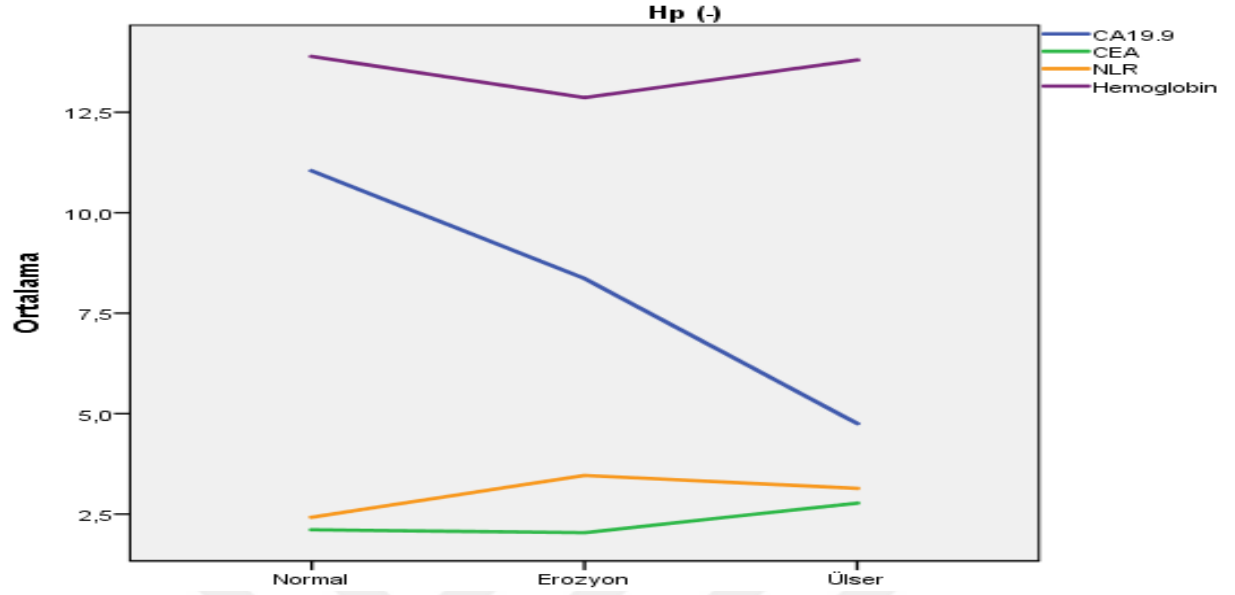
Gastrik ülseri olan grupta ise, normal gastrik mukozaya sahip olan ve gastrik erozyonu olan gruba göre monosit sayısı anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.008$).

Tablo-11. Gastrik ülser ve gastrik erozyon varlığına göre serum lökosit, lenfosit ve nötrofil dağılımı



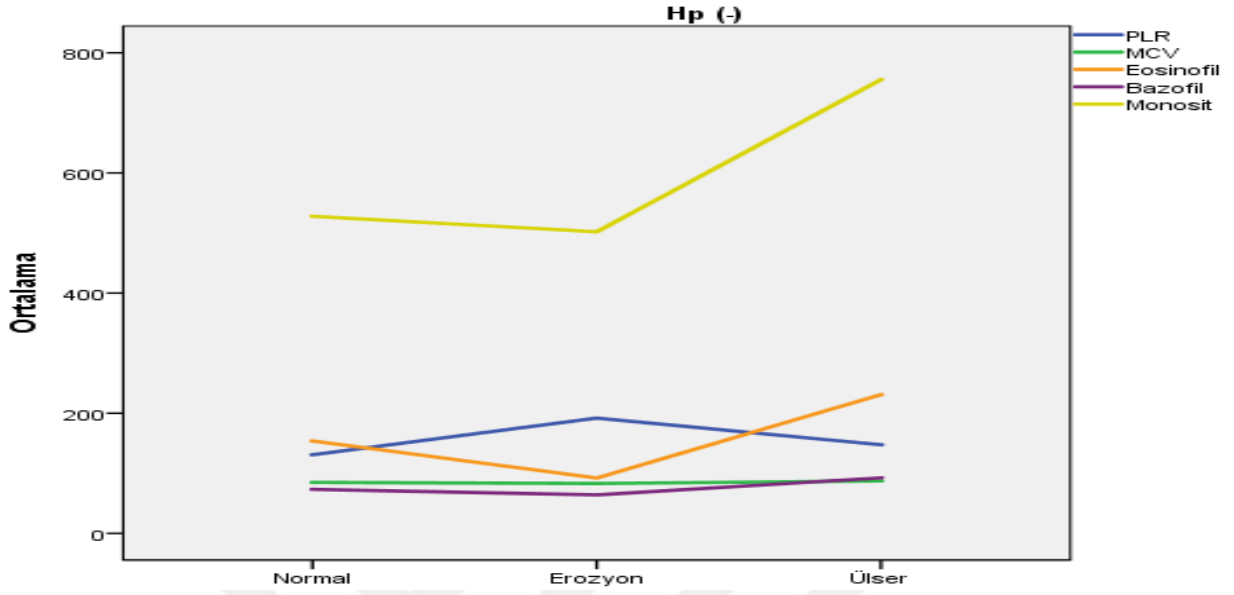
Hastalar, endoskopik değerlendirmelerinin sonucunda normal gastrik mukozası olanlar, gastrik erozyonu olanlar ve gastrik ülseri olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu hasta grupları serum lökosit, lenfosit ve nötrofil düzeylerine göre değerlendirildi. Gastrik erozyonu olan grupta, normal gastrik mukozaya sahip olan gruba göre lenfosit sayısı anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.017$). Serum lökosit ve nötrofil değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-12. HP (-) grupta gastrik ülser ve gastrik erozyon durumuna göre serum CA 19-9, CEA, NLR ve hemoglobin düzeylerinin dağılımı



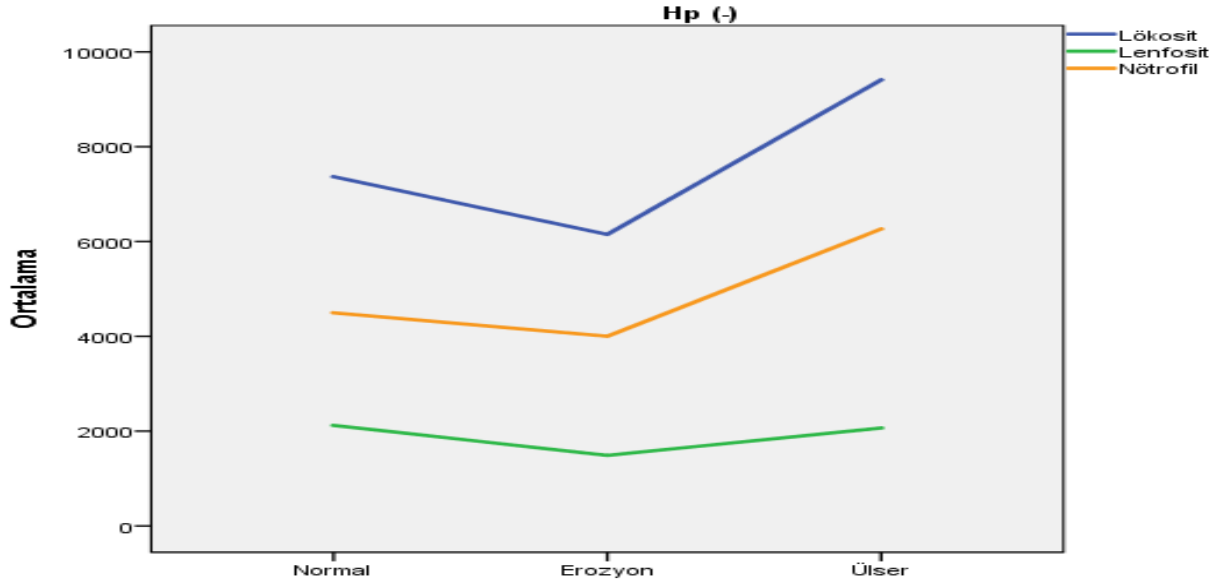
HP (-) saptanan bireyler, üst GİS endoskopi sonuçlarına göre normal gastrik mukozası olanlar, gastrik erozyonu olanlar ve gastrik ülseri olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplar arasında serum CA 19-9, CEA, NLR ve hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-13. HP (-) olanlarda gastrik ülser ve gastrik erozyon durumuna göre serum PLR, MCV, eozinofil, bazofil ve monosit düzeylerinin dağılımı



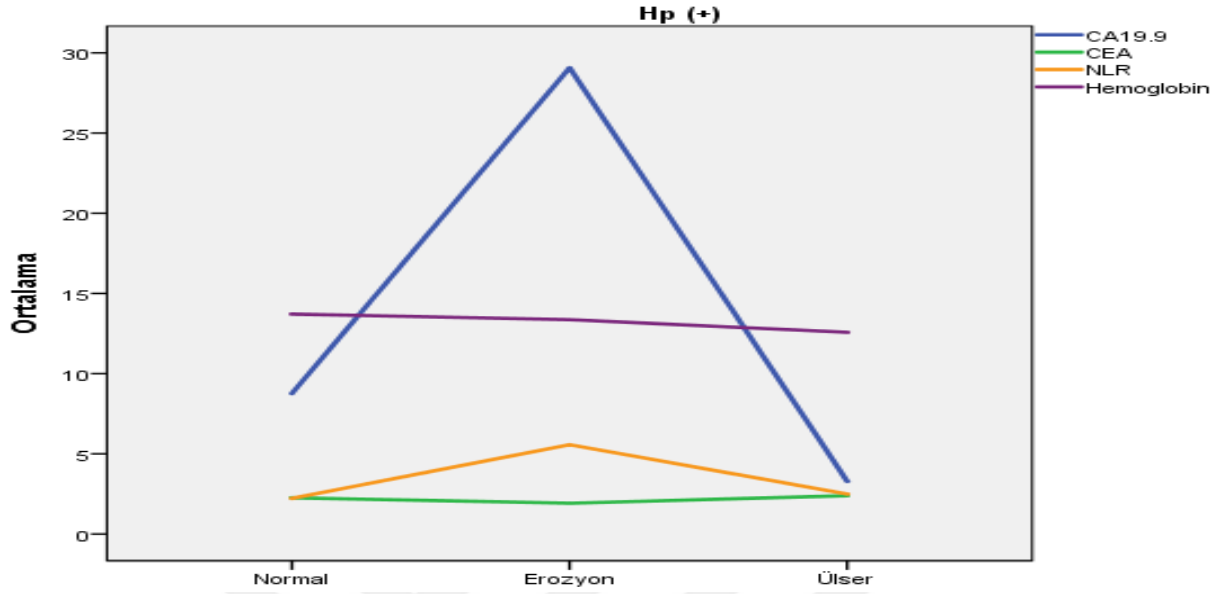
HP (-) saptanan bireyler üst GİS endoskopi sonuçlarına göre normal gastrik mukozası olanlar, gastrik erozyonu olanlar ve gastrik ülseri olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gastrik erozyonu olan grupta, normal gastrik mukozaya sahip olan gruba göre PLR düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.011$). Ek olarak, gastrik ülseri olan grupta monosit sayısı, gastrik erozyonu olan ve normal gastrik mukozaya sahip olan gruptan daha yüksek saptandı (sırası ile $p=0.014$, $p=0.011$).

Tablo-14. HP (-) olanlarda gastrik ülser ve gastrik erozyon durumuna göre serum lökosit, lenfosit ve nötrofil düzeylerinin dağılımı



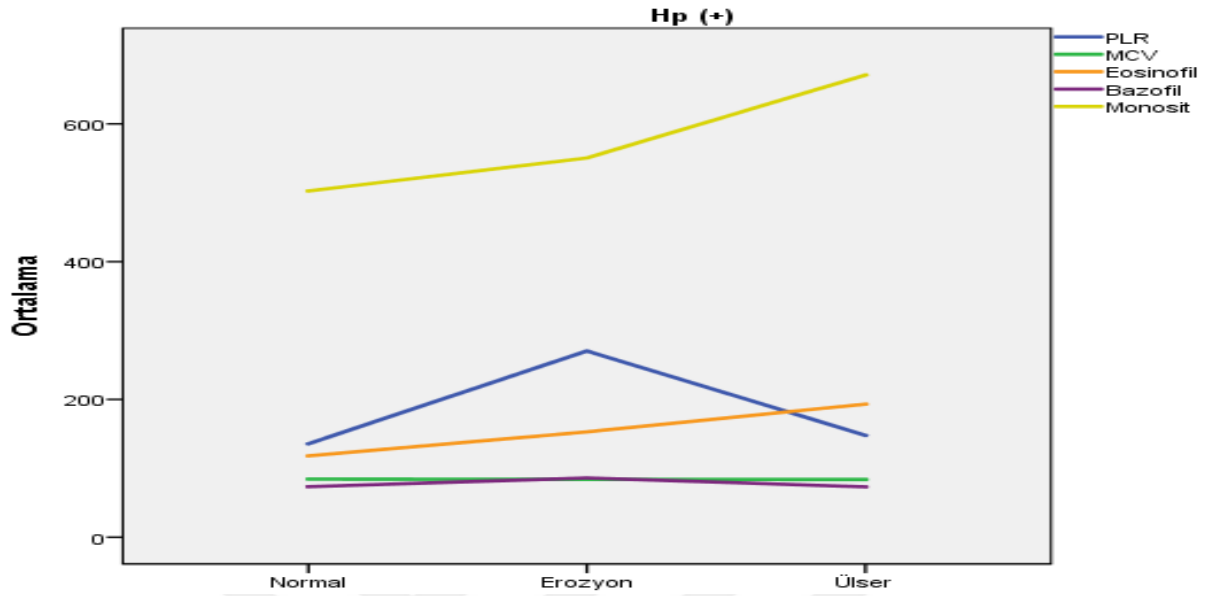
HP (-) saptanan bireyler, üst GİS endoskopi sonuçlarına göre normal gastrik mukozası olanlar, gastrik erozyonu olanlar ve gastrik ülseri olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gastrik erozyonu olan grupta, normal gastrik mukozaya sahip olan gruba göre lenfosit sayısı daha düşük saptandı ($p=0.008$). Ek olarak, gastrik ülseri olan grupta lökosit sayısı, gastrik erozyonu olan gruba göre daha yüksek saptandı ($p=0.033$). Gruplar arasında serum nötrofil düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo-15. HP (+) olanlarda gastrik ülser ve gastrik erozyon durumuna göre serum CA 19-9, CEA, NLR ve hemoglobin düzeylerinin dağılımı



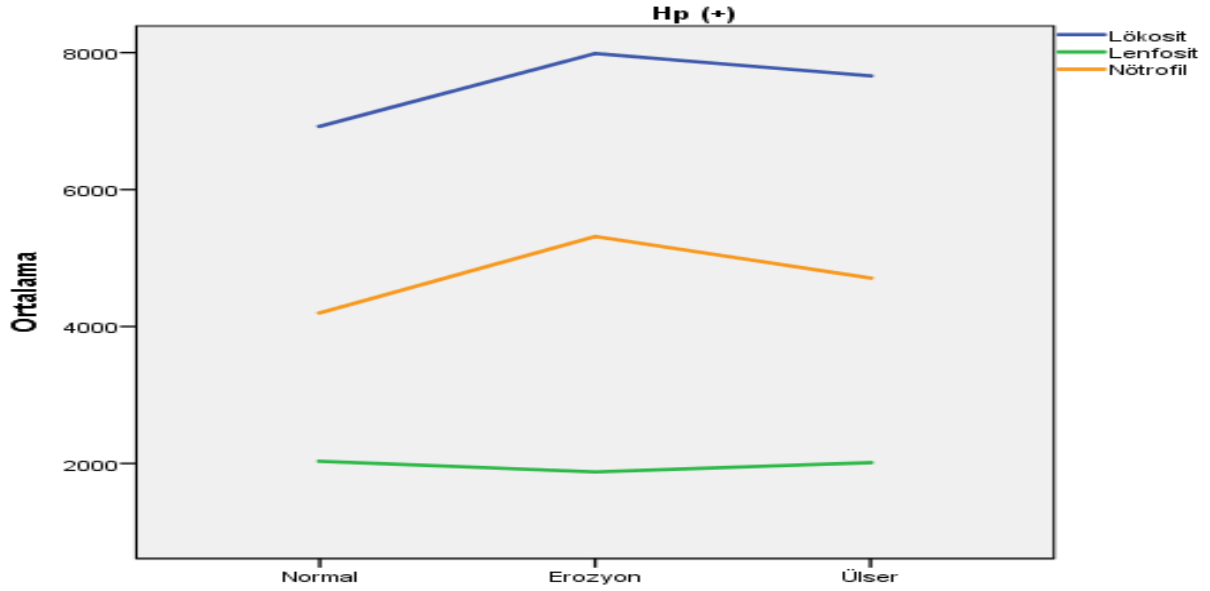
HP (+) saptanan bireyler, üst GİS endoskopi sonuçlarına göre normal gastrik mukozası olanlar, gastrik erozyonu olanlar ve gastrik ülseri olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gastrik erozyonu olan grupta normal gastrik mukozaya sahip olan gruba göre CA 19-9 ve NLR düzeyi daha yüksek saptandı (sırası ile $p=0.021$, $p=0.004$). Serum CEA ve hemoglobin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo-16. HP (+) olanlarda gastrik ülser ve gastrik erozyon durumuna göre serum PLR, MCV, eozinofil, bazofil ve monosit düzeylerinin dağılımı



HP (+) saptanan bireyler, üst GİS endoskopi sonuçlarına göre normal gastrik mukozası olanlar, gastrik erozyonu olanlar ve gastrik ülseri olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gastrik erozyonu olan grupta normal gastrik mukozaya sahip olan gruba göre PLR düzeyi daha yüksek saptandı ($p=0.024$). Serum MCV, eozinofil, bazofil ve monosit düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı derecede farklılık saptanmadı.

Tablo-17. HP (+) olanlarda gastrik ülser ve gastrik erozyon durumuna göre serum lökosit, lenfosit ve nötrofil düzeylerinin dağılımı



HP (+) saptanan bireyler, üst GİS endoskopi sonuçlarına göre normal gastrik mukozası olanlar, gastrik erozyonu olanlar ve gastrik ülseri olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gastrik erozyonu olan grupta normal gastrik mukozaya sahip olan gruba göre nötrofil sayısı daha yüksek saptandı ($p=0.038$). Gruplar arasında serum lökosit ve lenfosit düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Dispepsi, epigastriumda tekrar edici ve ısrarcı rahatsızlık hissi olarak tanımlanabilir. Karında ağrı, gerginlik, postprandial dolgunluk, erken doyma hissi, iştahsızlık, bulantı, geğirme ve regürjitasyon gibi birbiriyle ilişkili semptomlar ile karşımıza çıkabilir (170). Dispepsi görülme sıklığı, erkeklerde kadınlardan daha yüksektir ve yaşla beraber görülme sıklığı azalır (226). Farklı toplumlarda dispepsi prevalansının %25-50 arasında değiştiği bulunmuştur (227). Dispepsi ile başvuran hastalarda yakınmaların nedenini ortaya koymak için yapılan incelemelerde, dispepsiye neden olabilecek patolojiler saptanabilirse bu tür dispepsiler organik dispepsi, lokal veya organik bir hastalık sorumlu bulunamamış dispepsiler ise fonksiyonel dispepsi olarak tanımlanırlar (228). Fonksiyonel dispepsi, dispepsili hastaların %66'sını (%27-83) oluşturmaktadır ve fonksiyonel dispepside etiyolojik nedenler arasında psikolojik faktörler, GİS hormonları, gastrointestinal aşırı duyarlılık, SSS (santral sinir sistemi) aşırı duyarlılığı, genetik yatkınlık sayılabilir (229). Gastrit, duodenal ülser, mide ülseri, GÖRH, NSAİ ilaç kullanımı ve antibiyotik kullanımı ise organik dispepsiye yol açan ve günlük pratikte en sık karşılaşılan nedenler arasındadır (230).

HP enfeksiyonunun, dispepsi hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yaygın olduğu bilinmektedir (171). Gelişmiş ülkelerde, kronik HP enfeksiyonu çoğunlukla midenin antrum bölgesinde gözlenir. Antrumda yerleşen HP enfeksiyonu genellikle duodenal ülserle ilişkilidir. Gelişmekte olan ülkelerde ise, HP enfeksiyonu daha çok korpusta yerleşim gösterir. Bu durumda ise HP enfeksiyonu kronik gastrit, gastrik atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve invazif karsinom ile seyreden kaskadın başlatıcısı konumundadır (172).

Literatürde kronik gastrit, dispepsi ve mide adenokarsinomunun iyi bilinen bir nedeni olan HP ile serum tümör markerları ve hemogram parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar vardır (164,179,180). Fakat, dispepsinin diğer organik nedenleri arasında sayılan süperfisyal gastrit, alkalen reflü gastrit, gastrik ülser ve gastrik erozyon ile serum tümör markerları ve hemogram parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara ait literatürde yeterli veri olmaması, aynı zamanda endoskopi gibi hasta açısından rahatsızlık hissi uyandıran ve konforsuz olan bir işlemle tanısı konulan gastrik patolojilerin, serumda bakılabilen markerlar ile öngörülebilirliğini ölçmek, bize bu yönde çalışma yapmak açısından ilham kaynağı olmuştur.

Bizim çalışmamız, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na Haziran-Temmuz 2018 tarihleri arasında dispeptik yakınmalarla başvurmuş olan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 206 hastanın endoskopik tanıları, endoskopik biyopsi ile histopatolojik olarak HP varlığının değerlendirilmesi ve eş zamanlı bakılmış olan serum CEA, CA 19-9 düzeyleri ve hemogram parametrelerinin retrospektif olarak incelenmesini içermektedir.

Çalışmamıza 100 erkek ve 106 kadın olmak üzere toplam 206 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması $53 \pm 16,5$ yıl idi. En küçük katılımcı yaşı 18 iken, en büyük katılımcı yaşı 83 idi.

EUROGAST çalışma grubunun 3194 kişi üzerinde yaptığı bir çalışmada; 25-34 yaşlarında asemptomatik beyazlarda HP sıklığı serolojik olarak değerlendirilmiş ve Mineapolis-St.Paul Minnesota'da %15, Japonya'da %62 ve Polonya'nın bazı bölgelerinde %70 olarak bildirilmiştir (173). Özardalı ve ark. 1998 yılında Şanlıurfa yöresini kapsayan çalışmasında endoskopik tanısı farklı olguların %89,8'inde HP pozitifliği bildirmiştir (174). Konakçı ve ark.nın 2010 yılında Bursa'da yaptıkları çalışmada dispepsi şikayetiyle başvuran, endoskopik mide biyopsisi yapılan 218 hastanın 110'unda (%50.5) HP pozitif saptamışlardır (175). 1995 yılında Joos ve ark. Budapeşte'de 2937 mide biyopsisini incelemişler ve bu hastalarda HP sıklığını %78 olarak saptamışlardır (176). Turan ve ark. 2017 yılında Balıkesir'de 748 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada endoskopik biyopsi ile HP pozitiflik oranını % 43 bulmuşlardır (177). Bu çalışmalar, HP sıklığının yıllara ve bölgelere göre değişiklik gösterdiğini, Batı toplumlarında ve Türkiye'nin batısında nispeten daha düşük olduğunu göstermektedir.

Uyanıkoğlu ve ark.nın 1298 endoskopik antrum biyopsisini histopatolojik olarak inceledikleri bir çalışmada, HP sıklığı %71 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, HP sıklığı açısından cinsiyet ve yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (178).

Bizim çalışmamızda, gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.40$). Çalışmaya dahil olan 206 hastanın 64'ünde (%31) HP (+) iken, 142 hastada (%69) HP (-) tespit edildi. Kadın hastalarda HP pozitifliği, erkek hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.016$). Bizim elde ettiğimiz sonuç, daha önce yapılan çalışmalarda bulunan sonuçlara göre daha düşük oranda HP varlığını yansıtmaktaydı. Bu sonuç bizim hasta grubumuzda HP varlığının daha düşük olduğunu gösterebileceği gibi, bazı faktörler de sonucun bu şekilde olmasına neden olmuş olabilir. Ortamda HP'nin yeterli düzeyde

olmaması, HP'nin mide mukozasında yamalı biçimde dağılım göstermesi ve tek yöntem olarak histopatoloji kullanılarak HP varlığının araştırılması bu sonuçlara yol açmış olabilir.

Xu ve ark. tarafından Çin'de yapılan 2012-2016 yılları arasındaki kayıt kütüklerinin incelendiği ve 14.689 kişinin dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, bireylerin serum CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 72-4, CA 125 ve AFP düzeyleri incelenmiştir. Kanser teşhisi olanlar çalışmaya alınmamıştır. İncelenen gruptan 6.493 (% 44.2) bireyde, anti-HP IgG ve anti-HP IgM pozitif saptanmıştır. Her iki antikoru da pozitif olanlar, HP enfeksiyonu var olarak kabul edilmiştir. HP ile enfekte olmuş kişilerde, HP (-) olanlara göre, serum CEA, AFP ve CA 72-4 değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (tüm parametreler için $p < 0.05$). Bu üç tümör markerının mutlak değeri açısından bakıldığında, HP (+) hastalar lehine olan anlamlı yükseklik olduğu görülürken, normalin üst sınırını aşan tümör markerı değerine sahip bireyler açısından bakıldığında farklı bulgular elde edildiği görülmüştür. Yüksek CEA düzeylerine sahip bireylerde HP (+) olanların oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Normali aşan (> 5 ng/ml) CEA düzeylerine sahip 516 birey saptanmıştır. HP pozitif olanların %4.5'inde, HP(-) olanların %3.4'ünde normali aşan CEA düzeyi saptanmıştır ($p=0.001$). Logistik regresyon analizi yaptıklarında, CEA'nın HP (+) olanlar için düzeltilmiş OR değerini 1.242 (%95 CI 1.039-1.485) saptamışlardır. Doksansekiz kişide, AFP düzeyi normalden yüksek (> 10 ng/ml) bulunmuştur. Bunların HP (+) olanlar içindeki oranı %0.5 , HP (-) olanlar içindeki oranı %0.9 bulunmuştur ($p=0.007$). Normalin üst sınırını aşan CA 72-4 düzeylerine sahip bireylerde de HP (-) olanların oranı pozitiflerden daha yüksek bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0.062$). CA 19-9, CA 15-3 ve CA 125 düzeyleri açısından HP (-) olanlar ile HP (+) olanlar arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hiçbir kişinin CA 15-3 değeri, normalin üst sınırının üstünde bulunmamıştır. Dokuz hastanın CA 125 değeri, normalin üst sınırının üstünde bulunmuş; bunların 4'ü HP (+), 5'i HP (-) bulunmuştur. HP (+) ve HP (-) olanlarda, CA 19-9 düzeyleri 6.1 U/ml saptanmıştır. Normalin üst sınırını aşan (> 37 U/ml) CA 19-9 düzeyine sahip 142 hastanın HP (+) hastalar içindeki oranı % 2, HP (-) bireyler içindeki oranı %2.5 bulunmuştur ($p=0.151$) (179).

Ergül ve ark.nın bildirdiği bir vakada, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 38 yaşında kadın hasta, rutin tarama yaptırdığı esnada CA 19-9 seviyesi 1880 U/ml (0-30) saptanması nedeniyle tetkik edilmiştir. Herhangi bir gastrointestinal şikayeti olmayan ve fizik muayenede herhangi bir anormal bulguya rastlanmayan hastanın abdominal ultrasonografi ve karın tomografisi tetkikleri yapılmış, patolojik bulgu saptanmamıştır. 18F-

FDG (florodeoksiglukoz) PET-CT (pozitron emisyon tomografi) sonucunda mide antrumunda aktivite artışı izlenmiştir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış ve gastrit olduğu görülmüş, endoskopik biyopsi alınmıştır. Biyopsi sonucunda HP varlığı saptanmıştır. Herhangi bir neoplazi varlığına rastlanmamıştır. HP eradikasyon tedavisi uygulanmış, tedavi sonrasında serum CA 19-9 düzeyinin normal seviyeye gerilediği görülmüştür (206).

Bizim çalışmamızda, HP (+) grupta CA 19-9 düzeyi 12.2 U/ml, HP (-) grupta 10.5 U/ml bulundu ($p=0.69$). CEA düzeyi HP (+) grupta 2.2 ng/ml, HP (-) grupta 2.1 ng/ml bulundu ($p=0.83$). Her iki parametre için de gruplar arasında anlamlı fark olmadığını tespit ettik. Xu ve ark.nın çalışmasında CEA düzeyi HP (+) olanlarda 1.9 ng/ml, HP (-) olanlarda 1.8 ng/ml bulunmuştur. Sonuç, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Bizim çalışmamızın sonucu ile Xu ve ark.nın yaptığı çalışmanın sonuçlarının farklı çıkmasının önemli bir sebebi, Çinli bireylerle bizim çalışma popülasyonumuzun sosyokültürel farklılıkları ve beslenme alışkanlıklarındaki farklılıkları olabilir. Ayrıca, Xu ve ark.nın yaptığı çalışmadaki örneklem bizim çalışma grubumuza göre çok daha büyüktür, sonuçları daha anlamlı olabilir. Fakat , bizim çalışmamızın sonuçlarını daha değerli kılan ise metod olarak HP tanısını histopatolojik olarak ortaya koymuş olmamızdır. Xu ve ark. sadece serolojiyi tanı amaçlı kullanmışlardır. Sensitiviteleri benzer olsa da histopatolojinin spesifitesi (%95-98), HP enfeksiyonu tanısında serolojik testlerin spesifitesinden (%86-95) daha yüksektir. CA 19-9 düzeyleri açısından bakıldığında, her iki çalışmada da HP enfeksiyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Farah ve ark.nın 200 hasta ve 180 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmalarında, HP enfeksiyonu tanısı için üre-nefes testini kullanmışlar, bunu endoskopik biyopsi ile konfirme etmişler. Çalışmalarında, hematolojik parametreler ile HP enfeksiyonu ilişkisini incelemişler. Bu çalışmada; lökosit, nötrofil, trombosit sayılarını HP (+) olanlarda, HP ile enfekte olmayan bireylere göre daha yüksek saptamışlar (tüm parametreler için $p<0.001$). Lenfosit sayısı ise, HP (-) kontrollerde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (164).

Zeren ve ark. 234 hasta ile retrospektif bir çalışma yapmışlar. Üst GIS endoskopisi yapılmış hastaların histopatoloji sonuçlarını değerlendirmişler ve bireyleri HP (+) gastriti olan, HP (-) gastriti olan ve hem HP olmayan hem de gastriti olmayan olmak üzere 3 gruba ayırmışlar. Diğer gruplara göre, HP (+) gastriti olan grupta; nötrofil sayısını anlamlı düzeyde daha yüksek ve lenfosit sayısını anlamlı düzeyde daha düşük saptamışlar. Hem NLR hem de PLR düzeylerini, HP (+) gastriti olan grupta en yüksek bulmuşlar (222).

Nalbant ve ark.benzer bir çalışmayı daha az sayıda katılımcı ile (n=91) yapmışlar. Fakat Farah ve ark.nın aksine, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da; NLR ve PLR oranlarını HP (-) grupta daha yüksek bulmuşlar. HP (-) bireylerde nötrofil, PLT, lenfosit değerlerini; HP (+) bireylerde monosit, hemoglobin değerlerini daha yüksek bulmuşlar. İstatistiksel anlamlı olan tek sonuç ise, HP (-) bireylerde nötrofil değerinin daha yüksek saptanmış olmasıdır (p=0.007) (211).

Karttunen ve ark.nın çalışmasında, HP (+) bireylerde lenfosit ve bazofil değerleri anlamlı düzeyde (sırası ile p=0.016, p=0.008); lökosit, nötrofil, eozinofil ve monosit değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde, HP (+) hastalarda daha yüksek bulunmuş (212).

Telatar ve ark. yaptıkları bir çalışmada, GİS semptomları olan HP (-) bireylerde monosit sayısının, asemptomatik ve semptomatik HP (+) bireylerden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişler (p=0.008). Lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarını ise gruplar arasında benzer bulmuşlar (213).

Raymond ve Rola Khamisy Farah, 2014 yılında yaptıkları çalışmaya 50 HP (+) ve 50 HP (-) kontrol grubu almışlar. Kan parametrelerini etkileyebilecek kontrolsüz diyabet, kontrolsüz hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, akut enfeksiyonu olanları çalışmaya dahil etmemişler. HP tanısını, üre-nefes testi ve gastrik biyopsi ile histopatolojik olarak koydukları çalışmada; lökosit ve nötrofil sayılarının HP (+) grupta, lenfosit sayısının ise HP (-) grupta anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlar (hepsi için p<0.001). Aynı zamanda HP (+) olanlarda, HP (-) olanlara göre, anlamlı derecede daha yüksek NLR düzeyi olduğunu ortaya koymuşlar (p<0.001) ve artmış NLR düzeyinin, HP enfeksiyonunun başarılı tedavisi ve HP eradikasyonundan sonra normale gerilediğini saptamışlar (214).

İnflamatuvar süreçlerde ve enfeksiyonlarda lökosit sayısı, nötrofil sayısı, PLT (trombosit) sayısı artar. HP immun cevabı hem aktive eden, hem de baskılayan mekanizmaları harekete geçirir. HP enfeksiyonu sırasında IL-1, IL-6, IL-8, VEGF, TNF-alfa sitokin düzeyleri artar (223). HP enfeksiyonunda, nötrofiller ve monositler için kemotaktik faktörler salınır. HP ile enfekte gastrik mukozada nötrofil ve lenfosit birikimi olur. B hücre ve dendritik hücrelerin uyarılması, NK (natural killer) hücreleri ve CD8+ T lenfositleri harekete geçirir. IFN gama, IL-12, IL-2 başta olmak üzere çeşitli sitokinler salınır. Th1 (T-helper 1) hücreleri aktifleşir. Bir yandan immun sistem, bu mekanizmalar ile harekete geçerken bir yandan da IL-

10 salınımı, lenfositlerin sitotoksik etkilerinin azaltılması, T lenfosit aktivitesinin ve proliferasyonunun azaltılması gibi immun sistemi baskılamaya yönelik olaylar gerçekleşir. Bu sayede, enfeksiyonun devamı, kronik enfeksiyon gelişimi ve gastrik mukozal hasarın sürmesi sağlanmış olur (215,216).

HP enfeksiyonunda, lökositoz ve nötrofili mukozal inflamasyonun sistemik bir etkisi olarak olması beklenir. Farah ve ark.nın yaptıkları çalışmalarda (164,214) anlamlı düzeyde, Karttunen ve ark.nın çalışmasında (212) istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde lökosit ve nötrofil sayıları HP (+) gruplarda daha yüksek çıkarken, bizim çalışmamızda lökosit ve nötrofil sayıları HP (-) grupta istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0.67$, $p=0.81$). HP'nin saldıdığı bazı kimyasallar ve hücre yüzey proteinleri, üreaz enzimi, nötrofiller ve monositler için kemotaksik görev görür. Bunun yanında, bu hücreler de sistemik inflamasyonda rol alırlar. Bu nedenlerle monositoz, HP enfeksiyonunda beklenen bir yanıt olacaktır. Nalbant ve ark. (211) ve Karttunen ve ark.nın (212) yaptıkları çalışmalarda, HP (+) gruplarda; bizim yaptığımız ($p=0.66$) ve Telatar ve ark.nın (213) yaptığı çalışmalarda ise HP (-) gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde monosit sayıları daha yüksek bulunmuştur.

Lenfositoz, daha çok viral enfeksiyonlarda beklediğimiz bir sonuçtur. Bunun yanında, lenfositler viral enfeksiyon dışı inflamatuvar olaylarda da yükselebilir. Özellikle T lenfositlerin HP enfeksiyonu patolojisinde önemli rol alması, sistemik immun yanıtın bir parçası olmaları, enfekte gastrik mukozada yoğun lenfosit infiltrasyonunun tespit edilebilmesi sebebiyle HP enfeksiyonunda artmış lenfosit sayıları görmeyi beklediğimiz bir sonuçtur. Fakat, Karttunen ve ark.nın (212) çalışması dışında bizim yaptığımız çalışma da dahil olmak üzere lenfosit sayıları HP (-) gruplarda daha yüksek bulunmuştur. Karttunen ve ark. (212) ile Güçlü ve Ağan (224) HP (+) grupta, Zeren ve ark. (222) ise HP (-) grupta, lenfosit sayısını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır.

İnflame gastrik mukozadan IL-8 salınır, bu da bazofilleri aktive eden bir sitokindir. HP enfeksiyonu, IgE cevabını uyarabilir. Bu etki de, bazofiliyi tetikleyip histamin deşarjına yol açabilir. Karttunen ve ark.nın çalışmasında, gastrik mukoza hücrelerindeki nötrofil yoğunluğunun periferik kandaki bazofili ile korelasyonunun gösterilmesi, gastrit aktivitesini etkileyen faktörlerin aynı zamanda bazofiliyi de tetikleyebileceğini göstermiştir. Bu çalışma sonucunda, bazofilinin HP (+) bireylerde daha fazla olmasını, HP enfeksiyonunun patofizyolojisinde alerjik reaksiyonların rolü olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (212).

Bizim çalışmamızda da bazofil sayıları Karttunen ve ark.nın bulduğu gibi HP (+) grupta daha yüksekti ($p=0.54$).

PLT sayısının da akut faz reaktanı olması sebebiyle, inflamatuvar süreçlerde artması beklenir. HP enfeksiyonu, VEGF salınımını uyarır. VEGF salınımı, trombositler tarafından stimüle edildiği için HP enfeksiyonunda, PLT artışı bu sebeple beklenen bir durumdur. HP enfeksiyonu sırasında artan biyolojik aktif eikosanoidler, 8-izo-prostaglandin F2-alfa düzeyleri ile lipit peroksidasyonu trombosit aktivasyonuna yol açar. Bu da, MPV(ortalama trombosit hacmi), PDW (trombosit dağılım genişliği), PLR ve PLT sayılarında artışa yol açar (231). Bizim çalışmamızda, HP (+) grupta PLT daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0.38$). Literatürde, HP (+) hastalarda anlamlı düzeyde PLT değerlerinin yüksek olduğunu, eradikasyon tedavisi sonrası PLT değerinin düştüğünü gösteren çalışmalar vardır (164, 231, 232). Nalbant ve ark. ise HP (-) grupta, PLT değerini daha yüksek bulmuşlardır ($p=0.097$) (211).

Yapılan çalışmalarda, HP (+) ve HP (-) hastalar karşılaştırıldığında hematolojik parametreler açısından farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir. Sonuçların bu şekilde çıkmasının sebebi, büyük oranda bakteriyel virülansın ve konak savunma sisteminin cevabının kişiden kişiye önemli farklılıklar göstermesi ve bunun laboratuvar değerlerine yansması olduğunu söyleyebiliriz. Lökosit formülünden, HP enfeksiyonu tanısında ve prognozunda bize yol gösterecek anlamlı bir parametre elde edemediğimizi de söyleyebiliriz.

NLR, inflamasyonun güvenilir bir belirtecidir. Son yıllarda, NLR'nin mevcut inflamasyonu yansıttığını ortaya koyan çalışmalar literatüre girmiştir. Yüksek NLR'nin kardiyovasküler olaylarda kötü prognozun bir göstergesi olduğu, vaskülitlerde yüksek hastalık aktivitesini yansıttığı, malign hastalıklarda sürvi ve prognoz üzerine olumsuz etkilerinin olduğuna dair yayınlar vardır (208, 218-221). Farah ve ark. (214) HP (+) gruplarda NLR oranını anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır. Hatta , HP enfeksiyonunun şiddeti arttıkça NLR oranının anlamlı düzeyde arttığını, HP tedavisi sonrası oranın normale döndüğünü göstermişlerdir. NLR oranının, HP (+) grupta ortalama 5.0 , HP (-) grupta 2.8 olduğunu gözlemlemişlerdir ($p<0.001$). HP (+) olanları iki gruba ayırmışlar, OLGA gastrit evrelemesine göre evre I-II olanlar asemptomatik, evre III-IV olanlar semptomatik olarak kabul edilmiş. Semptomatik gruptakilerin NLR oranı asemptomatiklerden, onlarınki de HP (-) olanlardan anlamlı olarak daha yüksekmiş. HP tedavisinden iki hafta sonra yaptıkları üre-nefes testi ve semptom değerlendirmesi ile tedavisi başarılı olmuş hastalarda NLR yüksekliğinin normale

döndüğünü de göstermişler. HP enfeksiyonu için NLR kesme değerini 1.84 olarak saptamışlar (AUC 0.825, $p < 0.001$, sensitivite 92, spesifite 61, PPV 70, NPV 89) (214). Ishii ve ark. HP enfeksiyonu sırasında 2.16 olarak tespit ettikleri NLR değerinin, HP eradikasyonu sonrası 1.72 ye gerilediğini göstermişler ($p < 0.01$) (225). Zeren ve ark. HP (+) gastriti olan hastalarda, NLR değerini anlamlı olarak HP (-) gruptan yüksek bulmuşlar. HP (+) gastrit için kesme değerini 3.43 olarak belirlemişler ($p < 0.0001$, sensitivite 93, spesifite 90, PPV 90, NPV 93) (222). Kaplan ve ark. HP (+) grupta, NLR değerini daha yüksek saptamışlar ($p < 0.001$) (231). Güçlü ve Ağan, HP (+) grupta NLR değerini daha düşük bulmuşlar ve bunun sebebini HP enfeksiyonu sırasında periferik kanda lenfosit sayısının artışına bağlamışlar (233).

Bizim çalışmamızda da, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da NLR değeri, HP (+) grupta daha yüksek çıkmıştır. NLR düzeyini HP (+) grupta 2.87, HP (-) grupta 2.55 olarak bulduk ($p = 0.39$).

PLR'nin de son zamanlarda, NLR gibi inflamatuvar aktiviteyi ortaya koyduğu gösterilmiştir (209, 210, 217, 218). Farah ve ark.(214) PLR oranının, HP (+) bireylerde daha yüksek olduğunu, ayrıca HP semptomlarının ağırlığı arttıkça PLR oranının da arttığını göstermişlerdir ($p < 0.001$). Zeren ve ark.nın çalışmasında da HP(+) grupta, PLR değeri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. HP (+) gastrit için kesme değerinin %97 sensitivite ve %70 spesifite ile 121 olarak belirlemişler (222). Nalbant ve ark. (211) ise, çalışmalarında tam tersi bir sonuç elde etmişler. HP (-) hastalarda, NLR ve PLR değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermişler ($p = 0.155$, $p = 0.809$). Kaplan ve ark. HP (+) grupta, PLR değerini daha yüksek saptamışlar ($p < 0.001$) (231). Biz de çalışmamızda aynı sonucu elde ettik, fakat HP (+) hastalarımızdaki yüksek PLR değeri, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p = 0.14$). Çalışmamızda elde ettiğimiz NLR ve PLR oranlarının, HP (+) hastalarda daha yüksek olduğu sonucu, bu parametrelerin güvenilir inflamasyon markerı olduğunu söyleyen literatür bilgisiyle örtüşmekteydi. Fakat, elde ettiğimiz sonuçların istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, bu parametrelerin HP enfeksiyonu tanı ve takibinde kullanılabilirliği ile ilgili öneride bulunmamıza izin vermemektedir.

HP patojeni, mide antrum ve korpusta farklı davranış modaliteleri sergilemektedir. Mide antrumda, daha çok ülser ile ilişkiliyken, mide korpus bölgesinde karsinojenitesi daha yüksektir ve mide kanseri ile bağlantısı daha güçlüdür. Bu nedenle, hastaların endoskopik biyopsi sonuçlarını antrum ve korpus için ayrı ayrı değerlendirdik. Antrumda, HP (+) ve HP (-) olan gruplar ile CEA, CA 19-9, NLR, PLR ve hemogram parametreleri arasında anlamlı fark

saptanmadı. Korpusta ise HP (-) olan grupta lenfosit sayısı, HP (+) olan gruba göre daha yüksek saptandı ($p=0,018$). Literatürde, HP (+) olanlarda lenfosit sayısının hem daha yüksek ve hem de daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (212, 222, 224).

Gastrit varlığına göre (normal mukoza, süperfisyal gastrit ve alkalen reflü gastrit) değerlendirildiğinde; serum CEA, CA 19-9 düzeyleri, NLR, PLR ve hemogram parametreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-6). HP (+) ve HP (-) olan hasta grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de, gastrit varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-7, Tablo-8).

Çalışmamızda, gastrik erozyonu olanlarda NLR ve PLR değerleri, normal gastrik mukozası olan bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo-9, Tablo-10) (sırası ile $p=0.0001$, $p=0.0001$). NLR, daha önce kronik böbrek hastalığı, sistemik lupus eritamatozus, aort stenozu, koroner arter hastalığı, maligniteler ve vaskülitli olanlarda çalışılmış ve bir inflamasyon belirteci olarak veya kötü prognoz göstergesi olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (166-169, 208, 218-221). Çalışma sonuçlarımızı HP varlığına göre değerlendirdiğimiz zaman , HP (+) grupta gastrik erozyonu olanlardaki NLR ve PLR yüksekliği anlamlılığını korumakta iken (sırası ile $p=0.04$, $p=0.024$), HP (-) grupta ise gastrik erozyonu olanlardaki NLR yüksekliği istatistiksel anlamlılığını yitirmesine rağmen, PLR yüksekliği normal gastrik mukozası olanlara göre anlamlı yüksekliğini devam ettirmiştir ($p=0.011$).

Çalışmamızda gastrik ülseri olan bireylerde, normal gastrik mukozası ve gastrik erozyonu olan bireylere göre, monosit sayısı daha yüksek olarak saptandı (Tablo-10) (sırasıyla, $p=0.002$, $p=0.008$). Periferik monositoz sebepleri araştırıldığında, kronik enfeksiyonlar, akut stres veya travma, sistemik inflamatuvar bozukluklar, otoimmün hastalıklar, ilaç reaksiyonları, splenektomi, nötropeni ve erken kemik iliği iyileşmesi de dahil olmak üzere çeşitli neoplastik olmayan monositoz nedenleri tanımlanmıştır. Aynı zamanda, hematolojik ve hematolojik olmayan maligniteler dahil olmak üzere altta yatan neoplastik bozukluklar da periferik monositoz sebepleri arasındadır (181). Gastrik ülser, monositoz sebepleri arasında sayılmamasına rağmen çalışmamızda mide ülseri olanlarda, gastrik mukozası normal olan ve gastrik erozyonu olan bireylere kıyasla, monosit değerleri daha yüksek saptanmıştır. HP varlığına göre değerlendirildiğinde ise , HP (+) olan grupta gastrik ülseri olanların, gastrik erozyonu ve normal gastrik mukozası olanlara göre olan monosit yüksekliğini kaybettiği, HP (-) grupta ise; gastrik ülseri olanların, gastrik erozyonu

ve normal gastrik mukozası olanlara göre olan istatistiksel anlamlı monosit yüksekliğini devam ettirdiği görüldü ($p=0.014$, $p=0.011$). Gastrik ülseri predikte etmede serum monosit yüksekliği, kullanılabilir bir parametre olabilir. Literatüre bakıldığında, bu konu ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışmaya ve ulaşılmış bir sonuca rastlanmadı. Bu konuda yapılacak daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaati doğmuştur.

HP (+) hastalar; normal mukozaya sahip olanlar, erozyonu olanlar ve gastrik ülseri olanlar olarak ayrı ayrı değerlendirildi. HP (+) olup gastrik erozyonu olanlarda, normal gastrik mukozaya sahip olanlara göre, CA 19-9 değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo-15, $p=0.021$). CEA düzeyleri arasında ise anlamlı fark yoktu.

Paul ve ark. çalışmalarında, gastrik ülser hastalarında CEA düzeyini sağlıklı kontrollerden yüksek bulmuşlar (235). Yıldız ve ark. yaptıkları çalışmada, endoskopik değerlendirmelerinde eroziv gastrit saptanmış olan ve herhangi bir malignitesi olmayan 40 hastada; serum CEA, CA 19-9 ve CA 72-4 düzeylerini incelemişler. Hastaların dördünde CA 19-9 yüksekliği, 1 hastada CEA yüksekliği ve 1 hastada da CA 72-4 yüksekliği tespit etmişler. Eroziv gastritin de tümör marker yüksekliği sebeplerinden biri olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır (180). Ventrucchi ve ark. persistan CA 19-9 yüksekliği olan ve malign hastalık bulgusu olmayan 10 hastanın birinde, gastrik ülser olduğunu tespit etmişler (236). Ergül ve ark.nın bildirdiği vakada, CA 19-9 yüksekliği sebebi araştırılan bir hastanın, HP eradikasyon tedavisi sonrası CA 19-9 düzeyinin normale gerilemesi, serum CA 19-9 düzeyi ile HP varlığı arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür (206). Bizim çalışmamızda, HP (+) olan grupta gastrik erozyonu olanlarda, normal gastrik mukozaya sahip gruba kıyasla CA 19-9 düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.021$). CA 19-9 yüksekliği, HP (+) olan grupta gastrik erozyonu predikte etmede kullanışlı bir parametre olabilir. Fakat, bizim çalışmamız da dahil olmak üzere bu ilişkiyi gösteren çalışmalardaki hasta sayısının azlığı, bu konuda yapılacak daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, HP (+) grupta gastrik erozyonu olanlarda nötrofil sayısı, NLR, PLR değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo-15, Tablo-16, Tablo-17) (sırası ile $p=0.038$, $p=0.004$, $p=0.024$). Kaplan ve ark. HP (+) grupta, PLR ve NLR oranlarının daha yüksek olduğunu, bu değerlerin her birinin orta ve ağır gastrit tablosu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (231). Jafarzadeh ve ark. peptik ülser hastalarında, NLR oranının sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (234). Farah ve ark. (214) HP ile enfekte

kişilerde, NLR değerinin sağlıklı kontrollerden yüksek olduğunu ve HP enfeksiyonunun ağırlığı ve semptomları arttıkça bu değer de giderek arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda, hem HP varlığından bağımsız olarak değerlendirildiğinde, hem de HP (+) olan grupta gastrik erozyonu olanlarda, normal gastrik mukozaya sahip olan hastalarla karşılaştırıldığında, NLR ve PLR anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu sonuçlara göre, HP varlığından bağımsız olarak gelişen erozyona bağlı inflamasyon tetiklenmiş ve buna bağlı olarak birer inflamasyon belirtici olarak kabul görmüş olan NLR ve PLR düzeyleri, normal gastrik mukozası olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olabilir.

Yaptığımız çalışmanın güvenilirliğine bakacak olursak, çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek komorbid durumu olan hastaların çalışma dışında bırakılması ve bu şekilde çalışılan hasta grubunun daha homojen olmasının sağlanması, bilgilerin güvenilir olan hastane kayıtlarına dayalı olması ve HP varlığının yapılan endoskopik biyopsiler ile histopatolojik olarak ortaya konması sayılabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak şunları söyleyebiliriz. Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm bireyler Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'ne dispeptik yakınmalarla başvurmuş hastalar olduğundan, geneli yeterince temsil etmekte yetersiz kalmış olabilir. Çalışmamızda, HP varlığını histopatolojik olarak ortaya koyduk. Büyük ölçüde, HP'nin midede yamalı tutulum yapmasına bağlı olarak HP pozitifliği için histopatolojinin sensitivitesi % 80 civarındadır. Bu nedenle, bazı HP (+) hastaları negatif kabul etmiş olabiliriz. Tanı için seroloji, üre-nefes testi gibi ikinci bir test eklenerek bu oran azaltılabilirdi. Çalışmamızın sonuçlarını etkileyebileceğinden dolayı, belirli dışlama kriterlerine göre çalışmaya dahil edilecek hastalar seçildiği için toplamda 206 hastanın değerlendirildiği bir çalışma olması nedeniyle, yaptığımız çalışma daha büyük grupları temsil etmekte yetersiz kalmış olabilir. Bizim çalışmamız, gözlemsel bir çalışma olduğundan HP enfeksiyonu ve endoskopik bulgular ile serum tümör marker değerleri, NLR, PLR düzeyleri ve diğer hemogram parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren sonuçların nedenlerini ortaya koyma açısından yeterli bilgi sunamamaktadır. Bu konuda yapılacak olan geniş çaplı kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, aktif veya geçirilmiş kanser anamnezi olanlar ile endoskopi sonucu kanser tanısı almış olanlar çalışmaya dahil edilmemiş olsa da, örneklemimizde henüz teşhis edilmemiş bir kanseri olanların var olabileceği ve bu kişilerin laboratuvar değerlerinin çalışmamızın sonuçlarına etki etmiş olabileceği olasılığını göz ardı edemeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dispepsi; dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artış gösteren bir sağlık sorunudur. Çoğu dispepsi vakalarında etiyoloji net olarak aydınlatılamazken, bazı hastaların endoskopik değerlendirme ile tespit edilebilir dispeptik yakınmalar yaşadığını bilmekteyiz. Yaptığımız çalışmada, endoskopik değerlendirme ile elde edilen sonuçların, serumda bakılacak olan CEA, CA 19-9 düzeyi ve hemogram parametreleri ile predikte edilebilirliğini inceledik.

Çalışma sonuçlarımızda, mide korpusta HP varlığının serum lenfosit düzeyi düşüklüğü ile korele olabileceğini, HP varlığından bağımsız olarak serum PLR yüksekliğinin gastrik erozyonu, HP (+) olanlarda ise serum NLR, nötrofil ve CA 19-9 yüksekliğinin gastrik erozyonu predikte edebileceğini saptadık. Serumda incelediğimiz hiçbir parametrenin, süperfisyal gastriti ve alkalen reflü gastriti ön görmede kullanışlı olmadığını gözlemledik. Serumda bakılan lökosit ve monosit sayısının HP (-) olanlarda erozyon-ülser ayırımını, HP varlığından bağımsız olarak monosit yüksekliğinin ülser varlığını, lenfosit düşüklüğünün de erozyon varlığını predikte etmekte kullanışlı parametreler olabileceğini saptadık.

Fakat, çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta sayısının yetersiz olması, daha büyük gruplar hakkında genel sonuçlara varmamızı engellemiştir. Aynı zamanda, çalışmamızın retrospektif dizaynda olması; elde ettiğimiz sonuçlarla, bu sonuçlara neden olabilecek sebepler arasında ilişki kurmamızı zorlaştırmaktadır. Bu konuda yapılacak daha geniş çaplı ve prospektif dizayndaki çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Erkoç A, Ellidokuz E. Gastrointestinal Kanamaları ve Endoskopi Hemşireliği. Aktüel Tıp Dergisi, 2004, 9 (7-8): 29-32.
2. Kaymak O. Endoskopların Teknik Özellikleri, Bakım ve Oda Düzeni. Telatar HM (Eds) , Gastroenteroloji, Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayın Organı, Ankara, 1997, 123-131.
3. Felgentrf I. Fujinonun Türk Doktor ve Hemşirelere Sunuş Bildirisi. Telatar HM (Eds) , Gastroenteroloji, Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayın Organı, Ankara, 1997, 117-119.
4. Elewaut A, Cremer M. The History of Gastrointestinal Endoscopy – the European Perspective. Gastroenterological Endoscopy, Classen M , Tytgat GNJ , Lightdale CJ (Eds) , Thieme, New York, 2002, 17-21.
5. Kawai K, Nıva H, Fujita R, Shimizu S. The History of Edoscopy: The Japanese Perspective. Gastroenterological Endoscopy, Classen M, Tytgat, GNJ, Lightdale, CJ (Eds) , Thieme, New York, 2002, 32- 34.
6. Hirschowitz B, Modlin I. The History of Endoscopy: The American Perspective. Gastroenterological Endoscopy, Classen, M, Tytgat, GNJ, Lightdale, CJ (Eds) , Thieme, New York, 2002, 2-16.
7. Boztaş G. Gastrointestinal Sistem Endoskopisi. Gastroenterohepatoloji, Ökten, A (Eds), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001, 97-112.
8. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları. Gastrointestinal Sistem Endoskopisi, Güneş Kitabevi, Ankara, Cilt 1, 1996, 931-934.
9. Jones R. Endoscopy in General Practice, 1995, BMJ, 310: 816-817.
10. Escourrou J, Salcedo J, Buscail L. Upper Gastrointestinal Endoscopy. Gastroenterological Endoscopy, Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ(Eds) , Thieme, New York, 2002, 113-122.
11. Uygur Bayramiçli O, Dabak R, Kuzucuoğlu T, Kavaklı B. Sedation with Intranasal Midazolam in Adults Undergoing Upper Gastrointestinal Endoscopy. Journal of Clinical Gastroenterology, 2002, 35(2) : 133- 137.

12. Davila M, Keefe E. Complications of Gastrointestinal Endoscopy. Gastrointestinal and Liver Disease, (7 th Ed.), Feldman M, Friedman L, Sleisenger M (Eds), Philadelphia, Saunders, 2002, 540-545.
13. Türk Cerrahi Derneği, Gastrointestinal Sistem Endoskopisi, 1. Basım Pelin Ofset Tipo Matbaacılık, Ankara, 2016, s.75-77.
14. Türk Cerrahi Derneği, Gastrointestinal Sistem Endoskopisi, 1. Basım Pelin Ofset Tipo Matbaacılık, Ankara, 2016, s.77-78.
15. T.W. Sadler, Langman's Medikal Embriyoloji, Palme yayıncılık, 7.baskı, 1996, 236-240.
16. Arıncı K, Elhan A, Anatomi 1. cilt, Güneş Kitabevi, 1997, 304-308.
17. Ernest W. April, Klinik Anatomi, 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, 1998, 346-350.
18. David A. Owen, Histology for Pathologist, Second Edition, 1997, 481-493.
19. Cecilia M. Fenoglio- Preiser, Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text, Third Edition, 2008, 135-269.
20. Luiz Carlos, Jose Carneiro, Temel Histoloji, 2006, 299-308.
21. Michael H. Ross, Gordon I. Kaye, Wojciech Pawlina, Histology A Text and Atlas, Fourth Edition, 2003 LWW, 480-490.
22. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Gulford P, Lambert R, Megraud F. Gastric Carcinoma. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, World Health Organization Classification of Tumours, 2000 chapter: 3, 37-66.
23. Metin Kapan, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu, 11-12 Ocak 2001, İstanbul, s.253-269.
24. Pelayo Correa, Jeanmarie Houghton, Carcinogenesis of Helicobacter Pylori, Gastroenterology 2007; 133: 659-672.
25. Michael H. Ross, Gordon I. Kaye, Wojciech Pawlina. Histology A Text and Atlas, Fourth Edition, 2003 LWW, 480-490.

26. Toshiro Sugiyama, Masahiro Asaka, Helicobacter pylori infection and gastric cancer, Med Electron Microsc, 2004, 37: 149-157.
27. G. Nardone, A. Rocco, P. Malfertheiner, Review article: Helicobacter pylori and molecular events in precancerous gastric lesions, Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 261–270.
28. You W, Zhang L, Gail M, Chang Y. Gastric Dysplasia and Gastric Cancer: Helicobacter pylori, Serum Vitamin C, and Other Risk Factors, J Natl Inst 2000; 92: 1607–12.
29. Jon R. Kelley, John M. Duggan, Commentary, Gastric cancer epidemiology and risk factors, Journal of Clinical Epidemiology, 56 (2003) 1–9.
30. Danesh J. Helicobacter pylori and gastric cancer, systematic review of epidemiological studies. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13: 851–6.
31. Pelayo Correa, Yih-horng Shiao, Phenotypic and Genotypic events in Gastric Carcinogenesis, Cancer Research (suppl.), 1994; 54: 1941-3.
32. Sozzi M, Valentini M, Figura N, Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Helicobacter pylori infection: the role of CagA status. Am J Gastroenterol, 1998; 93(3): 375–9.
33. Sergio A. Con, Ana L. Valerin, Hiroaki Takeuchi, Helicobacter pylori CagA status associated with gastric cancer incidence rate variability in Costa Rica regions, J Gastroenterol 2006; 41: 632-637.
34. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: A combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001; 49: 347-353.
35. Cyrus R. Kapadia, Gastric Atrophy, Metaplasia, and Dysplasia, A Clinical Perspective, J Clin Gastroenterol 2003; 36: 29-36.
36. Masanori I, Shinji T, Tomoaki K, Ken H, Kazuaki C. Casual role of Helicobacter pylori infection and eradication therapy in gastric carcinogenesis. World J Gastroenterol, 2006; 12(1) :10–16.

37. Juanita L.Merchant. Inflammation, Atrophy, Gastric Cancer: connecting the Molecular Dots. *Gastroenterology* 005; 129: 1079–1082.
38. Correa P. Human Gastric Carcinogenesis: A multistep and Multifactorial Process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Research* 1992; 52: 6735–6740.
39. Christian T.K.-H.Stadtlander, John W.Waterbor. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999; 20(12); 2195–2207.
40. Gerardo Nardone. Role of *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer. *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas*, volume 4, Elsevier Inc, 2006; 205–220.
41. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2 –year experience of a population –based registry. *Cancer*. 1990; 66: 2047–2051.
42. Eiichi Tahara. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 265–272.
43. Sipponen P. Gastric cancer: pathogenesis, risks and prevention. *J Gastroenterol* 2002; 37: 39–44.
44. Moss S.F. Review article: cellular markers in the gastric precancerous process. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 91–109.
45. Correa P. A Human Model of Gastric Carcinogenesis. *Cancer Research* 1988; 48: 3554–3560.
46. Yılmaz B, Sarıkaya D. Mide kanseri epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Mide Kanseri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.1-7.
47. Smith VC, Genta RM. Role of *Helicobacter pylori* Gastritis in Gastric Atrophy, Intestinal Metaplasia, and Gastric Neoplasia. *Microscopy Research and Technique* 2000; 48: 313-20.
48. Michael F, Dixon MD, Path FRC, et al. Classification and grading of gastritis. The Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.

49. Laine L, Cominelli F, Sloane R, et al. Interaction of NSAID and Helicobacter Pylori on gastrointestinal injury and prostoglandin production: a controled double-blind trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 127-35.
50. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeiche DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric Campylobacter (abstract). *Med J Aust* 1985; 142: 436-9.
51. Morris A, Nicholson G. Ingestion Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 192-99.
52. Frommer DJ, Carrick J, Lee A, Hazell SL. Acute presentation of Campylobacter pylori gastritis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1168-71.
53. Psiani P, Parkin DM, Munoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 387-400.
54. Bergenzaun P, Kristinsson KG, Thjofleinsson B, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in south Sweden and Iceland. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1157-61.
55. The EUROGAST Study Group. *Gut* 1993; 34: 1672-6.
56. Replogle ML, Glaser SL, Hiatt RA, Parssonet J. Biologic sex as a risk factor for Helicobacter pylori infection in healthy young adults. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 856-63.
57. Malaty HM, Engstrad L, Pedersen NL, Graham DY. Helicobacter pylori infection. Genetic and enviromental influences. A study of twins. *Ann Intern Med* 1994; 120: 982-6.
58. Forman D. The prevalence of Helicobacter Pylori infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9 suppl 2: 71-6.
59. Parssonet J. Helicobacter pylori. The size of the problem. *Gut* 1998; 43 suppl 1: 6-9.
60. Smoot DT. How does Helicobacter Pylori cause mucosal damage? Direct Mecanisms. *Gastroenterology* 1996; 113: 31-34.

61. Israel DA, Peek RM. Patogenesis of *Helicobacter pylori* induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1271-90.
62. Peek RM Jr. *Helicobacter pylori* strain spesific modulation of gastric mucosal cellular turnover: implications for carcinogenesis. *J Gastroenterol* 2002; 37 Suppl 13: 10-16.
63. Nedrud JG, Slanchard SS, Czinn SJ. *Helicobacter pylori* inflammation and immunity. *Helicobacter* 2002; 7 suppl 1: 24-9.
64. Solcia E, Villani L, Fiocca R, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastritis in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1994; 201: 28-34.
65. Witteman EM, Mravunac M, Becx MJ, et al. Improvement of gastric inflammation and resolution of epithelial damage one year after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1995; 48: 250-6.
66. Genta RM, Hamner HW. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24: 557-83.
67. Dempsey PJ, Goldenring JR, Soroka CJ. Possible role of transforming growth factor alpha in the patogenesis of Menetrier's disease: supportive evidence from humans and transgenic mice. *Gastroenterology* 1992; 103: 1950-63.
68. Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, et al. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1923-32.
69. Di Napoli A, Petrino R, Boero M, Bellis D, Chiandussi L. Quantitive assesment of histologic changes in chronic gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1992; 45: 796-8.
70. Genta RM, Rugge M. Review article: pre-neoplastic states of gastric mucosa-a practical approach for the perplexed clinican. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 43-50.

71. Kapadia CR, Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 29-36.
72. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.
73. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 37-43.
74. The EUROHEPYGAST study group. Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population. Results of Eurohepygast study group. *Gut* 2002; 50: 779-85.
75. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1249-59.
76. Sakaki N, Kozawa H, Egawa N et al. Ten year prospective follow up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 198-203.
77. Correa P, Elizabeth T, Fontham H. Chemoprevention of gastric dysplasia: Randomized trial of antioxidant supplements and anti-*helicobacter pylori* therapy. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92: 1881-88.
78. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, et al. The longterm results of endoscopic results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 50: 378-81.
79. Jass JR, Filipe MI. Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach (abstract). *Histopathology* 1980; 8: 271-9.
80. Reis CA, David L, Correa P. et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) expression. *Cancer Res* 1999; 59: 1003-7.

81. Filipe MI, Munoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia type and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57: 324-9.
82. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Eng J Med* 2001; 345: 784-9.
83. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, et al. Topographics patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1431-8.
84. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin1 pleomorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402.
85. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975, 2(7924): 58-60.
86. Nogueira C, Figueirado C, Carneiro F, et al. *Helicobacter pylori* genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol* 2001; 158: 647-54.
87. Moss SF, Calam J, Agarwal B, et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 38: 498-501.
88. Leung WK, Yu J, To KF, et al. Apoptosis and proliferation in *Helicobacter pylori*-associated gastric intestinal metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1467-72.
89. Shiao YH, Rugge M, Correa P, et al. P53 alteration in gastric precancerous lesions . *Am J Pathol* 1994; 144: 511-7.
90. Wu MS, Shun CT, Lee WC, et al. Overexpression of p53 in different subtypes of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 971-3.
91. Tsujii M, DuBois RN. Alteration in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostoglandin endoperoxide synthase-2. *Cell* 1995; 83: 493-501.

92. Chan FK, To KF, Ng YF, et al. Expression and cellular localization of COX-1 and 2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 187-93.
93. Sung JJY, Leung WK, Go MYY, et al. Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000; 157: 729-35.
94. Filipe MI, Osborn M, Linehan J, et al. Expression of transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor and epidermal growth factor in precursor lesions to gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1995; 71: 30-6.
95. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer (abstract). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639-42.
96. Ohkusa T, Fujiki K, Takhasimuzu I, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001; 134: 380-6.
97. Sung JJY, Lin SR, Ching JYL, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119: 7-14.
98. Zullo A, Rinaldi V, Hassan C, et al. Ascorbic acid and intestinal metaplasia in the stomach: a prospective, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1303-9.
99. Langman MJ, Cheng KK, Gilman EA, et al. Effect of antiinflammatory drugs on overall risk of common cancer: case control study in general practice research database. *Br Med J* 2000; 320: 1642-6.
100. Ota H, Katsuyama T, Nakajima s, et al. Intestinal metaplasia with adherent *Helicobacter pylori*: a hybrid epithelium with both gastric and intestinal features. *Hum Pathol* 1998; 29: 846-50.

101. Correa P. Human Gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial processes-first American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Can Res* 1992; 52: 6735-40.
102. Ming SC. Cellular and molecular pathology of gastric carcinoma and precursor lesions. A critical review (abstract). *Gastric Cancer* 1998; 1: 31-50.
103. Misdraji J, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia. *Sem Diag Pathol* 2002; 19: 20-30.
104. Aste H, Sciallero S, Pugliese V, et al. The clinical significance of gastric epithelial dysplasia. *Endoscopy* 1986; 18: 174- 6.
105. Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, et al. Gastric dysplasia. A follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1714-19.
106. Rugge M, Leandro G, Farinati F, et al. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management. *Cancer* 1995; 76: 376-82.
107. You WC, Blot WJ, Li JY, et al. Precancerous gastric lessions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1317-21.
108. Lansdown M, Quirke P, Dixqn MF, et al. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker of gastric carcinoma. *Gut* 1990; 31: 977-83.
109. Rugge M, Farinati F, Di Mario F, et al. Gastric epithelial dysplasia: a prospective multicenter follow-up study from the interdiciplinary group on gastric epithelial dysplasia. *Hum Pathol* 1991; 1002-8.
110. Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, et al. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in stomach. *J Clin Pathol* 1980; 33: 711-21.
111. Bascunana GA, Lopez BJ, Requena MJ, et al. An evalution of the clinical significance of gastric dysplasia: a histological follow-up study. *Rev Esp Enferm Dig* 1994; 85: 423-9.

112. Joypaul BV, Newman EL, Hopwood D, et al. Expression of p53 protein in normal, dysplastic, and malignant gastric mucosa: an immunohistochemical study. *J Pathol* 1993; 170: 279-83.
113. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric Dysplasia; The Padova International Classification. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 167-76.
114. Perkins G, Slater, E, Sanders, G, Prichard J. "Serum tumor markers". *American Family Physician* 2003; 68 (6): 1075–1082.
115. Locker G, Hamilton S, Harris J, Jessup J, Kemeny N, Macdonald J, Somerfield M, Hayes D, Bast R. "ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer". *J. Clin. Oncol* 2006; 24 (33): 5313–27.
116. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. "Systematic review of carbonhydrate antigen (CA19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer". *Eur J Surg Oncol.* 33 (3): 266–70.33): 5313–27.
117. Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF. "Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma". *Science* 1981; 212 (4490): 53–5.
118. Magnani JL."The discovery, biology, and drug development of sialyl Lea and sialyl Lex". *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2004; 426 (2): 122–31.
119. Frebourg T, Bercoff E, Manchon N, et al. The evaluation of CA 19-9 antigen level in the early detection of pancreatic cancer: a prospective study of 866 patients. *Cancer.* 1988; 62: 2287-2290.
120. Pavai S, Yap SF. The clinical significance of elevated levels of serum CA 19-9. *Med J Malaysia.* 2003; 585: 667-672.
121. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and adsorption techniques. *J Exp Med* 1965; 21: 439-46.
122. Gan N, Jia L, Zheng L."A sandwich electrochemical immunosensor using magnetic DNA nanoprobes for carcinoembryonic antigen". *International Journal of Molecular Sciences.* 2011; 12 (11): 7410–23.

123. Duffy MJ. "Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful?". *Clinical Chemistry* 2001; 47 (4): 624–30.
124. Thomas SN, Zhu F, Schnaar RL, Alves CS, Konstantopoulos K. "Carcinoembryonic antigen and CD44 variant isoforms cooperate to mediate colon carcinoma cell adhesion to E- and L-selectin in shear flow". *The Journal of Biological Chemistry* 2008; 283 (23): 15647–55.
125. Konstantopoulos K, Thomas SN. "Cancer cells in transit: the vascular interactions of tumor cells". *Annual Review of Biomedical Engineering* 2009; 11: 177–202.
126. Thomas SN, Tong Z, Stebe KJ, Konstantopoulos K. "Identification, characterization and utilization of tumor cell selectin ligands in the design of colon cancer diagnostics". *Biorheology* 2009; 46 (3): 207–25.
127. Duffy MJ, Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, Nilsson O, Sturgeon C, Topolcan O. "Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines". *European Journal of Cancer* 2003; 39(6): 718–27.
128. Asad-Ur-Rahman F, Saif MW. "Elevated Level of Serum Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Search for a Malignancy: A Case Report". *Cureus* 2016; 8 (6): e648.
129. Ballesta AM, Molina R, Filella X, Jo J, Giménez N. "Carcinoembryonic antigen in staging and follow-up of patients with solid tumors". *Tumour Biology* 1995; 16 (1): 32–41.
130. Duffy MJ. "Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful?". *Clinical Chemistry* 2001; 47 (4): 624–30.
131. Maestranzi S, Przemioslo R, Mitchell H, Sherwood RA. "The effect of benign and malignant liver disease on the tumour markers CA19-9 and CEA". *Annals of Clinical Biochemistry* 1998; 35 (1): 99–103.
132. De Mais D. *ASCP Quick Compendium of Clinical Pathology* (2nd ed.). ASCP Press. 2009; ISBN 978-0-89189-567-1.
133. Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih, Chaouachi K, Naeem A, Mahmood R, Shamim R. "Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers". *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 2007; 57(12): 595–9.

134. Goldstein MJ, Mitchell EP. "Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer". *Cancer Investigation* 2005; 23 (4): 338–51.
135. Duffy MJ. "Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful?". *Clinical Chemistry* 2001; 47 (4): 624–30.
136. Leong AS, Cooper K, Leong FJ. *Manual of Diagnostic Cytology* (2ND ed.). Greenwich Medical Media, Ltd 2003; pp. 51–52.
137. Hammarström S. "The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues". *Seminars in Cancer Biology* 1999; 9 (2): 67–81.
138. Thomas P, Toth CA, Saini KS, Jessup JM, Steele G, Jr. The structure, metabolism and function of the carcinoembryonic antigen gene family. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1032:177-189.
139. Yamashita K, Totami K, Kuroki M, Ueda I, Kobata A. Structural studies of the carbohydrate moieties of carcinoembryonic antigens. *Cancer Res* 1987;47:3451-3459.
140. Verheist J, Van den Broecke E, Van Meerbeeck J, De Backer W, Blockx P, Vermeire P. Calculation of half-life of carcinoembryonic antigen after lung tumor resection: a case report. *Eur Respir J* 1991; 4: 374-376.
141. Wang HY, Hsieh CH, Wen CN, Wen YH, Chen CH, Lu JJ. Cancers Screening in an Asymptomatic Population by Using Multiple Tumour Markers, *PLoS One*. 2016; 11(6).
142. Koepke JA. "Molecular marker test standardization". *Cancer* 1992; 69 (6 Suppl): 1578–81.
143. Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States genome.
144. Casciato DA, Territo MC. *Manual of Clinical Oncology* Lippincott, Edition 6, illustrated publisher Lippincott Williams & Wilkins, s: 746-8.
145. Keshaviah A, Dellapasqua S, Rotmensz N, Lindtner J, Crivellari D, Collins J, Colleoni M, Thurlimann B et al. "CA15-3 and alkaline phosphatase as predictors for breast cancer

recurrence: A combined analysis of seven International Breast Cancer Study Group trials". *Annals of Oncology* 2006; 18 (4): 701–8.

146. Asiago VM, Alvarado LZ, Shanaiah N, Gowda N, Owusu-Sarfo K, Ballas R, Raftery D. Early Detection of Recurrent Breast Cancer Using Metabolite Profiling , *Cancer Res.* 2010 ; 70 (21): 8309–18.

147. Poruk KE, Gay DZ, Brown K, Mulvihill JD, Boucher KM, Scaife CL, Firpo MA, Mulvihill SJ. The Clinical Utility of CA 19-9 in Pancreatic Adenocarcinoma: Diagnostic and Prognostic Updates, *Curr Mol Med.* 2013; 13(3): 340–51.

148. Osman N, O'Leary N, Mulcahy E, Barrett N, Wallis F, Hickey K, Gupta R. "Correlation of serum CA125 with stage, grade and survival of patients with epithelial ovarian cancer at a single centre". *Ir Med J.* 2008; 101 (8): 245–7.

149. Bast RC, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. "CA 125: the past and the future". *Int. J. Biol. Markers* 1998; 13 (4): 179–87.

150. Bagan P, Berna P, Assouad J, Hupertan V, Le Pimpec Barthes F, Riquet M. "Value of cancer antigen 125 for diagnosis of pleural endometriosis in females with recurrent pneumothorax". *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 140–2.

151. Fadl-Elmula I. Chromosomal changes in uroepithelial carcinomas, *Cell Chromosome.* 2005; 4: 1.

152. Haug U, Rothenbacher D, Wente MN, Seiler CM, Stegmaier C, Brenner H. "Tumour M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: Comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients". *British Journal of Cancer* 2007; 96 (9): 1329–34.

153. Lüftner D, Mesterharm J, Akrivakis C, Geppert R, Petrides PE, Wernecke KD, Possinger K. "Tumor type M2 pyruvate kinase expression in advanced breast cancer". *Anticancer Research* 2000; 20 (6D): 5077–82.

154. Benesch C, Schneider C, Voelker HU, Kapp M, Caffier H, Krockenberger M, Dietl J, Kammerer U, Schmidt M. "The clinicopathological and prognostic relevance of pyruvate

kinase M2 and pAkt expression in breast cancer". *Anticancer Research* 2010; 30 (5): 1689–94.

155. Oremek GM, Sapoutzis N, Kramer W, Bickeböller R, Jonas D. "Value of tumor M2 (Tu M2-PK) in patients with renal carcinoma". *Anticancer Research* 2000; 20 (6D): 5095–8.

156. Wechsel HW, Petri E, Bichler KH, Feil G. "Marker for renal cell carcinoma (RCC): The dimeric form of pyruvate kinase type M2 (Tu M2-PK)". *Anticancer Research*. 1999; 19 (4A): 2583–90.

157. Schneider J, Peltri G, Bitterlich N, Philipp M, Velcovsky HG, Morr H, Katz N, Eigenbrodt E. "Fuzzy logic-based tumor marker profiles improved sensitivity of the detection of progression in small-cell lung cancer patients". *Clinical and Experimental Medicine*. 2003; 2 (4): 185–91.

158. Oremek G, Kukshaite R, Sapoutzis N, Ziolkovski P. "The significance of TU M2-PK tumor marker for lung cancer diagnostics". *Klinicheskaia Meditsina*. 2007; 85 (7): 56–8.

159. Hardt PD, Ngoumou BK, Rupp J, Schnell-Kretschmer H, Kloer HU. "Tumor M2-pyruvate kinase: A promising tumor marker in the diagnosis of gastro-intestinal cancer". *Anticancer Research*. 2000; 20 (6D): 4965–8.

160. Kumar Y, Tapuria N, Kirmani N, Davidson BR. Tumour M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2007 Mar; 19(3): 265-276.

161. Kaura B, Bagga R, Patel FD. "Evaluation of the Pyruvate Kinase isoenzyme tumor (Tu M2-PK) as a tumor marker for cervical carcinoma". *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2004; 30 (3): 193–6.

162. Ahmed AS, Dew T, Lawton FG, Papadopoulos AJ, Devaja O, Raju KS, Sherwood RA. "M2-PK as a novel marker in ovarian cancer. A prospective cohort study". *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2007; 28 (2): 83–8.

163. Leboeuf R, Langlois MF, Martin M, Ahnadi CE, Fink GD. "Hook effect" in calcitonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (2): 361–4.
164. Farah R, Hamza H, Khamisy-Farah R. A link between platelet to lymphocyte ratio and *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Lab Anal.* 2018; 32: 1.
165. Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: Systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ.* 2014; 22: 349-g4561.
166. Oehadian A, Suryadinata H, Dewi S, Pramudyo R, Alisjahbana B. The role of neutrophyl lymphocyte count ratio as an inflammatory marker in systemic lupus erythematosus. *Acta Med Indones.* 2013;45(3):170–174.
167. Küçükseymen S, Çağırıcı G, Güven R, Arslan Ş. Is neutrophyl to lymphocyte ratio really a useful marker for all grades of degenerative aortic stenosis? *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017; 45(6): 506–513.
168. Altunoren O, Akkus G, Sezal DT, et al. Does neutrophyl to lymphocyte ratio really predict chronic kidney disease progression?. *Int Urol Nephrol.* 2019; 51(1): 129–137.
169. Lubrano V, Zym L, Balzan S. Neutrophyl to lymphocyte ratio and c reactive protein are indipendent predictors of severe coronary artery disease: comparison with hydroperoxides and consolidated inflammatory markers. *Theor Biol Forum.* 2018;111(1-2):49–56.
170. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and Treatment of Functional Dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;127:1239-55.
171. Armstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996; 215: 38-47.
172. Smith VC, Genta RM. Role of *Helicobacter pylori* Gastritis in Gastric Atrophy, Intestinal Metaplasia, and Gastric Neoplasia. *Microscopy Research and Technique* 2000; 48: 313-20.
173. The Eurogast Study Group. Epidemiology of and risk factor for *Helicobacter pylori* infection among 3194 asemptomatic subject in populations. *GUT* 1993 Dec; 34(12): 1672-6.

174. Özardalı Hİ, Bitiren M, Nazlıgül Y, Yılmaz N. Şanlıurfa yöresinde nonerosiv gastritlerde *Helicobacter pylori* sıklığı. Genel Tıp Derg 1998; 8(1): 149-52.
175. Konakcı N, Gülten M, İbanoğlu MS, et al. Kronik aktif gastritli olgularda *Helicobacter pylori* sıklığı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2010; 36(1): 7-10.
176. Joos A, Nemzeth A, Zsolnay G, Kövari E, Papp J. Gastric biopsies and *Helicobacter pylori*. ORV Hetil 1995; 136(12): 1975-82.
177. Turan G, Altun E. "Balıkesir bölgesinde gastrit bulguları içeren endoskopik biyopsilerdeki *Helicobacter pylori* sıklığı". Balıkesir Medical Journal 1 (2017): 17-21.
178. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN ve ark. Endoskopi yapılan hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı. Dicle Med J 2012; 39: 197-200.
179. Xu MY, Cao B, Chen Y, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and tumor markers: an observational retrospective study. BMJ Open. 2018;8(8).
180. Yıldız R, Cindoruk M, Büyükberber S, Kaya A, Yaman E, Öztürk B, Coşkun U, Benekli M. Eroziv gastritlerde CA19-9, CEA ve CA72-4 düzeyleri, Gazi Tıp Dergisi, 2009,Cilt 20: Sayı 2: 55-56.
181. Lynch DT, Hall J, Foucar K. How I investigate monocytosis. Int J Lab Hematol. 2018; 40(2): 107–114.
182. Soll AH. Peptic ulcer and its complications. Sleisenger Fordtran's Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1998; 620-78.
183. FriedmanLS, Peterson WL. Peptic ulcer and related disorders. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Ed. New York, Mc Graw-Hill, 1998; 1596-1616.
184. Soll AH, Isenberg J. Peptic ulcer disease: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis. Goldman Bennett Cecil Textbook of Medicine. 21st Ed. Philadelphia, Saunders, 2000; 671-5.
185. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9(suppl 2): 59-69.

186. Sipponen P, Varis K, Fraki O. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patient with or without chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 966-73.
187. Hopkins RJ, Girardi LS, Tuney EA. Relationship between *Helicobacter* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence. *Gastroenterology* 1996; 110:1244-52.
188. Santander C, Gravalos RG, Gomez CA, Cantreo J, Pajares JM. Antimicrobial therapy for *Helicobacter pylori* infection versus long term maintenance antisecretion treatment in prevention of recurrent hemorrhage from peptic ulcer: Prospective nonrandomised trial on 125 patients. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1549-42.
189. Sipponen P, Kekki M, Seppala K, Siurala M. The relationships between chronic gastritis and gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10(suppl 1):103-18.
190. Khulusi S, Badve S, Patel P. Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: Role of *Helicobacter pylori*, gastric acid and ulceration. *Gastroenterology* 1996; 110:452-8.
191. Mc Coll KE, Fullarton GM, El Nujumi AM, Brawn IL. Lowered gastrin and gastric acidity after eradication of *Campylobacter pylori* in duodenal ulcer. *Lancet* 1989; II:499-500.
192. Hogan DL, Raipen RC, Dreilinger A. Duodenal bicarbonate secretion: Eradication of *Helicobacter pylori* and duodenal structure and function in humans. *Gastroenterology* 1996; 110:705-16.
193. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114:735-40.
194. Rosenstock SJ, Jorgensen T. Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish County-a prospective study. *Gut* 1995; 36: 819-24.
195. Graham DY. Complication of peptic ulcer. *Goldman Bennett Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. Philadelphia, Saunders 2000; 678-9.
196. Laine LA. HP and complicated ulcer disease. *Am J Med* 1996; 100: 52-7.
197. Pazzi P, Scalia S, Stabellini G ve ark. Bile reflux gastritis in patients without prior gastric surgery: therapeutic effects of ursodeoxycholic acid. *Current Therapeutic Research*. 1989; 45: 476-87.

198. Dixon MF. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux. *Gut* 2001; 49: 359-63.
199. Niemelä S. Duodenogastric reflux in patients with upper abdominal complaints or gastric ulcer with particular reference to reflux-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1985; 115:1-56.
200. Dixon MF, O'Connor HJ, Axon AT, et al. Reflux gastritis: distinct histopathological entity? *J Clin Pathol* 1986; 39: 524-30.
201. Weinstein WM, Buch KL, Elashoff J, et al. The histology of the stomach in symptomatic patients after gastric surgery: a model to assess selective patterns of gastric mucosal injury. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1985; 109: 77-89.
202. Niemelä S, Karttunen T, Heikkilä J, Lehtola J. Characteristics of reflux gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 349-54.
203. Chen H, Li X, Ge Z, et al. Rabeprazole combined with hydrotalcite is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy. *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 197-201.
204. Davidson ED, Hersh T. The surgical treatment of bile reflux gastritis: a study of 59 patients. *Ann Surg* 1980; 192: 175-8.
205. Nicolai JJ, Speelman P, Tytgat GN, et al. Comparison of the combination of cholestyramine/alginates with placebo in the treatment of postgastrectomy biliary reflux gastritis. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 21: 189-94.
206. Ergül B, Sarikaya M, Doğan Z, Filik L. Extraordinarily elevation of CA 19-9 due to *H. pylori* infection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013; 37(4): e103–104.
207. Kalay N, Dogdu O, Koc F, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology*. 2012; 63(3): 213-7.
208. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2008; Sep;395: 27-31.

209. Zhou, D, Fan Y, Z Wan, W Wen, X Wang et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio Improves the Predictive Power of GRACE Risk Score for Long-Term Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Cardiology*, 2016; 134, 39–46.
210. Uğur M, Gül M, Bozbay M, Çiçek G, Uyarel H et al. The relationship between platelet to lymphocyte ratio and the clinical outcomes in ST elevation myocardial infarction underwent primary coronary intervention. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014; 25, 806–11.
211. Nalbant A, Aydın A. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun D vitamini, hemogram parametreleri ve kan grubu ile ilişkisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2017; 16 (1), 1-5.
212. Karttunen TJ, Niemelä S, Kerola T. Blood leukocyte differential in *Helicobacter pylori* infection. *Digest Dis Sci* 1996; 41,1332–36.
213. Telatar B, Bayramiçli OU, Kılıç D, Kavaklı B, Yayla A. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun kan lökositlerinde oluşturduğu sayısal değişiklikler. *Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri Dergisi*, 1997; 8(3): 653-5.
214. Farah R, Farah RK. Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio With Presence and Severity of Gastritis Due to *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2014; 28: 219–23.
215. Craig PM, Territo MC, Karnes WE, et al. *Helicobacter pylori* secretes a chemotactic factor for monocytes and neutrophils. *Gut* 1992; 33: 1020-1023.
216. Rudnicka K, Włodarczyk M, Moran AP, Rechciński T et al. *Helicobacter Pylori* Antigens as Potential Modulators of Lymphocytes' Cytotoxic Activity. *Microbiol Immunol*, 2012; 56(1): 62-7.
217. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukonova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*, 2019; 39(4): 345-57.
218. Pan L, Du J, Li T, Liao H. Platelet-to-lymphocyte Ratio and Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Associated With Disease Activity in Patients With Takayasu's Arteritis: Case-Control Study. *BMJ*, 2017; 4; 7(4).

219. Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW et al. Neutrophil to lymphocyte ratio at diagnosis can estimate vasculitis activity and poor prognosis in patients with ANCA-associated vasculitis: a retrospective study. *BMC Nephrology*, 2018; 19: 187.
220. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI*, 2014; 106(6); 1-11.
221. Kao SC, Pavlakis N, Harvie R, et al. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(23): 5805–5813.
222. Zeren S, Bayhan Z, Koçak FE, Düzgün ŞA, Kahraman C et al. Diagnostic value of platelet/lymphocyte ratio and neutrophil/lymphocyte ratio in investigations for helicobacter pylori gastritis. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9(2): 5102-6.
223. Mehmet N, Refik M, Harputluoglu M, Ersoy Y, Aydin NE, Yildirim B. Serum and gastric fluid levels of cytokines and nitrates in gastric disease infected with *Helicobacter pylori*. *New Microbiol*. 2004; 27(2): 139–148.
224. Güçlü M, Agan AF. Association of Severity of *Helicobacter pylori* Infection with Peripheral Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017; 7(1): 11–16.
225. Ishii T, Sasaki Y, Komatsu F, Kijima S, Tadashi M et al. Evaluation of Changes in the Neutrophil-Lymphocyte Ratio after *Helicobacter pylori* Eradication. *Toho Journal of Medicine*. 5(2). p.62-68.
226. Agreus L. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Eur J Surg* 1998; 155: 60-66.
227. Knill-Jones RP. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. *Scand J Gastroenterology* 1991; 26: 17-24.
228. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45: 37- 42.
229. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology* 2002; 122: 1270-1285.

230. Özden A, Şahin B, Yılmaz U ve ark. Dispepsi, *Helicobacter pylori*. Gastroenteroloji, TGV yayını. Ankara 2002: s. 85-126.
231. Kaplan M, Ateş İ, Yüksel M, Arıkan MF, Aydoğ G et al. The role of the PLR–NLR combination in the prediction of the presence of *Helicobacter pylori* and its associated complications. *Saudi J Gastroenterol* 2018; 24: 294-300.
232. Matsukawa Y, Kitamura N, Iwamoto M, Kato K, Mizuno S et al. *Helicobacter pylori* Upregulates Peripheral Platelet Counts Mainly in Female Patients. *Acta Haematol* 2011; 126: 172–175.
233. Güçlü M, Ağan AF. Association of Severity of *Helicobacter pylori* Infection with Peripheral Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, January-June 2017; 7(1): 11-16.
234. Jafarzadeh A, Akbarpoor V, M, Nemati M, Rezayati MT. Total Leukocyte Counts and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratios Among *Helicobacter Pylori*-Infected Patients With Peptic Ulcers: Independent of Bacterial CagA Status. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2013 Jan; 44(1): 82-8.
235. Paul A, Bunn JR, MI Cohen MI, Widerlite WLA et al. Simultaneous Gastric and Plasma Immunoreactive Plasma Carcinoembryonic Antigen in 108 Patients Undergoing Gastroscopy *Gastroenterology*, 1979; 76: 734-741.
236. Ventrucci M, Pozzato P, Cipolla A, Uomo G. Persistent Elevation of Serum CA 19-9 With No Evidence of Malignant Disease. *Dig Liver Dis*. 2009 May; 41(5): 357-63.
237. Canan F, Dikici S, Kutlucan A, Celbek G, Coskun H, Güngör A, et al. Association of mean platelet volume with DSM-IV major depression in a large community-based population: The MELEN study. *J Psychiatr Res*. 2012; 46: 298–302.
238. Pietrzyk L, Plewa Z, Denisow-Pietrzyk M, Zebrowski R, Torres K. Diagnostic Power of Blood Parameters as Screening Markers in Gastric Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(9):4433 -4437.
239. Yılmaz Ö, Calan M, Kume T, Temur M, Yesil P, Senses MY. The effect of prolactin levels on MPV in women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 May;82(5):747-52.
240. Ma FL, Li S, Li XL, et al. Correlation of red cell distribution width with the severity of coronary artery disease: a large Chinese cohort study from a single center. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(6):1053-1057.