

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



**SERUM KATELİSİDİN'İN HELİKOBAKTER PİLORİ
DURUMUNA GÖRE MİDE KORREA KASKADI
PREMALİGN LEZYONLARININ AYRIMINDA
BİYOMARKER OLARAK ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

FEYZA YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Güray Can

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Müjgan Gürler

BOLU, NİSAN - 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Feyza YILMAZ tarafından hazırlanan “**SERUM KATELİSİDİN’İN HELİKOBAKTER PİLORİ DURUMUNA GÖRE MİDE KORREA KASKADI PREMALİGN LEZYONLARININ AYRIMINDA BİYOMARKER OLARAK ETKİSİ**” adlı tez çalışması İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

28/04/2022

Jüri Üyeleri

Üye
Doç. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye
Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye
Doç. Dr. Attila ÖNMEZ
Düzce Üniversitesi

İmza

.....

.....

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

.....
FEYZA YILMAZ

ÖZET

**SERUM KATELİSİDİN'İN HELİKOBAKTER PİLORİ DURUMUNA
GÖRE MİDE KORREA KASKADI PREMALİGN LEZYONLARININ
AYRIMINDA BİYOMARKER OLARAK ETKİSİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ
FEYZA YILMAZ
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. GÜRAY CAN)
(İKİNCİ DANIŞMAN: DR. ÖGR. ÜYESİ MÜJGAN GÜRLER)
BOLU, NİSAN - 2022
V + 77**

Giriş: Helikobakter pilori sebep olduğu hastalıklar dikkate alındığında önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Mide kanserine kadar ilerleyebilen prekanseröz lezyonlara sebep olmaktadır. Son yıllarda Helikobakter pilori tanı ve takibinde kullanılabilecek biyokimyasal belirteç arayışı birçok çalışmaya konu olmuştur. Katelisisidin, iki lösin kalıntısı ile otuz yedi amino asit kalıntısından oluşan ve çoğunlukla epitel hücrelerinde ve nötrofillerde bulunan bir C-terminal olgun antimikrobiyal peptittir. Antimikrobiyal peptitlerin önemli bir grubu olan ve aynı zamanda konak savunma peptitleri olarak da adlandırılan katelisisidin doğal geniş spektrumlu antibiyotik olarak hizmet eder, konakçı savunmasını ve bağışıklığını düzenlemede temel rol oynar. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda katelisisidinin antiinflamatuvar etkileri ortaya konulmuştur. Çalışmamızda serum katelisisidinin Helikobakter pilori durumuna göre mide Korrea Kaskadı premalign lezyonlarının ayırımında biyomarker olarak etkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Çalışmamıza 18-80 yaş aralığında, 34 Helikobakter pilori pozitif hasta ve 44 Helikobakter pilori negatif kontrol grubu dahil edildi. Helikobakter pilori grupları kendi içerisinde Korrea Kaskadı durumuna göre kronik inflamasyon, gastrik atrofi ve intestinal metaplazi olacak şekilde gruplandırılarak toplamda altı grup elde edildi. Kalp yetmezliği, malignite öyküsü, akut enfeksiyon öyküsü, kronik karaciğer hastalığı, gebelik durumu, son 6 ay içinde akut koroner sendrom öyküsü, son dönem böbrek yetmezliği, hipertiroidizm olan hastalar dahil edilmedi. Diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olanlar gruplar arası eşit dağılacak şekilde seçildi. Uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı, son iki hafta içinde proton pompa inhibitörü, H2 reseptör blokörü veya antibiyotik kullanımı olan ve Helikobakter pilori eradikasyon tedavisi almakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta ve kontrol grubunda demografik, klinik ve biyokimyasal parametreler kaydedildi. Serum katelisisidin düzeyi ölçülerek, gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Serum katelisisidin düzeyleri Helikobakter pilori pozitif intestinal metaplazi olan grupta, Helikobakter pilori pozitif kronik inflamasyon grubuna göre ve Helikobakter pilori negatif intestinal metaplazi olan grupta, Helikobakter pilori pozitif kronik inflamasyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu

(sırasıyla $p=0.012$, $p=0.004$). Helikobakter pilori pozitif grupta, serum katelisinin düzeyi ile eozinofil ve CRP değerleri arasında pozitif yönde korrelasyon; Helikobakter pilori negatif grupta, serum katelisinin düzeyleri ile total kolesterol ve LDL düzeyleri arasında pozitif yönde korrelasyon saptandı. Helikobakter pilori durumuna bakılmaksızın Korrea Kaskadı'na göre tüm gruplarda serum katelisinin düzeyi ile korrelasyon değerlendirildiğinde, kronik inflamasyon grubunda LDH ile negatif yönde ve sodyum düzeyi ile pozitif yönde, atrofi grubunda LDL düzeyi ile pozitif yönde, intestinal metaplazi grubunda ALP ve sedimantasyon hızı düzeyleri ile pozitif yönde korrelasyon saptandı. Helikobakter pilori durumu ve Korrea Kaskadı beraber ele alınarak 6 grup olarak değerlendirme yapıldığında; Helikobakter pilori pozitif kronik inflamasyon grubunda serum katelisinin düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında pozitif yönde, Helikobakter pilori pozitif atrofi grubunda serum fosfor düzeyi ile negatif yönde, Helikobakter pilori negatif kronik inflamasyon grubunda trigliserid düzeyleri ile pozitif yönde, Helikobakter pilori negatif atrofi grubunda LDL ile pozitif yönde, Helikobakter pilori negatif intestinal metaplazi grubunda ALP, sedimantasyon hızı, total kolesterol, LDL düzeyleri ile pozitif yönde, total bilirubin, direkt bilirubin ile negatif yönde korrelasyon saptandı. Serum katelisinin düzeyinin intestinal metaplaziyi ayırt etmede etkili bir faktör olduğunu bulundu. ROC analizinde genel doğruluk oranı 0.664 (%95 CI:0.545-0.784, $p=0.013$) olarak hesaplandı. Serum katelisinin için optimum kestirim değeri 10.93 ng/ml olarak belirlendi (duyarlılık=%66.7, özgüllük=%63.9).

Tartışma: Yaptığımız çalışmada intestinal metaplazi olan hastalarda serum katelisinin düzeyleri kronik inflamasyon grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Katelisinin antiinflamatuvar özelliği göz önünde bulundurulursa mide Korrea Kaskadı premalign lezyonlarının ayırımında biyomarker olarak etkili olabileceği düşünülebilir. Hasta sayımızın yetersiz olması nedeniyle bu konuda daha çok sayıda katılımcı ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Sonuç: Sonuç olarak serum katelisinin düzeyleri mide prekanseröz lezyonlarını ayırt etmede potansiyel bir biyomarker olabilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Helikobakter Piloni, Katelisinin, Korrea Kaskadı, Premalign Lezyonlar

ABSTRACT

POTENTIAL BIOMARKER EFFECT OF SERUM CATHELISIDIN IN THE DISTINGUISH OF PREALIGNMENT LESIONS OF THE GASTRIC CORREA CASCADE ACCORDING TO THE CONDITION OF HELICOBACTER PYLORI

THESIS IN MEDICINE

FEYZA YILMAZ

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. GÜRAY CAN)

(CO-SUPERVISOR: LECTURER DR. MÜJGAN GÜRLER)

BOLU, APRIL 2022

Vii+75

Introduction and objective: Helicobacter pylori is an important health problem when considering the diseases it causes. It causes precancerous lesions that can progress to gastric cancer. In recent years, the search for biochemical markers that can be used in the diagnosis and follow-up of Helicobacter pylori has been the subject of many studies. Cathelicidin is a C-terminal mature antimicrobial peptide consisting of two leucine residues and thirty-seven amino acid residues, mostly found in epithelial cells and neutrophils. Cathelicidin, an important group of antimicrobial peptides, also called host defense peptides, serves as natural broad-spectrum antibiotic and plays essential roles in regulating host defense and immunity. Anti-inflammatory effects of cathelicidin have been demonstrated in in-vivo and in-vitro studies. In our study, we aimed to investigate whether serum cathelicidin has an effect as a biomarker in the differentiation of premalignant lesions of the gastric Correa Cascade according to Helicobacter pylori status.

Material and Method: Our study included 34 Helicobacter pylori positive patients and 44 Helicobacter pylori negative control groups aged 18-80 years. Helicobacter pylori groups were grouped as chronic inflammation, gastric atrophy and intestinal metaplasia according to the Correa Cascade status, and a total of six groups were obtained. Patients with heart failure, history of malignancy, history of acute infection, chronic liver disease, pregnancy status, history of acute coronary syndrome in the last 6 months, end-stage renal disease, and hyperthyroidism were not included. Patients with diabetes mellitus, hypertension and coronary artery disease were selected to be equally distributed between the groups. Patients with long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, H2 receptor blockers or antibiotics in the last two weeks, and those receiving Helicobacter pylori eradication therapy were not included in the study. Demographic, clinical and biochemical parameters were recorded in the patient and control groups. Serum cathelicidin level was measured and statistically compared between groups.

Findings: Serum cathelicidin level was measured and statistically compared between

groups. Serum cathelicidin levels were found to be statistically significantly higher in the *Helicobacter pylori* positive intestinal metaplasia group compared to *Helicobacter pylori* positive chronic inflammation and in the *Helicobacter pylori* negative intestinal metaplasia group compared to *Helicobacter pylori* positive chronic inflammation ($p=0.012$, $p=0.004$, respectively). Positive correlation between serum cathelicidin levels and eosinophil and CRP values in *Helicobacter pylori* positive group was found. We found a positive correlation between serum cathelicidin levels and total cholesterol and LDL levels in the *Helicobacter pylori* negative group. When all groups were evaluated according to the Correa Cascade, regardless of *Helicobacter pylori* status, we found a negative correlation with serum cathelicidin levels with LDH in the chronic inflammation group and positive with sodium level, positively with LDL levels in the atrophy group, and positively with ALP and sedimentation rate levels in the intestinal metaplasia group. When *Helicobacter pylori* status and Correa Cascade are considered together and evaluated as 6 groups; serum cathelicidin levels were positively correlated with CRP levels in the *Helicobacter pylori* positive chronic inflammation group, negative with serum phosphorus level in the *Helicobacter pylori* positive atrophy group, positive with the triglyceride levels in the *Helicobacter pylori* negative chronic inflammation group, positive with LDL in the *Helicobacter pylori* negative atrophy group. In the group of *Helicobacter pylori* negative intestinal metaplasia, ALP, sedimentation rate, total cholesterol and LDL levels were positively, total bilirubin and direct bilirubin were negatively correlated with serum cathelicidin level. We found that the cathelicidin is an effective factor in differentiating intestinal metaplasia from other lesions. The overall accuracy of the ROC curve was calculated as 0.664 (95% CI:0.545-0.784, $p=0.013$). The optimum cut-off value for cathelicidin was determined as 10.93 ng/ml (sensitivity=66.7%, specificity=63.9%).

Discussion: In our study, serum cathelicidin levels were found to be significantly higher in patients with intestinal metaplasia compared to the chronic inflammation group. Considering the anti-inflammatory properties of cathelicidin, it can be thought that it may be effective as a biomarker in the differentiation of premalignant lesions of the gastric choroaea cascade.. Due to the insufficient number of our patients, we believe that prospective studies with more participants are needed on this subject.

Conclusion: We have considered that serum cathelicidin levels can be used as a biomarker to differentiate gastric precancerous lesions.

KEYWORDS: *Helicobacter Pylori*, Cathelicidin, Correa Cascade, Premalignment Lesions

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	xiv
TEŞEKKÜR.....	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Helikobakter pilori Tarihçesi.....	3
2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.3 Patogenezi.....	4
2.3.1 Asitten Kaçışta Rol Alan Virülans Faktörleri.....	4
2.3.2 Epitelyal Kolonizasyonda Rolü Olan Virülans Faktörler: Dış Membran Proteinleri.....	6
2.3.3 Mide Epitel Hücre Patojenitesi ile İlişkili Virülans Faktörler.....	8
2.3.4 Enfeksiyona Konakçı Yanıtı.....	10
2.4 Helikobakter pilori ile İlişkili Hastalıklar.....	11
2.4.1 Dispepsi.....	11
2.4.2 Gastrit.....	12
2.4.3 Mide Kanseri.....	12
2.4.4 Kolorektal Kanserler.....	13
2.4.5 Lenfomalar.....	13
2.4.6 Demir Eksikliği Anemisi.....	14
2.4.7 İdiyopatik Trombositopenik Purpura.....	14
2.4.8 Cilt Hastalıkları.....	14

2.4.9 İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus.....	15
2.5 Helikobakter pilori Tanı Testleri.....	15
2.5.1 İnvaziv Testler.....	15
2.5.2 Noninvaziv Testler.....	17
2.6 Helikobakter pilori Tedavisi.....	19
2.6.1 Klasik Tedavi.....	19
2.6.2 Bizmut Bazlı Dörtlü Tedavi.....	19
2.6.3 Sekansiyel Tedavi.....	20
2.6.4 Bizmutsuz Dörtlü Tedavi.....	20
2.6.6 Levofloksasin Bazlı Tedavi.....	21
2.6.7 Probiyotikler.....	21
2.7 Korrea Kaskadı.....	22
2.7.1 Atrofik Gastrit.....	22
2.7.2 İntestinal Metaplazi.....	23
2.7.3 Displazi.....	24
2.7.4 Gastrik Kanserler.....	28
2.8 Biyobelirteç Olarak Katelisin.....	31
2.8.1 Katelisin Nedir?.....	31
2.8.2 Katelisinlerin Biyolojik Rolü.....	33
2.8.3 Vitamin D'ye Bağlı İndüklenen Katelisinin Etkileri.....	37
2.8.4. Katelisin ile İlişkili Hastalıklar.....	41
2.8.5 Tedavi Hedefi Olarak Katelisin.....	42
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı.....	43
3.2 Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri.....	43
3.3. İstatistiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR.....	47
4.1. Helikobakter pilori Pozitif Grup ile Kontrol Grubun Klinik Verilerinin Karşılaştırılması.....	47
4.2. Korrea Kaskadı ve Helikobakter pilori Durumuna Göre Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması.....	49
4.3. Korrea Kaskadı ve Helikobakter pilori Durumuna Göre Serum Katelisin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	49
4.4. Serum Katelisin Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler ile İlişkili Korrelasyonu.....	53

4.5. Korrea Kaskadı Gruplarını Belirlemede Katelisinin Düzeylerinin Regresyon Analizi.....	57
4.6. Serum Katelisinin Korrea Kaskadı Lezyonlarını Belirlemedeki Etkisi.....	58
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
KAYNAKLAR.....	70



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. İnvaziv testler.....	17
Tablo 2.2. Noninvaziv testler.....	17
Tablo 4.1. Helikobakter pilori grubunun ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı	47
Tablo 4.2. Helikobakter pilori grubu ve kontrol grubunun sigara ve alkol kullanım verileri	48
Tablo 4.3. Korrea Kaskadı gruplarının ek hastalık dağılımı	48
Tablo 4.4. Korrea Kaskadı gruplarının ilaç dağılımı.....	48
Tablo 4.5. Helikobakter pilori pozitif grup ile kontrol grubunun biyokimyasal verileri	50
Tablo 4.6. Helikobakter pilori pozitif grup ile kontrol grubunun serum katelisinin düzeyleri	52
Tablo 4.7. Korrea Kaskadı'na göre serum katelisinin düzeyleri	52
Tablo 4.8. Serum katelisinin düzeylerinin Helikobakter pilori durumuna göre biyokimyasal verilerle korrelasyonu.....	54
Tablo 4.9. Serum katelisinin düzeylerinin premalign lezyonlara göre biyokimyasal verilerle ikili korrelasyonu	55
Tablo 4.10. Serum katelisinin düzeylerinin Helikobakter pilori durumu ve Korrea Kaskadına göre biyokimyasal verilerle korrelasyonu.....	56
Tablo 4.11. Katelisinin Korrea Kaskadı lezyonları açısından lojistik regresyon analizi.....	58

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Helikobakter pilori yapısı.....	6
Şekil 2.2. Helikobakter pilori dış membran proteinleri.....	8
Şekil 2.3. Mide epitel hücresi ile ilişkili virülans faktörler.....	9
Şekil 2.4. Korrea Kaskadı.....	23
Şekil 2.5. Katelisidinin immünmodülatör işlevi.....	33
Şekil 2.6. D vitamini kaynaklı otofajide yer alan düzenleyici mekanizmalar.....	40
Şekil 4.1. Helikobakter pilori durumu ve Korrea Kaskadı'na göre serum katelisidin düzeyleri.....	52
Şekil 4.2. Korrea Kaskadı gruplarına göre serum katelisidin düzeyleri.....	53
Şekil 4.3. Katelisidinin intestinal metaplazi tanısını ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi.....	58

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AG	: Atrofik Gastrit
ALB	: Albümin
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AIF	: Apoptoz İndükleyici Faktör
AMP	: Anti Mikrobiyal Peptid
AMPK	: Adenozin Monofosfat ile Aktive Olan Protein Kinaz
ASGE	: Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği
ATR	: Atrofi
Bab A	: Kan Grubu Antijeni Bağlayan Adhezin A
Bax/Bak	: Bcl 2 ilişkili X Protein
BAZ	: Bazofil
Bcl 2	: B Hücreli Lenfoma 2 Geni
BL	: Burkitt Lenfoma
BMP	: Kemik Morfojenik Protein
B12	: Vitamin B12
C	: Karbon
CA	: Karbonhidrat Antijen
Ca 2+	: Kalsiyum
Cag A	: Sitotoksin ilişkili Gen A
Cag-L	: Cag Ligandı
CagPAI	: Sitotoksin ilişkili Gen Patojenite Adası
CEA	: Karsinoembriyjenik Antijen
C-Met	: Tirozin Protein Kinaz met
CRH	: Crohn Hastalığı
CRP	: C Reaktif Protein
CXC-L	: CXC Motif Kemokin Ligandı
CXC-R	: CXC Motif Kemokin Reseptörü
DAMP	: Hasarla ilişkili Moleküler Model Molekülleri
DAT	: Dışkı Antijen Testi
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
D.BİL	: Direk Bilirubin
DDD	: Düşük Dereceli Displazi
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DH	: Dendritik Hücre
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVİT	: Vitamin D
EB	: Transfüzyon Faktörü
EBV	: Epstein Barr Virüs
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü
EndoG	: Endonükleaz G
EOZ	: Eozinofil
Erb-b1/2	: EGFR'ye Bağlanan Protein ½

ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FA	: Folik Asit
FAK	: Fokal Adhezin Kinaz
Fas	: TNF ailesine ait tip 2 transmembran protein
Fas L	: Fas Ligandı
Fe	: Demir
Ferr	: Ferritin
FPR2	: Formil Peptid Reseptör 2
GAPDH	: Gliseraldehit 3 Fosfat Dehidrogenaz
GFR	: Glomerül Filtrasyon Hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GK	: Gastrik Kanser
GPBR	: G Protein Bağlı Reseptör
H2RA	: Hidrojen Reseptör Antagonistleri
HB	: Hemoglobin
HBD2	: β -defensin 2
hCAP 18	: İnsan Katyonik Antimikrobiyal Protein 18
HCT	: Hematokrit
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HDM	: Hücre Dışı Matriks
HIF	: Hipoksi İndükleyici Faktör
HP	: Helikobakter Piloni
HÜT	: Hızlı Üre Testi
IFN	: İnterferon
IFN-γ	: İnterferon Gama
Ig	: İmmünglobulin
IGF1R	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 Reseptör
IL	: İnterlökin
İ.BİL	: İndirek Bilirubin
İBH	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
İM	: İntestinal Metaplazi
İTP	: İdiopatik Trombositopenik Purpura
K	: Potasyum
KAMP	: Katelisidin İlişkili Peptid
KAMPG	: Katelisidin Antimikrobiyal Peptid Geni
kDa	: Kilodalton
KREA	: Kreatinin
KRI	: Kronik İnflamasyon
Leb	: Lewis Kan Grubu
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LKIK	: Ligand Kapılı İyon Kanalı
LPS	: Lipopolisakkarit
LYM	: Lenfosit
MALTOMA	: Mukoza İlişkili Lenfoid Dokunun Ekstranodal Marjinal Bölge B Hücreli Lenfoması
MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Tirozin Kinaz

MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MG	: Magnezyum
MM	: Malign Melanom
MMP	: Matriks Metallo Proteaz
MON	: Monosit
MrgX2	: Mas ile İlişkili Gen 2
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
MSH	: Mezenkimal Stromal Hücre
Mtb	: Mikobakterium Tuberculozis
mTOR	: Rapamisinin mekanik (memeli) Hedefi
MUC5A	: Müsin 5A geni
MUC5B	: Müsin 5B geni
NA	: Sodyum
NEU	: Nötrofil
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NK	: Doğal Öldürücü Hücre
Oip A	: Dış İnflamatuvar Protein A
OMP	: Dış Membran Proteini
OSHK	: Oral Skuamöz Hücreli Karsinom
P	: Fosfor
P2X7	: Pürinerjik Reseptör 7
P2Y11	: Pürinerjik Reseptör 11
PAMP	: Patojenle İlişkili Moleküler Model Molekülleri
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PI3K	: Fosfatidil İnozitol 3 Kinaz
PLT	: Platelet
PMNL	: Poli Morfo Nükleer Lökosit
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
PUMA	: p53 Upregüle Edilmiş Apoptoz Modulatorü
PÜ	: Peptik Ülser
RBC	: Eritrosit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RTK	: Reseptör Tirozin Kinaz
Sab A	: Sialik Asit Bağlayıcı Adhezin A
SH2	: Src Homoloji 2 Alanı
SHK	: Skuamöz Hücreli Karsinom
SHP2	: Src Homoloji Bölgesi İçeren Fosfataz 2
Src	: Src geni tarafından kodlanan reseptör olmayan tirozin kinaz
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
T4SS	: Tip 4 Sekresyon Sistemi
T.BİL	: Total Bilirubin
TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
TG	: Trigliserit
T.KOL	: Total Kolesterol
TLR	: Tall Benzeri Reseptör
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa

TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
Ure A/C	: Üreaz Subünit Alfa Geni
Ure B	: Üreaz Subünit Beta Geni
ÜA	: Ürik Asit
ÜNT	: Üre Nefes Testi
ÜK	: Ülseratif Kolit
Vac A	: Vakuol Oluşturan Toksin A
VDR	: Vitamin D Reseptörü
YDD	: Yüksek Dereceli Displazi
1,25 (OH) D3	: 1,25 Hidroksi Vitamin D
23srRNA	: 23 Svedberg Ribozomal Ribonükleik asit
25 (OH) D3	: 25 Hidroksi Vitamin D



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, örnek aldığım saygıdeğer danışman hocalarım Doç. Dr. Güray Can ve Dr. Öğr. Üyesi Müjgan Gürler'e,

Eğitimime bulundukları katkıdan dolayı başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Muhittin Ertılav olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet Tekçe, Doç. Dr. Gülali Aktaş, Doç. Dr. Nadire Küçüköztaş, Doç. Dr. Tuba Taslamacıoğlu Duman'a, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali Köseklı, Dr. Öğr. Üyesi Murat Taşçı'ya,

Biyokimyasal testlerin çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Özgür Mehmet Yis'e,

Biyoistatistik konusundaki bilgilerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Seyit Ali Kayış'a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum canım arkadaşlarım Dr. Aslı Oku Selek, Dr. Elif Açar, Dr. Kamile Kurt, Dr. Zeliha Yılmaz Akin ve tez çalışmamda yardımını esirgemeyen Dr. Buket Büşra İçin'e, bütün sevgili asistan arkadaşlarıma ve kendilerinden çok şey öğrendiğim uzmanlarımıza,

Çok sevdiğim arkadaşlarım Dyt. Merve Açar'a ve Dr. Rabia Kaya'ya,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan bugüne gelmemi sağladıkları ve her zaman yanımda oldukları için canım annem Nurten Yılmaz ve canım babam İbrahim Yılmaz'a,

Her zaman gösterdikleri sevgi ile motivasyumu yüksek tutan sevgili ablalarım Merve Yılmaz ve Sema Kesgin'e ve sevgili kardeşim Mehmet Çağrı Yılmaz'a,

En içten dileklerle teşekkür ederim.

Feyza Yılmaz

Bolu-2022

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helikobakter pilori (HP); mikroaerofilik, spiral şekilli, flagellalı rezervuarı insan midesi olan ve dünya nüfusunun yarısını enfekte eden gram negatif bakteridir. En önemli bulaş yolu kontamine su veya yemeklerden fekal-oral veya oral-oral bulaştır (1). HP enfeksiyonu için risk faktörleri; kalabalık koşullarda yaşamak, temiz su kaynağı olmadan yaşamak, gelişmekte olan bir ülkede yaşamak veya HP enfeksiyonu olan biriyle yaşamak olarak belirtilebilir (2). HP'nin kronik aktif gastrit, gastrik ve duodenal ülser, gastrik adenokarsinom ve kolon kanserine ilerlemede etiyolojik ajan olduğu gösterilmiştir (3). Mide kanseri, dünya çapında yılda 700.000'den fazla ölümle beşinci en yaygın kanser ve erkekler arasında üçüncü, kadınlar arasında ise beşinci en yaygın ölüm nedenidir. Malignite gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha sık görülmektedir (4). HP, gelişmekte olan ülkelerde daha yaygın olmak üzere, dünya nüfusunun yaklaşık yarısını kronik olarak enfekte eden bir bakteridir. Kronik HP enfeksiyonu, distal mide adenokarsinomu için en güçlü risk faktörü olarak kabul edilir (5).

Korrea Kaskadı, kronik atrofik gastritten intestinal metaplaziye, oradan düşük dereceli displazi, yüksek dereceli displazi ve gastrik adenokarsinomaya ilerlemeyi belirtmek için kullanılır. HP bu ilerlemeyi kolaylaştırır (6). Bu nedenle bakteri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından grup-I kanserojen olarak sınıflandırılmıştır (7). Patojenin başarılı bir şekilde eradike edilmesi, HP'nin neden olduğu gastriti iyileştirir ve böylece daha fazla sekel oluşmasını önler (8).

Helikobakter pilori tanısı; biyopsi bazlı invaziv testler ve biyopsi dışı noninvaziv testler kullanılarak konulur. Histoloji, kültür, hızlı üreaz testi ve PCR invaziv testlerdir (9). Histoloji, HP tespiti için altın standart olarak kabul edilmektedir (10). Yine premalign lezyonların gösterilmesinde de tek yöntem endoskopik biyopsidir. HP ve premalign lezyonların belirlenmesinde günümüze kadar yapılan çalışmalarda klinik kullanıma girecek seviyede yeterli anlamlılık düzeyi olan noninvaziv test öne sürülmüş değildir. Noninvaziv testlerden üre nefes testi (ÜNT) yüksek tanısal doğruluğa sahipken, seroloji ve dışkıda antijen testleri daha az doğruluğa sahiptir (11).

Katolisidin; bağışıklık hücrelerinde, intestinal epitel hücrelerinde ve deride eksprese edilen lektin ve defensin gibi antimikrobiyal peptit (AMP) ailesinden bir peptittir. Bağırsak mikrobiyota homeostazını sürdüren en önemli mekanizmalardan biri AMP aracılı düzenlemedir. AMP'ler Paneth hücrelerinde, enterositlerde, bağırsak epitel hücrelerinde ve makrofajlarda üretilir ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı koymak için ve bağırsak lümenindeki patojenik bakterilerin aşırı büyümesini inhibe etmek için doğuştan gelen bağışıklık sisteminin merkezi bir parçasını oluşturur (12). LL37 insanlarda şimdiye kadar tarif edilen ve insan katyonik antimikrobiyal protein 18 (hCAP18) adlı bir öncü olarak sentezlenen tek katelisidindir (13).

LL37'nin; antimikrobiyal bir ajan olarak hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı koruma, bağışıklık hücrelerini modüle ederek veya uyararak bir kemokin olarak işlev görme, yara iyileşmesi, reepitelizasyon ve skarlaşma gibi görevleri vardır (14). LL37, antimikrobiyal fonksiyonlarının yanı sıra, salgılandığı mikro ortama bağlı olarak hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkilerle bir immünomodülatör görevi yapar. Katelisidinin sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, psöriazis gibi romatolojik hastalıklarda, ateroskleroz durumunda ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında antiinflamatuvar etkisi bazı çalışmalarla gösterilmiştir (13, 15).

Katelisidinin HP ve premalign lezyonlarla ilişkisini ortaya koyan yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. HP'nin patogenezi göz önüne alındığında katelisidinin HP'nin sebep olduğu premalign lezyonlarla ilişkisi yeni tanı ve tedavi stratejileri belirlemek için faydalı olabilir. Bu çalışmada yukarıda bahsedildiği gibi kronik inflamasyona sebep olan ve premalign lezyonlarda etkisi olan HP'nin tanısında noninvaziv yöntem olarak katelisidinin kullanılabilirliği araştırılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Helikobakter pilori Tarihçesi

Helikobakteri türü ile ilgili ilk rapor Bizzozero tarafından 1893 yılında Torino'da yapılmıştır. Bizzozero, köpeklerin mide mukozasına ilişkin yaptığı çalışmalarda, mide bezlerinde ve hatta paryetal hücrelerin kanaliküllerinde yaşayan "spiroketler" olduğunu bildirdi. Yine 1940'ta Freedberg ve Baron tarafından rezeke edilen mide örneklerinde bu organizmalardan bahsedilmiştir. İlerleyen yıllarda bu organizmalarla ilgili pek çok çalışma yapıldı.

Warren ve Marshall'ın 1979 ve 1984 yılları arasındaki gözlemleri bu alanda önemli bilgi edinilmesini sağlamıştır. Warren 1979'dan beri mide mukozasında spiral organizmalar bulunan hastaları gözlemlemiştir ve Marshall ile birlikte çeşitli üst gastrointestinal semptomları olan hastalarda organizmaları incelemek için çalışma başlatmış ve iltihaplanma ile organizmalar arasındaki ilişkiyi göstermiştir (16). Marshall ve Warren 2005 yılında bu bakterinin gastrit, peptik ülser ve mide kanseri ile ilişkisini gösterdiği ve bakteriyi izole ettiği için Nobel ödülünü kazanmışlardır (17).

2.2 Epidemiyoloji

Helikobakter pilori enfeksiyonu, esas olarak çocukluk döneminde edinilen kronik bir enfeksiyondur. Gelişmiş ülkelerdeki yaygınlığı, sosyo-ekonomik ve çevresel koşulların düzelmesi ile birlikte azalmıştır. Yetişkinlikte edinim insidansı yılda % 0,5'in altındadır. Gelişmekte olan ülkelerde, erken çocukluk döneminde bile prevalans hala çok yüksektir. HP'nin rezervuarı insan midesidir. Bulaşma büyük oranda insanlar arasında oral-oral veya gastro-oral yolla gerçekleşir. Doğrudan veya çevresel yolla fekal-oral geçiş mümkündür (18).

Çocuklarda ve yetişkinlerde HP enfeksiyonu birkaç yönden farklılık gösterir. Çocuklarda, sigara içmek gibi çevresel faktörlerin, yetişkinlere göre çok daha az oranda hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Yine çocuklarda en sık görülen gastrit formu nodüler gastrit iken, yetişkinlerde atrofik gastrit (AG) ve intestinal metaplazi (İM) daha sık görülür (19).

Dünyada kronik bakteriyel enfeksiyonlar içerisinde en sık görüleni HP'dir (20). Dünya nüfusunun yarıdan fazlası HP ile enfektedir. Enfeksiyon oranı gelişmekte

olan ülkelerde % 70-% 90 ve gelişmiş ülkelerde % 25-% 50 arasında değişmektedir (21).

14.006 rapor taranarak yapılan bir çalışmada 62 ülke içerisinde HP prevalansının en yoğun olduğu bölge Afrika olarak gösterilmiş; Doğu Asya Bölgesi içinde en yüksek prevalansa sahip ülke %77,2 ile Türkiye olarak raporlanmıştır (22).

2.3 Patogenez

Helikobakter pilori'nin patogenezinde; virülans faktörleri , konakçı genetik yatkınlığı ve HP enfeksiyonuna konakçı immün yanıtları rol oynar. İnsan midesinin dirençli ortamında hayatta kalmak için HP'nin çeşitli virülans genlere sahip olması gerekmektedir. HP üreaz ve çoklu kılıflı flagellası ile mide asiditesine dayanacak mekanizmalar ile mide epiteline doğru hareket eder. Dış membran proteini (OMP) ve adhezinler ile mide epiteline kolonize olur. Aynı zamanda mide epitelini doğrudan bozan efektör proteinleri kodlayan virülans genlere sahiptir (19).

Gram negatif bakterinin hücre zarfı lipid çift tabakasından oluşur: iç zar (sitoplazmik zar) ve dış zar. Dış zar kütlelerinin% 50'den fazlası OMP'lerden oluşur. HP genomu çok sayıda OMP'yi kodlar. Fırsatçı bir patojen olan HP mide hastalıklarının gelişimi için efektör protein olarak sititoksin ilişkili gen (CagA) ve vakuol oluşturan sitotoksin (VacA) gibi çeşitli virülans faktörlerini kullanır ve bakteri hücre zarfının yüzeyinde bulunan kan grubu antijen bağlayıcı adezin (BabA), sialik asit bağlayıcı adezin (SabA) ve dış inflamatuvar protein (OipA) gibi dış membran proteinleri ile mide epiteline kolonize olur (21).

2.3.1 Asitten Kaçışta Rol Alan Virülans Faktörleri

Helikobakter pilori'nin optimal pH'ı nötrdür, sıvı ortamda ise optimal pH'ı 8,5'tir yani hafif alkalidir (23).

2.3.1.1 Üreaz

Helikobakter pilori tarafından çok fazla hücre içi üreaz üretilir ve bu toplam bakteriyel protein üretiminin yaklaşık % 10'unu oluşturur. Hücre içi üreaza ek olarak, ayrıca midede bazı bakterilerin parçalanması nedeniyle bakteri yüzeyinde hücre dışı üreaz da bulunur (24). Üreaz enzimi üreyi parçalayarak amonyak ve karbondioksit döndürür. Amonyak da asit ortamda amonyuma döndürür. Oluşan bu

amonyum mide asiditesini nötrale eder ve HP çevresinde elverişli, neredeyse nötr bir mikro ortam sağlamada önemli bir rol oynar (25). Midede hayatta kalma adaptasyonundan sonra bile başarılı kolonizasyon için bakteriler tarafından sürekli üreaz ekspresyonu gereklidir (24).

Üreaz'ın asit nötralizasyonundaki rolüne ek olarak, amonyak üretimi, sıkı hücre bağlantılarını bozar, hücresel bütünlüğü bozar ve mide epiteline zarar verir (26). Karbondioksit, bakteriyi nitrik oksit gibi metabolik ürünlerin bakterisidal aktivitesinden ve fagositler tarafından hücre içi parçalamadan korur (24). Üreazın, anjiyogenez ile yeni kan damarı oluşumunu indükleyerek tümör büyümesine ve metastatik yayılımı muhtemelen katkıda bulunduğu ve mide kanserinin ilerlemesinde anahtar rol oynadığı bildirilmiştir. Kronik HP enfeksiyonun, birkaç kanserin gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunan hipoksi ile indüklenen faktörü(HIF) indüklediği bulunmuştur (27).

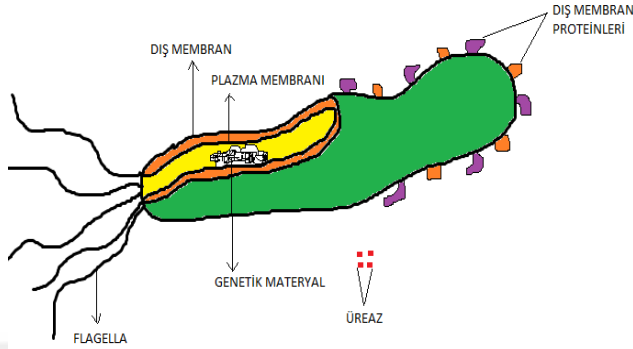
Ayrıca Üreaz'ın; reaktif oksijen türleri üreterek ve proinflamatuvar özellikler yoluyla lipoksijenaz yolunu aktive ederek, HP enfeksiyonunun mide karsinogenezine ilerlemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Yine majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf II moleküllerine bağlandığı ve hücre apoptozunu indüklediği gösterilmiştir.

2.3.1.2 Flagella

Flagella bakterinin bulunduğu ortamda hareket etmesini sağlayan organdır (Şekil 2. 1.). Flagella sayısı arttıkça bakterinin hareket etme yeteneği artar. Aynı zamanda asite maruz kalma da flagellin proteinini etkileyerek bakteri hareketini arttırmaktadır. Flagellin Tall Like Reseptör 5 (TLR 5)'ten kaçışta önemli rol oynar (28).

2.3.1.3 Bakteri Şekli

Helikobakter pilori sarmal yapısı sayesinde tirbuşon şeklinde hareket ederek mide epiteline ulaşır (29). Karakteristik sarmal şekil aynı zamanda sert asidik koşullarla başa çıkmaya ve farklı mide ortamlarına uyum sağlamaya yardımcı olur (28).



Şekil 2. 1. Helikobakter pilori yapısı

2.3.2 Epitelyal Kolonizasyonda Rolü Olan Virülans Faktörler: Dış Membran Proteinleri

OMP'ler HP'nin kalıcı kolonizasyonunu sağlayan büyük bir protein grubudur. HP genomunun % 4'ünün OMP'leri kodladığı tahmin edilmektedir (30). Günümüze kadar HP patogenezinde rol alan çeşitli OMP'ler tarif edilmiştir: BabA2 (HopS), Oip A (Hop H), Sab A (Hop P) (29).

2.3.2.1 Kan Grubu Antijeni Bağlayıcı Adhezin (BabA)

Helikobakter pilori kolonizasyonu, bakteri klirensinde etkisiz olmasına rağmen humoral ve hücrel immün yanıtları ortaya çıkarır. Epitel yüzeyindeki bakteriyel bağlanma, konakçı hücre yüzeyindeki reseptör molekülleri ile bakteri hücre zarfında bulunan adhezin molekülleri arasındaki etkileşimdir ve bu etkileşim, HP ile ilişkili patojenitenin ilk ve önemli adımıdır. BabA yaklaşık 75-80 kDa ağırlığında adhezin ailesinin ilk tanımlanan üyesi olan majör OMP'dir (21). BabA ile yakından ilişkili iki başka paralog da bulunmuştur: BabB ve BabC. Ancak işlevleri henüz bilinmemektedir.

BabA , en az üç farklı tanımlanmış lokusta konumlandırılabilir. BabA üretiminin genomik konumundan etkilendiği düşünülmektedir. J99 suşunda, A lokusunda bulunan BabA , Lewis kan grubu (Leb) antijeni ile eksprese edilir ve

bağlanır (Şekil 2.2.); B lokusunda bulunan BabA eksprese edilmez ve Leb antijenine bağlanmaz (31).

Düşük seviyede BabA eksprese eden suşlar, yüksek ekspresyonlu BabA ve BabA negatif suşlara kıyasla daha yüksek gastrointestinal hasar insidansı ile ilişkilendirilmiştir (21).

Bakterinin patojenitesi ve kalıcı enfeksiyonların gelişimi için BabA'nın konakçı hücre reseptörüne bağlanması gerekmektedir (32). Tükrük mäsini MUC5B ve mide mäsini MUC5A bu reseptörlerden bazılarıdır (33).

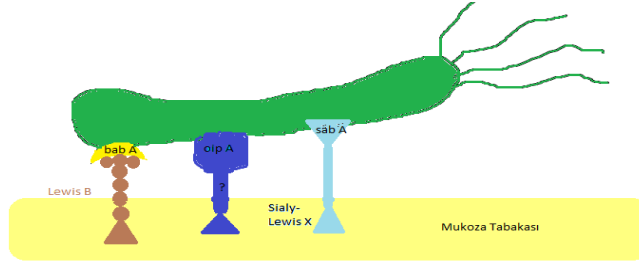
BabA pozitif suşlarla enfeksiyonun, batı ölkelerinde peptik ölser hastalığı riskini arttırdığı gösterilmiştir. HP'nin öçlü pozitif (BabA, CagA ve VacA pozitif) suşların , tek CagA ve VacA pozitif suşların aksine, hastalarda daha yüksek mide enflamasyonu seviyeleri ve daha yüksek intestinal metaplazi insidansına neden olduğı gösterilmiştir. Bunun yanında; BabA-Leb etkileşimi, proinflatuar sitokinlerin üretimini ve kanser gelişimini artırabilecek bazı faktörleri tetikleyebilir (34).

2.3.2.2 Sialik Asit Bağlayıcı Adhezin (SabA)

SabA HP'de en sık bildirilen ikinci OMP'dir. SabA ekspresyonu da tıpkı BabA gibi inflamasyon durumunda mide ortamındaki değışikliklere yanıt olarak hızla düzenlenir (35). Çeşitli çalışmalar SabA ekspresyonu ile artmış kronik gastrit, intestinal metaplazi, korpus atrofisi ve hatta mide kanseri riski arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (28). Mahdavi ve ark. larının yaptığı çalışmada SabA, BabA, CagA Patojenite Adası arasında yakın bir ilişki olduğunu öne sürmüştür.

2.3.2.3 Dış İnflamatuar Protein (OipA)

OipA İnterlökin 8 (IL8) salgılanmasına neden olan bir dış zar proteindir. Apoptozu indükleyerek mide ülseri ve duodenal ülsere neden olur. Fokal adezyon kinaz (FAK), hücrelerin şeklini düzenleyebilen, hücre hareketine aracılık edebilen ve tümörlerin oluşumunda ve invazyonunda önemli rolü olan sitoplazmik reseptör olmayan bir tirozin kinazdır. OipA FAK aktivasyonunda önemli bir rol alır (35).



Şekil 2. 2. Helikobakter pilori dış membran proteinleri

bab A: Kan Grubu Antijeni Bağlayıcı Adhezin A, oip A: Dış İnflamatuvar Protein, sab A: Sialik Asit Bağlayıcı Adhezin

2.3.3 Mide Epitel Hücre Patojenitesi ile İlişkili Virülans Faktörler

2.3.3.1 Sitotoksin İlişkili Gen Patojenite Adası (Cag PAI)

Cag A 128-145 kilodalton ağırlığında N-terminal ve C-terminal bölgesi olan bir onkoproteindir. HP, tip IV sekresyon sistemi (T4SS) adı verilen şırınga benzeri bir yapıyı kullanarak (Şekil 2. 3.) CagA'yı doğrudan mide hücrelerine enjekte eder. Mide hücreleri içinde tirozinle fosforillenen CagA sinyal yollarını bozar. Aynı zamanda p53 tümör süpresör geni baskılayarak onkojenik etki gösterir. CagA, konak hücre fizyolojisini derinden etkileyen sayısız sinyal değişikliğinden sorumludur. HP konakçı hücrelerle temas ettiğinde , CagA doğrudan konakçı hücre sitoplazmasına enjekte edilir ve burada fosforile olur ve konakçı SHP-2 (Src Homoloji Bölgesi İçeren Fosfataz 2)'nin SH2 (Src Homoloji 2 Alanı) alanına bağlanır. SHP-2, reseptör tirozin kinazlardan gelen sinyal iletiminde rol oynayan bir fosfatazdır. CagA ayrıca C-Met gibi sinyal iletiminde yer alan diğer proteinlerle etkileşime girer (36).

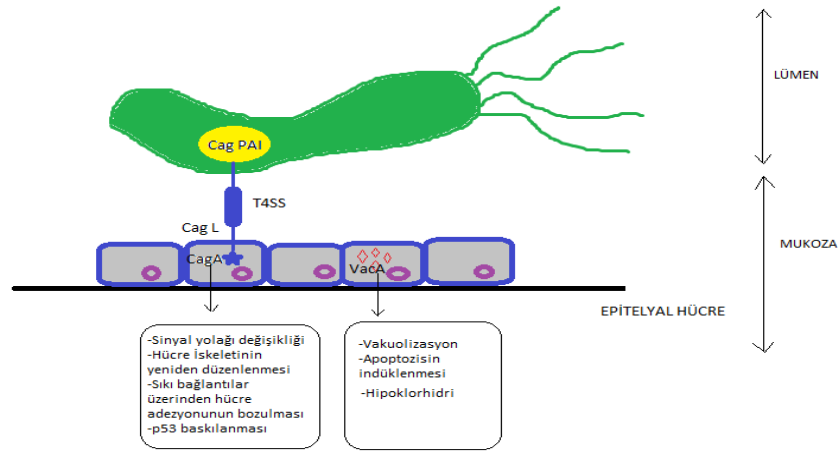
CagA, sıkı bağlantı proteinleri ile birlikte yerleşerek hücre-hücre yapışmasının azalmasına ve hücre polaritesinin kaybına neden olur (37). CagA pozitif suşlar sıklıkla artan IL-8 üretimi ile ilişkilidir; bununla birlikte HP; bazıları CagA'dan bağımsız olan birçok mekanizma yoluyla IL-8 salgılanmasını indükler (38). CagA, defensin 2 ve diğer AMP'leri kodlayan genleri indükler, bu da CagA pozitif suşların ortadan kaldırılmasının CagA negatif suşlara göre neden daha kolay olduğunu

açıklayabilir. CagA pozitif HP suşlarının, akut gastrit, peptik ülser ve mide kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.3.3.2 Vakuol Oluşturan Sitotoksin A (VacA)

VacA'nın bilinen ilk potansiyel etkisi sitoplazmik membranda vakuol oluşturmaktır. Bununla beraber; mitokondriyal karışıklık, sinyal iletim yolağından MAP kinaz (Mitojen Aktive Protein Kinaz) aktivasyonu, otofaji ve potansiyel hücre ölümü etkileri de mevcuttur. VacA, T hücreleri, B hücreleri, eozinofiller, makrofajlar, dendritik hücreler ve nötrofiller dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücrelerinin işlevini ve proliferasyonunu inhibe edebilir (37). İn vitro deneyler, VacA'nın paryetal hücrelerin asit üretme kapasitesini inhibe ettiğini göstermektedir. VacA tarafından paryetal hücre fonksiyonunun inhibisyonunu ile oluşan hipoklorhidri; normalde asidik mide ortamında büyümeyen HP'nin çoğalmasına izin vererek mide kanseri riskini arttırabilir.

Yine gastrik epitel hücrelerinin VacA ile indüklenen ölümünün, hücre proliferasyonunu arttırarak kanser riskini arttırması beklenir. VacA'nın ya hücre ölümüne neden olarak ya da hücre-hücre bağlantılarını gevşeterek epitelyal tabakaların bütünlüğünü bozduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, VacA karsinojenlerin mide mukozasına girişini arttırabilir veya malign hücrelerin istilasını ve yayılmasını arttırabilir (39).



Şekil 2. 3. Mide epitel hücresi ile ilişkili virülans faktörler

Cag A: Sitotoksin İlişkili Adhezin A, Cag PAI: Sitotoksin İlişkili Gen Adası, Cag L: Cag Ligandı, Vac A: Vakuol Oluşturan Sitotoksin A, T4SS: Tip 4 Sekresyon Sistemi

2.3.4 Enfeksiyona Konakçı Yanıtı

Hücre proliferasyonu ve apoptoz, mide dokusunun normal hücresel dönüşümü için gerekli olaylardır. Sağlıklı midede, yeni epitel hücrelerinin çoğalması ile yaşlanan hücrelerin ölümü arasında bir denge vardır. Gastrit ve duodenum ülseri olan hastalarda apoptozun HP tarafından indüklendiği ve başarılı HP eradikasyonundan sonra azaldığı gözlenmiştir. (40, 41).

Apoptozun sürekli uyarılması, sonuçta aşırı hücre kaybı ile ülser (akut fazda) veya atrofi (kronik fazda) gelişimi ile sonuçlanabilir ve daha sonra mide adenokarsinomu oluşumuna sebep olabilir. HP'nin apoptozu indüklediği mekanizmalar bilinmemektedir (42).

2.3.4.1 Doğuştan Gelen Bağışıklık

Bakteriyel antijenik moleküllerin tanınmasına, gastrointestinal sistem boyunca farklı hücre tipleri tarafından eksprese edilen TLR'ler (Toll-like reseptörler) aracılık eder. Özellikle TLR4 monositler ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerde eksprese edilir ve doğal immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar . Monositler ve diğer antijen sunan hücrelerle bakteriyel temas, TNF- α (tümör nekroz faktörü- α), IL-1 β ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açar. HP enfeksiyonunun, bu sitokinlerin artması ile ilişkili olduğu ve bu sitokinlerin de lokal kemoatraktan maddeler olarak hareket ederek granülositik infiltrasyonu indüklediği gösterilmiştir (43) .

2.3.4.2 Adaptif Bağışıklık

2.3.4.2.1 Hücresel Bağışıklık Tepkisi

Doğal bağışıklık ve adaptif bağışıklık, birçok enfeksiyonun kalıcılığına izin veren, zarar verici inflamatuvar yanıtlara yol açar. HP ilişkili inflamatuvar reaksiyon, polimorfonükleer lökositler (PMNL), T hücreleri, makrofajlar ve plazma hücreleri gibi farklı hücrelerin mukozal infiltrasyonu ile karakterizedir. T hücrelerinin abartılı aktivasyonu ve muhtemelen uygun olmayan bir bağışıklık yanıtının indüklenmesine bağlı olarak enfeksiyon temizlenememektedir (44). In vitro çalışmalar; HP

enfeksiyonunda, mide mukozasını infiltre eden T hücrelerinin, esas olarak TNF- α ve interferon-y (IFN-y) gibi proinflamatuvar sitokinler ürettiğini göstermektedir.

TNF- α 'nın HP ile ilişkili gastrit ve peptik ülser hastalığında midede anahtar sitokinlerden biri olabileceği öne sürülmüştür. TNF- α ve IFN-y; apoptoz gelişiminde ve Fas/Fas-L gibi spesifik hücre ölümü reseptörlerinin uyarılması dahil sinyal yollarında rol oynayabilir (42). Fas ekspresyonu, gastrik karsinom hücrelerinde ve HP ile enfekte hastaların doku örneklerinde tarif edilmiştir. IL-8, IL-10, TNF- α gibi inflamatuvar yanıtın şiddetini düzenleyen genler de kansere yol açan olaylar ile ilişkilendirilmiştir. Gastrik IL-1 artışı ciddi gastrit, gastrik atrofi ve mide kanseri yapan HP suşları ile kolonizasyonla ilişkilidir (45).

Ayrıca HP; doku yıkımı ve yeniden şekillenmesinde önemli olan metalloproteinazları (MMP) aktive ederek gastrik epitelyal hücreleri istila eder (46). MMP7, apoptoz ve hücre proliferasyonunu etkiler ve gastrik malignitelerde aşırı eksprese edilir (47). HP ile enfekte olmuş hastaların gastrik epitelyal hücrelerinde MMP7 sekresyonunda artış olduğu bildirilmiştir (48).

2.3.4.2.2 Hümmoral Bağışıklık Tepkisi

Helikobakter pilori güçlü bir sistemik ve lokal antikor yanıtını indükler. Enfekte olmuş kişide bakteriye veya onun bir kısmına karşı antikor üretimine sebep olur. Mide mukazasında Ig A üreten plazma hücrelerinde artış olur. Diğer önemli antikor, HP'ye bağlanan ve fagositozu arttıran Ig G'dir.

Bu antikorlar, klasik ya da alternatif yollarla kompleman aktivasyonuna yol açar. Aynı zamanda sekretuar Ig A; üreaz ve Vac A'yı nötralize ederek HP'nin gastrik mukozaya yapışmasını inhibe eder (43).

2.4 Helikobakter pilori ile İlişkili Hastalıklar

2.4.1 Dispepsi

Fonksiyonel dispepsi, mide veya üst karın ile ilişkili ağrı olarak tanımlanır. Ülserler, dispepsinin bir nedenidir, ancak birçok hastada mide hasarına dair hiçbir kanıt yoktur. HP'nin ülser dışı dispepsideki rolü biraz tartışmalıdır.

Çalışmalardan elde edilen sonuçlar, HP enfeksiyonunun bazı dispepsi vakalarına katkıda bulunduğunu göstermektedir (49). 585 dispepsi hastasını içeren

randomize bir klinik çalışma, HP eradikasyonunun epigastrik ağrı sendromlu hastalarda postprandiyal distres sendromundan daha fazla fayda sağladığını bulmuştur (50).

2.4.2 Gastrit

Gastrit, HP ile enfekte hastalarda yaygın olarak bulunur. Hazımsızlık veya mide bulantısı ile ilişkili akut gastrit, ilk enfeksiyondan hemen sonra gelişir. Akut gastrit tüm mideyi etkiler ve buna asit salgısının kaybı eşlik eder. Nötrofiller, lamina propria ve epitelde toplanır. Reaktif oksijen türleri ve diğer nötrofil ürünlerinden kaynaklanan hasar meydana gelir. Lenfositler, nötrofillerin yerini alınca akut faz kronik gastrite yol açar.

Kronik gastrit; antrum baskın, korpus baskın veya yaygın (pangastrit veya multifokal gastrit) olabilir. Antrum baskın gastritte asit salgısı genellikle bozulmadan kalır ve HP kolonizasyonu antrumla sınırlıdır. Antral gastrit, duodenum ülserlerinin gelişimine sebep olurken, korpus baskın gastrit, bazen metaplazi ve adenokarsinomaya ilerleyen mide ülseri oluşumuna sebep olur. İlginç bir şekilde, antrum baskın gastrit ve duodenum ülserleri kanser gelişimi riskini artırmaz. HP mide ülserlerinin %70-85'inden ve duodenum ülserlerinin %90-95'inden sorumlu bulunmuştur (49).

2.4.3 Mide Kanseri

Helikobakter pilori, gastrik adenokarsinom ve MALTOMA'nın (mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal bölge B hücreli lenfoması) kabul edilen bir nedenidir. Gastrik adenokarsinom, intestinal alt tip ve diffüz alt tip olarak ikiye ayrılır. İntestinal tip adenokarsinom daha yaygındır (49). İntestinal tip kansere yol açan patolojik değişiklikler sırası ile gastrit ile başlar, ardından mide atrofisi (glandüler yapı kaybı) ve bağırsak metaplazisi, displazi ve son olarak karsinoma ilerler (51). Bu ilerleme uzun yıllar boyunca gerçekleşir; sonuç olarak, çoğu hasta orta yaşlı veya yaşlıdır. Sigara ve diyet gibi çevresel faktörler, mide adenokarsinom gelişme riskini artırır. HP ilişkili adenokarsinom en sık distal (kardia dışı) midede görülür (52, 53). Diffüz tip adenokarsinom, dağınık tümör hücreleri ve glandüler organizasyon eksikliği ile karakterizedir. Diffüz tip mide kanseri daha genç bireylerde

ortaya çıkma eğilimindedir ve HP'nin de rol oynamasına rağmen güçlü bir genetik bileşene sahip olabilir (54). Çevresel faktörler bu kanser türüne çok az katkıda bulunur. Pangastrit ve rugal hiperplazi, diffüz tip adenokarsinom için daha yüksek risk oluşturur (55, 56). Diffüz tip kanserin gelişiminde altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır, ancak muhtemelen anormal DNA metilasyonu söz konusudur. HP, kalıtsal diffüz tip kanserde rol oynayan E-cadherini kodlayan genin hipermetilasyonunu indükler (55, 57).

MALTOMA ve HP arasındaki ilişki ilk olarak 1991'de yayınlanmıştır (58). O zamandan beri çok sayıda çalışma ile desteklenmiştir. HP, gastrik MALTOMA'nın %92-98'inden sorumludur. CagA ve diğer virülans faktörleri, MALTOMA geliştirme riskine çok az katkıda bulunur. Bununla birlikte, tümörle ilişkili B hücreleri içinde CagA'nın varlığı, tümörleri CagA içermeyen hastalarla karşılaştırıldığında, HP eradikasyonunun ardından daha erken remisyon ile koreledir. HP pozitif MALTOMA için ilk tedavi seçeneği eradikasyon tedavisidir. HP eradikasyonu hastaların yaklaşık %80'inde kalıcı remisyonla yol açar (49).

2.4.4 Kolorektal Kanserler

Helikobakter pilori'den potansiyel olarak etkilenen en yaygın ekstragastrik kanser, kolorektal adenokarsinomdur. Gastrik HP rutin olarak bağırsak yoluyla geçer, bu nedenle HP'nin kolorektal kanser gelişimini etkileyebileceği düşünülmektedir. Birkaç çalışma bu hipotezi desteklemektedir. Yakın zamanda yapılan üç meta-analiz, HP ile enfekte hastalarda hem kolon polipleri hem de kolon kanseri riskinin önemli ölçüde arttığını bulmuştur (59, 60).

2.4.5 Lenfomalar

Helikobakter pilori, diğer lenfoma türlerinin riskini artırabilir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), midede ve başka yerlerde oluşabilen agresif bir kanserdir. DBBHL gastrik MALTOMA'dan ayrı olarak kabul edilir (61). Bu kanser türünün şu anda HP ile ilişkili olduğuna inanılmamaktadır; bununla birlikte, HP eradikasyonunun tek başına tam remisyonla yol açtığı birkaç vaka raporu vardır (62).

2.4.6 Demir Eksikliği Anemisi

Helikobakter pilori enfeksiyonu ile demir eksikliği anemisi (DEA) arasındaki ilişki iyi bilinmektedir ancak bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar belirsizdir (63, 64). HP diyetle alınan demir için rekabete girerek DEA'ya neden olmaktadır. İn vitro büyüme için, diğer patojenlere göre daha yüksek konsantrasyonlarda inorganik demir ve çinko gerektirir (65). İnorganik demir en iyi yüksek asidik koşullarda çözünür. HP enfeksiyonuna bağlı gastrik asit sekresyonunun kaybı diyet demirinin biyoyararlanımını azaltabilir (66). Dirençli DEA'lı erkek hastalarda (özellikle CagA pozitif HP ile enfekte olanlar) daha yüksek serum TNF- α seviyeleri saptanmıştır (67). TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinler, anemiyi indükleyebilmektedir (49).

2.4.7 İdiyopatik Trombositopenik Purpura

İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP), trombositlerin otoimmün yıkımı ile karakterizedir. Önemli kanıtlar , bazı ITP vakalarında nedeninin HP olduğuna işaret etmektedir . Örneğin; HP eradikasyon tedavisi yalnızca HP ile enfekte olan hastalarda trombosit sayısını artırır (68).

2.4.8 Cilt Hastalıkları

Helikobakter pilori , çeşitli inflamatuvar cilt hastalıklarına katkıda bulunur. Rozasea, potansiyel olarak HP ile ilişkili en yaygın deri hastalığıdır . Bir çalışmada, mide şikayetleri de olan rozasea hastalarının %81'inde HP mevcuttu ve bu hastaların neredeyse tamamında cagA pozitifliği (69).

Kronik prurigo, yoğun kaşıntılı nodüllerden oluşur. Prurigo Pigmentosa ve Prurigo Kronika Multiformis dahil olmak üzere çeşitli varyantları vardır. Bu hastalıklar en çok Japon veya Türk kökenli genç kadınlarda görülür (70). Sınırlı sayıda çalışma bu hastalarda, HP prevalansının daha yüksek olduğunu veya HP eradikasyon tedavisini takiben klinik iyileşme olduğunu öne sürmektedir (71). HP ile ilişkili mide hastalıkları da bu hastalarda daha sık görülmektedir (71, 72).

Vaka raporları, psöriazis ile HP arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedir (73, 74). Onsun ve ark. tarafından geniş bir çalışma yapılmıştır. 300 sedef hastasından oluşan bir grup semptom skoruna göre sınıflandırılmış ve orta veya şiddetli sedef

hastalığı olan hastaların %100'ünün HP pozitif olduğu, hafif sedef hastalarının ise yalnızca %37'sinin enfekte olduğu ortaya çıkmıştır. HP pozitif hastalar tek başına asitretin, tek başına HP eradikasyon tedavisi veya her ikisi ile tedavi edilmiştir. Tüm tedavi grupları 8 hafta sonra iyileşme göstermiş, ancak HP eradikasyonu dahil edildiğinde iyileşme daha hızlı olmuş (75).

2.4.9 İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus

Helikobakter pilori enfeksiyonu ve diyabet arasındaki ilişki ancak son zamanlarda öne sürülmüştür (76). Çalışmaların çoğunluğu iki durum arasında pozitif ilişkiler göstermiştir (77). Metabolik sendrom; obezite, insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi veya yüksek açlık glikozu gibi iki veya daha fazla faktörden oluşur. Metabolik sendrom diyabetin öncüsü olarak kabul edilmektedir (78). Japon hastalar üzerinde yapılan geniş, kesitsel bir çalışma, HP enfeksiyonu ile metabolik sendrom arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır (79).

2.5 Helikobakter pilori Tanı Testleri

Helikobakter pilori tanısı konulurken kullanılan testler; mideden biyopsi alma ihtiyacına göre invaziv ve noninvaziv testler olarak ikiye ayrılır. İnvaziv testler; Histoloji, Hızlı Üreaz Testi (HÜT), Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve kültür testleridir (bkz. Tablo 2.1.). Noninvaziv testler ise; Üre Nefes Testi (ÜNT), Dışkı Antijen Testi (DAT) ve Serolojidir (80) (bkz. Tablo 2.2.).

2.5.1 İnvaziv Testler

2.5.1.1 Histoloji

Endoskopik biyopsi yapıldıktan sonra giemsa boyası ve immün boyama gibi çeşitli boyamalar kullanılarak direk olarak patojen bakterinin gösterilmesidir (81). Histolojinin doğruluğu; patoloğun deneyimi, mide mukozasında HP kolonizasyonunun yoğunluğu, klinik numunenin kalitesi ve miktarı ve doku değişikliklerinin subjektif değerlendirmesi gibi bir dizi faktöre bağlıdır (80).

2.5.1.2 Hızlı Üreaz Testi (HÜT)

Klinik pratikte endoskopi için endikasyon olduğunda ve biyopsi için kontrendikasyon olmadığında ilk basamak diyagnostik test olarak HÜT önerilir. Bu

testin pozitif çıkması acil tedaviye izin verir. Bir biyopsi korpustan, bir biyopsi antrumdan alınmalıdır. HP eradikasyon tedavisi sonrası değerlendirmede HÜT önerilmez (82).

Bu test, HP tarafından üretilen ürenin saptanmasına dayanır ve sonuçlar dakikalar veya saatler içinde elde edilir. HÜT ucuz, hızlı ve oldukça özgül bir tahlildir ancak mide biyopsisinde 10^4 'ten az bakteri hücresi varsa duyarlılığı etkilenir ve büyük olasılıkla yanlış negatif sonuçlara yol açar. Bazı durumlarda, midede *Staphylococcus capitis urealiticum* gibi üreaz üreten diğer bakterilerin varlığından HÜT özgüllüğü olumsuz etkilenebilir ve bu da yanlış pozitif test sonuçlarına yol açabilir. Ticari olarak temin edilebilen HÜT'ler ile %95 ile %100 arasında özgüllük bildirilmiştir, ancak duyarlılıkları orta düzeydedir (%85 ile %95) (80).

2.5.1.3 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Helikobakter pilori'nin PCR ile taranmasında ve tanımlanmasında UreA, UreB, UreC, adhezin, CagA ve 23S rRNA geni gibi farklı gen dizileri kullanılabilir (83, 84). Gastrik biyopsi örneklerinde HP'nin özgün olarak taranmasında bakterinin 23S rRNA, VacA gibi farklı hedef genlerine yönelik PCR yöntemi kullanılmaktadır. Ancak bu testler rutin uygulamalarda pek fazla tercih edilmemektedir. Uygulamadaki teknik zorluklar, inhibitörlerin varlığı nedeni ile yanlış negatif sonuçların alınabilmesi ve ekonomik olmaması bu testin dezavantajlardır. Avantajları ise; tükürük, dışkı, gastrik sıvı, safra gibi içinde az sayıda bakteri bulunan örneklerde mikroorganizma DNA'sının saptanarak noninvaziv olarak HP tanısı konulabilmesine olanak sağlamasıdır (85-87). Bununla birlikte, PCR tahlillerinin bir diğer sınırlayıcı özelliği sadece klaritromisin için direnç bilgisi sağlayabilmeleridir.

2.5.1.4 Kültür

Helikobakter pilori'nin gastrik biyopsi örneklerinden başarılı izolasyonu ve kültürü; klinik örneğin kalitesi, klinik örnekte mikrobiyal flora oluşumu, örnekleme ve kültür arasındaki zaman aralığı, uygun olmayan taşıma, sıcaklık, havaya maruz kalma süresi vb. birçok koşuldandır. Gastrik biyopsi örneklerinden alınan kültür, optimal koşullar altında yapıldığında tipik olarak %90'ın üzerinde bir

duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahiptir. Mide suyu, tükürük ve dışkı gibi invaziv olmayan prosedürlerle elde edilen klinik örneklerden alınan HP kültürü zorludur ve düşük duyarlılık nedeniyle rutin tanıda kullanılması önerilmez (80).

Tablo 2.1. İnvaziv testler (82)			
Test	Sensitivite	Spesifite	Kullanım
Histoloji	>%95	%100	Sensitivitesi PPI, antibiyotikler, aktif kanama, premalign durumlarda düşer
HÜT	%93-97	>%95	Sensitivitesi PPI, antibiyotikler, aktif kanama, premalign durumlarda düşer
Kültür	%70-80	%100	Sensitivitesi PPI, antibiyotikler, aktif kanama, premalign durumlarda düşer

Tablo 2.2. Noninvaziv testler (82)			
Test	Sensitivite	Spesifite	Kullanım
Üre Nefes Testi	%85-95	%95-100	Sensitivitesi PPI, antibiyotikler, aktif kanama, premalign durumlarda düşer Test Et,Tedavi Et stratejisinde en çok araştırılan ve en çok önerilen noninvaziv test (maastricht V) Tanı ve takip için en güvenilir testtir.
Dışkı Antijen Testi	%94	%92	Sensitivitesi PPI, antibiyotikler, aktif kanama, premalign durumlarda düşer.ÜNT ile eşit güvenilirliktedir.
Seroloji (Ig G)	%85	%79	Pozitif sonuçlar eradikasyondan sonra aylarca devam edebilir. Midedeki lokal değişikliklerden etkilenmez. Takip için uygun değildir.

2.5.2 Noninvaziv Testler

2.5.2.1 Üre Nefes Testi (ÜNT)

Üre-nefes testi; HP enfeksiyonunun teşhisi için yüksek duyarlılık ve özgüllük (%90-%100) ile yaygın olarak kullanılan bir testtir. Noninvazivliği, uygulama kolaylığı ve güvenliği, yetişkinlerde, çocuklarda ve hamilelikte enfeksiyon şüphesinde seçici olmasını sağlar. Bununla birlikte, ÜNT'nin test özgüllüğü, hastanın aktif işbirliğini gerektirdiği için küçük çocuklarda (<6 yaş) azalmaktadır. HP mide asiditesine direnebilen tek bakteridir, mide mukozası içinde saklanabilir ve orada çoğalabilir. Bu

özellik, midede karbonik asit ve amonyak salan üreyi parçalayan bir enzim olan üreaz üretme yeteneği ile verilir. Daha sonra üreaz, mide asidini nötralize ederek bakterinin replikasyonu için uygun bir mikroortam yaratır. ÜNT, enfeksiyonu tespit etmek için üreaz aktivitesini kullanır. Bir karbon izotopu (^{13}C veya ^{14}C) ile etiketlenmiş üre, bir kez yutulduğunda bakteri tarafından üretilen üreaz tarafından amonyak ve karbondioksit hidrolize edilir. Daha sonra bu etiketli molekül kan yoluyla akciğerlere ulaşır ve nefesle atılır. Solukla verilen nefes örnekleri toplanır ve solunan karbon dioksit içindeki izotopik karbon ölçülür. Sağlıklı deneklerin midelerinde üreaz aktivitesi yoktur, bu nedenle uygulanan üre idrarla elimine edilir. HP ile enfekte olmuş deneklerde, alımdan birkaç dakika sonra hastalar tarafından bir miktar etiketli karbondioksit solunacaktır. Bu, HP'nin varlığını gösterir. ÜNT, antibiyotik kullanımından en az 4 hafta sonra ve PPI, H2RA ve sukralfat gibi ilaçların kesilmesinden 2 hafta sonra yapılmalıdır. Ürenin mide mukozası ile temas süresi kısa ise hidroliz gerçekleşmez ve yanlış negatif sonuçlar alınır (88).

2.5.2.2 Dışkı Antijen Testi (DAT)

Normalde enfeksiyon teşhisi için kullanılan diğer testlerin aksine, DAT bakteriye karşı antikorları değil, bakterinin antijenini tespit eder. Bu testin birçok olumlu yönü vardır: invaziv değildir, hızlıdır, iyi duyarlılığa, özgüllüğe ve güvenilirliğe sahiptir. Bu test, hem enfeksiyonun teşhisi için hem de tedavinin bitiminden dört hafta sonra tedavinin etkinliğini izlemek için kullanılabilir. Düşük maliyeti, kolay kullanımı ve evde numune toplama ve test yapma imkanı bu yöntemin kullanımını giderek yaygınlaştırmıştır. Test %93 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ancak numunenin 48-72 saat oda sıcaklığında tutulması durumunda test duyarlılığının %69'a düştüğü göz önüne alındığında, numunenin uygun şekilde toplanması ve saklanması gerektiğinin altını çizmek önemlidir. Ayrıca sulu dışkı veya ishalde bu yöntem uygulanmamalıdır. Negatif bir sonuç, HP enfeksiyonu olasılığını dışlamaz. Gastrointestinal sistemin devam eden kanaması, atrofik gastrit varlığı veya PPI, antibiyotik ve bizmut preparatlarının kullanımı test sonuçlarını etkileyebilir. Numune toplama işlemi, bizmut preparatlarının alımından iki hafta sonra ve antibiyotik tedavisinin bitiminden dört hafta sonra yapılması gerekir (88).

2.5.2.3 Seroloji

Bu testler HP'ye veya onun toksinlerine karşı serumda bulunan spesifik antikorların saptanması esasına dayanır. Serolojik testler, HP enfeksiyonunun teşhisi için en yaygın olarak kullanılan noninvaziv testlerdir. Bu testler hızlı ve ucuzdur ve kanayan ülserler, antibiyotik ve/veya antisekretuar tedavi nedeniyle diğer tanı yöntemlerinin şüpheli sonuçlarının olması durumunda HP enfeksiyonunun varlığının doğrulanmasında kullanılabilir. HP ile enfekte olan kişilerde genellikle dolaşımdaki spesifik antikorlar (IgG, IgA ve IgM) bulunur ve bunlar spesifik serolojik testlerle tespit edilebilir. Şu anda, çoğunlukla IgG saptamasına dayalı olarak birkaç test geliştirilmiştir. Birçok faktör, klinik uygulamada antikor testinin yararlılığını sınırlar. Öncelikle, hastalar eradikasyondan sonra birkaç ay boyunca HP'ye özgü serum antikorlarını taşımaya devam edebileceğinden, antimikrobiyal tedavinin etkinliğini izlemek için serolojik testler kullanılamaz (88). Başarılı tedaviden sonra kalitatif testler 3 yıla kadar pozitif kalır ve kantitatif antikor seviyeleri tedaviden sonraki 6 ila 12 ay arasında önemli ölçüde düşmez (89). Bu nedenle HP için bir serolojik testin pozitif olması durumunda, bu pozitif sonuç biyopsi örneğinin histolojik incelemesi ve kültürü gibi invaziv bir testle veya üre nefes testi ve fekal antijen gibi daha güvenilir bir noninvaziv testle doğrulanmalıdır (90).

2.6 Helikobakter pilori Tedavisi

Helikobakter pilori enfeksiyonunun tedavisi, PÜ ve mide kanseri gibi gastrointestinal hastalıkların tedavisi için önemlidir.

2.6.1 Klasik Tedavi

Doksanlı yıllarda klasik üçlü tedavi HP tedavisinde altın standarttı. Ancak günümüzde bu üçlü tedavinin bileşenlerinden olan metronidazol ve klaritromisine direnç gelişmesi nedeniyle ampirik kullanım için artık standart üçlü tedaviler önerilmemektedir.

2.6.2 Bizmut Bazlı Dörtlü Tedavi

Bu tedavinin bileşenlerini tetrasiklin, metronidazol, bizmut ve PPI oluşturur. Toplam 14 gün boyunca bu ilaçlar beraber kullanılır. Bu tedavi klaritromisin direnci

yüksek olan bölgelerde ilk basamakta veya direncin düşük olduğu bölgelerde ilk basamak tedaviye yanıt alınamadığında ikinci basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Bu tedavi, direnç açısından en sorunlu antibiyotik olan klaritromisinden tamamen bağımsız çalışır. Metronidazol ile ilgili olarak, yüksek dozda kullanımı ve uzun süreli tedavi süresi, metronidazole dirençli suşlar üzerindeki etkinin en aza indirilmesine izin vererek, bu antibiyotiğe karşı direncin yüksek olduğu bölgelerde bile yüksek eradikasyon oranları sağlar.

2.6.3 Sekansiyel Tedavi

Klasik üçlü tedavi ile aynı antibiyotikler kullanılmaktadır, ancak bunlar sırayla verilir. Beş gün PPI ve amoksisilin; ardından beş gün PPI, klaritromisin ve amoksisilin tedavisi verilir. Önce amoksisiklin verilme nedeni bu antibiyotiğin hücre duvar yapısını bozarak daha sonar verilecek olan antibiyotiklerin bakteri duvarından dışarı atılmasını engellemektir (91). Yakın tarihli yapılan bir çalışmada eradikasyon oranı, klasik üçlü tedavi ile %75,1 iken sekansiyel tedavi ile %84,1 saptanmıştır. Sekansiyel tedavi, tek klaritromisine dirençli suşu olan hastalara karşı daha etkili görünmektedir; eradikasyon oranları sekansiyel tedavi ile %80,9 ve klaritromisine direnci olan hastalarda standart üçlü tedavi ile %40,7 saptanmıştır (92).

2.6.4 Bizmutsuz Dörtlü Tedavi

Klaritromisin direnci insidansının yüksek olduğu ülkelerde geçerli bir başka tedavi yöntemidir. Bu tedavi 10 gün boyunca PPI , klaritromisin, amoksisilin ve metronidazol kullanımını içermektedir. Bu tedavinin ana dezavantajı, diğer tedavilere kıyasla çok sayıda ilaç kullanımı gerektirmesidir (91). 2012 yılında gerçekleştirilen bizmut dışı dörtlü tedavi ile standart üçlü tedaviyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaları içeren bir meta-analizde eradikasyon oranı sırasıyla %90'a karşı %78 olarak saptanmıştır (93).

2.6.5 Hibrit Tedavi

Bu tedavi PPI ve amoksisilin ile 7 günlük tedavi ve ardından PPI, amoksisilin, klaritromisin ve metronidazol ile 7 günlük dörtlü tedavi kullanılmasına dayanmaktadır.

2.6.6 Levofloksasin Bazlı Tedavi

Klaritromisin direncinin artması nedeniyle, geniş spektrumlu bir kinolon olan levofloksasin, HP eradikasyonu için üçlü veya ardışık rejimlerde klaritromisinin yerine kullanılmaktadır. Tedavi levofloksasin ile birlikte amoksisilin/metronidazol ve PPI 'ın 7-14 gün kullanımına dayanmaktadır (91). Levofloksasin içeren tedavilerin eradikasyon oranı, özellikle levofloksasine lokal direncin düşük olduğu bölgelerde %90'ın üzerindedir. Üriner enfeksiyonların tedavisinde kinolonların sıklıkla kullanılması nedeniyle levofloksasin direncinde bir artış bulunmuştur. Kinolonlara direnç Avrupa'da %20, Amerika'da %15 ve Asya'da %10 civarındadır (94). Sekonder kinolon direncinin hızlı gelişmesi nedeniyle, levofloksasinin birinci basamakta kullanımı genellikle önerilmemektedir ve ilacın, klaritromisin ve/veya metronidazol bazlı rejimlerin başarısızlığından sonra ikinci basamak rejimlerde kullanımı önerilmektedir (95).

2.6.7 Probiyotikler

Probiyotikler, yeterli miktarlarda uygulandığında bağırsaktaki mikrobiyal dengeyi iyileştirebilen ve bağırsak enfeksiyonlarının, kardiyovasküler hastalıkların, kanserin önlenmesi üzerinde faydalı etkiler de dahil olmak üzere , konakçı üzerinde olumlu etkileri bulunan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanır(96). Yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı kazanılmış direnç nedeniyle HP'nin tedavisi zor bir enfeksiyon olarak görülmesi nedeniyle, HP'yi yok etmek için probiyotiklerin antibiyotik rejimleriyle birlikte kullanılması gündeme gelmiştir. Probiyotik bakterilerin bağırsaklardaki faydalarına ek olarak, ishal gibi çeşitli bağırsak hastalıklarının tedavisinde de yararlı olduğu kanıtlanmıştır; mide üzerinde bazı yararlı etkileri bildirilmiştir. Bunların arasında anti- HP aktivitesi araştırılmıştır (97). HP enfeksiyonunda probiyotik tedavinin faydaları, eradikasyonun artması ve ilaç tolere

edilebilirliğin artmasıdır. Ayrıca probiyotikler, HP ile ilişkili hastalıkları iyileştirmeye yardımcı olabilirler (91)

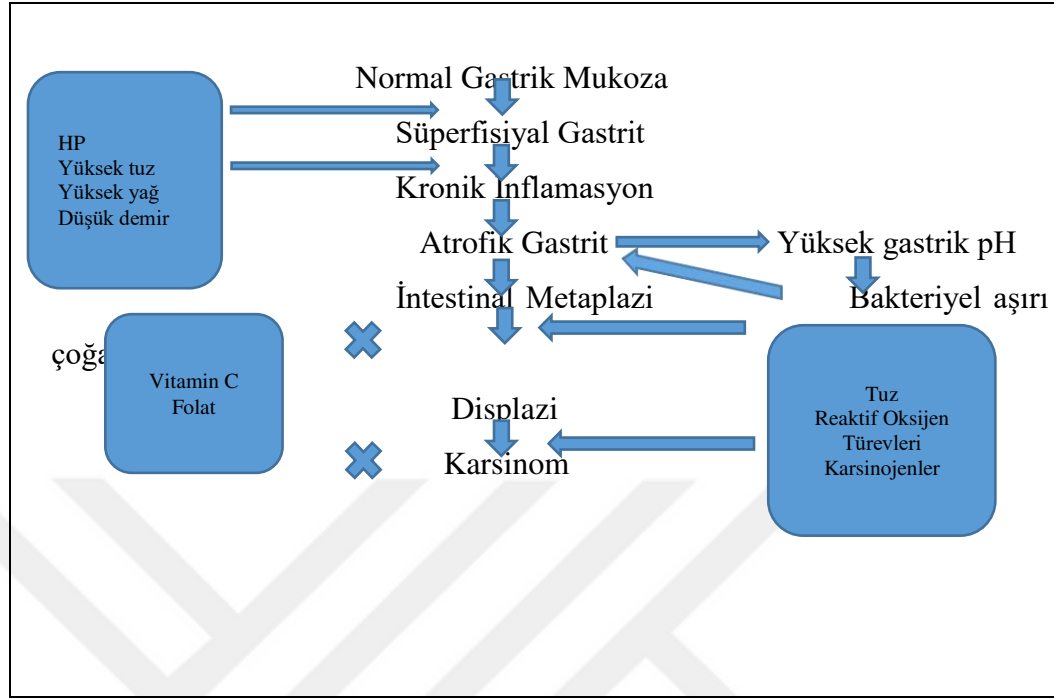
2.7 Korrea Kaskadı

Kardiya dışı mide kanserlerinin %89'u HP bakteriyel enfeksiyonu ile ve %9'u EBV ile ilişkilidir (98). İntestinal tip mide karsinogenezinin Korrea modeli; multifokal atrofik gastrit (AG), intestinal metaplazi (IM), düşük dereceli displazi (DDD), yüksek dereceli displazi (YDD) ve son olarak mide adenokarsinomuna ilerleyen çok aşamalı bir kaskaddir (99) (Şekil 2. 4.).

Helikobakter pilori tarafından preneoplastik gastrik lezyonların (atrofi ve intestinal metaplazi) ortaya çıkmasına sebep olan mekanizma ağırlıklı olarak kronik inflamasyondur. Hedeflenen tedavi rejimleri HP eradikasyonunun mide mukozasındaki patolojik değişikliklerin ilerlemesini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (100).

2.7.1 Atrofik Gastrit

Atrofik gastrit; inflamasyona bağlı olarak mide mukozal bezlerinin kaybı ile sonuçlanan bir durumdur . Bu histolojik değişiklik, parietal hücrelere veya bunların bileşenlerine yönelik otoimmün aracılı bir reaksiyona bağlı olabilir veya HP ile ilişkili olabilir. HP enfeksiyonu, 6.4 kat gibi yüksek bir olasılık oranı ile otoimmün olmayan AG'nin en önemli nedenidir. AG mide kanseri için güçlü bir risk faktörüdür ve AG'li hastalarda mide kanseri gelişme riski 3.5 kat artmıştır. Helikobakter pilori ile indüklenen AG'nin altında yatan bazı mekanizmalar bildirilmiştir. HP, hücreler içinde aktin polimerizasyonu yoluyla yüzey epitel hücrelerine doğrudan zarar verebilir (101). Ek olarak, HP adezyonu, CXC motif kemokin ligandı 8 (CXCL8), interlökin 1 (IL1), interlökin 6 (IL6) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi birçok inflamatuvar faktörü indükler. HP enfeksiyonuna bağlı apoptoz olası bir mukozal epitel hasarı mekanizması olarak görülmektedir (102-104). Bununla birlikte, HP her zaman yüzey ve foveolar mukoza hücrelerinin yakınında bulunduğundan, ancak oksintik bezlere ulaşmadığından, yapışmaya bağlı mekanizmalar oksintik veya şef hücrelerde işlev görmemektedir (105).



Şekil 2. 4. Korrea Kaskadı (106).

Enflamasyona bağlı mekanizmalar, oksintik veya şef hücrelerdeki hasarı kısmen açıklayabilir, çünkü inflamatuvar hücreler ve inflamatuvar sitokinler tüm mide mukozasını infiltre eder. Hücresel yaşlanmanın HP ile indüklenen AG'nin yeni tanımlanan bir diğer önemli nedeni olduğu ve mide mukozasındaki yaşlanmanın HP ile aktifleştirilmiş CXC motifli kemokin reseptörü 2 (CXCR2) sinyali ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. CXCR2, bir G-protein-bağlı hücre yüzeyi kemokin reseptörüdür; en önemli ligandları CXCL8 ve CXCL1'dir. Sadece yüzeyel glandüler tabakada değil, başta pariyetal hücreler ve şef hücrelerden oluşan bezlerin tabanı olmak üzere tüm mide mukozasında yaşlanan hücreler tespit edilmiştir (101).

2.7.2 İntestinal Metaplazi

Metaplazi, bir somatik, farklılaşmış hücre tipinin, normalde o dokuda bulunmayan başka bir farklılaşmış somatik hücre tipi ile yer değiştirmesidir ve tipik olarak Hp enfeksiyonu ve çevresel uyaranlar tarafından tetiklenir. Metaplazi, yüksek dereceli displazi ve karsinomla sonuçlanabilen düşük dereceli displazinin öncüsüdür. Metaplazi için geliştirilmiş klinik tarama ve sürveyans, displazi ve kanserin daha iyi önlenmesine veya erken saptanmasına yol açabilir.

Yüksek tuz alımı, düşük sebze ve meyve alımı, düşük C vitamini alımı, HP enfeksiyonu, otoimmün gastrit; gastrik (kolumnar) epitelden intestinal epitele geçişe sebep olur. İM, gastrik müsinöz epitel hücrelerinin goblet hücreleri, enterositler ve kolonositlerle yer değiştirmesine bağlı fenotipik bir değişikliktir. İM, atrofinin ileri bir aşaması olarak kabul edilir. Çünkü metaplastik bezler orijinal bezlerin yerini alır ve bu durum kronolojik olarak mide bezlerinin kaybolmasından sonra ortaya çıkar (107).

Jass-Filipe sınıflamasına göre intestinal metaplazi, komplet (Tip-I) ve inkomplet (Tip-II ve Tip-III) olmak üzere iki gruba ayrılır (108). Komplet tipte absorbtif hücreler, goblet hücreleri, paneth hücreleri vardır. Bunlar siyalomüsin salgılar. İnkomplet tipte ise, goblet hücreleri ve kolumnar epitel vardır. Tip-II'de goblet hücreleri nötral ya da asidik siyalomüsin salgımlarken, Tip-III'de sülfomüsin salgılar. Bu grupta ayrıca, glandüler distorsiyon da bulunur (109). İntestinal metaplazi sıklıkla foveolar bölgeden başlar ve bezlerin yerini aldıkça atrofi oluşur. İntestinal metaplazide karsinom riski 10 kat artmıştır (110).

2.7.3 Displazi

Displazi, bir intraepitelyal neoplazidir. Gastrik adenokarsinomun prekürsör lezyonudur ve Korrea kaskadında kanserden hemen önceki lezyondur (99). DSÖ; gastrointestinal sistemdeki displaziyi, doku invazyonu kanıtı olmaksızın histolojik olarak kesin neoplastik epitelin varlığı olarak tanımlamaktadır (111).

Displazi prevalansının batı ülkelerinde %0.5 ila %3.75 ve Kolombiya ve Çin gibi yüksek gastrik adenokarsinom insidansı olan bölgelerde %9 ila %20 olduğu bildirilmektedir (112). Gastrik displazi midenin herhangi bir yerinde bulunabilir, ancak en yaygın olarak antrumda görülür (113). Çoğu gastrik displazi, tarama endoskopik muayeneleri sırasında tesadüfen keşfedilir (114). Hem DDD hem de YDD, karsinoma ilerleme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle bu lezyonlar için tanı anında malign transformasyon riskinin tahmin edilmesi önemlidir. Bununla birlikte, displazinin kansere ilerleme riski belirsizliğini korumaktadır. Malignleşme riski, displazinin histolojik derecesi ile artar. Önceki çalışmalar, YDD'li hastaların karsinom veya senkron karsinoma ilerleme riskinin yüksek olduğunu tutarlı bir şekilde göstermiştir. YDD'nin malign değişim oranının, medyan 4 ila 48 aylık bir

aralıkta %60 ila %85 arasında değiştiği bildirilmiştir (115-121). YDD'li hastaların ~%25'inin ilk tanıdan sonraki 1 yıl içinde mide kanseri tanısı aldığını gösteren yeni bir kohort çalışması, YDD'de yüksek malign değişiklik riskini doğrulamıştır (122). YDD ile karşılaştırıldığında, DDD'nin karsinoma ilerleme riski daha düşüktür. DDD'nin vakaların %38 ile %75'inde gerilediği ve %19 ile %50'sinde kalıcı olduğu belgelenmiştir (123). DDD vakalarının %0 ile %23'ü ortalama 10 ile 48 ay içinde malign değişiklik gösterir (116, 119, 121, 124, 125). Son gözlemsel çalışmalar, DDD'li hastalarda malign değişiklik riskinin düşük olduğunu doğrulamıştır (%3 ile %9) (121, 124).

Gastrik displazi, midenin diğer bölgelerinde yüksek senkron karsinom riski taşır (126). Mide displazisi olan hastaların %30'a kadarında senkron adenokarsinom bulunmuştur (127).

Birkaç kılavuz mide displazisi için endoskopik rezeksiyon önermektedir. En son Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ASGE) kılavuzları her boyuttaki adenomun mümkünse endoskopik olarak çıkarılması gerektiğini önermiştir (128). İngiliz Gastroenteroloji Derneği kılavuzları, güvenli ise adenomun tamamen çıkarılmasını tavsiye etmektedir(113). Avrupa yönergeleri DDD endoskopik olarak teşhis edilirse, daha doğru bir histolojik tanı elde etmek için endoskopik rezeksiyonun düşünülmesi gerektiğini önermektedir(129). Aksi takdirde, endoskopik olarak belirsiz lezyonlar, tanıdan sonra 1 yıl içinde takibe alınmalıdır. Ek olarak, endoskopik olarak tanımlanmış YDD'li hastalarda endoskopik rezeksiyonun düşünülmesi gerektiğini önerilmektedir. Lezyon endoskopik olarak belirsiz YDD ise, kılavuzlar kapsamlı biyopsi örneklemesi ve 6 ile 12 aylık aralıklarla sürveyans ile derhal endoskopik yeniden değerlendirmeyi önermektedir. Ayrıca, takip eden endoskopik biyopsilerle değerlendirildiği üzere displazinin kaybolmasının invaziv kansere olası ilerlemesini dışlamadığını vurguladılar(114).

Sürveyans programı ile ilgili olarak, ASGE kılavuzları gastrik displazi rezeksiyonundan 1 yıl sonra sürveyans endoskopisini önermektedir (128). İngiliz Gastroenteroloji Derneği kılavuzları, tam olarak çıkarılmamış polipleri olan veya YDD'si olan hastalarda rezeksiyondan 6 ay sonra ve diğer poliplerin çıkarılmasından 1 yıl sonra endoskopik takip önermektedir (113).

2.7.3.1 Displazi Sınıflandırması

Batılı ve Japon patologlar arasında gastrik displazi ve neoplazi tanımını standardize etmek için Padova, Viyana ve DSÖ sistemleri dahil olmak üzere çeşitli displazi sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Bu standardizasyona, Batı ve Japon patolojik tanıları arasındaki belirgin farklılıklar nedeniyle gerek duyulmuştur. Japonya'da karsinom, invazyon varlığına bakılmaksızın değişikliklere dayanarak teşhis edilirken, batı sisteminde lamina propria invazyonuna dayanmaktadır(130). Japon sınıflandırma sisteminin bir zayıflığı da, noninvaziv ve invaziv mukozal karsinom arasında bir ayrım olmamasıdır; böyle bir ayrım prognostik öneme sahip görünmektedir. Japon Mide Kanseri Araştırmaları Derneği sınıflandırması displazi terimini içermez. Displazi genellikle düşük veya yüksek dereceli olarak sınıflandırılır. Düşük dereceli displazi (DDD) ve yüksek dereceli displazi (YDD), bu sistemde sırasıyla borderline lezyonlara (grup III) karşılık gelir ve invaziv karsinom için (grup IV) kuvvetli şüphe uyandırır. Buna karşılık, batı sisteminde submukozal invazyon olmadan noninvaziv karsinom ve mukozal karsinomun tanınmaz (131).

Padova, Viyana ve DSÖ sınıflandırma şemaları, mide epitelyal neoplazisi için evrensel olarak kabul edilmiş bir sınıflandırma sistemi sağlamayı amaçlamaktadır. Bu temelde, Japon patologlar adenom ve displazi terimlerinin kullanımını, batılı patologlar noninvaziv karsinom teriminin kullanımını kabul etmişlerdir. DDD ve YDD, sırasıyla Viyana ve revize edilmiş Viyana sınıflandırma sistemlerinde kategori 3'ün noninvaziv düşük dereceli neoplazisi ve kategori 4'ün noninvaziv yüksek dereceli neoplazisi olarak sınıflandırılır (132, 133). Bu sınıflandırma sisteminde “carcinoma in situ”, “invaziv karsinom şüphesi” ve “intramukozal karsinom” tanıları kategori 4'e dahil edilmiştir (133). DSÖ sınıflandırması, Viyana sınıflandırmasına benzer; ancak “displazi” terimi “intraepitelyal neoplazi/displazi” ile eşanlamlı olarak kullanılmaktadır (134). Bu nedenle, revize edilmiş Viyana sınıflandırma sistemindeki kategori 3 ve 4, DSÖ sınıflandırmasında sırasıyla düşük dereceli ve yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi/displaziye karşılık gelmektedir.

2.7.3.2 Gastrik Displazi Olan Hastalarda Helikobakter pilori Eradikasyonu

Önceki çalışmalar, HP eradikasyonunun gastrik atrofi ve intestinal metaplazi gibi preneoplastik lezyonlar üzerindeki etkisini değerlendirmiştir . Eradikasyon tedavisinden sonra gastrik atrofi ve intestinal metaplazinin tersine çevrilebilirliği ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir(114). HP eradikasyonu, atrofiyi iyileştiriyor gibi görünmektedir, ancak intestinal metaplaziyi iyileştirmemektedir (135). Diğer bir konu da, HP eradikasyonunun erken mide kanserinin endoskopik rezeksiyonu sonrası metakron kanser gelişimini azaltıp azaltmadığıdır . Randomize olmayan ve randomize kontrol çalışmaları; HP eradikasyonunun, erken mide kanserinin endoskopik rezeksiyonu sonrası metakron mide kanseri gelişimini azaltabileceğini göstermiştir. (136, 137). Bu sonuçlara dayanarak, birkaç kılavuz, endoskopik rezeksiyondan sonra daha önce erken mide kanseri olan hastalarda HP eradikasyonunu önermektedir (89, 138-141)

Helikobakter pilori eradikasyonunun gastrik displazi üzerindeki etkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. HP eradikasyonunun mide displazisinin endoskopik rezeksiyonu sonrası metakron lezyon gelişimi üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar da sınırlıdır (142-145). Correa ve ark. (142), HP eradikasyonu ve diyet takviyesinin displazi de dahil olmak üzere kanser öncesi lezyonların gerileme oranını arttırdığını gösterdi. Bununla birlikte, bu çalışmanın hasta sayısının az olması ve displazi teşhisi ile ilgili sorunlar gibi çeşitli sınırlamaları vardı. Uzun süreli bir takip çalışması (>12 ay), HP eradikasyonunun, ilerlemiş kanser öncesi değişikliklerin doğal seyrini önemli ölçüde değiştirdiğini göstermiştir. HP ile eradike edilmiş düşük dereceli noninvaziv neoplazisi olan hastalarda, yüksek dereceli noninvaziv neoplaziye veya invaziv mide kanserine dönme riskinin HP pozitif düşük dereceli noninvaziv neoplaziye göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu(145). Bugüne kadar, kanıtların üstünlüğü, eradikasyonun displazi üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermektedir (114).

Bununla birlikte, bazı çalışmalar, HP eradikasyonunun, mide displazisinin endoskopik rezeksiyonu sonrası metakron lezyon gelişimini önleyebileceğini göstermiştir . Endoskopik rezeksiyon uygulanan gastrik displazili 1872 hastayı

kapsayan retrospektif bir çalışmada, metakron lezyonların kümülatif insidansı HP ile eradike edilmiş grupta HP kalıcı (eradike edilmemiş veya başarısız) gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü(146). Başka bir retrospektif çalışma, endoskopik rezeksiyon uygulanan erken mide kanserli 1.007 hastayı analiz etti ve HP eradikasyonunun gastrik neoplazmin metakron nüksünü azalttığını buldu (147). HP pozitif olan ve gastrik displazi nedeniyle endoskopik rezeksiyon uygulanan 129 hastayı değerlendiren bir başka retrospektif çalışma, HP eradikasyonunun gastrik displazi insidansının azalması için bağımsız bir faktör olduğunu bulmuştur(148). Bu nedenle gastrik displazili hastalarda endoskopik rezeksiyon sonrası metakron lezyonların önlenmesinde HP eradikasyonu yararlı olabilir.

Hali hazırda, Avrupa kılavuzları, endoskopik veya cerrahi tedaviden sonra önceden displazisi olan hastalarda HP eradikasyonunu önermektedir(129). ASGE kılavuzları ayrıca displazili hastalarda HP eradikasyonunu önermektedir . Ek olarak, çoklu displazilerin varlığında HP ve metaplastik atrofik gastriti değerlendirmek için çevredeki polipoid olmayan mide mukozasından sistemik örnekleme yapılmasını önermektedir (128).

2.7.4 Gastrik Kanserler

Gastrik kanser (GK), hem çevresel hem de genetik birçok faktöre bağlı ortaya çıkabilmektedir (149). Mevcut istatistikler, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedeni olarak GK'yı göstermektedir ve ileri evre hastalık için medyan sağkalım oranı 12 aydan azdır (150).

Gastrik kanserin en popüler sınıflandırması Lauren sınıflandırmasıdır. Bu sınıflandırmaya göre, GK'nin intestinal tip ve diffüz tip olmak üzere iki alt tipi vardır. Ek olarak, taşlı yüzük hücreli GK nispeten yaygındır ve Lauren sınıflandırmasına göre “diffüz tip” olarak sınıflandırılır (151). Günümüzde taşlı yüzük hücreli karsinom, çoğunlukla belirgin sitoplazmik müsin içeren tümör hücrelerinden ve eksantrik olarak yerleştirilmiş hilal şeklinde bir çekirdekten oluşan, zayıf kohezif bir kanser türü olarak tanımlanmaktadır (152). Tanı yaşı ile ilgili olarak, GK erken başlangıçlı mide karsinomu (45 yaş veya altı) ve konvansiyonel GK (45 yaşından büyük) olarak ikiye ayrılır (153, 154).

2.7.4.1 Epidemiyoloji

Her yıl dünya çapında yaklaşık 990.000 kişiye GK tanısı konmakta ve bunların yaklaşık 738.000'i ölmektedir (155). GK en sık görülen dördüncü kanserdir ve kanserden ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir (156).

Gastrik kanser insidansı cinsiyete ve coğrafyaya göre değişkenlik göstermektedir. Erkekler kadınlardan iki ile üç kat daha çok etkilenir (155). İnsidans büyük bir coğrafi çeşitlilik gösterir. Yeni vakaların %50'den fazlasının gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıktığı belirtilmektedir. GK gelişimi açısından en yüksek riske sahip alanlar, Orta ve Güney Amerika, Doğu Avrupa ve Doğu Asya (Çin ve Japonya) gibi bölgeleri kapsamaktadır. Düşük riskli bölgeler arasında Avustralya ve Yeni Zelanda, Güney Asya, Kuzey ve Doğu Afrika ve Kuzey Amerika bulunmaktadır (157).

Beş yıllık sağkalım oranı yalnızca Japonya'da biraz iyidir. Avrupa'da, oran %10-30 arasında değişmektedir (158). Beş yıllık sağkalım oranının artma sebebi, muhtemelen kanserin erken teşhisi ve rezeksiyonuna izin veren endoskopik muayene yöntemi kullanılmasıdır(159).

GK insidans oranları son birkaç yılda dünyanın çoğu yerinde azalmıştır (160). Sporadik intestinal GK tiplerinde düşüş gözlenmiştir ve diffüz tip GK'nin oluşumu artmıştır(161, 162). Proksimal GK oranı distale göre daha yüksektir. Bu eğilim, artan hijyen standartları, daha iyi gıda koruması, yüksek miktarda taze meyve ve sebze alımı ve HP eradikasyonu ile açıklanabilir (163).

2.7.4.2 Risk Faktörleri

Aile öyküsü, diyet, alkol tüketimi, sigara kullanımı HP ve EBV enfeksiyonları GK gelişme riskinin artması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (159). Ailede GK öyküsü de en önemli risk faktörlerinden biridir (164). Bununla birlikte, GK'ler çoğunlukla sporadiktir, yaklaşık %10'u aileseldir (159).

2.7.4.2.1 Diyet

Diyet ve beslenme alışkanlıkları mide kanseri insidansında en önemli faktörlerden biridir. Çalışmalarda aşırı tuz tüketimin mide mukozasını stimüle ederek atrofik gastrite, artan DNA sentezine ve hücre proliferasyonuna yol açabileceği

gösterilmiştir (149).Taze meyve ve sebzelerin yetersiz tüketimi mide kanseri için başka bir risk faktörüdür (165). Kırmızı etin aşırı tüketimi, tütülenmiş et, işlenmiş et ve tuzlu et tüketimi de diğer risk faktörlerindendir (149).

2.7.4.2.2 Yaşam Tarzı

Sigaranın mide dokusu üzerinde yıkıcı ve geri döndürülemez etkileri vardır ve bu da malignite riskini artırır. Günde 50 gramdan fazla alkol tüketiminin mide kanseri riskini %24 arttırdığı gösterilmiştir (149).

2.7.4.2.3 Demografik Özellikler

Yaşlılarda ve erkek cinsiyette mide kanseri görülme oranı daha sıktır. Sosyoekonomik durum düzeldikçe kanser gelişme sıklığının azaldığı gösterilmiştir (166, 167).

2.7.4.2.4 Aile Öyküsü

Yapılan çalışmalar; birinci derece akrabalarında mide kanseri olanların kanser riskinin digger insanlara göre 2-10 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (149).

2.7.4.2.5 Enfeksiyonlar

Helikobakter pilori, insan papilloma virüsü gibi enfeksiyonlar gastrik kanser gelişiminde rol oynar (168).

2.7.4.3 Tanı

Gastrik kanser için birincil tanı yöntemi endoskopi ve biyopsidir.Bununla birlikte bu prosedür invaziv ve pahalı bir yöntem olması, hastalarda rahatsızlık ve endişe uyandırması nedeni ile son yıllarda erken teşhis için moleküler biyobelirteçler geliştirilmiştir. GK'de erken tanı, prognoz ve nükslerin takibi açısından Karsinoembriyonik Antijen (CEA), Karbonhidrat Antijeni 19-9 (CA19-9), Karbonhidrat Antijeni 72-4 (CA72-4) ve Karbonhidrat Antijeni 125 (CA125) gibi konvansiyonel serum tümör biyobelirteçlerinin yararlı olduğu bildirilmiştir (150). Son çalışmalar DNA metilasyonunun erken mide kanseri teşhisi için yeni bir biyobelirteç olduğunu ve CEA ile DNA metilasyonunun kombinasyonunun daha iyi sonuçlar alabileceğini göstermiştir (169). Ancak bu serum bazlı biyobelirteçlerin çoğu, GK'nin erken evrelerinde özgüllük ve duyarlılıklarının düşük olması nedeniyle

GK tespiti için önerilmez. Bu nedenle, mide kanserinin etkili erken teşhisi için ek biyobelirteçlerin belirlenmesi esastır (150).

2.8 Biyobelirteç Olarak Katelisin

2.8.1 Katelisin Nedir?

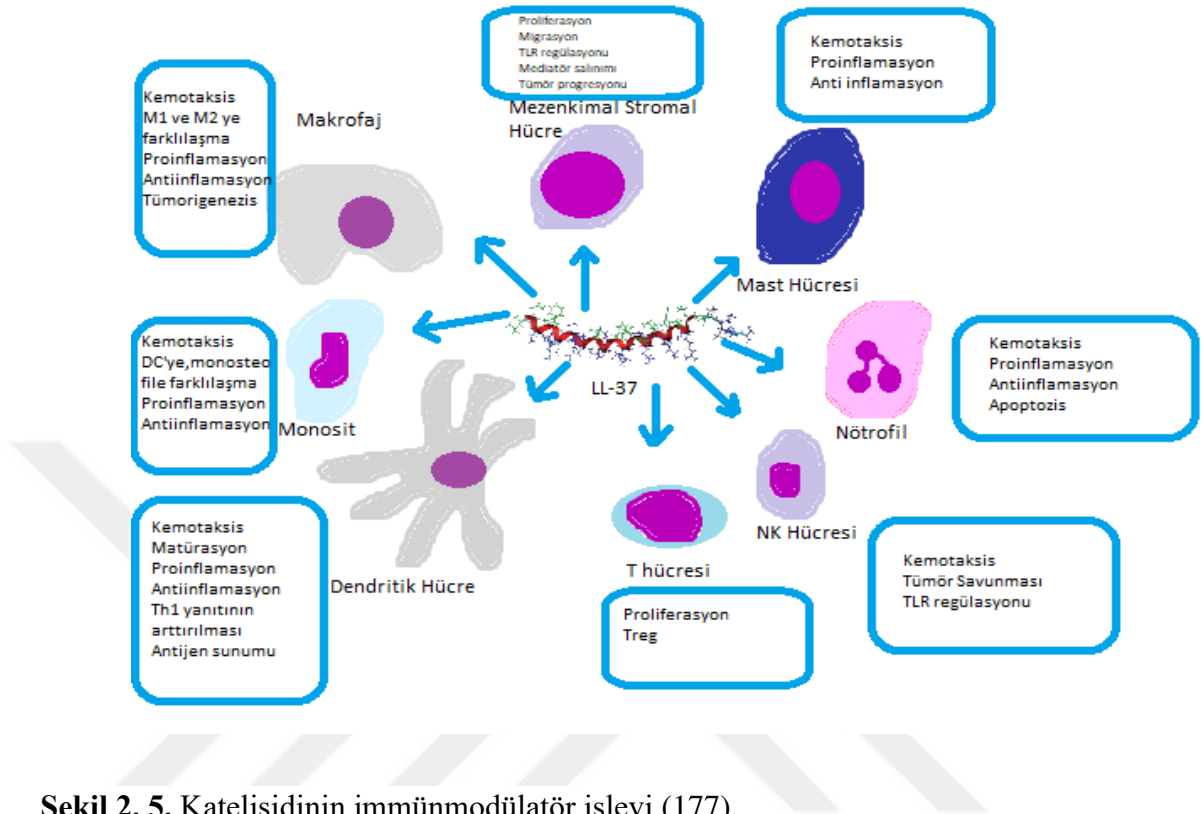
AMP'ler konak savunma peptitleri olarak da bilinir ve hem gram-negatif hem de gram-pozitif bakterilere ve ayrıca virüslere ve mantarlara karşı antimikrobiyal aktiviteler sergileyerek doğuştan gelen bağışıklık sisteminde yer alırlar. Epitelyal hücreler, deri hücreleri, gastrointestinal, genital ve solunum yollarının yanı sıra çeşitli diğer hücre tipleri tarafından da eksprese edilir.

AMP'ler, evrimsel olarak eski, doğuştan gelen bağışıklık efektörleridir ve hemen hemen tüm bitki ve hayvanlar tarafından sentezlenir. 1800'den fazla AMP tanımlanmıştır. Genel olarak AMP'ler, 12-50 amino asit kalıntısından oluşan küçük peptitlerdir ve pozitif yüklere ve amfipatik yapılara sahiptir. Bu özellikler, AMP'lerin negatif yüklü fosfolipid baş grupları ve mikrobiyal membranların hidrofobik yağ asidi zincirleri ile etkileşime girmesine, mikrobiyal membranı parçalayarak ve sitozol bileşenlerini serbest bırakarak seçili mikroorganizmaları öldürmesine izin verir (170).

AMP'ler defensinler ve katelisinler olmak üzere iki ana sınıftan oluşur (171, 172). Çeşitli memeli türlerinde yaklaşık 30 farklı katelisin türü tanımlanmıştır. Ancak insanlarda, 18 kDa'lık insan katyonik antibakteriyel proteini (hCAP18) olarak bilinen tek tip katelisin vardır. hCAP18 iki lösin kalıntısı ile otuz yedi amino asit kalıntısından oluşan ve çoğunlukla epitel hücrelerinde ve nötrofillerde bulunan bir C-terminal olgun antibakteriyel peptit LL-37'ye sahiptir (173-175). LL-37, hCAP18 proteininin C-terminal ucunun serin proteazlar ve proteinaz 3 tarafından bölünmesiyle üretilen, amfipatik, alfa-helikal peptittir. Pozitif yükü nedeniyle, LL-37 tercihen negatif yüklü bakteri membranları ile etkileşime girer ve deterjan benzeri etkiler yoluyla gözenekler oluşturur (176). LL-37, antimikrobiyal ve lipopolisakkarit (LPS) nötralize edici aktivitelere sahip olmasının yanında, inflamasyona verilen yanıtların düzenlenmesi gibi birçok biyolojik aktivite de gösterir. Önemli olarak, nötrofillerde spontan apoptozun LL-37 tarafından inhibe edildiği

gösterilmiştir. Ayrıca LL-37'nin, LPS'nin etkisini nötralize ederek, LPS tarafından indüklenen endotel hücrelerinin apoptozunu azalttığı gösterilmiştir (171).

Bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olarak, katelisidin ekspresyonu doğal öldürücü (NK) hücrelerde, nötrofillerde, T hücrelerinde ve mast hücrelerinde üretilir. Bu peptidin ana kaynağı nötrofillerdir. Nötrofil, aktif olmayan hCAP18 öncüsünü sentezler ve ikincil partiküllerde depolar. Hasarla ilişkili moleküler model molekülleri (DAMP'ler) veya patojenle ilişkili moleküler model molekülleri (PAMP'ler) ve/veya sitokin tipleri ve seviyelerindeki değişiklikler tarafından TLR'ler, hücrenin degranülasyonunu teşvik edebilir. Uyarılma üzerine, katelisidin protein öncüsü degranüle edilir ve hücre dışı olarak salınır, burada spesifik proteazlar tarafından proteolitik olarak işlenen aktif katelisidin serbest bırakılır. Ayrıca, bağışıklık sisteminin monositleri, dendritik hücreleri (DH'ler) ve makrofajların LL-37'yi eksprese ettiği kanıtlanmıştır (Şekil 2. 5.) (177). Katelisidin Antimikrobiyal Peptid Geni (KAMPG) 3p21 nolu kromozomda bulunur ve hCAP18'i kodlar. hCAP 18; kallikrein 5, kallikrein 7, proteinaz 3 gibi spesifik proteazlar tarafından parçalanarak aktif peptit olan LL37 oluşturulur. hCAP18 ekspresyonu sağlıklı bireylerde kemik iliğinde en yüksektir ancak ekspresyon birçok organ ve dokuda saptanabilir (178). Çeşitli epitel hücrelerinde ve doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinde (nötrofiller, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, NK hücreler, lenfositler ve mast hücreleri) yaygın olarak eksprese edilir (179). Salgı bezleri, meni, tükürük ve terden salgılanabilir. Enflamatuvar sinyaller, bağışıklık hücrelerinin kademeli aktivasyonuna ve KAMPG ekspresyonunda artışa yol açar. LL-37 üretimi, enfeksiyonla ilişkili olmayan çeşitli inflamatuvar bozukluklarda da artabilir. KAMPG promotörü, çeşitli dokularda bulunan aynı kökenli vitamin D reseptörü (VDR) tarafından doğrudan hedeflenir ve dolayısıyla D3 vitamini ve metabolitleri, özellikle miyeloid hücrelerde yaygın KAMPG ekspresyonunu indükleyebilir (178).



Şekil 2. 5. Katelisinidin immünmodülatör işlevi (177).

DC: Dendritik Hücre, Th1: Yardımcı T Hücre, Treg: T hücre regülasyonu, TLR: Tall Like Reseptör, NK: Doğal Öldürücü Hücre, LL-37: Katelisinidin

2.8.2 Katelisinidinlerin Biyolojik Rolü

İnsan katelisinidin LL-37; hücre göçü, proliferasyonu ve invazyonunu aktive eder. Hücre apoptozunun düzenlenmesi (farklı hücreler üzerinde inhibisyon ve aktivasyon dahil), hücre döngüsünün durması, sitokin salınımının modülasyonu, epitel hücrelerinin sertliğinin artması ve transepitelyal geçirgenliğin azalmasına sebep olur. LL-37 ile indüklenen bu değişiklikler, doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücrelerini (örn. monositler, nötrofiller, dendritik hücreler, mezenkimal stromal hücreler) doğrudan çeken kemotaksiyi uyarır. Aynı zamanda yara kapanması ve angiogenezi teşvik eder. Yine düşük LL-37 konsantrasyonları biyofilm oluşumunu önleyebilir ve daha yüksek LL-37 konsantrasyonları önceden var olan biyofilmleri yok edebilir.

Araştırmalar, katelisinidin LL-37'nin çeşitli insan kanseri türlerinde rol oynadığını desteklemektedir. Bununla birlikte, şaşırtıcı bir şekilde, mevcut veriler

LL-37'nin ya pro-tümörijenik ya da anti-kanser etkileri olabileceğini göstermektedir. Bu durumu, LL-37 tarafından aktive edilen; hücre yüzey reseptörleri, membran kanalları, intraselüller hedeflerin farklı hücre tiplerinde farklı şekilde eksprese edilmesi açıklamaktadır (179). Bu LL-37 hedefli reseptörler, en az dört G protein-bağlı reseptör (GPBR), üç reseptör tirozin kinazı (RTK), bir ligand kapılı iyon kanalı (LKIK) ve TLR'leri içermektedir (180). GPBR'ler: formil peptit reseptörü 2 (FPR2), CXC kemokin reseptörü tip 2 (CXCR2), mas ile ilgili gen X2 (MrgX2) ve purinerjik reseptör P2Y11 (P2Y11)dir. RTK'ler: epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR/ErbB1), insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü (IGF1R) ve erb-b2 reseptörü tirozin kinaz 2 (ErbB2)dir. LKIK ise hedeflenen bir trans-membran kanalı purinerjik reseptör 7'dir (P2X 7). LL-37'nin TLR hedefleri, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunda fonksiyonel olarak önemli olan tip I trans-membran glikoproteinleridir. Hücre yüzeyi TLR'leri TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 ve TLR10'u içerirken endozomal TLR'ler TLR3, TLR7, TLR8 ve TLR9'u içerir. LL-37 ayrıca sitozolik protein gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz (GAPDH) gibi diğer hücre içi hedeflere de erişebilir ve sonuç olarak çeşitli hücre içi biyolojik süreçleri etkiler (180).

2.8.2.1 Katelisidinin Tümörojenik Etkisi

Normal dokularla karşılaştırıldığında, hCAP-18/LL-37 ekspresyon seviyeleri over kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri, prostat kanseri, pankreas kanseri, malign melanom (MM) ve cilt skuamöz hücreli karsinomunda (SHK) yüksek bulunmuştur. Bu gözlemler, LL-37'nin bu kanserlerde tümörijenik bir etki gösterdiğini düşündürmektedir (179).

2.8.2.1.1 Over Kanseri

Over kanseri hücrelerinde, rekombinant LL-37; hücre proliferasyonunu, hücre invazyonunu, kemotaksiyi ve matriks metalloproteinaz (MMP) ekspresyonunu indükler. MMP'lerin salınması ve aktivasyonu, hücre invazyonunu ve tümör hücrelerinin metastazını destekleyen hücre dışı matriks (HDM) bozulmasına aracılık eder. Bir GPBR üyesi olan FPR2 ile LL-37 etkileşimi, mezenkimal stromal hücre (MSH) leri tümör stroması içine alır, bu da tümör ilerlemesini artırır. MSH'ler,

sitokin IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α 'nın salgılanmasını arttırırken, IL-12 salgılanmasını azaltarak yumurtalık kanserinin karsinogenezine katkıda bulunur (181).

2.8.2.1.2 Akciğer Kanseri

hCAP-18/LL-37, insan akciğer kanseri hücrelerinde hem mRNA hem de protein seviyelerinde yüksek seviyelerde eksprese edilir. LL-37, akciğer kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonunu artıran EGFR fosforilasyonunu ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yollarının aktivasyonunu indükler. LL-37, membran bağlantılı EGFR ligandlarının MMP aracılı bölünmesi yoluyla EGFR'yi aktive eder. Öte yandan, IL-32 ekspresyonu akciğer kanseri hücrelerinde belirgin bir şekilde değişir ve akciğer kanserinin invazivliği, metastazı ve kötü prognozu ile yakından ilişkilidir.

Son raporlar, IL-32'nin NF- κ B ile indüklenen MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonu yoluyla primer akciğer adenokarsinomunun invazyonu ve metastazında da rol oynadığını göstermektedir. LL-37, IL-32 kaynaklı proinflamatuvar sitokin üretimini ölçüde baskılayabildiğinden, LL-37'nin IL-32'nin biyolojik aktivitesini baskılayarak akciğer kanserinin karsinogenezini etkileyebileceği öne sürülmüştür (182).

2.8.2.1.3 Meme Kanseri

Meme kanseri hücrelerinde, LL-37-hedefli reseptör ErbB2 yi indükleyerek, hücre göçünü, invazyonunu ve kötü prognozu arttırmaktadır (179).

2.8.2.1.4 Pankreas Kanseri

Rekombinant LL-37, tümör kök hücrelerini etkileyerek tümör oluşumunu arttırarak, hücre büyüme ve proliferasyona yol açar (179).

2.8.2.1.5 Malign Melanom

TLR4, melanom hücrelerinde hücre büyümesi ve göçü için hayati öneme sahiptir . TLR4 agonistlerinden biri olan LL-37'nin, TLR4 sinyali yoluyla melanom ilerlemesini destekleyebileceği de öne sürülmüştür. Ayrıca LL-37, gen promotör bölgelerine bağlanabilir ve malign melanomda transkripsiyonu modüle edebilir (183).

2.8.2.2 Katelisidinin Antikarsinojenik Etkisi

Kolon kanseri, mide kanseri, hematolojik malignite ve oral skuamöz hücreli karsinomda (OSHK), LL-37 ekspresyon seviyeleri normal dokulara kıyasla düşük seviyededir. Bu bulgular, LL-37'nin bu kanserlerde anti-kanser etkileri olabileceğini göstermektedir (179).

2.8.2.2.1 Kolon Kanseri

LL-37, normal kolon mukozasında güçlü bir şekilde eksprese edilir ancak kolon kanseri dokularında ekspresyonu düşüktür. Düşük LL-37 düzeylerinin kolon kanserinin bir biyolojik belirteci olduğu öne sürülmüştür. LL-37'nin proapoptotik Bax/Bak seviyesini arttırdığı ve anti-apoptotik Bcl-2 seviyesini azalttığı bilinmektedir. LL-37 ayrıca PUMA ve p53 ekspresyonunu da artırır. PUMA, p53'ün doğrudan hedefi ve kolon kanseri hücrelerinde bir apoptoz modülatörüdür. Kolon kanseri hücrelerinde, apoptoz indükleyici faktör (AIF) ve endonükleaz G'nin (EndoG) nükleer seviyeleri belirgin bir şekilde LL-37 tarafından indüklenir ve kaspazdan bağımsız apoptoz ile sonuçlanır (184).

2.8.2.2.2 Mide Kanseri

Mide kanseri dokularında, LL-37 ekspresyon seviyesi, kanser olmayan komşu dokulardakinden önemli ölçüde düşüktür. LL-37'nin anti-kanser etkisini, kemik morfogenezik protein (BMP) sinyali yoluyla proteazom aktivasyonunun düzenlenmesi üzerinden gerçekleştirdiği öne sürülmüştür. BMP'den bağımsız olarak LL-37 aynı zamanda daha düşük siklin E2 seviyelerini indükleyerek anti-kanser etki gösterebilir (185).

2.8.2.2.3 Hematolojik Kanseler

Sağlıklı bireylerin nötrofillerindeki protein düzeyindeki LL-37 ekspresyon seviyesi, akut miyeloid lösemili hastalardakinden önemli ölçüde düşüktür, ancak mRNA düzeyindeki ekspresyonu düşük değildir (185). Yine inflamatuvar M1 makrofajlarından salgılanan Katelisidin'in, Burkitt lenfoma (BL) hücreleri gibi yüksek dereceli lenfatik malignitelerin mitokondrilerini hedefleyerek doğrudan hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir. Tersine, BL'deki anti-inflamatuvar M2 makrofajlar ve M2 benzeri tümörle ilişkili makrofajlar, D vitamini sinyalini etkileyerek hCAP-

18/LL-37'nin azalmış ekspresyonu ve BL hücrelerini öldürememe ile sonuçlanır (186).

2.8.2.2.4 Oral Skuamöz Hücreli Karsinom

İmmünohistokimyasal analizler, normal oral mukoza dokularına kıyasla OSHK dokularında LL-37'nin düşük ekspresyonunun histolojik farklılaşma ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu göstermektedir . Bu sonuçlar, LL-37'nin OSHK'de tümör baskılayıcı olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (187) .

2.8.3 Vitamin D'ye Bağlı İndüklenen Katelisidinin Etkileri

D vitamini sinyalizasyonu ve metabolizması, kemik ve kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde çok önemlidir. Bununla birlikte, kalsiyum metabolizmasından bağımsız olarak çeşitli hücreler ve dokular, D vitamini reseptörünü (VDR) eksprese eder ve fonksiyonel VDR sinyaline maruz kalabilir, bu da D vitamininin yalnızca iskelet homeostazından daha büyük bir biyolojik rol oynadığını düşündürmektedir. Katelisidinler, defensinler, hepsidinler ve nötrofil peptitleri de dahil olmak üzere D vitamini sinyali ile birkaç AMP indüklenir ve çeşitli patojenlere karşı doğrudan antimikrobiyal etkileri ortaya çıkar. Daha önce yapılan çok sayıda çalışma, D vitamini sinyalinin, katelisidinler ve defensinler dahil olmak üzere AMP'lerin transkripsiyonel aktivasyonuna yol açtığını göstermiştir. Önemli olarak, VDR sinyallemede yer alan en iyi karakterize edilmiş AMP olan D vitamini ile indüklenen katelisidin, hücre içi Mikobakterium Tüberkülozis dahil olmak üzere çok sayıda patojene karşı temel bir antienfektif ajan olarak birçok fonksiyona sahiptir. İmmün hücreler, aktif olmayan 25-D3'ün aktif 1,25-D3'e dönüştürülmesi yoluyla fonksiyonel VDR sinyal yollarını aktive etmelerine izin veren 1-a-hidroksilaz eksprese eder. TLR2/1, TLR8 ve IL-12 ve IL-18'in bir kombinasyonu dahil olmak üzere çeşitli doğuştan gelen uyarılar; hücre içi patojenlere karşı konakçı hücrelerde katelisidin indüksiyonu, otofaji yolu ve IFN-gama üretimi aracılığıyla hücre konak savunma mekanizmalarını geliştirmek için VDR sinyallemesini aktive eder.

Enfeksiyon sırasında, VDR sinyal aktivasyonu, hedef genlerdeki D vitamini yanıt elemanlarına bağlanarak hCAMP ve β -defensin 2 (HBD2) dahil olmak üzere

AMP'lerin üretimi için doğuştan gelen bağışıklık sinyallerini koordine eder. VDR sinyalleşmesinde AMP'lere atfedilen ana işlev antimikrobiyal etkiler olmasına rağmen, son çalışmalar AMP'yi otofajinin merkezi düzenleyicisi, sitokinlerin, kemokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve ayrıca IFN sinyalleşmesinin modülatörü olarak belirlemiştir. D vitamini aracılı LL-37 indüksiyonunun insan savunma sisteminde kritik bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Katelisidin, hücre içi mikobakterileri ortadan kaldıran ve aynı zamanda mikobakteriyel fagozomların otofagozomlar ve otolizozomlarla kaynaşmasını artırarak otofaji yolunun çeşitli süreçlerinde düzenleyici bir rol oynayan bir antimikrobiyal silahtır. Antibakteriyel rollerine ek olarak, LL-37, farklı hücrelerde/dokularda ve mikro-ortamlarda hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar fonksiyonlara sahip temel bir immünomodülatör olarak görev almaktadır (176).

1,25 hidroksivitamin D, D vitamininin biyolojik olarak aktif formu olup insan KAMP ifadesini indükler. Mycobacterium tuberculosis gibi mikroorganizmalar, insan makrofajlarında VDR ve vitamin D -1-hidroksilaz genlerinin ekspresyonunu indükler, daha fazla 1,25(OH) D₃ oluşumuna yol açar, bu da hCAP18/LL-37 regülasyonunu artırır. D vitamini ve VDR'nin kolorektal kanser üzerindeki koruyucu etkileri ve D vitamini eksikliğinin yüksek kolorektal kanser riski ile ilişkisi de bildirilmiştir. Bu bulgular, kanser ilerlemesinde D vitaminine bağlı katelisidin indüksiyonunun olası rollerini ortaya koymaktadır (179). D vitamini aracılı katelisidin indüksiyonunun TLR2/1 tetiklenmesinin, insan monositlerinde/makrofajlarında anti-mikobakteriyel aktivite için çok önemli olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, yakın tarihli bir çalışma, IL-15 ile farklılaşan insan monosit türevli makrofajların 25-OH D₃ tedavisinin, hem katelisidin mRNA hem de protein ekspresyonunun artmasına yol açtığını ve hücre içi Mycobacterium leprae'ye karşı D vitaminine bağımlı antimikrobiyal yanıtı arttırdığını göstermiştir. Mikobakteriyel enfeksiyonun yanı sıra, bir kalsitriol türevi olan kalsipotriolün, hepatit C virüsünü inhibe ettiği ve katelisidin ve hepsidin dahil olmak üzere VDR hedef genlerini güçlü bir şekilde aktive ettiği gösterilmiştir.

Son çalışmalar, 1,25D₃'ün, IL-1β'nin transkripsiyonunu doğrudan aktive ettiğini ve makrofajlardaki mikobakteriyel yükü azalttığını göstermiştir. Bu sonuç,

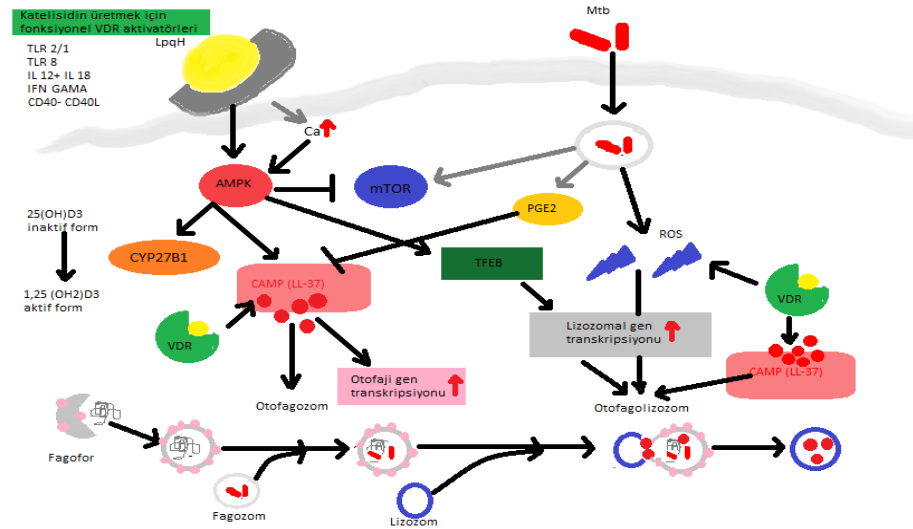
çok çeşitli enfeksiyonlar için, D vitamini ile indüklenen AMP'lerin, konak savunmasını aktive etmek için bir antimikrobiyal immün efektör olarak hizmet edebileceğini göstermektedir (176). Birkaç çalışma, çeşitli patojenik enfeksiyonlarda D vitamini kaynaklı otofajinin rolünü araştırmıştır. HP enfeksiyonu üzerine yakın zamanda yapılan bir araştırma, D vitamini tedavisinin, protein disülfid-izomeras A3 reseptörünün aktivasyonu yoluyla lizozomal asitleşmeyi ve bozunmayı iyileştirdiğini, otolizozomal fonksiyonu ve antibiyotiğe dirençli bakterilere karşı bile antibakteriyel tepkileri desteklediğini göstermiştir (188). D vitamini sinyali, otofajinin başlama, uzama, olgunlaşma ve bozulma fazlarını etkileyerek otofajiyi düzenler. D vitamini/VDR sinyali, hücre içi kalsiyum salınımını ve kalsiyuma bağımlı kinazları tetikleyerek ve otofajinin negatif düzenleyicisi olan mTOR'u inhibe ederek birçok yoldan otofajiyi aktive eder. Özellikle, bir mikobakteriyel TLR2/1 agonisti olan lipoprotein Lp_{qH}, fonksiyonel VDR sinyalleşmesine bağlı otofajiyi aktive eder ve adenosin monofosfatla aktive olan protein kinaz (AMPK) aracılık eder. AMPK, otofaji yolunun çeşitli aşamaları ve transkripsiyon faktörü EB'nin indüklenmesi yoluyla lizozomal fonksiyonun aktivasyonu için gerekli olan otofajiyi aktive eden bir kinazdır. İnsan makrofajlarının tek başına 4-fenilbütirat ile veya D vitamini ile kombine edilmesinin, Mtb'nin hücre içi öldürülmesini arttırmak için AMPK yolu aracılığıyla LL-37 aracılı otofajiyi indüklediği gösterilmiştir. AMPK, çoklu sinyal yolları yoluyla anti-mikobakteriyel doğuştan gelen bağışıklık savunmasının ana düzenleyicisi olduğundan, katelisidin ve AMPK sinyalleşmesi arasındaki etkileşimin, fagositik hücreler içinde birkaç doğuştan gelen efektör sistemin aktivasyonu yoluyla sinerjistik etkileşimi muhtemeldir.

Redoks durumu, çok sayıda hastalığın patofizyolojisi için çok önemlidir ve D vitamini aracılı sinyalleşme ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. 1,25D₃, otofajiyi ve antimikrobiyal aktiviteyi destekleyen önemli ROS üretimine yol açar. Gerçekten de, TLR2 ile indüklenen katelisidin ekspresyonu, insan monositlerinde/makrofajlarında ROS sinyali aracılığıyla gerçekleşir.

Enfeksiyon sırasında D vitamini kaynaklı otofajinin düzenleyicisi olarak katelisidin otofajideki rolü mikobakteriyel enfeksiyonda geniş çapta çalışılmıştır. İnsan monositlerinde/makrofajlarında, katelisidin indüksiyonu yoluyla 1,25D₃

tedavisi, güçlü bir şekilde otofagozom oluşumunu indükler, Mtb fagozomal olgunlaşmasını artırır ve Mtb'ye karşı antimikrobiyal tepkileri destekler. TLR2/1 tarafından tetiklenen fonksiyonel D vitamini sinyal aktivasyonu, katelisidin ve otofaji aktivasyonu yoluyla Mtb enfeksiyonuna karşı artan antimikrobiyal tepkilere yol açar. HIV ve Mtb tarafından koenfeksiyona D vitamini aracılı antimikrobiyal tepkilerin, katelisidin bağımlı otofaji ve fagozomal olgunlaşmanın artmasının aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular, TLR2/1, TLR8 ve sitokinler (IL-12+IL-18) dahil olmak üzere çok sayıda doğuştan gelen bağışıklık sinyalinin, Mtb'ye karşı antimikrobiyal etkiyi teşvik etmek için hücre-otonom savunma mekanizması olan CAMP/otofaji yolu ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (bkz. Şekil 2.6.).

LL-37, bir otokrin veya parakrin yol aracılığıyla D vitamini ve fenilbütirat kaynaklı otofajiyi aktive eder ve bu LL-37 aracılı otofaji, P2RX7 reseptörü, hücre içi Ca^{2+} salınımı ve AMPK ve PI3K dahil olmak üzere çeşitli hücre içi sinyal yollarıyla ilişkilidir. Bu bulgular, katelisidin kaynaklı otofajinin, diğer ikincil habercilerin yanı sıra çoklu hücre içi sinyal proteinleri ve reseptörleri ile çapraz etkileşimi olduğunu göstermektedir (176).



Şekil 2.6. D vitamini kaynaklı otofajide yer alan düzenleyici mekanizmalar. (176)

D Vitamini/VDR sinyali; hücre içi kalsiyum salınımı/kalsiyuma bağımlı kinazların tetiklenmesi, mTOR/AMPK yolu, ROS sinyali ve katelisidin dahil olmak üzere birçok yoldan otofajiyi aktive eder. D vitamin-otofaji yolunun önemli bir düzenleyicisi olan katelisidin, TLR2/1, TLR8, CD40-CD40L ve IFN- γ ve IL-12/IL-18 dahil olmak üzere sitokinlerin VDR sinyalini aktive etmesi ile üretilir.

2.8.4. Katelisinin ile İlişkili Hastalıklar

2.8.4.1 İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH)

Birden fazla çalışma, İBH'lı hastaların bağırsak mukozasında LL-37 ekspresyonunun arttığını bildirmiştir. Güncel çalışmalar LL-37'nin İBH etiyojisinde bakteriyel mukozal inflamasyonun bir suç ortağı gibi görüldüğünü gösterse de, LL-37'nin İBH tedavisi için yeni bir yön olduğunu gösteren birçok çalışma halen mevcuttur. İBH'ın iltihaplı mukozasında, LL-37'nin; bağırsak patojen istilasından ve aşırı inflamasyondan korumak için kullanılabileceği gösterilmiştir.

2.8.4.2 Sedef (Psöriazis) Hastalığı

Sedef hastalığı; otoimmün, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır; doğuştan gelen ve adaptif kutanöz bağışıklık tepkilerindeki bozukluklar, anormal cilt lekeleri ile karakterize edilen kontrolsüz keratinosit proliferasyonunun sebep olduğu bir hastalıktır. Birçok çalışma, sedef hastalığının, katelisinin anormal ekspresyonu ve aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. LL-37'nin psöriazis patogeneizindeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, LL-37'nin psoriatik plaklarda önemli ölçüde arttığı ve LL-37'nin psoriaziste önemli bir rol oynadığı bulunmuştur.

2.8.4.3 Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık, sadece dişeti dokusunu içeren iltihaplı dişeti hastalığı ve derin periodontal dokuyu (periodontal membran, alveolar kemik ve sement) içeren periodontitis dahil olmak üzere periodontal dokuda meydana gelen hastalığı ifade eder. Periodontal hastalık, yetişkinlerde diş kaybının ana nedeni olan yaygın bir ağız hastalığıdır. Uzun süre tedavi edilemeyen, kolay kronikleşen, dirençli bir hastalıktır. Bu tür lezyonlara, iltihaplanma ve kemik kaybına yol açabilen ağız boşluğunun mikrobiyota-konak homeostazının düzensizliği neden olur. Agresif periodontitis hastalarının yaklaşık üçte birinde dişeti oluğu sıvısında aktif katelisinin yoktur. Antimikrobiyal peptit olarak, mikrobiyota-konak homeostazını korumak için çeşitli periodontal bakterilerin büyümesini engellemek, LL-37'nin sadece bir işlevidir. LL-37 sadece ağız boşluğu hastalıkları ile sınırlı kalmaz, özellikle inflamasyona bağlı kemik kaybı, osteoporoz, kemik kırığı vb. gibi kemikle ilgili hastalıklarda kemik onarımının desteklenmesinde çok önemli bir rol oynar

(177). Zhang ve ark. LL-37'nin CXCR2 endositozu yoluyla kan kaynağından monositlere girdiğini ve yeni kemik oluşturan hücrelere (monosteofiller) farklılaşmasını desteklediğini göstermiştir (189).

2.8.4.4 Kanser

Daha önce anlatıldığı gibi katelisidinin hem tümörijenik hem anti-tümörijenik özellikleri mevcuttur.

2.8.5 Tedavi Hedefi Olarak Katelisidin

Zhou ve ark.nın kalp yetmezlikli hastalarda yaptıkları bir çalışmada; Katelisidin ilişkili Peptid (KAMP) verilen farelerin kalp fonksiyonlarının iyileştiği, patolojik kardiyak hipertrofinin önlendiği saptanmıştır (190). Nagaoka ve ark. çalışmalarında intravenöz olarak LL-37 uygulamasının, makrofajların aktivasyonunu ve piroptozunu, enflamatuar sitokinlerin üretimini ve bakteri üremesini inhibe ederek septik fareleri iyileştirdiğini göstermiştir (171). Pan ve ark. iskemi ve reperfüzyonun indüklediği akut böbrek hasarlı farelerde yaptıkları çalışmada KAMP enjekte edilen farelerin böbrek fonksiyonlarının iyileştiği gösterilmiştir (191). Zheng ve ark. yaptıkları çalışmada diyabetin sebep olduğu hiperglisemiye sekonder gelişen kardiyak fibrozisin KAMP enjeksiyonu ile iyileştiği gösterilmiştir (192). Çalışmalar, LL-37'nin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiprotozoal ve diğer antimikrobiyal etkiler gibi geniş bir antibakteriyel spektruma sahip olduğunu göstermiştir. Wei ve ark. yaptıkları çalışmada *stafilococcus aureus*'un neden olduğu implant enfeksiyonunun KAMP ile tedavi edilebildiği, bakterinin inhibe olduğu gösterilmiştir (193). Tai ve ark. Ülseratif Kolit olan farelere yapılan KAMP enjeksiyonunun koliti hafiflettiğini göstermiştir (194).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı

Çalışmamıza Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne Haziran 2021- Aralık 2021 arasında son 6 ay içinde başvuran ve endoskopik biyopsi yöntemi ile patolojik olarak HP tanısı alan hastalar ve HP negatif yetişkinlerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu'nun 10/06/2021 tarihli ve 200 sayılı onayı ile gerçekleştirildi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Gruplar birincil olarak HP pozitif hasta grup ve HP negatif kontrol grubu olarak ayrıldı. İkincil olarak hasta ve kontrol grupları kronik inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi varlığına göre toplamda 6 grup olmak üzere üçerli gruplara ayrıldı.

Olguların demografik özellikleri, patoloji sonuçlarına göre HP, intestinal metaplazi, gastrik atrofi, kronik inflamasyon durumu ve biyokimyasal laboratuvar verileri kaydedildi.

Katelisidin düzeylerinin ölçümü için hastalardan biyokimya tüpüne kan örneği alındı. Alınan kanlar 2000 x g'de 10 dk. santrifüj edilip, Eppendorf tüplerine ayrılıp numuneler ELISA kiti ile çalışılana kadar -80 °C'de saklandı. Bütün gruplarda serumdan katelisidin düzeyleri bakıldı.

3.2 Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne son 6 ay içinde dispepsi şikayeti ile başvuran ve endoskopik olarak değerlendirilen hastalar dahil edildi. Kontrol grubu olarak dispepsi dışı nedenlerle endoskopi yapılan hastalardan yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilerek seçildi. Hasta ve kontrol grubuna 18-80 yaş aralığında olanlar alındı.

Çalışmamıza kalp yetmezliği, malignite öyküsü, akut enfeksiyon öyküsü, kronik karaciğer hastalığı, gebelik durumu, son altı ay içinde akut koroner sendrom öyküsü, son dönem böbrek yetmezliği, hipertiroidizm olan hastalar dahil edilmedi. Diabetes Mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olanlar gruplar arası eşit dağılacak şekilde seçildi. Uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı, son iki

hafta içinde proton pompa inhibitörü, H2 reseptör blokörü veya antibiyotik kullanımı olan ve HP eradikasyon tedavisi almakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Biyokimyasal Testler

Çalışmamıza katılan tüm hastaların kan sayımı ölçümleri hastanemizin biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapıldı. Tüm katılımcılardan sabah 8-10 saat açlık sonrası pıhtı aktivatörü içeren jel separatörlü kuru sarı kapaklı biyokimya tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance Plus Blood Collection Tubes, BD Company, Plymouth, UK), 9:1 oranında sodyum sitrat içeren mavi kapaklı koagülasyon tüplerine (VACUETTE TUBE, Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Avusturya) ve K2-EDTA içeren mor kapaklı tam kan sayımı tüplerine (BD Vacutainer K2E 5.4 mg Plus Blood Collection Tubes, BD Company, Plymouth, UK) venöz kan örnekleri alındı. Biyokimya tüplerine alınan kanlar pıhtılaşma tamamlanıncaya kadar oda ısısında bekletildi. Koagülasyon tüplerine alınan kan örnekleri ve pıhtılaşma süreci tamamlanan biyokimya tüplerindeki kan örnekleri BAİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında 1500 x g'de, 10 dakika santrifüj edilerek biyokimya tüplerinden serumları ve koagülasyon tüplerinden plazmaları ayrıldı. Elde edilen serumlardan albümin (g/L), AST (U/L), ALT (U/L), GGT (U/L), ALP (U/L), LDH (U/L), total bilirubin (mg/dl), direk bilirubin (mg/dl), indirek bilirubin (mg/dl), üre (mg/dl), kreatin (mg/dl), ürik asit (µg/dl), glukoz (mg/dl), kalsiyum (mg/dl), fosfor (mg/dl), magnezyum (mg/dl), sodyum (mmol/L), potasyum (mmol/L), demir (µg/dl), total demir bağlama kapasitesi, ferritin (µg/L), vitamin B12 (ng/L), folik asit (µg/L), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), trigliserit (mg/dl), total kolesterol (mg/dl), CRP (mg/L), sedimentasyon düzeyleri Architect c8000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe; TSH (mIU/L) ve D vitamini (µg/L) düzeyleri ise Architect i2000SR (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe ölçüldü. Glomerular filtrasyon hızı (GFR) (ml/dk) düzeyleri CKD-EPI formülüne göre hesaplandı.

Eş zamanlı alınan venöz örneklerden katelisin düzeyi çalışılmak üzere alikotlanan serumlar, -80°C'de dondurucuda (HERA Freeze, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) saklandı. Çalışma günü serum örnekleri çözündürüldükten sonra ticari olarak mümkün ELISA kitleri ile Katelisin (Human

Cathelicidin Antimicrobiyal Peptide (CAMP) ELISA Kit, Sunred Biotechnology Company (Catalog number:201-12-3404), Shanghai, Chinese) düzeyleri üreticinin talimatları izlenerek belirlendi. Üreticinin sağladığı bilgilerde Katelisidin ELISA kitinin çalışma içi ve çalışmalar arası presizyon değerleri sırasıyla $\leq\%10$ ve $\leq\%12$ idi . Katelisidin ng/mL olarak raporlandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Serum Katelisidin düzeyinin HP durumuna göre mide Korrea Kaskadı premalign lezyonları arasındaki ilişkiyi saptamak için çeşitli istatistiksel testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; devamlı sayısal değişkenlerde normal dağılım gösterenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için median (minumum-maksimum) şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımları *Shapiro-Wilk* ve *Kolmogorov- Smirov* testleri ile değerlendirildi. Kategorik veriler n(%) olarak ifade edildi. Bağımsız iki gruptaki sayısal değerlerin karşılaştırılmasında normal dağılan değişkenler için *Student-T test* kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler için *Mann-Whitney U* testleri kullanıldı. Bağımlı gruba bağımsız ikiden fazla değişkenin yapmış olduğu etkiyi göstermek için normal dağılan değişkenler için *Tek Yönlü ANOVA testi* kullanıldı. Normal dağılan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunduğunda çoklu karşılaştırma için *postHOC* testleri (*Tukey testi*) kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler için *Kruskal-Wallis H testi* kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler arasında anlamlı bir fark bulunduğunda ikili karşılaştırmalar için *Mann-Whitney U testi* yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında, ikili grupların karşılaştırılması *X²-testi* ile, çoklu grupların karşılaştırılması *Monte-Carlo testi* ile yapıldı. *Monte-Carlo testi* anlamlı bulunduğunda ikili karşılaştırmalar *X²-testi* ile yapıldı. Gerekli olduğu durumlarda *Fisher exact test* uygulandı. Serum Katelisidin düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkileri saptamak için korrelasyon analizi yapıldı. Normal değişkenler arasındaki korelasyonlar *Pearson'un korelasyon testi*, normal dağılmayan değişkenler arasındaki ilişkiler *Spearman'ın korelasyon testi* kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki etkilerini belirlemek için *lojistik regresyon testi* kullanıldı. Katelisidin lezyonu ayırt etmedeki değerini değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. Belirli bir kestirim değeri için duyarlılık ve özgüllük oranları saptandı. Anlamlılık $p<0.05$ olarak belirlendi ve

analizler Statistical Package for Social Sciences 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı.



4. BULGULAR

4.1. Helikobakter pilori Pozitif Grup ile Kontrol Grubun Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza 78 hasta dahil edildi. Çalışma grupları 34 HP pozitif hasta ve 44 HP negatif kontrol grubu olarak belirlendi. Gruplar Korrea Kaskadı'na göre kronik inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi varlığı durumuna göre kendi içerisinde 3 gruba ayrılarak toplamda 6 grup elde edildi. HP pozitif grup 18 kadın ve 16 erkek; kontrol grubu 23 kadın ve 21 erkekten oluşmakta idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,832$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Helikobakter pilori grubunun ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

Helikobakter Piloni Pozitif				Helikobakter Piloni Negatif			
	Kronik İnflamasyon	Atrofi	İntestinal Metaplazi	Kronik İnflamasyon	Atrofi	İntestinal Metaplazi	P
Yaş, (yıl), (Ort±SD)	52,43±9,52	56,57±10,30	50,92±12,76	57,69±11,09	58,10±16,19	61,71±12,17	0,145 ¹
Cinsiyet, (E), n(%)	8(57,1)	4(57,1)	4(30,8)	6(46,2)	5(50)	10(47,6)	0,832 ²

1: Tek Yönlü One-Way Anova Test, 2: Fisher's Exact Test, Ort± SD: Ortalama±Standart Sapma, E: Erkek, n: Birey sayısı

Helikobakter pilori pozitif grupta kronik inflamasyon hastalarının yaş ortalaması 52,43±9,52, atrofi hastalarının yaş ortalaması 56,57±10,30, intestinal metaplazi hastalarının yaş ortalaması 50,92±12,76 idi. HP negatif grupta kronik inflamasyon hastalarının yaş ortalaması 57,69±11,09, atrofi hastalarının yaş ortalaması 58,10±16,19, intestinal metaplazi hastalarının yaş ortalaması 61,71±12,17 olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,145$) (Tablo 4.1).

Sigara kullanımı ve alkol kullanımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,521$, $p=0,729$) (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Helikobakter pilori grubunun ve kontrol grubunun sigara ve alkol kullanımı verileri

	Helikobakter Piloni Pozitif			Helikobakter Piloni Negatif			p
	Kronik İnflamasyon	Atrofi	İntestinal Metaplazi	Kronik İnflamasyon	Atrofi	İntestinal Metaplazi	
Sigara içen, n(%)	4(28,6)	2(28,6)	4(30,8)	1(7,7)	1(10)	4(19)	0,521
Sigara içmeyen, n(%)	7(50)	3(42,9)	6(46,2)	11(84,6)	6(60)	9(42,9)	
Exsmoker, n(%)	3(21,4)	2(28,6)	3(23,1)	1(7,7)	3(30)	8(38,1)	
Alkol kullanan, n(%)	1(7,1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0,729
Alkol kullanmayan, n(%)	13(92,9)	7(100)	13(100)	13(100)	10(100)	21(100)	

Fisher's Exact Test

Ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde kronik inflamasyon, atrofi, intestinal metaplazi grupları arasında hiperlipidemi için istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,029$). Hiperlipidemi tanısına sahip olan hasta sayısı atrofi grubunda kronik inflamasyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,009$) (Tablo 4.3). Ancak; sadece HP durumuna göre HP pozitif ve HP negatif olmak üzere 2 grup şeklinde değerlendirme yapıldığında ve HP durumu ve Korrea Kaskadı beraber ele alınarak 6 grup şeklinde değerlendirildiğinde gruplar arasında hiperlipidemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kullanılan ilaçlar açısından Korrea grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.4)

Tablo 4.3. Korrea Kaskadı gruplarının ek hastalık dağılımı

Hastalık	Kronik İnflamasyon	Atrofi	İntestinal Metaplazi	p
Atriyal Fibrilasyon, n(%)	1(3,7)	0(0)	1(2,9)	1,000
Benign Prostat Hiperplazisi, n(%)	0(0)	1(5,9)	2(5,9)	0,444
Depresyon, n(%)	2(7,4)	1(5,9)	0(0)	0,236
Diyabetes Mellitus, n(%)	6(22,2)	5(29,4)	7(20,6)	0,736
Hipotiroidi, n(%)	2(7,4)	3(17,6)	10(29,4)	0,090
Hiperlipidemi, n(%)	0(0)	4(23,5)	3(8,8)	0,029 ¹
Hipertansiyon, n(%)	8(29,6)	5(29,4)	12(35,3)	0,861
İrritabl Barsak Sendromu, n(%)	1(3,7)	0(0)	0(0)	0,566
Koroner Arter Hastalığı, n(%)	3(11,1)	7(41,2)	5(14,7)	0,052
Migren, n(%)	0(0)	1(5,9)	0(0)	0,217
Serebrovasküler Olay, n(%)	0(0)	0(0)	1(2,9)	1,000

Tablo 4.4. Korrea Kaskadı gruplarının ilaç dağılımı

İlaçlar	Kronik İnflamasyon	Atrofi	İntestinal Metaplazi	p
Antidepresan/Antipsikotik, n(%)	1(3,7)	3(17,6)	4(11,8)	0,351
Antihiperlipidemik, n(%)	4(14,8)	5(29,4)	4(11,8)	0,312
Antihipertansif, n(%)	8(29,6)	7(41,2)	11(32,4)	0,750
Antikoagulan, n(%)	4(14,8)	3(17,6)	3(17,6)	0,126
Bronkodilatör, n(%)	0(0)	0(0)	1(2,9)	1,000
Levotiroksin, n(%)	2(7,4)	3(17,6)	8(23,5)	0,250
Oral Antidiyabetik/İnsülin, n(%)	6(22,2)	5(29,4)	5(14,7)	0,422

Fisher's Exact Test

4.2. Korrea Kaskadı ve Helikobakter pilori Durumuna Göre Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması

Hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde T4 değeri için tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,047$). T4 değeri; HP pozitif kronik inflamasyonda HP negatif kronik inflamasyona göre ($p=0,004$), HP negatif atrofiye göre ($p=0,006$) ve HP negatif intestinal metaplaziye ($p=0,016$) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Vitamin B12 düzeyi için tüm gruplar arasında ve HP pozitif grup içinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,036$ ve $p=0,009$). B12 değeri; HP pozitif kronik inflamasyonda HP pozitif atrofiye göre ($p=0,001$) ve HP negatif kronik inflamasyona göre ($p=0,022$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Yine bu değer; HP negatif atrofide HP pozitif atrofiye göre ($p=0,033$) ve HP negatif intestinal metaplazide HP pozitif atrofiye göre ($p=0,014$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Diğer biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.5).

4.3. Korrea Kaskadı ve Helikobakter pilori Durumuna Göre Serum Katelisinin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Helikobakter pilori durumu ve Korrea Kaskadı beraber ele alınarak 6 grup şeklinde değerlendirme yapıldığında HP pozitif grubun kendi içinde ve bütün gruplar arasında katelisinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,026$, $p=0,032$). Katelisinin değeri; HP pozitif intestinal metaplazide HP pozitif kronik inflamasyona göre ($p=0,012$) ve HP negatif intestinal metaplazide HP pozitif kronik inflamasyona göre ($p=0,004$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 4.6) (Şekil 4.1).

Sadece Korrea Kaskadı ele alınarak kronik inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi olarak 3 grup şeklinde değerlendirme yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı ($p=0,008$). Katelisinin değeri; intestinal metaplazide kronik inflamasyona göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,002$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.2). Korrea kaskadı lezyonlarından bağımsız olarak HP pozitif ile negatif hastalar karşılaştırıldığında, katelisinin düzeyi açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $15,6\pm12,5$ ve $15,1\pm11,7$; $p=0,850$). Kronik

inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi grupları içinde ayrı ayrı karşılaştırıldığında yine HP pozitif ile negatif gruplar arasında katelisin düzeyi açısından anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=0,140, p=0,349, p=0,731)

Tablo 4.5. Helikobakter pilori pozitif grup ile kontrol grubunun biyokimyasal verileri

	Helikobakter Pilori Pozitif				Helikobakter Pilori Negatif				
	KRI	ATR	IM	p	KRI	ATR	IM	P	p
WBC(mg/dl), (Ort±SS)	7,5± 1,8	6,3± 1,1	7,6±2,4	0,358 ¹	7,6±1,8	8,3±3,2	7,2±2,0	0,48 ¹	0,594 ¹
NEU (mg/dl), median(min-maks)	4,6(2,8-8,3)	3,6(2,4-4,6)	4,4(2,0-8,3)	0,726 ²	5,0(2,6-7,1)	8,3±3,2	4,4(1,7-7,5)	0,323 ²	0,635 ²
LYM(mg/dl), median(min-maks)	1,9(1,1-3,8)	2,0(1,1-2,2)	2,1(0,4-3,0)	0,453 ²	1,9(1,1-2,6)	4,7(1,8-7,4)	2,1(1,2-3,6)	0,810 ²	0,804 ²
MON(mg/dl), median(min-maks)	0,575(0,360-0,850)	0,615(0,370-0,830)	0,590(0,330-1,420)	0,430 ²	0,595(0,240-1,230)	0,600(0,290-0,760)	0,720(0,430-1,360)	0,418 ²	0,268 ²
EOZ(mg/dl), median(min-maks)	0,150(0,50-0,440)	0,100(0,10-0,170)	0,160(0,60-0,300)	0,096 ²	0,205(0,50-0,580)	0,200(0,70-0,400)	0,170(0,450)	0,424 ²	0,149 ²
BAZ(mg/dl), median(min-maks)	0,060(0,020-0,100)	0,035(0,020-0,050)	0,050(0,0080)	0,143 ²	0,045(0,0060)	0,050(0,030-0,090)	0,040(0,0100)	0,711 ²	0,382 ²
RBC(M/μL), median(min-maks)	4,8(3,5-5,5)	5,0(4,4-5,2)	4,8(4,2-5,8)	0,911 ²	4,9(3,8-5,8)	4,9(3,1-5,4)	4,8(3,6-5,5)	0,962 ²	0,995 ²
HB(g/dl), (Ort±SS)	13,67±1,60	13,62±1,84	13,68±1,67	0,997 ¹	13,70±1,86	12,98±2,64	13,65±2,06	0,671 ¹	0,953 ¹
HCT(%), median(min-maks)	42,6(33,8-47)	44,6(37,3-47,4)	42,1(38,3-50,9)	0,932 ³	42,9(32,1-52,7)	42,5(30,5-47,7)	42(30,8-49)	0,775 ²	0,991 ²
MCV(fL), (Ort±SS)	86,5±3,4	85,6±5,3	86,6±5,6	0,903 ¹	86,2±3,4	87±6,4	86,1±6,6	0,928 ¹	0,997 ¹
PLT(g/L), (Ort±SS)	290,1±74,7	254,0±75,6	305,1±117,5	0,514 ¹	85,8±58,7	259,7±88,5	62,0±75,7	0,609 ¹	0,608 ¹
AST(U/L), median(min-maks)	19(12-31)	14,5(13-22)	21(17-60)	0,319 ²	17(14-30)	17(14-52)	19,5(14-29)	0,903 ²	0,518 ²
ALT(U/L), median(min-maks)	22,5(13-123)	9,5(9-24)	23(10-100)	0,338 ²	20,5(15-28)	16(7-67)	20,5(8-44)	0,454 ²	0,494 ²
ALP(U/L), median(min-maks)	95,5(46-174)	99,5(47-139)	90(63-143)	0,679 ²	77(45-112)	75(47-109)	76(43-115)	0,548 ²	0,324 ²
GGT(U/L), median(min-maks)	25,5(14-291)	25(11-37)	35(15-173)	0,303 ²	20,5(14-60)	24(12-251)	26,5(10-58)	0,557 ²	0,411 ²
LDH(U/L), median(min-maks)	186(135-354)	205,5(154-226)	186(120-257)	0,844 ²	185(134-274)	194(145-265)	206(166-257)	0,690 ²	0,927 ²
T.BİL(mg/dl), median(min-maks)	0,51(0,2-5,1)	0,76(0,7-1,1)	0,52(0,3-1,7)	0,759 ²	0,55(0,3-2,4)	0,55(0,3-0,8)	0,52(0,3-0,9)	0,815 ²	0,940 ²
D.BİL(mg/dl), median(min-maks)	0,19(0,1-0,5)	0,31(0,3-0,4)	0,21(0,1-0,5)	0,608 ²	0,22(0,1-0,7)	0,23(0,2-0,3)	0,18(0,2-0,3)	0,449 ²	0,712 ²

Tablo 4.5. Devamı

	Helikobakter Piloni Pozitif				Helikobakter Piloni Negatif				
	KRI	ATR	IM	p	KRI	ATR	IM	P	p
TSH(μ g/L), median(min- maks)	1,08(0,5- 2,6)	0,94(0,5- 1,1)	1,33(0,1- 7,1)	0,348 ²	1,44(0,5- 3,2)	1,02(0,4- 2,5)	1,5(0,4- 14,6)	0,710 ²	0,717 ²
T4(μ g/dl), (Ort $\pm$ SS)	0,86 $\pm$ 0,11	0,97 $\pm$ 0,09	0,96 $\pm$ 0,12	0,055 ¹	1,04 $\pm$ 0,1 9	1,04 $\pm$ 0,17	0,99 $\pm$ 0,1 6	0,688 ¹	0,047^{1a}
T3(μ g/L), (Ort $\pm$ SS)	2,71 $\pm$ 0,25	2,80 $\pm$ 0,26	2,62 $\pm$ 0,33	0,515 ¹	2,60 $\pm$ 0,4 9	2,50 $\pm$ 0,38	2,58 $\pm$ 0,5 1	0,879 ¹	0,765 ¹
ESR,median(m in-maks)	13,5(3-29)	9(7-20)	17(2-35)	0,181 ²	14(4-72)	22(5-67)	18(2-43)	0,135 ²	0,117 ²
CRP(mg/L), median(min- maks)	0,1(0,1- 21,4)	0,9(0,2- 10,3)	3,5(0,1- 8,8)	0,260 ²	2,2(0,1- 9,0)	2(0,1- 77,6)	0,7(0,1- 20,5)	0,165 ²	0,303 ²
ALB(g/L), (Ort $\pm$ SS)	45,78 $\pm$ 4,2 0	47,64 $\pm$ 1,7 4	46,65 $\pm$ 4,3 8	0,590 ¹	45,26 $\pm$ 3, 45	45,80 $\pm$ 6,5 4	46,02 $\pm$ 4, 45	0,900 ¹	0,894 ¹
FE(μ g/dl), median(min- maks)	68,5(34- 146)	106,5(59- 157)	59(45- 155)	0,728 ²	75(42- 115)	69(31- 119)	55,5(8- 129)	0,926 ²	0,961 ²
FER(μ g/L), median(min- maks)	32,67(1- 169)	73,75(5,7- 143)	51,1(4,3- 228)	0,900 ²	31,05(9,5 -116,3)	41,1(9,1- 2000)	36,95(8, 5-183,6)	0,396 ²	0,854 ²
FA(μ g/L), median(min- maks)	5,85(3,4- 10,5)	6,7(5,3- 7,3)	7,3(3,8- 14,6)	0,751 ²	5,15(3- 19,7)	6(2,9-20)	5,3(3,5- 6,7)	0,430 ²	0,817 ²
B12(μ g/L), median(min- maks)	366,5(249 -1392)	250,5(167 -297)	353(156- 1619)	0,009^{2b}	301(190- 521)	360(132- 930)	368,5(11 7-762)	0,314 ²	0,036^{2b}
DVİT(μ g/L), (Ort $\pm$ SS)	12,72 $\pm$ 6,1 5	18,52 $\pm$ 8,8 9	15,57 $\pm$ 11, 43	0,378 ¹	13,22 $\pm$ 6, 69	21,12 $\pm$ 14, 10	15,42 $\pm$ 7, 82	0,132 ¹	0,269 ¹
TG(mg/dl), median(min- maks)	173(77- 283)	102(59- 119)	186(71- 353)	0,110 ²	134(74- 231)	158(61- 306)	177,5(71 -395)	0,785 ²	0,397 ²
T.KOL(mg/dl), (Ort $\pm$ SS)	206,2 $\pm$ 31, 6	175,9 $\pm$ 26, 01	205,1 $\pm$ 42, 1	0,153 ¹	189,6 $\pm$ 54, 1	196,3 $\pm$ 39, 2	213,0 $\pm$ 5 1,5	0,388 ¹	0,415 ¹
LDL(mg/dl), (Ort $\pm$ SS)	123,9 $\pm$ 39, 47	97,21 $\pm$ 17, 18	121,1 $\pm$ 27, 73	0,181 ¹	115,3 $\pm$ 47 ,73	103,5 $\pm$ 36, 12	127,6 $\pm$ 4 6,04	0,363 ¹	0,427 ¹
HDL(mg/dl), median(min- maks)	50,9(32- 62,8)	52,1(47,6- 61,7)	45,7(35,9- 86,9)	0,481 ²	44,4(39,2 -58,2)	53(36,2- 80,3)	46,05(25 ,8-79)	0,887 ²	0,834 ²
CA(mg/dl), median(min- maks)	9,3(8,7- 10,2)	9,4(9,2- 9,9)	9,1(8,8- 10,2)	0,565 ²	9,2(8,6- 10,2)	9,6(8,5- 10,5)	9,3(8,1- 10)	0,350 ²	0,688 ²
P(mg/dl), (Ort $\pm$ SS)	3,53 $\pm$ 0,50	3,02 $\pm$ 0,22	3,43 $\pm$ 0,62	0,118 ¹	3,38 $\pm$ 0,5 5	3,41 $\pm$ 0,67	3,28 $\pm$ 0,7 0	0,855 ¹	0,560 ¹
MG(mg/dl), median(min- maks)	1,88(1,7- 2,2)	1,83(1,6- 2,1)	2,06(1,8- 2,3)	0,057 ²	1,98(1,7- 6,0)	1,8(1,4- 2,1)	1,92(1,5 -2,2)	0,513 ²	0,205 ²
ÜRE(mg/dl), median(min- maks)	30(15-35)	34,5(17- 44)	32(19-52)	0,637 ²	32,5(15- 62)	37(22-84)	35,5(17- 54)	0,541 ²	0,538 ²
KREA(mg/dl), median (min-maks)	0,84(0,6- 1,0)	0,89(0,8- 1,0)	0,8(0,7- 2,0)	0,425 ²	0,89(0,7- 1,3)	0,9(0,7- 7,3)	0,86(0,7 -1,2)	0,602 ²	0,548 ²
GFR(ml/dk), median(min- maks)	96,8(82,5- 109,6)	86,4(74- 96)	87(33,1- 129,6)	0,196 ²	84,6(60,5 -104)	90(5,4- 110,2)	80,9(51, 9-104,9)	0,991 ²	0,283 ²
NA(mmol/L) median(min- maks)	139(137- 142)	140(136- 142)	140(135- 142)	0,901 ²	139,5(13 4-144)	137(134- 142)	140(134 -143)	0,050 ²	0,197 ²
K(mmol/L), (Ort $\pm$ SS)	4,41 $\pm$ 0,41	4,45 $\pm$ 0,37	4,43 $\pm$ 0,36	0,969 ¹	4,37 $\pm$ 0,4 1	4,53 $\pm$ 0,44	4,29 $\pm$ 0,3 8	0,337 ¹	0,728 ¹
ÜA(mg/dl), (Ort $\pm$ SS)	5,07 $\pm$ 1,23	4,63 $\pm$ 2,21	5,58 $\pm$ 1,68	0,468 ¹	5,47 $\pm$ 1,3 7	5,75 $\pm$ 1,59	5,38 $\pm$ 1,4 7	0,808 ¹	0,724 ¹

Tablo 4.5. Açıklaması:

1: One-Way Anova Test, 2: Kruskal-Wallis Test, a: HP pozitif kronik inflamasyon - HP negatif kronik inflamasyon p=0,004, HP pozitif Kronik İnflamasyon - HP negatif Atrofi p=0,006, HP pozitif Kronik İnflamasyon - HP negatif İntestinal Metaplazi p=0,016, b: HP pozitif Kronik İnflamasyon - HP pozitif Atrofi p=0,001, HP pozitif Kronik İnflamasyon - HP negatif Kronik İnflamasyon p=0,022, HP pozitif Atrofi - HP negatif Atrofi p=0,033, HP pozitif Atrofi - HP negatif İntestinal Metaplazi p=0,014. Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, KRI: Kronik İnflamasyon, ATR: Atrofi, İM: İntestinal Metaplazi, WBC: Beyaz Küre, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, HB: Hemoglobin, PLT: Platelet, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, T. Bil: Total Bilirubin, D. Bil: Direkt Bilirubin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, T4:Tirosin, T3: Triiodotironin, ESR: Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, ALB: Albümin, FE: Demir, FER: Ferritin, FA: Folik Asit, B12: Vitamin B12, DVİT: D Vitamini, TG: Trigliserit, T.KOL: Total kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CA: Kalsiyum, P: Fosfor, MG: Magnezyum, KREA: Kreatinin, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, NA: Sodyum, K: Potasyum, ÜA: Ürik asit.

Tablo 4.6. Helikobakter pilori pozitif grup ile kontrol grubunun serum katelisinin düzeyleri

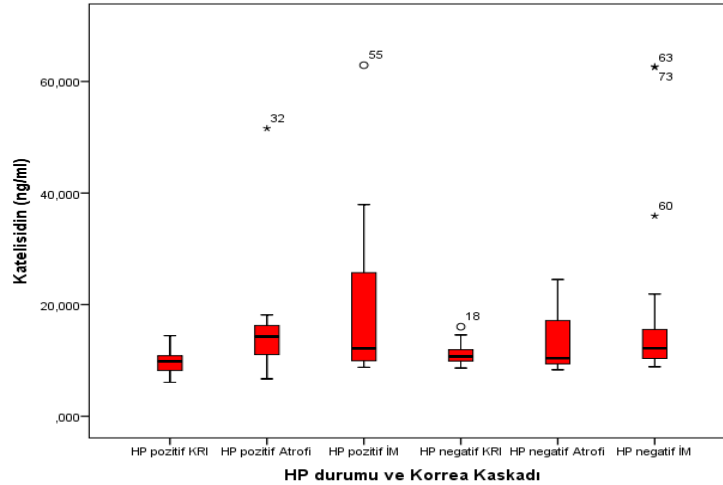
Helikobakter Pilori Pozitif					Helikobakter Pilori Negatif				
	Kronik İnflamasyon	Atrofi	İntestinal Metaplazi	P	Kronik İnflamasyon	Atrofi	İntestinal Metaplazi	P	P
Katelsidin(ng/ml) median(min-maks)	9,83 (6,07-14,43)	14,27 (6,7-51,58)	12,17 (8,77-62,9)	0,026^{1,+}	10,71 (8,63-16,03)	10,4 (8,34-24,5)	12,18 (8,86-62,66)	0,206	0,032^{1,*}

1: Kruskal-Wallis Test, +: HP pozitif Kronik İnflamasyon ile HP pozitif İntestinal Metaplazi (İntestinal Metaplazi’de daha yüksek) p=0,012, *: HP pozitif Kronik İnflamasyon ile HP negatif İntestinal Metaplazi (İntestinal Metaplazi’de daha yüksek) p=0,004

Tablo 4.7. Korrea Kaskadı’na göre serum katelisinin düzeyleri

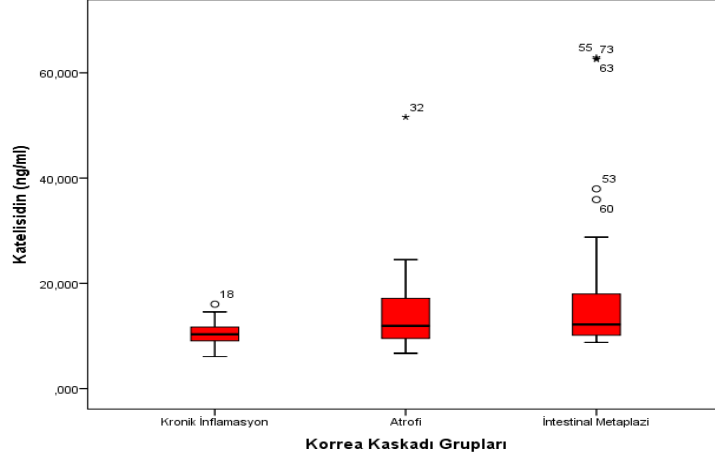
	Kronik İnflamasyon	Atrofi	İntestinal Metaplazi	P
Katelsidin(ng/ml), median(min-maks)	10,32(6,07-16,03)	11,92(6,70-51,58)	12,17(8,77-62,91)	0,008^{1,*}

1: Kruskal-Wallis Test, *: Kronik İnflamasyon ile İntestinal Metaplazi (İntestinal Metaplazi’de daha yüksek) p=0,002



Şekil 4.1. Helikobakter pilori durumu ve Korrea Kaskadı’na göre serum katelisinin düzeyleri.

KRI: kronik inflamasyon, İM: intestinal metaplazi.



Şekil 4.2. Korrea Kaskadı gruplarına göre serum katelisinidin düzeyleri

4.4. Serum Katelisinidin Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler ile İkili Korrelasyonu

Tüm gruplarda, HP pozitif olanlarda ve HP negatif olanlarda ayrı ayrı, katelisinidin ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Tüm gruplar içinde serum katelisinidin düzeyi ile total kolesterol ve LDL düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon (sırasıyla $r=0,231$ $p=0,042$; $r=0,254$ $p=0,025$), HP pozitif grupta serum katelisinidin düzeyi ile eozinofil sayısı ve CRP düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon (sırasıyla $r=0,350$ $p=0,042$; $r=0,487$ $p=0,004$), HP negatif grupta ise serum katelisinidin düzeyi ile total kolesterol ve LDL arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0,489$ $p=0,001$; $r=0,528$ $p=0,000$) (Tablo 4.8).

Korrea Kaskadı'na göre analiz yapıldığında, kronik inflamasyon grubunda serum katelisinidin düzeyi ile LDH arasında negatif yönde, sodyum düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon (sırasıyla $r=-0,399$ $p=0,039$; $r=0,416$ $p=0,031$), atrofi grubunda serum katelisinidin düzeyi ile LDL arasında pozitif yönde korelasyon ($r=0,541$ $p=0,025$), intestinal metaplazi grubunda ise serum katelisinidin düzeyi ile ALP ve sedimentasyon hızı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ($r=0,372$ $p=0,030$; $r=0,506$ $p=0,003$) (Tablo 4.9).

Korrea Kaskadı ve HP durumuna göre 6 grup şeklinde değerlendirme yapıldığında HP pozitif kronik inflamasyon grubunda serum katelisinidin düzeyi ile CRP arasında pozitif yönde korelasyon ($r=0,556$ $p=0,039$), HP pozitif atrofi grubunda serum katelisinidin düzeyi ile fosfor düzeyi arasında negatif yönde ($r=-0,757$

p=0,049), HP negatif kronik inflamasyon grubunda serum katelisinin düzeyi ile trigliserid düzeyi arasında pozitif yönde ($r=0,615$ $p=0,025$), HP negatif atrofi grubunda serum katelisinin düzeyi ile LDL düzeyi arasında pozitif yönde ($r=0,915$ $p=0,000$), HP negatif intestinal metaplazi grubunda serum katelisinin düzeyi ile ALP, sedimentasyon, total kolesterol ve LDL arasında pozitif yönde (sırasıyla $r=0,522$ $p=0,015$; $r=0,723$ $p=0,000$; $r=0,440$ $p=0,046$; $r=0,444$ $p=0,044$), total bilirubin ve direkt bilirubin ile negatif yönde (sırasıyla $r=-0,514$ $p=0,017$; $r=-0,505$ $p=0,019$) korrelasyon saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.8. Serum katelisinin düzeyinin Helikobakter pilori durumuna göre biyokimyasal verilerle korrelasyonu

Katelisinin(ng/ml)						
	Tüm Gruplar		HP Pozitif		HP Negatif	
	r	p	r	p	r	P
WBC (mg/dl)	-0,054	0,640	-0,079	0,658	-0,059	0,704
NEU (mg/dl)	-0,051	0,655	0,019	0,915	-0,111	0,473
LYM (mg/dl)	0,097	0,400	-0,019	0,913	0,202	0,189
MON(mg/dl)	-0,006	0,961	-0,167	0,346	0,095	0,538
EOZ(mg/dl)	-0,139	0,225	0,350	0,042	-0,009	0,954
BAZ(mg/dl)	-0,136	0,237	-0,295	0,090	0,001	0,992
RBC(M/ μ L)	-0,018	0,879	-0,202	0,251	0,105	0,497
HB (g/dl)	0,005	0,966	-0,162	0,361	0,149	0,335
HCT(%)	0,021	0,859	-0,143	0,421	0,161	0,296
MCV(fL)	0,080	0,487	0,077	0,664	0,087	0,573
PLT (g/L)	0,071	0,539	0,097	0,583	0,055	0,723
AST (U/L)	0,108	0,346	0,322	0,063	-0,049	0,750
ALT (U/L)	-0,004	0,970	0,068	0,702	-0,045	0,772
ALP (U/L)	0,016	0,888	-0,049	0,783	0,115	0,456
GGT (U/L)	0,030	0,796	0,059	0,741	0,042	0,786
LDH (U/L)	-0,159	0,167	-0,173	0,329	-0,141	0,366
T.BİL (mg/dl)	-0,096	0,403	-0,073	0,683	-0,090	0,560
D.BİL (mg/dl)	-0,156	0,173	-0,018	0,918	-0,295	0,052
TSH (μ g/L)	0,174	0,133	0,144	0,433	0,205	0,183
T4 (ng/dl)	-0,014	0,904	0,110	0,556	-0,167	0,283
T3 (ng/L)	-0,165	0,176	0,044	0,822	-0,295	0,065
ESR	0,189	0,100	0,211	0,230	0,125	0,424
CRP (mg/L)	0,164	0,151	0,487	0,004	-0,117	0,448
ALB (g/L)	0,062	0,587	0,074	0,676	0,069	0,655
FE (μ g/dl)	-0,001	0,996	-0,109	0,538	0,085	0,582
FER (μ g/L)	-0,049	0,670	-0,013	0,942	-0,033	0,832
FA (μ g/L)	0,014	0,903	0,244	0,171	-0,144	0,358
B12 (ng/L)	-0,084	0,466	-0,306	0,078	0,172	0,265
DVİT (μ g/L)	0,051	0,655	-0,133	0,452	0,191	0,215
TG (mg/dl)	0,185	0,106	0,060	0,736	0,267	0,080
T.KOL (mg/dl)	0,231	0,042	-0,064	0,718	0,489	0,001
LDL (mg/dl)	0,254	0,025	-0,077	0,664	0,528	0,000
HDL (mg/dl)	0,063	0,582	-0,075	0,671	0,200	0,193

Tablo 4.8. Devamı

Katilisidin(ng/ml)						
	Tüm Gruplar		HP Pozitif		HP Negatif	
	r	p	r	p	r	P
CA (mg/dl)	-0,082	0,477	-0,200	0,257	-0,001	0,995
P (mg/dl)	-0,118	0,310	-0,226	0,199	-0,096	0,547
MG (mg/dl)	0,024	0,835	-0,027	0,878	0,119	0,454
ÜRE (mg/dl)	-0,001	0,996	-0,157	0,375	0,082	0,598
KREA (mg/dl)	-0,007	0,951	-0,023	0,895	-0,005	0,972
GFR (ml/dk)	0,066	0,566	-0,052	0,770	0,171	0,267
NA (mmol/L)	0,055	0,632	0,101	0,570	-0,006	0,970
K (mmol/L)	-0,104	0,366	-0,022	0,901	-0,182	0,236
ÜA (mg/dl)	-0,049	0,670	0,031	0,865	-0,122	0,431

r: Spearman Korelasyon Katsayısı, $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi, WBC: Beyaz Küre Sayısı, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, HB: Hemoglobin, PLT: Platelet, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, T. Bil: Total Bilirubin, D. Bil: Direkt Bilirubin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, T4:Tiroksin, T3: Triiodotironin, ESR: Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, ALB: Albümin, FE: Demir, FER: Ferritin, FA: Folik Asit, B12: Vitamin B 12, DVİT: D Vitamini, TG: Trigliserit, T.KOL: Total kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CA: Kalsiyum, P: Fosfor, MG: Magnezyum, KREA: Kreatinin, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, NA: Sodyum, K: Potasyum, ÜA: Ürik asit

Tablo 4.9. Serum katilisidin düzeyinin premalign lezyonlara göre biyokimyasal verilerle korrelasyonu

Katilisidin (ng/ml)						
	Kronik İnflamasyon		Atrofi		İntestinal Metaplazi	
	r	p	r	p	r	P
WBC (mg/dl)	-0,051	0,801	-0,292	0,256	0,078	0,661
NEU (mg/dl)	-0,070	0,729	-0,157	0,548	0,103	0,562
LYM (mg/dl)	0,125	0,534	-0,032	0,903	0,125	0,480
MON(mg/dl)	0,024	0,906	-0,213	0,411	0,044	0,840
EOZ(mg/dl)	-0,058	0,773	-0,135	0,605	-0,144	0,418
BAZ(mg/dl)	-0,229	0,251	-0,167	0,521	-0,047	0,793
RBC(M/ μ L)	0,168	0,402	0,093	0,722	-0,119	0,502
HB (g/dl)	0,092	0,649	0,048	0,855	-0,054	0,760
HCT(%)	0,157	0,433	-0,029	0,911	0,002	0,992
MCV(fL)	0,280	0,158	-0,272	0,291	0,200	0,257
PLT (g/L)	-0,031	0,879	-0,047	0,859	0,193	0,274
AST (U/L)	0,071	0,726	0,179	0,491	-0,032	0,859
ALT (U/L)	0,129	0,520	0,323	0,206	-0,203	0,249
ALP (U/L)	0,026	0,899	-0,335	0,189	0,372	0,030
GGT (U/L)	0,144	0,474	-0,134	0,609	0,041	0,816
LDH (U/L)	-0,399	0,039	-0,216	0,406	-0,100	0,579
T.BİL (mg/dl)	0,065	0,747	0,059	0,822	-0,251	0,152
D.BİL (mg/dl)	-0,049	0,809	-0,111	0,672	-0,205	0,244
TSH (μ g/L)	-0,004	0,985	0,054	0,849	0,195	0,269
T4 (ng/dl)	0,064	0,758	-0,356	0,193	-0,034	0,849
T3 (ng/L)	-0,101	0,640	0,240	0,409	-0,287	0,118
ESR	0,002	0,993	-0,061	0,815	0,506	0,003
CRP (mg/L)	0,241	0,227	0,029	0,911	0,194	0,273
ALB (g/L)	0,051	0,802	0,006	0,981	-0,048	0,788
FE (μ g/dl)	0,029	0,887	0,148	0,570	-0,057	0,750
FER (μ g/L)	-0,103	0,608	-0,186	0,474	0,039	0,825
FA (μ g/L)	0,155	0,451	-0,218	0,417	0,006	0,975
B12 (ng/L)	-0,279	0,158	-0,093	0,722	0,150	0,398
DVİT (μ g/L)	-0,047	0,817	0,350	0,168	-0,111	0,532
TG (mg/dl)	0,272	0,170	0,155	0,554	0,151	0,393
T.KOL (mg/dl)	0,063	0,754	0,380	0,132	0,233	0,184
LDL (mg/dl)	0,111	0,583	0,541	0,025	0,215	0,222
HDL (mg/dl)	-0,205	0,306	0,223	0,390	0,149	0,401

Tablo 4.9. Devamı

Katelisinidin (ng/ml)						
	Kronik İnflamasyon		Atrofi		İntestinal Metaplazi	
	r	p	r	p	r	p
MG (mg/dl)	-0,059	0,773	0,140	0,593	-0,011	0,953
ÜRE (mg/dl)	-0,10	0,960	-0,066	0,801	-0,061	0,734
KREA (mg/dl)	0,315	0,110	0,074	0,709	-0,184	0,297
GFR (ml/dk)	-0,013	0,950	0,159	0,541	0,183	0,299
NA (mmol/L)	0,416	0,031	-0,081	0,757	-0,148	0,404
K (mmol/L)	-0,047	0,817	-0,425	0,089	0,023	0,898
ÜA (mg/dl)	0,373	0,055	-0,359	0,172	-0,104	0,558
CA (mg/dl)	-0,082	0,684	0,127	0,628	-0,263	0,139
P (mg/dl)	-0,060	0,765	-0,454	0,077	0,044	0,806

r: Spearman Korelasyon Katsayısı, p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi, WBC: Beyaz Küre Sayısı, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MON: Monosit, EOZ: Eozinofil, BAZ: Bazofil, RBC: Eritrosit, HB: Hemogloblin, HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, PLT: Platelet, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, T. Bil: Total Bilirubin, D. Bil: Direkt Bilirubin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, T4: Tiroksin, T3: Triiodotironin, ESR: Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, ALB: Albümin, FE: Demir, FER: Ferritin, FA: Folik Asit, B12: Vitamin B 12, DVİT: D Vitamini, TG: Trigliserit, T.KOL: Total kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CA: Kalsiyum, P: Fosfor, MG: Magnezyum, KREA: Kreatinin, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, NA: Sodyum, K: Potasyum, ÜA: Ürik asit

Tablo 4.10. Serum katelisinidin düzeylerinin Helikobakter pilori durumu ve Korrea Kaskadına göre biyokimyasal verilerle korrelasyonu

	Helikobakter pilori Pozitif						Helikobakter pilori Negatif					
	Kronik İnflamasyon		Atrofi		İntestinal Metaplazi		Kronik İnflamasyon		Atrofi		İntestinal Metaplazi	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	R	p
WBC (mg/dl)	0,000	1,000	0,107	0,819	0,038	0,901	-0,275	0,364	-0,297	0,405	0,171	0,457
NEU (mg/dl)	-0,011	0,970	0,214	0,645	0,022	0,943	-0,297	0,325	-0,370	0,293	0,193	0,402
LYM (mg/dl)	0,341	0,233	-0,571	0,180	0,033	0,915	-0,209	0,494	0,248	0,489	0,242	0,290
MON(mg/d l)	-0,154	0,599	-0,357	0,432	-0,049	0,873	-0,082	0,789	0,091	0,803	0,172	0,456
EOZ (mg/dl)	-0,225	0,440	-0,613	0,144	-0,503	0,079	-0,170	0,578	0,273	0,446	0,080	0,730
BAZ (mg/dl)	-0,133	0,650	-0,412	0,359	-0,479	0,098	-0,316	0,293	0,067	0,854	0,223	0,332
RBC (M/ µL)	0,073	0,805	-0,536	0,215	-0,207	0,498	0,206	0,499	0,527	0,117	-0,031	0,895
HB (g/dl)	-0,022	0,940	-0,643	0,119	0,242	0,425	0,339	0,257	0,486	0,154	-0,092	0,693
HCT(%)	0,154	0,599	-0,643	0,119	0,256	0,399	0,286	0,344	0,479	0,162	-0,062	0,790
MCV(fL)	0,209	0,474	-0,750	0,052	0,492	0,087	0,338	0,258	0,042	0,907	0,049	0,834
PLT (g/L)	-0,007	0,982	0,072	0,878	0,082	0,789	-0,071	0,817	-0,236	0,511	0,313	0,167
AST (U/L)	0,027	0,928	0,523	0,229	0,341	0,255	0,288	0,341	-0,061	0,867	-0,273	0,231
ALT (U/L)	0,119	0,685	0,527	0,224	-0,099	0,748	0,368	0,216	0,067	0,855	-0,239	0,296
ALP (U/L)	0,130	0,658	-0,214	0,645	0,038	0,901	0,168	0,584	-0,261	0,467	0,522	0,015
GGT (U/L)	0,165	0,572	0,000	1,000	0,061	0,844	0,446	0,126	0,000	1,000	0,028	0,904
LDH (U/L)	-0,486	0,078	0,321	0,482	-0,176	0,566	-0,242	0,426	-0,333	0,347	-0,019	0,937
T.BİL (mg/dl)	-0,064	0,829	0,000	1,000	0,049	0,873	0,182	0,552	0,334	0,345	-0,514	0,017
D.BİL (mg/dl)	-0,086	0,770	-0,107	0,819	0,082	0,789	-0,118	0,700	0,098	0,787	-0,505	0,019
TSH (µg/L)	0,099	0,737	-0,500	0,391	0,011	0,972	-0,033	0,915	0,236	0,511	0,286	0,209
T4 (ng/dl)	-0,337	0,239	0,100	0,873	-0,116	0,721	-0,189	0,556	-0,450	0,192	0,036	0,875
T3 (ng/L)	0,266	0,381	0,700	0,188	-0,082	0,811	-0,482	0,133	0,000	1,000	-0,380	0,098
ESR	0,185	0,526	0,450	0,310	0,069	0,823	-0,254	0,402	-0,297	0,405	0,723	0,000
CRP (mg/L)	0,556	0,039	0,429	0,337	0,282	0,351	-0,399	0,176	-0,255	0,476	0,143	0,537

Tablo 4.10. Devamı

	Helikobakter pilori Pozitif						Helikobakter pilori Negatif					
	Kronik İnflamasyon		Atrofi		İntestinal Metaplazi		Kronik İnflamasyon		Atrofi		İntestinal Metaplazi	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	R	p
ALB (g/L)	0,071	0,810	-0,036	0,938	-0,066	0,830	0,246	0,418	-0,019	0,959	-0,073	0,755
FE (µg/dl)	-0,215	0,418	-0,750	0,052	0,404	0,171	0,330	0,271	0,608	0,062	-0,305	0,179
FER (µg/L)	-0,042	0,887	-0,393	0,383	0,077	0,803	-0,148	0,629	-0,030	0,934	0,042	0,858
FA (µg/L)	0,374	0,188	-0,058	0,913	0,187	0,541	-0,070	0,829	-0,182	0,614	-0,178	0,441
B12 (ng/L)	-0,196	0,503	0,393	0,383	-0,019	0,950	0,132	0,668	0,006	0,987	0,330	0,144
DVİT (µg/L)	-0,240	0,409	0,286	0,535	-0,308	0,306	0,179	0,559	0,382	0,276	0,051	0,825
TG (mg/dl)	0,055	0,852	0,250	0,589	0,091	0,768	0,615	0,025	0,103	0,777	0,132	0,567
T.KOL(mg/dl)	0,046	0,876	-0,054	0,908	-0,022	0,943	0,404	0,171	0,614	0,059	0,440	0,046
LDL (mg/dl)	0,143	0,626	-0,393	0,383	-0,093	0,762	0,291	0,334	0,915	0,000	0,444	0,044
HDL (mg/dl)	-0,477	0,084	0,214	0,645	0,137	0,655	0,382	0,197	0,164	0,651	0,138	0,550
CA (mg/dl)	-0,179	0,541	-0,236	0,610	-0,485	0,093	0,008	0,978	0,141	0,697	-0,113	0,636
P (mg/dl)	-0,344	0,229	-0,757	0,049	0,150	0,626	0,275	0,362	0,445	0,230	-0,119	0,617
MG (mg/dl)	-0,022	0,940	-0,036	0,939	-0,036	0,908	-0,175	0,587	0,334	0,345	0,085	0,721
ÜRE (mg/dl)	-0,027	0,928	-0,321	0,482	-0,515	0,072	-0,138	0,654	0,115	0,751	0,276	0,225
KREA (mg/dl)	0,383	0,176	-0,321	0,482	-0,249	0,412	0,080	0,795	0,309	0,385	-0,085	0,714
GFR (ml/dk)	0,073	0,805	0,429	0,337	0,093	0,762	0,182	0,553	0,042	0,907	0,170	0,461
NA (mmol/L)	0,273	0,345	-0,364	0,423	0,396	0,181	0,384	0,195	-0,019	0,959	-0,412	0,064
K (mmol/L)	0,038	0,898	-0,546	0,205	0,143	0,640	-0,058	0,851	-0,419	0,229	-0,092	0,692
ÜA (mg/dl)	0,429	0,126	-0,314	0,544	-0,162	0,596	0,272	0,368	-0,418	0,229	-0,033	0,886

r: Spearman Korelasyon Katsayısı, p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi, WBC: Beyaz Küre Sayısı, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MON: Monosit, EOZ: Eozinofil, BAZ: Bazofil, RBC: Eritrosit, HB: Hemogloblin, HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, PLT: Platelet, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfat, GGT: Gama glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, T. Bil: Total Bilirubin, D. Bil: Direkt Bilirubin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, T4:Tiroksin, T3: Triiodotironin, ESR: Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, ALB: Albümin, FE: Demir, FER: Ferritin, FA: Folik Asit, B12: Vitamin B 12, DVİT: D Vitamini, TG: Trigliserit, T.KOL: Total kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CA: Kalsiyum, P: Fosfor, MG: Magnezyum, KREA: Kreatinin, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, NA: Sodyum, K: Potasyum, ÜA: Ürik asit

4.5. Korrea Kaskadı Gruplarını Belirlemede Katelisin Düzeylerinin Regresyon Analizi

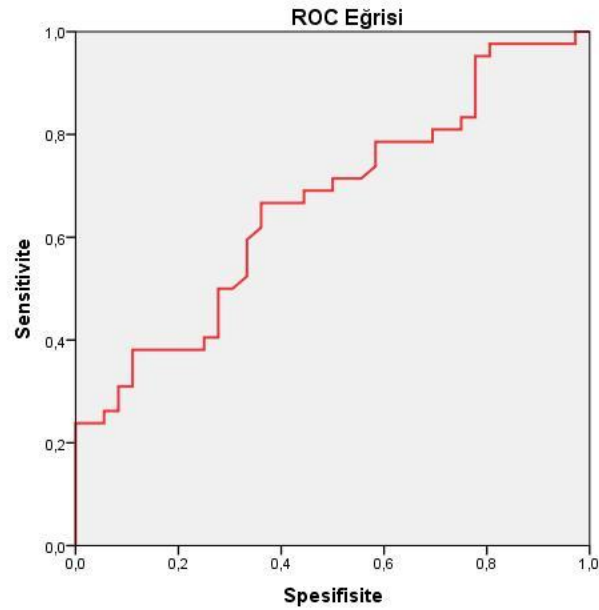
Korrea Kaskadı gruplarını belirlemede serum katelisin düzeylerinin etkili olup olmadığını araştırmak için tek değişkenli lojistik regresyon analizi (enter metodu) yapıldı. Serum katelisin düzeylerinin; kronik inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi varlığını anlamlı derecede predikte ettiği görüldü (sırasıyla p=0.000, p=0.049, p=0.036) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Katelisinin Korrea Kaskadı lezyonları açısından lojistik regresyon analizi

Değişken	β	SH	Wald	df	Exp(B)	%95 Güven Aralığı	(p)
Kronik İnflamasyon	0,410	0,106	15,037	1	1,507	1,225-1,854	0,000
Atrofi	-0,027	0,014	3,868	1	0,974	0,948-1,000	0,049
İntestinal Metaplazi	0,029	0,014	4,379	1	1,030	1,002-1,058	0,036
Helikobakter pilori	-0,009	0,012	0,595	1	0,991	0,968-1,014	0,441

β : Regresyon katsayısı, SH: Standart Hata, df: serbestlik derecesi, exp:exponential(olasılık), $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi

4.6. Serum Katelisinin Korrea Kaskadı Lezyonlarını Belirlemedeki Etkisi



Şekil 4.3. Katelisinin intestinal metaplazi tanısını ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi

Katelisinin ölçümlerinin Korrea Kaskadı premalign lezyonlarını ayırt etmede ne kadar etkili bir faktör olduğunu saptamak ve katelisinin için bir kestirim değeri belirlemek için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi. ROC analizi sonucunda kronik inflamasyon ve atrofi için (p) değerleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığı için (sırasıyla $p=0.277$, $p=0.263$) ROC eğrisi yapılmadı. Yine HP pozitif ve negatif olarak

iki grup şeklinde değerlendirme yapıldığında (p) değeri anlamlı çıkmadı (p=0.618). İntestinal metaplazi için yapılan ROC analizinde, (Şekil 4.3). ROC eğrisinin genel doğruluk oranı (AUC: area under curve) 0.664 (%95 CI:0.545-0.784, p=0.013) olarak hesaplandı. Katelisidin için optimum optimum kestirim değeri 10,93 ng/ml olarak belirlendi (duyarlılık=%66.7, özgüllük=%63.9).



5. TARTIŞMA

Helikobakter pilori, mide kanseri, kolon kanseri gibi malignitelere yol açan DSÖ tarafından grup-1 karsinojen olarak sınıflandırılan önemli bir bakteridir. HP enfeksiyonu prevalansının birçok gelişmiş ülkede azalmasına rağmen , mide kanserinin yaklaşık %65-80'ini oluşturan Doğu Asya ülkelerinde önemli ve endemik bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir(195). Yaygın antibiyotik direnci geliştirmesi nedeni ile eradikasyonu gün geçtikçe zorlaşmaktadır. Korrea Kaskadı üzerinden kansere ilerlemesi ve sebep olduğu diğer klinik tablolar da göz önüne alındığında HP'nin tanısında, takibinde ve tedavisinde kullanılabilecek biyobelirteçler güncel çalışmaların ilgi odağıdır.

Serum katelisinin Helikobakter Piloni durumuna göre mide Korrea Kaskadı premalign lezyonlarının ayırımında biyomarker olarak etkisini araştırdığımız çalışmamızda serum katelisinin düzeylerinin gastrik premalign lezyon olmayanlarda en düşük seviyelerde olduğu, gastrik atrofi ve sonrasında intestinal metaplazi eklendiği durumlarda progresif olarak yükselme eğiliminde olduğu görülmektedir. HP ile enfekte olan hastalarda özellikle intestinal metaplazinin varlığında bu artış anlamlılık düzeyine ulaşırken, HP ile enfekte olmayanlarda bu artış trendi anlamlılık düzeyine ulaşmamaktadır. Gastrik atrofide de belirli bir artış olmakla birlikte, özellikle HP enfekte olan hastalarda, bu artış anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Anlamlı saptanmamasında en önemli etkenin çalışmadaki gastrik atrofi hastalarının sayısının az olması gösterilebilir. HP durumundan bağımsız, gastrik premalign lezyonlar arasındaki katelisinin düzeylerine baktığımızda ise aynı artış trendi devam etmekte ve anlamlılık düzeyine ulaşmaktadır. Gastrik atrofiyi ayırt etmede anlamlı olmasa bile hiçbir premalign lezyon olmayanlara göre intestinal metaplazi varlığında katelisinin düzeyinde anlamlı oranda artış gözlenmektedir. Gastrik premalign lezyonlardan bağımsız HP ile enfekte olanlar ile enfekte olmayanlar arasında katelisinin düzeyleri benzerdi. Sadece HP ile enfekte olan hastalarda, kanda eosinofil ve CRP değerleri artarken serum katelisinin değerleri de artış göstermektedir. Bu korelasyon sadece HP enfekte hastalarda gözlenmesi, enfeksiyona karşı konakçının yanıtı olarak değerlendirilebilir. Diğer taraftan HP ile enfekte olmayan hastalarda ise serum katelisinin düzeyleri, total kolesterol ve LDL düzeyleri artış gösterdikçe

artmaktadır. Katelisinin antiinflamatuvar bir madde olduğu düşünöldüğünde, hiperlipideminin ortaya çıkardığı inflamatuvar olayda katelisinin artış göstermesi beklenen bir olay iken, bu artış HP ile enfekte olanlarda istenilen seviyede izlenmemektedir. HP'nin, hiperlipideminin neden olduğu oksidatif stresine katelisinin yanıtını engellediğı düşünölebilir. HP durumundan bağımsız serum katelisinin düzeyleri, kronik inflamasyonda LDH ile negatif ve sodyum ile pozitif yönde korelasyon göstermektedir. Atrofi olanlarda LDL düzeyi ile, intestinal metaplazi olanlarda ALP ve sedimantasyon ile pozitif yönde korrelasyon bulunmaktadır. Korrea Kaskadı lezyonlarını HP'ye göre değerdendirdiğimizde ise, katelisinin düzeyleri HP ile enfekte olup sadece kronik inflamasyon olanlarda CRP ile pozitif, atrofi olanlarda serum fosfor düzeyi ile negatif yönde korelasyon göstermekteydi. HP enfekte olmayan sadece kronik inflamasyon olanlarda trigliserid düzeyleri ile pozitif, atrofi olanlarda LDL ile pozitif, intestinal metaplazi olanlarda ise ALP, sedimantasyon hızı, total kolesterol ve LDL düzeyleri ile pozitif, total bilirubin ve direkt bilirubin ile negatif yönde korrelasyon olduğu göröldü. Hastaların biyokimyasal parametreleri değerdendirildiğinde T4 değeri için tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. T4 değeri; HP ile enfekte olan kronik inflamasyonda HP ile enfekte olmayan kronik inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplaziye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bunun sebebi olarak HP'nin sebep olduğu inflamatuvar duruma sekonder (IL 6 artışı gibi) tirotoksikozun tetiklenmiş olabileceğı düşünölebilir. Vitamin B12 düzeyi için tüm gruplar arasında ve HP enfekte grup içinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. B12 değeri; HP ile enfekte olan kronik inflamasyonda HP ile enfekte olan atrofiye göre ve HP ile enfekte olmayan kronik inflamasyona göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Yine bu değeri; HP ile enfekte olmayan atrofide HP ile enfekte olan atrofiye göre ve HP ile enfekte olmayan intestinal metaplazide HP ile enfekte olan atrofiye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bütün bunların sebebi olarak; atrofik midede parietal hücrelerin hasarlanmasına bağılı olarak B12'nin emiliminde önemli görevi olan intrinsek faktörün sentezlenememesi ve buna bağılı olarak B12 düzeyinin daha düşük olduğu düşünölebilir. HP'nin midenin asidik pH'ını bozmasına bağılı olarak da B12 emilimi azalmış olabilir.

Literatür gözden geçirildiğinde HP'li hastalarda serum katelisinin düzeylerinin incelendiği insan çalışması bulunmamaktadır. Benzer şekilde Korrea Kaskadı premalign lezyonlarında daha önce katelisinin düzeyleri değerlendirilmemiştir. Farelerle yapılan bir çalışma olduğu göze çarpmaktadır. Bu çalışma Zhang ve ark.ları tarafından yapılmış olup; 129 tane katelisinin knock-out (katelisinin eksprese etmeyen) ve 129 tane katelisinin vahşi (katelisinin eksprese eden) farelere iki günde bir toplamda üç doz HP suşu süspanse edilmiş, KAMP takviyesi *Lactococcus lactis* isimli probiyotikle yapıp, HP suşu ile muameleden önceki iki hafta boyunca gerçekleştirilmiştir. İki ay boyunca da bu probiyotiklerle gün aşırı tedavi edildiği görülmektedir. Katelisinin takviyesi için CRAMP (fare katelisini), LL-37 (insan katelisini) ve sLL-37 (insan katelisinin bir fragmanı) kullanılmıştır. Sonrasında katelisinin in-vitro ve in-vivo etkileri gözden geçirilmiştir. Klaritromisin dirençli HP suşlarında klaritromisin tedavisi bakteri büyümesini inhibe edememişken; CRAMP, LL-37 ve sLL-37'nin bakteri büyümesini belirgin şekilde inhibe ettiği rapor edilmiştir. Elektron mikroskobu ile inceleme yapıldığında katelisinin takviyesinin flagellanın büzülmesi ve bakteri membranları üzerinde gözenek oluşumu ile karakterize edilen HP'nin normal morfolojisinin değiştirdiği ve hücre canlılığının kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan incelemelerde katelisinin biyofilm oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Endojen katelisinin eksikliğinin de HP kolonizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. HP ile enfeksiyondan üç ay sonra gastrit geliştiren katelisinin knock-out farelerde, katelisinin vahşi farelere göre inflamasyon skoru daha yüksek olduğu saptanmıştır. Anti inflamatuvar sitokin olan IL-10 ekspresyonunun katelisinin knock-out farelerde daha düşük olduğu görülmüştür. Nötrofil, makrofaj ve eozinofiller ise HP ile enfekte farelerde daha yüksek saptanmıştır. *Lactococcus lactis* ile ekzojen katelisinin uygulaması HP kolonizasyonunu ve bununla ilişkili inflamasyonu azalttığı, yine HP'nin neden olduğu mukus salgılanmasını ve münin gen ekspresyonunun bozulmasını da engellediği görülmektedir. HP ile enfekte olmamış farelerde katelisinin düzeyi yüksek iken, HP ile enfekte olan ama *lactococcus* ile aşılanmış katelisinin vahşi tip farelerde düşük, aşılanmamış farelerde ise çok daha düşük saptanmıştır. Buna karşılık, katelisinin salgılayan *L. lactis* ile aşılananlar dışında

katelisinin knock-out farelerin hiç birinde CRAMP saptanmamıştır (196). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda Korrea Kaskadı ve HP durumu dikkate alınarak oluşturulan altı grup içindeki hastaların endojen katelisinin düzeyleri değerlendirildi. Zhang ve ark.larının yaptığı çalışmada HP ile enfekte olmamış farelerin serum katelisinin düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmadan hareketle katelisinin HP enfeksiyonundan koruyucu olarak görev yaptığı anlaşılabılır. Bizim çalışmamızda farklı olarak HP ile katelisinin seviyesi arasında ilişki saptanmamıştır. Diğer taraftan intestinal metaplazi'deki endojen katelisinin düzeylerinin sadece kronik inflamasyon olanlara göre daha yüksek bulunmasının sebebi olarak, intestinal metaplazi'deki inflamasyonun daha fazla ilerlemesini önlemek için koruyucu olarak artmış olması şeklinde yorumlanabilir ve Zhang ve ark.larının çalışması ile benzer olarak düşünülebilir. Yine Zhang ve ark.larının çalışmasına benzer olarak bizim çalışmamızda HP enfekte olanlarda serum katelisinin düzeyleri ile eozinofil düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur. Bu da enfeksiyona sekonder ortaya çıkan eosinofili ve antiinflamatuvar etkiyle artan katelisinin birlikte artması olarak yorumlanabilir.

Literatürde serum katelisinin seviyelerinin İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH)'nın hastalık aktivitelerini yansıtır yansıtmadığını inceleyen Tran ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada iki ayrı hasta grubu ele alınmıştır. Birinci grup, remisyonda olan 23 ülseratif kolit (ÜK) ile 28 Crohn hastalığı (CRH) tanılı hasta ve 50 kontrol grubundan oluşmakta iken ikinci grup, aktif hastalık döneminde olan 57 ÜK ile 67 CRH tanılı hasta ve 20 kontrol grubundan oluşmaktadır. Orta veya şiddetli başlangıç hastalık aktivitesi olan İBH hastaları arasında, başlangıç LL-37 düzeyleri yüksek olan hastalar, 6-18 ay sonra başlangıç LL-37 düzeyleri düşük olan hastalara göre anlamlı ölçüde daha iyi iyileşme göstermiştir. Sonuçta kontrol grubunun serum katelisinin düzeyleri ortalama 37 ± 2 ng/ml iken, ÜK ve CRH hastalarının ortalama serum katelisinin düzeyleri sırasıyla 56 ± 5 ng/ml ve 58 ± 4 ng/ml bulunmuştur. ÜK hastalarının hastalık aktivite skoru ile serum katelisinin düzeyleri ters orantılı saptanmıştır. Başlangıçta klinik remisyondaki tüm hastaların 6-18 ay sonra remisyonda kaldığı veya hastalık aktivitesinin hafif kötüleştiği görülmüştür. Başlangıçta orta veya şiddetli hastalığı olan hastalardan yüksek LL-37 grubunun,

düşük LL-37 grubuna göre hastalık aktivite skoru değerleri önemli ölçüde daha fazla azalma göstermiştir. Şiddetli mukozal hastalık aktivitesi olan tüm ÜK hastalarının LL-37 seviyelerinin 60 ng/ml'nin altında olduğu, endoskopik remisyona sahip ÜK hastalarının LL-37 seviyelerinin 32 ng/ml'nin üzerinde olduğu saptanmıştır. CRH hastalarında ise LL-37 ile mukozal hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Başlangıçta remisyonda olan CRH tanılı hastaların, LL-37 düzeylerinden bağımsız olarak 6-18 ay sonra remisyonda kaldığı, başlangıçta orta veya şiddetli hastalığı olanlarda yüksek LL-37 grubunun, düşük LL-37 grubuna kıyasla ikinci ölçümde hastalık aktivite skoru değerlerinin önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (197). Çalışmamızda Tran ve ark.larının yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde HP ile enfekte olanlarda kronik inflamasyon durumunu İBH'nın aktif hastalığındaki kronik inflamasyon gibi değerlendirirsek serum katelisin düzeyleri hastalık aktivitesinin azalmış olduğu HP negatif intestinal metaplazi'ye göre daha düşük bulunmuştur. Tran ve ark.larının yapmış olduğu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda inflamatuvar aktivitenin arttığı HP enfekte hastalarda serum katelisin düzeyleri ile CRP değerleri arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur.

Fijalkowska ve ark.larının yaptığı bir diğer çalışmada 49 Bazal Hücreli Karsinom tanılı hasta ile 59 sağlıklı kontrol grubunun serum katelisin düzeyleri karşılaştırılmış, Bazal Hücreli Karsinom hastalarında serum katelisin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (198). Literatür incelendiğinde birçok çalışma katelisinin anjiyogenez başlatma ve bağışıklık hücrelerini uyarma yoluyla tümör büyümesini ve istilasını desteklediğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda intestinal metaplazi olanlarda serum katelisin seviyelerinin yüksek olması prekanseröz bir lezyon olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Gupta ve ark.larının pediatrik Sistemik Lupus Eritematozus'lu 201 hastada yapmış olduğu çalışmada D vitamini düzeyleri ile katelisin ilişkisi ve aterosklerozu önlemedeki rolü araştırılmıştır. Bu bağlamda serumda LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserid seviyelerine de değerlendirmiştir. Katelisin ile LDL, HDL ve total kolesterol arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. D vitamin ve LL-37 arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bunun nedeni olarak düşük hastalık aktivitesi olması ve LL-37'nin artan ekspresyonu ile bağlantılı olan D vitamininin 1,25(OH)2D

formu olmasına rağmen çalışmada 1,25(OH)2D yerine 25(OH)D vitamin ile ölçüm yapılmış olması düşünülmüştür (199). Bizim çalışmamızda benzer olarak katelisin ile D vitamin arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Gupta ve ark.larının yapmış olduğu çalışmadaki gibi serumda D vitaminin 25(OH)D formuna bakmış olmamız nedeniyle anlamlı ilişki saptayamamış olabiliriz. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak tüm gruplara bakıldığında katelisin ile total kolesterol ve LDL arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde HP enfekte olmayan ve prekanseröz lezyon bulunmayan kronik inflamasyonlu hastalarda trigliserid düzeyi ile, sadece atrofi olanlarda LDL düzeyi ile ve intestinal metaplazi olanlarda LDL ve total kolesterol düzeyi ile serum katelisin düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. HP ile enfekte olanlarda bu ilişki saptanmadı. HP konakçı kolesterolunu çalar, glikozilasyon ile değiştirir ve glikozile edilmiş kolesterolu kolesterol glikoziltransferaz yoluyla yüzeyine dahil eder. McGee ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada kolesterol olan ortamda büyütülen HP suşları ile kolesterol olmayan ortamda büyütülen HP suşlarının antibiyotik ve LL-37 dirençleri karşılaştırılmış ve kolesterolü ortamda büyütülen suşların hem antibiyotik hem de LL-37 direnci daha yüksek çıkmıştır (200). Bizim çalışmamızda bulduğumuz serum katelisin düzeyleri ile LDL, trigliserid ve total kolesterol arasındaki bu pozitif ilişkinin sebebi olarak bahsedilen gruplarda enfeksiyöz bir ajan olan HP'nin negatif olması düşünülebilir.

İntestinal metaplazi'nin patofizyolojisi değerlendirildiğinde; HP kaynaklı oksintik hücre atrofisi ve şef hücre farklılaşması sonucu mide epitelinin yerini barsak epiteli alır. Bu olayın gerçekleşmesinde sitokinlerin önemli rolü vardır. IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 gibi sitokinlerin salınımı artar. Epitelyal hasar sinyalleri ve sitokin salınımı, midede önemli ölçüde inflamatuvar infiltrasyona neden olur. Bu inflamatuvar infiltrasyon ağırlıklı olarak nötrofiller, eozinofiller, T ve B lenfositler ve makrofajlardan oluşur. Katelisin inflamasyon durumunda nötrofiller, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, NK hücreler, lenfositler ve mast hücrelerinden yaygın olarak eksprese edilir. HP enfeksiyonunda, mide mukozasını infiltre eden T hücreleri, esas olarak TNF- α ve interferon-y (IFN-y) gibi proinflamatuvar sitokinler üretir. TNF- α 'nın HP ile ilişkili gastrit ve peptik ülser hastalığında midede anahtar

sitokinlerden biri olabileceği öne sürülmüştür. IL-8, IL-10, TNF- α gibi inflamatuvar yanıtın şiddetini düzenleyen genler de kansere yol açan olaylar ile ilişkilendirilmiştir. Gastrik IL-1 artışı ciddi gastrit, gastrik atrofi ve mide kanseri yapan HP suşları ile kolonizasyonla ilişkilidir. Bu bilgiler ışığında HP'nin yapmış olduğu inflamasyona bağlı olarak gelişen intestinal metaplazi'de nötrofiller, lenfositler ve makrofajlardan diğer sitokinlerle beraber katelisinin ekspresyonu artmış olabilir. Bu nedenle bizim çalışmamızda HP enfekte olan intestinal metaplazili hastalarda katelisinin düzeyi yüksek bulunmuş olabilir. HP enfekte olmayan intestinal metaplazili hastalarda da serum katelisinin yüksek bulunma nedeni olarak bu hastalarda daha önce HP eradikasyonu uygulanmış olması nedeniyle HP enfeksiyonun negatif çıkmış olması düşünülebilir. Diğer taraftan, katelisinin malignite ile ilişkisi olduğu düşünüldüğünde, intestinal metaplazinin premalign bir lezyon olması nedeniyle katelisinin artış göstermiş olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak şunları söyleyebiliriz; çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm bireyler tek bir merkezden ve belli bir yerleşim alanından başvurmuş hastalar olduğundan, tüm toplumu temsil etmekte yetersiz kalmış olabilir. Diğer bir faktör çalışmanın kesitsel özelliğinden dolayı serum katelisinin düzeyleri ile Korrea Kaskadı premalign lezyonları arasındaki ilişkinin neden-sonuç ilişkisini açıklayamıyor olmasıdır. Çalışmanın tek merkezli bir çalışma olması, Korrea Kaskadı'nın diğer unsurları olan displazi ve adenokarsinoma tanılı hastaların çalışmamıza dahil edilmemesi diğer kısıtlayıcı faktörler olarak görünmektedir. Çalışmamızın sonuçlarını etkileyebileceğinden dolayı, belirli dışlama kriterlerine göre çalışmaya dahil edilecek hastalar seçildiği için toplamda 78 hastanın değerlendirildiği bir çalışma olması nedeniyle, yaptığımız çalışma daha büyük grupları temsil etmekte yetersiz kalmış olabilir.

Bizim çalışmamızın, kesitsel bir çalışma olması ve hasta sayısının az olması, serum katelisinin düzeyleri ile Korrea Kaskadı premalign lezyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmede elde edilen sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir. Aynı zamanda displazi ve adenokarsinoma tanılı hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Bu sebeple serum katelisinin düzeyi ile gastrik malignite gelişimi arasında ilişki değerlendirilememiştir. Bu konuda yapılacak, geniş çaplı kohort çalışmalarına ihtiyaç

vardır. Bununla birlikte, aktif veya geçirilmiş kanser anamnezi olanlar ile endoskopi sonucu kanser tanısı almış olanlar çalışmaya dahil edilmemiş olsa da, örneklemimizde henüz teşhis edilmemiş bir kanseri olanların var olabileceği ve bu kişilerin laboratuvar değerlerinin çalışmamızın sonuçlarına etki etmiş olabileceği olasılığını göz ardı edemeyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Helikobakter pilorinin prekanseröz lezyonlara sebep olması, yol açtığı klinik tablolar ve DSÖ tarafından grup 1 karsinojen olarak adlandırılması ile önemli bir enfeksiyöz ajan olduğunu bilmekteyiz. Katelisinin ise proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özellik sergileyebilen immünomodülatör bir antimikrobiyal peptittir. Bağışıklık sistemimizin önemli bir parçasıdır. Çalışmamızda serum katelisinin düzeylerinin HP'nin sebep olduğu premalign lezyonların ayırımında biyomarker olarak etkisi olup olmadığını araştırdık.

Çalışma sonuçlarımızda serum katelisinin düzeylerini, HP ile enfekte intestinal metaplazi saptanan hastalarda HP ile enfekte kronik inflamasyon saptanan hastalara göre ve HP ile enfekte olmayan intestinal metaplazi saptanan hastalarda HP ile enfekte kronik inflamasyon grubuna göre yüksek bulduk. Bu anlamlı yüksekliğin aynı zamanda intestinal metaplaziyi predikte ettiğini saptadık. İntestinal metaplazinin prekanseröz bir lezyon olması nedeni ile katelisinin düzeyinin yükselmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda sadece HP ile enfekte olan hastalarda, kanda eosinofil ve CRP değerleri artarken serum katelisinin değerleri de artış göstermektedir. Bu korelasyon sadece HP enfekte hastalarda gözlenmesini, enfeksiyona karşı konakçının yanıtı olarak değerlendirmekteyiz. Diğer taraftan HP ile enfekte olmayan hastalarda ise serum katelisinin düzeyleri, total kolesterol ve LDL düzeyleri artış gösterdikçe artmaktadır. Katelisinin antiinflamatuvar bir madde olduğu düşünüldüğünde, hiperlipideminin ortaya çıkardığı inflamatuvar olayda katelisinin artış göstermesi beklenen bir olay iken, bu artış HP ile enfekte olanlarda istenilen seviyede izlenmemektedir. HP'nin, hiperlipideminin neden olduğu oksidatif strese katelisinin yanıtını engellemiş olabileceği söylenebilir.

Çalışmamızda vitamin B12 düzeyi için tüm gruplar arasında ve HP enfekte grup içinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. B12 değeri; HP ile enfekte olan kronik inflamasyonda HP ile enfekte olan atrofiye göre ve HP ile enfekte olmayan kronik inflamasyona göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Yine bu değer; HP ile enfekte olmayan atrofide HP ile enfekte olan atrofiye göre ve HP ile enfekte olmayan intestinal metaplazide HP ile enfekte olan atrofiye göre istatistiksel

olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bütün bunların sebebi olarak; atrofik midede parietal hücrelerin hasarlanmasına bağılı olarak B12'nin emiliminde önemli görevi olan intrinsek faktörün sentezlenememesi ve buna bağılı olarak B12 düzeyinin daha düşük olduğu ve yine . HP'nin midenin asidik pH'ını bozmasına bağılı olarak da B12 emiliminin azalmış olabileceğı söylenebilir.

Literatürde daha önce yapılmış serum katelisinin düzeyleri ile HP'nin sebep olduğu premalign lezyonlar arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamızda bulmuş olduğumuz intestinal metaplazi ile katelisinin arasındaki anlamlı ilişkinin gelecek çalışmalar için umut vaad edici olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda displazi ve kanser tanılı hasta bulunmamakla beraber çalışmamızın ileride bu hasta gruplarının da katılarak yapılacağı çalışmalara ışık tutabileceğı kanaatindeyiz.

Çalışmamız oldukça sık karşılaşılan ve mide kanserine kadar ilerleyebilen grup 1 karsinojen olarak değerlendirilen HP'nin sebep olduğu Korrea Kaskadı lezyonlarının ayırımında serum katelisinin biyomarker olarak etkisini araştırmakta ve intestinal metaplazi'de anlamlı bir ilişkiye dikkat çekmektedir. Bu konuda geniş kapsamlı, in vitro ve in vivo daha fazla prospektif çalışma ihtiyacını ortaya koymaktadır. Yine çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta sayısının yetersiz olması, daha büyük gruplar hakkında genel sonuçlara varmamızı engellemiştir. Bu konuda yapılacak daha geniş çaplı ve prospektif dizayndaki çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: a review. World journal of gastroenterology. 2018;24(29):3204.
2. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop C, Fierbințeanu-Braticevici C. Helicobacter pylori infection: old and new. Journal of medicine and life. 2017;10(2):112.
3. Slomiany B, Slomiany A. Helicobacter pylori LPS-induced gastric mucosal spleen tyrosine kinase (Syk) recruitment to TLR4 and activation occurs with the involvement of protein kinase Cδ. Inflammopharmacology. 2018;26(3):805-15.
4. Braga LLBC, Batista MHR, de Azevedo OGR, da Silva Costa KC, Gomes AD, Rocha GA, et al. oip A “on” status of Helicobacter pylori is associated with gastric cancer in North-Eastern Brazil. BMC cancer. 2019;19(1):1-7.
5. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. New England Journal of Medicine. 1991;325(16):1127-31.
6. Raza M, Bhatt H. Atrophic Gastritis. StatPearls [Internet]. 2020.
7. Chichirau BE, Diechler S, Posselt G, Wessler S. Tyrosine kinases in Helicobacter pylori infections and gastric cancer. Toxins. 2019;11(10):591.
8. Fischbach W, Malfertheiner P. Helicobacter Pylori infection: when to eradicate, how to diagnose and treat. Deutsches Ärzteblatt International. 2018;115(25):429.
9. Talebi Bezmin Abadi A. Diagnosis of Helicobacter pylori using invasive and noninvasive approaches. Journal of pathogens. 2018;2018.
10. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. Helicobacter pylori infection-recent developments in diagnosis. World journal of gastroenterology: WJG. 2014;20(28):9299.
11. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, et al. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(3).
12. Li F, Zhao C, Shao T, Liu Y, Gu Z, Jiang M, et al. Cathelicidin-related antimicrobial peptide alleviates alcoholic liver disease through inhibiting inflammasome activation. The Journal of Pathology. 2020;252(4):371-83.
13. Sharifi A, Hosseinzadeh-Attar MJ, Vahedi H, Nedjat S. A randomized controlled trial on the effect of vitamin D3 on inflammation and cathelicidin gene expression in ulcerative colitis patients. Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2016;22(4):316.
14. Moreno-Angarita A, Aragón CC, Tobón GJ. Cathelicidin LL-37: a new important molecule in the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. Journal of Translational Autoimmunity. 2020;3:100029.
15. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. The Journal of Immunology. 2013;191(10):4895-901.

16. Marshall BJ. One hundred years of discovery and rediscovery of *Helicobacter pylori* and its association with peptic ulcer disease. *Helicobacter pylori: physiology and genetics*. 2001;19-24.
17. Hatakeyama M, Higashi H. *Helicobacter pylori* CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer science*. 2005;96(12):835-43.
18. Mégraud F, Broutet N. Epidemiology, acquisition and transmission of *Helicobacter pylori*. *La revue du praticien*. 2000;50(13):1414-7.
19. Šterbenc A, Jarc E, Poljak M, Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(33):4870.
20. Misiewicz J. *Helicobacter pylori*: past, present, and future. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1992;27(sup194):25-9.
21. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* BabA in adaptation for gastric colonization. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(23):4158.
22. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
23. Andersen AP, Elliott DA, Lawson M, Barland P, Hatcher VB, Puszkin EG. Growth and morphological transformations of *Helicobacter pylori* in broth media. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997;35(11):2918-22.
24. Schoep TD, Fulurija A, Good F, Lu W, Himbeck RP, Schwan C, et al. Surface properties of *Helicobacter pylori* urease complex are essential for persistence. *PLoS One*. 2010;5(11):e15042.
25. Athmann C, Zeng N, Kang T, Marcus EA, Scott DR, Rektorschek M, et al. Local pH elevation mediated by the intrabacterial urease of *Helicobacter pylori* cocultured with gastric cells. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(3):339-47.
26. Lytton SD, Fischer W, Nagel W, Haas R, Beck FX. Production of ammonium by *Helicobacter pylori* mediates occludin processing and disruption of tight junctions in Caco-2 cells. *Microbiology*. 2005;151(10):3267-76.
27. Valenzuela-Valderrama M, Cerda-Opazo P, Backert S, González MF, Carrasco-Véliz N, Jorquera-Cordero C, et al. The *Helicobacter pylori* urease virulence factor is required for the induction of hypoxia-induced factor-1 α in gastric cells. *Cancers*. 2019;11(6):799.
28. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. *Toxins*. 2019;11(11):677.
29. Yang DC, Blair KM, Taylor JA, Petersen TW, Sessler T, Tull CM, et al. A genome-wide *Helicobacter pylori* morphology screen uncovers a membrane-spanning helical cell shape complex. *Journal of bacteriology*. 2019;201(14).
30. Whitmire JM, Merrell DS. *Helicobacter pylori* genetic polymorphisms in gastric disease development. *Helicobacter pylori in Human Diseases*. 2019:173-94.
31. Hennig EE, Mernaugh R, Edl J, Cao P, Cover TL. Heterogeneity among *Helicobacter pylori* strains in expression of the outer membrane protein BabA. *Infection and immunity*. 2004;72(6):3429-35.
32. Odenbreit S. Adherence properties of *Helicobacter pylori*: impact on pathogenesis and adaptation to the host. *International journal of medical microbiology*. 2005;295(5):317-24.

33. Walz A, Odenbreit S, Stühler K, Wattenberg A, Meyer HE, Mahdavi J, et al. Identification of glycoprotein receptors within the human salivary proteome for the lectin-like BabA and SabA adhesins of *Helicobacter pylori* by fluorescence-based 2-D bacterial overlay. *Proteomics*. 2009;9(6):1582-92.
34. Rad R, Gerhard M, Lang R, Schöniger M, Rösch T, Schepp W, et al. The *Helicobacter pylori* blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response. *The Journal of Immunology*. 2002;168(6):3033-41.
35. Xu C, Soyfoo DM, Wu Y, Xu S. Virulence of *Helicobacter pylori* outer membrane proteins: An updated review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020;1-10.
36. Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Hatakeyama M. Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis. *Cellular & molecular immunology*. 2020;17(1):50-63.
37. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1863-73.
38. Fischer W, Prassl S, Haas R. Virulence mechanisms and persistence strategies of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Molecular Mechanisms of Bacterial Infection via the Gut*. 2009:129-71.
39. McClain MS, Beckett AC, Cover TL. *Helicobacter pylori* vacuolating toxin and gastric cancer. *Toxins*. 2017;9(10):316.
40. Jones NL, Shannon PT, Cutz E, Yeger H, Sherman PM. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of pathology*. 1997;151(6):1695.
41. Hahm KB, Lee KJ, Choi SY, Kim JH, Cho SW, Yim H, et al. Possibility of chemoprevention by the eradication of *Helicobacter pylori*: oxidative DNA damage and apoptosis in *H. pylori* infection. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1997;92(10).
42. Lehmann FS, Golodner EH, Wang J, Chen M, Avedian D, Calam J, et al. Mononuclear cells and cytokines stimulate gastrin release from canine antral cells in primary culture. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1996;270(5):G783-G8.
43. Mahdi BM. Immune response to *Helicobacter pylori*. *Trends Helicobacter Pylori Infection*. 2014;79.
44. Moss S, Legon S, Davies J, Calam J. Cytokine gene expression in *Helicobacter pylori* associated antral gastritis. *Gut*. 1994;35(11):1567-70.
45. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. *Gastroenterology*. 2006;130(1):188-206.
46. Wu C-Y, Wang C-J, Tseng C-C, Chen H-P, Wu M-S, Lin J-T, et al. *Helicobacter pylori* promote gastric cancer cells invasion through a NF- κ B and COX-2-mediated pathway. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2005;11(21):3197.
47. Honda M, Mori M, Ueo H, Sugimachi K, Akiyoshi T. Matrix metalloproteinase-7 expression in gastric carcinoma. *Gut*. 1996;39(3):444-8.
48. Wroblewski LE, Noble P-J, Pagliocca A, Pritchard DM, Hart CA, Campbell F, et al. Stimulation of MMP-7 (matrilysin) by *Helicobacter pylori* in human gastric epithelial cells: role in epithelial cell migration. *Journal of Cell Science*. 2003;116(14):3017-26.

49. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(36):12781.
50. Xu S, Wan X, Zheng X, Zhou Y, Song Z, Cheng M, et al. Symptom improvement after *helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia-A multicenter, randomized, prospective cohort study. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2013;6(9):747.
51. Kim SS, Ruiz VE, Carroll JD, Moss SF. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer letters*. 2011;305(2):228-38.
52. Konturek P, Konturek S, Brzozowski T. *Helicobacter pylori* infection in gastric cancerogenesis. *Acta physiologica Polonica*. 2009;12(3):3.
53. Franco AT, Israel DA, Washington MK, Krishna U, Fox JG, Rogers AB, et al. Activation of β -catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(30):10646-51.
54. Piazuelo MB, Epplein M, Correa P. Gastric cancer: an infectious disease. *Infectious Disease Clinics*. 2010;24(4):853-69.
55. Yamamoto E, Suzuki H, Takamaru H, Yamamoto H, Toyota M, Shinomura Y. Role of DNA methylation in the development of diffuse-type gastric cancer. *Digestion*. 2011;83(4):241-9.
56. Oguri A, Ohmiya N, Taguchi A, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, et al. Rugal hyperplastic gastritis increases the risk of gastric carcinoma, especially diffuse and p53-independent subtypes. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2007;19(7):561-6.
57. Nasri S, More H, Graziano F, Ruzzo A, Wilson E, Dunbier A, et al. A novel diffuse gastric cancer susceptibility variant in E-cadherin (CDH1) intron 2: a case control study in an Italian population. *BMC cancer*. 2008;8(1):1-9.
58. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *The Lancet*. 1991;338(8776):1175-6.
59. Fujimori S, Kishida T, Kobayashi T, Sekita Y, Seo T, Nagata K, et al. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma, especially in women. *Journal of gastroenterology*. 2005;40(9):887-93.
60. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Kothonas F, Margantinis G, Koukoulis G. The relationship of *Helicobacter pylori* infection and colon neoplasia, on the basis of meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013;25(11):1286-94.
61. Deutsch AJ, Steinbauer E, Hofmann NA, Strunk D, Gerlza T, Beham-Schmid C, et al. Chemokine receptors in gastric MALT lymphoma: loss of CXCR4 and upregulation of CXCR7 is associated with progression to diffuse large B-cell lymphoma. *Modern Pathology*. 2013;26(2):182-94.
62. Cavanna L, Pagani R, Seghini P, Zangrandi A, Paties C. High grade B-cell gastric lymphoma with complete pathologic remission after eradication of *Helicobacter pylori* infection: report of a case and review of the literature. *World journal of surgical oncology*. 2008;6(1):1-7.
63. Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgraduate medical journal*. 2010;86(1015):272-8.
64. Wenzhen Y, Yumin L, Kehu Y, Bin M, Quanlin G, Donghai W, et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2010;45(6):665-76.

65. Testerman TL, Conn PB, Mobley HL, McGee DJ. Nutritional requirements and antibiotic resistance patterns of *Helicobacter* species in chemically defined media. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(5):1650-8.
66. Choe YH, Oh YJ, Lee NG, Imoto I, Adachi Y, Toyoda N, et al. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2003;18(8):980-5.
67. Afifi MT, El-Aziz HA, Hamed NA, Barghash N, Abdo A, Gamal M. Role of *Helicobacter pylori* in refractory iron deficiency anaemia. *British journal of biomedical science*. 2009;66(3):133-6.
68. Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(8):2939-49.
69. Argenziano G, Donnarumma G, Maria Rosaria Iovene B, Arnese P, Assunta Baldassarre M, Baroni A. Incidence of anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies in rosacea patients. *Wiley Online Library*; 2003.
70. Baykal C, Buyukbabani N, Akinturk S, Saglik E. Prurigo pigmentosa: not an uncommon disease in the Turkish population. *International journal of dermatology*. 2006;45(10):1164-8.
71. Akashi R, Ishiguro N, Shimizu S, Kawashima M. Clinical study of the relationship between *Helicobacter pylori* and chronic urticaria and prurigo chronica multiformis: effectiveness of eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *The Journal of dermatology*. 2011;38(8):761-6.
72. Shiotani A, Okada K, Yanaoka K, Itoh H, Nishioka S, Sakurane M, et al. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic diseases. *Helicobacter*. 2001;6(1):60-5.
73. Ali M, Whitehead M. Clearance of chronic psoriasis after eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2007;22(6):753-4.
74. Hübner M, Tenbaum SP. Complete remission of palmoplantar psoriasis through *Helicobacter pylori* eradication: a case report. *Clinical and experimental dermatology*. 2008;33(3):339-40.
75. SU O, BEYCAN I, OZKAYA DB, Senocak M. Impact of *Helicobacter pylori* infection on severity of psoriasis and response to treatment. *European Journal of Dermatology*. 2012;22(1):117-20.
76. Oldenburg B, Diepersloot R, Hoekstra J. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(3):458-61.
77. Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013;99(2):200-8.
78. Sathyaprakash R, Henry RR. Preventing diabetes by treating aspects of the metabolic syndrome. *Current diabetes reports*. 2002;2(5):416-22.
79. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, et al. *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2008;103(12):3005-10.
80. Pohl D, Keller PM, Bordier V, Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J Gastroenterol*. 2019;25(32):4629-60.

81. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(37):5578.
82. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, Gisbert J, Kuipers E, Axon A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
83. Gramley WA, Asghar A, Frierson Jr HF, Powell SM. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in fecal samples from infected individuals. *Journal of clinical microbiology*. 1999;37(7):2236-40.
84. Lim C-Y, Lee K-H, Cho M-J, Chang M-W, Kim S-Y, Myong N-H, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa of patients with gastroduodenal diseases by PCR-restriction analysis using the RNA polymerase gene (*rpoB*). *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(7):3387-91.
85. Li C, Ha T, Ferguson DA, Chi DS, Zhao R, Patel NR, et al. A newly developed PCR assay of *H. pylori* in gastric biopsy, saliva, and feces. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(11):2142-9.
86. Bonamico M, Strappini PM, Bonci E, Ferri M, Crisogianni M, Guido M, et al. Evaluation of stool antigen test, PCR on ORAL samples and serology for the noninvasive detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter*. 2004;9(1):69-76.
87. Kabir S. clinic-based testing for *Helicobacter pylori* infection by enzyme immunoassay of faeces, urine and saliva. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17(11):1345-54.
88. Kayali S, Aloe R, Bonaguri C, Gaiani F, Manfredi M, Leandro G, et al. Non-invasive tests for the diagnosis of *helicobacter pylori*: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(8-s):58-64.
89. Chey WD, Wong BC, Gastroenterology PPCotACo. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2007;102(8):1808-25.
90. Carroll IM, Ahmed N, Beesley SM, Khan AA, Ghousunnissa S, Moráin C, et al. Microevolution between paired antral and paired antrum and corpus *Helicobacter pylori* isolates recovered from individual patients. *J Med Microbiol*. 2004;53(Pt 7):669-77.
91. Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018;102(1):1-7.
92. Feng L, Wen MY, Zhu YJ, Men RT, Yang L. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther*. 2016;23(3):e880-93.
93. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:23-34.
94. Liang CM, Cheng JW, Kuo CM, Chang KC, Wu KL, Tai WC, et al. Levofloxacin-containing second-line anti-*Helicobacter pylori* eradication in Taiwanese real-world practice. *Biomed J*. 2014;37(5):326-30.
95. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(8):768-75.
96. Ganguly N, Bhattacharya S, Sesikera B, Nair G, Ramakrishna B, Sachdev H, et al. ICMR-DBT guidelines for evaluation of probiotics in food. *The Indian journal of medical research*. 2011;134(1):22.

97. Aiba Y, Nakano Y, Koga Y, Takahashi K, Komatsu Y. A highly acid-resistant novel strain of *Lactobacillus johnsonii* No. 1088 has antibacterial activity, including that against *Helicobacter pylori*, and inhibits gastrin-mediated acid production in mice. *Microbiologyopen*. 2015;4(3):465-74.
98. Toh JW, Wilson RB. Pathways of Gastric Carcinogenesis, *Helicobacter pylori* virulence and interactions with antioxidant systems, vitamin C and phytochemicals. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6451.
99. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer research*. 1992;52(24):6735-40.
100. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF, Wang RT, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology*. 2000;119(1):7-14.
101. Cai Q, Shi P, Yuan Y, Peng J, Ou X, Zhou W, et al. Inflammation-Associated Senescence Promotes *Helicobacter pylori*-Induced Atrophic Gastritis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2021;11(3):857-80.
102. Genta R. Gastric atrophy and atrophic gastritis--nebulous concepts in search of a definition. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1998;12:17-23.
103. Houghton J, Wang TC. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. *Gastroenterology*. 2005;128(6):1567-78.
104. Genta RM. *Helicobacter pylori*, inflammation, mucosal damage, and apoptosis: pathogenesis and definition of gastric atrophy. *Gastroenterology*. 1997;113(6):S51-S5.
105. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointestinal endoscopy*. 1994;40(3):342-5.
106. Fox JG, Wang TC. Dietary factors modulate *Helicobacter*-associated gastric cancer in rodent models. *Toxicol Pathol*. 2014;42(1):162-81.
107. Pellegrino C, Michele R, Chiara M, Alberto B, Florenzo M, Antonio N, et al. From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2018;89(Suppl 8):93.
108. Jass J, Filipe M. Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach. *Histopathology*. 1980;4(3):271-9.
109. Reis CA, David L, Correa P, Carneiro F, de Bolós C, Garcia E, et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. *Cancer Research*. 1999;59(5):1003-7.
110. Filipe MI, Muñoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *International journal of cancer*. 1994;57(3):324-9.
111. Morson B, Sobin L, Grundmann E, Johansen A, Nagayo T, Serck-Hanssen A. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *Journal of Clinical Pathology*. 1980;33(8):711-21.
112. Lauwers G, Riddell R. Gastric epithelial dysplasia. *Gut*. 1999;45(5):784-.
113. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B. The management of gastric polyps. *Gut*. 2010;59(9):1270-6.

114. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *The Korean journal of internal medicine*. 2016;31(2):201.
115. Lansdown M, Quirke P, Dixon M, Axon A, Johnston D. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric carcinoma. *Gut*. 1990;31(9):977-83.
116. Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, De Gaetani C. Gastric dysplasia. A follow-up study. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1993;88(10).
117. Rugge M, Farinati F, Di Mario F, Baffa R, Valiante F, Cardin F. Gastric epithelial dysplasia: a prospective multicenter follow-up study from the Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Human pathology*. 1991;22(10):1002-8.
118. Saraga E-P, Gardiol D, Costa J. Gastric dysplasia. A histological follow-up study. *The American journal of surgical pathology*. 1987;11(10):788-96.
119. Fertitta A, Comin U, Terruzzi V, Minoli G, Zambelli A, Cannatelli G, et al. Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. *Endoscopy*. 1993;25(04):265-8.
120. Kokkola A, Haapiainen R, Laxen F, Puolakkainen P, Kivilaakso E, Virtamo J, et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study. *Journal of clinical pathology*. 1996;49(12):979-84.
121. Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, Takagi N, Maruyama M. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy*. 2004;36(05):390-6.
122. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134(4):945-52.
123. Srivastava A, Lauwers G. Gastric epithelial dysplasia: the Western perspective. *Digestive and Liver Disease*. 2008;40(8):641-9.
124. Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, Leo G, Leandro G, Russo V, et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut*. 2003;52(8):1111-6.
125. Park SY, Jeon SW, Jung MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, et al. Long-term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2008;20(10):966-70.
126. Carmack SW, Genta RM, Graham DY, Lauwers GY. Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2009;6(6):331-41.
127. Abraham SC, Park SJ, Lee J-H, Mugartegui L, Wu T-T. Genetic alterations in gastric adenomas of intestinal and foveolar phenotypes. *Modern pathology*. 2003;16(8):786-95.
128. Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Fisher DA, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;82(1):1-8.
129. Dinis-Ribeiro M, Areia M, De Vries A, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44(01):74-94.

130. Mira-Pascual L, Cabrera-Rubio R, Ocon S, Costales P, Parra A, Suarez A, et al. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *Journal of gastroenterology*. 2015;50(2):167-79.
131. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. *The Lancet*. 1997;349(9067):1725-9.
132. Schlemper R, Riddell R, Kato Y, Borchard F, Cooper H, Dawsey S, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000;47(2):251-5.
133. Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Diagnostic criteria for gastrointestinal carcinomas in Japan and Western countries: proposal for a new classification system of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2000;15:G49-G57.
134. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterology Clinics*. 2013;42(2):261-84.
135. Choi JJ. Current evidence of effects of *Helicobacter pylori* eradication on prevention of gastric cancer. *The Korean journal of internal medicine*. 2013;28(5):525.
136. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 1997;6(8):639-42.
137. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9636):392-7.
138. Kim SG, Jung HK, Lee HL, Jang JY, Lee H, Kim CG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(7):1371-86.
139. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
140. Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter*. 2010;15(1):1-20.
141. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al. Second Asia-Pacific consensus guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(10):1587-600.
142. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(23):1881-8.
143. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 2005;54(11):1536-40.
144. You W-c, Brown LM, Zhang L, Li J-y, Jin M-l, Chang Y-s, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(14):974-83.
145. Rugge M, Russo V, Guido M. What have we learnt from gastric biopsy? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17:68-74.

146. Shin SH, Jung DH, Kim J-H, Chung HS, Park JC, Shin SK, et al. Helicobacter pylori eradication prevents metachronous gastric neoplasms after endoscopic resection of gastric dysplasia. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143257.
147. Bae SE, Jung H-Y, Kang J, Park YS, Baek S, Jung J-H, et al. Effect of Helicobacter pylori Eradication on Metachronous Recurrence After Endoscopic Resection of Gastric Neoplasm. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2014;109(1):60-7.
148. Chon I, Choi C, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent dysplasia development after endoscopic resection of gastric dysplasia. *The Korean journal of gastroenterology*. 2013;61(6):307-12.
149. Yusefi AR, Lankarani KB, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk factors for gastric cancer: a systematic review. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2018;19(3):591.
150. Zhang X-y, Zhang P-y. Gastric cancer: somatic genetics as a guide to therapy. *Journal of medical genetics*. 2017;54(5):305-12.
151. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 1965;64(1):31-49.
152. Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(40):11428.
153. Milne AN, Sitarz R, Carvalho R, Carneiro F, Offerhaus GJ. Early onset gastric cancer: on the road to unraveling gastric carcinogenesis. *Current molecular medicine*. 2007;7(1):15-28.
154. Milne AN, Offerhaus GJA. Early-onset gastric cancer: Learning lessons from the young. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2010;2(2):59.
155. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010;127(12):2893-917.
156. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2010;19(8):1893-907.
157. Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore medical journal*. 2014;55(12):621.
158. Matsuda T, Saika K. The 5-year relative survival rate of stomach cancer in the USA, Europe and Japan. *Japanese journal of clinical oncology*. 2013;43(11):1157-8.
159. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(11):4012.
160. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *European journal of cancer*. 2014;50(7):1330-44.
161. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer*. 2014;120(9):1290-314.

162. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. *British journal of cancer*. 2001;84(3):400-5.
163. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer management and research*. 2018;10:239.
164. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod S. Family history and the risk of gastric cancer. *British journal of cancer*. 2010;102(2):237-42.
165. Nemati A, Mahdavi R, Naghizadeh Baghi A. Case-control study of dietary pattern and other risk factors for gastric cancer. *Health Promot Perspect*. 2012;2(1):20-7.
166. Tran GD, Sun XD, Abnet CC, Fan JH, Dawsey SM, Dong ZW, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer*. 2005;113(3):456-63.
167. Lope V, Fernández de Larrea N, Pérez-Gómez B, Martín V, Moreno V, Costas L, et al. Menstrual and Reproductive Factors and Risk of Gastric and Colorectal Cancer in Spain. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164620.
168. Zeng ZM, Luo FF, Zou LX, He RQ, Pan DH, Chen X, et al. Human papillomavirus as a potential risk factor for gastric cancer: a meta-analysis of 1,917 cases. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7105-14.
169. Shen M, Wang H, Wei K, Zhang J, You C. Five common tumor biomarkers and CEA for diagnosing early gastric cancer: A protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(19):e0577.
170. Takahashi T, Yamasaki K. Psoriasis and Antimicrobial Peptides. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18).
171. Nagaoka I, Tamura H, Reich J. Therapeutic Potential of Cathelicidin Peptide LL-37, an Antimicrobial Agent, in a Murine Sepsis Model. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17).
172. Lee MO, Jang HJ, Rengaraj D, Yang SY, Han JY, Lamont SJ, et al. Tissue expression and antibacterial activity of host defense peptides in chicken. *BMC Vet Res*. 2016;12(1):231.
173. Larrick JW, Hirata M, Balint RF, Lee J, Zhong J, Wright SC. Human CAP18: a novel antimicrobial lipopolysaccharide-binding protein. *Infect Immun*. 1995;63(4):1291-7.
174. Gudmundsson GH, Agerberth B, Odeberg J, Bergman T, Olsson B, Salcedo R. The human gene FALL39 and processing of the cathelin precursor to the antibacterial peptide LL-37 in granulocytes. *Eur J Biochem*. 1996;238(2):325-32.
175. Durr UH, Sudheendra US, Ramamoorthy A. LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758(9):1408-25.
176. Chung C, Silwal P, Kim I, Modlin RL, Jo EK. Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw*. 2020;20(2):e12.
177. Yang B, Good D, Mosaib T, Liu W, Ni G, Kaur J, et al. Significance of LL-37 on Immunomodulation and Disease Outcome. *Biomed Res Int*. 2020;2020:8349712.
178. Alford MA, Baquir B, Santana FL, Haney EF, Hancock REW. Cathelicidin Host Defense Peptides and Inflammatory Signaling: Striking a Balance. *Front Microbiol*. 2020;11:1902.

179. Chen X, Zou X, Qi G, Tang Y, Guo Y, Si J, et al. Roles and Mechanisms of Human Cathelicidin LL-37 in Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(3):1060-73.
180. Verjans E-T, Zels S, Luyten W, Landuyt B, Schoofs L. Molecular mechanisms of LL-37-induced receptor activation: An overview. *Peptides*. 2016;85:16-26.
181. Coffelt SB, Marini FC, Watson K, Zvezdaryk KJ, Dembinski JL, LaMarca HL, et al. The pro-inflammatory peptide LL-37 promotes ovarian tumor progression through recruitment of multipotent mesenchymal stromal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(10):3806-11.
182. Tjabringa GS, Aarbiou J, Ninaber DK, Drijfhout JW, Sørensen OE, Borregaard N, et al. The antimicrobial peptide LL-37 activates innate immunity at the airway epithelial surface by transactivation of the epidermal growth factor receptor. *The Journal of Immunology*. 2003;171(12):6690-6.
183. Mookherjee N, Brown KL, Bowdish DM, Doria S, Falsafi R, Hokamp K, et al. Modulation of the TLR-mediated inflammatory response by the endogenous human host defense peptide LL-37. *The Journal of Immunology*. 2006;176(4):2455-64.
184. Tuomela JM, Sandholm JA, Kaakinen M, Hayden KL, Haapasaari K-M, Jukkola-Vuorinen A, et al. Telomeric G-quadruplex-forming DNA fragments induce TLR9-mediated and LL-37-regulated invasion in breast cancer cells in vitro. *Breast cancer research and treatment*. 2016;155(2):261-71.
185. Wu WKK, Sung JJY, To KF, Yu L, Li HT, Li ZJ, et al. The host defense peptide LL-37 activates the tumor-suppressing bone morphogenetic protein signaling via inhibition of proteasome in gastric cancer cells. *Journal of cellular physiology*. 2010;223(1):178-86.
186. Bruns H, Büttner M, Fabri M, Mougiakakos D, Bittenbring JT, Hoffmann MH, et al. Vitamin D-dependent induction of cathelicidin in human macrophages results in cytotoxicity against high-grade B cell lymphoma. *Science translational medicine*. 2015;7(282):282ra47-ra47.
187. Chen X, Qi G, Qin M, Zou Y, Zhong K, Tang Y, et al. DNA methylation directly downregulates human cathelicidin antimicrobial peptide gene (CAMP) promoter activity. *Oncotarget*. 2017;8(17):27943.
188. Hu W, Zhang L, Li MX, Shen J, Liu XD, Xiao ZG, et al. Vitamin D3 activates the autolysosomal degradation function against *Helicobacter pylori* through the PDIA3 receptor in gastric epithelial cells. *Autophagy*. 2019;15(4):707-25.
189. Zhang Z, Le K, La Placa D, Armstrong B, Miller MM, Shively JE. CXCR2 specific endocytosis of immunomodulatory peptide LL-37 in human monocytes and formation of LL-37 positive large vesicles in differentiated monoosteophils. *Bone Rep*. 2020;12:100237.
190. Zhou Q, Pan LL, Xue R, Ni G, Duan Y, Bai Y, et al. The anti-microbial peptide LL-37/CRAMP levels are associated with acute heart failure and can attenuate cardiac dysfunction in multiple preclinical models of heart failure. *Theranostics*. 2020;10(14):6167-81.
191. Pan LL, Liang W, Ren Z, Li C, Chen Y, Niu W, et al. Cathelicidin-related antimicrobial peptide protects against ischaemia reperfusion-induced acute kidney injury in mice. *Br J Pharmacol*. 2020;177(12):2726-42.
192. Zheng X, Peng M, Li Y, Wang X, Lu W, Wang X, et al. Cathelicidin-related antimicrobial peptide protects against cardiac fibrosis in diabetic mice heart by regulating endothelial-mesenchymal transition. *Int J Biol Sci*. 2019;15(11):2393-407.

193. Wei J, Cao X, Qian J, Liu Z, Wang X, Su Q, et al. Evaluation of antimicrobial peptide LL-37 for treatment of *Staphylococcus aureus* biofilm on titanium plate. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(44):e27426.
194. Tai EK, Wu WK, Wong HP, Lam EK, Yu L, Cho CH. A new role for cathelicidin in ulcerative colitis in mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007;232(6):799-808.
195. Helicobacter, Group CC. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001;49(3):347-53.
196. Zhang L, Wu WK, Gallo RL, Fang EF, Hu W, Ling TK, et al. Critical Role of Antimicrobial Peptide Cathelicidin for Controlling *Helicobacter pylori* Survival and Infection. *J Immunol*. 2016;196(4):1799-809.
197. Tran DH, Wang J, Ha C, Ho W, Mattai SA, Oikonomopoulos A, et al. Circulating cathelicidin levels correlate with mucosal disease activity in ulcerative colitis, risk of intestinal stricture in Crohn's disease, and clinical prognosis in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):63.
198. Fijałkowska M, Kowalski M, Koziej M, Antoszewski B. Elevated serum levels of cathelicidin and β -defensin 2 are associated with basal cell carcinoma. *Cent Eur J Immunol*. 2021;46(3):360-4.
199. Gupta V, Tangpricha V, Yow E, McComsey GA, Schanberg L, Robinson AB. Analysis of relationships between 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone and cathelicidin with inflammation and cardiovascular risk in subjects with paediatric systemic lupus erythematosus: an Atherosclerosis Prevention in Paediatric Lupus Erythematosus (APPLE) study. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000255.
200. McGee DJ, George AE, Trainor EA, Horton KE, Hildebrandt E, Testerman TL. Cholesterol enhances *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics and LL-37. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2897-904.