

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALKALEN REFLÜ GASTRİTTE ENDOSKOPIK VE
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME, H. PYLORI
KOLONİZASYONU VE SAFRA YOLU PATOLOJİLERİ İLE
İLİŞKİSİ

Dr. Hasret KACEMER

UZMANLIK TEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Cem KOÇKAR

ISPARTA 2017

ÖNSÖZ

Tezimin ve asistanlığımın her aşamasında desteğini esirgemeyen ve büyük emek veren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. M. Cem KOÇKAR'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet ŞAHİN, Prof. Dr. Altuğ ŞENOL, Doç. Dr. Murat KOÇER, Yrd. Doç. Dr. E. Güçhan ALANOĞLU'na,

Asistanlığım ve tezim boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgememiş, beraber çalışıp beraber yükümüzü paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olup sevgisini ve desteğini esirgememiş, bugünümde büyük emekleri olan anneme, babama,

Her an yanımda olan kardeşim Hasan KACEMER'e

Asistanlığımı çekilir kılan, maddi, manevi yanımda olan tüm dostlarıma,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hasret KACEMER

Isparta /2017

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Gastritler ve Gastropatiler	2
2.1.1. Gastrit ve Gastropatilerin Sınıflandırılması	2
2.1.2. Tanı	5
2.1.2.1. Laboratuvar Değerlendirme	5
2.1.2.2. Biyopsi	6
2.1.3. Akut Gastritler	7
2.1.3.1. Akut Hemorajik ve Eroziv Gastrit	7
2.1.3.2. Akut Helicobacter Pylori Gastriti.....	8
2.1.3.3. Tanı	8
2.1.3.4. Tedavi.....	9
2.1.4. Kronik Gastrit	9
2.1.4.1. Tip A Gastrit	10
2.1.4.2. Tip B Gastrit.....	11
2.1.4.3. Gastritin Özel Formları	11
2.1.4.4. Tedavi.....	14
2.2. Alkalen Reflü Gastrit.....	14
2.2.1. Patogenez	15
2.2.2. Klinik	15
2.2.3. Tanı	16
2.2.4. Komplikasyonlar.....	17
2.2.5. Tedavi	18
2.3. H. Pylori	19

2.3.1. Tanı	20
2.3.1.1. İnvaziv Testler.....	20
2.3.1.2. Non-İnvaziv Testler	21
2.3.2. Tedavi	22
2.4. İntestinal Metaplazi	23
2.4.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	24
2.4.2. Klinik Görünüm.....	24
2.4.3. Tanı	25
2.4.4. Doğal Gidişat	25
2.4.5. Tedavi	26
2.5. Atrofi	27
3. MATERYAL VE METOD.....	29
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
ÖZET.....	46
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	48
EKLER.....	55
Ek 1. New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) konjestif kalp yetersizliği sınıflaması	55
Ek 2. GFR ye Göre Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri.....	56

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

OLGA	: Operative Link for Gastritis Assesment
OLGİM	: Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia
H. Pylori	: Helicobacter Pylori
Mm	: milimetre
H. Heilmanii	: Helicobacter Heilmanii
CMV	: Cytomegalovirus
C. albicans	: Candida albicans
H. simplex	: Herpes simplex
PPI	: Proton pompa inhibitörü
Ba	: Baryum
NSAİD	: Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç
Vs	: Vesaire
L. propria	: Lamina propria
MALT	: Mukoza ilişkili Lenfoid Doku
GVH	: Graft-Versus-Host
GİS	: Gastrointestinal sistem
GÖR	: Gastroözefageal reflü
UDKA	: Ursodeoksikolik asit
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
C	: Karbon
CO₂	: Karbondioksit
Gr	: gram
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
İM	: İntestinal Metaplazi
PG	: Pepsinojen
SDÜ	: Süleyman Demirel Üniversitesi
Ba	: Baryum
IF	: İntrensek Faktör
H	: Hidrojen
K	: Potasyum

OH	: Hidroksit
NaOH	: Sodyum hidroksit
NYHA	: New York Heart Assosiation
CCr	: Kreatinin Klerensi
Bkz	: Bakınız
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanine aminotransferaz
GGT	: Gama-glumamil transpeptidaz
ALP	: Alkalen fosfataz
T. Bil.	: Total bilirubin
D. Bil.	: Direkt bilirubin
LDH	: Laktad Dehidrogenaz
Kre	: kreatinin
Hgb	: Hemoglobin
WBC	: White blood cell
Plt	: Platelet

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Gastrit ve gastropatilerin sınıflandırılması.....	3
Tablo 2. Gastritlerin sınıflandırılması ve derecelendirilmesi için güncel sydney sistemi	4
Tablo 3. Gastrit ve gastropatilerin morfolojik sınıflaması	5
Tablo 4. Alkalen reflü tedavisi	18
Tablo 5. Alkalen reflü gastriti olan ve olmayan grubun demografik verileri.....	31
Tablo 6. Alkalen reflüsü olan ve olmayan hastalarda özofagusun endoskopik bulguları	33
Tablo 7. Alkalen reflüsü olan ve olmayan hastalarda midenin endoskopik bulguları	34
Tablo 8. Alkalen reflüsü olan ve olmayan hastalarda duodenumun endoskopik bulguları	35
Tablo 9. Alkalen reflü olan ve olmayan grupların patolojik değerlendirilmesi	37
Tablo 10. Alkalen reflüsü olan ve olmayan hastalarda safra yolu patolojilerinin değerlendirilmesi.....	39
Tablo 11. Alkalen reflü gastrit olan ve olmayan grubun laboratuvar değerlendirmesi	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Alkalen reflü gastrit saptanan hastaların yaşa göre dağılımı	32
Şekil 2. Alkalen reflüsü olan ve olmayan hastalarda intestinal metaplazi derecesine göre dağılım.....	37
Şekil 3. Alkalen reflüsü olan ve olmayan hastalarda H. pylori derecesine göre dağılım	38



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alkalen reflü, safra reflüsü veya duodenogastrik reflü tanımı duodenumdaki alkali özellikteki safra, pankreas ve intestinal sekresyonlarının mideye geri gelmesi (reflü) için kullanılmaktadır [1]. Fazla miktarda ve uzun süreli enterogastrik reflü sonucunda, duodenal içerik gastrik mukozada hasar ve enflamasyon oluşur. Buna bağlı mide mukozasında oluşan zedelenmeye de Alkalen reflü gastrit ya da safra reflüsü gastriti denmektedir. Genelde mide içerisinde bu sekresyonlar gözükmez. Bu alkalen içeriğin daha geriye özofagusa kadar reflüsü ile alkalen reflü özofajit de gelişebilir. Primer alkalen reflü gastritin gastrik motilite bozukluklarına ve midede olması gerekenin üzerinde duodenal sıvı varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Billroth I veya Billroth II rekonstrüksiyonu ile piloroplasti veya gastrektomi sonrası ortaya çıkan sekonder safra reflü gastriti ise daha sıktır [2].

Alkalen reflü bazen özofagusa kadar ulaşır duodeno-gastro-özofaeal reflü olarak karşımıza çıkar. Safra tuzlarının deterjan etkisi nedeniyle özofagus ve mide mukozasında hasara neden olur. Safra reflüsü sonucunda özofajit, Barrett özofagus, gastrit ve intestinal metaplazi görülebilir [3]. Ayrıca yapılan çalışmalarda safra reflüsünün H. Pylori pozitifliği ile negatif bir ilişkinin söz konusu olabileceği saptanmıştır. Duodenit ile alkalen reflü arasında korelasyon bulunmaktadır [4]. Kolesistektomili hastalarda da alkalen reflü gastrit daha sık bulunmuştur [5].

Sekonder alkalen reflü gastritin sık olması nedeniyle alkalen reflü gastrit üzerine yapılan çalışmalar daha ziyade sekonder alkalen reflü gastrit üzerinedir. Ancak ünitemizde yapılan endoskopilerde primer alkalen reflü gastritin de azımsanmayacak düzeyde olduğunu gördük. Bu nedenle çalışmamızda primer alkalen reflü gastriti olan hastalarda endoskopik ve histopatolojik değişiklikler, safrayolu patolojileri ile ilişkisi, H. Pylori ilişkisi, anemi, karaciğer fonksiyon testleri ve vitamin B12 ile ilişkisini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastritler ve Gastropatiler

Gastropati, infalamasyon olmadan veya hafif inflamasyonla oluşan bir gastrik mukoza hasarı iken, gastrit ağırlıklı olarak inflamatuvar bir süreçtir. Gastrit terimi inflamasyonla ilişkili mukoza hasarını yansıtmak için kullanılır. Fakat epitel hücre hasarı ve rejenerasyona her zaman mukozal infalamasyon eşlik etmez. Spesifik bulgulardan ziyade gastrik mukozanın endoskopik ve radyolojik anormal görünümünü tariflemek için kullanılan gastrit terimi kafa karıştırıcı olmaktadır. Gastrit ve gastropati kesin tanısı için gastrik mukozanın endoskopik biyopsisi gereklidir [6-9].

Gastrit ve gastropatinin nedenleri, doğal gidişatı ve tedavi içeriği farklıdır. Gastrit genellikle enfeksiyöz veya otoimmün nedenlere bağlıdır. Ancak ilaçlar ve hipersensitivite reaksiyonlarından da kaynaklanabilir. Gastropati ise sıklıkla safra reflüsü, alkol, NSAİİ lar gibi eksojen ve endojen iritanlara sekonderdir. Bununla birlikte iskemi, fiziksel stres veya kronik konjesyona ikincil de gelişebilir.

Mikroskopik inflamasyon ile semptomlar arasında her zaman yakın bir korelasyon yoktur. Mikroskopik ve endoskopik görünüm arasındaki ilişki de zayıftır. Birçok histolojik gastritis, asemptomatik olup, normal endoskopik görünüme sahiptir [10].

2.1.1. Gastrit ve Gastropatilerin Sınıflandırılması

Sydney sınıflama sistemi ve OLGA (Operative Link for Gastritis Assesment) gibi sınıflandırma sistemleri önerilmesine rağmen uluslararası kabul görmüş bir sınıflandırma sistemi yoktur. Güncellenmiş Sydney sistemi en yaygın kullanılan sınıflamadır ancak kronik atrofik gastrit vakalarında kanser riskine ilişkin prognositik bilgi sağlamaz. OLGA evreleme sistemi ise otoimmün gastritte sekonder gastrik kanserler hakkında bilgi sağlayabilir [11, 12]. İleri evre hastalık (OLGA III/IV) yüksek kanser riski ile ilişkilidir. Başka bir önerilen sınıflama sistemi olan OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia) gözlemciler arasında daha az

değişkenlik gösterir ve prognostik olarak kullanışlıdır ancak yüksek riskli gastritin belirlenmesinde daha az sensitif olabilir [11-14].

Gastritler histolojik özellikler, zaman seyri (akut veya kronik), etyoloji ve varsayılan patofizyolojiye göre sınıflandırılabilirler. Birçok sınıflama kısa süreli hastalığı (akut), uzun süreli hastalıktan (kronik) ayırır. Bu akut ve kronik ayrımı aynı zamanda inflamatuvar hücre infiltrasyon tipini tanımlamak için de kullanılır. Kronik inflamasyon başlıca lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar gibi mononükleer hücrelerle karakterize iken, akut inflamasyonu nötrofilik infiltrasyon yansıtır.

Bu faktörlere dayanarak gastrit ve gastropatilerin klinikopatolojik çerçevede sınıflandırılması önerilir. Buna rağmen histopatolojik incelemede spesifik bir etyoloji tespit edilemeyen kronik gastrit tanılı birçok vaka bulunmaktadır [15, 16].

Tablo 1. Gastrit ve gastropatilerin sınıflandırılması

AKUT FORMLAR	
Akut Hemorajik ve Eroziv Gastropati Akut H. Pylori Gastriti Diğer Akut Enfeksiyöz Gastritler	
YAYGIN FORMLAR	NADİR FORMLAR
H. Pylori Gastriti Kimyasal Gastropati Aspirin ve diğer NSAİİ Safranın reflüsü Alkol Diğerleri Metaplastik Atrofik Gastrit Otoimmün Çevresel İndeterminate	Postantrektomi Atrofik Gastrit Eozinofilik Gastrit Enfeksiyöz Gastritler Bakteriyel, H. Pylori dışı Helicobacter heilmannii Flegmonöz Mikobakteriyel Sifilitik Viral Parazitik Fungal Crohn Hastalığı Sarkoidoz İzole Granüloamatöz Gastrit Lenfositik Gastrit Ménétrier Hastalığı Fokal Gastrit

Kaynak:[15]

Tablo 2. Gastritlerin sınıflandırılması ve derecelendirilmesi için güncel sydney sistemi

Gastrit Tipi	Etyolojik Faktör	Gastrit Sinonimi
Non-Atrofik	H. Pylori Diğer faktörler	Yüzeysel
		Diffüz Antral Gastrit
		Kronik Antral Gastrit
		İnterstitial-Foliküler
		Hipersekretuar
		Tip B
Atrofik		
Otoimmün	Otoimmünite	Tip A
		Diffüz Korporal
		Pernisyöz anemi ilişkili
Mukozal Atrofik	H. Pylori	Tip B, Tip AB
	Diyet	Çevresel
	?Çevresel Faktörler	Metaplastik
Özel Formlar		
Kimyasal	Kimyasal İrritasyon	Reaktif
	Safra	Reflü
	NSAİİ	NSAİİ
	?Diğer Ajanlar	Tip C
Radyasyon	Radyasyon Hasarı	
Lenfositik	İdiopatik İmmün mekanizmalar	Varioliform (endoskopik)
	Gluten	Çölyak Hastalığı ilişkili
	İlaç (Tiklopidin)	
	?H. Pylori	
Non-infeksiyöz Granüloatoz	Crohn Hastalığı	
	Sarkoidoz	
	Vaskülitlerde granüloatozis	
	Yabancı madde	
	İdiopatik	İzole granüloatozis
Diğer İnfeksiyöz Gastritler	Bakteriler (H. Pylori dışı)	Phlegmonous
	Virüsler	
	Mantarlar	
	Parazitler	

Kaynak:[17]

Tablo 3. Gastrit ve gastropatilerin morfolojik sınıflaması

Gelişim yeri	Antral predominant, corpus predominant veya pangastritis
İnflamasyon tipi	Akut, kronik, miks, eozinofilik veya granülomatoz
İnflamasyon topografisi	Diffüz veya fokal
	Gastrik taraf
Atrofi	Var veya yok, dereceli*
İntestinal Metaplazi	Var veya yok, dereceli*
İnfeksiyöz Ajanlar	H. pylori, H. heilmannii, virusler, diğerleri

*Hafif, orta, belirgin

Kaynak: [18].

2.1.2. Tanı

Endoskopik ve radyolojik özelliklerin benzer olabilmesi ve klinik özelliklerin genellikle histolojik bulguları öngörmede hatalı olması nedeniyle gastropati ile akut, kronik ve kronik aktif gastriti ayırmak için mukozal biyopsi gereklidir [6, 7, 9]. Tek başına endoskopinin dezavantajı eritem gibi bazı gastropati bulgularının gözlemciler arasında değişkenlik göstermesidir.

Mide biyopsileri büyük ve küçük kurvaturdan olmak üzere iki adet antrum iki adet korpus ve bir adet insisura angularisten alınmalıdır. Antrum biyopsileri pilora 2-3 cm uzaklıkta korpus biyopsileride kardiaya 8 cm uzaklıktan alınmalıdır [19, 20]. Histolojik bulgular epitel hiperplazisinden inflamatuvar hücrelerle infiltre geniş epitelial hücre hasarına kadar geniş bir yelpazede değişebilir.

2.1.2.1. Laboratuvar Değerlendirme

Gastrik mukoza bulgularını tahmin etmede iki tip laboratuvar testinin yararlı olduğu kanıtlanmıştır; 1) H. Pylori enfeksiyonu için non-invaziv testler, 2) Hem biyokimyasal hem immünolojik serolojik biomarker ölçümleri.

H. Pylori testi; yüksek sensitivite ve spesifitededir.

Mide spesifik biyokimyasal markerlar; Serum Pepsinojenler (PG) gastrik atrofi hastaları taramak için kullanılır. PG I, sadece gastrik fundus ve vücudun oksintik bezleri tarafından salgılanırken PG II duodenum (Brunner's) bezlerinin yanı

sıra tüm gastrik bezlerden (oksintik, kardiyak ve pilori) salgılanır. Bu yüzden fundusun gastriti durumunda PG I, PG II ye nazaran azalır. Düşük serum PG I düzeyleri, yaygın intestinal metaplazi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir [21]. Serum PG I ve II nin oranı, metaplastik atrofik gastrit (esas olarak otoimmün metaplastik atrofik gastrit ve pernisiyal anemi) varlığı ile iyi korelasyon göstermektedir [22].

Serolojik immünolojik markerlar; erken otoimmün gastritli klinik olarak asemptomatik hastalarda kullanışlı olabilir. Serum gastrin ile birlikte intrinsik faktör, parietal hücre ve H. Pylori ye karşı antikor testleri otoimmün gastrit için erken kanıt sağlayabilir ve endoskopik inceleme için hasta seçimini kolaylaştırabilir [23].

2.1.2.2. Biyopsi

Gastritin ve gastropatinin doğru histolojik değerlendirilmesi, biyopsi numunelerinin sayısının ve alanının optimizasyonuna bağlıdır. Magnifikasyon endoskopisi biyopsi alanlarının belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Biyopsi alanı tercihleri ve sayısı klinik uygulamada değişir. Bununla birlikte, uzmanlar arasında aşağıdaki biyopsi yaklaşımıyla ilgili genel bir fikir birliğine varılmıştır [15].

- Bütün belirgin anormalliklerden biyopsi alınmalı ve ayrı kaplarda verilmelidir.
- Lezyonel dokuya komşu normal görünen mukozadan da biyopsi yapılmalıdır.
- H. pylori veya otoimmün gastrit tanısı için hem korpus hem antrumdan multipl biyopsi (iki ila beş) alınmalıdır.

Erken başlangıçlı gastrik karsinomalı hastaların birinci derece akrabalarında gastrik antrum ve korpustan en az dört biyopsi ile endoskopik değerlendirme önerilmektedir. Bu hasta altgrubunda premalign lezyonların skorlanması ve evrelendirilmesi için yeterli örnekleme ile çoklu biyopsiler gereklidir [11].

Duodenumun biyopsileri bazı kronik gastrit formlarının teşhisi için de yardımcı olabilir. Örnek olarak duodenal biyopsi, granümatöz gastritli hastalarda

Crohn hastalığının veya lenfositik gastritli olanlarda Çölyak hastalığının kanıtlarını gösterebilir.

2.1.3. Akut Gastritler

Akut gastritler ilaçlar, alkol, bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar, akut stres (şok), radyasyon veya direkt travma gibi faktörlere bağlı olarak oluşur. Akut kimyasal maddelerin oluşturduğu hasar ile ortaya çıkan akut hemorajik-eroziv gastrit, akut H. pylori gastriti ve diğer akut enfeksiyöz gastritler olarak gruplandırılabilir. Etyolojik ajanlar, mide asit yapımında azalma, bikarbonat yapımında azalma, mukozal kan akımında azalma, mukozal epitelde hasar yaparak akut gastrit oluşturur [10]. Akut gastritlerin en sık nedeni enfeksiyonlardır.

Akut gastrit kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta ve her yaş grubunda görülür. Genelde asemptomatiktir. Semptom olarak bulantı, kusma, dispepsi, epigastrik rahatsızlık gibi semptomlar görülür. Hastalığın şiddetine göre semptomların şiddeti değişir. Flegmonöz gastritlerde şiddetli epigastrik ağrı, bulantı, pürülan gastrik muhteva içeren kusma, hıçkırık, ateş, üşüme saptanabilir [10].

2.1.3.1. Akut Hemorajik ve Eroziv Gastrit

Akut hemorajik eroziv gastropatinin ayırıcı özelliği, gastrik mukozanın çeşitli zararlı maddelere (NSAİİ, alkol, safra asitleri, stres, radyasyon) maruz kaldıktan hemen sonra veya mukozal kan akışında önemli bir azalma sonrası hemorajik ve eroziv lezyonların gelişmesidir. Gastropati zararlı ajanların direkt etkisi veya doku hipoksisine bağlı mukozal iskemi (travma, yanıklar [Curling ülseri] veya sepsiste olduğu gibi) veya antineoplastik kemoterapi gibi faktörlerin kombinasyonuna bağlı yüzey epitel hasarından kaynaklanır. Bazı otoriteler klinik ve patojenetik olarak ayırt etse de, merkezi sinir sisteminde ciddi hasar sırasında oluşan gastrik ve duodenal ülseroinflamatuvar lezyonlar (Cushing ülseri) genellikle bu grupta düşünülür [24, 25].

Akut mukozal hasarın sonucu olarak koruyucu bariyer (mukus, bikarbonat, epitel hücresinin kendisi) bozulur. Bu durumda asit ve diğer luminal maddeler (proteazlar, safra asitleri gibi) lamina propriaya geçerek hasara neden olurlar ve

vasküler yapılarda ek hasar oluşturur, sinirleri uyarır ve histamin ve diğer mediatör maddelerin salınımına neden olurlar [26, 27]. NSAİİ'ler bunlara ek olarak prostoglandin sentezini de inhibe ederler. Prostoglandinlerin -özellikle E sınıfının- mukus ve bikarbonat sekresyonun uyarılması, mukozal kan akımının devamlılığının sağlanması gibi mide mukozasını koruyucu etkileri vardır [28, 29].

Endoskopide çok sayıda peteşial hemorajiler, kırmızı veya siyah renkli erozyonlar görülür. Strese bağlı lezyonlar genellikle fundustan başlar, daha distale yayılım gösterir; tersine NSAİİ ve alkol gibi iritanlara bağlı lezyonlar ise tüm mideden başlar, giderek antruma lokalize olur; daha ufak ve lokalize, daha hızla düzelebilen lezyonlardır. Lezyonların yakalanabilmesi için endoskopinin genellikle ilk 24 saat içinde yapılması gerekmektedir [30].

2.1.3.2. Akut Helicobacter Pylori Gastriti

Kronik H. pylori gastritinin sık görülmesine karşın akut H. pylori gastritine oldukça az rastlanmaktadır. Hastaların çoğunun spesifik olmayan şikayetleri hemen araştırılmadığı için saptanma oranı düşüktür. Enfeksiyonun başlangıcında muhtemelen dispeptik yakınmalar ya hiç bulunmaz ya da çok az semptom vermektedir. Endoskopide genellikle mide mukozasında ödem ve hiperemi, histolojik incelemede de nötrofil infiltrasyonu izlenir. Akut H. pylori gastriti, uygun eradikasyon tedavisi yapılmaz ise kronik gastrite ilerler [31].

2.1.3.3. Tanı

1. Laboratuvar: Gastritisi yapan temel patolojiye bağlıdır.
2. Radyolojik çalışmalar: Genelde iyi çekilmiş mide grafilerinde 4 radyolojik bulgu: pililerde 5 mm'den fazla kalınlaşma, inflamatuvar nodüller, mukozal kabalaşma ve erozyonlar saptanır. Flegmonoz gastritislerde, tomografide ve direkt batın grafisinde, mide duvarında kalınlaşma saptanır. Anisakidosis, çift kontrast Ba'lu mide-duodenum grafisinde gösterilebilir.
3. Diğer testler: H. pylori tanı testleri (invazif, noninvazif) kullanılır.

4. Endoskopi: Mukoza frajil, kanamalı, pililerde kalınlaşma, ödem, erozyon ve pililerde kızarıklık saptanır. Ayrıca, nematod ve gastrik sifiliz tanısı konulmasına da yardımcıdır.
5. Histolojik Bulgular: Biyopsi örneğinde bilinen etyolojik faktörler (H. pylori, H. heilmanii, CMV, C. albicans v.s) araştırılır. Akut gastritin hafif formlarında; L. propriada ödem, interfoveolar alanda az hiperemi vardır, yüzey epitel intaktır, dağılmış nötrofiller mukozal epitel hücreler içinde olabilir. Akut erozif/hemorajik gastritte, mukozada hasar, erozyon ve hemoraji vardır, lezyon yoğun akut inflamatuvar infiltrat ve fibrin birikimi ile beraberdir. Derin tabakalar (glandüler zon), lokal nekroz sonucu derin ülser oluşmadıkça, genelde etkilenmemiştir.

2.1.3.4. Tedavi

Akut gastrit nedenine bağlıdır. H. Pylori dışında özel bir tedavi gerekmez. Genelde PPI ve antasitler yeterlidir [10].

2.1.4. Kronik Gastrit

Kronik gastrit, mide mukozasının kronik inflamasyonu olup, atrofi veya metaplazi ile birlikte olabilir. Genelde antrum tutulmuştur, G hücrelerinde kayıp ve gastrik sekresyonda azalma veya korpusta oksintik bezlerde kayıp sonucu asid, pepsin ve intrinsek faktör kaybı görülmektedir. Sınıflama, etyolojik ajana (H. pylori, safra reflüsü, NSAİİ, otoimmünite, alerjik cevap v.s) ve histopatolojiye göre yapılmaktadır. Ayrıca, mukozanın endoskopik görünümüne göre de yapılmaktadır. Kimyasal veya reaktif gastrit, safra veya pankreas sekresyonun mideye reflüsü sonucu, ayrıca NSAİİ, asetilsalisilik asit, kemoterapötik ajanlar ve alkol sonucu da oluşur. Bu kimyasal ajanlar, epitelde hasar, erozyon ve ülser neden olur. Ayrıca, midenin tutulum yerine göre de, antral, fundik ve pangastritis olmak üzere sınıflandırılabilir [10]. Tip A korpusun hakim olduğu şekli (otoimmün) ve Tip B merkezi tutulumun hakim olduğu şekli (H. pylori ile ilgili) yansıtır. A, B gastriti deyimini antrum ve korpusun karışık tutulumunu yansıtmak için kullanılır.

2.1.4.1. Tip A Gastrit

Tip B gastrite göre daha az sıklıkta görülür ve temel olarak fundus ve korpusu tutar, antrum tutulmaz. Geleneksel olarak bu gastrit çeşidi pernisiyöz anemi ile ilişkilidir. Pariyetal hücrelere ve intrinsek faktöre karşı gelişmiş antikörlerin varlığı nedeniyle otoimmün gastrit olarak da adlandırılır. *H. pylori* infeksiyonu benzer dağılımı gastrite neden olabilir. Otoimmün tablonun özellikleri her zaman var olmayabilir.

Pariyetal hücre antikörleri pernisiyöz anemili hastaların %90'ından fazlasında ve tip A gastritli hastaların %50'sinde saptanır. Pariyetal hücre antikörleri parietal hücrelerdeki H⁺/K⁺ ATPase enzimine yöneliktir ve aklorhidri ile sonuçlanır. Pariyetal hücreler aynı zamanda intrinsek faktörün kaynağıdır ve parietal hücrelerdeki atrofiye bağlı IF eksikliği vitamin B12 eksikliği malabsorpsiyonu ile sonuçlanır. Mide asiti, G hücresinden gastrin salgısının feedback inhibisyonunda önemli bir rol oynar. Aklorhidri ve aynı zamanda göreceli olarak antral mukozanın (G hücrelerinin yeri) sağlam oluşu nedeni ile hipergastrinemi olur. Gastrinin trofik etkisi sonucu mide karsinoid tümör gelişimi görülebilir [32].

Klinik bulgular gastrik atrofiye bağlı IF eksikliğinin sonucu olarak kobalaminin absorpsiyon eksikliğine bağlıdır. Hastalık sinsi başlar ve yavaş bir şekilde ilerler. Kobalamin eksikliğine bağlı hematolojik, nörolojik ve gastrointestinal semptomlar oluşur. Megaloblastik anemi, nadiren trombositopeniden dolayı purpura görülebilir. Anemiye bağlı; halsizlik, vertigo, hafif baş ağrısı, kulak çınlaması, tinnitus, palpasyon, anjina ve konjestif kalp yetmezliği semptomları gelişebilir. Anoreksia, kilo kaybı, dilde hassasiyet olabilir. Nörolojik bulgular olarak, demiyelinizasyon sonucu, ekstremitelerde parestezi ve his kaybı, ataksi ve kaslarda zayıflık saptanır. Sfinkter fonksiyon bozukluğu görülebilir. Mental fonksiyon bozukluğu, demans veya psikoz oluşabilir. Pernisiyöz anemili hastalarda, gastrik polip ve gastrik karsinoid insidansı fazla olup, mide kanseri insidansı normal kişilere göre artmıştır [10].

2.1.4.2. Tip B Gastrit

Tip B gastrit veya predominant gastrit, kronik gastritin daha sık görülen şeklidir. Bu antitenin nedeni H. pylori infeksiyonudur. “Antral predominant” olarak tanımlanmasına rağmen, infekte kişilerde inflamatuvar olayın korpus ve fundusa doğru ilerlediğini belgeleyen çalışmalar açısından yanlış bir adlandırma gibi görünmektedir. Pangastrite ilerlemesi zamana bağlıdır ve tahmini 15-20 yıla gerekmektedir. Gastritin bu formu yaşla artar ve 70 yaşın üzerindeki bireylerde %100 e varan bir oranda bulunabilir. H. pylori eradikasyonundan sonra histoloji düzelir. H. pylori miktarı gastrik atrofiye ilerleme ile dramatik olarak azalır ve inflamasyonun derecesi bu mikroorganizma miktarı ile paraleldir. Antral predominant bulgularla birlikte H. pylori sayısı erken dönemde yüksektir ve lamina propriada polimorfonükleer lökositlerle birlikte epitel hücre infiltrasyonunun eşlik ettiği yoğun kronik inflamasyon gözlenir [32].

H. pylorinin indüklediği kronik gastritte multifokal atrofik gastrit, metaplastik atrofik gastrik gözlenir. Bu durum gastrik adenokarsinom gelişmesine neden olabilir. H. pylori günümüzde mide kanseri için bağımsız risk faktörü kabul edilmektedir. H. pylori seropozitifliği mide kanseri riskinin 3-6 kat artışı ile birlikte. Yaşlılarda serolojik testin hatalı oluşu hesaba katıldığında bu risk 9 misline çıkabilir. H. pylori infeksiyonunun hangi mekanizma ile kansere neden olduğu bilinmemektedir. H. pylori infeksiyonu düşük dereceli B hücreli lenfoma (mide MALT lenfoma) gelişmesi ile de ilgilidir [32].

2.1.4.3. Gastritin Özel Formları

Flegmenöz Gastrit: Gastrik submukozayı ve duvarı tutan pürülan bir gastrittir. Flegmonöz gastrit, streptokok, stafilokokus, proteus, klostridia, suşları ve E. coli sonucu oluşur. Debil ve alkoliklerde, eşlik eden infeksiyon şeklinde görülür. Bu hastalarda, pürülan bakteriyel inflamasyon submukozaya kadar ilerler ve gangrene neden olur. Tanısı güç olup, tedavi edilmezse mortalite yüksektir. Medikal tedavi genellikle etkisizdir ve cerrahi kaçınılmazdır [10].

Diğer İnfeksiyonlar: H. heilmanii, mikobakteri türleri, histoplasma, mucormycosis, anisakidosis, parazitler (strongyloides türleri, şistozomiazis,

difilobotrium latum), viral infeksiyonlar (CMV, H. simplex) gibi farklı enfeksiyöz ajanlar da mideyi tutup gastrit yapabilir [10].

Granülatöz gastrit: Sistemik granülatöz hastalığa bağlıdır. Çoğu vakada asemptomatik olmakla birlikte semptomatik olgularda, gastrik ülser, hemoraji, pilorik striktür ve gastrik outlet sendromu gelişebilir. Gastrik Crohn hastalığı genellikle ince barsakta hastalık varlığında meydana gelir. Histoplazmozis, kandidiazis, sifiliz ve tüberküloz gibi birkaç nadir enfeksiyöz durum granülatöz gastrite neden olabilir. Diğer nadir nedenleri ise sarkoidoz, idiopatik granülatöz gastrit ve eozinofilik granülatöz gastrit ve eozinofilik granülatöz gastrit ve eozinofilik granülatöz gastrit. Bu gastrit şeklinde spesifik etyolojik ajan tayini zor olabilir, bazen biyopsi ve sitoloji ile tekrar endoskopi gerektir. Bazen de maligniteleri dışlamak için cerrahi olarak elde edilen mide tam kat biyopsisi gerekebilir [32].

Kronik Kimyasal Gastropati: Mide mukozasına zarar verebilecek maddelere uzun süreli maruz kalma, kronik kimyasal gastropatiye neden olabilir. Yetersiz inflamasyon, değişik derecelerde foveolar hiperplazi, mukozal ödem, lamina propria ve düz kas dokusunda proliferasyon, vasküler dilatasyon ve konjesyon ile karakterizedir. Bu değişiklikler ilk olarak ciddi safra reflüsüne bağlı gastropatide tanımlandı ve sonrasında kronik NSAİİ ilişkili mukoza hasarı olan hastaların biyopsi örneklerinde gözlemlendi. Spesifik bir endoskopik bulgu yoktur. Mukozal değişiklikler genellikle antrum ve gastroenterostomi alanlarıyla sınırlıdır [33, 34].

Graft-versus-host (GVH) hastalığı: Bu hastalık genelde allojenik kemik iliği transplantasyonu veya nadiren solid transplantasyon sonrası gelişir, tüm GİS'i etkileyebilir. GVH hastalığı, akut veya kronik olabilir. Gastrik GVH hastalığında, bulantı, kusma, ishal olmaksızın üst karın ağrısı oluşabilir. Biyopside özellikle tek hücrelerde (apoptotik cisimcikler) nekroz saptanır.

Lenfositik gastrit: Yüzey epitelinin lenfositlerle yoğun infiltrasyonu ile karakterizedir. Orta ve ileri yaşlarda sık görülür. Etiyolojisi bilinmemektedir. H. Pylori, Menetrier hastalığı ve Gluten enteropatisi ile birlikte olabilir. Mide korpusunda hipersensitivite reaksiyonu gösterebilir. MALT lenfoma ve mide kanserinin komplikasyonu şeklinde de olabilir. Spesifik bir semptomu yoktur. Hastaların bir grubunda endoskopide gastrik foldlarda kalınlaşma görülür. Bu foldlar

sıklıkla merkezî bir çöküntü veya erozyon içeren nodüllerle kaplıdır ve bu formu varioliform gastrit olarak isimlendirilir [32].

Eosinofilik gastrit: Midenin herhangi bir katmanının eozinofili infiltrasyonu ile karakterizedir. Tutulum izole gastrik hastalıktan diffüz eozinofilik gastroenterite kadar değişebilir. Etkilenen bireylerde genellikle eozinofili bulunur [32]. Bazı hastalarda kollajen doku hastalığı vardır. Spesifik gıda alınımı sonrası bulantı, kusma, abdominal ağrı görülebilir. Muskularis proprianın tutulumu sonucu, kalınlaşma ve rijidite oluşması, gastrik outlet semptomlarını oluşturur. Birçok hastada, allerji, periferik eozinofili, astım, ekzema ve gıda sensitivitesi bulunur [10].

Menetrier Hastalığı: Büyük, tortioze mukozal kıvrımlarla karakterize nadir bir gastropatidir. Ortalama başlangıç yaşı 40-60 yaş, erkek cinsiyet baskındır. Büyük gastrik kıvrımların ayırıcı tanısında Zollinger-Ellison Sendromu, maligniteler (lenfoma, infiltratif karsinom), infeksiyöz nedenler (CMV, histoplazma, sifiliz, tüberküloz), gastritis poliposa profunda ve sarkoidoz gibi infiltratif hastalıklar bulunur. Mukozal kıvrımlar sıklıkla korpus ve fundusta bulunurken antrum korunmuştur. Çocuklarda görülen bu olağandışı klinik tablonun etiyolojisi sıklıkla CMV'dir, ancak erişkinlerde etyoloji bilinmemektedir. Klinik tablo genellikle sinsi ve ilerleyicidir. Semptomlar değişkendir; karın ağrısı, bulantı, kusma, kilo kaybı ve ödemden oluşur. Biyopsi tipik olarak tanıyı doğrular [32].

Radyasyon Gastriti: Radyasyona bağlı akut (< 6 ay) veya kronik (> 1 yıl) hasar gelişebilir. 1500 Radyogrey ve altı dozlarda reversibl mukozal hasar yapar, yüksek dozdaki radyasyon ise iskemik ülserasyon ve atrofi ile karakterize irreversibl hasara neden olur. Reversibl değişimler, epitelyal hücrelerde dejeneratif değişiklikler ve nonspesifik kronik inflamatuvar infiltrasyonu içerir. Yüksek dozdaki radyasyon; fundus bezlerinde atrofi, kalıcı mukozal hasar, mukozal erozyonlar ve kapiller hemorajiye neden olur, submukozal endarteritis, mukozal iskemi ve sekonder ülser gelişir. Radyasyona bağlı gastrik ülserler; 0.5-2 cm çapında, genelde antrumda ve tek ülser şeklindedir [10].

İskemik Gastrit: Kronik iskemik gastropati, çöliak ve süperior mezenterik arterlerdeki kronik iskemi ve aterosklerotik trombüs sonucu, özellikle yaşlılarda, oluşur. Yoğun fizik aktiviteli sporcularda, özellikle uzun mesafe koşu yapan

atletlerde, rekkürent iskemik gastropati ve kronik gastrointestinal kanamalar görülebilir [10].

2.1.4.4. Tedavi

Kronik gastrit tedavisi etyolojiye göre değişmektedir. Birçok vakada semptom ve bulgular olmayabilir. Lenfositik gastritte bazen spontan iyileşme olabilir. Kronik gastritis uzun süreli bir hastalık olması nedeniyle, tedavi önerilmekte ve proton pompa inhibitörleri kullanılmaktadır. H. pylori'ye bağlı kronik gastritte ise H. pylori eradikasyon tedavisi uygulanmaktadır [10].

2.2. Alkalen Reflü Gastrit

Alkalen reflü, safra reflüsü veya duodenogastrik reflü tanımı duodenumdaki alkali özellikteki safra, pankreas ve intestinal sekresyonlarının mideye geri gelmesi (reflü) için kullanılmaktadır [1]. Fazla miktarda ve uzun süreli enterogastrik reflü sonucunda, duodenal içerik gastrik mukozada hasar ve enflamasyon oluşur. Buna bağlı mide mukozasında oluşan zedelenmeye de Alkalen reflü gastrit ya da safra reflüsü gastriti denmektedir. Genelde mide içerisinde bu sekresyonlar gözükmez. Bu alkalen içeriğin daha geriye özofagusa kadar reflüsü ile alkalen reflü özofajit de gelişebilir.

Duodenal içeriğin mideye reflüsündeki en önemli etken pilor fonksiyonlarının bozulmasıdır. Bu durum primer veya geçirilmiş cerrahilere sekonder olarak karşımıza çıkabilir [35-37]. Primer alkalen reflü gastritin muhtemel antrum, pilor veya duodenumda motilite bozukluğuna ve bağlı midede olması gerekenin üzerinde duodenal sıvı varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Billroth I veya Billroth II rekonstrüksiyonu ile piloroplasti veya gastrektomi, endoskopik sfinkterektomiler (pilor sfinkter operasyonları veya balon dilatasyonları, papilla vateri düzeyinde cerrahi veya endoskopik sfinkterektomiler) den sonra ortaya çıkan sekonder safra reflü gastriti ise daha sıktır [2].

Spontan duodenogastrik safra reflüsünün ilk gözlemi 1833 yılında William Beaumont tarafından yayınlanan klasik gastrokütanöz fistülleri ile ilgili rapora atfedilmiştir [38]. Fakat safra reflüsü 1800 lerin sonunda bilhassa Viena'da Billrot kliniğinde gastrik cerrahi başarılı olana kadar klinik olarak önemli kabul edilmedi. Safralı kusma gastrik cerrahi sonrası hayatta kalanlarda istenmeyen bir yan etki olarak tanımlandı ve problem için çözüm arayışları başladı [39].

2.2.1. Patogenez

Mide ve safra kesesi ameliyatlarından sonra veya mide ve duodenum motilite kusurları sonucunda safralı barsak içeriğinin mideye geri gelmesi en önemli basamaktır. Mideye geri gelen duodenum içeriğinde bulunan safra ve pankreas sekresyonları, midedeki hidroklorik asit ve pepsin ile karışır, bu şekilde mide ve özofagus mukozasında hasar meydana gelir. Mide klirensi yeterli değilse, mide içine geri gelmiş olan safralı içeriğin boşalması da gecikir. Bu da safranın uzun süre midede kalmasına ve burada zararlı etki oluşturmasına yol açar. Safra tuzları deterjan etkileri ile mide ve özofagus mukozasında hasar oluşturur. Safra asitlerinin mukoza hücrelerinde oluşturduğu hasar iki mekanizma ile meydana gelir;

1. Safra asitleri deterjan etkileri ile mukoza hücrelerinin zarlarını eriterek hasar oluşturur,
2. Safra asitleri lipofilik özellikleri sayesinde mukozada geçip, hücre içinde birikirler, zar yapısını ve hücre fonksiyonları bozarlar [40].

2.2.2. Klinik

Alkalen reflü gastrit hastalarında semptomlar non-spesifiktir. Her olguda semptom gelişmez. Safra reflüsü bulunan ancak histolojik bozukluk oluşmayan hastalar asemptomatik olabilir. Semptomatik olgular oldukça heterojendir; semptomlar hafif ve belirsiz düzeyden, çok şiddetli ve hatta ciddi komplikasyonlar oluşturan seviyelerde olabilir. Hafif olgularda didpeptik yakınmalar olabildiği gibi yoğun ve uzun süreli karın ağrısı, yemeklerden sonra karın ağrısı, görh tedavisi sonrası düzeltilemeyen gastrik yanma, bulantı, kusma, kilo kaybı görülebilir.

Alkalen reflü gastrit olgularının muayenesinde çoğu kez önemli bir bulgu saptanamaz. Ameliyat geçirmiş vakalarda operasyon izleri görülebilir. Ciddi vakaların muayenesinde epigastrium bölgesinde hassasiyet saptanır. Zayıflanmanın varlığı önemli bir bulgudur.

2.2.3. Tanı

Alkalen reflü tanısında en önemli aşamayı anamnez oluşturmaktadır. Hikaye ile reflü düşünülse de asid reflü ve safra reflüsünü ayırt etmek ve prekanseröz lezyonlar kadar özofagus ve mide hasasını da değerlendirmek için ileri testlere ihtiyaç vardır. Alkalen reflü gastrit tanısında “altın standart” bir tanı yöntemi yoktur, birkaç bulgunun birbirini desteklemesi ile tanıya varılabilir.

- **Radyolojik incelemeler:** Üst GİS radyolojik incelemesi sadece geçirilmiş mide ameliyatının tipini, mide boşalmasını gösterebilir. Ek bir faydası yoktur.
- **Sintigrafik incelemeler:** Duodeno gastrik reflünün varlığını gösteren noninvaziv bir yöntemdir [41]. Bu yöntemle aynı zamanda mide klirensi de ölçülebilir. Semikantitatif bir yöntem olması, düşük doz radyasyon içermesi ve pahalı bir yöntem olması dezavantajlarıdır.
- **Mide ve özofagus aspirasyon sıvısında safra asidi ve tripsin ölçümü:** Bir nazogastrik tüp aracılığı ile mideden ve özofagustan alınan aspirasyon sıvısında safra asitleri ve tripsin ölçülebilir. Yapılması kolay ve ucuzdur. Safra safra asitleri ve tripsin ölçümünde deneyimli eleman gereksinimi ve test süresi kısalığı nedeniyle bu sürede safra ve pankreas sıvısının reflüsü saptanmama olasılığı dezavantajlarıdır.
- **Bilitec ve 24 h pH metri:** Nazogastrik yolla mideye ve özofagus alt ucuna yerleştirilen proplar ile 24 saatlik bilirubin veya pH ölçümü yapıp değerlendirilir. Özofagusta pH'nın 4 veya altında olması asidik reflünün tipik göstergesidir. Ancak PH'nın 7 veya üzerinde olması alkalen reflü gastriti kanıtlamaz. Bilitec ile bilirubin izlemi yapılması tıpkı 24 saat pH metri ölçümüne benzer yolla yapılır. Bu test ile özofagus ve mideye gelen

safralı sekresyonlardaki bilirubin düzeyi spektrofotometre ile ölçülür. Ölçümde elde edilen bilirubin değerleri, aynı ortamdaki safra asit konsantrasyonları ile iyi bir korelasyon gösterir. Testin dezavantajları ise hastalara modifiye diyet uygulanması gerekmesi ve bu testin asidik ortamda alkalen reflü gastriti %30 daha az göstermesidir.

- **Alkali perfüzyon testi:** Alkalen reflü özofajit düşünülen vakalarda bir nazogastrik sonda aracılığı ile özofagusa (veya mideye) dilüe NaOH verilerek kişide ağrı veya benzeri semptomların oluşup oluşmadığı izlenir. Aynı deney serum fizyolojik verilerek de çift kör kontrol edilir.
- **Gastroskopi ve biyopsi:** Endoskopik incelemede midede safra bulunması, antral gastrit veya ülserasyon, histolojik incelemede foveolar hiperplazi ve kronik gastritin gösterilmesi safra reflüsü olduğunu gösterir [42]. Endoskopi sırasında mide ve özofagustaki lezyonlar tanınır ve diğer hastalıklarla ayırıcı tanıları yapılabilir. Biyopsiler alınarak mukoza hasarı, mukozada bilirubin pigmenti vb araştırılır.

2.2.4. Komplikasyonlar

Duodenogastroözefageal Reflü: Safranın GÖR deki önemi tartışmalıdır.

Barret Özofagus: Uzun süreli mide asidi veya asid ve safra maruziyeti özofagus alt ucunda dokuya hasar verir. Hasarlı özofagus hücrelerinde kanser riski artar. Hayvan çalışmaları barret özofagus ile safra reflüsünü ilişkilendirmiştir.

Özofagus kanseri: İleri evreye kadar tanı alamayabilir. Safra ve asit reflüsü ile özofagus kanseri arasındaki muhtemel bağlantı halen tartışmalıdır, ancak pek çok uzman doğrudan bir bağlantının var olduğunu düşünmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda safra reflüsünün özofagus kanserine neden olduğu gösterilmiştir [43].

Midede intestinal metaplazi görülme olasılığı artmaktadır.

2.2.5. Tedavi

Safra reflüsü tedavisi asit reflü tedavisi ile benzerdir. Genel olarak asit reflüyü azaltabilen herşey safra reflüsünü de azaltır. Örneğin; yaşam tarzı değişikliği, kilo verme, yatmadan önce yemekten kaçınma, sigarayı bırakma, aynı şekilde proton pompa inhibitörleri. Prokinetik ilaçlar midenin hareketliliğini arttırdığı ve gastrik boşalmayı hızlandırdığı için safra reflüsünü de azaltabilir. Baklofen gibi alt özofageal sfinkterin gevşemelerini azaltacak diğer ilaçların da, özellikle proton pompa inhibitörü terapisine (tıbbi olarak tepkisiz) dirençli hastalarda safra reflüsünü azalttığı kanıtlanmıştır [44]. Safra reflüsünde kullanılan ilaçlar; reflü olduğunda semptomlara neden olan safra asitlerini bağlayarak gastrointestinal yolda safra dolaşımını kesen safra asidi bağlayıcılar, özellikle kolestramin ve sindirim materyalinin mideden ince barsağa hızla hareketini sağlayan ve reflüyü engelleyen prokinetik ajanlardır. Eğer medikal tedavi yetersiz veya özofagusta prekanseröz lezyon varsa cerrahi tedavi uygulanabilir[43].

Tablo 4. Alkalen reflü tedavisi

Medikal Tedavi	
1. Mide mukoza rezistansını artıran ilaçlar	a. H2 reseptör blokerleri veya PPI lar b. Prostaglandin c Sükralfat
2. Safra asit bağlayıcı ilaçlar	a. Al içeren antiasitler b. Kolestramin
3. Mide klirensini artıran ilaçlar	a. Metoklopramid/Domperidon b. Sisaprid
4. Reflü materyalinin yapısını değiştiren ilaçlar	a. Antibiyotikler b. Ursodeoksikolik asit (UDKA)
Cerrahi tedavi	
	a. Roux-en-Y anastomoz b. Henley isoperistaltik, jejunal interpozisyon

Kısaca gastrit ve gastropatiler ile alkalen reflü gastriti anlattıktan sonra çalışmamız açısından H. Pylori, atrofi ve intestinal metaplazi konularına da değinmek faydalı olacaktır.

2.3. H. Pylori

H. pylori, yaklaşık 3,5 mikron uzunlukta ve 0,5 mikron genişlikte olan spiral şekilli, mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir. Organizma biyokimyasal olarak katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif olarak karakterize edilebilir.

H. pylori insanlardaki yaygın kronik bakteriyel enfeksiyondur. Dünya genelinde ve her yaş grubunda bireylerde gösterilmiştir. Konservatif tahminlere göre dünya nüfusunun % 50 sinin etkilendiği düşünülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmekte ve daha erken yaşta kazanılmaktadır [45]. Gelişmekte olan ülkelerde prevalansı %90'lara kadar ulaşırken gelişmiş ülkelerde %30'lara kadar inmektedir. Erkek cinsiyette prevalans hafif yüksek iken yapılan ikiz çalışmaları genetik zeminin de önemli olabileceğini göstermiştir. H. pylori enfeksiyonunda yaşam boyu peptik ülser insidansı %2-5 iken; yılda 200000 kişi peptik ülser komplikasyonuna bağlı olarak ölmektedir [46].

Antrumda başlayan yüzeysel gastritin zaman içerisinde tüm mideye yayılmasının (pangastrit) yanında, inflamasyonun derinleşerek tam kat mukozal gastrite ve ardından da atrofi ve intestinal metaplazi ve displazi gibi daha ciddi histopatolojik değişikliklere yol açabileceği anlaşılmış ve H. pylori enfeksiyonu 1994'de mide kanseri için 1. derecede risk faktörü olarak kabul edilmiştir [47]. Hayvan modellerinde H. pylori enfeksiyonunun gastrik adenokarsinoma neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda yapılmış birçok çalışmada da gastrik adenokarsinom ve H. pylori enfeksiyonu arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki mide kanserinin hem diffüz hem de intestinal tiplerinde gösterilmiştir. Bakterinin eradikasyonu ile MALT lenfomaların (low grade) iyileşmesi ise H. pylori ile mide MALT lenfoma ilişkisini kesinleştirmiştir [48-50].

H. pylori gastriti duodenal ülserli olguların % 80-95' inde, gastrik ülserli olguların da %65-95' inde bulunmaktadır [51].

H. pylori enfeksiyonu ile kolorektal polipler ve kolorektal kanser arasında bir ilişki tanımlanmıştır ancak tartışmalar devam etmektedir. H. pylori ile pankreas kanseri ve hepatobiliyer kanser arasında da bir ilişki bulunduğu raporlanmıştır [52, 53].

2.3.1. Tanı

H. pylori için testler invaziv ve non-invaziv testler olmak üzere iki gruba ayrılır. Teknikler direk (kültür, organizmanın mikroskopik olarak gösterilmesi) veya indirek (üreaz veya hastalık göstergesi olarak antikorların kullanılması) olabilir. Testin seçimi klinik, uygulanabilirlik, maliyet, enfeksiyon prevelansı, test öncesi enfeksiyonun olasılığı ve testi etkileyebilecek ilaç kullanımı gibi faktörlere bağlıdır [54].

2.3.1.1. İnvaziv Testler

Endoskopik inceleme sırasında alınan biyopsilerle yapılır. Bunlar histoloji, kültür ve biyopsi üreaz testleridir.

Biyopsi üreaz testi: Antrum biyopsileri farklı tekniklerle üreaz aktivitesi açısından test edilebilir. CLO Test, en yaygın kullanılan ve geliştirilmiş ilk ticari üreaz testidir. Bu test, fenol red ve üre içeren bir agar jelden oluşur [55]. CLO Test, % 90-95 duyarlılığı ve %95-100 özgüllüğü olan bir testtir. Biyopsi örneklerindeki üreaz enzimleri, üre ve pH değişikliğine duyarlı boya içeren bir ortamda üreyi parçalar ve açığa çıkan OH iyonları ortamda renk değişikliğine neden olur. H. pylori varlığında üreaz testi en az 1 saat içinde olumlu sonuç verir fakat son okuma 24 saat sonra önerilmektedir. Geçirilmiş gastrointestinal kanama veya PPI, antibiyotik veya bizmut bileşikler kullanımı durumunda yanlış negatif sonuç verebilir. Bu test invaziv (endoskopi ve mide biyopsisi ile) bir yöntem olmasına karşın, duyarlı ve özgüldür [54].

Hızlı Üreaz Testi: Özel tasarlanmış üre membran kitleri ile 1 saat içinde sonuç verir. Hızlı üreaz testi kitleri ile biyopsi örnekleri üre içeren bir ped ve pH göstergeli bir ayraç arasına tutturulur [54].

Histoloji: Bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü çeşitli faktörlerden etkilenmekle birlikte sırasıyla < %90 ve > %95'tir. Bu oranlar biyopsi ve araştırmacıya ait faktörler tarafından değişir. Muhtemel örnekleme hataları mikroorganizmanın farklı kolonizasyon yoğunluğuna bağlı olabilir. İnfekte midede pilorun kurvaturundan alınan örneklerde pozitif bulma şansı %90'ın üzerine

çıkılmaktadır. Duyarlılık antrum ve gövdeden en az iki örnek alınmasıyla artırılabilir. Kullanılan boyama yöntemleri de sonuçları etkiler. Sıklıkla modifiye Giemsa, Warthin-Stary, gümüş boyama HpSS, modifiye McMullen ve Gimenez gibi immünohistokimyasal boyalar kullanılmaktadır. İmmünohistokimyasal boyalar histolojik muayenede en duyarlı ve özgül yöntemler olup, altın standarttır [56]. Eş zamanlı gastrit, intestinal metaplazi ve MALT (mukoza ilişkili lenfoid doku) varlığı hakkında ek bilgi verir.

Fırça Sitoloji: Klinik pratikte çok nadir kullanılır. Forceps biyopsi yapılamayacak kanama bozukluğu olan hastalarda düşünülebilir. Fırça ile elde edilen örnek standart gram boyama ile değerlendirilir. Eğer standart gram boyama yetersizse özel boyamalar yapılabilir. Fırça sitolojisinde duyarlılık oranı % 95-98 iken özgülüğü % 96'dır.

Bakteriyel Kültür: H. pylori için rutin kültür önerilmemektedir. Bununla birlikte, refrakter hastalığı olan hastalar, bu alt grupta direnç görülme sıklığı çok yüksek olduğu için kültür ve duyarlılık testlerinden yararlanabilir.

Real Time PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ve in situ hibridizasyon teknikleri gastrik biyopsiler dahil biyolojik örneklerde H. pylori saptanması için kullanılabilir. Ancak bu yaklaşım klinik uygulamada nadiren uygulanmaktadır [56].

2.3.1.2. Non-İnvaziv Testler

Üre-Nefes Testi: Bakterinin üreaz aktivitesi ile oluşturduğu CO₂'in solunum havasında ölçülmesine dayanır. Bu amaçla karbonu (C) işaretli üre solüsyonu içirilir. Radyoaktif C¹⁴O₂ nükleer tıp laboratuvarlarında ölçülür. Non-radyoaktif C¹³O₂, özel ölçüm aleti gerektirir. Hastanın bazal ve C¹³ üreli solüsyon içirildikten 30 dakika sonra özel tüplere solunması istenir. Sensitivitesi çok yüksek, uygulaması kolay bir testtir. 14 C deki radyasyon dozu minimaldir (yaklaşık 1 microCi). Bu doz ne kadar az olsa da küçük çocuklarda ve gebe kadınlarda alternatif olarak 13 C testi daha iyi olabilir. Antisekretuar terapi, bizmut veya antibiyotik alan hastalarda ve gastrointestinal kanama varlığında yanlış negatif sonuçlar görülebilir [54].

Seroloji: Bakteriye karşı oluşmuş IgG antikorlarının kanda ELISA ile saptanmasıdır. Ancak sınırlı kullanımı vardır. Bu testler mikroorganizma ile teması

işaret eder, ancak devam etmekte olan bir infeksiyonu göstermez. H. pylori antikorları tedavi edilen hastalarda bile kanda en az bir yıl kalmaya devam eder. Testlerdeki uygulama farklılığı ve antijen kalitesi gibi sebeplerle özellikle de çocuklarda serolojik testlerle olguların %20-30'una yalancı negatif tanı konur [56].

Dışkıda H. Pylori Antijeni: Dışkıda H. pylori antijenlerini tespit amacıyla kullanılan ve ticari olarak geliştirilmiş iki temel sistem bulunmaktadır. Bunlardan ilki tavşanlardan elde edilen poliklonal antikörlerin kullanıldığı "Premier Platinum HpSA" (Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, Ohio) olup, yüksek özgüllük göstermesine karşın, özellikle bakteri yoğunluğunun düşük olduğu örneklerde duyarlılığı genellikle düşük bulunmuştur. Bir diğer test ise monoklonal antikör karışımının kullanıldığı "FemtoLab H. pylori" test kitiyle yapılır. Bu test HpSA'dan daha duyarlı ve benzer özgüllükte bulunmuştur. Bu iki test arasındaki duyarlılık farkı, yöntem ve kısmen sonuçların spektrofotometrik ölçümüne bağlıdır

2.3.2. Tedavi

Farklı tedavi stratejileri bulunmaktadır. H. Pylori direncine göre tedavi şekli belirlenir. Tedavisinde ilk seçenek tedavi ile eradikasyonda başarılı olunamayan olgularda ikinci basamak tedaviler gündeme gelmelidir. Birinci ve ikinci basamak tedaviler ile de başarılı olunamayan olgularda üçüncü basamak tedaviler akla gelmelidir. Ülkemizde yüksek klaritromisin direnci nedeniyle klaritromisinli standart üçlü tedavi önerilmemektedir. Aşağıda ilk basamakta kullanılan dörtlü tedavi ve ardışık tedaviden bahsedilmiştir.

Dörtlü Tedavi: PPI, bizmut, tektrasiklin ve metronidazol den oluşan dörtlü tedavi ile özellikle yaşlılarda yüz güldürücü oranlar elde edilmiştir. Dörtlü terapi, klaritromisine direnç prevalansının \geq % 15 olduğu bölgelerde H. pylori için başlangıç tedavisi olarak ya da son zamanlarda veya tekrarlanan klaritromisin veya metronidazole maruz kalan hastalarda ve başlangıçta üçlü tedavi başarısızlığı olan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılır.

Ardışık Tedavi: Ardışık tedavi şemalarıyla (14 gün PPI, ilk yedi gün amoksisilin, 8-14. günlerde metronidazol, tetrasiklin) %90'ın üstünde eradikasyon

oranları gözlenmiştir. Klaritromisine dirençli hastalarda, İtalyan grubu ardışık tedavi ile %90'ın üstünde bir eradikasyon sağlamışlardır [56].

2.4. İntestinal Metaplazi

Gastrik intestinal metaplazi; kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve adenokarsinomadan oluşan mide kanseri kaskadında orta dereceli bir prekanseröz gastrik lezyondur [57]. Oksintik veya antral mukozadaki yüzey, foveolar veya glandüler epitelin intestinal epitel tarafından yer değiştirilmesi olarak tanımlanır [58, 59].

Gastrik intestinal metaplazi heterojen olduğu için çeşitli sınıflandırma sistemleri önerilmiştir. En yaygın kullanılan ve klinik olarak yararlı sınıflama hemotoksilen ve eozin ile boyanmayla histolojik görünümüne dayanmaktadır:

- Komplete intestinal metaplazi; goblet hücreleri, fırçamsı yüzey ve eozinofilik enterositler bulunan ince barsak tipi mukozanın varlığı olarak tanımlanır.
- İnkomplet intestinal metaplazi; fırçamsı yüzey olmadığı, sitoplazmada çok sayıda, düzensiz, farklı boyutlarda mûsin damlalarının olduğu kolon epitelinin varlığı ile tanımlanır.

Biyopsideki tutulumu dayanan intestinal metaplazi sınıflaması aşağıdaki gibidir; [17, 60-62]

- Midenin tek bir bölgesinde sınırlanmış sınırlı intestinal metaplazi
- Antrum, incisura, korpus gibi midenin en az iki bölgesini içine alan yaygın intestinal metaplazi

İntestinal metaplazi mûsin ekspresyonuna göre de sınıflandırılabilir ancak kullanımı araştırmalar ile sınırlıdır. Alcian blue ve yüksek demir diamin boyası kullanımı ile intestinal metaplazi, mûsin ekspresyonu ve morfolojiye dayalı olarak aşağıdaki gibi sınıflandırılır[63].

- Tip I (komplete) intestinal metaplazi sadece sialomûsin eksprese eder.

- Tip II (inkomplete) intestinal metaplazi gastrik msin (nötral) ve intestinal sialomsin birlikte eksprese eder.
- Tip III (inkomplete) intestinal metaplazi slfamsin eksprese eder.

2.4.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

İntestinal metaplazi prevalansını değerlendiren çalışmalar metodolojik kısıtlamalara sahiptir ve çok çeşitli tahminler verir [64, 65]. Dünyanın birçok bölgesinde intestinal metaplazi prevalansı bilinmemesine rağmen prevelans bölgesel gastrik kanser prevalansı ile korelidir [66]. Klinik olarak üst endoskopi endikasyonu olup da işlem yapılan 440 hasta ile Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde yapılan bir çalışmada İntestinal metaplazi toplam prevalansı yüzde 19 di, Kafkasyalılarda ve İşpanyollar/Siyahi'lerde prevalans sırasıyla yüzde 13 ve yüzde 50 idi [65]. ABD deki bir çalışmada İM prevelansının etnik ve ırksal gruplar arasında farklılık gösterdiği vurgulanmaktadır. Yaklaşık 800000 gastrik biyopsiden oluşan bir ulusal patoloji veri tabanı incelemesinde İM prevelansı İşpanyollar ve Uzak Doğu Asyalılarda (Koreli, Japon, in, Vietnamlı) diğer tüm ırk ve etnik gruplara kıyasla belirgin olarak yüksekti (sırasıyla yüzde 12, 20 ve 8) [67]. İntestinal metaplazi riski yaşla birlikte de artmaktadır.

Güncel gastrik adenokarsinom çoklu evreleme modeli "Correa Cascade" 1, bireyin genetik faktörlerinin ve yanıtlarının, H. pylori genomiklerinin, diyet modülasyonu ve çevresel faktörlerle birlikte kombine olarak erken pangastrik mukozal inflamasyona yatkınlık oluşturduğunu bunun da gastrik atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve adenokarsinoma neden olduğunu düşündürmektedir [68, 69]. İntestinal metaplazi için risk faktörleri genel olarak gastrik kansere benzerdir ve H. pylori ile kronik enfeksiyon, bireyin genotipi, yüksek tuz alımı, sigara, alkol tüketimi ve kronik safra reflüsü içerir [70, 71].

2.4.2. Klinik Görünüm

İntestinal metaplazi kendisi semptom vermez, sıklıkla endoskopi yapılan hastalarda insidental olarak saptanır. Bununla birlikte ntestinal metaplazi hipoklorhidri ile ilişkilidir, bu durumda ince barsaklarda bakteriyel aşırı çoğalma

olabilir ve şişkinlik, gaz, abdominal rahatsızlık hissi ve diare gibi semptomlar verebilir [59].

İntestinal metaplazinin beyaz ışık endoskopideki görünümü non-spesifiktir. Gastrik intestinal metaplazi alanları kaba veya villöz bir görünüme sahip olabilir veya ince, beyaz mukozal birikintiler şeklinde görünebilir [72].

2.4.3. Tanı

Gastrik intestinal metaplazi tanısı gastrik biyopsilerin patolojik değerlendirilmesi ve oksintik veya antral mukozadaki yüzey, foveolar ve glandüler epitelin ince barsak veya kolon epiteli ile yer değiştirdiğinin gösterilmesi ile konur.

Gastrik biyopside intestinal metaplazi bulunan hastalarda gastrk adenokarsinom riskini ve izlem kılavuzunu belirlemek için histolojik alt tipin (komplet veya inkomplet) ve kapsamın (sınırlı veya yaygın) belirlenmesi önemlidir [61, 73, 74]. Metaplazinin alt tipi ve kapsamının değerlendirilmesi için en az beş bölgenin biyopsisini içeren (incisura angularis ile birlikte antrum ve korpusun büyük ve küçük kurvaturaları) gastrik biyopsi haritamalası gereklidir.

2.4.4. Doğal Gidişat

Gastrik intestinal metaplazi, mide kanseri kaskadında bir dizi iyi tanımlanmış ve tanımlanabilir öncül arasında önemli bir ara aşamadır. Bu öncül lezyonlar non-atrofik gastrit, multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazidir [75].

Metaplastik odaklar genellikle ilk olarak antrum-korpus bileşkesinde ve çoğunlukla incisura angulariste görülür. Süreç ilerledikçe, odaklar genişler ve birleşerek hem antrumda hem de korpustaki komşu mukozaya kadar uzanır [61]. Atrofik ve metaplastik bezler orjinal bezlerin yerini aldığı normal gastrik sekresyonlar azalır ve hipoklorhidriye ve korpus şef hücreleri tarafından üretilen pepsinojen sevilerinin azalmasına ve antrum G hücreleri tarafından üretilen gastrin düzeylerinin artmasına yol açar. Mide mukozasında görülen ilk metaplastik bezler ince barsaktaki mukus üreten goblet hücreleri ile dönüşümlü olarak fırça sınırına sahip eozinofilik absorptif enterositlerin fenotipik benzerleridir. Bu da tip I, komplete

veya ince bağırsak metaplazisidir. Daha ileri aşamalar, bağırsak mukozasına benzeyen, düzensiz goblet hücreleri ile bezenmiş olan fenotipik değişikliklerle karakterizedir (tip III, inkomplete veya kolonik metaplazi). Hastaların bir kısmında intestinal metaplazi odaklarında displazi gelişebilir [59].

Gastrik intestinal metaplazi hastalarında gastrik kanser riski artar, ancak mutlak risk düşük kanser insidansı olan bölgelerde düşük olarak görülmektedir. Az sayıda çalışmada intestinal metaplazili hastalarda gastrik kanser progresyon oranı değerlendirilmiştir ve küçük çalışmaların tahminleri yüzde 0 ile 10 arasında değişmektedir [73, 76-78]. Prekanseroz kaskad boyunca progresyonun hızı ve ciddiyeti, enfekte H. pylori suşunun virulans belirleyicileri, çevresel faktörler, konak genetiği ve bağırsak metaplazisinin alt tipi ve derecesi tarafından etkilenebilir [79, 80]. İntestinal metaplazili hastalarda inkomplet metaplazi ve yaygın metaplazi varlığı gastrik adenokarsinoma sıklığı ile ilişkilidir [63, 78, 81].

2.4.5. Tedavi

Tedavinin amacı intestinal metaplazili hastalarda gastrik kanser için endoskopik izlem ve H. pylori taraması ve eradikasyonu ile gastrik kanser riskinin azaltılmasıdır.

- **H. Pylori Eradikasyonu:** H. pylori, gastrik kanser için bilinen bir risk faktörü olduğundan, intestinal metaplazili hastalarda H. pylori taraması ve eradikasyonu önerilmektedir [73, 82]. H. pylori'nin ortadan kaldırılması, kronik nonatrofik gastritli hastaların çoğunda ve multifokal atrofik gastritli birçok hastada histolojik değişiklikleri tersine çevirmektedir [83]. Eradikasyon tedavisi intestinal metaplaziyi tersine çevirmezse de, intestinal metaplazinin gastrik kansere ilerlemesini yavaşlatabilir [79, 84]. Endoskopik göstergelerdeki premalign lezyonların alt tiplerinin riski izlem için etkinliği ve gerekliliği etkileyebilir [85]. Erken gastrik kanser için endoskopik tedavi yapılan veya gastrik adenokarsinoma için cerrahi rezeksiyon geçirmiş intestinal metaplazili hastalarda, eradikasyonun gelecekteki adenokarsinom riskini azalttığı gösterilmiştir [86].

- **İzlem:** Yaygın intestinal metaplazisi olan veya kapsamı ne olursa olsun inkomplet metaplazisi olan hastalarda her iki-üç yılda bir gastrik haritalama ve standart beyaz ışık endokopi ile gastrik kanser taraması önerilmektedir. Yaygın inkomplet metaplazi veya inkomplet intestinal metaplazisi olmayan ancak gastrik kanser açısından riskli bireylerde (gastrik kanser aile öyküsü, Afrikan-Amerikalılar, İspanyollar ve Kafkas olmayan Asyalılarda, yüksek insidans gösteren bölgelerden 1. Jenerasyon göçmenlerde) izlem bireyselleştirilmelidir.
- **Kimyasal Önleme:** İntestinal metaplazili hastalarda kimyasal bir ajanla korunmayı destekleyen kanıtlar zayıftır. Gözlemsel çalışmalarda Celecoxib kullanımıyla intestinal metaplazinin gerilemesi gibi NSAİİ'lerin gastrik kanser riskini azalttığı yönünde bir faydasının olduğu öne sürülmüştür, ancak bu konuda randomize kontrollü çalışma yoktur [59]. Ek olarak, antioksidan vitamin takviyesinin (Askorbik asit, beta-karoten vs.) mide prekanseröz lezyonlarının ilerleme riski üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar, tutarsız sonuçlar vermiştir [59].

2.5. Atrofi

Midenin farklı bölümlerinde normalde olması gereken bezlerin kaybı ve bunların yerini ekstraselüler matriks, fibroblast, kollajen, psödopilorik veya intestinal bezler gibi başka doku ve bezlerin almasıdır. Atrofik gastritin en sık iki nedeni otoimmün gastrit ve H. pylori enfeksiyonudur. Otoimmün kaynaklı olanda antral mukoza korunmuşken H. pylori gastritinde multifokal atrofi söz konusudur. Her iki durumda da farklı nedenlere bağlı olmakla birlikte vitamin B 12 eksikliği görülür. Otoimmün gastritte "intrensek faktör" (IF) yokluğu söz konusuysen H. pylori gastritinde hipoklorhidri nedeniyle vitamin B 12 bağlı olduğu besinlerden ayrılamaz [87]. Atrofik gastrit intestinal metaplazi alanlarıyla sıklıkla birlikte ve gastrik kanser riskini 10 kat artırır [50]. Bunun yanı sıra sadece metaplazik atrofilerin gastrik adenokarsinom için öncül olduğu da söylenir. Atrofi; bölgelere uygun olarak bulunması gereken bezlerin kaybıdır. Metaplazik atrofide normalde olması gereken bezlerin yerini başka bezler almıştır (intestinal, psödopilorik). Metaplazi tüm gland

yapısında olmalıdır, foveolaya sınırlı metaplazide metaplazik atrofiden bahsedilmez. Nonmetaplazik atrofide ise bezlerin yerini ekstrasellüler matriks almıştır. Antrumda foveolar kanallarda dallanmalar azalmıştır, korpusta ise oksintik bez tübüleri kısalmış, tübüller arası boşluk artmıştır. Aynı hastada her ikisi de görülebilir. Atrofide, H. pylori eradikasyonu, β karoten ve askorbik asit gibi ajanların kullanılması bir kısım çalışmalarda gerileme yapmışken bir kısmında önemli değişiklik görülmemiştir. Ancak değişikli olmamasını ilerlemeyi engelleme şeklinde değerlendirirsek bu grup hastalarda tedavinin uygun olacağı söylenebilir. Endoskopik takiple gelişen malignensiler daha erken yakalanmakta ve yaşam beklentisini uzatmaktadır. Bu grup hastalar endoskopik takip programına alınmalıdır ancak sıklığı konusunda henüz bir kesinlik yoktur [46].

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 05.2015-05.2016 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniği ve polikliniğinde değerlendirilmiş ve endoskopileri yapılmış hastalar retrospektif olarak tarandı. Dışlama kriterlerine göre hastalar elendikten sonra 115 alkalen reflü gastrit saptanmış, 98 de alkalen reflü gastriti olmayan toplam 213 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın başlangıcında etik kurul onayı alındı. Araştırmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Dahil Edilme Kriterleri

- 18-70 yaş arasında olmak
- Endoskopide Safra Reflüsü saptanması
- Endoskopide Safra Reflüsünüm olmaması (kontrol)

Dahil Edilmeme Kriterleri

- Bilinen aktif malignitesinin olmaması ve aktif kemoterapi/radyoterapi almıyor olması
- İleri derece kalp yetmezliği olması (NYHA sınıf III ve IV) (Bkz. Ek-1)
- Evre 3-5 kronik böbrek yetmezliği olması (Bkz. Ek-2)
- Karaciğer sirozu tanısının olması
- Akut gastrointestinal kanama nedeniyle endoskopi yapılmış hastalar
- Safra yolu hastalığı nedeniyle (kolanjit, kolesistit vs) hastanede yatan hastalar
- Endoskopi sırasında biyopsi alınmamış hastalar
- Total, subtotal gastrektomi öyküsü olanlar
- Akut hepatit ve akut aktif enfeksiyon varlığı
- Gastroenteroloji polikliniğinde ayrıntılı incelemesi olmayan, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme tetkikleri olmayan hastalar

Belirlenen tarihler arasında yapılmış olan endoskopilerin kayıtları incelendi. Kayıtlar arasından 18-70 yaş arası, SDÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde değerlendirilmiş, uygun laboratuvar tetkikleri ve görüntülemeleri olan hastalar belirlendi. Hastaların poliklinik arşivindeki dosyaları ve hastane bilgi işlem sistemindeki kayıtlı verileri incelendi.

Endoskopik değerlendirmede duodenogastrik reflü sonucu mide de safra olup olmadığına ve özofagus, mide ve duodenum mukozasındaki patolojilere bakıldı. Histopatolojik bulgu olarak özofagus mukozasındaki inflamatuvar değişiklikler (özofajit), Barrett özofagus varlığı, mide patolojilerinden antrum ve korpusta kronik inflamasyon, glandüler atrofi, intestinal metaplazi, displazi, helicobacter pylori, lenfoid folikül varlığı, duodenumda inflamatuvar değişiklikler araştırıldı.

Hastaların poliklinik sırasında rutin gönderilmiş ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Laboratuvarlarında çalışılmış olan kan örneklerinin sonuçları hasta bilgi sisteminden tarandı. Tam kan [Hemoglobin (Hgb), Lökosit (WBC), Platelet (Plt)], kreatinin (kre), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), total bilirubin (t. bil.), direk bilirubin (d. bil), albumin (alb), serum demir (Fe), serum demir bağlama kapasitesi (sdbk), ferritin, vitamin B12, folik asit düzeyleri kaydedildi. Hastalardan ek kan tetkiki istenmedi. Hastaların hastane sisteminde var olan görüntüleme (USG, BT veya MRCP) raporları tarandı.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Bütün istatistiksel incelemeler SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada önce tanımayıcı istatistikler sıklık, ortalama ve standart sapma şeklinde belirtildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösterenlere Independent Sample T-test, normal dağılım göstermeyenlere Mann Whitney-U testi uygulandı. Bağımsız kategorik veriler için Ki-kare testi uygulandı.

4. BULGULAR

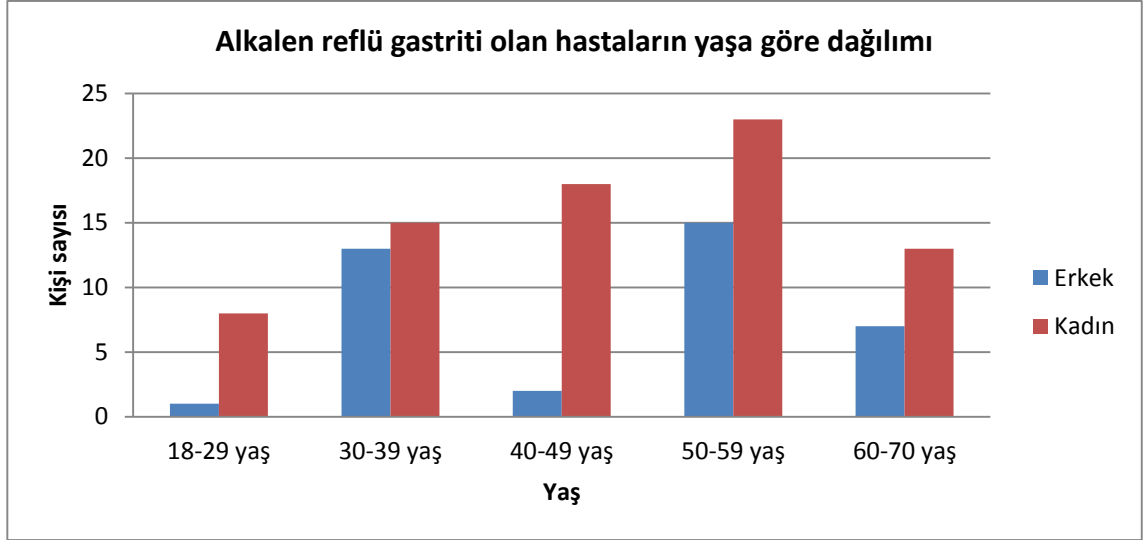
Çalışmamıza dışlama kriterleri uygulandıktan sonra yeterli verisi olan toplam 213 hasta dahil edildi. Bu 213 hastanın 115 inde endoskopide safra reflüsü izlenirken 98 inde safra reflüsü yoktu.

Çalışmaya alınan hastaların 69 unun erkek (%32,4), 144 ünün kadın (%67,6) olduğu gözlemlendi. Alkalen reflü gastrit grubunda 38 erkek, 77 kadın bulunurken, alkalen reflü gastrit olmayan grupta 31 erkek, 67 kadın mevcuttu. Cinsiyet dağılımları açısından her iki grupta anlamlı fark yoktu ($p=0,82$).

Çalışmaya alınmış hastaların yaşları 18 ve 70 yaş arasında değişmekteydi ve ortalama 46,12 idi. Alkalen reflü gastriti olan grubun yaş ortalaması 46,96 iken, olmayan grubun yaş ortalaması 45,13 idi. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,4$). Alkalen reflü saptanan hastaları yaşa göre grupladığımızda hem kadın hem de erkek cinsiyette hastaların 50-59 yaş grubunda daha çok olduğu görüldü.

Tablo 5. Alkalen reflü gastriti olan ve olmayan grubun demografik verileri

	Alkalen Reflü (+) n=115	Alkalen Reflü (-) n=78	P değeri
Cinsiyet: Kadın (n=144)	77	67	ns
Erkek (n=69)	38	31	
Yaş (Ortalama \pm ss)	46,96 \pm 1,20	45,13 \pm 1,48	ns



Şekil 1. Alkalem reflü gastrit saptanan hastaların yaşa göre dağılımı

Safra reflüsü olanlar endoskopik olarak safra miktarlarına göre gruplandı. 13 hastada (%11,3) az, 65 hastada (%56,5) orta, 37 hastada (%32,2) bol safra bulunmaktaydı.

Endoskopik incelemede toplam 213 hastanın 81 inde alt özofagus sfinkter gevşekliği izlendi (Alkalem reflüsü olan 46 hasta, olmayan 35 hasta). Alkalem reflüsü olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,30$). Özofagus değerlendirmesinde 11 i alkalem reflüsü olan grupta, 11 i alkalem reflüsü olmayan grupta olmak üzere toplam 22 hastada barret özofagus ile uyumlu görünüm, 4 hastada özofajit (Alkalem reflüsü olan 3 kişi, olmayan 1 kişi), 4 hastada mukozadan kabarık alan, 3 hastada özofagusta ülser izlendi. Özofagusun endoskopik bulguları değerlendirildiğinde barret özofagus açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,69$).

Tablo 6. Alkalen reflüsü olan ve olmayan hastalarda özofagusun endoskopik bulguları

Görünüm	Alkalen Reflü (+)	Alkalen Reflü (-)	P değeri
AÖS Gevşekliği (n=81)	46	35	0,30
Barret (n=22)	11	11	0,69
Özofajit (n=4)	3	1	ns
Polip/Kabarıklık (n=4)	3	1	ns
Erozyon/Ülser (n=3)	2	1	ns

Endoskopik olarak midenin değerlendirilmesinde 2 hastanın mukozası normaldi (% 0,9), 101 hastada antral gastrit (% 47,4) ve 110 hastada pangastrit (% 51,6) izlendi. Alkalen reflüsü olan hastaların 75 inde (% 65,2), 40 ında (%34,8) antral gastrit izlenirken, alkalen reflüsü olmayan hastaların 2 sinin (% 2) mide mukozası normal, 61 i (% 62,2) antral gastrit ve 35 i (% 35,7) i pangastrit olarak izlendi. Alkalen reflüsü olan grupta istatistiksel olarak pangastrit varlığı (gastrit şiddeti) anlamlı olarak yüksekti (p=0,00). Ek olarak 27 hastada midede polip (alkalen reflü olan 12, olmayan 15 kişi), 13 hastada hipertrofik pili (alkalen reflüsü olan 8, olmayan 5 kişi), 13 hastada eroziv lezyon (alkalen reflüsü olan 4, olmayan 9 kişi), 5 hastada ülser lezyon (alkalen reflüsü olan 3, olmayan 2 kişi), 8 hastada mukozada atrofi ile uyumlu alanlar (alkalen reflüsü olan 3, olmayan 5 kişi) ve 10 hastada intestinal metaplazi odakları (alkalen reflüsü olan 5, olmayan 5 kişi) görüldü. Polip varlığı, erozyon, ülser, atrofi, intestinal metaplazi varlığında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 7. Alkalen reflüsü olan ve olmayan hastalarda midenin endoskopik bulguları

Görünüm	Alkalen Reflü (+)	Alkalen Reflü (-)	P değeri
Normal (n=2)	0	2	ns
Antral Gastrit (n=101)	40	61	0,00
Pangastrit (n=110)	75	35	0,00
Polip (n=27)	12	15	0,28
Hipertrofik Pili (n=13)	8	5	0,57
Erozyon/Hemoraji (n=13)	4	9	0,08
Ülser (n=5)	3	2	0,78
Atrofi (n=8)	3	5	0,34
İntestinal Metaplazi (n=10)	5	5	0,79

Duodenumun endoskopik değerlendirilmesinde 141 hastada mukoza normaldi, 18 hastada duodenit veya bulbit ile uyumlu görünüm izlenirken 5 hastada atrofi ve villuslarda silikleşme, 16 hastada ülser lezyon, 4 hastada mukozal kalınlaşma, 4 hastada mukozal kabalaşma, 9 hastada ödemli duodenum dokusu ve 4 hastada nodülerite izlendi. 32 hastada pilor disfonksiyonu mevcuttu. Gözlenen bulguların alkalen reflü gastriti olan ve olmayan gruptaki dağılımları tabloda verilmiştir. Her iki grup istatistiksel olarak değerlendirildiğinde polip varlığı alkalen reflüsü olmayan grupta anlamlı olarak daha çok izlenirken alkalen reflü gastriti olanlarda duodenum mukozasına ait patolojiler daha az bulundu (sırasıyla p değerleri; 0,029 ve 0,02).

Tablo 8. Alkalen reflüsü olan ve olmayan hastalarda duodenumun endoskopik bulguları

	Alkalen Reflü (+)	Alkalen Reflü (-)	P değeri
Duodenit/Bulbit (n=18)	7	11	0,17
Atrofi/Villuslarda Silikleşme (n=5)	1	4	0,12
Ülser (n=16)	7	9	0,39
Polip (n=4)	0	4	0,029
Mukozal Kalınlaşma (n=4)	1	3	0,24
Mukozal Kabalaşma (n=12)	8	4	0,36
Ödem (n=9)	5	4	0,92
Nodülarite (n=4)	2	2	0,87
Patolojik Duodenum Mukozası*	31	41	0,022

*Patolojik duodenum mukozası; duodenit, atrofi, mukozal kalınlaşma, mukozal kabalaşma, ödem, nodülarite ve polip varlığının toplamı olarak kullanılmıştır.

Özofagus biyopsilerine ait patolojik değerlendirmede 213 hastanın 189 u normal bulunurken, 11 inde barret özofagus ve 13 ünde de inflamatuvar değişiklikler izlenmiştir. Alkalen reflü gastriti olanlar ile olmayanlar arasında özojajit ve barret açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (p değerleri sırasıyla= 0,55 ve 0,51).

Mide biyopsileri biyopsilerin alındığı bölgeye göre değerlendirildi. Antal biyopsilerin 10 tanesi normaldi, 1 tanesinde ödemli mukoza mevcutken, 139 tanesi kronik gastrit ve 63 tanesi aktivasyonlu kronik gastrit olarak raporlandı. Alkalen reflü gastrit bulunan hastaların 112 sinin (% 97,4) biyopsi patolojilerinde kronik gastrit ve aktivasyonlu kronik gastrit mevcutken, safra reflüsü olmayan grupta 90 hastada (% 91,8) patoloji mevcuttu. Ancak bu durumda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,06).

Korpus biyopsilerininin 100 tanesi normal korpus mukozası olarak değerlendirildi, 67 tanesinde kronik gastrit, 36 tanesinde aktivasyonlu kronik gastrit, 5 biyopside konjesyon veya ödemli korpus mukozası mevcutken, 1 biyopsi yaygın intestinal metaplazi olarak, 1 tanesi iyi diferansiye nöroendokrin tümör olarak, 1 tanesi de kronik gastrit ve nöroendokrin hiperplazi olarak raporlandı. Korpus biyopsileri biyopsi sonucu normal ve ödem saptanan normal diğer sonuçlar patolojik

kabul edildiğinde safra reflüsü olan hastaların 61 inde (%53) patoloji mevcutken, safra reflüsü olmayan grupta 47 hastada (%48) patoloji saptandı. Her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmadı ($p=0,45$).

Hastanın antrum ve korpus biyopsileri birlikte aktivasyonlu kronik gastrit açısından değerlendirildiğinde alkalen relü gastriti olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,48$).

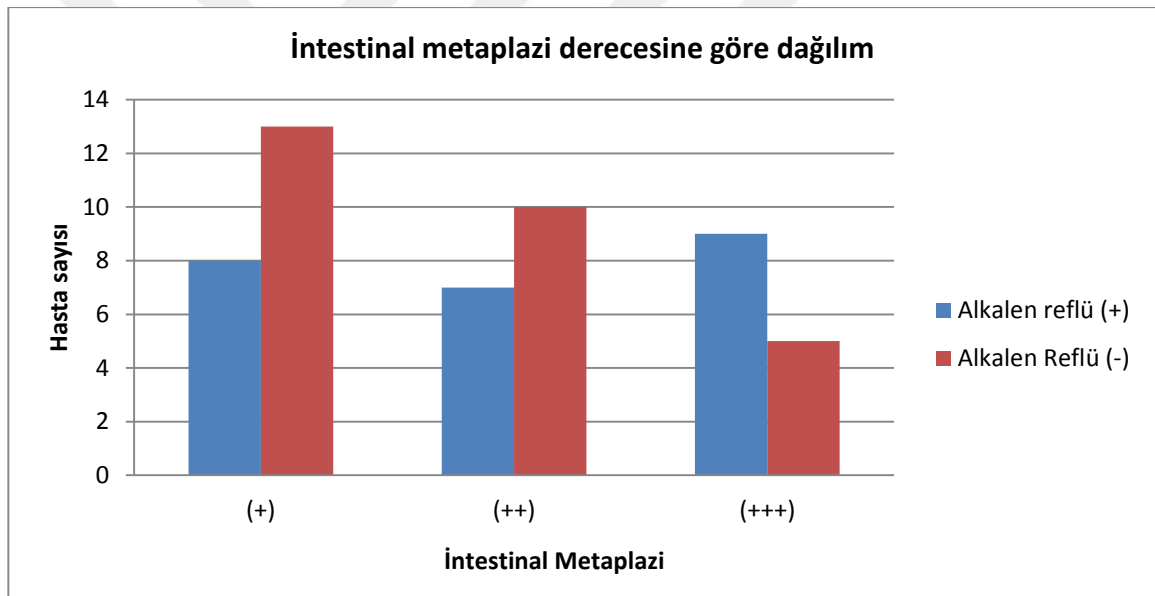
Endoskopi sırasında 6 hastada mide mukozasında polip saptarak ekstirbe edilmişti. Bu poliplerden 4 ü hiperplastik polip, 1 i fundik polip, 1 i de lenfoid polip olarak değerlendirildi.

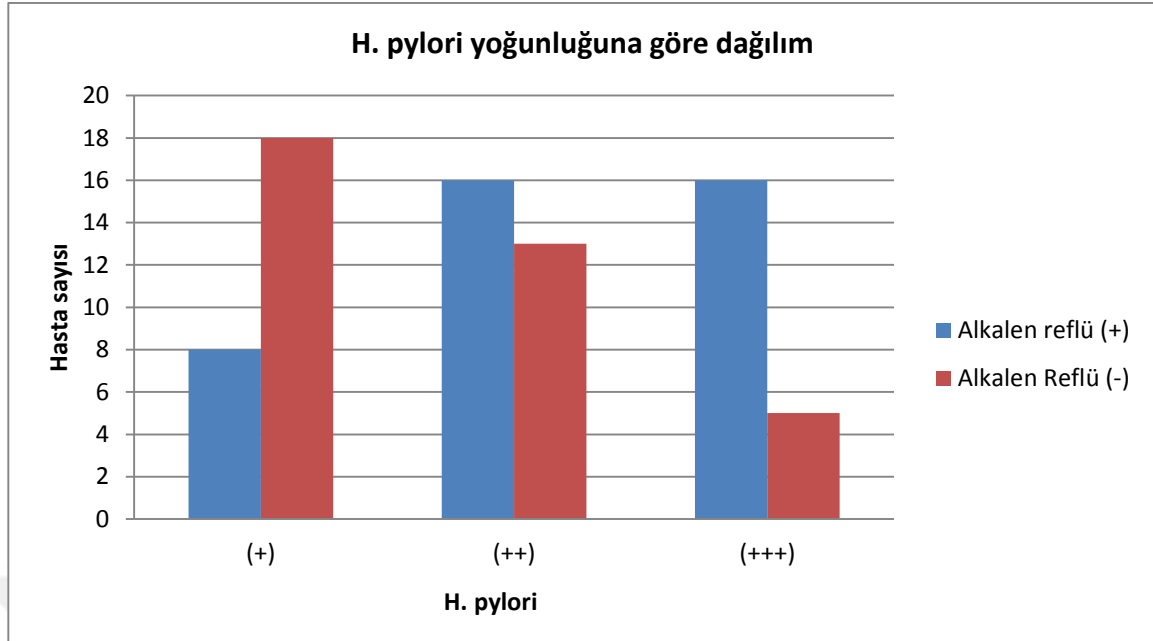
Bulbus biyopsi patolojilerinin 194 ü normaldi, 14 ünde bulbit, 3 ünde gastrik metaplazi ve 2 sinde konjezyon izlendi. Duodenum biyopsi patolojilerinin ise 187 si normalken, 6 sında duodenit, 4 ünde gatrik metaplazi, 2 sinde intestinal psödolipomatozis, 1 inde intraepitelyal lenfosit artışı ve 13 ünde konjesyon ve ödemli duodenum mukozası görüldü. Mukozada patoloji varlığı açısından safra reflüsü olanla olmayan grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,73$). Duodenit veya bulbit varlığına göre karşılaştırıldıklarında da her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,90$). Gastrik metaplazi açısından karşılaştırıldıklarında da her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,86$).

Biyopsi patolojilerinin değerlendirilmesinde 14 ünde foveolar hiperplazi, 2 sinde displazi, 52 sinde intestinal metaplazi (+: 21, ++: 17, +++: 14 kişide; safra reflüsü olanların 24 ünde-%20,9, olmayanların 28 inde-%28,6), 16 sında atrofi (+:11, ++: 5, safra reflüsü olan 10 hasta-%8,7, safra reflüsü olmayan 6 hasta-%6,1), 23 ünde lenfoid folikül izlendi. 79 hastada H. Pylori pozitif idi (+: 26, ++: 29, +++: 24, safra reflüsü olan 40-%34,8, safra reflüsü olmayan 39-%39,8-hasta). Alkalen reflü saptanan ve saptanmayan iki grup karşılaştırıldığında intestinal metaplazi varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,192$). Atrofi varlığı ve H. Pylori pozitifliği açısından karşılaştırıldıklarında da her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p sırasıyla=0,47 ve 0,45).

Tablo 9. Alkalen reflü olan ve olmayan grupların patolojik değerlendirilmesi

	Alkalen Reflü (+) n (%)	Alkalen Reflü (-) n (%)	P değeri
Özofagusta İnflamasyon (n=13)	6 (5,2)	7 (7,1)	0,55
Barret (n= 11)	7 (6,1)	4 (4,1)	0,51
Antral Kronik Gastrit (n=202)	112 (97,4)	90 (91,8)	0,06
Korpus Kronik Gastrit (n=108)	61 (53)	47 (48)	0,45
Duodenit/Bulbit (n=19)	10 (8,7)	9 (9,2)	0,90
İ. Metaplazi (n=52)	24 (20,9)	28 (28,6)	0,19
Atrofi (n=16)	10 (8,7)	6 (6,1)	0,47
H. Pylori (n=79)	40 (34,8)	39 (39,8)	0,45

**Şekil 2.** Alkalen reflüsü olan ve olmayan hastalarda intestinal metaplazi derecesine göre dağılım



Şekil 3. Alkalem reflüsü olan ve olmayan hastalarda H. pylori derecesine göre dağılım

Hastaların görüntüleme sonuçları değerlendirildiğinde 62 hastada patoloji saptanırken 151 hastanın görüntülemesi normal bulundu. Toplam 13 hasta kolesistektomili (safra reflüsü olan 12-%10,4, safra reflüsü olmayan 1-%1,0) idi, 13 hastada safra kesesi taşı, 10 hastada safra kesesinde polip, 2 hastada İHSY düzensiz, 6 hastada İHSY belirgin, 5 hastada pankreatik divisum, 3 hastanın sistik kanalı uzun, 16 hastada safra yolu varvasyonu izlendi. Her iki grup karşılaştırdığında kolesistektomili olanlarda daha fazla safra reflüsü olduğu saptandı ($p=0,004$). Safrayolu patolojisi varlığına göre değerlendirildiğinde ise safra reflüsü olan 34 hastada (%29,6) safrayolu patolojisi saptanırken, safra reflüsü olmayan 28 hastada (%28,6) hastada safrayolu patolojisi saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,87$). Safra taşı veya safra kesesi polipi varlığı açısından bakıldığında ise safra reflüsü olan 9 (%7,8), olmayan 14 (%14,3) hastada patoloji saptandı. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,13$).

Tablo 10. Alkalen reflüsü olan ve olmayan hastalarda safra yolu patolojilerinin değerlendirilmesi

	Alkalen Reflü (+)	Alkalen Reflü (-)	p değeri
Normal (n=151)	81	70	ns
Safra yolu patolojisi (+) (n=62)	34	28	0,87
Kolesistektomili (n=13)	12	1	0,004
Safra taşı (n=14)	7	7	0,75
Safra kesesi polibi (n=10)	3	7	0,11
İHSY düzensiz (n=2)	1	1	ns
İHSY belirgin (n=6)	4	2	ns
Pankreatik divisum (n=5)	3	2	ns
Sistik kanal uzun (n=3)	2	1	ns
Safra yolu varvasyonu (n=16)	9	7	0,85

Hastaların laboratuvar tetkikleri değerlendirildiğinde safra reflüsü olan grupta ortalama Hb: $13,5 \pm 1,89$, safra reflüsü olmayan grupta $12,68 \pm 1,93$ idi. Safra reflüsü olan grupta Hb değeri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,02$). Safra reflüsü olan grupta ortalama ALT: $26,75 \pm 1,59$, safra reflüsü olmayan grupta ise $20,92 \pm 2,06$ idi. İstatistiksel olarak safra reflüsü olan grupta ALT anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,00$). Safra reflüsü olan grupta ortalama AST: $26,18 \pm 1,3$ iken, safra reflüsü olmayan grupta $23,54 \pm 1,32$ idi ve safra reflüsü olan grupta istatistiksel olarak AST daha yüksek bulundu ($p=0,045$). Safra reflüsü olan grupta ortalama ALP: $82,29 \pm 2,94$ ve GGT: $32,09 \pm 3,3$ iken safra reflüsü olmayan grupta ALP: $82,58 \pm 2,16$ ve GGT: $25,19 \pm 2,27$ idi. Her iki grup arasında ALP ve GGT açısından anlamlı fark bulunmadı (p sırasıyla= $0,26$ ve $0,06$). Safra reflüsü olan grupta ortalama total bilirubin: $0,62 \pm 0,029$, direkt bilirubin: $0,13 \pm 0,006$ idi, safra reflüsü olmayan grupta ise sırasıyla $0,64 \pm 0,03$ ve $0,13 \pm 0,005$ idi. İstatistiksel açıdan gruplar arasında fark yoktu (p sırasıyla= $0,81$ ve $0,13$). Ortalama LDH safra reflüsü olan grupta $205 \pm 4,84$, olmayan grupta $222 \pm 13,11$ idi. Gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,35$). Albumin safra reflüsü olan grupta ortalama $4,43 \pm 0,03$ iken, safra reflüsü olmayan grupta $4,48 \pm 0,04$ idi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu. Safra reflüsü olan grupta transferrin saturasyonu: $31,61 \pm 2,43$ ve ferritin: $84,16 \pm 13,02$ iken, safra reflüsü olmayan grupta transferrin saturasyonu: $28,45 \pm 4,76$ ve ferritin $47,55 \pm 5,25$ idi. Hem transferrin saturasyonu hem de ferritin düzeyi safra reflüsü olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (p sırasıyla $0,02$ ve $0,004$). Safra reflüsü olan grupta ortalama vitamin B12 düzeyi: $379,80 \pm 22,103$ ve folik asit düzeyi $9,95 \pm 0,27$, safra reflüsü olmayan grupta ise vitamin B12: $332,61 \pm 17,63$ ve folik asit düzeyi: $9,36 \pm 0,30$ idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,123$ ve $0,077$).

Tablo 11. Alkalen reflü gastrit olan ve olmayan grubun laboratuvar değerlendirmesi

	Alkalen Reflü (+) Ortalama \pm ss	Alkalen Reflü (-) Ortalama \pm ss	P değeri
ALT	$26,75 \pm 17,07$	$20,92 \pm 20,40$	0,000
AST	$26,18 \pm 13,93$	$23,54 \pm 13,13$	0,045
ALP	$82,58 \pm 23,19$	$82,29 \pm 29,17$	0,26
GGT	$32,09 \pm 35,58$	$25,19 \pm 22,49$	0,06
T. Bil.	$0,62 \pm 0,31$	$0,64 \pm 0,34$	0,81
D. Bil.	$0,13 \pm 0,06$	$0,13 \pm 0,05$	0,13
LDH	$205,81 \pm 51,96$	$222,02 \pm 129,83$	0,35
Albumin	$4,43 \pm 0,41$	$4,48 \pm 0,40$	0,55
Transferrin Saturasyonu	$31,61 \pm 26,09$	$28,45 \pm 47,13$	0,02
Ferritin	$84,16 \pm 139,68$	$47,55 \pm 52,02$	0,004
Vitamin B12	$379,80 \pm 237,02$	$332,61 \pm 174,56$	0,123
Hb	$13,50 \pm 0,17$	$12,68 \pm 0,19$	0,002

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Alkalen reflü, safra reflüsü veya duodenogastrik reflü tanımı duodenumdaki alkali özellikteki safra, pankreas ve intestinal sekresyonlarının mideye geri gelmesi (reflü) için kullanılmaktadır [1]. Fazla miktarda ve uzun süreli enterogastrik reflü sonucunda, duodenal içerik gastrik mukozada hasar ve enflamasyon oluşur. Buna bağlı mide mukozasında oluşan zedelenmeye de Alkalen reflü gastrit ya da safra reflüsü gastriti denmektedir. Genelde mide içerisinde bu sekresyonlar gözükmez. Bu alkalen içeriğin daha geriye özofagus kadar reflüsü ile alkalen reflü özofajit de gelişebilir.

Duodenal içeriğin mideye reflüsündeki en önemli etken pilor fonksiyonlarının bozulmasıdır. Bu durum primer veya geçirilmiş cerrahilere sekonder olarak karşımıza çıkabilir [35-37]. Primer alkalen reflü gastritin muhtemel antrum, pilor veya duodenumda motilite bozukluğuna ve bağlı midede olması gerekenin üzerinde duodenal sıvı varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Billroth I veya Billroth II rekonstrüksiyonu ile piloroplasti veya gastrektomi, endoskopik sfinkterektomiler (pilor sfinkter operasyonları veya balon dilatasyonları, papilla vateri düzeyinde cerrahi veya endoskopik sfinkterektomiler) den sonra ortaya çıkan sekonder safra reflü gastriti ise daha sıktır [2].

Çalışmamızda bahsedilen operasyonlara dair öyküsü olan hastalar dahil edilmemişti. Sadece primer safra reflüsü olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu anlamda etkileyebilecek tek faktör laparoskopik kolesistektomi öyküsü idi.

Spontan duodenogastrik safra reflüsünün ilk gözlemi 1833 yılında William Beamount tarafından yayınlanan klasik gastrokütanöz fistülleri ile ilgili rapora atfedilmiştir [38]. Fakat safra reflüsü 1800 lerin sonunda bilhassa Viena'da Billrot kliniğinde gastrik cerrahi başarılı olana kadar klinik olarak önemli kabul edilmedi. Safralı kusma gastrik cerrahi sonrası hayatta kalanlarda istenmeyen bir yan etki olarak tanımlandı ve problem için çözüm arayışları başladı [39].

Alkalen reflü gastrit tanısında radyolojik incelemeler, sintigrafik incelemeler, mide ve özofagus sıvısından safra asidi ve tripsin ölçümü, Bilitec ve 24 saat pH metri, alkali perfüzyon testi ve endoskopi gibi birçok metod kullanılabilir.

Endoskopik incelemede; mide veya özofagusta hemorajik, kolay zedelenebilir bir mukozada yeşilimsi renkte mide sıvısı safra reflüsü olduğunu gösterir. Endoskopi sırasında mide ve özofagustaki lezyonlar tanınır ve diğer hastalıklarla ayırıcı tanıları yapılabilir. Biyopsi alınarak mukoza hasarı, H. Pylori varlığı, malignite araştırılabilir.

Çalışmamızda alkalen reflü gastrite yönelik histopatolojik değerlendirmeye yönelik olması nedeniyle tanı metodu olarak endoskopi seçildi. Çalışmamızda gastropati nedeni olabilecek kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, ileri evre kalp yetmezliği, aktif enfeksiyon varlığı, aktif kemoterapi alıyor olması, alkol alışkanlığı gibi birçok neden dışlanmaya çalışıldı. Böylece özellikle alkalen reflü gastritin mukoza üzerine etkisi değerlendirilmesi amaçlandı. Ancak H. Pylori pozitif hastalar dışlanarak değerlendirilmediği için H. Pylori pozitif hastalarda sadece patolojinin sadece alkalen reflü gastrite ait olduğunu söylemek doğru olmayacaktır.

Duodeno-gastro-özefageal reflünün özofagus mukozasında hasara neden olması tartışmalıdır. DGER tek başına özofagus mukozasına zarar vermez ancak asit reflüyle birlikte olduğunda belirgin özefageal mukozal hasara neden olabilir [88]. Yapılan bir çalışmanın sonuçları refluxate ph sının safra asitlerinin konsantrasyonlarıyla etkilerini modüle ettiği ve ph 4 ün üzerinde özefageal mukozal hasar oluşabileceğini desteklemektedir. Barrett özofagusu olan hastalarda sekonder safra asitlerinin istikrarlı bir şekilde yüksek bulunması bu safra asitlerinin metaplastik değişime katkıda bulunabileceğinin düşündürmektedir [89].

Bizim çalışmamızda da alkalen reflüsü olan ve olmayan gruplar arasında özofagusta mukozal hasara yönelik anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak farklı yöntemler kullanılarak bu konuya yönelik safra asidi varlığı, safra asidi tipi ve ph ölçümü ile ileri araştırmalar yapılabilir. GÖR semptomları olan daha fazla sayıda hasta çalışmaya dahil edilebilir.

Alkalen reflü gastritin gastrite neden olduğu gösterilmiş ve mukozal hasar ile atrofiye ve de rejenerasyonla intestinal metaplaziye neden olarak karsinojenik etkilerinin olduğu varsayılmıştır [90-92]. Çalışmaların çoğu postoperatif sekonder reflü gastritin rezidü gastrik dokudaki etkileri üzerine çalışılmıştır. Kalan dokudaki mukozal değişikliklerin H. Pylori enfeksiyonundan bağımsız olduğu görülmüştür. Yapılan bir metaanalizde safra reflüsü, reaktif gastrit ile pozitif yönde ilişkilidir.

Safra reflüsü aynı zamanda glandüler atrofi şiddeti, kronik inflamasyon, lamina propria ödemi ve foveolar hiperplazi ve intestinal metaplazi ile pozitif ilişkilidir [91].

Bizim çalışmamızda da kronik gastrit (antral) safra reflüsü grubunda daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştı ($p=0,06$ idi). Ancak pangastrit olarak değerlendirdiğimizde anlamlı şekilde safra reflüsü ile pozitif ilişkili idi. Atrofi ve intestinal metaplazi açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. 2 kişide displazi saptanmıştı. İstatistiksel olarak karşılaştırmak için uygun değildi. Çalışmamızın süresinin uygun olmaması nedeniyle bu hasta grubunda malignite gelişmesine bakılmadı. Ancak yeterli takip süresi olan veriler taranarak takipte malignite gelişimine bakılabilir.

Safra reflüsü ile mide mukozasında *H. pylori* kolonizasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlara sahiptir. Gastrik mukozadaki mukus bariyerinin safra asitlerinin artışına bağlı bozulmasının *H. pylori* kolonizasyonunu azaltacağı öne sürülmüştür [93]. Bazı çalışmalar bununla uyumlu olarak safra asidi yoğunluğu ile *H. pylori* kolonizasyonunun azaldığını gösterdiler [91, 94]. Aksine nonülser dispepsi ve safra gastritinde *H. pylori* prevalansını araştıran Tewari ve arkadaşları her iki grup da benzer *H. pylori* oranı bildirdiler [95].

H. Pylori pozitifliği safra reflüsü olan grupta literatürle uyumlu olarak daha az saptanmıştı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmanın daha net sonuçlar verebilmesi açısından daha fazla sayıda hastanın değerlendirilmesi uygun olacaktır. Bir de safra asidi ölçümü yapılarak patolojik miktarın gözlemden ziyade sayısal olarak belirlenmesi çalışmanın sonuçlarının değerlendirilmesi açısından daha doğru sonuçlar verecektir.

Alkalin reflü gastrit ve duodenum mukozasındaki değişiklikler arasında ilişkiye yönelik çok az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada duodenit ve safra reflüsü arasında bir korelasyon bulunmuştur [4]. Biz çalışmamız da duodenit veya duodenum mukozasındaki diğer değişiklikler açısından anlamlı herhangi bir ilişki bulamadık.

Birçok çalışmada kolesistektomi sonrasında safra kesesi rezervinin kaybının yatkın hastalarda duodenogastrik reflü ile neden olan sürekli safra akışı ile

sonuçlandığı gösterilmiştir [5, 94, 96]. Ancak safrayolu anomalileri veya safra kesesi taşı ve alkalen reflü gastrit ilişkisi üzerine yapılmış herhangi bir çalışmayı literatürde bulamadık. Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak kolesistektomi ile alkalen reflü gastrit arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Ancak safrayolu varasyonları ve kolelitiazis ile alkalen reflü gastrit arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Primer alkalen reflü gastriti olan hastalarda demir eksikliği, vitamin B12, folik asit veya anemiyi araştıran herhangi bir çalışma yoktur. Fe emilimi duodenumdan +2 ve +3 değerli Fe olarak gerçekleşmektedir. Ette bulunan hemoglobin barsakta intestinal enzimlerle hem ve globuline ayrılmakta globulin yıkım ürünleri hem ve inorganik demiri solubul halde tutarak absorpsiyonu kolaylaştırmaktadır. Hem demiri (Fe +2) emilimi için inorganik demirde gereken duodenal düşük pH ve emilimi kolaylaştıran askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere gereksinim yoktur. Besinlerle alınan hem dışı demirin çoğu ferrik (Fe +3) demir şeklinde olup, solubilitesi ve lümen duodenal villusta enterosite alımı için lümen içi pH yı düşüren mide asiditesine gereksinimi vardır [97]. Bu nedenle mide asiditesinin bozulduğu durumlarda Fe +3 ün emilimi de bozulacaktır. Bir çalışmada demir emilimi açısından safra tuzlarının önemi vurgulanmıştır [98]. Demir malabsorpsiyonu ile ilişkili hastalıklar ile ilgili bir reviewde safra akımını bozan durumların veya safra tuzu ve sindirim enzimleri eksikliğinin demir eksikliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda H. Pylori mekanizması bilinmese de demir eksikliği ile ilişkili bulunmuştur [99].

Çalışmamızda alkalen reflü grubunda anlamlı şekilde demir eksikliği anemisi daha az bulundu. Bu sonuç; bizim sonuçlarımızda her ne kadar H. Pylori daha az bulunmasa da H. Pylori yoğunluğunun azalması, asıl önemli olan +2 demir emilimi için safra tuzlarına ihtiyaç olması ile ilişkili olabilir.

Atrofinin tam oluştuğu vakalarda, pepsin sekresyonunda ve intrinsek faktör yapımında azalma, sonuçta B12 malabsorpsiyonu saptanır [10]. Vitamin B12 nin yiyeceklerden serbestleşmesi için mide asidine ihtiyaç vardır. Mide asidini baskılayan proton pompa inhibitörleri gibi ilaçların kullanımında vitamin B12 eksikliği gelişebilmektedir [100, 101]. Bu yüzden midede alkali bir ortam oluşturan

safra reflüsünde vitamin B12 eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak çalışmamızda anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Karaciğer enzimleri ile alkalen reflü gastrit arasında bilinen bir ilişki bulunmamaktadır. Safra kesesi ve safrayolu hastalıklarında kolestatik tipte karaciğer enzimlerinin yüksekliği görülmektedir. Çalışmamızda öncelikli olarak safra yolu patolojileri değerlendirilmiştir. Ancak alkalen reflü gastrit ile safra yolu patolojileri arasında ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda her iki grupta da karaciğer enzimleri normal aralıktaydı. Ancak alkalen reflü grubunda ALT ve AST düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu yüksekliği çalışmamızda direk bir nedene bağlamak doğru olmayacaktır. Bu konuya yönelik daha ayrıntılı çalışmalar yapmak gerekmektedir.

Sonuç olarak; alkalen reflü gastritin midede kronik inflamasyonu arttırdığı ve pangastrite neden olduğu görüldü. Kolesistektominin safra reflüsü ile ilişkili olduğu görüldü. AST ve ALT düzeyleri alkalen reflü gastrit grubunda yüksek bulundu. Ancak bu konuda daha ayrıntılı ve daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü. Primer duodenogastrik reflü üzerine çalışmaların azlığı nedeniyle bu konuya yönelik daha çok çalışma yapılabilir.

ÖZET

Alkalen Reflü Gastritte Endoskopik ve Histopatolojik Değerlendirme, H. Pylori Kolonizasyonu ve Safra Yolu Patolojilerinin Değerlendirilmesi

Alkalen reflü; çeşitli sebeplerle duodenumdaki safra, pankreas ve ince barsak sekresyonlarının mideye geri gelmesi, alkalen reflü gastrit ise bu reflüye bağlı mide mukozasında oluşan zedelenmedir. Alkalen reflü bazen özofagus kadar ulaşır duodeno-gastro-özofaeal reflü olarak karşımıza çıkar. Safra tuzlarının deterjan etkisi nedeniyle özofagus ve mide mukozasında hasara neden olur. Safra reflüsü sonucunda özofajit, barret özofagus, gastrit ve intestinal metaplazi görülebilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda safra reflüsünün H. Pylori pozitifliği ile negatif bir ilişkinin söz konusu olabileceği saptanmıştır. Duodenit ile alkalen reflü arasında korelasyon bulunmaktadır. Kolesistektomili hastalarda da alkalen reflü gastrit daha sık bulunmuştur. Çalışmamızda primer alkalen reflü gastrit ile endoskopik ve histolojik değişiklikler, safra yolu patolojileri ile ilişkisi, anemi ve karaciğer fonksiyon testleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya 05.2015-05.2016 tarihleri arasında endoskopi yapılmış olan hastalardan kendi belirlemiş olduğumuz kriterlere uygun endoskopik olarak 115 alkalen reflü gastriti olan ve 98 alkalen reflü gastrit olmayan 213 hasta alındı. Hastaların endoskopik görünüşleri, histopatolojik sonuçları, safra yolu patolojileri, anemi parametreleri ve karaciğer enzimleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Araştırmanın sonucunda kolesistektomi ile safra reflüsü arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Endoskopik değerlendirmede alkalen reflü grubunda pangastrit daha yüksek bulunurken, duodenuma ait daha az patoloji izlendi. Histopatolojik incelemede ise alkalen reflü grubunda kronik gastrit daha sık bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Özofagus patolojileri, duodenit, H. Pylori, atrofi, intestinal metaplazi açısından anlamlı fark saptanmadı. Laboratuvar değerlendirmede alkalen reflü grubunda Hb, ferritin, transferrin saturasyonu, ALT ve AST daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak; alkalen reflü gastritin midede kronik inflamasyonu arttırdığı ve pangastrite neden olduğu görüldü. Kolesistektominin safra reflüsü ile ilişkili olduğu görüldü. AST ve ALT düzeyleri alkalen reflü gastrit grubunda yüksek bulundu. Ancak bu konuda daha ayrıntılı ve daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü. Primer duodenogastrik reflü üzerine çalışmaların azlığı nedeniyle bu konuya yönelik daha çok çalışma yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Alkalen reflü gastrit, safra reflüsü, endoskopik ve histolojik değerlendirme, intestinal metaplazi, atrofi, H. Pylori, kolesistektomi, anemi, serum Fe, ferritin, vitamin B 12.

SUMMARY

In Alkaline Reflux Gastritis Endoscopic and Histopathological Evaluation and Evaluation of H. Pylori Colonization and Pathologies of Bile Ducts

Alkaline reflux is which bile, pancreas and intestinal secretions in the duodenum come back to the stomach with various reasons and alkaline reflux gastritis is injury in the gastric mucosa because of this reflux. Alkaline reflux sometimes reaches to the esophagus and comes out as duodeno-gastro-esophageal reflux. Bile salts cause damage to the esophagus and stomach mucosa due to the detergent effect. Esophagitis, barrette esophagus, gastritis and intestinal metaplasia may be seen as a result of biliary reflux. In addition, studies have shown that bile reflux may have a negative relationship with H. pylori positivity. There is a correlation between duodenitis and alkaline reflux. It is found that alkaline reflux gastritis is more common in cholecystectomy patients. In our study, we aimed to evaluate the relationship between primary alkaline reflux gastritis and endoscopic and histological changes, relation with biliary pathology, anemia and liver function tests.

We enrolled totally 213 patients according to our criteria who was applied endoscopy at between 05.2015-05.2016, 115 of them with alkaline reflux gastritis and 98 of them with no alkaline-reflux gastritis. Endoscopic appearance, histopathological results, pathologic pathology, anemia parameters and liver enzymes were evaluated retrospectively.

As a result of the study, there was a significant correlation between cholecystectomy and biliary reflux. It was found that pangastritis was higher and duodenal mucosal pathology was less in alkaline reflux group at endoscopic evaluation. In the histopathological examination, although chronic gastritis was more common in the alkaline reflux group, it was not statistically significant. There was no significant difference in terms of esophageal pathologies, duodenitis, H. pylori, atrophy, intestinal metaplasia. At the laboratory evaluation; Hb, ferritin, transferrin saturation, ALT and AST were higher in the alkaline group.

As a result, it was seen that alkaline reflux gastritis increased chronic inflammation and caused pangastritis. It was seen that cholecystectomy was associated with biliary reflux. AST and ALT levels were higher in the alkaline reflux gastritis group. However, more detailed studies involving more patients were needed in this subject. Due to the lack of studies on primary duodenogastric reflux, more studies can be done on this topic.

Keywords: Alkaline reflux gastritis, biliary reflux, endoscopic and histological evaluation, intestinal metaplasia, atrophy, H. pylori, cholecystectomy, anemia, serum Fe, ferritin, vitamin B 12.

KAYNAKLAR

1. Cheifetz, A.S., et al., Oxford American handbook of gastroenterology and hepatology. 2011: Oxford University Press.
2. Dempsey, D.T. Bile (Alkaline) Reflux Gastritis. 2016; Available from: <http://abdominalkey.com/bile-alkaline-reflux-gastritis/>.
3. Vere, C., et al., Endoscopical and histological features in bile reflux gastritis. Rom J Morphol Embryol, 2005. **46**(4): p. 269-274.
4. Koelsch, K., G. Herms, and C. Kühne, Duodenitis and its correlation to diseases of the neighbouring organs and to duodeno-gastric reflux (author's transl). Deutsche Zeitschrift für Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten, 1978. **39**(5): p. 210-216.
5. Buxbaum, K.L., Bile gastritis occurring after cholecystectomy. American Journal of Gastroenterology, 1982. **77**(5).
6. Cronstedt, J. and I. Simson, Correlation between gastroscopic and direct vision biopsy findings. Gastrointestinal endoscopy, 1973. **19**(4): p. 174-175.
7. Elta, G.H., et al., A study of the correlation between endoscopic and histological diagnoses in gastroduodenitis. Am J Gastroenterol, 1987. **82**(8): p. 749-753.
8. Jönsson, K.-Å., et al., The clinical relevance of endoscopic and histologic inflammation of gastroduodenal mucosa in dyspepsia of unknown origin. Scandinavian journal of gastroenterology, 1989. **24**(4): p. 385-395.
9. Khakoo, S., et al., Histological assessment of the Sydney classification of endoscopic gastritis. Gut, 1994. **35**(9): p. 1172-1175.
10. V, G., Akut ve Kronik Gastritler. Güncel Gastroenteroloji, 2006. **10**(4): p. 292-304.
11. Marcos- Pinto, R., et al., First- degree relatives of patients with early- onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2012. **35**(12): p. 1451-1459.
12. Rugge, M., et al., Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2012. **35**(12): p. 1460-1466.
13. Isajevs, S., et al., Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. Virchows Archiv, 2014. **464**(4): p. 403-407.
14. Park, J.Y., D. Lam-Himlin, and R. Vemulapalli, Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. Gastrointestinal endoscopy, 2013. **77**(2): p. 284-292.
15. Dixon, M.F., et al., Histological Classification of Gastritis and Helicobacter pylori Infection: An Agreement at Last? Helicobacter, 1997. **2**(s1): p. 17-24.

16. Sepulveda, A.R. and M. Patil, Practical approach to the pathologic diagnosis of gastritis. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2008. **132**(10): p. 1586-1593.
17. Dixon, M.F., et al., Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. *The American journal of surgical pathology*, 1996. **20**(10): p. 1161-1181.
18. Owen, D.A., Gastritis and carditis. *Modern pathology*, 2003. **16**(4): p. 325.
19. El-Zimaity, H.M. and D.Y. Graham, Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Human pathology*, 1999. **30**(1): p. 72-77.
20. Price, A. and J. Misiewicz, Sydney classification for gastritis. *The Lancet*, 1991. **337**(8734): p. 174.
21. Miki, K. and Y. Urita, Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. *Journal of digestive diseases*, 2007. **8**(1): p. 8-14.
22. Samloff, I.M., Peptic ulcer: the many proteinases of aggression. *Gastroenterology*, 1989. **96**(2): p. 586-595.
23. Antico, A., et al., Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012. **2012**.
24. Marrone, G. and W. Silen, Pathogenesis, diagnosis and treatment of acute gastric mucosal lesions. *Clinics in gastroenterology*, 1984. **13**(2): p. 635-650.
25. Silen, W., The clinical problem of stress ulcers. *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale*, 1987. **10**(3): p. 270-274.
26. Davenport, H.W., Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. *New England Journal of Medicine*, 1967. **276**(23): p. 1307-1312.
27. Oates, P.J. and J.P. Hakkinen, Studies on the mechanism of ethanol-induced gastric damage in rats. *Gastroenterology*, 1988. **94**(1): p. 10-21.
28. Robert, A., et al., Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology*, 1979. **77**(3): p. 433-443.
29. Szabo, S., "Gastric cytoprotection" is still relevant. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2014. **29**(S4): p. 124-132.
30. Sugawa, C., et al., Differential topography of acute erosive gastritis due to trauma or sepsis, ethanol and aspirin. *Gastrointestinal endoscopy*, 1973. **19**(3): p. 127-130.
31. Rocha, G.A., et al., *Helicobacter pylori* acute gastritis: histological, endoscopical, clinical, and therapeutic features. *American Journal of Gastroenterology*, 1991. **86**(11).
32. Del Valle, J., Peptic Ulcer Disease and Related Disorders, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e, D. Kasper, et al., Editors. 2015, McGraw-Hill Education: New York, NY.

33. Sobala, G., et al., Reflux gastritis in the intact stomach. *Journal of clinical pathology*, 1990. **43**(4): p. 303-306.
34. Dixon, M., et al., Reflux gastritis: distinct histopathological entity? *Journal of clinical pathology*, 1986. **39**(5): p. 524-530.
35. Drapanas, T. and M. Bethea, Reflux gastritis following gastric surgery. *Annals of surgery*, 1974. **179**(5): p. 618.
36. Mackie, C., G. Hulks, and A. Cuschieri, Enterogastric reflux and gastric clearance of refluxate in normal subjects and in patients with and without bile vomiting following peptic ulcer surgery. *Annals of surgery*, 1986. **204**(5): p. 537.
37. Meyer, J.H., Reflections on reflux gastritis. 1979.
38. W, B., Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion. 1833: Plattsburgh, NY: FP Allen.
39. Madura, J.A., Primary bile reflux gastritis: diagnosis and surgical treatment. *The American journal of surgery*, 2003. **186**(3): p. 269-273.
40. Kalender, S., Kolesistektomi Sonrası Hastalarda Alkalen Reflü Gastrit Gelişimi ve Tedavisinde Ursodeoksikolik Asitin Etkinliği, in Genel Cerrahi. 2005, Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi: İstanbul.
41. Houghton, P., et al., Intragastric bile acids and scintigraphy in the assessment of duodenogastric reflux. *British journal of surgery*, 1986. **73**(4): p. 292-294.
42. Stein, H., et al., Clinical value of endoscopy and histology in the diagnosis of duodenogastric reflux disease. *Surgery*, 1992. **112**(4): p. 796-803; discussion 803-4.
43. Staff, M.C. Disease and Conditions Bile Reflux. 2015; Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/bile-reflux/basics/definition/con-20025548>.
44. Sifrim, D., Management of bile reflux. *Gastroenterology & hepatology*, 2013. **9**(3): p. 179.
45. Pounder, R. and D. Ng, The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 1994. **9**: p. 33-39.
46. UYGUN, A. and M. ARSLAN, Midenin Mukozal Lezyonları ve Takip Prensipleri. *Güncel Gastroenteroloji*, 2004. **8**(1): p. 12-20.
47. Cancer, I.A.f.R.o., Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, 1994. **61**: p. 218-221.
48. Hansson, L.-E., et al., Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology*, 1995. **109**(3): p. 885-888.
49. Huang, J.-Q., et al., Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*, 1998. **114**(6): p. 1169-1179.

50. Parsonnet, J., et al., Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 1991. **325**(16): p. 1127-1131.
51. Crowe, S.E. Association between Helicobacter pylori infection and duodenal ulcer. 2017 Aug 25, 2015; Available from: https://www.uptodate.com/contents/association-between-helicobacter-pylori-infection-and-duodenal-ulcer?source=search_result&search=H.%20PYLORI&selectedTitle=8~150.
52. Pandey, M. and M. Shukla, Helicobacter species are associated with possible increase in risk of hepatobiliary tract cancers. *Surgical oncology*, 2009. **18**(1): p. 51-56.
53. Stolzenberg-Solomon, R.Z., et al., Helicobacter pylori seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001. **93**(12): p. 937-941.
54. Crowe, S.E. Indications and diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. 2017 Mar 12, 2015; Available from: https://www.uptodate.com/contents/indications-and-diagnostic-tests-for-helicobacter-pylori-infection?source=search_result&search=H.%20PYLORI&selectedTitle=2~150.
55. Fidan, I. and S. Türet, Helicobacter pylori enfeksiyonunda patogenez ve tanı. *Enfeksiyon Dergisi*, 1999. **13**: p. 455-460.
56. İ, Ş., Helicobacter Pylori. *İç Hastalıkları Dergisi*, 2011. **18**(1): p. 13-26.
57. Correa, P., The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC scientific publications*, 2003(157): p. 301-310.
58. APPELMAN, H.D., Mesenchymal tumors of the gut: Historical perspectives, new approaches. new results, and does it make any difference? *Gastrointestinal pathology*, 1990: p. 220-246.
59. Morgan, D. Gastric intestinal metaplasia. 2017 May 19, 2016; Available from: https://www.uptodate.com/contents/gastric-intestinal-metaplasia?source=search_result&search=intestinal%20metaplasia&selectedTitle=1~42.
60. Capelle, L.G., et al., The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointestinal endoscopy*, 2010. **71**(7): p. 1150-1158.
61. Correa, P., M.B. Piazuelo, and K.T. Wilson, Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *The American journal of gastroenterology*, 2010. **105**(3): p. 493.
62. de Vries, A.C., et al., The use of clinical, histologic, and serologic parameters to predict the intragastric extent of intestinal metaplasia: a recommendation for routine practice. *Gastrointestinal endoscopy*, 2009. **70**(1): p. 18-25.
63. Filipe, M.I., et al., Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *International journal of cancer*, 1994. **57**(3): p. 324-329.

64. Den Hoed, C., et al., The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer. *European Journal of Cancer*, 2011. **47**(8): p. 1211-1218.
65. Fennerty, M.B., et al., Gastric intestinal metaplasia in ethnic groups in the southwestern United States. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 1992. **1**(4): p. 293-296.
66. Sipponen, P. and K. Kimura, Intestinal metaplasia, atrophic gastritis and stomach cancer: trends over time. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 1994. **6**: p. S79-83.
67. Song, H., et al., Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ*, 2015. **351**: p. h3867.
68. Correa, P., et al., Antioxidant micronutrients and gastric cancer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 1998. **12**(s1): p. 73-82.
69. Polk, D.B. and R.M. Peek, *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nature Reviews Cancer*, 2010. **10**(6): p. 403-414.
70. Kneller, R.W., et al., Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *Journal of the National Cancer Institute*, 1992. **84**(16): p. 1261-1266.
71. Leung, W., et al., Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*, 2004. **53**(9): p. 1244-1249.
72. G, S., G. RD, and B. MO, Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc*, 1990. **36**(5): p. 544.
73. Dinis-Ribeiro, M., 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 (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*, 2012. **44**(01): p. 74-94.
74. González, C.A., et al., Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *International journal of cancer*, 2013. **133**(5): p. 1023-1032.
75. Correa, P., et al., A model for gastric cancer epidemiology. *The Lancet*, 1975. **306**(7924): p. 58-60.
76. Correa, P., et al., Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Research*, 1990. **50**(15): p. 4737-4740.
77. De Vries, A.C., et al., Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*, 2008. **134**(4): p. 945-952.
78. González, C.A., et al., Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: A long- term follow- up in a high- risk area in Spain. *International journal of cancer*, 2010. **127**(11): p. 2654-2660.

79. Mera, R., et al., Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 2005. **54**(11): p. 1536-1540.
80. Ohata, H., et al., Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *International journal of cancer*, 2004. **109**(1): p. 138-143.
81. Cassaro, M., et al., Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *The American journal of gastroenterology*, 2000. **95**(6): p. 1431-1438.
82. Bereiter, H., E. Gautier, and A. Huggler, Infected prosthesis of large joints. *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*, 1990. **47**(7): p. 606-611.
83. Pimanov, S.I., et al., *Helicobacter pylori* eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal ulcer. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2008. **23**(11): p. 1666-1671.
84. Rokkas, T., et al., The Long- term Impact of *Helicobacter pylori* Eradication on Gastric Histology: a Systematic Review and Meta- analysis. *Helicobacter*, 2007. **12**(s2): p. 32-38.
85. Shichijo, S., et al., Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointestinal endoscopy*, 2016. **84**(4): p. 618-624.
86. Fukase, K., 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): p. 392-397.
87. Kapadia, C.R., Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *Journal of clinical gastroenterology*, 2003. **36**(5): p. S29-S36.
88. Vaezi, M. and J. Richter, Importance of duodeno-gastro-esophageal reflux in the medical outpatient practice. *Hepato-gastroenterology*, 1998. **46**(25): p. 40-47.
89. Nehra, D., et al., Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut*, 1999. **44**(5): p. 598-602.
90. Johannesson, K.Å., E. Hammar, and C.S. von Holstein, Mucosal changes in the gastric remnant: long-term effects of bile reflux diversion and *Helicobacter pylori* infection. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2003. **15**(1): p. 35-40.
91. Sobala, G., et al., Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *Journal of clinical pathology*, 1993. **46**(3): p. 235-240.
92. Tersmette, A., et al., Carcinogenesis after remote peptic ulcer surgery: the long-term prognosis of partial gastrectomy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1995. **30**(sup212): p. 96-99.
93. O'connor, H., et al., *Campylobacter* like organisms and reflux gastritis. *Journal of clinical pathology*, 1986. **39**(5): p. 531-534.

94. Scalon, P., et al., Biochemical and histopathological aspects in duodenogastric reflux gastritis patients with or without prior cholecystectomy. *Acta gastroenterologica Belgica*, 1992. **56**(2): p. 215-218.
95. Tewari, S., L. Cerezo, and G. Price, The prevalence of *Campylobacter pylori* gastritis: a study of symptomatic nonulcer dyspepsia and bile gastritis. *Journal of clinical gastroenterology*, 1989. **11**(3): p. 271-277.
96. Warshaw, A.L., Bile gastritis without prior gastric surgery: contributing role of cholecystectomy. *The American Journal of Surgery*, 1979. **137**(4): p. 527-531.
97. Z, U. Hepsidin ve Demir Metabolizması. 2007; Available from: http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/6_IBK_01.pdf.
98. Sanyal, A.J., J.I. Hirsch, and E.W. Moore, Evidence that bile salts are important for iron absorption. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 1994. **266**(2): p. G318-G323.
99. Saboor, M., A. Zehra, and M. Khansa Qamar, Disorders associated with malabsorption of iron: A critical review. *Pakistan journal of medical sciences*, 2015. **31**(6): p. 1549.
100. Linder, L., C. Tamboue, and J.N. Clements, Drug-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Focus on Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Antagonists. *Journal of Pharmacy Practice*, 2016: p. 0897190016663092.
101. Presse, N., S. Perreault, and M.-J. Kergoat, Vitamin B12 deficiency induced by the use of gastric acid inhibitors: Calcium supplements as a potential effect modifier. *The journal of nutrition, health & aging*, 2016. **20**(5): p. 569-573.

EKLER**Ek 1. New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) konjestif kalp yetersizliği sınıflaması**

Sınıf I	Günlük olağan fiziksel aktivitelerinde kısıtlanma olmayan kap hastaları
Sınıf II	Fiziksel aktivitelerinde hafif kısıtlanma olan kalp hastaları (örn. yol yürümekle nefes darlığı olması)
Sınıf III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma olması, ev içinde yürümek gibi çok hafif aktivitelerle bile semptomların ortaya çıkması
Sınıf IV	İstirahatte bile nefes darlığı olması

Ek 2. GFR ye Göre Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri^{1,2}

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1.73m ²)
1	Böbrek hasarı ile birlikte normal veya artmış GFR	≥90
2	Böbrek hasarı ile birlikte hafif azalmış GFR	60-89
3a	Hafif-orta derece azalmış GFR	45-59
3b	Orta-Ciddi derece azalmış GFR	30-44
4	Ciddi derecede azalmış GFR	15-29
5	Böbrek Yetmezliği	<15

¹Ulusal Böbrek Vakfı, KDOQI, Kronik Böbrek Hastalığı Kılavuzlarından alınmıştır.

²Kronik Böbrek Hastalığı 3 ay veya daha fazla GFR'nin <60 ml/dk/1.73 m² veya böbrek hasarının varlığı olarak tanımlanır. Böbrek hasarı ya patolojik anormalliklerle veya kan, idrar testleri ile görüntüleme çalışmalarının işaret ettiği hasarlanma göstergeleri olarak tanımlanır.