



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK AKTİF GASTRİTLİ OLGULARDA ENDOSKOPİK
BULGULAR VE HELİCOBACTER PYLORİ VARLIĞININ İNCELENMESİ**

Dr. Numan KONAKCI

UZMANLIK TEZİ

Bursa - 2010



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK AKTİF GASTRİTLİ OLGULARDA ENDOSKOPİK
BULGULAR VE HELİCOBACTER PYLORİ VARLIĞININ İNCELENMESİ**

Dr. Numan KONAKCI

UZMANLIK TEZİ

Bursa - 2010



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK AKTİF GASTRİTLİ OLGULARDA ENDOSKOPİK
BULGULAR VE HELICOBACTER PYLORİ VARLIĞININ İNCELENMESİ**

Dr. Numan KONAKCI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Macit GÜLTEN

Bursa - 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	26
Bulgular.....	28
Tartışma ve Sonuç.....	33
Kaynaklar.....	36
Teşekkür.....	39
Özgeçmiş.....	40

ÖZET

Mide mukozasının inflamasyonu gastrit olarak tanımlanır. Dolayısıyla histolojik bir tanıdır. İltihabi infiltrasyon nötrofilik ise akut, mononükleer hücreleri de içeriyor ise (lenfosit, plazmosit, makrofajlar) kronik gastrit söz konusudur. İnflamasyona epitel dejenerasyonu ve rejenerasyonu eşlik eder. İnflamasyon geri planda, epitel/endotel hasarı, rejenerasyon ön planda ise bu durum gastropati olarak isimlendirilir. Gastritin sebepleri arasında infeksiyöz ajanlar, ilaçlar, otoimmünite ve aşırı duyarlılık reaksiyonları iken, gastropati sebepleri arasında şimik nedenler (NSAİİ, alkol, safra), stres, hipovolemi ve kronik konjesyon sayılabilir. Birden fazla gastrit ve/veya gastropati tipi bir arada bulunabilir.

H. pylori gastrit, peptik ülser ve gastrik malignite ile olan ilişkisi kanıtlanmış, özellikle son yıllarda pek çok klinik ve mikrobiyolojik araştırmanın odak noktası olmuştur.

Bu çalışmada Mart 2007-Mart 2009 tarihleri arasında kronik aktif gastrit tanısı alan 218 hastanın dosyalarından retrospektif olarak yaş, cinsiyet, H. pylori varlığı, sigara alışkanlığı, endoskopik bulgular, biyopsi yeri, patoloji sonucu olmak üzere 7 kriter incelendi ve bu kriterler ışığında kronik aktif gastrit varlığı ve risk faktörleri anlaşılmasına çalışıldı. Bu 7 kriterden sadece endoskopik bulgu olarak eritematöz gastrit varlığı kronik aktif gastrit açısından anlamlı kabul edildi. H. pylori %50,5 oranında saptandı ve bu çalışma için kronik aktif gastrit varlığı ile ilişkisi anlamsız kabul edildi.

Sonuç olarak, kronik aktif gastrit hemen daima H. pylori ile birlikte dir. Her ne kadar çalışmamızda H. pylori sıklığı diğer çalışmalara nazaran düşük çıksa da gerek biyopsi sonucuyla, gerek üre nefes testi ile mutlaka H. pylori araştırılmalıdır ve gerekli eradikasyon tedavisi yapılmalıdır. Tedavi sonrası mutlaka H. pylori nüksü açısından hasta değerlendirilmelidir. Erken eradikasyonların mide malignitelerini önlediği bilinmektedir. Ayrıca H. pylori sıklığı sanitasyon kuralları ile ters orantılıdır. Sanitasyon kuralları ne kadar düzeltilirse H. pylori o derecede azalacaktır.

Dünyanın ortalama %60'ının H. pylori ile infekte olduğu ve son yıllarda mide karsinomunun dramatik olarak artığı düşünülürse H. pylori'nin tanınması, eradikasyonu, sigara, diet gibi çevresel faktörlerin düzeltilmesi büyük önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik aktif gastrit, helicobacter pylori.

SUMMARY

Endoscopic Features in Patients with Chronic Active Gastritis and Researching the Presence of Helicobacter pylori

Gastritis is defined as inflammation of gastric mucosa. So, gastritis is a histological diagnosis. Inflamed infiltration including predominantly neutrophils is defined as acute gastritis. However, if that includes predominantly mononuclear cells (lymphocytes, plasmocytes, macrophages) is defined as chronic gastritis. Inflammation is accompanied by epithelium degeneration and regeneration. Epithelium/endothelium injury and regeneration in the foreground rather than inflammation is named as gastropathy. The most commonly causes of gastritis are infectious agents, drugs, autoimmunity and hypersensitivity reactions. However, gastropathy is mostly caused by non steroidal anti inflammatory drugs, alcohol, bile, stress, hypovolemia and chronic congestion.

Because of the proven relationship with gastritis, peptic ulcer and gastric malignancy; Helicobacter Pylori has been the focal point of so many clinical and microbiological studies especially in the recent years.

In this study, 218 patients diagnosed as chronic active gastritis in March 2007-March 2009 were researched retrospectively according to age, gender, presence of H. pylori, smoking habits, endoscopic findings, biopsy locations, pathology results as the 7 criteria with reference to the files and tried to understand the presence of chronic active gastritis, risk factors in light of these criteria. In these 7 criteria, only the presence of erythematous gastritis as the endoscopic finding was considered significant in terms of chronic active gastritis. H. pylori was detected in the ratio of 50.5% and this rate was considered insignificant in terms of chronic active gastritis.

As a result, chronic active gastritis is almost always associated with H. pylori. Although H. pylori prevalence in our study is low compared to the other studies; H. pylori certainly should be investigated with biopsy results

and urea breath test. Furthermore, eradication therapy should be required. After treatment, the patient must be examined in terms of H. pylori recurrence. Early eradications prevent gastric malignancies. Also, H. pylori prevalence is inversely proportional to the sanitation levels. As much as sanitation levels go better, the prevalence of H. pylori would have been reduced.

We know that; 60% of the world is infected by H. pylori and gastric carcinoma prevalence has been increasing dramatically in the recent years; so recognizing and eradicating H. pylori, correcting the environmental factors like smoking and diet is very important.

Key words: Chronic active gastritis, helicobacter pylori.

GİRİŞ

Mide mukozasının inflamasyonu gastrit olarak tanımlanır. Dolayısıyla histolojik bir tanıdır. İltihabi infiltrasyon nötrofilik ise akut, mononükleer hücreleri de içeriyor ise (lenfosit, plazmosit, makrofajlar) kronik gastrit söz konusudur. İnflamasyona epitel dejenerasyonu ve rejenerasyonu eşlik eder. İnflamasyon geri planda, epitel/endotel hasarı, rejenerasyon ön planda ise bu durum gastropati olarak isimlendirilir. Gastritin sebepleri enfeksiyöz ajanlar, ilaçlar, otoimmünite ve aşırı duyarlılık reaksiyonları iken, gastropati sebepleri arasında şimik nedenler (nonsteroidal anti inflamatuvar ilaç-NSAİİ-, alkol, safra), stres, hipovolemi ve kronik konjesyondur. Birden fazla gastrit ve/veya gastropati tipi bir arada bulunabilir (1, 2).

Gastrit olgularının büyük kısmı asemptomatiktir. Gastritlere özgü bir semptom ve/veya radyolojik/endoskopik görüntü olmadığı gibi, gastritin semptomları kolaylaştırdığına dair veri de yoktur. Gastritin tipi ve tanısı endoskopi sırasında antrumdan iki adet ve korpustan 2 adet (ön ve arka duvar) alınan mukoza biyopsi örneklerinin incelenmesi ile belirlenir. Endoskopist bu sırada gördüğü mukozaya ait makroskopik değişiklikleri (eritem, fragilite, eksudasyon, ödem, hemoraji, erozyonlar, pili kaybı veya hipertrofisi, vasküler paternin görünür hale geçmesi vs.) tanımlamalı, patologu bilgilendirmelidir. Ayrıca makroskopik lezyonlardan ve incisura angularisten; gastroduodenal hastalık düşünülüyorsa duodenumdan da biyopsi alınmalıdır (2, 3).

Gastritlerin sınıflandırılmasında tam bir fikir birliği olmamakla birlikte Sydney sınıflaması genel olarak son yıllarda kabul görmektedir. (Tablo-1) Bu sınıflamaya göre gastritler, akut ve kronik olmak üzere temelde 2 ana gruba ayrılır. Akut gastritler histolojik tanıyı ifade eder (4, 5).

Tablo-1: Gastritlerde Sydney Sınıflaması.

<i>AKUT</i>	<i>KRONİK</i>
Eritematöz	Nonatrofik
Ödematöz	Atrofik (otoimmün, multifokal atrofik)
Eksudatif	Özel formlar (kimyasal, radyasyon, lenfositik, non enfeksiyöz, H. Pylori dışı enfeksiyonlar, granülamatöz, eozinofilik)
Eroziv	
Hemorajik	

1. Akut Gastrit

Akut kimyasal maddelerin oluşturduğu hasar ile ortaya çıkan akut hemorajik-eroziv gastrit ve akut H. pylori gastriti olmak üzere temel gruplara ayrılır (6).

1.1. Akut Hemorajik ve Eroziv Gastrit

Akut hemorajik ve eroziv gastritte yüzey epiteli, zararlı maddelerin direkt etkileriyle (NSAİİ, alkol, safra asitleri, stres, radyasyon) ya da mukozal hipoksiye (travma, yanık, sepsis) bağlı olarak zarar görebilir. Bu durumda koruyucu bariyer (mukus, bikarbonat, epitel hücrelerinin kendisi) bozulur. Asit ve bazı maddeler (proteazlar, safra asitleri gibi) lamina propriaya geçerek hasarlanmaya neden olurlar. NSAİİ'ler bunlara ek olarak prostoglandin sentezini de inhibe ederler. Prostoglandinlerin -özellikle E sınıfının- mukus ve bikarbonat sekresyonunun uyarılması, mukozal kan akımının devamlılığının sağlanması gibi mide mukozasını koruyucu etkileri vardır (7).

Santral sinir sistemi travma ve cerrahi girişimleri sonrası izlenen eroziv lezyonlara Cushing ülseri, yanık sonrası izlenen lezyonlara ise Curling ülseri denir (7, 8).

Endoskopide çok sayıda peteşial hemorajiler, kanamalı veya kanamasız erozyonlar görülür. Strese bağlı lezyonlar genellikle fundustan başlar, daha distale yayılım gösterir; şimik irritezlara bağlı lezyonlar ise tüm mideden başlar, giderek antruma lokalize olur; daha ufak ve lokalize, daha hızla düzelebilen lezyonlardır. Lezyonların yakalanabilmesi için endoskopinin genellikle ilk 24 saat içinde yapılması gerekmektedir (2, 9).

Büyük damarlarda hasar var ise, özellikle strese bağlı olgularda, lezyonlar muskularis mukozayı geçip ülserlere yol açabilirler. Ülserlerin çapı 0,5-2cm arasındadır; genellikle çok sayıdadır ve perforasyon nadirdir.

Histolojik olarak inflamasyon minimaldir. Tek tük nötrofiller saptanabilir. Etken uzaklaştırıldığında lezyonlar hızla iyileşir; ince rejeneratif epitelden başka bir bulgu saptanmayabilir. Ülserler başlangıçta nekrozdan ibaret iken, zamanla inflamasyon, granülasyon ve epitel rejenerasyon ilave olur (2, 10).

Eroziv hemorajik gastrit çoğu kez asemptomatiktir. Epigastrik ağrı, iştahsızlık, bulantı, kusma, hematemez, melena görülebilir. Endoskopik bulgular ile yakınmalar arasında korelasyon iyi değildir. Lezyonlar yüzeysel olduğundan hemodinamik açıdan anlamlı kanama seyrekdir. Laboratuvar bulguları non-spesifiktir. Ciddi kanamalarda hematokrit düşüktür.

Eroziv hemorajik gastrit, yoğun bakım hastalarında (travma, yanık, hipotansiyon, şok, sepsis, merkezi sinir sistemi hasarı, koagülopati, mekanik solunum, böbrek/karaciğer yetmezliği, multiorgan yetmezliği) genellikle ilk 18 saat içinde gelişir. Akut kanama olguların %6 sında görülür. Hemodinamiyi bozan kanama sıklığı ise %1-3'tür. Kanama mortaliteyi arttırmakla birlikte nadiren ölüm sebebidir.

Portal hipertansiyon mide mukoza ve submukozasında kapiller ve venül düzeyinde konjesyona yol açar. Portal hipertansiyonlu hastaların kanamalarının %25'i portal hipertansif gastropatidendir. Aşkar veya gizli kanamaya yol açabilir (2, 11).

1.2. Akut Helicobacter Pylori Gastriti

Kronik H. pylori gastritinin sık görülmesine karşın akut H. pylori gastritine oldukça az rastlanmaktadır. Akut H. pylori gastritinde dispeptik yakınmalar ya hiç bulunmadığından ya da çok az olduğundan ve bu dönemde hastalara genellikle ayrıntılı bir inceleme yapılmadığından saptanma oranı düşüktür (12).

Endoskopide genellikle mide mukozasında ödem ve hiperemi, histolojik incelemede de nötrofil infiltrasyonu izlenir. Akut H. pylori gastriti, uygun eradikasyon tedavisi yapılmaz ise kronik gastrite ilerler (13).

2. Kronik Gastrit

Histolojik olarak lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan ve çok az miktarda nötrofillerinde yer aldığı bir inflamatuvar hücre infiltrasyonu olarak tanınır. İnflamasyonun dağılımı yamalı tarzdadır, başlangıçta yüzeyi ve gastrik mukozanın glandüler kısımlarını tutar. Bu tablo atrofi ve metaplazi ile daha şiddetli glandüler hasara ilerleyebilir. Kronik gastrit histolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Bunlar süperfisiyal atrofik değişiklikler ve gastrik atrofiyi de içerir (8, 9).

Kronik gastritin erken evresi süperfisiyal gastrittir. İnflamatuvar değişiklikler yüzey mukozasının lamina propriasında sınırlıdır ve intakt mide bezlerini ayıran ödem ve sellüler infiltrasyon vardır. Ek bulgular içinde mukus hücrelerinde mukus azalması ve glandüler hücrelerde mitotik şekillerin azalması vardır. Sonraki aşama atrofik gastrittir. İnflamatuvar infiltrasyon mukozanın daha derinlerine doğru genişler, bezlerde progresif distorsiyon ve destrüksiyon vardır. Kronik gastritin son evresi gastrik atrofidir. Glandüler yapılar kaybolmuştur, inflamatuvar infiltrasyon çok azalmıştır. Endoskopik olarak mukoza oldukça incedir ve altta yatan kan damarları açık olarak görülür.

Kronik gastritte mide bezleri morfolojik transformasyona uğrar. İntestinal metaplazi mide bezlerinin goblet hücreleri içeren ince barsak mukoza bezlerine dönüşmesi anlamındadır. Metaplastik değişiklikler yamalı tarzdan oldukça geniş mide tutulumuna kadar değişen bir dağılım gösterebilirler. İntestinal metaplazi gastrik kansere yol açan önemli bir faktördür.

Kronik gastrit tutulum yerinin belirginliğine göre de sınıflandırılabilir. Tip A korpusun hakim olduğu şekli (otoimmün) ve Tip B merkezi tutulumun hakim olduğu şekli (H. pylori ile ilgili) yansıtır. A, B gastriti deyimi antrum ve korpusun karışık tutulumunu yansıtmak için kullanılır (9, 10).

2.1. Tip A Gastrit

Diğer gastrit cinsine göre daha seyrek görülür ve temel olarak fundus ve korpusu tutar, antrum tutulmaz. Geleneksel olarak bu gastrit çeşidi

pernisiyöz anemi ile ilgilidir, pariyetal hücrelere ve intrensek faktöre karşı dolaşan antikörlerin varlığı nedeniyle otoimmün gastrit olarak da adlandırılır. H. pylori infeksiyonu benzer dağılımı gastrite neden olabilir. Otoimmün tablonun özellikleri her zaman var olmayabilir.

Pariyetal hücrelere karşı antikörler pernisiyöz anemili hastaların %90'ından fazlasında ve tip A gastritli hastaların %50'sinde saptanır. Pariyetal hücreye karşı gelişmiş antikörler mide mukus hücreleri için sitotoksiktir. Pariyetal hücre antikoru H⁺/K⁺ ATPase enzimine yöneliktir. Bu gastrit biçimindeki zararlanmada T hücrelerinin rolünün olduğu düşünülmektedir.

Pariyetal hücre içeren mide bezi bu gastrit şeklinin temel hedefidir ve aklorhidri ile sonuçlanır. Pariyetal hücreler intrinsik faktörün kaynağıdır, bunun yokluğu vitamin B12 eksikliği ile ve onun sekelleri ile (megaloblastik anemi, nörolojik bozukluklar) sonuçlanır.

Mide asiti, G hücresinden gastrin salgısının feedback inhibisyonunda önemli bir rol oynar. Aklorhidri ve aynı zamanda göreceli olarak antral mukozanın (G hücrelerinin yeri) sağlam oluşu nedeni ile hipergastrinemi olur. Pernisiyöz anemili hastalarda gastrin düzeyleri oldukça artmıştır. Gastrinin trofik etkisi sonucu mide karsinoid tümör gelişimi görülebilir. Gastrinin karsinoid gelişimindeki rolü, antrektominin bu lezyonlarda gerilemeye yol açtığına gözlemlenmesi ile doğrulanmıştır (9).

2.2. Tip B Gastrit

Tip B gastrit veya predominant gastrit, kronik gastritin daha sık görülen şeklidir. Bu antitenin nedeni H. pylori infeksiyonudur. "Antral predominant" olarak tarif edilmekle birlikte, infekte kişilerde inflamatuvar olayın korpus ve fundusa doğru ilerlediğini gösteren çalışmaların ışığında bu bir yanlış adlandırma gibi görünmektedir. Pangastrite dönüşüm zamana bağlıdır ve 15-20 yıla gerek olduğu hesaplanmıştır. Bu gastrit şekli yaşla artar, 70 yaşın üzerindeki insanlarda %100 civarında mevcuttur. H. pylori eradikasyonundan sonra histoloji düzelir. H. pylori mikrobunun sayısı gastrik atrofiye ilerleme ile dramatik olarak azalır ve inflamasyonun derecesi bu mikroorganizma sayısı ile paraleldir. Antral predominant bulgularla birlikte H.

pylori sayısı erken dönemde yüksektir ve lamina propriada polimorfonükleer lökositlerle birlikte epitel hücre infiltrasyonunun eşlik ettiği yoğun kronik inflamasyon gözlenir (2, 9).

Multifokal atrofik gastrit, gastrik atrofi ile bunu takip eden metaplazi H. pylori oluşmuş kronik gastritte gözlenir. Bu sonuçta mide adenokarsinoma gelişmesine neden olabilir. H. pylori günümüzde mide kanseri için bağımsız risk faktörü kabul edilmektedir. Geniş epidemiyolojik çalışmalar kontrollerle kıyaslandığında mide adenokarsinomlu hastalarda H. pylori insidansının daha yüksek olduğunu belgelemiştir. H. pylori seropozitifliği mide kanseri riskinin 3-6 kat artışı ile birlikte. Yaşlılarda serolojik testin hatalı oluşu hesaba katıldığında bu risk 9 misline çıkabilir. H. pylori infeksiyonunun hangi mekanizma ile kansere neden olduğu bilinmemektedir. Bununla birlikte mide kanserinde genel bir önleyici yöntem olarak H. pylori'nin eradikasyonu önerilmemektedir.

H. pylori infeksiyonu düşük dereceli B hücreli lenfoma (mide MALT lenfoma) gelişmesi ile de ilgilidir. İnfeksiyonun neden olduğu kronik T hücre stimülasyonu B hücreli tümör oluşumunu teşvik eden sitokinlerin üretimine neden olur. Tümör büyümesi H. pylori varlığına bağımlıdır ve onun ortadan kaldırılması sıklıkla tümörün tam regresyonu ile ilişkilidir. İnfeksiyonun tedavisinden sonra tümörün gerilemesi bir yıldan fazla sürebilir. Böyle hastalar endoskopik çalışmalarla belli periyotlarla takip edilmelidirler. Eğer tümör histolojik olarak yüksek dereceli agresif lenfoma olmuşsa H. pylori eradikasyonuna cevabı kaybeder (9, 14).

3. Gastritin Özel Formları

3.1. Flegmenöz Gastrit

Gastrik submukozayı ve duvarı tutan pürülan bir gastrittir. Alfa hemolitik streptokoklar, stafilokoklar, E.coli ve Proteus suçlanmıştır. Fulminan seyirlidir, medikal tedavi genellikle etkisizdir ve cerrahi kaçınılmazdır (12).

3.2. Diğer Enfeksiyonlar

Herpes simpleks virüs-1, Stroglyoides stercoralis, çiğ balıklarda bulunan askaris benzeri larvalar nadirde olsa gastrite yol açabilir.

Bağışıklığı baskılanmış konakta değişik tipte infeksiyöz gastritler oluşur. Mide tüberkülozu kazeifiye granülomlar ve pozitif kültür ile teşhis edilir, edinsel bağışıklık eksikliği sendromunda görülür. Sekonder sifiliz, kalınlaşmış foldlar ve erozyonlarla mideyi tutabilir. Sitomegalovirus da mideyi tutabilir. Candidanın mide ülseri yapması tartışmalıdır (12).

3.3. Kronik Eroziv Gastrit

Bu tipte küçük nodüllerin üzerinde erozyonlar oluşur. Genellikle mide korpus ve fundusu, antrumdan daha çok tutulmuştur. Lezyonların çokluğu ve kronikliği bu hastalığı tesadüfen bulunan asemptomatik izole antral erozyonlardan ayırır. Olguların çoğunda bu görünüm H. pylori veya NSAİ ile ilişkilidir (12).

3.4. Lenfositik Gastrit

Lenfositik gastrit yüzey ve foveolada yoğun olgun lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Lenfositik gastrit endoskopik olarak Çölyak hastalıklı kişilerin mide mukozalarında görülebilir. Endoskopik biyopsi yapılan hastaların %1-4'ünde bulunur. Daha çok 50'li yaşlarda tanı konulur; kadın erkek oranları eşittir. Variliform tipinde hastalar sıklıkla hızlı kilo kaybı ve iştahsızlık gibi semptomları gösterirler, epigastrik ağrı yaygın değildir. Hipoproteinemi, hipoalbüminemi ve periferik ödem gibi protein kaybettiren enteropatiyi düşündüren bulgular hastaların %20'sinde mevcuttur. Lenfositik gastrit kronik bir hastalıktır ama kendiliğinden iyileşmeler gösterebilir.

Lenfositik gastrit tanısı genellikle biyopsi örneğinde 100 epitelyal hücreye karşılık 25 intraepitelyal lenfosit görülmesiyle konulur. Beraberinde H. pylori infeksiyonu mevcut olduğunda eradikasyon denenmelidir (12).

3.5. Eosinofilik Gastrit

Eosinofiller özellikle antrum olmak üzere gastrointestinal mukozayı ve muskular tabakayı infiltre edebilir. Mide kıvrımlarının kalınlaşması ve mide duvarının rijiditesi sık olarak görülür. Antral motilite bozulabilir ve mide retansiyonuna neden olur. Hastalarda eosinofili, bulantı, kusma veya ağrı bulunur. Nadiren serozal tutulumla bağlı olarak asit meydana gelir. Steroid tedavi yararlı olabilir, mekanik çıkış obstrüksiyonu gelişmişse cerrahi gerekebilir (12).

3.6. Granülomatöz Gastrit

Sarkoidoz, Chron hastalığı veya infeksiyonlar gibi sistemik hastalıklarda mide mukozasında granülomlar oluşabilir. Chron hastalığı ince barsak ve kolonla birlikte duodenum, pilor, antrum ve mide korpusunu tutabilir. Midenin tutulan bölgelerinde radyolojik olarak foldlarda kalınlaşma, rijidite veya daralma görülebilir. Bu bulgular malignitelerden ayırt edilmelidir. En sık antrum tutulur ve granülomlar midenin tüm tabakalarında oluşabilir. Ülserleşen lezyonlar perfore olabilir. Bu tablonun malignitelerden ayırt edilmesi güç olduğundan hastalar sıklıkla cerrahiye yönlendirilir. Tanı konulduğunda potansiyel olarak iyileşebilecek olan (tüberküloz, histoplazmoz, sifilis gibi) veya tedavi edilebilir hastalıkların (sarkoidoz, Chron hastalığı gibi) ortaya çıkarılması önemlidir. Maligniteler ve eşlik eden hastalıklar dışlanabilmişse hastalar spesifik bir tedavi olmaksızın izlenebilir; bazıları kendiliğinden iyileşebilir (12).

3.7. Menetrier Hastalığı

Hastalık; mide fundus ve gövdesinde dev kıvrımlar, asit sekresyon kapasitesinde azalma, protein kaybettiren enteropatiye bağlı hipoalbuminemi ve foveolar hiperplazi ve mukozada belirgin kalınlaşma ile glanduler atrofik dilatasyonla tanınır. Hipoklorhidri genellikle mevcuttur, fakat başka bir antite olması muhtemel bir hipersekretuar varyantı da tanımlanmıştır. Semptomlar değişkendir; karın ağrısı, bulantı, kusma, kilo kaybı ve ödemden

oluşur. Menetrier hastalığı erkeklerde daha sıktır. Çocukluk formu da mevcut olmasına rağmen genellikle 50 yaşından sonra görülür. Biyopsi tipik olarak tanıyı doğrular. Ayırıcı tanı gastrinomayı, infiltratif karsinomu, lenfomayı ve amiloidozu kapsar. Büyük gastrik foldlar ve hipertrofik gastrit özellikle çocuklarda H. pylori infeksiyonu ile birlikte bulunabilir. Şayet mevcutsa infeksiyon tedavi edilmelidir. H. pylori infeksiyonu mevcut değilse birlikte bulunabilen ülser ve erozyonlar genellikle standart antiülser tedaviye cevap verir. Kanseri riskinin arttığı gösterilmemiştir (12).

3.8. Radyasyon Gastriti

Düşük dozlarda (1500 radyogrey ve altı) epitelyal hücrelerde dejeneratif değişiklikler ve lamina propria nonspesifik inflamatuvar infiltrasyon görülür. Rejeneratif epitel hücrelerinde görülen atipi, displazi ile karıştırılabilir. Epitel hücrelerinde radyasyona bağlı görülen atipi genellikle mukozanın daha derin kısımlarında görülür. Nükleuslarda irileşme olmasına rağmen displaziden farklı olarak nükleus-sitoplazma oranı değişmemiştir (12).

3.9. Kollajenöz Gastrit

Mide mukozasında subepitelyal alanda 10 mikrondan daha kalın bir kollajen depolanması ile karakterize nadir bir gastrit tipidir. Kollajen depolanmasına gastrik mukozadaki inflamasyon eşlik eder.

Makroskopik olarak gastrik mukozada eritem ve nodülasyon görülebilir. Mikroskopik görünüm gastrik mukozada foveolaların istmus seviyesinde kalın kollajen band ile karakterizedir.

Kısaca gastrit ve gastrit tiplerine değindikten sonra kronik aktif gastritin hemen daima ilişkili olduğu H. pylori'yi incelemek çalışmamız açısından faydalı olacaktır (12).

4. Helicobacter Pylori

4.1. Mikrobiyoloji

H. pylori'nin gastrit, peptik ülser ve gastrik malignite ile olan ilişkisi kanıtlanmıştır. Özellikle son yıllarda pek çok klinik ve mikrobiyolojik

araştırmanın odak noktası olmuştur. İlk kez 1982'de "Marshall ve Waren", kronik gastritli bir hastanın gastrik mukozasından spiral bir mikroorganizma soyutlamışlar. Böylece bakteri ve peptik ülser ilişkisini gün ışığına çıkarmışlardır. Bu mikroorganizmaya başlangıçta Campylobacter cinsine olan benzerliğinden dolayı "Campylobacter-like organism" adı verilmiş, daha sonra yapılan genotipik ve fenotipik araştırmalarla 1989'da ayrı bir cins olduğu kabul edilerek Helicobacter pylori adını almıştır. Şimdiye kadar yalnız insan midesinde ve bazı maymun türlerinde saptanmıştır (15).

H. pylori küçük (0.5-3 mikron), gram negatif, spiral, kıvrımlı, 4-6 flagellası olan hareketli bir bakteridir. Mikroaerofilik ortamda 37 santigrad derecede ürer. Kültürde üreyen bakteriler uyku formu olarak da adlandırılan kokoit formdadır. Üreaz, katalaz ve oksidaz pozitifdir. Bakterinin biyokimyasal özellikleri değişmez olmakla birlikte gelişen nokta mutasyonlar nedeniyle genetik olarak oldukça polimorfiktirler. Yapılan çalışmalarda bir kişinin farklı H. pylori suşları ile infekte olabileceği gösterilmiştir

H. pylori suşlarının çoğu inflamasyon ve klinik ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiş bazı sitokinler salgırlar. Vac A (vaculation cytotoxin), Cag -Pai (Cytotoxin associated gene pathogenicity island) ve Ice-A gibi virülansla ilgili patojenite adacıklarına sahip oldukları belirlenmiştir (16).

4.2. Epidemiyoloji

H. pylori'nin prevalansı, geçiş yolları ve risk faktörlerine ilişkin yapılmış pek çok çalışma vardır. Yaş ve ülkelere göre prevalans değişiklik göstermektedir. Bakterilerin kolonizasyon oranlarının kadın ve erkeklerde benzer olduğu bildirilmiştir. Bazı ırk ve etnik gruplarda prevalansın daha fazla saptanması genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmüştü ancak nedeni kesin olarak anlaşılamamıştır.

Bugün dünya nüfusunun yaklaşık yarısının H. pylori ile infekte olduğu kabul edilmektedir. Avrupa ülkeleri ve Amerika gibi gelişmiş ülkelerde çocukluk çağındakilerin %0-5'i, 20 yaş civarındakilerin %10-20'si, yetişkinlerin ise %30-50'sinin bakteri ile infekte olduğu bildirilmiştir. Prevalans ile bakterinin alındığı çocukluk dönemindeki sosyoekonomik koşullar arasında kesin bir ilişki vardır. Özellikle 2.Dünya Savaşı'ndan sonra batı

toplumlarındaki sosyoekonomik gelişmeye bağlı olarak H. pylori görülme sıklığı giderek azalmış. Bu azalma peptik ülser ve mide kansinolarında da izlenmiştir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde sosyoekonomik koşulların yetersizliği ve sağlıklı yaşam koşullarının sağlanamaması nedeniyle 5-10 yaş arasında prevalans %60-70, yetişkinlerde bu oran %85-90'dır. Gelişmiş toplumlarda H. pylori prevalansında görülen azalma ne yazık ki ülkemizde izlenememektedir. Ülkemizde 10 yıl önce 14 yaş altı çocuklarda oran %78 iken, 2000 yılında %62 olarak bildirilmiştir.

Cag pozitif sitotoksik suşların prevalansında da ülkeler arası farklılıklar vardır. Gelişmemiş ülkelerde H. pylori suşlarının çoğu Cag pozitif iken, gelişmiş batı ülkelerinde suşların çoğu Cag negatiftir. Hem duodenal ülser hem de mide kanserinde Cag pozitifliğinin riski arttırıcı faktör olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda gelişmiş Cag pozitif suşların, Cag negatif suşlardan daha hızlı bir düşüş gösterdiği bilinmektedir. Bunun en önemli nedeninin de Cag pozitif suşların eradikasyon tedavisine diğer suşlardan daha iyi yanıt vermesi olduğu vurgulanmaktadır (16).

H. pylori ile infekte kişilerin hemen hepsinde gastrit ve midede fonksiyonel değişiklik, %15-20'sinde peptik ülser, %2-12'sinde ülser komplikasyonu, %1-3'ünde mide kanseri, %0,1'inde primer gastrik lenfoma, az oranda da fonksiyonel dispepsi gelişme riski vardır. Sonuç olarak infekte kişilerin %20-30'unda yaşamı tehdit edebilen duodenal ülser, gastrik ülser, mide kansinomu ve MALToma gibi hastalıklar gelişebilmektedir (17).

H. pylori'nin bazı primatlarda da varlığı gösterilmiş olmakla birlikte esas rezarvuarı insandır. Bu bakterinin bulaş yolu kesin olarak ortaya konamamıştır. Ağız yoluyla bulaştığı düşünülmektedir. Hijyenik koşulların kötü olduğu yerlerde ve bakım evleri, rehabilitasyon merkezleri gibi kalabalık yaşam koşullarında prevalansın yüksek olması fekal-oral yolla bulaştığını düşündürmektedir. Dental plaklardan soyutlanması, tükürükte polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile genetik materyalin gösterilmesi oral-oral yolla da bulaşabildiğini düşündürmüştür. İnsandan insana nadiren de olsa iyatrojenik yolla iyi temizlenmemiş endoskoplarla da bulaşabilmektedir. Öpüşme ve cinsel ilişki ile bulaşması muhtemel görünmekle birlikte çalışmalarla

kanıtlanmamıştır. Kedi ve köpek gibi evcil hayvanlarda da infeksiyon gelişebilmekle birlikte bu hayvanları besleyen kişilerde H. pylori sıklığında artış görülmemektedir. Bu nedenle H. pylori infeksiyonunun zoonoz olmadığı kabul edilmektedir (18).

4.3. Patogenez ve Patoloji

H. pylori ile infekte kişilerin tümünde gastrit gelişirken neden sadece %20-30'unda peptik ülser, mide kanseri, MALToma gibi patolojilerin geliştiği tam olarak bilinmemekle birlikte; kişiye ait genetik, immünolojik özellikler, sigara, alkol gibi alışkanlıklar; tuzlu diyet, tütülenmiş besinlerin alınması gibi diyete ait faktörler; çinko, selenyum, gibi element eksiklikleri; C, A ve E vitamin eksiklikleri ve çevresel faktörlerin yanı sıra bakteriye ait patojenik özelliklerin rolü olduğu kabul edilmektedir.

Bakterinin esas olarak yerleştiği yer midedir ve burada kronik bir infeksiyona yol açar. Fakat ektopik gastrik mukoza, gastrik metaplazi gibi gastrik tip epitel hücrelerinin bulunduğu duodenum, özefagus gibi gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesine de yerleşebilir.

Normalde mide mukozası bakteri infeksiyonlarına karşı çok iyi korunmuştur. Yoğun asidik ortam bunda önemli bir rol oynamaktadır. H. pylori'nin mideye yerleşebilmesi nedeniyle yanlılıkla aside dayanıklı olarak yorumlanmaması gerekir, tam tersine aside duyarlı bir bakteridir. Midenin korpus ve fundus bölümünde asidite daha yüksek olduğundan, asiditenin düşük olduğu antrum bölgesine daha kolay yerleşir. Bunun yanı sıra mide asiditesinin düşük olduğu viral infeksiyon, ateşli hastalıklar ve asit sekresyonunun azaldığı durumlarda bakterinin mideye yerleşmesi daha kolay olmaktadır. Ayrıca H. pylori kendi virülans faktörleri nedeniyle midedeki asidik ortama uyum sağlayabilmektedir. Midenin asidik olan bakterisidal ortamından hareketli olması ve en önemlisi de üreaz aktivitesi olması sayesinde kurtulabilir. Üreaz enzimi üreyi parçalayarak amonyak ve karbondioksit döndürür. Amonyak da asit ortamda amonyuma döndürür. Oluşan bu amonyum mukus tabakası içinde bakterinin canlılığını sürdürmesinde önemli rol oynar. Böylece bakteri, infeksiyonun ilk adımı olan mukus tabakasına geçebilmektedir. Spiral yapıda olması ve kamçıları sayesinde mukus

tabakası içinde yüzebilir ve mide epiteline tutunabilir. Kolonize olan bakterilerin %90'ı mukus içinde yüzer durumda, %10'u ise epitele yapışmış durumdadır. İnvazif bir bakteri olmadığından epitel altına geçmez, ekstrasellüler bir bakteridir.

H. pylori'nin mide epitel hücrelerine yapışmasında rol oynayan bir takım adezin molekülleri tanımlanmıştır. Tanımlanmış en önemli adezin olan Bab-A proteini (blood group antigen-binding adhesin), epiteldeki Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanır. Bunun dışında, bakterinin ürettiği müsinaz enzimi mukus tabakasını eriterek, doku hasarından dolayı açığa çıkan fosfolipaz A2 de mukus tabakasının altındaki fosfolipid yapıyı hasara uğratarak bakterinin epitel ile daha yakın temasına neden olurlar. Bakteri yüzeyindeki lipid, karbonhidrat ve gangliyositlerin de yapışmada rolü olabileceği düşünülmüş ancak kesin olarak kanıtlanamamıştır.

Yapışması sonrası bu bölgede mikrovillusler kaybolmakta, bakteriyel sitotoksik faktörler (VacA, CagA, IceA gibi) epitel yıkımına yol açmakta, açığa çıkan ürünler lamina propriada inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olmaktadır. Epitel hasarı oluşmasında amonyum da rol oynamaktadır. Amonyum epitelyal hücrenin solunumunu ve enerji metabolizmasını bozarak vakuolizasyona yol açmaktadır. Ayrıca inflamasyon bölgesine gelen nötrofillerin miyeloperoksidaz aktivitesinden dolayı açığa çıkan hipoklorik asit de epitele toksik etkili monokloramin oluşumuna neden olmaktadır.

Hasarlanmış epitel bölgesine nötrofillerin yanı sıra T ve B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar göç eder. İnterlökin (IL)-1B, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör alfa, interferon gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi artar. IL-8'in epitelyal kaynaklı nötrofil aktive edici kemokin aktivitesi vardır. CagA pozitif suşlarda negatif olanlara göre daha güçlü bir IL-8 yanıtı vardır. Sonuçta hem mikroorganizmanın virülans faktörleri hem de epitelyal faktörler aracılığıyla mukozada lokal immünolojik yanıt ve sistemik inflamatuvar yanıt meydana gelir. Yine de mukus tabakası içindeki bakteriler eradike edilemez; fakat belirgin bir doku hasarı meydana gelir. Oluşan kronik inflamasyon hücre yenilenmesini ve apoptozizi de arttırmaktadır. VacA

ekzotoksininin de mitokondriyal membrana etki ederek apoptozizi indükleme özelliği vardır.

Tüm H. pylori suşlarında bulunan VacA toksininin patogeneizde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Epitelde vakuolizasyon yapması ve apoptozu indüklemesinin dışında, asit sekresyonunu inhibe edici, pepsinojen salgısını arttırıcı, hücre proliferasyonunu inhibe edici, parasellüler permeabiliteyi arttırıcı özellikleri ile mitokondriyal hasar yapıcı etkisi vardır. Ayrıca, epitelin apikal plazma membranında porların oluşmasına yol açarak çeşitli anyonların lümene geçişine neden olmakta, böylece bakterinin besin sağlamlasında önemli rol oynamaktadır.

Bazı H. pylori suşlarının Lewis X ve Lewis Y antijenleriyle yapısal benzerlik gösterdikleri, H. pylori antikorlarının bu yapısal benzerlik nedeniyle mide epitel hücrelerini hasara uğrattığı, yani patogeneizde otoimmün mekanizmaların da rolü olabileceği bildirilmiştir.

Doku hasarının oluşmasında nötrofiller tarafından meydana getirilen reaktif oksijen ve nitrojen metabolitlerinin de rolü vardır. Bu metabolitler endojen ve diyetle alınan eksojen (C, E, karoten) antioksidan maddeleri kullanırlar ve mukozada oksidatif strese neden olurlar. DNA hasarına ve gen mutasyonuna yol açarlar.

Gastrik karsinogeneizde oksidatif stresin ve H. pylori'ye bağlı gelişen kronik atrofik gastritin önemli rol oynadığı kanıtlanmış olmakla birlikte, yaş, otoimmün faktörler, malnütrisyon, kronik inflamasyon, safra reflüsü, alkol, aspirin, tuz gibi birçok faktörün de içinde yer alabileceği, multifaktöriyel, kompleks bir süreçtir (17, 18).

4.4. Helicobacter Pylori İle İlişkili Klinik Tablolar

Helicobacter pylori infeksiyonuyla ilişkili klinik tablolar asemptomatik kolonizasyondan, mide kanseri ve MALToma'ya kadar değişen geniş bir yelpaze sergilemektedir (17).

4.4.1. Akut İnfeksiyon

Çoğunlukla akut dönem asemptomatiktir. Bazı hastalarda bulantı, kusma, üst karın bölgesinde ağrı, şişkinlik gibi semptomlarla karakterize üst gastrointestinal sistem hastalığı gelişebilir. Semptomlar genellikle 1 haftadan

az sürer. Besin zehirlenmesi tablosuna benzetilebilir. Alındıktan sonra bakteri yıllarca midede kalır, kolonizasyona karşı doku ve serolojik yanıt oluşur (17).

4.4.2. Gastrit

H. pylori ile infekte kişilerin hepsinde gastrit gelişir. Gastritin olduğu bölgeye ve meydana gelen hasarın şiddetine göre duodenum ülseri, gastrik ülser, atrofik gastrit, mide kanseri, MALToma gibi patolojiler meydana gelir. H. pylori alımıyla gastrit geliştiğine dair şimdiye kadar gösterilmiş pek çok kanıt vardır. Bakteri genellikle korpusa göre asiditenin daha düşük olduğu antrum bölgesine yerleşir. Asit sekresyonun fazla olması nedeniyle antral gastritte duodenal ülser gelişme riski vardır. Midenin korpus bölgesinde gelişen gastritte ise gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve gastrik kanser gelişme riski söz konusudur (17).

4.4.3. Gastrik Ülser

Gastrik ülserli hastalar duodenal ülserli hastalardan daha az oranda H. pylori ile kolonizedirler. Gastrik ülserlerin en önemli nedenleri, NSAİİ ve/veya aspirin kullanımınıdır. Bunun dışındaki hastalarda en sık neden H. pylori olarak belirlenmiştir. Antimikrobiyal tedavi sonuçları duodenal ülserdekine benzerdir (16, 17).

4.4.4. Duodenal Ülser

Genellikle başlangıç bölgesi olan bulbusta yerleşim söz konusudur. H. pylori ile ilişkisi daha fazladır. Duodenal ülserli hastaların %90 'dan fazlası H. pylori ile kolonizedir. Bakteri duodenumda gastrik epitelin olduğu metaplazi adacıklarında kolonize olur. Kolonizasyon ve gastrik metaplazi sonrasında ülserin öncü lezyonu olan aktif duodenit gelişir.

Gastrik ve duodenal ülser genel olarak peptik ülser olarak da adlandırılır. Peptik ülser uzun yıllar ataklar şeklinde seyreden kronik bir hastalıktır. Mide bölgesindeki ağrı en karakteristik semptomdur. Çoğunlukla açlık ağrıları şeklindedir, uykudan uyandıran gece ağrıları da görülebilir. Bir şey yemek, içmekle, antiasitlerle ağrı geçer. Kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Özellikle yaşlılarda bu komplikasyonlar ölümle sonuçlanabilir (16, 17).

4.4.5. Gastrik Karsinoma

Dünya genelinde mide karsinomu en çok görülen solid tümörler arasında 2. sırada yer almaktadır. Uluslararası Kanser Çalışma Grubu 1994'de H. pylori'yi grup 1 karsinojenik olarak bildirmiştir. Üç prospektif epidemiyolojik çalışmanın metaanaliz sonuçları H. pylori pozitif hastaların normallere göre 4 kat daha fazla kanser gelişme riski taşıdığını göstermiştir. Değişik çalışmalarda farklı yöntemler kullanılarak farklı sonuçlar çıkmasına rağmen en iyimser tahminle, mide kanserlilerin ortalama üçte birinin nedeni H. pylori enfeksiyonudur denilebilir. Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi kansere zemin hazırlayan öncül değişikliklerdir. Özellikle son yıllarda antrum ve mide korpus kanseri oranlarındaki düşüş H. pylori prevalansındaki azalma ile paraleldir (16, 17).

4.4.6. Gastrik Lenfoma (MALToma)

H. pylori enfeksiyonu ile direkt ilişkilendirilen ikinci tümoral oluşum mide lenfoması yani mukoza ilişkili lenfoid doku tümörüdür. MALToma'nın H. pylori ile ilişkisi mide kanserinden çok daha belirgindir. MALToma olan hastaların %72-98'inde H. pylori pozitifliği, ortalama %70'inde CagA pozitifliği saptanmış, H. pylori eradikasyonundan sonrada olguların %70-80'inde gerileme olduğu gözlenmiştir. Patogenezinde H. pylori'nin neden olduğu kronik antijenik stimülasyonun rol oynadığı, buna bağlı olarak poliklonal lenfoid yanıtın uyarıldığı, sonrasında neoplastik transformasyonun geliştiği ileri sürülmektedir (16, 17).

4.4.7. Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Son yüzyılda H. pylori prevalansında azalma söz konusu olmakla birlikte, gastroözofageal reflü hastalığı, Barrett özofagusu, özofagus adenokarsinomu oranlarında giderek artış olduğu gözlenmiştir. Bu durumda toplumdan H. pylori'nin kayboluşunun bu hastalıkların patogenezini bir şekilde kolaylaştırıyor mu sorusunu gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalarda Cag pozitif suşlar ile Barrett özofagusu ve özofageal adenokarsinoma arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise duodenal ülserli hastalarda H. pylori eradikasyonundan sonra gastroözofageal reflü görülme oranının iki kat arttığı, gastroözofageal

hastaların kontrol grubuna göre daha az oranda H. pylori ile kolonize oldukları gösterilmiştir. Bu konuda ileri çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır (16, 17).

4.4.8. Fonksiyonel Dispepsi

Dispepside epigastrik şişkinlik, dolgunluk, sıkıntı, yanma, çabuk doyma, bulantı gibi yakınmalar söz konusudur. Ülseri olmayan, ancak dispepsi yakınmaları olan hastaların %4-21'inde bir yıl içinde ülser geliştiği gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda fonksiyonel dispepsili olguların bir kısmında H. pylori eradikasyonunun semptomlarda azalmaya yol açtığı ve bunun plasebodan %10 daha etkili olduğu gösterilmiştir (16, 17).

4.4.9. Mide Dışı Hastalıklar

H. pylori'nin diğer hastalıklarla ilişkisine yönelik yapılmış pek çok çalışma olmakla birlikte, kesin kanıtlar bulunamamıştır. Koroner kalp hastalığı, demir eksikliği anemisi, pernisiyöz anemi, otoimmün trombositopenik purpura, ürtiker, skleroderma, rozasea, raynaud fenomeni, migren, gıda alerjisi, diabetes mellitus, tirodit H. pylori ile ilişkili olduğu ileri sürülen, ancak aralarındaki ilişki tam olarak açıklanamamış hastalıklardır. H. pylori ile ilişkili hastalıkları inceledikten sonra etkeni teşhis etmek amaçlı invazif ve non-invazif tanı yöntemlerini tanımak uygun olacaktır (17).

4.5. İnvazif Tanı Yöntemleri

Bu testler içinde endoskopik olarak alınan materyalin kültürü, histopatolojik incelemesi, PCR, üreaz testi yer almaktadır (18).

4.5.1. Kültür

Altın standart olarak kabul edilmektedir. Biyopsi örneğinin hem Skirrow besiyeri gibi antibiyotik içeren selektif bir besiyerine hem de çukulata agar gibi selektif olmayan bir besiyerine çift ekim yapılır. Nemli mikroaerofilik (% 5 oksijenli) bir ortamda, 35-37 santigrad derecede, 2-5 gün inkübe edilir. Virgül veya S şeklindeki oksidaz, katalaz, ve üreaz aktivitesi olan bakteriler H. pylori olarak tanımlanır. Aynı zamanda antimikrobiyal duyarlılık testinin yapılmasına, bakterinin patogenetik ve büyüme faktörlerinin, metabolik ürünlerinin araştırılmasına olanak sağlar. Ancak izolasyon için birkaç gün gerektirmesi, çok zahmetli ve pahalı olması ve laboratuvarlar arasında optimal

duyarlılığın sağlanmasında zorluklar olması en önemli dezavantajlarıdır (17, 18).

4.5.2. Histopatolojik İnceleme

Midenin farklı bölgelerinden alınan doku örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi hem bakteri hem de oluşan doku hasarı konusunda önemli bilgiler verir. İnflamasyon ve metaplazinin derecesi, MALToma ve gastrik kanser varlığı araştırılır. Genellikle hemotoksilen-eosin boyama kullanılmaktadır. Bununla kesin sonuç alınamazsa Giemsa gibi özel bir boyama önerilmektedir. Wright, akridin oranj, gümüş, Giemsa, immünfloresan ve immünperoksidaz yöntemlerinin duyarlılığı hemotoksilen-eosine göre daha fazla bulunmuştur. Kültüre göre duyarlılığı daha fazladır. Ancak çok az bakteri varlığında veya gastritin yama tarzında olması ve biyopsinin yanlış bölgeden alınması nedeniyle yalancı negatiflik olabilmesi ve zaman alıcı bir yöntem olması gibi dezavantajları vardır (17).

4.5.3. Üreaz Testi

Hızlı, kolay, ucuz ve her yerde yapılabilecek bir testtir. Biyopsi örneği üre içeren besiyerine alınır ve 37 santigrad derecede inkübe edilir. Bakterinin üreaz aktivitesi ile ortamdaki üre karbondioksit ve amonyağa dönüştürülür. Besiyerinin pH'ı artar, pH indikatörü ile renk değişikliği (sarıdan kırmızıya) araştırılır. Genellikle 2 saat içinde sonuç alınır. Duyarlılığı arttırmak için inkübasyon süresini uzatmak gerekir. En önemli dezavantajı yalancı pozitif sonuçlarla karşılaşılabilmesidir. Aşırı bakteri üremesinin olduğu uzun inkübasyon ve yaşlılık durumunda yalancı pozitiflik olabilir. Ayrıca yakın zamanda antibiyotik, bizmut tuzları, proton pompa inhibitörleri ve sükralfat kullanımı veya safra reflüsü durumunda üreaz aktivitesi değişikliğe uğrayacağından yanlış sonuçlarla karşılaşılabilir (17).

4.5.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Özellikle çok küçük materyalde çok az sayıda bakterinin bile saptanmasına olanak sağlar. Yapılacak teknik işlem ve transport için özel koşullar gerektirmez. Kolay ve hızlı bir yöntemdir. Aynı kişide virüsları ve antijenik yapıları farklı suşlar kolonize olabileceğinden, patojenik ve epidemiyolojik çalışmalarda bu farklı suşları tanımlamak için kullanılabilir.

Klinik olarak herhangi bir anlamı yoksa genotipleme yapılmasına gerek yoktur. Bu yöntem tükürük, dental plak, dışkı gibi kolay elde edilebilen materyaller için de kullanılabilir. Daha önce tedavi olmuş hastaların gastrik mukozasında DNA segmentlerinin saptanması yalancı pozitifliğe neden olabilir. Aynı şekilde elektroforetik jel üzerindeki bantların yorumlanmasında yapılan hatalar yalancı negatifliğe yol açabilirler (17, 18).

4.6. Non-invazif Tanı Yöntemleri

4.6.1. Üre-Nefes Testi

Üreaz aktivitesini saptamaya yönelik bir yöntemdir. Aç olarak gelen hastaya C13 veya C14 ile işaretli üre içeren standart bir kapsül verilir. Üreaz aktivitesi varlığında üre, amonyak ve karbondioksite ayrışır. Açığa çıkan karbondioksit kana absorbe edilir ve solunumla atılır. Nefesteki işaretli karbondioksit 10-20 dakika sonra spektrometrik veya radyoaktif olarak ölçülür. Aktif infeksiyonu göstermede oldukça yararlı olmasının yanı sıra noninvazif, kantitatif, hızlı ve tedaviye yanıtı erken dönemde değerlendirmede önemli bir testtir. Ancak özel bir ekipman ve radyoizotop kullanılması nedeniyle pahalıdır. Yakın zamanda antibiyotik, proton pompa inhibitörü, ve bismut bileşikleri kullanılan hastalarda tanı değeri sınırlıdır. Tedaviden 1-3 ay sonra yapılan üre nefes testinde negatiflik olması eradikasyonun sağlandığını gösterir (18).

4.6.2. Serolojik Testler

H. pylori infeksiyonunda immün sistem antikor yapımı ile de yanıt verir. Serum dışında tükürükte de antikor aranabilir. Kolonize kişilerde sabit bir IgG yanıtı, daha az oranda da IgA yanıtı görülür. Yalancı negatiflik görülmez. Ancak tedavi sonrası eradikasyonun değerlendirilmesinde yetersiz olabilir. Tedavinin etkinliğinin gösterilmesi için 3-6 aylık zaman ihtiyaç vardır (18).

4.6.2.1. Dışkıda Antijen Aranması

Son yıllarda ELISA yöntemiyle dışkıda H. pylori antijeninin aranması gündeme gelmiştir. Diğer invazif olmayan yöntemlerle karşılaştırıldığında tedavi eradikasyonun değerlendirilmesinde duyarlı ve özgül bir yöntem olarak bildirilmiştir.

Tablo 2’de tüm bu testlerin kısa bir karşılaştırması görülmektedir. Bu tabloya göre duyarlılıkta histolojik çalışma ve üreaz testi ön plana çıkarken, özgüllük açısından değerlendirildiğinde kültür tartışmasız altın standarttır.

Tablo-2: Helicobacter pylori infeksiyonunun varlığını göstermek için kullanılan testler.

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Gerekliliği	Yorum
Histoloji	93-98	95-98	Evet	Çok sayıda antral biyopsi örneği gerekir, özel boyalar duyarlılığı artırır
Kültür	77-95	100	Evet	Antibiyotik duyarlılık testleri için ve ayrıntılı tiplendirme için gerekir
Hızlı üreaz testi	89-98	93-98	Evet	Endoskopik işlem sırasında tanı için kullanılır.
13C-UBT*	90-95	90-95	Hayır	Canlı bakteri ve infeksiyon varlığını gösterir, tedavi takibinde yararlıdır
14C-UBT**	90-95	90-95	Hayır	13C-UBT ile benzer mekanizma, düşük dozda radyoaktif madde alınımı var, kısa dönemde antibiyotik tedavisinin takibinde kullanılmaz, epidemiyolojik çalışmalar için idealdir.
Seroloji	88-95	86-95	Hayır	Kısa dönemde antibiyotik tedavisinin takibinde kullanılmaz, epidemiyolojik çalışmalar için idealdir.
PCR yöntemleri	85-96	90-100	Evet (biyopsi)	<i>H. pylori</i> DNA’sının varlığını gösterir, ancak ölü bakterilerde kullanılır
			Hayır (biyopsi)	(tükürük) pozitif sonuç verir, <i>H. pylori</i> suşlarının farklılığını belirlemede kullanılır
Dışkı antijen testleri (Monoklonal)	90-94	98-99	Hayır	İnvaziv olmaması bir avantajdır.

*Üre soluk testi (UBT-Urea Breath Test). Karbon 13 ile işaretlenmiş üre.

**Üre soluk testi (UBT-Urea Breath Test). Karbon 14 ile işaretlenmiş üre.

Hangi testin kullanılacağına karar verirken, eldeki olanaklar, testin maliyeti, hastanın tercihi ve testlerin pozitif, negatif prediktif değerleri göz önüne alınmalıdır (18).

4.7. H. Pylori Tedavisi

H. pylori infeksiyonu için ideal tedavi sürekli olarak > % 95 gibi yüksek şifa oranı olan ve hastalar tarafından iyi tolere edilen bir tedavidir. Ancak henüz böyle bir tedavi yoktur. *H. pylori* eradikasyonunda kullanılan

tedavi ile en az %80-85 olguda eradikasyon sağlanmalıdır. Bu kabul edilebilir bir orandır. Arzu edilen eradikasyon oranı ise %90 ve üstüdür. Bu nedenle birinci basamakta etkinliği kanıtlanmış tedavi protokollerinin kullanılması önemlidir. Çünkü birinci basamak tedavisinde başarısızlık gözlenirse 2. ve 3. basamak tedavilerde başarı oranı daha da düşük olacaktır. Uygun ve etkili olmayan tedavi rejimleri H. pylori'nin direnç kazanmasına, sonuçta toplumda dirençli H. pylori suşlarının yayılmasına yol açarlar.

H. pylori enfeksiyonunun tedavisindeki ana engel, ilaçlara uyumun kötü olması ve H. pylori'ye karşı direnç gelişmesidir. H. pylori enfeksiyonunun tedavisi için ideal bir ilaca maalesef bugün için sahip değiliz. Fakat H. pylori'ye karşı elimizde etkili bir çok ilaç mevcuttur. Bu ilaçlardan iyi bir kombinasyon yapıp ve uygun süre kullanılırsa %90'ın üzerinde bir başarıyla H. pylori'yi eradike etmek mümkündür.

H. pylori için ideal tedavi; ucuz olmalı, %90-95'in üzerinde eradikasyon sağlamalı, kullanımı kolay olmalı ve kullanan kişide rahatsızlık veya ciddi yan etki oluşturmamalıdır (19).

H. pylori enfeksiyonunun eradikasyon endikasyonları ve bunun nasıl yapılacağı ile ilgili tartışmalar özellikle 1. basamak sağlık hizmetlerinde devam etmektedir. Bu karışıklıkları önlemek için Avrupa Helicobacter Pylori Çalışma Grubu tarafından ilk kez 1997 yılında, sonuncusu 2005'te yapılan uzlaşma toplantıları ile, Maastrich 3-2005 Konsensus raporu adıyla yayınlanmıştır. Bu rapora göre tanının nasıl koyulacağı dışında kimlerin ve bu kişilerin nasıl tedavi edilecekleri soruları üzerinde fikir birliği oluşturulmuştur.

Yine bu rapor ışığında H. pylori eradikasyon tedavisi vereceğimiz endikasyonlar:

- a) kuvvetle tavsiye edilen
- b) tavsiye edilen
- c) kesin değil, önerilebilir, olarak 3 başlık altında belirtilmiş olup aşağıdaki Tablo-3'de daha detaylı olarak görülmektedir (20).

Tablo-3: Maastrich 3-2005 Konsensüs raporuna göre, H. pylori eradikasyon tedavisi vereceğimiz endikasyonlar.

a) Kuvvetle tavsiye edilen endikasyonlar
Duodenal veya gastrik ülser
Mide MALT lenfoması
Atrofik gastrit
Mide operasyonu öyküsü
Birinci derece akrabasında mide kanseri olanlar
Hastanın H. Pylori için tedavi istemesi
b) Tavsiye edilen endikasyonlar ve ilgili Durumlar
Dispepsisi olan hastalar
Gastroözefagial reflü hastalığı
Nonsteroid antiinflamatuvar kullanan hastalar
İdiopatik trombositopenik purpura
Açıklanamayan demir eksikliği anemisi
c) Kesin olmayan endikasyonlar
İskemik kalp hastalığı
Serebrovasküler olay
Kronik bronşit
Astım
İdiopatik nötropeni
Kolorektal kanser
İdiopatik anterior üveit
Ototitis media
İdiopatik ürtiker
Aftöz stomatit
Glossitis
Halitozis
Lingual hiperplazi
Blefaritis
Safra kesesinde kolesterol taşı
Kolonun adenomatöz polipi
İnflamatuvar barsak hastalığı
KOAH
Çocuklarda otoimmün tiroid hastalığı
Plazma Gherelin dinamiklerini etkileyerek, nöroendokrin, nörotoksinleri ve dopaminerjik nöronları etkileyerek parkinsonizmi hızlandırma

Bu konuyla ilgili bazı çalışmalara göz atacak olursak; H. pylori pozitif fonksiyonel dispepsili hastaları içeren 21 randomize plesabo kontrollü

çalışmanın metaanaliz sonucunda H. pylori eradikasyonunun istatistiksel olarak önemli yararlı görülmüştür (21).

Di Mario ve ark.'nın (22) yaptığı 7 yıllık uzun dönem takibi sonucunda, H. pylori eradikasyonundan sonra uzun dönem sonrasında hastaların %30-50'sinde dispeptik semptomlarda düzelme gözlenmiştir.

H. pylori infeksiyonunun tedavisindeki amaç mikroorganizmayı tamamen elimine etmektir. Bu nedenle günümüzde H. pylori'ye etkili antibiyotiklerin yanı sıra mide asit sekresyonunu inhibe eden ajanlar da kullanılmaktadır. Maalesef günümüzde H. pylori'yi eradike edecek tek antibiyotik yoktur. Yan etkiye sahip olmayan, resistans geliştirmeyen ideal antibakteriyel ajana bugün için sahip değiliz (19).

H. pylori infeksiyon eradikasyonunda ilk seçenek tedavi (first line therapy) Maastrich 3-2005 uzlaşısı raporundaki tavsiye; hala proton pompa inhibitörü+klaritromisin+amoksisilin ya da metranidazol ile kombinasyonunu içeren üçlü tedavidir (23, 24).

Birinci basamak tedavide bu rejimin bir-iki hafta süreyle kullanılmasının efektif olduğu ve eradikasyon oranlarının %75-90 arasında değiştiği bildirilmektedir. Ülkemizde maalesef aynı kombinasyon kullanılarak değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda, eradikasyon oranı yaklaşık olarak %45-60 arasında bulunmuştur.

Tedavi başarısızlığındaki ana neden antibiyotik direncidir. Resistans oranları bölgelere göre çok farklılık göstermektedir (25).

Bugün için Amerika'da H. pylori suşlarının %12'si klaritromisine resistansdır. Bu Almanya'da %9.8, İtalya'da %26.7'dir. Direnç durumu Türkiye'de %25-40 seviyesindedir (19).

Gelişmiş batı ülkelerinde metranidazole karşı H. pylori'deki mevcut resistans %10-50 sıklıktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran %80-90'lara ulaşmaktadır. H. pylori'nin amoksisilin ve tetrasikline karşı nadir de olsa resistans geliştirdiği bilinmektedir. Eradikasyon oranları %80'nin altına düştüğü bölgelerde tedavi süresinin uzatılması, ardışık tedaviler, adjuvan tedavi, dörtlü tedaviler ve farklı antibiyotiklerin (levofloksasin, furozalidon vs.) bulunduğu protokolleri içeren tedavi şemaları önerilmektedir (26-30).

Üçlü tedavinin süresi konusunda tartışma halen devam etmektedir. Bazı araştırmacılar 7-10 günlük bir süreyi uygun görürken diğerleri en uygun sürenin 14 gün olduğunu kabul etmektedir. Üçlü tedavi 2 hafta yapılırsa eradikasyon oranı 7 günlük tedaviden %7-9 daha iyidir.

Dörtlü tedavilerle (proton pompa inhibitörü, bizmut, tetrasiklin ve metranidazol) özellikle yaşlılarda memnuniyet verici oranlar elde edilmiştir (31, 32).

Ardışık tedavi şemaları ile (14 gün proton pompa inhibitörü, ilk 7 gün amoksisilin, 8-14. günler metranidazol veya tetrasiklin) %90'ın üstünde eradikasyon oranları gözlenmiştir. Klaritromisine resistan hastalarda özellikle İtalyan grubu bu oranı yakalamıştır. Ülkemizde Gülhane Askeri Tıp Akademisi(GATA)'nde aynı protokolle yapılan araştırmada eradikasyon oranı %80,1 bulunmuştur.

Farklı antibiyotiklerin bulunduğu protokoller genelde 2. basamakta kullanılmakta fakat eradikasyon oranı düştükçe bu antibiyotikler 1. basamak tedavide kullanılmaktadır (19).

Tedavi seçiminde basit bir kural olarak batı toplumlarında, penisilin alerjisi olan olgularda bizmut içeren dörtlü tedavinin, penisilin alerjisi olmayan olgularda klaritromisin tabanlı üçlü tedavinin seçilmesinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir (33).

Kullanılan rejimlerde amoksisilin ampisilin ile; tetrasiklin doksisisiklin ile; klaritromisin, eritromisin ile değiştirilmemelidir.

Bakterinin DNA ve RNA yapısını etkileyip, nükleik asit sentezini bozarak etkili olan kinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin), nitroimidazoller (metranidazol) ve rifampisin aynı grupta yer almamalıdır.

Bakterinin ribozom fonksiyonunu bozarak etkili olan tetrasiklinler ile makrolid grubu (klaritromisin, eritromisin, azitromisin) antibiyotikler aynı grupta yer almamalıdır.

Hücre duvar sentezini bozan penisilinler ile ribozomal fonksiyonu bozan tetrasiklinler mümkünse bir arada kullanılmamalıdır; çünkü tetrasiklin protein sentezini inhibe ettiği için penisilinlerin antibakteriyel etkinliğini antagonize etmektedir (19).

Proton pompa inhibitörlerinin üçlü tedavide birbirlerinden etkinlik yönünden farklılığı yoktur. Omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, rabeprazol 20 mg, esomeprozol 40 mg, pantoprazol 40 mg günde iki kez kullanılmalıdır.

Klaritromisin 500 mg günde iki kez, amoksisilin 1 gram günde iki kez, ranitidin bismut sitrat 400 mg günde iki kez, bismut subsitrat 300 mg günde dört kez, metranidazol 500 mg günde üç kez, tetrasiklin 500 mg günde dört kez kullanılmalıdır (24).

Tedaviden 1 ay sonra yapılan incelemelerde bakterinin gösterilememesi eradikasyon olarak tanımlanır. Ancak bazı olgularda tam eradikasyon sağlanamayıp, bakterinin suprese olduğu ve kokoit forma dönüştüğü, daha sonra bu formlarında normal spiral forma dönüşerek nükslere yol açabileceğinden, tedaviden 3-6 ay sonra da kontrollerin yapılması gerekli olabilir (34).

GEREÇ VE YÖNTEM

Üniversitemiz etik kurul kararı ile Nisan 2009'da onay alınan "Kronik aktif gastritli olgularda endoskopik özellikler ve Helicobacter pylori varlığının incelenmesi" isimli bu çalışmada Mart 2007 ve Mart 2009 tarihleri arasında mide biyopsisi yapılan 218 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenirken aşağıdaki kriterlere dikkat edildi:

1) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniği veya Genel Dahiliye polikliniğine dispepsi şikayetleriyle başvuru, şikayetleri neticesinde tanıya yönelik endoskopik girişim yapılan hastalar,

2) Yapılan endoskopik girişim sonucu mide biyopsisi kronik aktif gastrit saptanan hastalar,

Bu çalışmaya başlamadan önce hastanemiz bilgi işleminde kronik aktif gastritli hastaları belirlemek için bir veri tabanı hazırlandı ve bunun sonucunda yaklaşık 300 hastaya ulaşıldı, yukarıdaki kriterler dikkate alındığında çalışmaya alınacak hasta sayısı 218 olarak tespit edildi.

218 dosya incelenirken öncelikle hastaların yaşları (yaş gruplarına dağılım yapılmadan) not edildi. Cinsiyetleri ve sigara alışkanlıkları incelendi. Daha sonra hastalara yapılan endoskopik girişimlerin sonuçları incelendi. Endoskopi raporlarına göre 218 hastada toplam 13 adet endoskopik tanıya ulaşıldı. Bunlar:

- 1) Antral Gastrit
- 2) Atrofik Gastrit
- 3) Eritematöz Gastrit
- 4) Eroziv Gastrit
- 5) Kronik Gastrit
- 6) Pangastrit
- 7) Alkalen Reflü Gastrit
- 8) Mide Ülseri
- 9) Duodenal Ülser
- 10) Mide Polipi

- 11) Mide Malignitesi
- 12) Pilor Stenoza
- 13) Normal endoskopik bulgular şeklindeydi.

Endoskopik incelemelerin ardından patolojik tanıları incelendi.

Öncelikle Kronik aktif gastrit tanısının alt tipleri belirlendi. Bunlar :

1. Atrofili kronik aktif gastrit
2. Reaktif atipili kronik aktif gastrit
3. İntestinal metaplazili kronik aktif gastrit
4. İntestinal metaplazili ve atrofili kronik aktif gastrit
5. Kronik aktif gastrit şeklindeydi.

H. pylori varlığı da patolojik olarak incelendi. Yapılan üre nefes testleri dikkate alınmadı. En son olarak da biyopsinin alındığı mide bölümü tespit edildi. Bu bölümler antrum, fundus ve korpustu.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışma, kronik aktif gastrit varlığını ve risk faktörlerini anlayabilmek için yapıldı. Dolayısıyla istatistiksel analiz yapılırken incelenen özelliklerin (yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, endoskopik olarak tespit edilen 13 tanı, biyopsi yeri, H. pylori varlığı) varlığı ve yokluğu arasındaki anlamlılık kronik aktif gastrite göre değerlendirildi.

İstatistiksel analizler için SPSS 13.0 istatistiksel paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler için ortalama standart sapma değerleri verildi. Kategorik değişkenler için Pearson ki-kare analizi yapıldı. Sürekli değişkenlerin ikiden çok grup arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılırken, iki grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi yapıldı. Sonuçlar %95 güven düzeyinde yorumlandı.

$P > 0.05$ değerleri tanı grupları arasında farklılık yok, $p < 0.05$ değerleri tanı grupları arasında farklılık var olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Mart 2007- Mart 2009 tarihleri arasında kronik aktif gastrit tanısı alan 218 hastanın dosyalarından retrospektif olarak yaş, cinsiyet, H. pylori varlığı, sigara alışkanlığı, endoskopik bulgular, biyopsi yeri, patoloji sonucu olmak üzere 7 kriter incelendi ve bu kriterler ışığında kronik aktif gastrit varlığı, risk faktörleri anlaşılmasına çalışıldı.

Tek tek bu 7 kriterin incelenmesinin neticesinde şu sonuçlara ulaşıldı:

A. Patoloji

Bu çalışma kronik aktif gastrit tanısı baz alınarak yapıldı fakat bazı patoloji raporlarında kronik aktif gastritin alt tipleri belirtildiği için, patolojik tanı olarak kronik aktif gastrit 5 alt tip olarak belirtildi. Bu alt tiplere göre değerlendirildiğinde 218 hasta içinde kronik aktif gastritli 79 hasta (%36,2), atrofilik kronik aktif gastritli 72 hasta (%33), reaktif atipik kronik aktif gastritli 9 hasta (%4,1), intestinal metaplazili kronik aktif gastritli 10 hasta (%4,6), intestinal metaplazili ve atrofilik kronik aktif gastritli 48 hasta (%22) tespit edildi (Tablo-4).

Tablo-4: Olguların histopatolojik sonuçları.

Patolojik Tanı	Sayı (n)	%
Kronik aktif gastrit	79	36,2
Atrofilik kronik aktif gastrit	72	33
Reaktif atipik kronik aktif gastrit	9	4,1
İntestinal metaplazili kronik aktif gastrit	10	4,6
İntestinal metaplazili ve atrofilik kronik aktif gastrit	48	22
Toplam	218	100

B. Yaş ve Cinsiyet

218 hastanın ortalama yaş değerleri $56,1 \pm 13,8$ olarak saptandı. Patolojik alt gruplara göre değerlendirildiğinde en genç popülasyon $53,8 \pm 15,3$ yaş ortalaması ile reaktif atipili kronik aktif grubuna, en yaşlı popülasyon ise $62,1 \pm 6$ yaş ortalaması ile intestinal metaplazili kronik aktif gastrit grubuna aitti.

Yaşa göre istatistiksel analiz yapılırken patolojik sonuçlara göre değerlendirildiğinde tanı grupları arasında yaş bakımından farklılık saptanmadı.

Cinsiyete göre yaş dağılımı yapıldığında erkek cinsiyette ($n=104$) ortalama yaş değerleri $57,8 \pm 14,4$ olarak tespit edilirken, kadın cinsiyette ($n=114$) ortalama yaş değerleri $54,7 \pm 13,1$ olarak tespit edildi ve bayan erkek arasında yaş bakımından farklılık tespit edildi ($p:0.045$) (Tablo-5).

Tablo-5: Cinsiyete göre yaş dağılımı.

Cinsiyet	Sayı (n)	Ortalama yaş	Standart Sapma (\pm)
Erkek	104	57,8	14,4
Kadın	114	54,7	13,1
Toplam	218	56,1	13,8 (p: 0,045)

C. Sigara

218 hastanın 156'sının sigara kullanmadığı, 62'sinin sigara kullandığı tespit edildi. Pearson ki-kare testi uygulandığında tanı grupları arasında sigara kullanımı bakımından farklılık saptanmadı ($p:0,086$) (Tablo 6).

Tablo-6: Patolojik tiplere göre sigara kullanımının sıklığı.

Patolojik tanı	Sigara kullanımı yok	Sigara kullanımı var	Toplam
Kronik aktif gastrit	55 (%25,2)	24 (%11)	79 (%36,2)
Atrofili kronik aktif gastrit	57 (%26,1)	15 (%6,9)	72 (%33)
Reaktif atipili kronik aktif gastrit	7 (%3,2)	2 (%0,9)	9 (%4,1)
İntestinal metaplazili kronik aktif gastrit	9 (%4,1)	1 (%0,5)	10 (%4,6)
İntestinal metaplazili ve atrofilili kronik aktif gastrit	28 (%12,8)	20 (%9,2)	48 (%22)
Toplam	156 (%71,6)	62 (%28,4)	218 (%100) (p:0.086)

D. Helicobacter Pylori

218 hastanın 110'unda H. pylori pozitif iken, 108'inde H. pylori negatif olarak saptandı ve tanı grupları arasında H. pylori varlığı bakımından farklılık saptanmadı (p:0,377) (Tablo-7).

Tablo 7:Patolojik alt tiplere göre H. pylori sıklığının dağılımı.

Patolojik tanı	H. pylori negatif	H. pylori pozitif	Toplam
Kronik aktif gastrit	36 (%16,5)	43 (%19,7)	79 (%36,2)
Atrofili kronik aktif gastrit	29 (%13,3)	43 (%19,7)	72 (%33)
Reaktif atipili kronik aktif gastrit	5 (%2,3)	4 (%1,8)	9 (%4,1)
İntestinal metaplazili kronik aktif gastrit	6 (%2,8)	4 (%1,8)	10 (%4,6)
İntestinal metaplazili ve atrofilili kronik aktif gastrit	32 (%14,7)	16 (%7,3)	48 (%22)
Toplam	108 (%49,5)	110 (%50,5)	218 (%100) (p:0,377)

E. Endoskopi

218 hastada endoskopik olarak 13 tanı bulundu. Antral gastrit 23 hastada, atrofik gastrit 40 hastada, eritematöz 37 hastada, eroziv gastrit 50 hastada, kronik gastrit 12 hastada, pangastrit 16 hastada, alkalen reflü gastrit 5 hastada, mide ülseri 29 hastada, duodenal ülser 8 hastada, mide polipleri 16 hastada, mide malignitesi 5 hastada, pilor stenozu 4 hastada, normal endoskopik bulgular 6 hastada tespit edildi. 33 hastada çift endoskopik tanı varken, 185 hastada tek endoskopik tanı vardı.

Bu 13 endoskopik tanı istatistiksel olarak incelendiğinde sadece eritematöz gastritli olgularda kronik aktif gastrit tanısı anlamlı kabul edildi (p:0.023). Bu da bize endoskopik tanı olarak eritematöz gastritli olgularda biyopsi alınmasının tanı ve tedaviye yönelik faydalı olabileceğini ve gerekliliğini gösteriyor (Tablo-8).

Tablo-8:Endoskopik tanıların dağılımı.

Endoskopik Tanı	Sayı (n)	%
Antral gastrit	23	10,6
Atrofik gastrit	40	18,3
Eritematöz gastrit	37	17*
Eroziv gastrit	50	22,9
Kronik gastrit	12	5,5
Pangastrit	16	7,3
Alkalen reflü gastrit	5	2,3
Mide ülseri	29	13,3
Duodenal ülser	8	3,7
Mide polibi	16	7,3
Mide kanseri	5	2,3
Pilor stenozu	4	1,8
Normal	6	2,8
Toplam endoskopik tanı	251	100

*: p: 0.023

F. Biyopsi Yeri

218 hastanın biyopsi alınan mide bölgesi incelendiğinde, antrum 195 (%89,5), fundus 9 (%4,1), korpus 14 (%6,4) olarak bulundu (Tablo-9).

Tablo-9: Biyopsinin alındığı mide bölümü.

Biyopsi Yeri	Sayı (n)	%
Antrum	195	89,5
Fundus	9	4,1
Korpus	14	6,4
Toplam	218	100

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik aktif gastritin hemen daima H. pylori ile beraber olduğunu düşünürsek; bu çalışmayı yaparken kronik aktif gastritli olgularda endoskopik korelasyonun olup olmadığını, yaş, cinsiyet, alışkanlıklarla ilişkisini ve özellikle H. pylori'yi tespit etmeyi planladık.

Endoskopik tanılara bakarken 218 hastada 13 tanı tespit edildi. Farklı farklı tablolarla histopatolojik olarak kronik aktif gastrit tanısının ortaya çıkabileceği görüldü. 13 endoskopik tanıdan bir tanesi normal endoskopik bulgulardı. 6 tane hastada endoskopi normal olduğu halde biyopsinin kronik aktif gastrit olarak değerlendirilmesi, midedeki hasarın belki de başlangıç düzeyinde olduğunu ve belli periyotlarla hastanın takip edilmesi gerekliliğini ortaya koyabilir.

Bu 13 endoskopik tanı istatistiksel olarak incelendiğinde sadece eritematöz gastritli olgularda kronik aktif gastrit tanısı anlamlı kabul edildi (p:0.023). Bu da bize endoskopik tanı olarak eritematöz gastritli olgularda biyopsi alınmasının tanı ve tedaviye yönelik faydalı olabileceğini ve gerekliliğini göstermektedir.

Helicobacter açısından bu çalışma incelendiğinde ise kronik aktif gastritli olguların sadece 110'unda (%50,5) H. pylori tespit edildi. H. pylori'nin risk faktörü olarak tespit edilmeye çalışıldığı birçok çalışma mevcuttur.

1998 yılında Özardalı ve ark.'nın (35) Şanlıurfa yöresini kapsayan bir çalışmada değişik endoskopik tanıli ama patolojik olarak kronik aktif gastritli olguların %89,8'inde H. pylori tespit edilmiştir. 2006 yılında İran'da yapılan bir çalışmada değişik endoskopik tanıli 97 mide biyopsisi incelenmiş ve bu biyopsilerin 48'inde H. pylori tespit edilmiştir (36). Yine 2006 yılında İran'da çok merkezli 1000 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada etiyolojik faktör olarak sigara ile ilişki kurulamamış ama H. pylori ve kronik aktif gastrit ilişkisi %81 olarak saptanmış ve H. pylori kronik aktif gastrit için büyük bir risk kabul edilmiştir (37). 1995 yılında Joos ve ark (38) Budapeşte'de 2937 mide biyopsisini incelemişler ve 356 kronik aktif gastrit tespit etmişlerdir. Bu hastalarda H. pylori sıklığı %78 olarak saptanmıştır. 2004 yılında Japonya'da

mide kanserlerinde H. pylori dışında sigara ile ilişkisini araştıran bir çalışmada 153 hastanın 122'sinde sigara ile ilişki gösterilmiştir (39). 2000 yılında Japonya'da Yamagato ve ark.'nın (40) 9 yıllık takip esnasında 1721 H. pylori pozitif hastanın %3'ünde mide kanseri geliştiğini rapor etmişlerdir. 2001 yılında Uemura ve ark.'ı (41) 7,6 yıllık takip esnasında 1246 H. pylori pozitif hastanın %2,9'unda mide kanseri geliştiğini rapor etmişlerdir. 2009 yılında Zhag. ve ark. (42) Avustralya'da 139 dispepsili olguda değişik endoskopik tanıları elde etmişlerdir. Bu olguların mide biyopsileri kronik aktif gastrit şeklindedir ve bunlarla ilişkili olarak yoğun H. pylori, sigara varlığını ortaya koymuşlardır. 2008 Nisan ayında Al-Dahmash ve ark.'ı (43) Suudi Arabistan'da değişik endoskopik tanıları 266 gastrik biyopsiyi incelemişler, özellikle mide kanserli olgularla kronik aktif gastrit ve H. pylori ilişkisini göstermişlerdir. 1998 yılında Romshoo ve ark.'nın (44) Hindistan'da 50 peptik ülserli ve hiçbir şikayeti olmayan 30 gönüllü üzerinde yaptığı çalışmada gönüllü gurupda kronik aktif gastrit varlığını peptik ülserli gurupla kıyasladıklarında anlamlı bir biçimde pozitif bulmuşlardır.

Yukarıda belirtilen çalışmalar bakıldığında kronik aktif gastritli olgularda H. pylori sıklığı oldukça yüksektir. Bizim çalışmamızda ise H. pylori sıklığı %50,5 olarak tespit edilmiştir ve diğer çalışmalara göre kıyaslandığında bu oran oldukça düşüktür. Bunun çeşitli sebepleri olabilir. Ortamda H. pylori'nin olması ama yeterli düzeyde olmaması, üreaz oluşturan diğer bakterilerin varlığı ve özellikle de H. pylori'nin mide mukozasında yamalı biçimde dağılım göstermesi bu sonuçlara yol açmış olabilir.

Sonuç olarak; kronik aktif gastrit, hemen daima H. pylori ile birlikte dir. Her ne kadar çalışmamızda H. pylori sıklığı diğer çalışmalara nazaran düşük çıksa da gerek biyopsi sonucuyla, gerek üre nefes testi ile mutlaka H. pylori araştırılmalıdır ve gerekli eradikasyon tedavisi yapılmalıdır. Tedavi sonrası mutlaka H. pylori nüksü açısından hasta değerlendirilmelidir. Erken eradikasyonların mide malignitelerini önlediği bilinmektedir. Ayrıca H. pylori sıklığı sanitasyon kuralları ile ters orantılıdır. Sanitasyon kuralları ne kadar düzelirse H. pylori o derecede azalacaktır.

Dünyanın ortalama %60'ının H. pylori ile enfekte olduğu ve son yıllarda mide karsinomunun dramatik olarak artığı düşünülürse H. pylori'nin tanınması, eradikasyonu, sigara, diyet gibi çevresel faktörlerin düzeltilmesi büyük önem arz etmektedir.

Endoskopik olarak çok geniş bir dağılım olsa da bu çalışma bize özellikle eritematöz gastritli olgular başta olmak üzere yapılan endoskopik işlemler sonrası biyopsi gerekliliğinin olabileceğini bize göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Beşişik F. Gastritler. Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzenin F, Kaysı A, Ökten A (editörler). İç Hastalıkları Kitabı. 1. baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2007. 819-21.
2. Beşişik F. Mide ve Duodenum Hastalıkları. Ökten A (editör). Gastroenterolohepatoloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. 37-74.
3. Memik F. Peptik Ülser. Memik F (editör). Klinik Gastroenteroloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. 160-6.
4. Axelrat AM, Fleicher DE. Gastritis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). Sleisenger and Fordtran's gastritis gastroenterology and liver disease. 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998. 604-8.
5. Aydın Ö, Eğilmez E, Karabacak T, Kanık A. Interobserver variation in histopathological assesment of Helicobacter pylori gastritis. World J Gastroenterol 2003;9:2232-5.
6. Dolar E. Gastritler ve gastropatiler. Dolar E (editör). İç Hastalıkları kitabı.1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. 341-4.
7. Price AB. Classification of gastritis-yesterday, today and tomorrow. Verh Dtsch Ges Pathol 1999;83:52-5.
8. Barbaros U, Borucu İ. Peptik ülser hastalığı. Erbil Y (editör). Tanı ve tedavi dahiliye.1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006. 738-41.
9. Sandıkçı ÜM. Peptik Ülser Hastalığı ve İlgili Hastalıklar. Sağlık Y (çeviri editörü). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.1649-65.
10. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. Endoscopic and histological comparison of nonulcer dyspepsia with and without Helicobacter pylori infection evaluated by the modified Sydney system. Am J Gastroenterol 2000;95:2195-9.
11. Heatley RV, Wyatt J. Gastritis and duodenitis. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (eds). Bockus Gastroenterology. 4th edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1995. 941-9.
12. Graham Y, Dixon MF. Gastritis and Helicobacter pylori. In: Graham Y, Genta R, Dixon MF (eds). Lippincott Williams & Wilkins. 3rd edition. Philadelphia: W. B. Saunders;1999. 177-88.
13. Sipponen P, Kosunen TU, Vale J, Riihela M, Seppala K. Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in gastric cancer. J Clin Pathol 1992;45:319-23.
14. Dursun M, Göral V, Canoruç F, Yıldız F, Tuzcu A. İki mide malt lenfoma vakasının Helicobacter pylori eradikasyonu ile başarılı tedavisi. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2002;13:103-7.
15. Kocabeyoğlu Ö. Helicobacter pylori infeksiyonlarının epidemiyolojisi, patogenezi ve laboratuvar tanısı. Klinik Derg 1992;5:11-4.
16. Tünger Ö. Helicobacter pylori infeksiyonları. İnfeks Derg 2008;22:107-15.

17. Yılmaz Ö, Okcu N. Helicobacter pylori ve gastrointestinal sistemle ilişkili hastalıklar. AÜTD 2006;38:13-7.
18. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. Clin Microbiol Rev 1997;10:720-41.
19. Uygun A. Helicobacter pylori enfeksiyonunda birinci basamak tedavi. Güncel Gastroenterol 2007;2:2-4.
20. Malfertheiner P, Megraud F, Omorain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection–The Maastricht-3 2005 consensus report. Gut 2007;56:772-81.
21. Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2006;1: CD 00 2096.
22. Di Mario F, Stefani N, Bo ND et al. Natural course of functional dyspepsia after Helicobacter pylori eradication: a seven year survey. Dig Dis Sci 2005;50: 2286-95.
23. Malfertheiner P, Megraud F, Omarain C. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection summary of the Maastricht 3-2005 consensus report. Eur Gastroenterol Rev 2005;9: 59-60.
24. Malfertheiner P, Megraud F. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection-The Maastricht 2-2000 consensus report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-80.
25. Köksal AŞ, Çiçek B. Helicobacter pylori'nin ikinci basamak eradikasyon tedavisi. Güncel Gastroenterol 2004;8:7-11.
26. Gisbert JP, Fernandez M, Bermejo F. Third line rescue therapy with levofloxacin after two Helicobacter pylori treatment failures. Am J Gastroenterol 2006;101:243-7.
27. Hsu PI, Wu DC, Chen A. Quadruple rescue therapy for Helicobacter pylori infection after two treatment failures. Eur J Clin Invest 2008;38:404-9.
28. Perri F, Festa V, Merla A. Randomized study of different second-line therapies for Helicobacter pylori infection after failure of the standart Maastricht triple therapy. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:815-20.
29. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S. Empirical rescue therapy after Helicobacter pylori treatment failure: a 10 year single centre study of 500 patients. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:346-54.
30. Gispert JP, Bermejo F, Fernandez M. Secondline rescue therapy with levofloxacin after Helicobacter pylori treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients. Am J Gastroenterol 2008;103:71-6.
31. Sezgin O, Altıntaş E, Üçbilek E. Bismut bazlı 1. basamak Helicobacter pylori tedavisi. Turk J Gastroenterol 2006;17:90-3.
32. Aydemir S, Bayraktaroğlu T, Üstündağ Y. Standart üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanamayan Helicobacter pylori enfeksiyonunda dördü tedavinin etkinliği. Akademik Gastroenterol Derg 2004;3:129-33.
33. Uslan İ, Ellidokuz E. Birinci basamakta dispepsiye güncel yaklaşım. Sted 2003;12:215-7.

34. Ergün Y, Abaylı B. Helicobacter pylori (+) kronik aktif gastritli hastalarda değişik iki tedavi protokolünün etkinliği. Akademik Gastroenterol Derg 2002;1:82-5.
35. Özardalı Hİ, Bitiren M, Nazlıgöl Y, Yılmaz N. Şanlıurfa yöresinde nonerosiv gastritlerde Helicobacter pylori sıklığı. Genel Tıp Derg 1998; 8:149-52.
36. Alikhani MY, Sadeghifard SN, Farajnia S, Hajia M, Aslani MM, Zamani AR. Evaluation of selective and nonselective media for isolation of Helicobacter pylori from gastric biopsy specimens. J Biol Sci 2007; 10:4156-9.
37. Hashami MR, Rahnavardi M, Bikdeli B, Dehahoni M. Helicobacter pylori infection among 1000 southern Iranian dyspeptic patients. World J Gastroenterol 2006;12:5479-82.
38. Joos A, Nemzeth A, Zsolnay G, Kövari E, Papp J. Gastric biopsies and Helicobacter pylori. ORV Hetil 1995;136:1975.
39. Machida–Mantazi A, Sasozuki S, Inoue M, Natsukawa S. Gastric cancer in Japan. Gastric Cancer 2004;7:46-53.
40. Yamagata H, Kiyohara Y, Aoyagi K, et al. Impact of Helicobacter pylori infection on gastric cancer incidence in a general Japanese population: The Hisayama Study. Arch Intern Med 2000;160:1962.
41. Uemura N, Okomato S, Yamomato S et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. Keio J Med 2002;51:63-8.
42. Zhag L, Eslick GD, Xia HH et al. Relationship between alcohol consumption and active Helicobacter pylori infection. Alcohol and alcoholism 2009;45:89-94.
43. Al-Dahmash BA, Marie MA. Helicobacter pylori–associated gastric pathological changes in Saudi patients. J Egypt Soc Parasitol 2008;38:203-10.
44. Romshoo GJ, Malik GM, Bhat MY, Rather AR. Helicobacter pylori associated antral gastritis. Diagn Ther Endosc 1998;4:135-9.

TEŞEKKÜR

Gerek bu tezin hazırlanması, gerekse tüm asistanlık eğitimim süresince bana çok emekleri ve katkıları bulunan, hem hekimlik, hem de bir insan olarak pek çok yönüyle örnek aldığım, Gastroenterolojiyi bana sevdiren saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Macit Gülten'e ve saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Enver Dolar'a, Prof.Dr. Selim Giray Nak'a, Prof.Dr. Selim Gürel'e, Doç.Dr. Murat Kıyıcı'ya ve Gastroenteroloji Bilim Dalı Uzmanlarımız Uzm.Dr. Murat Keskin'e, Uzm.Dr. Hüseyin Uslusoy'a, Uzm.Dr. Ahmet Tarık Eminler'e, Uzm.Dr. Talat Ayyıldız'a, Uzm.Dr. Kader Irak'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Saygıdeğer Prof.Dr. Şazi İmamoğlu ve Anabilim Dalımızdaki tüm saygıdeğer hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca tezim boyunca yardımını esirgemeyen ve tezimde emeği geçen İç Hastalıklarında çalışan tüm asistan arkadaşlarıma ve personellerine desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Ayrıca bu günlere gelebilmem için her türlü fedakarlığı yapan, bana hep destek olan eşim Kezban Konakçı'ya, annem Sevim Konakçı'ya, babam Mehmet Konakçı'ya ve kardeşim Dr. Veli Konakçı'ya teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Aydın Nazilli'de doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimimi Aydın Nazilli'de tamamladıktan sonra 1995 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğretime başladım. Tıp doktoru ünvanını 2002 yılında aldım. 2003-2004 yılları arasında Giresun Dereli Şıhlar Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Evliyim.