

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



**ERİŞKİNLERDE
GASTRİK NODULARİTE
VE
HELICOBACTER PYLORI
İLE İLİŞKİSİ**

(GASTROENTEROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ)

Yrd. Doç. Dr. Kadim BAYAN

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Fikri CANORUÇ**

DİYARBAKIR-2008

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	3
SİMGELER VE KISALTMALAR	4
TABLolar	5
ÖZET	6
SUMMARY	7
1.GİRİŞ VE AMAÇ	8
2.GENEL BİLGİLER	9
2.1.GASTRİT VE GASTROPATİLER	9
2.1.1.SINIFLAMA	9
2.1.2.AKUT GASTRİT	10
2.1.3.KRONİK GASTRİTLER	11
2.1.3.1.Kronik Nonspesifik Gastritler:	11
2.1.3.2.İnfeksiyöz Gastritler:	13
2.1.3.3.HELİKOBAKTERİ PYLORİ GASTRİTİ	14
2.1.3.4.Flegmanöz Gastrit	23
2.1.3.5.Funguslar	24
2.1.3.6.Parazitler	24
2.1.3.7.Granulamatöz gastrit	25
2.1.3.8.Kollajenöz gastrit	26
2.1.3.9.Lenfositik gastrit	26
2.1.3.10.Eozinofilik gastrit	27
2.1.3.11.Radyasyon gastriti	27
2.1.3.12.İskemik gastrit	27
2.1.3.13.Gastritis cystica profunda	27
2.1.3.14.Gastrik Graft-Versus-Host Hastalığı	28
2.1.4.Reaktif gastropati	28
2.1.4.1.İlaçlar ve Toksinler:	28
2.1.4.2.Alkol:	29
2.1.4.3.Portal Hipertansif Gastropati:	29
2.1.4.4.Stres:	30
2.1.4.5.Safra Reflüsü:	30
2.1.4.6.Hemorajik Gastropati:	30
2.1.4.7.Hipertrofik Gastropati:	31
2.1.4.8.Menetrier Hastalığı:	31
3.MATERYAL VE METOD	33
4.SONUÇLAR	35
5.TARTIŞMA.	40
6.KAYNAKLAR	44

TEŞEKKÜR

Gastrik nodularite, gastrik mukozanın küçük, noduler, nonülsere, kaldırım taşına benzeyen görünümüdür. Literatürde bu konuda yer alan çalışmaların önemli bir kısmını pediatrik yaş gurubu oluşturmaktadır. Konunun erişkinlerdeki önemi yeterince irdelenmemiştir. Bu çalışma ile erişkinlerde gastrik nodularite konusu detaylı olarak incelenmiştir.

Hekimlik hayatımda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde uzmanlaşmam ve beceri kazanmamda bilgi ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen ve aynı zamanda tez yöneticisi olma inceliğini gösteren sayın hocam Prof. Dr. Fikri Canoruç'a saygı ve teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca yetişmemde değerli bilgilerini benimle her zaman paylaşan hocalarım sayın Prof. Dr. Ekrem Müftüoğlu, sayın Prof. Dr. Vedat Göral, Prof. Dr. Mithat Bahçeci, sayın Prof. Dr. Orhan Yazanel, sayın Prof. Dr. Emin Yılmaz, sayın Prof. Dr. Orhan Ayyıldız, sayın Doç. Dr. Mehmet Dursun, sayın Doç. Dr. Alparslan Tuzcu, sayın Doç. Dr. Abdurrahman Işıkdoğan ve sayın Yrd. Doç. Dr. Yekta Tüzün'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Tezimin gerçekleştirilmesinde diğer bilim dallarından katkıda bulunan sayın Doç. Dr. Nihal Kılınç ve Yrd. Doç. Dr. Tuncer Özekinci'ye de teşekkür ederim.

Bu yoğun dönemde desteğini esirgemeyen fedakâr dostum Doç. Dr. Şerif Yılmaz'a minnettarlığımı ifade eder teşekkür ederim.

Ayrıca bilimsel yaşamımı olabildiğince kolaylaştıran eşim Nimet ve canım çocuklarıma katkı ve sabırlarından ötürü teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Kadim BAYAN

SİMGELER VE KISALTMALAR

CagA : Cytotoxin- associated gene A

VacA : Vacuolating associated gene A

MALT : Mucosa associated lymphoid tissue

H.pylori : Helicobacter pylori

CMV : Cytomegalovirus

H&E : Hemotoksilen&Eosin

DAG : Diffüz Antral Predominant Gastrit

MAG : Multifokal Atrofik Gastrit

DKAG : Diffüz Korporal Atrofik Gastrit

IL: interleukin

GRP : Gastrin releasing peptide

HpSA : Helicobacter pylori stool antigen

PPI: Proton pompa inhibitörü

MIC: Minimal inhibitor concentration

AIDS: Accuired immune deficiency syndrome

MAC : Mycobacterium avium complex

VDRL: Venereal disease research laboratory

GİS: Gastrointestinal sistem

TNF : Tumor necrosis factor

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

PDGF : Platellet derivated growth faktör

TABLÖLER

Tablo-1: Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve belli parametreler için frekanslar.
(S.37)

Tablo-2: Sydney sınıflamasına göre ilgili parametrelerdeki nodularite frekansları.(S.38)

Tablo-3: Sydney sınıflamasına göre ilgili parametrelerdeki H.pylori frekansları.(S.39)

ÖZET

Giriş ve amaç: Gastrik nodularite özellikle pediatrik yaş gurubunda görüldüğü bildirilen endoskopik bir tanımlamadır. Birçok çalışma çocuklardaki noduler gastritin *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile güçlü ilişkisini ortaya koymakla birlikte, bu endoskopik paternin erişkinlerdeki doğal seyri ve önemi az anlaşılmıştır. Çalışmamızda amaç, gastrik nodulariteli erişkinlerin demografik özellikleri, nodularitenin *Helikobakter pylori* ve patojenik suşları ile olan ilişkisinin güncelleştirilmiş Sydney histopatolojik sınıflama sisteminden yararlanılarak araştırılması olmuştur. **Materyal ve metod:** Bu prospektif çalışmada, dispepsi gibi abdominal semptomlar için endoskopi yapılan erişkin hastalar çalışmaya alındı. Gastrik nodularite saptananlar “hasta”, nodularitesi olmayan gastritli olgular ise “kontrol” gurubunu oluşturdu. Çalışmada 82 hasta, 86 kontrol bulundu. Hastaların yaş, cins, sigara veya alkol kullanım öyküsü, vücut kitle indeksleri, ilaç alım öyküsü kaydedildi. Tüm gastrik biyopsi örnekleri Sydney sınıflaması ile değerlendirildi. H.pylori pozitifliği histolojik yöntem ve hızlı üreaz testi ile değerlendirildi. Serum örneklerinde uygun ticari yöntemle *Helicobacter pylori* CagA ve VacA IgG antikorları çalışıldı. **Sonuçlar:** Hasta gurubunda 59 kadın, 23 erkek, kontrol gurubunda ise 49 kadın ve 37 erkek vardı. Kadın cinsiyet gastrik nodularite riskini yaklaşık 2 kat arttırmaktadır. Nodularitesi olanların %43.9’u, nodularitesi olmayanların ise %81.4’ü 24 yaşından büyük idi. Yirmi dört yaşından küçük olmak nodularite riskini 6 kata yakın arttırmaktaydı. Çalışma gurubunda H.pylori pozitifliği %64.3 oranında gözlemlendi. H.pylori pozitif olanların %58.3’ünde nodularite saptanırken, bu durum negatif olanların %31.7’sinde gözlemlendi. H.pylori pozitifliği nodularite riskini 3 kat arttırmıştır. CagA(+) suş taşıyan H.pylori olgularının %61.7’sinde nodularite saptanırken, %38.3’ünde nodularite izlenmedi. CagA(+)’liği nodularite riskini yaklaşık 3 kat arttırmıştır. VacA(+)’lerin ise %60.8’inde nodularite izlenirken, %39.2’sinde izlenmemiştir. VacA(+)’liğinde risk artışı CagA(+) hastalara yakındı. **Sonuç:** Gastrik nodularite erişkin hastalarda yaygındır. Kadın cinsiyet bir risk faktörü olabilir. H.pylori pozitifliği ve özellikle patojenik suşları olan CagA ve VacA pozitifliği nodularite riskini önemli oranda arttırmaktadır. Sigara içimi nodularite için koruyucu olabilir. Gastrik nodulariteli erişkinlerin uzun dönem yansımalarının inceleneceği prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

SUMMARY

(Gastric Nodularity In Adults and Relationship With *Helicobacter Pylori*)

Background and aim: Gastric nodularity is an endoscopic description which is especially seen in pediatric age group. Although many studies have found that nodular gastritis in children is strongly associated with *Helicobacter pylori* infection the natural course and the significance of this endoscopic pattern in adults is poorly understood. Our aim was to determine the demographic features of adults with gastric nodularity and to see the relationship with *Helicobacter pylori* and its pathogenic strains utilizing from updated Sydney classification system. **Material and Methods:** In this prospective study, adult patients who underwent endoscopy for abdominal symptoms such as dyspepsia were included in the study. 'Patient' group was constituted from persons with gastric nodularity, while 'control' group was constituted from persons without nodularity. There were 82 patients and 86 controls in the study. We recorded their age, gender, smokind and alcohol history, body mass index and drug history. All gastric biopsy specimens were evaluated by Sydney classification. *Helicobacter pylori* positivity was evaluated by hystological method and rapid urease test. Serum samples were studied for *Helicobacter pylori* IgG antibodies to CagA and VacA by means of a commercially available assay. **Results:** There were 59 female, 23 male persons in patient group and 49 female, 37 male persons in control group. Female gender increased the risk of gastric nodularity approximately by two-fold. 43.9 per cent of patients with nodularity and 81.4 per cent of controls were older than 24 years old. Being under 24 years old increased the risk of nodularity approximately by six-fold. H.pylori positivity was observed in 64.3% of patients. Nodularity was seen in 58.3% of H.pylori positive patients, while 31.7% of H.pylori negative patients. H.pylori positivity increased the risk of nodularity by three-fold. 60.8 per cent of the patients with H.pylori CagA(+) strain had nodularity, while 38.3 per cent were not. Having the H.pylori CagA(+) strain increased the risk of nodularity approximately by three-fold. 60.8 per cent of the patients with H.pylori VacA(+) strain had nodularity, while 39.2 per cent were not. Risk increase in patients with H.pylori VacA(+) strain was similar to patients with H.pylori CagA(+) ones. **Conclusion:** Gastric nodularity is prevalent among adult patients. Female gender may be a risk factor for nodularity. H.pylori positivity, especially its pathogenic strains CagA and VacA positivity, rises the nodularity risk significantly. Smoking may be a protective habit against nodularity. There is need for prospective studies evaluating the long term projections of gastric nodularity in adults.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gastritin endoskopik görünümlerinden biri olan noduler gastritin klinik önemi ve yansımaları tam olarak bilinmemektedir. Nodularite gastrik endoskopik bir bulgu olup, gastrik mukozanın küçük, noduler, nonülser, kaldırım taşına benzeyen görünümüdür. Gastrik nodularitenin lenfoid hiperplazi sonucu gelişebildiği ileri sürülmüştür. Lenfoid foliküller ise *Helicobacter pylori* (H.pylori) enfeksiyonuna cevaben kronik antijenik stümlasyon sonucu oluşmaktadır (1, 2).

Gastrik nodularitenin pediatrik yaşlardaki H.pylori ile enfekte bireylerde daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (3, 4). Özellikle pediatrik yaş gurubunda araştırılmış olmasına rağmen pediatrik yaşlara sınırlı olmadığı, erişkinlerde de görülebildiğini bildiren çalışmalar vardır (5). Konu birçok yönüyle tam aydınlatılamamıştır. Çalışmalarda erişkin yaş gurubunda %0.19 ve %2.9 oranlarında karşılaştığı bildirilmiştir (6). Noduler gastritin çocuk yaşlardaki H.pylori ile enfekte bireylerde daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (3, 4). Gastrik nodularite ile H.pylori'nin vürülans faktörleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan çalışmaların bazılarında Cytotoxin- associated gene A (CagA)'nın antral nodularite ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (7). Literatürde diğer bir patojenik H.pylori suşu olan vacuolating associated gene A (VacA) pozitifliği ile nodularite arasındaki ilişki irdelenmemiştir. Öte yandan noduler gastrit histolojisinin mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lenfoması ile identik olduğunu öne sürenler olmuştur (8).

Bu çalışmada amaç, gastrik nodulariteli erişkinlerin demografik özellikleri, nodularitenin H.pylori ve patojenik suşları ile olan ilişkisinin güncelleştirilmiş Sydney histopatolojik sınıflamasından yararlanılarak araştırılması olmuştur. Çalışmada ülkemizdeki gastrik nodulariteli olguların özellikleri yerli ve yabancı literatürdeki bilgilerle karşılaştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.GASTRİT VE GASTROPATİLER

Gastrit, gastrik mukozanın inflamasyonu olarak tanımlanır. Fakat bu tanım endoskopistler, klinisyenler ve patologlar tarafından farklı değerlendirilmektedir. Bazıları bir semptom kompleksi olarak, bazıları midenin endoskopik görünümünün tanımlaması olarak ve bazıları da midenin mikroskopik inflamasyonunu tanımlamak için bu terimi kullanmışlardır (9). Gastroskopik ve mikroskopik bulgular arasında iyi bir ilişki olmadığı, öte yandan mikroskopik görünümle semptomlar arasında da bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (10, 11).

2.1.1.SINIFLAMA

Gastritlerin uluslararası kabul edilen bir sınıflaması yoktur. Correa (12), Appelman (13), Genta (14), Rubin (11) ve Sydney sınıflamaları kullanılmaktadır. Avrupa patoloji grubu deneyimli araştırmacıların denetiminde bir grup oluşturularak, daha önceki sınıflamalarla uyumlu olan, basit, patogenezi aydınatabilecek, birlikte topografik ve endoskopik bilgilerin korelasyonunu sağlayacak bir sınıflama oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu sınıflamaya ‘Sydney sınıflaması’ adı verildi. 1996 yılında bu sistemde görülen problemler nedeniyle güncelleştirilmiştir (14). Sydney sınıflaması gastropatiyi, histolojik gastriti ve endoskopik terminolojiyi birleştirmeye çalışmıştır. Bu sistemin karmaşıklığı geniş kullanımı engellemiştir. Gastrit sınıflamasında histopatolojiye, etyopatogeneze dayalı ve topografiye dayalı sınıflamalar ortaya atılmıştır. Aşağıda gastrit ve gastropatiler için sınıflama özetlenmiştir:

Gastritler

Kronik nonspesifik

- Diffüz antral-predominant H.pylori ilişkili gastrit
- H.pylori’li veya H.pylori’siz multifokal atrofik pangastrit
- Diffüz korporal atrofik gastrit

Enfeksiyöz

- Viral
- Bakteriyel
- Fungal
- Parazitik

Granulomatöz

- Crohn hastalığı
- Sarkoidoz
- Yabancı cisim
- Enfeksiyonlar
- Tümör ilişkili

Farklı formlar

Kollejenöz

Lenfositik

Eozinofilik

Diğer

Gastritis sistika profunda

Graft-versus-host hastalığı

Gastropatiler

Reaktif

Aspirin/Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Alkol

Portal hipertansif gastropati

Kokain

Stres

Radyasyon

Safra reflüsü

İskemi

Prolaps/hiatal herni

Travma (gastrik tüpler)

Hiperplastik

Menetrier hastalığı

Zollinger Ellison Sendromu

2.1.2.AKUT GASTRİT

Gastrik mukozada nonspesifik akut inflamasyon ve değişik derecelerde kanama, nekroz ve erezyon şeklinde görüntüler olur. Eğer etken uzaklaştırılırsa erken dönemde rejenerasyon olur. Endoskopide mukoza kanamalı, erozif ve fragil durumdadır. Etyolojisinde ilaçlar, alkol, stres, enfeksiyöz ajanlar, şok, kötü hijyen, üremi, radyasyon suçlanmaktadır. Stres ile oluşan akut gastritlerde belirgin konjesyon ve peteşi tarzında taze kanamalar vardır. İlaçlara bağlı akut gastritlerde konjesyon ve kanama daha azdır. Akut gastritlerin patogeneğinde bikarbonat yapımında azalma, direkt mukozal iritasyon ve mukozal kan akımında azalma gibi faktörler vardır.

Bakteriyel enfeksiyonlar arasında en sık sebep H.pylori'dir. H.pylori'nin akut gastrit yaptığı çeşitli kaynaklarda da belirtilmiştir (14, 15). Akut H.pylori gastritinde yüzey epitelinde dejeneratif değişiklikler, mukus azalması, yüzey epiteli dökülmesi ve rejeneratif değişiklikler olur. Ayrıca belirgin lökosit infiltrasyonu yüzey epiteli ve foveolar epitelde mevcuttur (15). Akut tüberküloz gastriti immün yetmezlikli kişilerde görülebilir. Flegmenöz gastrit veya süpüratif gastritte mukoza, submukoza ve duvarda apse görünümü oluşur. Duvarı gangren oluşabilir. Tanı konulması zordur ve mortalitesi çok yüksektir. Citomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu immünsuprese kişilerde veya transplant yapılan kişilerde daha sık gastrit yapar. Candida albicans ve diğer mantar enfeksiyonları nadiren

gastrik mukozayı tutar. Anisakidozis çiğ balık yenen bölgelerde sık görülür. Midede büyük kurvaturda sık yerleşir ve akut gastrit kliniği oluşturur.

Akut gastritli olgular genellikle asemptomatik olmakla birlikte, kliniğinde bulantı, kusma, karın ağrısı, şişkinlik, ateş, üşüme görülebilir. Tanı, akut gastrit kliniğinden şüphelenilen kişilerde endoskopik incelemede ödem, kanama, hiperemi, erezyon saptanması veya radyolojik olarak baryumlu mide grafilerinde mukozada kabalaşma, erezyon, pilillerde kabalaşma görülmesi ile konulabilir. Şüphelenilen etyolojik nedeni ortaya çıkarmak için laboratuvar testleri ile tanıya varılabilir. Tedavi etyolojiye yöneliktir.

2.1.3.KRONİK GASTRİTLER

Akut gastritten farklı olarak lamina propiada lenfositler ve plazma hücrelerinin artışı ile karakterizedir. Kronik inflamasyon, atrofi veya metaplazi ile birlikte dir. Kronik gastritlerin sınıflaması etyolojik ajana, histopatolojiye ve endoskopik görünümüne göre yapılabilir.

2.1.3.1.Kronik Nonspesifik Gastritler:

Klinik olarak sessizdirler. Bu tip gastritler malign ve benign gastrik neoplazmlar, gastrik polipler ve peptik ülser hastalığı gibi başka durumlar için risk faktörleridir (16, 17). Üç tipi mevcuttur:

i) Diffüz Antral Predominant Gastrit (DAG)

Antral mukozanın H.pylori ile inflamasyonu sonucu oluşur. DAG’de gastrik kanser riski artmamıştır. Normal veya artmış gastrik sekresyon ve duodenal ülser ile birlikte olabilir. Endoskopide normal görülebilir ya da kırmızı çizgilenmeler olabilir. H. Pylori’ye bağlı antral gastritte kalın gastrik foldlar, polipoid konfigürasyon ve büyüyen area gastrikalar görülür. Antral erezyonlar H.pylori’den başka sebeplere bağlıdır (16, 18). Histopatolojik olarak lamina propiada lenfosit ve plazma hücre artışı ile birlikte ek mikroskobik değişiklikler yüzey hasarlanması, apikal münin kaybı ile foveolar epitelyumun reaktif çekirdek değişiklikleri ve erezyonlar görülür(13, 19)

Germinal merkezlerde lenfoid foliküller, H.pylori enfeksiyonunun karakteristik bulgularıdır (20, 21). H. pylori, yüzeyel veya foveolar alanlarda mukus içerisinde helikal basil şeklinde görülür. Bunların koloni oluşturur şekilde yoğun bulunuşu genellikle gastrit ile birlikte dir. Çok sayıda organizma olduğunda Hemotoksilen&Eosin (H&E) boyası ile kolay görülmesine rağmen organizma az olduğunda modifiye Giemsa, Warthin-Starry, Gram boyama ve immünohistokimyasal boyalar organizma tespitinde ön plana çıkmaktadır (22, 23). İki antral biopsi örneği H.pylori saptanması için %100 sensitiviteye sahiptir (24).

ii) Multifokal Atrofik Gastrit (MAG):

Multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve mukozal atrofinin gövde ve antrumu kapsamıyla karakterizedir (14, 25). Gastroskopide soluk bir mukoza, parlak yüzey ve submukozal damarların belirginleşmesi görülebilir (26). Magnifiye endoskopi atrofiyi tespit etmede çok daha sensitiftir. Multifokal atrofik gastritin patogenezi multifaktoriyeldir. H.pylori önemli rol oynar. Genetik ve çevresel faktörler özellikle diyet patogenezi de rol oynar. MAG'li hastalarda intestinal metaplazi gelişebilir. Özellikle intestinal tip metaplazi, displazi ve gastrik kanser için risk faktörüdür (11, 12, 14, 25, 27). İntestinal metaplazi atrofinin en güvenilir belirteçidir.

iii) Diffüz Korporal Atrofik Gastrit (DKAG):

Fundik glandların otoimmün tahribatıdır. Kronik gastritlerin %5'inden daha azını oluşturur. Gastroskopide ince fundik mukoza ve gastrik foldların silindiği görülür. Otoimmün bir bozukluktur. Pernisyöz anemili hastaların patolojik sürecidir. DKAG'li hastalarda hipoklorhidri veya aklorhidri oluşmaktadır. Gastrik asit yokluğu ve düşüklüğüne sekonder hipergastrinemi oluşur. Antral G hücre hiperplazisi meydana gelir. Serum pepsinojen-1 düzeyi düşer. İntrinsik faktöre ve paryetal hücrelere karşı antikörler oluşur (12, 13, 28). İnkomplet (kolonik) intestinal metaplazi (tip 3) DKAG'lilerde oluşabilir.

Yaygın intestinal metaplazili atrofik glandlar fundusa sınırlıdır. Başlangıçta atrofi fokal olabilir. Nadiren DKAG'li vakalarda komplet atrofiye ilerleyebilir. Hipergastrinemi, gastrik karsinoid tümör ve enterokromaffin like hücre hiperplazisi artışı ile birliktedir. DKAG'li kişilerde gastrik karsinoid ve gastrik kanser vakaları bildirilmiştir (29).

Son çalışmalarda otoimmün gastritin erken patogenezi de H.pylori için bir rol öne sürülmüştür. Paryetal hücre antikörleri bireylerin hastalığının erken seyrinde enfeksiyon kanıtları sıktır (30). Gastrik atrofi ve aklorhidri gelişirse, H.pylori enfeksiyonunun insidansı azalır. H.pylori pozitif DKAG'li hastalar, DKAG'i olmayan hastalarla karşılaştırıldığında bunların daha yaşlı, H.pylori'nin patojen suşlarının pozitiflik oranının daha fazla olduğu ve daha fazla alkol, kahve tükettikleri tespit edilmiştir (31). H.pylori eradikasyonu intestinal metaplazi ve gastrik atrofi miktarında sıklıkla azalmaya yol açar (32).

DKAG'li hastalarda gastrik adenokarsinom riski açık değildir. Bu hastalarda periyodik endoskopik tarama öneren gruplar olmasına rağmen, bazı araştırmacılar daha az kanser oranı tespit ettiklerinden kanser tarama efektifitesini sorgulamışlardır (33, 34).

2.1.3.2.İnfeksiyöz Gastritler:

Normal mide ortamı yüksek asit konsantrasyonundan dolayı enfeksiyon ajanlarından arındırılmıştır. Atrofik gastrit ve azalan asit sekresyonu ve bozulan immün cevap sistemik enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Bu durumda çok sayıda virüs, bakteri ve parazit mideyi enfekte edebilir.

Virüsler:

Enterik rotavirüs ve calicivirüsler muhtemelen gastroenterit seyri esnasında mideyi enfekte edebilirler. Fakat gastrik mukozada patolojik değişiklikler gösterilmemiştir. CMV gastriti immünsuprese hastalarda sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Genellikle sindirim sisteminin başka yerlerindeki CMV enfeksiyonu ile birlikte dir. Endoskopik olarak gastrik mukoza tam olarak normal veya yüzeysel ülser ve erezyonlar görülebilir (35). Ayrıca hemorajik gastrit şeklinde de görülebilir (36). Nadiren bu durum büyük noduler mukoza gibi görülebilir ve pseudotümör olarak adlandırılabilir (37). Klinik olarak ateş, epigastrik ağrı, atipik lenfositoz, baryumlu grafilerde rijit ve daralmış antrum görünümü mevcuttur. Biyopsi örneklerinde CMV inklüzyonları bulunabilir. Rutin H&E boyası ile kolaylıkla tespit edilir. Midedeki CMV enfeksiyonunun karakteristik göstergesi ödeme eşlik eden massif foveolar hiperplazi ve lamina propriadaki hafif inflamasyondur. Endoskopik görünüm, Menetrier hastalığından ayırtedilemeyen dev foldlu hipertrofik gastropatidir (38). Gastrik CMV enfeksiyonunun tanısı karakteristik nükleer veya stoplazmik viral inklüzyonların gösterilmesine dayanır. Etketif tedavi edici ajan CMV DNA yı selektif inhibe eden guanozin derivatı gansiklovirdir. Herpes simpleks ve varicella zoster virüslerinin gastrik tutulumu nadirdir. Erken yaşta alınan virüs vücudun immün sistemini bozan herhangi bir durumdan sonra reaktive olur.

Bakteriler:

Bakteriyel overgrowth proton pompa inhibitörleri veya H2 reseptör blokerlerinin uzun süre kullanımı, vagotomi ve antrektomi sonrası, gastrik atrofinin sonucu olarak gelişen aklorhidriklerde oluşabilir (39). Skleroderma veya şiddetli motilite bozukluğu olanlarda bakteriyel overgrowtha yatkınlık oluşabilir. H.pylori'den farklı olarak bu bakteriler gastrik mukozayı infekte etmekten ziyade burada kolonize olurlar.

2.1.3.3.HELİKOBAKTERİ PYLORİ GASTRİTİ

H.pylori, yavaş büyüyen, mikraerofilik, motil, Gram negatif bir bakteri olup midede kolonize olma ve infekte etme yeteneğine sahip bir bakteridir. H.pylori peptik ülser, primer B cell gastrik lenfoma ve histolojik gastritten sorumlu tutulmaktadır. Bu bakteri tipik olarak çocukluk çağında kazanılır ve uzun bir süre latent bir seyir gösterir. Klinik bulgular adultlarda oluşur. Gastrik epitel için trofiktir. Dünyanın belirli bölgelerinde pek çok enfekte insanda metastatik gastrik atrofi gelişir. Ayrıca belirli ektragastrik durumlar, sistemik otoimmün hastalıklar, ateroskleroz, ürtiker ve migren gibi durumlar H.pylori ile ilişkilendirilmiştir (40).

Epidemiyoloji

Gelişen ülkelerde H.pylori yaygın değildir. Gelişmekte olan ülkelerde ve geri kalmış ülkelerde sıklığı fazladır. Enfeksiyonun prevelansı yaş, sosyoekonomik durum ve ülkenin orjini ile ilişkilidir. Gelişen ülkelerde prevelansta yaşla ilişkili bir artış vardır. Amerika Birleşik Devletlerinde 50 yaş ve daha genç popülasyonda, prevalans %10-15 aralığında bulunur (41). Son yıllarda ülkemizde yapılmış olan kitle taramalarında *H. pylori* prevalansı ülke genelinde %81.6, Doğu Anadolu'da ise %86.1 bulunmuştur (42).

Enfeksiyon riski ailenin sosyoekonomik durumu düştükçe artmaktadır. Kalabalık yaşam tarzı ve hijyeni sağlayacak sıcak su kaynağı yokluğu önemli risk faktörleridir (43, 44). Ev hijyeni şartları düzeldikçe, sosyoekonomik durum yükseldikçe enfeksiyon prevelansı azalmaktadır.

Enfeksiyonun yayılımı ve bulaş

H.pylori fekal-oral yolla bulaşır. Kültür (45, 46) ve PCR (47) ile gaytadaki H.pylori tespiti bunu desteklemiştir. Oral-oral geçiş ihtimali bakterinin dış plağı ve sekresyonlarında PCR veya kültürde saptanmasından dolayı düşünülmüştür (48, 49). Geçişin üçüncü bir potansiyeli de gastro-oraldır (50). Gastroenteroglar ve endoskopi hemşireleri gastrik sekresyonlara çok fazla maruz kaldıklarından bunlarda H.pylori enfeksiyonu beklenenden daha fazla görülür (51, 52). Gastro-oral geçiş vasıtasıyla çocuktan çocuğa veya çocuktan aileye kusmukla veya sekresyonlarla temas önemli bulaş yolunu oluşturur (53, 54).

H.pylori virülans faktörleri

H.pylori'nin virülans faktörleri, kolonizasyon faktörleri ve doku injürisine yol açan faktörler olarak ikiye ayrılabilir.

Kolonizasyon faktörleri: a)Flajella yoluyla motilite: H.pylori mide lümeninde hızlı bir şekilde hareketine izin veren spiral şekilli, unipolar, flajellalara sahiptir. Optimal gelişimi için nötral pH'ın olduğu alanlara hareketini sağlar. b)Üreaz: Bu enzim kolonizasyonda önemli olmakla birlikte şart değildir. Çünkü H.pylori, üreaz negatif duodenal ülserli hastalarda da

tespit edilmiştir. Bu bakterinin asit içinde yaşaması için çok sayıda mekanizmalar öne sürülmüştür. Üreaz yoluyla amonyak üretimi bunlardan yalnızca biridir (55). H.pylori protein sentezi için esas nitrojen kaynağını sağlayabilir. İntrabakteriyel üreaz aktivitesi pH düşük olduğunda büyük oranda artar. c)Yapışma faktörü: H.pylori'nin en önemli kabiliyetlerinden biri gastrik tip epitele spesifik olarak bağlanmasıdır. Buna doku tropizmi denir. Bu, mukus turnoveri ve hücre turnoveri esnasında organizmaların dökülmelerini önler. Spesifik reseptör farklılıkları H.pylori hassasiyetinin genetik farklılıklarını açıklayabilir.

Doku injurisi ile ilişkili faktörler: a)Lipopolisakkaritler: Gram negatif bakterilerin hücre zarflarında bulunur. Endotoksin olarak adlandırılırlar. Lipopolisakkaritler, sitokin salınımını stimüle ederler. Ayrıca pepsinojen sekresyonunu stimüle eder, münin sentezini inhibe eder, mukozal birleşmenin kaybına yol açan gastrik epitelyal hücrelerdeki laminin etkileşimine katkıda bulunurlar (56). b)Vakuolize edici cytotoksin: H.pylori türlerinin yaklaşık %50'si ökaryotik hücrelerdeki vakuol formasyonunu indükleyen bir protein sentezler. H.pylori'nin tüm türleri vacuolating associated gene A (VacA) genine sahiptir. Fakat onların yalnızca %50'si matür proteinleri exprese eder. Genelde çalışmalar H.pylori'ye bağlı hastalıkların belirli riskler veya histolojik bulgularla ilişkisinde VacA'nın önemli bir rolünü bulamamışlardır (57). VacA'nın fonksiyonu invivo olarak tam açıklanamamıştır. Muhtemelen intraselüler permeabilityi artırmaya yardım eder. Bu durum, organizmaya besinleri daha hazır hale getirmektedir. c)Cytotoxin associated gene A (CagA): Yüksek derecede antijenik bir proteindir. CagA geni tarafından kodlanır. Batı ülkelerinde H.pylori'nin %60-80'i intakt Cag-patojenite adalarına sahiptir. Oysa Asya'da Cag exprese eden izolatların sayısı %90'dan fazladır. Cag pozitif olan patojen adacıklarında daha fazla inflamatuvar doku cevabı oluşmaktadır. Bu inflamasyondaki artış özellikle peptik ülser hastalığı ve gastrik adenokarsinom gibi inflamasyonun semptomatik sonuçları ile sonuçlanan artmış bir riskle birlikte olur (58). d)Dış membran inflamatuvar protein: Mukozada artmış bir inflamatuvar cevap ile birlikte dir(59). Cag pozitifliği mevcutiyeti ve dış membran inflamatuvar protein varlığı birlikte daha fazla inflamatuvar cevaba yol açabilir. e)Heat shock protein: Yüksek antijenik protein ihtiva eder.

Akut H.pylori Enfeksiyonu

Tipik olarak bulantı ve epigastrik ağrı ile karakterize geçici bir hastalıktır. Histolojik muayenede nötrofilik gastrit ortaya konmuştur. Gastrik asidin etkileri değişkendir. En erken etki asit sekresyonu azalması ve bazal asit sekresyonunda artıştır (60). Geçici hipoklorhidri tarif edilmiştir (61). Akut H.pylori enfeksiyonu sıklıkla spontan temizlenir (62, 63).

Kronik H.pylori enfeksiyonu

Erişkinlerdeki enfeksiyon tipik olarak uzun sürer ve muhtemelen yaşam boyu devam eder. Batı ülkelerindeki çoğu enfekte bireyler kronik, aktif, non atrofik süperfişial gastrite sahiptir. H.pylori gastritinin bu latent formu genellikle asemptomatiktir. Antrumun tutulduğu vakalarda duodenal ülser gelişme riski daha fazladır.

H.pylori, büyük oranda gastrik mukozal ve yüzey mukozal hücrelerini atake eder. Bakteri aynı zamanda interselüler alan ve paryetal hücre kanalları içerisinde mevcuttur. Antral, oksintik ve kardiyak mukoza eşit oranda enfeksiyona duyarlıdır ve buralarda benzer sıklıkla kolonize olur (24). Gastrik mukozal biyopsilerde lamina propriadaki inflamatuvar infiltrata ilaveten fokal epitelial hücre tahribatı görülür (64). Bu infiltrat mononükleer hücreler, eozinofiller, polimorfonükleer lökositlerden oluşur. Mononükleer hücreler B ve T lenfositlerini kapsar ve tipik olarak plazma hücreleri monositlerle lenfoid foliküllerin gelişimini kapsar. H.pylori'nin yarattığı inflamatuvar cevap mukoza ilişkili lenfoid doku (mucosa associated lymphoid tissue: MALT) değişikliğine neden olabilir. Lenfoid foliküller hemen daima infekte midede bulunur. Bunların varlığı aktif veya son zamanlarda tedavi edilen H.pylori gastritinin güvenilir bir göstergesidir. Lenfoid foliküller en yoğun olarak incisura angularis bölgesinde ve en az yoğunlukta ise proksimal büyük kurvaturda bulunur.

Patogenez

H.pylori çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımını uyarır. Hem direkt olarak CagA proteinini hem de indirek olarak çeşitli bakteriyel ürünleri ve bazı mediatörleri serbestleştirir (65, 66). Genellikle inflamatuvar cevap konakçı epiteline bakteri saldırısını gerektirir. Son araştırmalar interlökin-8 (IL-8) salınımı ve nötrofillerin aktivasyonu üzerine odaklanmıştır. Ek olarak reaktif oksijen metabolitleri ve CD11b/CD18 nötrofil ekspresyonu upregülasyonu vardır. Nötrofil adezyonu ile mikrovasküler permeabilite değişiklikleri ve mast hücre degranülasyonu meydana gelir. Bu zengin sitokin karışımı somatostatinin downregülasyonunda rol oynar. Sonuçta gastrin serbestleşmesi artar. Çok sayıda çalışma, H.pylori pozitif olan hastalarda serum açlık gastrin düzeyinin %35-45 daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (67, 68). H.pylori ile enfekte bireylerde intragastrik pH 5-7 oranında tutulduğunda postprandial gastrin cevabı, H.pylori ile enfekte olmayanlardan önemli oranda yüksek bulunur. İntragastrik pH titrasyonu 2.5'a düştüğünde, yemekle stimüle gastrin seviyesi infekte olmayan grupta hemen hemen tama yakın suprese olmuştur (68). Bunun aksine, H.pylori ile infekte bireylerde pH 2.5 olduğunda gastrin seviyesindeki supresyon yalnızca %52'dir.

H.pylori enfeksiyonu tedavisinden sonra duodenal ülserli hastalarda ve ülsersiz H.pylori enfeksiyonlu bireylerde stimüle asit sekresyonu normale döner. H.pylori ile enfekte normal bireyler, duodenal ülserli H.pylori pozitif bireylerle karşılaştırıldığında, daha yüksek bazal asit outputu, peak asit outputu ve gastrin releasing peptide (GRP) ile stimüle asit outputuna sahiptir (67). Enfeksiyonun başarılı tedavisinden sonra bazal ve GRP ile stimüle asit sekresyonu normale döner. Duodenal ülser ve antral predominant gastritli hastalarda stimüle asit sekresyonu ya değişmemiştir ya da enfeksiyonun küründen sonra biraz azalmıştır.

Diğer hastalıklarla ilişkisi

H.pylori gastriti ile nedensel ilişkisi olan çok sayıda durum mevcuttur. Bunlar H.pylori'nin kuagülasyon sistemi ve sistemik inflamasyon belirteçleri üzerine olan etkileri ile ilgilidir. Fakat bu durumlarla ilişkili veriler zayıftır ve genellikle kontrolsüz çalışmalardan elde edilmiştir. H.pylori ile birlikteliği gittikçe artan kanıta sahip iki hastalık 'açıklanamayan demir eksikliği anemisi' ve 'idiopatik trombositopenik purpura'dır (69,70). H.pylori tedavisi ile idiopatik trombositopenik purpuralılarda trombositopeninin düzelmesi ilgi çekici olmuştur (70, 71). CagA ve platelet antijenleri arasında moleküler benzerliğin bunda rol alabileceği öne sürülmüştür (72).

H.pylori gastritinin özellikleri

Pek çok endoskopist yanlış bir şekilde gastrik mukozal makroskobik görünümün H.pylori gastriti tanısını koyabileceğine kanısına sahiptir. Bu hipotezi araştıran bir çalışmada antral nodularite bulgusunun H.pylori enfeksiyonunu yansıtmada pozitif prediktif değeri %90 iken, sensitivitesi yalnızca %32'de kalmıştır (73). H.pylori enfeksiyonunun en iyi endoskopik prediktörü ülser varlığıdır.

Hastalardaki gastrit paterni ile enfeksiyonun olası sonuçları tahmin edilebilir. Antral predominant gastrit, normal veya artmış gastrik sekresyon ve duodenal ülserle ilişkilidir. Kronik süperficial gastritin atrofik gastrite ilerleme olasılığı yılda %1-3'tür (74, 75). Bu ilerleme corpus predominant gastrit veya diffüz pangastrite yol açar. Son çalışmalarda gastrik corpustaki intestinal metaplazi adacıklarının tipik olarak atrofik odaklar içerisinde yer aldığı gösterilmiştir (76). Atrofiye ilerleme oranı arttıkça aktif H.pylori enfeksiyonu varlığında azalma ve kaybolma eğilimi de artar. Hipoklorhidri durumlarında asidik ortam ortadan kalktığı için başka organizmaların çoğalması artar ve bu durumda H.pylori'nin saptanma kabiliyeti azalır. Süperficial gastritten atrofiye ilerlemenin mekanizması açık değildir. Muhtemelen multifaktöriyeldir. Majör faktör çevresel olabilir.

Kronik süperficial gastrit, farklı klinik durumlarda korporal atrofik gastrite ilerler. Geçirilmiş duodenal ülserli hastalarda hemen daima korpus atrofik gastriti gelişmez (77).

Diğer taraftan vagotomili duodenal ülserli hastalar (78), gastrik ülserli hastalar (79, 80) ve uzun süre proton pompa inhibitörleri kullananlarda daha hızlı atrofi progresyonu mevcuttur. Gastritin antrumdan korpusa ilerlemesi asit outputunda azalmaya yol açar. Korpus gastriti artmış gastrik adenokarsinom için bilinen bir risk faktörüdür. Bu nedenle uzun süreli asit supresyon tedavisi alan kişilerde H.pylori test edilip gerekirse eradikasyon tedavisi verilmelidir (81, 82). Korpus predominant gastrit pernisiyöz anemi ile olabilir. Bu hastalarda pepsinojen ve proton pompasına karşı direk antikorlar mevcuttur (82, 83). Bu hastalardaki sekretuar fonksiyon kaybı asitle başlar, pepsinojenle devam eder. Sonuçta intrinsik faktör eksikliği ile sonuçlanır. Pernisiyöz anemi en şiddetli ve son dönem diffüz korporal gastrit için bir markerdir. Uzun bir dönem pernisiyöz anemi ile birlikte olan kronik atrofik gastritin patogeneğinde otoimmünite suçlanmaktadır. Çünkü sekretuar elementlere karşı antikorlar vardır. Öte yandan pernisiyöz anemi başka otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterir. H.pylori ilişkili pernisiyöz anemi, tipik olarak atrofik gastritle birliktedir. Antral mukozası normal olan tipik otoimmün pernisiyöz anemi olgularından farklıdır (84). Biyokimyasal olarak pernisiyöz aneminin otoimmün formu aklorhidri ile birliktedir ve bunlarda yüksek gastrin seviyesi mevcuttur.

H.pylori Tanısı

H.pylori'nin tanısında invazif ve noninvazif testler vardır. İnvazif testler için gastrik mukoza örnekleri gerekmektedir.

a)İnvazif testler:

Gastrik Biopsi Örneklerinin İncelenmesi: H.pylori türleri çeşitli metodlarla boyanan gastrik biyopsi örneklerinde tespit edilebilir. Hemotoksilen-eozin boyası H.pylori tespiti için kullanılan boyalardandır. Bundan başka çeşitli özel boyalar mevcuttur; Wathin-Starry, Stainer-silver, Giemza, Diff-quick, Gimenez, Triple (stainer boya, hemotoksile-eozin ve alcian blue) boyları. Bu boyalar bakteriyi saptamak yanında intestinal metaplazi ve gastritin özelliklerini de ortaya koyar. Tanısal bulguları artırmak için biyopsi örneklerinin büyük biyopsi forsepsleri ile alınması önerilmektedir. En az 3 örnek (incisura angularis, büyük kurvatur prepylorik bölge, büyük kurvatur korpus) alınmalıdır (24). Antibiyotiklerin, bizmut veya proton pompa inhibitörlerinin kullanımı histolojiyi, kültürü ve hızlı üreaz testlerini false negatif yapabilir.

İn-Situ Hybridizasyon ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu: Parafine gömülü örneklerde H.pylori tespiti için kullanılır. Fakat yüksek maliyet ve teknik güçlükler söz konusudur. Daha çok araştırma laboratuvarlarında kullanılırlar (85).

Smear ve Fırçalama Doku Preperatı: Gastrik mukus smearları ve dökülen epitelyal hücreler endoskopik işlemlerle dakikalar içerisinde bakteri tespitine izin verir.

Bakteriyel Kültür: H.pylori en iyi mikraerofilik ortamda, kontaminasyonu baskılayan antibiyotikler, taze at veya koyun kanı gerektiren materyallerde kültüre edilir (86). Kültür yöntemi, klinik mikrobiyoloji laboratuvarında yapılanlardan teknik olarak daha karmaşıktır.

Hızlı Üreaz Testleri: Gastrik mukozanın bir parçası bir broth içine yerleştirilir veya agar ihtiva eden çeşitli konsantrasyonlarda üre içine yerleştirilir. H.pylori tarafından üretilen üreaz üreyi hidrolize eder. Amonyak serbestleşir. Agar ve brothun pH'ı yükselir (87). pH artışında uygun indikatörler rengi değiştirir. Birkaç hızlı üreaz testi mevcuttur. Spesivite ve sensitivitesi histolojik muayene ile karşılaştırıldığında son derece yüksektir. Ve çoğu vakalarda %100 e yakındır (88). Hızlı üreaz testi ucuzdur, mükemmel bir tarama testidir ve ülser mevcudiyetinde ilk seçilecek tanısal testtir.

b)Noninvazif testler:

Yeni tekniklerin gelişimi ile birinci kuşak serolojik testlerdeki problemler azalmıştır (89). Geçerli hazır testler yüksek derecede güvenilirlerdir.

Basit İmmünoenzimatik Testler: H.pylori IgG antikorlarının hızlı tespiti için geliştirilmiştir. Bunların çoğu disposable kitlerden oluşmaktadır. Bu testlerin sensitivite ve spesifitesi düşüktür (90, 91). H.pylori'ye karşı antikorlar infekte hastaların idrar ve tükürüklerinde de tespit edilmiştir. Serolojik testler H.pylori'nin başlangıç tanısında yararlıdır. Fakat antimikrobiyal tedaviden sonra kürü teyit etmek için genellikle kullanılmazlar. Tedaviyi tamamladıktan 6 ay veya daha fazla sürede antikor titresinin %20'ye düşmesi enfeksiyonun kür ile sonuçlandığını teyit etmede sensitif olabilir (92).

Stool Antijen Testi (HpSA): Bir enzimatik immünoassey yöntemiyle dışkıda H.pylori antijeni tespit edilir. Bu test, H.pylori enfeksiyonunun tanısı ve tedaviye cevabını monitörize etmede değerlidir. Bu testte H.pylori eradikasyonunu teyit etmek için 12 hafta ve üzerinde beklenmelidir (93, 94). Proton pompa inhibitörlerinin birlikte verilmesi esnasında false negatif sonuçlar ortaya çıkabilir.

Üre Nefes Testi: Bu testler H.pylori enfeksiyonunu tespit etmek için en önemli ve yenilikçi testler arasındadır. H.pylori'nin üreaz üretme kapasitesine dayanır. Üreyi ihtiva eden bir solusyonun alımı hızlı bir şekilde amonyak ve karbondioksit üretir. Karbondioksit hızlı bir şekilde bireyin soluğunda ortaya çıkar. Bu test son derece sensitif ve spesifiktir. Serolojik testlerin aksine aktif enfeksiyonu yüksek doğrulukla tespit eder. Üre nefes testleri, endoskopik prosedüre ihtiyaç duyulmaması, gebe kadınlar ve çocukları kapsayan popülasyonda kullanılma avantajı nedeniyle geniş popülasyonda uygulanabilir (95, 96). Bu testler klinik

pratikte antimikrobiyal tedavinin başarısını değerlendirmek için tercih edilirler. Hasta en az 7 gün (14 gün tercih edilir) proton pompa inhibitörlerini kullanmamalıdır. Bu yapılmazsa H.pylori ile enfekte hastaların 1/3 ünün üzerinde false negatif sonuç alınır (97).

Tedavi

H.pylori enfeksiyonunun tedavisi kolay değildir. Kombinasyon tedavileri gerekmektedir. Tedavi başarısızlığının en sık nedeni antibiyotiklere direnç gelişmesidir. Bu nedenle kür oranı, çok sayıda yapılan metaanalizlerde %80'nin altında bulunmuştur (98,99). Enfeksiyonun başarılı kürü için en az iki antimikrobiyal ajan gereklidir. Öte yandan bir haftalık tedavi süresi ile optimal sonuç elde edilememektedir (98, 100). Bu nedenle 14 günlük tedavi en iyi eradikasyon şansı tanır. Hastanın tedaviye uyumu enfeksiyonun başarılı küründe kritik öneme sahiptir. H.pylori pek çok farklı antimikrobiyal ajana hassastır. Amoksisilin, metranidazol, tetrasiklin, klaritromisin, bizmut ve furazolidon etkili ajanlardır.

H.pylori invitro olarak amoksisiline çok duyarlıdır. Amoksisilin nötral pH düzeylerinde daha iyi sonuç verir. Bu nedenle asit suprese ajanlarla verilmesi başarılı etkinlik için gereklidir. Tetrasiklin H.pyloriye karşı efektiftir. Düşük pH'ta aktiftir. Rezistans batı ülkelerinde nadirdir. Çocuklarda kontrendikedir. H.pylori genelde metranidazol ve tinidazol gibi imidazol türevlerine duyarlıdır. Bu ilaçlar gastrik sıvı ve tükürüğe sekrete edilir. Onların aktivitesi pH'tan bağımsızdır. Metranidazol ve tinidazole H.pylori'nin primer rezistansı yaygındır. Bu antibiyotiği içeren rejimlerde kür hızında azalma mevcuttur (101). H.pylori'ye rezistan türler kadınlarda daha yaygın bulunur. Metranidazole ve tinidazole rezistans belirgin şekilde dozaj artışı ile üstesinden gelinebilen bir durumdur. Metranidazolün yan etkileri ağızda metalik tad, diare, bulantıdır. Bazı bireylerde periferik nöropati olur ve disülfram benzeri etki alkol içicilerde olur. Klaritromisin antibakteriyel spektrumlu bir makroliddir. H.pylori enfeksiyonunu iyileştirmek için klaritromisin monoterapisi yüksek dozda verildiğinde %54'ün üzerinde başarı mevcuttur (102) ve bu anlamda eradikasyon tedavisinin temelini oluşturur. H.pylori klaritromisine dirençli olabilir. Rezistans derecesi başka durumlar için daha önceden antibiyotiğin kullanılmasıyla ilgili olabilir. Dünyada primer klaritromisin rezistansı %20'den düşük bildirilmektedir (103, 104). Klaritromisinin etki etmesi için bakteriyel ribozamlara bağlanması gerekir. Rezistans bu bağlanmanın kaybı ile birliktedir. Ülkemizden bir çalışmada klaritromisin rezistansı %24.2 oranında bulunmuştur (105). Bizmut bileşikleri membranlar boyunca ve periplazmik alan içerisine birikerek bakteriyel hücre duvarının bütünlüğünü bozar ve direk antimikrobiyal olarak davranır. Bizmutun iki formu var; bizmut subsitrat, bizmut subsalisilat. Bizmut subsalisilat daha fazla test edilmiştir. Bizmut subsitratın avantajı ülserleri kaplaması ve ülser iyileşmesinde artış göstermesidir.

Bizmut subsalisilatın triple tedavi rejiminde etkisi ispatlanmıştır. Bizmutun antibakteriyel konsantrasyonu uygulamadan sonra yaklaşık olarak iki saat içinde antral mukus içinde yükselir. Direnç tanımlanmamıştır. Bizmutun mükemmel bir güvenlik profili vardır. En önemli yan etkisi dilin geçici renk değişikliği ve siyah gaita gelişimidir. Bizmut subsalisilatın, aspirin ve salisilat alerjisi bilinen hastalara verilmemesi gerekmektedir. Furazolidon, bir nitrofuron antibiyotiktir. Geniş antibakteriyel aktivitesi vardır. Başka ilaçlar ve çok sayıda gıda ile etkilenir. Rifabutin, rifampinin bir derivativesidir. Diğer antibiyotiklerle yapılan eradikasyon yetersizliklerinde rifabutinin kullanılması iyi sonuçlar doğurmuştur (106). Fluorokinolonlar DNA girazı bloke eder ve DNA sentezini inhibe ederler. Direnç girase A proteinine karşı oluşur (107). Bu ilaçlara rezistans hızlı gelişebilir. Bu nedenle kombinasyon tedavisiyle birlikte kullanılabilir.

Antisekretuar ilaçlar, intragastrik pH'ı artırarak antibiyotiklerin daha etkin olmasını sağlarlar. Ek olarak gastrik sekresyonları azaltır. Midede antibiyotiklerin dilüsyonuna yardım eder. Histamin reseptör antagonistleri peptik ülser hastalığının tedavisinde uzun yıllardan beridir kullanılmaktadır. H.pylori'ye karşı herhangi bir etkisi yoktur. Asiditeyi azaltmaya etkilidir. H2-reseptör blokerlerinin H.pylori enfeksiyonundaki kür hızı, proton pompa inhibitörleriyle karşılaştırıldığında daha azdır. Proton pompa inhibitörleri (PPI) in vitro ortamda H.pylori üremesini inhibe eder. Major aktivitesi intragastrik pH'ı arttırmaktır. İntragastrik pH artışı lokal immün cevabın etkinliğini artırabilir, mukozadan antibiyotiklerin yıkanmasını azaltır ve pH sensitif antibakteriyel ajanların MIC değerlerini düşürür. Genellikle yüksek dozlarda daha iyi sonuçlar verir ve günde iki doz tavsiye edilir (108). İki ayrı antimikrobiyal ajan ile bir PPI kombinasyonu uygun kür oranı sağlar (109). Ranitidin bizmut sitrat, antibiyotiklerle kombine edildiği zaman proton pompa inhibitörlerinin aynı kombinasyonu kadar veya muhtemelen daha üstün olabilir.

H.pylori enfeksiyonunu tedavi etmek için en iyi rejim 14 gün boyunca ek antisekretuar ajanla birlikte 2 antibiyotik kullanılmasıdır. Rejimde klaritromisin sağlanmasına özen gösterilmelidir. PPI'lerine ek olarak klaritromisin ve amoksisilinin günde 2 kez kombinasyonu veya metranidazol ve klaritromisin kombinasyonu en efektif ve en iyi tolere edilen kombinasyonlardır. Tedavi kombinasyonlarında en iyi rejimlerde bile hastaların % 20-40'ında tedavi başarısızlığı mevcuttur (98, 110). Genellikle tedavinin uzun sürmesi ve yüksek dozlarda kullanılması iyi bir kür oranı ile birlikte (98, 100). Duyarlılık testleri sonuçlarına dayanan tedavi seçimi daha iyi sonuçlar vermektedir. Bir antimikrobiyal tedavinin seyrinden sonra yakın zamanda H.pylori'yi tespit etmemek bu enfeksiyonun kür edildiği anlamına gelmez. Enfeksiyon yalnızca suprese edilmiş olabilir. Bu nedenle enfeksiyonun kürü

antimikrobiyal tedavinin kesilmesinden en az 4 hafta sonra testlerle değerlendirilmelidir. Çünkü PPI'leri enfeksiyonu suprese edebilirler. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için PPI'ler testten en az 1 hafta, tercihen 2 hafta önce kesilmelidir. Tedavi takibinde H.pylori'nin eradike edilip edilmediğinin tespiti beklenen kür oranına bağlı olarak yapılmaktadır. Kişi kür oranını %95'ten fazla beklerse tedavinin başarılı olup olmadığının tespiti gereksizdir. Kür oranı düşük olan yerlerde tedavi başarısı değerlendirilmelidir. Bir ülser hastasında yetersiz eradikasyon tedavisi, ülserin tekrarlaması, ülser semptomları ve potansiyel ülser komplikasyonları ile birlikte. Tekrarlayan ülser, iş gücü kaybı, fazla ilaç kullanımı ve çeşitli testlerin yapımı ile birlikte. Noninvazif testlerle tedavinin sonucunu teyit etmek kolaylaşmıştır. Bundan dolayı eradikasyon sonrası kür olup olmadığının tespit edilmesi gerekmektedir. H.pylori pozitif perforate ülserli veya kanamalı hastalarda PPI ve H2-reseptör blokerleri kesilmeden önce H.pylori'nin eradike edilip edilmediği bilinmelidir. Antibiyotik duyarlılık testleri mevcutsa seçilecek rejim organizmaya duyarlı olan antibiyotiklerin tercihi ile tespit edilir (106). Eğer duyarlılık testleri yapılamıyorsa önceden kullanılmayan antibiyotikleri içeren bir rejim seçilebilir. En iyi sonuçlar bizmutlu dörtlü tedavi rejimi ile elde edilebilir. Furazolidon içeren dörtlü tedavi ilk basamak tedavide başarısız olan kurtarma tedavilerinde yararlı olabilir (111). Başka kurtarma tedavileri rifabutin ve amoksisiline ek olarak PPI'lerinin 10 gün kullanılmasıdır (112, 113). Yüksek doz omeprazol (40 mg günde 3 doz) ve amoksisilin (1gr günde 3 doz) yararlı olabilir (114). En yeni yaklaşım olan 'sequential' tedavide amoksisilin ve PPI başlangıçta kullanılır ve sonrasında bir üçüncü ilaç eklenir (115, 116).

Dünya çapında uzun süreli H.pylori ilişkili hastalığın çözümü enfeksiyonun alımının önlenmesi ile mümkündür. Koruyucu bir yöntemde aşılama. H.pylori'ye karşı aşı geliştirmek için uygun antijenlerin kullanıldığı hayvan modelleri yanında etkili ve güvenli adjuvanlar da çalışma kapsamındadır. Aşılar aynı zamanda H.pylori enfeksiyonunun tedavisini mümkün kılabilir. Doğal enfekte midede enfeksiyona karşı etkili sekretuar IgA yanıtı oluşmamaktadır. Aşılama bunu geri çevirir. Etkin mukozal immün yanıt hem enfeksiyonun önlenmesi hem de devam eden enfeksiyonun iyileşmesini sağlar.

2.1.3.4.Flegmanöz Gastrit

Flegmanöz gastrit, midenin muskularis propria ve submukozasının nadir bir bakteriyel enfeksiyonudur. Bunlarda akut nekrotizan gastrit nadiren gelişir ve sıklıkla fetal seyreder. Nekrotizan gastritin, flegmanöz gastritin bir varyantı olduğu düşünülmektedir (117). Bu gastrit yoğun alkol alımı, üst solunum yolu enfeksiyonu, AIDS, başka immün yetmezlikli durumlar ve infekte periteneojuguler venöz şantlı bireylerde görülebilir. Hastalarda tipik olarak akut üst abdominal ağrı, peritonit, pürülan asidik sıvı, ateş ve hipotansiyon oluşur. Preoperatif tanı, düz film, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, biyopsili veya biyopsisiz gastroskopi ve gastrik içeriğin kültürü ile konur. Mide duvarı kalın ve multipl perforasyonlarla ödematöz görülebilir. Mukoza granüler yeşil-siyah eksuda gösterebilir. Mikroskopik olarak ödem, submukozada yaygın polimorfonükleer infiltrat ve çok sayıda gram pozitif ve gram negatif organizmalar ve vasküler tromboz görülebilir. Mukoza yoğun nekroz alanları içerebilir. Flegmanöz gastritin mortalite oranı %60'a yakındır. Tanı geç konulduğundan dolayı mortalitesi yüksektir. Kesin tedavi rezeksiyon ve midenin drenajıdır. En yaygın bakteriler streptokoklar, E.coli, Enterobakter, Gram negatif basil ve Stafilococcus aureus'tur. Bu bakterilere karşı geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır.

Amfizematöz gastrit Clostridium wellchi gibi gaz üreten mikroorganizmalara bağlı olarak gastrik duvarın enfeksiyonu sonucu meydana gelir. Predispoze faktörler gastroduodenal cerrahi, korozif materyal alımı, gastroenterit ve gastrointestinal infarktüstür. Radyografik çalışmalarda mide kenarında gaz kabarcıkları görülür.

Mycobacterium tuberculosis ile gastrik enfeksiyon, pulmoner tüberkülozla birlikte görülen nadir bir durumdur. Hastalarda tipik olarak abdominal ağrı, bulantı, kusma, kanama, ateş ve kilo kaybı görülebilir. Gastrik outlet obstrüksiyon ve gastrik ülser oluşabilir. Biopsiler asit rezistan basil mevcutiyesi ile birlikte nekrotizan granülomları gösterir. Mycobakteri avium kompleks (MAC), AIDS'li hastalar arasında yaygın fırsatçı bakteriyel enfeksiyon oluşturmaya rağmen mideyi nadir tutar. Gastrik MAC geleneksel antiülser tedavisine yanıt vermeyen dirençli kronik gastrik ülserlerle birlikte.

Primer gastrik Actinomyces nadir, kronik, progresif, supuratif bir hastalıktır. Multipl apse formasyonu, drene olan sinüsler, yaygın granülasyon ve yoğun fibröz doku ile karakterizedir.

Sekonder ve tersiyer sifilizin gastrik tutulumu nadiren klinik olarak tanınabilir. Mide kontrakte kalınlaşmış olabilir. Mikroskopik olarak granülom, vaskülit, gland destrüksiyonu, lenfosit ve çok sayıda nötrofil görülebilir. Warthin-starry boyası veya modifiye stainer-silver impregnation boyası çok sayıda spiroketi ortaya koymuştur. VDRL ve Tropenema

immünoflorescence çalışmaları pozitif olabilir. Ayrıca *Troponema pallidum* yeni polimeraz zincir reaksiyonu ile tespit edilebilir. Penisilin ile tedavi yüksek derecede etkindir.

2.1.3.5.Funguslar

Candida türleri, histoplazma kapsulatum ve mucoracea immün yetmezlikli hastalarda midede bulunabilir. Fakat bu fungusların hiç biri gastritin primer sebebi olarak rapor edilmemiştir. *Candida* türleriyle gastrik ülserlerin fungal kontaminasyonu yaygın değildir. Bazı çalışmalardaki verilerde kronik gastrit ve gastrik ülserli vakalardaki fungal kolonizasyon çok az klinik öneme sahiptir. Endoskopik olarak *Candida albicans*'la gastrik ülser birlikteliğinde ülser daha büyük olma eğilimindedir. Gastrik ülserin malign olma şüphesi daha fazladır. Radyolojik çalışmalarda, en erken tespit edilen bulgu ince aftöz erezyonlardır. Aftöz ülserler derin lineer ülserlere ilerler. Tedavi genellikle gerekli değildir. Fakat eğer semptomatik kandidiaziste şüpheleniliyorsa flukanazol verilir. Histoplazmozis immün yetmezlikli kişilerde çok sık oluşur. Dissemine histoplazmozis gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini tutabilmesine rağmen gastrik tutulum nadirdir. Gastrik karsinomayı taklit eden bir kitle veya hipertrofik gastrik foldlar gastrik histoplazmozisle birliktedir. Histopatolojik olarak Histoplazma capsulatum ihtiva eden yaygın makrofaj infiltrasyonunu gösterir. İntravenöz amfoterisin B ile tedavi uygundur. Gastrik phycomycosis (zigomikozis ve mukormikozis) nadirdir. Genellikle santral sinir sistemi ve akciğerleri etkiler. Nadiren intestinal sistemde sınırlıdır. Malnütrisyon, immünsupresyon, antibiyotik tedavisi ve asidoz risk faktörleridir. Tedavide midenin etkilenen nekrotik kısımları rezeke edilir. Ne yazık ki invazif gastrik phycomycosis hemen hemen daima fataldir.

2.1.3.6.Parazitler

Mide parazitik enfeksiyonlar için tercih edilen bir alan değildir. Cryptosporidiozis nadiren midneyi tutar. Gastrik outlet obstrüksiyon ve antral striktür oluşturabilir. Mide *Strongyloides stercoralis* tarafından nadiren tutulur. Ancak organizmalar intakt gastrik mukoza ile kolonize olabilirler. Endoskopik gastrik biyopsi ile tanınabilir. Askariasis midneyi nadiren tutar. Kronik vakalarda gastrik outlet obstrüksiyon yapabilir. Ayrıca üst GİS kanaması ile birlikte olabilir. İnvazif Anisakiazis, pişmemiş deniz balığında bulunur. Parazit mide duvarına, ince bağırsağa ve kolona yerleşir. Anisakiazis çiğ balık eti tüketen Japonya gibi ülkelerde morbitidenin en önemli sebebidir (118).

2.1.3.7.Granulamatöz gastrit

Granulamatöz gastrit geniş bir histopatolojik kategoriye sahiptir. Çoğu vakada granulomların morfolojik görünümü sebepler arasında yararlı ipuçları sağlamaz. Crohn hastalığı en sık sebeptir. Granulamatöz gastritin ayırıcı tanısında sarkoidoz, ksantogranulamatöz gastrit, yabancı cisim, lenfoma, whiple hastalığı, langerhans hücreli histiositozis, granulamatöz vaskülit ve çocukluk çağıının kronik granulamatöz hastalıkları vardır. İdiopatik granulamatöz gastritli bazı vakalarda sebep H.pylori enfeksiyonudur. Uygun antibiyotik tedavisi ile gerileyebilir (119, 120). İdiopatik granulamatöz gastrit, gastrik kanserle birlikte olabilir (121). Ne endoskopik görünüm ne de klinik bulgular granulomların mevcudiyetini tahmin etmek için yararlıdır. Bu nedenle mide tam olarak normal olabilir veya birlikte olan durumların özelliklerini sergileyebilir.

Tüberkülozis gastrointestinal kanalın granulamatöz hastalıklarının en sık nedenlerindendir. Fakat mide nadiren etkilenir. Primer gastrik tüberkülozis, tüberküloz enfeksiyonlarının yaygın olduğu gelişmekte olan ülkelerde rapor edilmektedir (122, 123). Çoğu vaka büyük, iyileşmeyen gastrik ülser mevcudiyetiyle tanınabilir. Gastrik tüberkülozlu hastalar malign olarak yorumlanan büyük gastrik ülserlerle prezente olabilir (124, 125).

Gastrik yabancı cisim granulomlarının en yaygın sebebi sütür materyalidir. Gastrik ülserli vakalarda gıda parçaları yabancı cisim reaksiyonuna yol açabilir. Adenokarsinomlar (özellikle müsin sekrete eden tümörler) nadiren perigastrik lenf nodları veya gastrik mukozada yabancı cisim granulomaları formasyonunu tetikleyebilir.

Sarkoidoz gastrointestinal traktı nadiren tutar. Bu hastalarda gastrik outlet obstrüksiyon ile birlikte olan şiddetli gastrik hastalık veya kanama rapor edilmiştir. Radyolojik olarak menetrier hastalığı ve diffüz gastrik karsinomayı taklid edebilir. Endoskopide erezyon, atrofi, kalın gastrik foldlar ve multipl prepylorik ülserler ile midenin distal yarısının daraldığı ortaya çıkabilir. Mikroskopik olarak mukozal biopsilerde multipl nonkazeifiye granulomlar görülür. Tüberkülozla ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

Crohn hastalığı granulamatöz gastritle birlikte olan en yaygın hastalıktır. Mideyi tutan crohn hastalığı çok yaygın değildir. İzole gastrik Crohn hastalığı teşhisi konulduğunda dikkatli olmak gerekir (126) ve gastrointestinal sistemin başka bir yerinde Crohn hastalığının gelişip gelişmediği takip edilmelidir. Semptomlar nonspesifiktir. Radyolojik çalışmalarda antral foldlarda kalınlaşma, antral daralma, yüzeysel ülser ve derin ülserler gösterilebilir. Crohn ülserleri peptik ülserlerin aksine longitudinaldir, nadiren yuvarlak veya oval şekillidir. Mideyi tutan Crohn hastalığında erezyon ve ülserler en yaygın antrum ve prepylorik bölgeye lokalizedir. Endoskopide kırmızı mukoza, irregüler şekilli ülserler ve bozulmuş mukozal

patern erezyonları görülür. Noduler lezyonlar görülebilir ve bunlar erezyonlara reaksiyon sonucu meydana gelir. Crohn gastritinin tedavisi, gastrik semptomların tedavisi ile sürdürülmelidir. Proton pompa inhibitörleri semptomatik hastalarda ilk tedavi olmalıdır (127, 128). Glikokortikoidlerin, immünosupresif ilaçlar ve infliximab gibi anti TNF alfa ilaçların etkinliği açık bir şekilde gösterilmemiştir.

İzole granulatöz gastrit, henüz nedeni tespit edilemeyen granulatöz gastrik inflamasyon vakalarının geçici bir tanısı olarak kullanılmıştır. Çoğu gastrik granulatöz gastrit Crohn hastalığı veya sistemik Sarkoidozu temsil eder. Dikkatli bir değerlendirmeden sonra bile bazı gastrik granulatöz gastritler açıklanmamış olarak kalabilir. Ksantogranulatöz gastrit, gastrik duvarın köpük histiositler, inflamatuvar hücreler, multinükleer dev hücreler ve fibrozis ile tutulmasıdır.

2.1.3.8.Kollajenöz gastrit

Subepitelyal fibrozis mide, ince barsak ve kolonda rapor edilmiştir. Kollajenöz gastrit, gastritin nadir bir formudur. Kollajenöz gastrit, kollajenöz kolit, lenfositik kolit ve Celiac sprue ile birlikte olabilir. Hastalarda abdominal ağrı, hematemez, hematokezya, anemi, diare, hipotansiyon ve kilo kaybı şikâyetleri olabilir. Üst GİS baryumlu grafi çalışması, mozaik paterne benzer anormal mukozal yüzeyi ve mukozal nodulariteyi gösterir. Biopsi spesmenlerinde yamalı kronik süperfisial gastrit, fokal atrofi ve kalınlığı 20-75 µm olan lamina proprianın süperfisial bölgesinde fokal kollajen birikimi görülür.

2.1.3.9.Lenfositik gastrit

Gastrik epitel ve yüzeyde yoğun lenfositik infiltrasyonla karakterizedir. Lenfositik gastrit, varioliform gastrit olarak bilinen gastropatinin endoskopik formu ile ilişkilidir. Lenfositik gastrit Celiac sprue ve H.pylori infeksiyonu ile birlikte görülebilir. Hastalık intraluminal antijenlerden kaynaklanır. Yüksek anti-H.pylori antikor titreleri mevcuttur. Ancak birçok hastada H.pylori serolojisi negatiftir.

Gastrik lenfomalı hastalarda H.pylori'ye bağlı lenfositik gastrit prevalansı artmıştır. Lenfositik gastritli kişilerin endoskopisinde kalın mukozal foldlar, nodularite, aftöz erezyonlar gösterilmiştir. Gastrik biopsilerde plazma hücre infiltrasyonu, lenfosit ve az nötrofil gösterilmiştir. Epitelyal lenfositlerin sayımında lenfositik gastritte her 100 epitelyal hücrenin yarısına yakınında lenfosit hakimdir.

2.1.3.10.Eozinofilik gastrit

Eozinofilik gastroenterit periferik eozinofil, gastrointestinal sistemin eozinofilik infiltrasyonu ve gastrointestinal semptomlarla karakterize etyolojisi bilinmeyen nadir bir durumdur. Tutulum yerine göre 3 gruba ayrılır (mukoza, müsküler ve seroza). Özellikle anisakiazis gibi paraziter enfeksiyonlar sonucu oluşur. Çocuklarda gıda alerjisi, genellikle süt veya soya proteinleri alımı sonrası oluşur. Gastrik mukozal biopsilerde belirgin eozinofilik infiltrasyon, eozinofilik apseler, çok sayıda nötrofil ve epitelyal rejenerasyon görülür. Müsküler tutulum olanlarda obstrüksiyon bulguları, serozal tutulum olanlarda batında eozinofilik asit gelişir. Gastrik tutulum bazen pilor stenozu tablosu oluşturur. Radyolojik çalışmalarda kalın mukozal foldlar, nodularite veya ülserasyonlar görülebilir. Eozinofilik gastroenterit çeşitli kollajen doku hastalıklarında (dermatomyozitis, polimyozitis) da görülebilir. Semptomları artan kişilerde glikokortikoidlerle tedavi edilebilir. Oral sodyum kromoglycate verilebilir. Cerrahi müdahale refrakter hastalar ve obstrüktif komplikasyonu olanlarda gerekebilir.

2.1.3.11.Radyasyon gastriti

Radyasyonun mide üzerine etkileri radyasyonun dozuna ilaveten gastrik mukozanın hücre kinetiklerine bağlıdır. Mideye radyasyon injurisi akut (6 aydan az) ve kronik (1 yıldan fazla) olarak sınıflandırılır. Gastrik ülserasyonlara yol açan radyasyonun tolerans seviyesi yaklaşık olarak 4500 cGy dir. 5500 cGy veya daha fazla dozdan sonra hastaların %50'sinde gastrik ülser formasyonunun klinik kanıtları gelişecektir (129). Radyasyon miktarına hasarda belirleyicidir. Köşk dozda radyasyon reversibl mukozal hasar yapar. Fakat yüksek dozdaki radyasyon iskemik ülserasyon ve atrofi ile karakterize irreversibl hasara neden olur. D    k dozda epitelyal hücrelerde dejenerasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Radyasyon sonucu oluşan mide ülserleri antrumda görülür. Çoğunlukla tek ülser şeklinindedir.

2.1.3.12.  skemik gastrit

Mezenterik arterlerdeki kronik iskemi ve aterosklerotik trombus sonucu özellikle yaşlılarda görülür. Aşırı fizik eksersiz gerektiren sporlarda (maraton koşucularında) kronik gastrointestinal kanama ve tekrarlayıcı iskemik gastropati gelişebilir.

2.1.3.13.Gastritis cystica profunda

Gastritis cystica profunda benign peptik ülser hastalığı için gastrojejenostomi yapılan parsiyel gastrektomili kişilerde görülen nadir bir komplikasyondur. Aynı zamanda opere edilmemiş midede görülebilir. Kronik atrofik gastrit onun için bir risk faktörü olabilir. Gastrik

mukozal yüzeyde ekzofitik kitleler ve multipl nodüller görülebilir. Gastrik duvar kalındır ve multipl kistler görülebilir. Endoskopik ultrasonografi tanıya yardım edebilir. Mikroskopik olarak foveolar hiperplazi ile kistik glandların muskularis mukoza ve submukoza içerisine dağılmış olduğu görülür. Gastrik adenokarsinom riski artmıştır.

2.1.3.14.Gastrik Graft-Versus-Host Hastalığı

Gastrointestinal traktın herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Biopsiler tanısal bilgi sağlar. Graft versus host hastalığı allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası ve nadiren solid organ transplantasyonu sonucu oluşabilir. Akut ve kronik formu mevcuttur. Akut graft versus host hastalığı transplantasyondan 21-100 gün sonra oluşabilir. Oysa kronik graft versus host hastalığı 100 günden sonra meydana gelir. Gastrointestinal sistem yaygın şekilde etkilenir. Gastrik graft versus host hastalığı ishalsiz bulantı, kusma ve üst abdominal ağrı ile karakterizedir. Mide biopsileri bu hastalığa tanı koymak için gereklidir. Temel patolojik lezyon kalın ve ince barsak mukozası ve gastrik mukozada tek hücre nekrozunun görülmesidir. Nekroz stoplazma parçaları ve karyoretik debrisle doldurulan intraepitelyal vakuolden meydana gelir.

2.1.4.Reaktif gastropati

Çeşitli ajanlar gastrik mukozada inflamatuvar hücre infiltrasyonu olmadan hasar oluşturabilir. İnflamatuvar hücrelerin yokluğunda gelişen lezyonlar ‘reaktif gastropati’ zeminini oluşturur.

Endoskopide gastrik mukozada hemoraji, erezyon ve ülser görülebilir. Erezyon ve ülserler multipl görülebilir. Bu lezyonlar aside maruz kaldıklarında sıklıkla koyu-kahverengi renge boyanırlar. Çoğu erezyonlar 1-2 mm çapında hemorajik lezyonlardır. Mikroskopik olarak bir erezyon muskularis mukoza seviyesinde nekrozu gösterir. Akut ülser nekroz alanında muskularis mukoza ötesine genişleyebilir. Foveolar hiperplazi mukozanın rejenerasyonuna sekonder reaktif epitelyal değişikliklerdir. Sıklıkla karsinoma veya displazi olarak yanlış tanınabilen atipik nukleuslu glandlarla birlikte olabilir. Reaktif gastropatinin birçok nedeni vardır:

2.1.4.1.İlaçlar ve Toksinler:

Aspirin ve NSAİİ’lar reaktif gastropatinin ensık nedenidir. Oral demir tedavisi erezyon, supepiyelyal hemoraji ve eritemden meydana gelen hafif endoskopik anormalliklere neden olur (130). Oral potasyum klorid endoskopik erezyonlarla birlikte olabilir (131). Endoskopik peteşi, erezyonlar ve eritem uzun süreli florid alımı ile birlikte olabilir (132).

Paget hastalığı ve osteoporoz için kullanılan bifosfonatlar gastrik erezyonlara sebep olabilir. Kanser kemoterapisi için kullanılan kemoterapotikler erozif ve hemorajik gastritle yapabilir. Civa sülfat zehirlenmesi gibi ağır metallerin toksik alımı erozif, ülseratif gastropatiye sebep olabilir (133).

2.1.4.2.Alkol:

Akut alkol alımından sonra supepitelyal hemorajiler oluşabilir. Kronik alkol alımından sonra H.pylori'ye bağlı antral gastrit yüksek prevelans göstermiştir. Tedavi sonrası histolojik bulgular hemen hemen tam olarak normalleşmiştir (134, 135). Alkol ve NSAİİ'ların birlikte alınması daha fazla mukozal hasar oluşturur. Üst GİS kanaması nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların %35'inde tetikleyici faktör olarak alkol alımı saptanmıştır (136). Kronik alkol alımı hipoklorhidri ve kronik atrofik gastrit gelişme riskini artırır (136).

2.1.4.3.Portals Hipertansif Gastropati:

Mukozal damarlarda dilatasyonla karakterizedir. Daha çok karaciğer sirozlu vakalarda oluşur (137). Sirotiklerin %65'inde görülür. Karaciğer sirozu prevelansı ile portal hipertansiyon şiddeti paralel seyreder. Sirotiklerde gastrointestinal kan kaybının en önemli sebeplerindendir (138). Özellikle şiddetli portal hipertansiyonlu hastalarda diffüz lezyonlar mevcuttur. Gastrik kanama riski yüksektir (139). Biopsilerde vasküler ektazi görülür. Ayrıca önemli derecede inflamatuvar birikim olmaksızın mukozal tabakalarda konjesyon görülür. Dilatasyon ve küçük arter ve venlerin tortioze olması portal hipertansif gastropatinin patolojik değişiklikleri arasındadır. Bu değişiklikler korpusta daha belirgindir. Submukozal venler mukozal kapillerden daha belirgindir. Bu histopatolojik değişiklikleri anlamak için büyük ve derin biopsi alınması gerektiğinden ve bunlarda kanama riski fazla olduğundan, tanı için biyopsi sorunlu bir işlemdir. Portal hipertansif gastropati, sirozlularda sadece üst gastrointestinal kanama için değil, aynı zamanda ülser ve gastroduodenal erezyonlar için bir risk faktörüdür (140). Portal hipertansif gastropatinin endoskopik görünümü nonspesifiktir. Endoskopik görünümde değişikdir; yılan derisi görünümü, kızıl benzeri döküntü, vişne kırmızısı noktalanmalar ve mozaik görünüm olarak tanımlanır (141). Mozaik patern daha hafif portal hipertansiyonun güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (142). Kırmızı işaretler daha şiddetli bir portal hipertansiyonu ve daha büyük bir kanama riskini gösterir. Portal hipertansif gastropatide çoğu vakada spesifik tedavi gerekmez. Şiddetli vakalarda portal dekompresyon cerrahisi hemoraji riskini etkili bir şekilde azaltır (143).

2.1.4.4.Stres:

Gastrik mukozal erezyonlar kafa travması, sepsis, şok, termal travma veya majör fiziksel travma sonrası hızlı şekilde oluşabilir. Bunlar sıklıkla stres ülseri olarak adlandırılmıştır.

2.1.4.5.Safra Reflüsü:

Peptik ülser cerrahisi için pyloroplasti ve trunkal vagotomi yapılanlarda veya jejunum ve duodenuma anastomoz gerçekleştirilenlerde mide içine safra reflüsü sık görülmektedir. Safra reflüsü gastropatisi, kolesistektomiden sonra da oluşabilir. Nadiren cerrahi yapılmayan pediatrik ve adult hastalarda da gözlenmişti (144, 145). İnterlökinler, özellikle IL-8 ve IL-6 gastrik tahribata katkıda bulunabilir (146, 147). Deodenogastrik reflü, mukozal bariyeri tahrip eder ve gastrik yüzey epiteline zarar verir (148). Bu kombine injuri yüzey epitelyal hücrelerinin artmış eksofoliasyonuna yol açar. Histamin aracılı vasküler cevap olan ödem ve hiperemi ortaya çıkar. Tekrarlayıcı epitelyal tahribat fibroblastik proliferasyona yol açar ve düz kasları stimüle eder. Platelet derivated growth faktör (PDGF) gibi başka proinflamatuvar ajanları da serbestleştirir (149). Endoskopide ödem, kızarıklık, erezyonlar ve gastrik mukozanın safra ile boyanması gösterilmiştir. Biopsi örnekleri foveolar hiperplazi, dilate kistik glandlar ve karsinoma veya displazi gibi yanlış tanımlanabilen atipik glandları gösterebilir. Gastrik atrofi gastrik karsinoma riskini artırır. Opere edilmeyen mideye safra reflüsünde, distal midede, kardiada, gastroözafagial bileşkede intestinal metaplazi riski artmıştır (150, 151). Operasyon planlanan hastalarda metaplastik değişiklikleri önlemek için ve safra asit gastropatisini önlemek amacıyla 10-12 cm izoperistaltik jejunal interpozisyon veya 30 cm Roux-en-Y kenar onarımı orijinal cerrahi prosedürlerdir. Seçilmiş vakalarda gastrik rezeksiyon olmaksızın Roux-en-Y koledokojejenostomi, kullanılabilen cerrahi yöntemlerdendir.

2.1.4.6.Hemorajik Gastropati:

Hemorajik gastropati erezyonlar, subepitelyal hemoraji ile karakterize bir durumdur (152). Bu mukozal lezyonlar eğer ülser gelişmezse majör kanama sebebi değildir. Hemorajik gastropatinin patogeneğinde 3 majör faktör vardır; NSAİİ alımı, yoğun alkol alımı ve şiddetli fiziksel stres. Aspirin ve diğer NSAİİ'lar mukozal ödem, hiperemi, multipl erezyon ve ülser oluşumunu tetiklemektedir. Bu lezyonlar ani olarak oluşabilir. Benzer mukozal lezyonlar alkol alımı ile ortaya çıkabilir (152, 153). En şiddetli hemorajik gastropati derecesi stresle ilişkilidir. Bu durum ilk kez 1842 yılında Curling tarafından tanımlanmıştır. Strese bağlı gastroduodenal mukozal hasarlar yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda bulunabilir. Strese bağlı hemorajik gastritin nedeni bilinmiyor. Fakat luminal asit esas neden olarak görülebilir.

Asit mukozal defans bütünlüğünü bozar, staz, vazokonstriksiyon ve artan vasküler permeabiliteye yol açarak hasar oluşturur. Aspirin ve NSAİİ'lar prostoglandin sentezini bozar. Alkol gastrik mukozada direk tahribata neden olur. Yüksek konsantrasyonlarda kapiller ve yüzey epitelinde nekroza sebep olur. Sonrasında da interstisiyel hemorajiye yol açar (152, 154).

Akut hemorajik gastrit, sebebine bakılmaksızın kapillerlerde konjesyon, dilatasyon, ödem ve lamina propriada çeşitli derecelerde interstisiyel hemoraji ile karakterizedir. Epitelyal erezyonlar genellikle küçüktür. Fibrin agregatları ve polimorfonükleer hücreler erode epitel yerine geçebilir. Akut hemorajik gastritin tedavisinde H2 reseptör blokerleri veya proton pompa inhibitörleri ile mukozal tahribatın şiddeti azaltılır ve iyileşme kolaylaşır. Sukralfat daha az kullanılmasına rağmen etkilidir (152, 153).

2.1.4.7.Hipertrofik Gastropati:

Çok sayıda inflamatuvar ve noninflamatuvar durumda mukozal foldlar engebeli bir görünüme sahip olmaktadır. Normal gastrik korpus son derece büyümüştür. Serebral kortekse benzer bir görünüm oluşmaktadır. Bu makroskopik morfoloji hipertrofik gastrit, hipertrofik gastropati veya daha sık olarak 'giant fold gastropati' olarak adlandırılır.

2.1.4.8.Menetrier Hastalığı:

Multipl hiperplastik polipler ve dev gastrik foldlu hastalarda artmış gastrik kanser riski ile karakterize bir tanımlamadır. Özellikle korpus ve antrumda gastrik foldların idiopatik diffüz büyümesi olarak tanımlanmıştır. Menetrier hastalığı protein kaybettirici gastropati ile tipik olarak birliktedir. Ayrıca hipoklorhidri vardır. Menetrier hastalığında hastaların gastrik mukozası irregüler hipertrofik foldları gösterir. Süngerimsi bir görünümü mevcuttur. Büyüyen gastrik foldlar, foveolar hücre hiperplazisi, ödem ve değişik derecede inflamasyona bağlıdır. Hastalarda kilo kaybı, epigastrik ağrı, kusma, anoreksi, dispepsi, hematemez ve pozitif gizli kan testi görülebilir. Düşük gastrik asit sekresyonunun sebebi açık değildir. Fakat bu transforming growth faktör alfa ile ilgili olabilir. Menetrier hastalığı hipertrofik lenfositik gastrit ve prostoglandin E2 konsantrasyonunu artırmasına bağlı olarak karsinoide benzer tablo oluşturabilir. Menetrier hastalığı kendi kendini sınırlayabilir. Çocukluk çağındaki menetrier hastalığının sebebi TGF-alfa aktivasyonu ve CMV enfeksiyonu olabilir. Histolojisinde kistik dilatasyonlu foveolar hiperplazi görülür. Parietal ve esas hücreler azalabilir. Glandlarda atrofi, hafif inflamasyon, artmış mukozal kalınlaşma görülebilir. Menetrier hastalığının etyolojisi bilinmemektedir. Bazı vakalarda CMV enfeksiyonu ve H.pylori enfeksiyonu suçlanmıştır. İdentik ikizlerde bu hastalıkların tespit edilmesinden sonra genetik faktörler suçlanmaya başlanmıştır. Menetrier hastalığı kendi kendine gerileyebilir. İdeal tedavisi tam açık değildir.

Yeterli kontrollü çalışma yoktur. Gansiklovir CMV gastritiyle birlikte olan Menetrier hastalığı olanlarda başarılı olabilir (155). H.pylori eradikasyonu ile tablonun gerilediği gösterilmiştir (156). Zollinger ellison sendromu veya normogastrinmik hiperplastik hipersekretuar gastropatiye sahip kişilerde semptomlar antisekretuar ajanlar, H2-reseptör blokerleri, antikolinerjik ajanlar, proton pompa inhibitörleri ile iyileşebilir. Menetrier hastalığı olan bazı kişilerde kortikosteroid, octreotid, antifibrinolitik ajanlar veya epidermal growth faktör reseptörüne karşı monoklonal antikor tedavisine cevap verebilir (157). Kısmi veya total gastrik rezeksiyon, refrakter veya rekürren kanama, obstrüksiyon, şiddetli hipoproteinemi veya kanser gelişimi olanlara saklanmalıdır.

MATERYAL ve METOD

Hasta ve Kontrol Seçimi

Çalışmaya Nisan 2006 ile Ağustos 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi Ünitesi'ne dispepsi ve benzeri yakınmalarla başvuran üst gastrointestinal endoskopi endikasyonu konan 15 yaş ve üzerinde hastalar dahil edildi. Ardışık olarak alınan hastalardan gastrik nodularite saptananlar "hasta" gurubunu oluştururken, aynı dönemdeki kişilerden nodularitesi olmayan gastritli olgular ise "kontrol" gurubunu oluşturdu. Normal endoskopili hasta sayısının son derece az olacağı varsayılarak bu gurup çalışmaya alınmadı. Bunun yanı sıra, asıl amaç nodularitesi olan ve olmayan gastritli olguların irdelenmesi idi. Çalışma sonunda hasta gurubunda 82, kontrol gurubunu ise 86 kişi bulundu. Çalışma protokolu Helsinki Bildirgesi kılavuzu verileri ile uyumlu tasarlandı. Çalışmaya alınan bireylerden gönüllü katılım onayı alındı. Tüm hastaların şu verileri alındı: yaş, cins, adres bilgileri, sigara veya alkol kullanım öyküsü, vücut kitle indeksleri (kg/m^2), daha önce ilaç alım öyküsü.

Şu kriterlere sahip bireyler çalışmadan dışlandı: İşlemden önce 30 gün içerisinde antibiyotik, bizmut, proton pompa inhibitörü ve antisekretuar ilaç kullanımı olan kişiler; ek olarak peptik ülser, malignite ve diğer patolojileri içeren hastalar; kanama diatezi olan ve işlemden bir hafta öncesine kadar aspirin ve/veya diğer nonsteroid anti inflamatuvar ilaçları alan kişiler; gastrektomiye maruz kalan hastalar; aşırı alkol alımı olanlar ve ek ciddi hastalığı olanlar.

Endoskopik ve Histopatolojik Tanı

Hastalara endoskopi işlemi öncesi Xylocainli lokal orofarengeal anestezi uygulandı. İsteyen hastalara intravenöz Midazolamlı sedasyon uygulandı. Endoskopik işlemler Olympus GIF-V70 (Tokyo, Japan) cihazı ile gerçekleştirildi.

Yukarıdaki kriterlere uygun olarak alınan hastalara bir gecelik açlıktan sonra endoskopik işlem yapıldı. Hasta ve kontrol gurubu bireylerinden Güncellenmiş Sydney Sınıflaması kriterlerince beş alandan biyopsiler alındı (14).

A1: Küçük kurvatur mid-antrum (pilordan 2-3 cm proksimalden)

A2: Büyük kurvatur mid-antrum (pilordan 2-3 cm proksimalden)

IA: Incisura angularis

B1: Küçük kurvatur mid-korpus (incisura angularisten 4 cm proksimalinden)

B2: Büyük kurvatur mid-korpus (kardiyanın 8 cm distalinden)

Biyopsiler Olympus FB-25K forsepsleri kullanılarak alındı. Biyopsi örnekleri %10 formol solusyonuna konularak ayrı ayrı tüplerde bir saat içinde Patoloji Laboratuvarına taşındı. Burada %10'luk formaldehyde solusyonu içinde bir günlüğüne tespit edildi. Tespit işleminden sonra her örnek parafin bloklarda gömülerek sonrasında 4µmlik kesitler alındı. Histopatolojik değerlendirme Hematoxylin&Eosin boyası kullanıldı. Kesitle aynı zamanda toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskobu altında *Helicobacter pylori* arandı. Her bir kesit aynı zamanda histolojik aktivite, inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi varlığı bakımından değerlendirildi. Olgularda *H.pylori* pozitifliği, yukarıda tanımlanan histolojik yöntem ve aynı zamanda hızlı üreaz testi pozitifliği esasına dayanmaktaydı. Sydney sınıflamasında yer alan *H.pylori* yoğunluğu sıfırdan dört pozitive kadar derecelendirildi.

Tüm hastalardan endoskopik işlem sonrası dörder cc kan örneği alınarak bu örneklerin serumları -80°C'de saklandı. Serum örneklerinde *H.pylori* patojenik suşları olan cytotoxin associated gene A (CagA) ve vacuolating associated gene A (VacA) çalışıldı. Bunun için RIDA Blot *Helicobacter* (R-Biofarm AG, Darmstad, Germany) testi kullanılmıştır. Bu testin çalışma prensibi western blot tekniğine dayanmaktadır. Üretici firma tarafından *H. pylori* VacA ve CagA pozitif izolatların antijenleri moleküler ağırlıklarına göre elektroforetik olarak ayrılmışlardır. Bunlar nitroselüloz zara aktarılmışlardır. Zar ince stripler halinde kesilmiştir. Serum örnekleri, bu stripler ile inkübe edildi. Böylece örneklerde bulunan spesifik antikorların strip üzerindeki uygun protein şeritlerine bağlanması sağlandı. Bağlı olmayan antikorların yıkanarak uzaklaştırıldı. Daha sonra anti-human IgG konjugatıyla ikinci bir inkubasyon yapıldı. Son olarak substrat ilave edilerek *H.pylori* antijenlerine bağlanmış spesifik antikorlar stripler üzerinde mavi bantlar şeklinde gözlemlendi. Testin doğru çalıştığını izlemek amacıyla pozitif kontrol (IgG insan serumu) ve negatif kontrol (insan serumu) kullanıldı. Pozitif kontrol stribinde mevcut tüm bantların gözlemlendiği testler doğru olarak kabul edilip çalışma kapsamına alındı. Testin değerlendirilmesi için her stripte gözlenen bantlar, protokol kağıdına ayrı ayrı kaydedildi. Protokol kağıdı üzerinde bantlar için verilen nokta değerler toplanarak her strip için ayrı ayrı hesaplandı. Toplam nokta sayısı 12'den büyük olan striplerde serum IgG pozitif olarak değerlendirildi. Toplam nokta sayısı 11'den küçük olanlar negatif kabul edildi. 11'e eşit olanlar şüpheli olarak değerlendirildi ve bu durumdaki örnekler için test tekrarlandı. IgG pozitif çıkan testlerde CagA ve VacA bantları değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 10.0 istatistiksel veritabanı programına kaydedildi. Sonuçlar devamlılık gösteren değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise yüzdeler kullanılarak ifade edildi. İstatistiksel analizde ağırlıklı olarak Chi-squared testi ve

gereğinde de Fisher exact test veya Student's *t*-test kullanıldı. Belli parametrelerde nodularite için risk analizi [OR, odds ratios ve %95 confidence interval (CI)] yapıldı. Analizlerde *p* değeri 0.05'ten küçük olanlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya toplam 168 birey alındı. Bunların 82'si hasta (nodularite olan) gurubunu ve 86'sı kontrol (superficiel gastriti olan) gurubunu oluşturdu. Hasta gurubunda 59 kadın (%72), 23 erkek (%28), kontrol gurubunda ise 49 kadın (%57) ve 37 erkek (%43) vardı. Kadın olmak nodularite riskini yaklaşık 2 kat arttırmaktadır [p=0.043; OR 1.9 (1.0-3.7) %95 CI]. Çalışma hastalarının yaş aralığında en küçük birey 15, en büyük ise 76 yaşındaydı. Hasta gurubunun yaş ortalaması 26.6±10.7 iken, bu ortalama kontrol gurubunda 36.5±13.1 idi. İki gurup yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.000). Vücut kitle indeksi ortalaması hasta gurubunda 22.5±4.7 iken, kontrollerde 23.9±3.1 olup, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.025). Çalışma guruplarının demografik özellikleri ve belli parametreler için frekanslar Tablo-1'de özetlenmiştir.

Nodularitesi olan kadınların 47'sinde (%79.7) H.pylori pozitif saptanırken aynı oran nodularitesi olan erkeklerde 20 hastada (%87) izlendi (p=0.539, Fisher-exact test). Nodularitesi olmayan kadın ve erkeklerde H.pylori sırası ile 35 (%71.4) ve 25 (%67.6) hastada izlendi (p=0.699). Öte yandan nodularitesi olan sigara içicilerinin 10'unda (%100) H.pylori saptanırken, sigara içmeyenlerde 57 kişide (%79.2) saptanmıştır (p=0.195, Fisher-exact test). Nodularitesi olmayan sigara içen ve içmeyenlerde H.pylori pozitifliği sırasıyla 17 (%77.3) ve 47 (%67.2) kişide gözlemlendi (p=0.374). Nodularitenin intragastrik dağılımına bakıldığında H.pylori pozitifliği izole antrum için 12 (%85.7), izole korpus için 1 (%10.9), antrum+korpus için 32 (%82.1) ve tüm mide için 22 (%78.6) hastada gözlemlendi (p=0.905).

Nodularite için belli yaş guruplarında yapılan risk değerlendirmesinde yaş sınırı 24 alındığında; nodularitesi olanların 36'sı (%43.9), nodularitesi olmayanların ise 70'i (%81.4) 24 yaşından büyük idi. Öte yandan 24 yaş ve altında nodularite 46 kişide (%56.1) görülürken, 24 yaştan büyüklerde 36 kişide (%43.9) görülmüştür. Yirmi dört yaşından küçük olmak nodularite riskini 6 kata yakın arttırmaktaydı [p=0.000; OR 5.6 (2.7-11.7) %95 CI].

Her iki çalışma gurubunda toplam sigara içen sayısı 32 (%19) idi. Sigara içenlerden 10 olguda (%12.2) nodularite izlenirken, içmeyenlerde 72 olguda (%87.8) nodularite izlendi. Sigara içmeyenlerde risk yaklaşık 2.5 kat fazla idi [p=0.027; OR 2.4 (1.0-5.6) %95 CI].

Tüm çalışma gurubunda H.pylori pozitifliği 108 olguda (%64.3) gözlemlendi. Bunların 70'i (%64.8) kadın, 38'i (%35.2) erkek idi (p=0.848). H.pylori pozitif olanların 63'ünde

(%58.3) nodularite saptanırken, bu durum negatif olanların 19’unda (%31.7) gözlemlendi. H.pylori pozitifliği nodularite riskini 3 kat arttırmıştır [p=0.001; OR 3.0 (1.5-5.8) %95 CI]. Öte yandan, nodularite gurubundaki 66 kişide (%80.5) H.pylori pozitifken, kontrol gurubunda pozitiflik 59 kişide (%68.6) gözlemlendi [p=0.078; OR 0.5 (0.2-1.1) %95 CI]. H.pylori yoğunluğu (0’dan 4+’e kadar) bakımından nodularite sıklıkları değerlendirildiğinde yoğunluk arttıkça nodularite oranının arttığı saptanmıştır: 0:%37.2, 1+:%44.2, 2+:%50, 3+:%62.5, 4+:%58.3. H.pylori pozitif grup içinde Cag A(+) suş toplam 81 olguda (%75) saptandı. Cag A(+) suş taşıyan H.pylori olgularının 50’sinde (%61.7) nodularite saptanırken, 31’inde (%38.3) nodularite izlenmedi. Cag A(+)’liği nodularite riskini yaklaşık 3 kat arttırmıştır [p=0.001; OR 2.7 (1.5-5.1) %95 CI]. Aynı şekilde VacA(+) toplam H.pylori suşu 74 kişide gözlemlendi. VacA(+)’lerin 45’inde (%60.8) nodularite izlenirken, 29’unda (%39.2) izlenmemiştir. VacA(+)’liği nodularite riskini yaklaşık 2.5 kat arttırmıştır [p=0.006; OR 2.3 (1.3-4.5) %95 CI].

Gastrik biyopsi örneklerinde Sydney histolojik sınıflaması göz önüne alınarak ‘Antrum’ ve ‘Korpus’ta H.pylori pozitifliği, aktivite, inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi parametrelerindeki nodularite frekansları ve konunun detayları Tablo-2’de özetlenmiştir. Benzer şekilde Sydney histolojik sınıflaması ile ‘Antrum’ ve ‘Korpus’ta H.pylori frekansları Tablo-3’de özetlenmiştir. Bunlar içinde sadece antral ve korporal aktivitesi olanlardaki H.pylori sıklığı aktivite olmayanlardan yüksek çıkmıştır (p=0.013 ve p=0.031).

PARAMETRELER	NODULARİTE GURUBU	KONTROL GURUBU	<i>P</i>	OR (%95 CI)
Birey sayısı	82	86	-	-
Kadın	59 (%72)	49 (%57)	0.043	-
Erkek	23 (%28)	37 (%43)		-
VKİ (kg/m ²)	22.5±4.7	23.9±3.1	0.025	-
Yaş ortalaması	26.6±10.7	36.5±13.1	0.000	-
> 24 yaş	36 (%43.9)	70 (%81.4)	0.000	5.6 (2.7-11.7)
Sigara içenler	10 (%10.2)	72 (%87.8)	0.027	2.4 (1.0-5.6)
H.pylori pozitif ^{&}	66 (%80.5)	59 (%68.6)	0.078	0.5 (0.2-1.1)
H.pylori pozitif*	63 (%58.3)	-	0.001	3.0 (1.5-5.8)
H.pylori negatif	19 (%31.7)	-		
Cag A pozitif	50 (%61.7)	31 (%38.3)	0.001	2.7 (1.5-5.1)
VacA pozitif	45 (%60.8)	29 (%39.2)	0.006	2.3 (1.3-4.5)

VKİ: vücut kitle indeksi; [&]: nodularitelerde H.pylori dağılımı; *: H.pylori pozitiflerde nodularite sıklığı

Tablo-1: Çalışma guruplarının demografik özellikleri ve belli parametreler için frekanslar.

LOKALİZASYON	NODULARİTE [n(%)]	P
ANTRUM		
H.pylori pozitif	63 (58.3)	0.232
H.pylori negatif	19 (41.3)	
Aktivite pozitif	17 (56.7)	0.342
Aktivite negatif	65 (47.1)	
İnflamasyon pozitif	80 (50.3)	0.169*
İnflamasyon negatif	2 (24.2)	
Atrofi pozitif	4 (71.4)	0.269*
Atrofi negatif	77 (47.8)	
İntestinal metaplazi pozitif	2 (66.7)	0.614*
İntestinal metaplazi negatif	80 (48.5)	
KORPUS		
H.pylori pozitif	59 (52.2)	0.206*
H.pylori negatif	23 (48.5)	
Aktivite pozitif	14 (53.8)	0.576
Aktivite negatif	68 (47.9)	
İnflamasyon pozitif	81 (50.3)	0.118*
İnflamasyon negatif	1 (14.3)	
Atrofi pozitif	5 (83.3)	0.111*
Atrofi negatif	77 (47.5)	
İntestinal metaplazi pozitif	2 (66.7)	0.614*
İntestinal metaplazi negatif	80 (48.5)	

*: Fisher-exact test

Tablo-2: Sydney sınıflamasına göre ilgili parametrelerdeki nodularite frekansları.

LOKALİZASYON	<i>H.pylori</i> pozitifliği [n(%)]	<i>P</i>
ANTRUM		
Aktivite pozitif	28 (93.3)	0.013
Aktivite negatif	99 (78.0)	
İnflamasyon pozitif	121 (76.1)	0.690*
İnflamasyon negatif	6 (66.7)	
Atrofi pozitif	6 (85.7)	1.000*
Atrofi negatif	121 (75.2)	
İntestinal metaplazi pozitif	3 (100)	1.000*
İntestinal metaplazi negatif	124 (75.2)	
KORPUS		
Aktivite pozitif	24 (92.4)	0.031
Aktivite negatif	103 (72.5)	
İnflamasyon pozitif	123 (76.4)	0.363*
İnflamasyon negatif	4 (57.1)	
Atrofi pozitif	5 (83.3)	1.000*
Atrofi negatif	122 (75.3)	
İntestinal metaplazi pozitif	3 (100)	1.000*
İntestinal metaplazi negatif	124 (75.2)	

*: Fisher-exact test

Tablo-3: Sydney sınıflamasına göre ilgili parametrelerdeki *H.pylori* frekansları.

TARTIŞMA

Noduler gastrit endoskopik bir bulgu olup, gastrik mukozanın 5 milimetreden küçük noduler, nonülser, kaldırım taşına benzeyen görünümüdür. Tekrarlayıcı dispepsisi olan 1409 adult bireyin değerlendirildiği bir çalışmada %2.9 oranında noduler gastrit saptanmıştır (6). Öte yandan 97262 kişilik genel endoskopi endikasyonlu bir hasta popülasyonunda %0.19 olguda nodularite görülmüştür (6). Literatürde çoğunlukla çocuklarda görüldüğü bildirilen bu gastrit tipi son yıllarda erişkinlerde de tanımlanmıştır. Bu çalışmada erişkinlerde karşılaştığımız noduler gastrit paternli olguların demografik özellikleri, *Helicobacter pylori* ve patojenik suşları ve Sydney histopatolojik sınıflaması ile olası ilişkileri irdelenmiştir.

Gastrik nodularite ve cins dağılımı ile ilgili yapılan çalışmalarda noduler gastritin daha çok kadınları etkilediği ileri sürülmüştür (6). Çalışmamızdaki hasta gurubunda olguların %72'si kadın idi ve bu oran Miyamoto ve arkadaşlarının verisi ile benzerdi. Çalışmamızda kadın olmak nodularite riskini yaklaşık 2 kat arttırmıştır [$p=0.043$; OR 1.9 (1.0-3.7) %95 CI].

Yaş ve gastrik nodularite ile ilgili yapılan çalışmalarda noduler gastritin çocuk yaşlardaki *H.pylori* ile enfekte bireylerde daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (1, 3, 4). Diğer birçok çalışmada da gastrik nodularitenin çocuklarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (158, 159, 160). Fakat bu durumun çocuk yaşlara sınırlı olmadığı, erişkinlerde de görülebildiğini bildiren çalışmalar vardır (5). Bizim çalışmamızda da bu veriyi destekler biçimde 82 erişkin gastrik nodulariteli erişkin hasta görülmüştür.

Her ne kadar hastalar ile kontrol gurubu çalışmaya ardışık olarak alındıysa da, toplamda hasta gurubunda yaş ortalaması kontroldekilerden yaklaşık 10 yıl düşük çıkmıştır. Bu fark literatürde bildirilen nodularitenin daha genç yaşta görülebildiği tezinin bir yansıması olabilir. Çalışmamızda nodularite için belli yaş guruplarında yapılan risk değerlendirmesinde nodularitesi olanların %43.9'u, nodularitesi olmayanların ise %81.4'ü 24 yaşından büyük idi. Yirmi dört yaşından küçük olmak nodularite riskini 6 kata yakın arttırmaktaydı [$p=0.000$; OR 5.6 (2.7-11.7) %95 CI].

Literatürde gastrik nodularite ile vücut kitle indeksini (VKİ) irdeleyen çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızda VKİ ortalaması hasta gurubunda kontrollerdekinden düşük bulundu ($p=0.025$). Bu düşüklük nodularitenin daha genç yaşlarda görülmesinin bir sonucu olabilir.

Gastrik nodularite çalışmalarında nodularite ile *H.Pylori* ilişkisi her zaman ilgi çekici olmuştur. Çalışmalarda nodularite görünümünün histolojik gastriti ve *H.pylori* enfeksiyonunu yansıtabildiği ileri sürülmüştür. (159, 161). Bunun aksini savunan çalışmalarda *H.pylori* enfeksiyonu için endoskopik gastrik nodularitenin spesifikliği sorgulanmıştır (162). Bir

çalışmada H.pylori enfeksiyonlu hastaların yarısına yakınında nodularite görülmüşken bu durum H.pylori enfeksiyonu olmayanlarda yalnızca %1.5 oranında saptanmıştır (163). Benzer sonuçlar diğer bazı çalışmalarda da vurgulanmıştır (2, 164). Çalışmamızda H.pylori pozitif olanların %58.3'ünde gastrik nodularite saptanmışken bu durum negatif olanların %31.7'sinde izlenmemiştir. Çalışma grubumuzda H.pylori pozitifliği nodularite riskini 3 kat arttırmıştır [p=0.001; OR 3.0 (1.5-5.8) %95 CI]. Birçok çalışmada antral nodularitenin gastrik H.pylori enfeksiyonu varlığının spesifik bir endoskopik belirteci olabileceği ileri sürülmüştür (161, 164, 165). Hatta başarılı H.pylori eradikasyon tedavisi sonrası nodüler gastritte gerilemenin olduğu bildirilmiştir (166, 167). Yine de gastrik mukozal nodularitenin yokluğunun, H.pylori enfeksiyonu ihtimalini dışlayamadığı da bildirilmiştir (163).

Gastrik nodularitenin lenfoid hiperplazi sonucu gelişebildiği ileri sürülmüştür (1, 2). Lenfoid foliküller ise H.pylori enfeksiyonuna cevaben kronik antijenik stümülasyon sonucu oluşmaktadır (168, 169). Bir çok çalışmada bu endoskopik bulguların çocuklarda H.pylori enfeksiyonu için spesifik olduğunu söylene de, bu çalışmalar az sayıda olgulardan oluşmaktaydı. Bunun yanında gastrik mukozal inflamatuvar değişiklikler ile antral nodularite arasındaki ilişki yeterince araştırılmamıştır (1, 73, 164, 165). Son yıllarda yapılan çalışmalarda H.pylori kolonizasyonunun yoğunluğunun antral nodularite görünümü ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Yani H.pylori enfeksiyonunun yüksek yoğunluğu antral nodulariteli hastalarda daha yaygın bulunmuştur. Aynı çalışmada antral nodularite görünümünün H.pylori enfeksiyonunu, şiddetli gastrik inflamasyonu ve artmış lenfoid folikülleri yansıttığı gösterilmiştir (2). Çalışmamızda, gastrik nodularitesi olanların %80.5'inde H.pylori pozitifken, kontrol grubunda pozitiflik %68.6 idi [p=0.078; OR 0.5 (0.2-1.1) %95 CI]. Nodularitesi olan kadınların %79.7'sinde H.pylori pozitif saptanırken aynı oran nodularitesi olan erkeklerde %87 idi (p=0.539). Nodularitesi olmayan kadın ve erkeklerde H.pylori sırası ile %71.4 ve %67.6 hastada izlendi (p=0.699). Bildirilenlerin aksine verilerimizde, erişkinlerde gastrik nodularite varlığı H.pylori pozitifliğini predikte etmede güçlü bir kanıt oluşturamamaktadır. Öte yandan nodularitesi olan sigara içicilerinde H.pylori pozitifliği sigara içmeyenlerden yüksek bulunmamıştır. Nodularitenin intragastrik dağılımında H.pylori pozitifliği izole antrum için %85.7, izole korpus için %10.9, antrum ve korpus için %82.1 ve tüm mide için %78.6 oranında gözlemlendi (p=0.905).

Cytotoksin- Associated gene A (CagA) pozitif H.pylori türlerinin daha virulan olduğu ve daha fazla gastroduodenal hastalığa sebep olduğu bildirilmektedir (170, 171). Serolojik çalışmalarda peptik ülser hastalığı ve gastrik kanserli olgularda CagA pozitifliğinin daha yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir (172, 173). Bazı veriler CagA pozitif suşların

gelişmekte olan ülkelerde daha sık görüldüğünü bildirmektedir (174). Gastrik nodularite ile H.pylori'nin vürülans faktörleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan çalışmaların bazılarında CagA'nın insanlardaki H.pylori enfeksiyonunun patojenesisine katkıda bulunan bir bakteriyel vürülans faktör olduğu ve antral nodularitenin CagA pozitifliği ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (7). Bunun yanında CagA pozitifliğinin çocuklarda gastrik inflamasyonunun yüksek derecesini yansıttığı bildirilmiştir (175). Bizim çalışmamızda H.pylori pozitif 108 kişilik grup içinde grup içinde CagA pozitif suş toplam 81 olguda (%75) saptandı. CagA suşu taşıyan H.pylori olgularının 50'sinde (%61.7) nodularite saptanırken, 31'inde (%38.3) nodularite izlenmedi. Çalışmamızda CagA pozitifliği nodularite riskini yaklaşık 3 kat arttırmıştır [p=0.001; OR 2.7 (1.5-5.1) %95 CI]. Literatürde inceleyebildiğimiz kadarıyla diğer bir patojenik H.pylori suşu olan vacuolating associated gene A (VacA) pozitifliği ile nodularite arasındaki ilişki irdelenmemiştir. Çalışmamızda VacA pozitif H.pylori toplam 74 (%68.5) kişide gözlemlendi. VacA pozitiflerin 45'inde (%60.8) nodularite izlenirken, 29'unda (%39.2) izlenmemiştir. CagA ile benzer şekilde VacA pozitifliği nodularite riskini yaklaşık 2.5 kat arttırmıştır [p=0.006; OR 2.3 (1.3-4.5) %95 CI]. Bu çalışmayla gastrik nodularite ile H.pylori patojen suşları arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Gastrik nodularitenin, enfeksiyonun başlangıcındaki H.pylori dansitesi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (161). Bir diğer çalışmada nodulariteli hastalardaki gastrit skorunda mukozadaki H.pylori dansitesi artışına paralel artış olduğu da bildirilmiştir.(163). Antral nodularite görünümü H.pylori enfeksiyonunu, şiddetli gastrik inflamasyonu ve artmış lenfoid foliküller varlığını işaret edebilir. Ayrıca bu görünümün H.pylori ilişkili gastrit için spesifik bir tanı testi olabileceği bildirilmiştir (2). Gastrik nodulariteli hastaların gastrit skorunun peptik ülser ve süperfişial gastritli olguların skorundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Gastrit skorunun orta-yüksek olduğu olgularda daha yüksek noduler gastrit sıklığı izlenmiştir (176). Çalışmamızda da H.pylori yoğunluğu (0'dan 4+'e kadar) bakımından nodularite sıklıkları değerlendirildiğinde, benzer şekilde yoğunluk arttıkça nodularite oranının arttığı saptanmıştır: 0:%37.2, 1+:%44.2, 2+:%50, 3+:%62.5, 4+:%58.3. Bu veriler literatürdeki sonuçlar ile uyumluydu.

Her iki çalışma gurubunda toplam sigara içenlerin sayısı 32 (%19) idi. Sigara içenlerde 10 olguda (%12.2), içmeyenlerde ise 72 (%87.8) olguda nodularite izlendi. Sigara içmeyenlerde nodularite riski yaklaşık 2.5 kat fazla idi [p=0.027; OR 2.4 (1.0-5.6) %95 CI]. Sigara içimi nodularite için koruyucu rol oynuyor olabilir. Ya da bunlar daha genç hastalar

olduğundan tesadüfen sigara içme oranları düşük bulunmuş olabilir. Bu konunun aydınlanması için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Yapılan çalışmalarda noduler gastritin topografisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Noduler gastrit çoğunlukla 'antral nodularite' olarak adlandırılmıştır. Muhtemelen 'antritis'in bir tipi olduğu ileri sürülmüştür (164, 177, 178). Yapılan diğer bir çalışmada nodulariteli hastaların %98'inde nodularitenin korpusun içerisine antrum boyunca genişleyen şekilde ilerlemiş olduğu saptanmıştır. Bu nedenle noduler gastritin bir antritisten çok 'pangastrit' olabileceğini düşünmek daha uygun olabilir. Pangastrit, atrofik gastrit ve gastrik kanserin öncüsüdür (179, 180). Noduler gastrit histolojisinin mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lenfoması ile identik olduğu bilinir. B lenfosit monoklonalitesinin insidansının noduler gastritli hastalarda, H.pylori pozitif ve negatif kontrollerden daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (8). Bu anlamda her ne kadar MALT lenfoma riski üzerinde durulsa da hasta gurubumuzda hiçbir hastada bu maligniteye rastlanmamıştır. Bu verilere rağmen hastaların belli bir tarama programı ile izlenmesi gereği net verilerle bildirilememektedir (6). Bizim çalışmamızda noduler gastritin topografik yerleşimi %17.1 antrum, %1.2 korpus, %47.6 antrum+korpus, %34.1 antrum+korpus+fundus şeklindeydi. Bu veriler gastrik nodularitenin çoğunlukla midenin aynı anda birkaç bölümünü tuttuğunu göstermiştir.

Sonuç olarak gastrik nodularite genç yaşlarda daha sık olmakla birlikte erişkinlerde de azımsanmayacak oranlarda görülmektedir. Kadın cinsiyet bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. H.pylori pozitifliği ve özellikle patojenik suşları olan CagA ve VacA pozitifliği nodularite riskini önemli oranda arttırmaktadır. Sigara içimi nodularite için koruyucu rol oynuyor olabilir. Nodularitenin gastrik topografik dağılımının öneminin araştırılması gerekmektedir. Gastrik nodulariteli olguların uzun dönem yansımalarının inceleneceği prospektif çalışmalara da gereksinim olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

- 1.Bujanover Y, Konikoff F, Baratz M: Nodular gastritis and *Helicobacter pylori*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990;11:41–44
- 2.Luzza F, Pensabene L, Imeneo M, et al. Antral nodularity identifies children infected with *Helicobacter pylori* with higher grades of gastric inflammation. Gastrointest Endosc. 2001;53(1):60-4
- 3.Oderda G, Lerro P, Poli E, et al: Childhood nodular antritis & *Campylobacter pylori*. VI European Congress of Digestive Endoscopy 1988;20:86
- 4.Oderda G, Vaira D, Holton J, et al: Serum pepsinogen I and IgG antibody to *Campylobacter pylori* in non-specific abdominal pain in childhood. Gut 1989;30:912–916
- 5.Ladas SD, Rokkas T, Georgopoulos S, et al: Predictive factors and prevalence of follicular gastritis in adults with peptic ulcer and nonulcer dyspepsia. Dig Dis Sci 1999;4:1156–1160
- 6.Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al. Nodular gastritis in adults is caused by *Helicobacter pylori* infection. Dig Dis Sci. 2003 May;48(5):968-75
- 7.Sokucu S, Ozden AT, Suoglu OD, et al. CagA positivity and its association with gastroduodenal disease in Turkish children undergoing endoscopic investigation. . J Gastroenterol. 2006 Jun;41(6):533-9
- 8.Miyamoto M, Haruma K, Hiyama T, Kamada T, Masuda H, Shimamoto F, Inoue K, Chayama K: High incidence of B-cell monoclonality in follicular gastritis: a possible association between follicular gastritis and MALT lymphoma. Virchow Arch 2002;440:367–380
- 9.Lee EL, Feldman M. Gastritis and Gastropathies. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordran’s Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology / Diagnosis / Management. Saunders Elsevier. 2006; Vol 1:1067-88
- 10.Kaur G, Raj SM: A study of the concordance between endoscopic gastritis and histological gastritis in an area with a low background prevalence of *Helicobacter pylori* infection. Singapore Med J 2002;43:090
- 11.Rubin C: Are there three types of *Helicobacter pylori* gastritis? Gastroenterology 1997;112:2108
- 12.Correa P: Chronic gastritis: A clinicopathological classification. Am J Gastroenterol 1988;83:504
- 13.Appelman H: Gastritis: Terminology, etiology, and clinicopathological correlations-another biased view. Hum Pathol 1994;25:1006

- 14.Dixon M, Genta R, Yardley J, et al: Classification and grading of gastritis. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161
- 15.Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, et al. *Helicobacter pylori* acute gastritis: histological, endoscopical, clinical, and therapeutic features. *Am J Gastroenterol*. 1991.Nov;86(11):1592-5
- 16.Stolte M, Meining A: The updated Sydney system: Classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 15:591, 2001.
- 17.Borch K, Skarsgard J, Franzén L, et al: Benign gastric polyps. Morphological and functional origin. *Dig Dis Sci* 2003;48:1292
- 18.Dheer S, Levine MS, Redfern RO, et al: Radiographically diagnosed antral gastritis: Findings in patients with and without *Helicobacter pylori* infection. *Br J Radiol* 2002;75:805
- 19.Chan Y, Hui P, Chan J, et al: Epithelial damage by *Helicobacter pylori* in gastric ulcers. *Histopathology* 1991;19:47
- 20.Genta R, Hamner H: The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:740
- 21.Rosh J, Kurfist L, Benkov K, et al: *Helicobacter pylori* and gastric lymphonodular hyperplasia in children. *Am J Gastroenterol* 1992;87:135
- 22.Peterson W, Lee E, Feldman M: Relationship between *Campylobacter pylori* and gastritis in healthy humans after administration of placebo or indomethacin. *Gastroenterology* 1988;95:1185
- 23.Madan E, Kemp J, Westblom T, et al: Evaluation of staining methods for identifying *Campylobacter pylori*. *Am J Clin Pathol* 1988;90:450
- 24.Genta R, Graham D: Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: A topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994;40:342
- 25.Genta R: Recognizing atrophy: Another step toward a classification of gastritis. *Am J Surg Pathol* 1996;20:S23
- 26.Meshkinpour H, Orlando R, Arguello J, et al: Significance of endoscopically visible blood vessels as an index of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1979;71:376
- 27.Sipponen P: Intestinal metaplasia and gastric carcinoma. *Ann Clin Res* 1981;13:139
- 28.Lewin K, Dowling F, Wright J, et al: Gastric morphology and serum gastrin levels in pernicious anemia. *Gut* 1976;17:551
- 29.Kitago M, Inada T, Igarashi S, et al: Multiple gastric carcinoid tumors with type A gastritis concomitant with gastric cancer: A case report. *Oncol Rep* 2001;8:343

- 30.Presotto F, Sabini B, Cecchetto A, et al: Helicobacter pylori infection and gastric autoimmune diseases: Is there a link? Helicobacter 2003;8:578
- 31.The Eurohepygast Study Group: Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: Results of the Eurohepygast study. Gut 2002;50:779
- 32.Toshifumi O, Fujiki K, Takashimizu I, et al: Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom Helicobacter pylori was eradicated. Ann Intern Med 2001;5:380
- 33.Kang JY, Finlayson C, Maxwell JD, et al: Risk of gastric carcinoma in patients with atrophic gastritis and intestinal metaplasia. Gut 2002;50:899
- 34.Capurso G, Lahner E, Delle Fave G, et al: Timing and sampling in surveillance of premalignant gastric lesions. Gut 2002;50:896
- 35.Farman J, Lerner ME, Ng C, et al. Cytomegalevirüs gastritis: protean radiolojik features. Gastrointest Radiol 1992;17:202
- 36.Ruiz AR Jr, Borum ML, Cytomegalevirüs hemorrhagic gastritis. AIDS Patient Care STD 2001;15:1
- 37.Lagasse JP, Causse X, Legoux JL, et al. Cytomegalevirüs gastritis simulating cancer of the Linitis plastica type on endoscopic ultrasonography. Endoscopy 1998;30:S101
- 38.Chang KW, Lin SJ, Hsueh C, et al. Menetrier's disease associated With cytomegalevirus in a child. Acta Pediatr Taiwan 2000;41:339
- 39.Laine L, Ahnen D, Mclain C, et al. Potential gastrointestinal effect of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:651
- 40.Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A, et al. Extradigestive manifestations of helicobacter pylori gastric infection. Gut 1999;45:19
- 41.Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, et al: Seroprevalence and ethnic differences in Helicobacter pylori infection among adults in the United States. J Infect Dis 2000;181:1359
- 42.Turhep Çalışması (Türkiye Helicobacter pylori araştırma gurubu): Yayınlanmamış veriler.
- 43.Malaty HM, Graham DY: Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. Gut 1994;35:742
- 44.Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al: Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life. Lancet 1992;339:896
- 45.Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T: Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults. JAMA 1999;282:2240

- 46.Dore MP, Osato MS, Malaty HM, et al: Characterization of a culture method to recover *Helicobacter pylori* from the feces of infected patients. *Helicobacter* 2000;5:165
- 47.Mapstone NP, Lynch DA, Lewis FA, et al: PCR identification of *Helicobacter pylori* in faeces from gastritis patients [letter]. *Lancet* 1993;341:447
- 48.Krajden S, Fuksa M, Anderson J, et al: Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1989;27:1397
- 49.Nguyen AM, Engstrand L, Genta RM, et al: Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993;31:783
- 50.Axon AT: Review article: Is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:585
- 51.Mitchell HM, Lee A, Carrick J: Increased incidence of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologists: Further evidence to support person-to-person transmission of *C. pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:396
- 52.Braden B, Duan LP, Caspary WF, et al: Endoscopy is not a risk factor for *Helicobacter pylori* infection-but medical practice is. *Gastrointest Endosc* 1997;46:305
- 53.McCathey SN, Shomer NH, Schrenzel MD, et al: Colonization and tissue tropism of *Helicobacter pylori* and a novel urease-negative *Helicobacter* species in ICR mice are independent of route of exposure. *Helicobacter* 1999;4:249
- 54.Leung WK, Siu KL, Kwok CK, et al: Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2881
- 55.Itoh T, Yanagawa Y, Shingaki M, et al: Isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa and characterization of the isolates. *Microbiol Immunol* 1987;31:603
- 56.Moran AP: The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(Suppl 1):39
- 57.Yamaoka Y, Kodama T, Kita M, et al: Relationship of *vacA* genotypes of *Helicobacter pylori* to *cagA* status, cytotoxin production, and clinical outcome. *Helicobacter* 1998;3:241
- 58.van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, et al: Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998;115:58
- 59.Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY: A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (*oipA*) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:7533
- 60.Graham DY, Alpert LC, Smith JL, et al: Iatrogenic *Campylobacter pylori* infection is a cause of epidemic achlorhydria. *Am J Gastroenterol* 1988;83:974
- 61.Ramsey EJ, Carey KV, Peterson WL, et al: Epidemic gastritis with hypochlorhydria. *Gastroenterology* 1979;76:1449

- 62.Kumagai T, Malaty HM, Graham DY, et al: Acquisition versus loss of *Helicobacter pylori* infection in Japan: Results from an 8-year birth cohort study. *J Infect Dis* 1998;178:717
- 63.Malaty HM, El Kasabany A, Graham DY, et al: Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: A follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002;359:931
- 64.Ota H, Genta RM: Morphological characterization of the gastric mucosa during infection with *H. pylori*. In Ernst P, Michetti P, Smith PD (eds): *The Immunobiology of H. pylori from Pathogenesis to Prevention*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, p 15.
- 65.Crabtree JE: Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(Suppl 1):29
- 66.Yamaoka Y, Kikuchi S, El Zimaity HM, et al: Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology* 2002;123:414
- 67.Graham DY, McGuigan JE: Interactions between gastrin, gastric secretion, and *Helicobacter pylori* in health and disease. In Tache Y (ed): *Gut-Brain Peptides in the New Millennium*. Los Angeles, Cure Foundation, 2002, p 83.
- 68.Tarnasky PR, Kovacs TO, Sytnik B, et al: Asymptomatic *H. pylori* infection impairs pH inhibition of gastrin and acid secretion during second hour of peptone meal stimulation. *Dig Dis Sci* 1993;38:1681
- 69.Barabino A: *Helicobacter pylori*-related iron deficiency anemia: A review. *Helicobacter* 2002;7:71
- 70.Veneri D, Franchini M, Gottardi M, et al: Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2002;87:1177
- 71.Hashino S, Mori A, Suzuki S, et al: Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int J Hematol* 2003;77:188
- 72.Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al: Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;124:91
- 73.Laine L, Cohen H, Sloane R, et al: Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal volunteers. *Gastrointest Endosc* 1995;42:420
- 74.Kekki M, Villako K, Tamm A, et al: Dynamics of antral and fundal gastritis in an Estonian rural population sample. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:321

- 75.Villako K, Kekki M, Tamm A, et al: Development and progression of chronic gastritis in the antrum and body mucosa: Results of long-term follow-up examinations. *Ann Clin Res* 1986;18:121
- 76.El-Zimaity HM, Ota H, Graham DY, et al: Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma. *Cancer* 2002;94:1428
- 77.Kekki M, Sipponen P, Siurala M: Progression of antral and body gastritis in patients with active and healed duodenal ulcer and duodenitis. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:382
- 78.Jonsson KA, Strom M, Bodemar G, et al: Histologic changes in the gastroduodenal mucosa after long-term medical treatment with cimetidine or parietal cell vagotomy in patients with juxta pyloric ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:433
- 79.Kekki M, Sipponen P, Siurala M, et al: Peptic ulcer and chronic gastritis: Their relation to age and sex, and to location of ulcer and gastritis. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:217
- 80.Maaroos HI, Salupere V, Uibo R, et al: Seven-year follow-up study of chronic gastritis in gastric ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:198
- 81.Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al: Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1401
- 82.Kuipers EJ, Lee A, Klinkenberg-Knol EC, et al: Review article: The development of atrophic gastritis-*Helicobacter pylori* and the effects of acid suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:331
- 83.Mardh S, Song YH: Characterization of antigenic structures in auto-immune atrophic gastritis with pernicious anaemia. The parietal cell H, K-ATPase and the chief cell pepsinogen are the two major antigens. *Acta Physiol Scand* 1989;136:581
- 84.Annibale B, Marignani M, Azzoni C, et al: Atrophic body gastritis: Distinct features associated with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1997;2:57
- 85.Karttunen TJ, Genta RM, Yoffe B, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in Paraffin-embedded gastric biopsy specimens by in situ hybridization. *Am J Clin Pathol* 1996;106:305
- 86.Tee W, Fairley S, Smallwood R, et al. Comparative evaluation of three selective media and a nonselective medium for the culture of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies. *J Clin Microbiol.* 1991 Nov;29(11):2587-9
- 87.Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ, et al. Rapid urease test in the management of *Campylobacter pyloridis*-associated gastritis. *Am J Gastroenterol.* 1987 Mar;82(3):200-10

- 88.Lee N, Lee TT, Fang KM. Assessment of four rapid urease test systems for detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1994 Feb;18(2):69-74
- 89.Marshall BJ, McGeachie DB, Francis GJ, Utley PJ. Pyloric campylobacter serology. *Lancet*. 1984 Aug 4;2(8397):281
- 90.Chey WD, Murthy U, Shaw S, et al. A comparison of three fingerstick, whole blood antibody tests for *Helicobacter pylori* infection: a United States, multicenter trial. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jun;94(6):1512-6
- 91.Talley NJ, Lambert JR, Howell S, et al. An evaluation of whole blood testing for *Helicobacter pylori* in general practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998 Jul;12(7):641-5
- 92.Cutler AF, Prasad VM: Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication. *Am J Gastroenterol* 1996;91:85
- 93.Graham DY, Qureshi WA: Markers of infection. In Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL (eds): *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington, DC, ASM Press, 2001, p 499.
- 94.Makristathis A, Pasching E, Schutze K, et al: Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1998;36:2772
- 95.Bazzoli F, Cecchini L, Corvaglia L, et al. Validation of the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2000 Mar;95(3):646-50
- 96.Chiba N, Veldhuyzen Van Zanten SJ. ¹³C-Urea breath tests are the noninvasive method of choice for *Helicobacter pylori* detection. *Can J Gastroenterol*. 1999 Oct;13(8):681-3
- 97.Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al: Studies regarding the mechanism of false negative urea ¹³C breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1005
- 98.Broutet N, Tchamgoue S, Pereira E, et al: Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy-results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:99
- 99.Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, et al: Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1716
- 100.Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, et al: Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: A meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2002;31:128
101. Houben MH, Van Der Beek D, Hensen EF, et al: A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy-the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1047

102. Peterson WL, Graham DY, Marshall B, et al: Clarithromycin[®] as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1860
103. Liu W, Lu B, Xiao S, et al. Clarithromycin combined short-term triple therapies for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Chin J Intern Med*, 1996;35:803-806
104. Glupczynski Y. Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*: a global overview. *Acta Gastroenterol Belg* 1998;61:357-66.
105. Simsek H, Balaban YH, Gunes DD, et al. Alarming clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Turkish population. *Helicobacter*. 2005 Aug;10(4):360-1
106. Leung WK, Graham DY: Rescue therapy for *Helicobacter pylori*. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002;5:133
107. Tankovic J, Lascols C, Sculo Q, et al: Single and double mutations in *gyrA* but not in *gyrB* are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3942
108. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, et al: Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1149
109. Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, et al: Meta-analysis: Comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:647
110. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, et al: Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection-a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:857
111. Fakheri H, Malekzadeh R, Merat S, et al: Clarithromycin vs. furazolidone in quadruple therapy regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* in a population with a high metronidazole resistance rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:411
112. Perri F, Festa V, Clemente R, et al: Rifabutin-based "rescue therapy" for *Helicobacter pylori* infected patients after failure of standard regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:311
113. Perri F, Festa V, Merla A, et al: Randomized study of different "second-line" therapies for *Helicobacter pylori* infection after failure of the standard "Maastricht triple therapy". *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:815
114. Miehlik S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, et al: A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and Clarithromycin. 2003;*Helicobacter* 8:310

- 115.Hassan C, De Francisco V, Zullo A, et al: Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: Improving the cost of pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:641
- 116.De Francisco V, Faleo D, Panella C, et al: Sequential eradicating therapy: A treatment that does not discriminate *Helicobacter pylori* strains in patients with nonulcer dyspepsia? *Am J Gastroenterol* 2002;97:2686
- 117.Hong J, Elgart M: Gastrointestinal complications of dermatomal herpes zoster successfully treated with famciclovir[®] and lactulose[®]. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:279
- 118.Ikeda K,Kumashiro R, Kifune T. Nine cases of acute gastric anisakiasis. *Gastrointest Endosc* 1989 ;35:304
- 119.Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al: Isolated granulomatous gastritis successfully treated by *Helicobacter pylori* eradication: A possible association between granulomatous gastritis and *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2003;38:371
- 120.Koyama S, Nagashima F: Idiopathic granulomatous gastritis with multiple aphthoid ulcers. *Intern Med* 2003;42:691
- 121.Bigotti G, Coli A, Magistrelli P, et al: Gastric adenocarcinoma associated with granulomatous gastritis. Case report and review of the literature. *Tumori* 2002;88:163
- 122.Misra RC, Agarwal SK, Prakash P, Saha MM, Gupta PS. Gastric tuberculosis. *Endoscopy*. 1982 Nov;14(6):235-7
- 123.Tromba JL, Inglese R, Rieders B, Todaro R. Primary gastric tuberculosis presenting as pyloric outlet obstruction. *Am J Gastroenterol*. 1991 Dec;86(12):1820-2
- 124.Hartman F. Diseases resulting from a failure of self-recognition and self-induced decay of tissues. *Klin Wochenschr* 1969;47:581
- 125.Sanguino JC, Rodrigues B, Baptista A, et al. Focal lesion of African histoplasmosis presenting as a malignant gastric ulcer. *Hepatogastroenterology*. 1996 May-Jun;43(9):771-5
- 126.Oren R, Harats N, Polak A, et al: Granulomatous colitis 10 years after presentation with isolated Crohn's gastritis. *Am J Gastroenterol* 1989;84:449
- 127.Tremaine WJ: Gastroduodenal Crohn's disease: Medical management. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:127
- 128.Grübel P, Choi Y, Schneider D, et al: Severe isolated Crohn's-like disease of the gastroduodenal tract. *Dig Dis Sci* 2003;48:1360
- 129.Cohen J: Surgical treatment of recalcitrant radiation-induced gastric erosions. *Head Neck* 2000;22:303

- 130.Laine L, Bentley E, Chandrasoma P, et al: Effect of oral iron therapy on the upper gastrointestinal tract: A prospective evaluation. *Dig Dis Sci* 1988;33:172
- 131.Moore J, Alsop W, Freston J, et al: The effect of oral potassium chloride[®] on upper gastrointestinal mucosa in healthy subjects: Healing of lesions despite continuing treatment. *Gastrointest Endosc* 1986;32:210
- 132.Das T, Susheela A, Gupta I, et al: Toxic effects of chronic fluoride ingestion on the upper gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:194
- 133.Dargan PI, Giles LJ, Wallace CI, et al: Case report: Severe mercuric sulphate poisoning treated with 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate and haemodiafiltration. *Crit Care* 2003;7:R1
- 134.Parl F, Lev R, Thomas E, et al: Histologic and morphometric study of chronic gastritis in alcoholic patients. *Hum Pathol* 1979;10:45
- 135.Uppal R, Lateef S, Korsten M, et al: Chronic alcoholic gastritis: Roles of alcohol and *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1991;151:760
- 136.Borch K, Jansson L, Sjodahl R, et al: Haemorrhagic gastritis. Incidence, etiological factors, and prognosis. *Acta Chir Scand* 1987;154:211
- 137.Bernstein DE, Phillips RS. Portal hypertensive gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1996 Oct;6(4):697-708
- 138.Thuluvath PJ, Yoo HY: Portal hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2973
- 139.Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology*. 2000 Jul;119(1):181-7
- 140.Auroux J, Lamarque D, Roudot-Thoraval F, et al: Gastroduodenal ulcer and erosions are related to portal hypertensive gastropathy and recent alcohol intake in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2003;48:1118
- 141.Lin WJ, Lee FY, Lin HC, et al. Snake skin pattern gastropathy in cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991 Mar-Apr;6(2):145-9
- 142.Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, Pagliaro L, Burroughs AK, Santambrogio R, Rossi A. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, *J Hepatol*. 1994 Sep;21(3):461-7
- 143.Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist DA, et al. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2000 May;118(5):905-11.
- 144.Madura JA: Primary bile reflux gastritis: Diagnosis and surgical treatment. *Am J Surg* 2003;186:269

- 145.Hermans D, Sokal EM, Collard JM, et al: Primary duodenogastric reflux in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2003;162:598
- 146.Cichoz-Lach H, Slomka M, Celinski K, et al: Level of serum cytokines in biliary gastritis and erosive gastritis with *Helicobacter pylori* coinfection. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska* 2001;56:271
- 147.Fukuhara K, Osugi H, Takada N, et al: Quantitative determinations of duodenogastric reflux, prevalence of *Helicobacter pylori* infection, and concentrations of interleukin-8. *World J Surg* 2003;27:567
- 148.Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology*. 2000 Aug;119(2):521-35
- 149.Dixon MF. The components of gastritis: Histology and Pathogenesis. In: Garam DY, Genta RM, Dixon MF, eds. *Gastritis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:51
- 150.Nakamura M, Haruma K, Kamada T, et al: Duodenogastric reflux is associated with antral metaplastic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2001;53:53
- 151.Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, et al: Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: Further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut* 2001;49:359
- 152.Laine L, Weinstein WM. Subepithelial hemorrhages and erosions of human stomach. *Dig Dis Sci*. 1988 Apr;33(4):490-503
- 153.Laine L, Marin-Sorensen M, Weinstein WM. *Campylobacter pylori* in alcoholic hemorrhagic "gastritis". *Dig Dis Sci*. 1989 May;34(5):677-80
- 154.Laine L, Weinstein WM. Histology of alcoholic hemorrhagic "gastritis": a prospective evaluation. *Gastroenterology*. 1988 Jun;94(6):1254-62
- 155.Hoffer V, Finkelstein Y, Balter J, et al: Ganciclovir treatment in Menetrier's disease. *Acta Paediatr* 2003;92:983
- 156.Di Vita G, Patti R, Aragona F, et al: Resolution of Menetrier's disease after *Helicobacter pylori* eradicating therapy. *Dig Dis* 2001;19:179
- 157.Burdick J, Chung E, Tanner G, et al: Treatment of Ménétrier's disease with a monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor. *N Engl J Med* 2000;344:1697
- 158.Bujanover Y, Reif S, Yahav J. *Helicobacter pylori* and peptic disease in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:213-34
- 159.Luzza F, Contaldo A, Imeneo M, et al. Testing for serum IgG antibodies to *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated protein detects children with higher grades of gastric inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:302-7

- 160.Vandenplas Y, Blecker U, Devreker T, et al. Contribution of the ¹³C-urea breath test to the detection of *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Pediatrics* 1992;90:608–11
- 161.Mitchell HM, Bohane TD, Tobias V, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: potential clues to pathogenesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:120–5
- 162.Elitsur Y, Raghuverra A, Sadat T, et al. Is gastric nodularity a sign for gastric inflammation associated with *Helicobacter pylori* infection in children? *J Clin Gastroenterol* 2000;30:286–8
- 163.Bahu Mda G, da Silveira TR, Maguilnick I, Ulbrich-Kulczynski J. Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with *Helicobacter pylori*. : *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Feb;36(2):217-22
- 164.De Giacomo C, Fiocca R, Villani L, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis: clinical, serological, and histologic correlations in children treated with amoxicillin and colloidal bismuth subcitrate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:310–6
- 165.Loffeld RJ. Diagnostic value of endoscopic signs of gastritis: with special emphasis to nodular antritis. *Neth J Med* 1999;54:95–100
- 166.Sbeih F, Abdullah A, Sullivan S, Merenkov Z: Antral nodularity, gastric lymphoid hyperplasia, and *Helicobacter pylori* in adults. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:227–230
- 167.Ming-Jen Chen, Tsang-En Wang, Wen-Hsiung Chang et al. Nodular gastritis: an endoscopic indicator of *Helicobacter Pylori* infection.*Dig Dis Sci*. 2007 Oct;52(10):2662-6
- 168.Genta RM, Hamner HW, Graham DY: Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993;24:577–583
- 169.Stolte M, Eidt S: Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*? *J Clin Pathol* 1989;42:1269–1271
- 170.Harris PR, Godoy A, Arenillas S, et al. CagA antibodies as a marker of virulence in Chilean patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:596–602
- 171.Maeda S, Ogura K, Yoshida H, et al. Major virulence factors, Vac A and CagA are commonly positive in *H. Pylori* isolates in Japan. *Gut* 1998;42:338–43
- 172.Cover TL, Glupczynski Y, Lage AP, et al. Serologic detection of infection with CagA (+) *Helicobacter pylori* strains. *J Clin Microbiol* 1995;33:1496–500
- 173.Parsonnet J, Friedman GD, Drentreich N, et al. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297–301

- 174.Parsonnet J, Replogle M, Yang S, et al. Seroprevalence of CagA-positive strains among *Helicobacter pylori* infected, healthy young adults. *J Infect Dis* 1997;175:1240–2
- 175.Luzza F, Pensabene L, Imeneo M, et al. Antral nodularity and positive CagA serology are distinct and relevant markers of severe gastric inflammation in children with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2002 Feb;7(1):46-52
- 176.Koh H, Noh TW, Baek SY, et al. Nodular gastritis and pathologic findings in children and young adults with *Helicobacter pylori* infection. *Yonsei Med J*. 2007 Apr 30;48(2):240-6
- 177.Hassall E, Dimmick JE: Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig Dis Sci* 36:417–423, 1991
- 178.Mahony MJ, Wyatt JI, Littlewood JM: Management and response to treatment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Arch Dis Child* 1992;67:940–943
- 179.Haruma K, Komoto K, Kamada T, et al: *Helicobacter pylori* infection is a major risk factor for gastric carcinoma in young patients. *Scand J Gastroenterol* 35:255–259, 2000
- 180.Komoto K, Haruma K, Kamada T, et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric neoplasia: Correlations with histological gastritis and tumor histology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1271–1276