



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI  
VE  
TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI  
İLE  
PEPTİK ÜLSER VE GASTRİT ARASINDAKİ  
İLİşKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Burcu GÜLBAĞCI**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2018**



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL SAğLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI  
VE  
TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI  
İLE  
PEPTİK ÜLSER VE GASTRİT ARASINDAKİ  
İLİŐKİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Burcu GÜLBAĞCI**

**Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Fettah SAMETOĞLU**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2018**

## TEŞEKKÜR

*Hastaneye başladığım ilk günden bu yana; hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, yurt dışında olduğu süre içerisinde dahi beni ve eğitimimi önemseyen, hekimliğin bir sanat olduğunu bize gösteren ve sabırla ustalık eden sevgili hocam Uzm Dr. Fettah SAMETOĞLU'na;*

*Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim değerli hocalarım başta Doç Dr. Füsün ERDENEN olmak üzere, Doç. Dr. Esmâ ALTUNOĞLU'na, Uzm. Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU'na, Uzm. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA'ya, Uzm. Dr. Hayri POLAT'a ve tüm iç hastalıkları kliniği uzman doktorlarına;*

*Hekimliği ve bilimsel çalışmalarındaki tecrübeleri ile hep örnek aldığım Doç. Dr. Elif SUYANI'ye ve çok sevgili rahmetli Uzm. Dr. Fuat AYDINLI'ya;*

*Hastanemize olan katkılarından dolayı hastane yöneticimiz Sayın Prof. Dr. Özgür YİĞİT'e;*

*Berber çalışmaktan büyük keyif aldığım ve tecrübeleri ile desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili kıdemlilerim Uzm. Dr. Ahmet SARICI'ya, Uzm. Dr. Ozan Cemal İÇAÇAN'a, Uzm. Dr. Duygu ŞAK'a, Uzm. Dr. Murat BAYRAK'a, Uzm Dr. Könil AHMEDOVA'ya; asistanlığın ve yoğun nöbetlerin tüm sıkıntılarını birlikte göğüslediğimiz sevgili eşkıdemlerim Uzm. Dr. Servet EMİR'e, Uzm. Dr. Betül BAL'a, Uzm. Dr. Yavuz KARAHAN'a, Uzm. Dr. Mustafa BÜYÜKÜNLÜER'e, Uzm Dr. Damla KÖKSALAN'a, Uzm. Dr. Uğur Alp YEŞİLOVA'ya, Uzm Dr. İdris BABAT'a, Uzm. Dr. Ahmet KADIOĞLU'na;*

*6. Dahiliye kliniğinde birlikte çalıştığım çok sevgili arkadaşlarım Dr. Esmâ Nur SAĞLAM'a, Dr. Banu Betül KOCAMAN'a, Dr. Ufuk Süleyman TANER'e ve özellikle tez sürecindeki desteklerinden dolayı Dr. Burçak KARA'ya ve tüm asistan arkadaşlarıma;*

*Berber çalıştığımız tüm hemşire arkadaşlarıma, sekreter, personel ve daha adlarını sayamadığım tüm mesai arkadaşlarıma;*

*Sadece bu süreçte değil her daim yanımda olan eşim Uzm. Dr. Abdullah GÜLBAĞCI'ya ve Canım Kızım'a, her zaman her koşulda yanımda olan sevgili aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.*

*Dr. Burcu GÜLBAĞCI / İstanbul 2018*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vii
SUMMARY .....	ix
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. GASTRİT .....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe .....	3
2.1.2. Değerlendirme ve Evreleme.....	4
2.1.3. Sınıflandırma.....	5
2.1.4. Akut Gastrit.....	6
2.1.4.1. Akut <i>Helicobacter Pylori</i> Gastriti .....	6
2.1.5. Kronik Atrofik Gastrit.....	9
2.1.5.1. Tip A Kronik Gastrit (Otoimmün Gastrit) .....	10
2.1.5.2. Tip B Kronik Gastrit ( <i>Helicobacter Pylori</i> Gastriti) .....	10
2.1.6. Diğer Nadir Görülen Gastrit Tipleri.....	11
2.1.6.1. Lenfositik Gastrit.....	11
2.1.6.2. Eozinofilik Gastrit .....	12
2.1.6.3. Crohn Hastalığı ile İlişkili Gastrit .....	12
2.1.6.4. Granümatöz Gastritler .....	12
2.1.6.5. İzole Granümatöz Gastrit (İGG).....	13

2.1.6.6. Kollagenöz gastrit.....	13
2.1.7. Gastropatiler.....	14
2.1.7.1. Kimyasal/Reaktif Gastropati .....	14
2.1.7.2. İskemik Gastropati .....	14
2.2. PEPTİK ÜLSER.....	15
2.2.1. Tanımlama.....	15
2.2.2. Ülser Etyolojindeki Faktörler.....	15
2.2.2.1. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu.....	15
2.2.2.2. Non Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar .....	16
2.2.2.3. <i>Helicobacter Pylori</i> ve Non Steroidal Anti İnflamatuar İlaçlar Dışındaki Patogenetik Faktörler.....	16
2.2.3. Yerleşim Yerine Göre Ülserler .....	19
2.2.3.1. Duodenal Ülserler.....	19
2.2.3.2. Gastrik Ülserler .....	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>20</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>22</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>29</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>32</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>33</b>

## KISALTMALAR

<b>AIDS</b>	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
<b>BH</b>	: Behçet Hastalığı
<b>CMV</b>	: Cytomegalovirus
<b>COX</b>	: Cyclooxygenase
<b>CVID</b>	: Common Variable Immun Deficiency Syndrome
<b>DÜ</b>	: Duodenal Ülser
<b>EBV</b>	: Epstein Barr Virus
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>GÖRH</b>	: Gastroözofagial Reflü Hastalığı
<b>HAI</b>	: Histolojik Aktivite İndeksi
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus
<b>Ig A</b>	: Immunglobulin A
<b>İGG</b>	: İzole Granülomatöz Gastrit
<b>MAC</b>	: Mycobacterium Avium Complex
<b>MALT</b>	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
<b>MLO</b>	: Monosit-Lenfosit Oranı
<b>MPV</b>	: Mean Platelet Volume
<b>NLR</b>	: Neutrophil-Lymphocyte Ratio
<b>NLO</b>	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
<b>OLGA</b>	: Operative Link on Gastric Assessment
<b>OLGIM</b>	: Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment
<b>PCT</b>	: Platecrit
<b>PLR</b>	: Platelet-Lymphocyte Ratio
<b>PÜH</b>	: Peptik Ülser Hastalığı
<b>RAS</b>	: Rekürren Aftöz Ülser
<b>SPEM</b>	: Spasmolytic Polypeptide Expressing Metaplasia
<b>TLO</b>	: Trombosit-Lenfosit Oranı

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. OLGA evreleme sistemi .....	4
Tablo 2. Gastrit ve gastropatinin etyolojik sınıflaması .....	6
Tablo 3. <i>H. Pylori</i> ve NSAİİ'lar ile ilişkili olmayan PÜH nedenleri .....	18
Tablo 4. Hasta gruplarının genel özellikleri .....	23
Tablo 5. Hasta gruplarının tam kan sayımı özellikleri.....	25
Tablo 6. Hasta gruplarının nötrofil lenfosit oranına göre ( $\leq 1,7$ ve $> 1,7$ ) karşılaştırılması.....	26
Tablo 7. Hasta gruplarının nötrofil lenfosit oranına göre ( $\leq 2$ ve $> 2$ ) karşılaştırılması.....	26
Tablo 8. Hasta gruplarının nötrofil lenfosit oranına göre ( $\leq 3$ ve $> 3$ ) karşılaştırılması.....	27
Tablo 9. Hasta gruplarının nötrofil lenfosit oranına göre ( $\leq 4$ ve $> 4$ ) karşılaştırılması.....	27
Tablo 10. Hasta gruplarının trombosit lenfosit oranına ( $<106$ ve $\geq 106$ ) göre karşılaştırılması.....	28
Tablo 11. Nötrofil lenfosit oranı ( $\leq 1,7$ ve $>1,7$ ) ile <i>H. Pylori</i> varlığının karşılaştırılması.....	28

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Biyopsi alma protokolü ..... 5





## ÖZET

**Amaç:** Dispepsi, klinik pratikte çok sık karşılaşılan, hasta yaklaşımı ve yönetimi açısından kafa karıştırıcı bir yakınmadır. Dispeptik yakınmalarla ortaya çıkan en önemli klinik tanılar gastroduodenit, peptik ülser hastalığı ve mide-özofagus kanserleri olduğundan, tanıda endoskopik değerlendirme yöntemi sıklıkla tercih edilmektedir.

Maligniteler başta olmak üzere kronik sistemik hastalıkların alevlenmesi ve progresyonunu göstermede NLO (nötrofil-lenfosit oranı)'nın önemli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Üst GİS endoskopisinin hastalar açısından zor bir işlem olması, çok sık istendiği için zaman ve iş gücü kaybına sebep olabildiği için, gastrit ve peptik ülser tanısında yardımcı olacak yeni bir belirteç olarak NLO ve TLO (trombosit-lenfosit oranı) yararlı olabilir. Biz de çalışmamızda NLO ve TLO'nun, endoskopisinde gastrit ve peptik ülser saptanan hastalarda nasıl değiştiğini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya Ocak 2016 ile Eylül 2017 tarihleri arasında hastanemiz iç hastalıkları kliniğine başvuran toplam 906 hasta alındı. Gastrointestinal kanama nedeni ile üst GİS endoskopisi yapılanlar, tam kan sayımında değişikliğe neden olan aktif enfeksiyonu, ilaç kullanımı, malignite, kollagen bağ dokusu hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği ve kronik karaciğer hastalığı öyküsü olanlar, tam kan sayımının üzerinden bir aydan uzun süre geçmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, endoskopi ve biyopsi sonuçları, kullandığı ilaçlar, tam kan sayımı parametreleri hastanemiz poliklinik kayıtlarından elde edildi. Hastaların tam kan sayımındaki nötrofil ve lenfosit sayıları oranlanarak NLO; trombosit ve lenfosit sayıları oranlanarak TLO değerleri hesaplandı.

**Bulgular:** Endoskopi sonuçlarına göre 311 (%34,3) gastrit, 288 (%31,8) peptik ülser ve 307 (%33,9) normal bulgular saptanan toplam 906 hasta alındı. Gastrit hastalarının 171'i (%55) erkek, 140'ı (%45) kadın; peptik ülser hastalarının 160'ı (%55,6) erkek, 128'i (%44,4) kadın ve endoskopisi normal hastaların 164'ü (%53,4) erkek, 143'ü (%46,6) kadın idi. Her üç gruptaki hastaların ortanca yaşı 50 yıl (min-maks; 18-82) idi. Gastritli hasta grubunda ortanca NLO 1,82 (min-maks; 0,54-8,35), ülserli grupta 1,9 (min-maks; 0,61-9,86) ve normal hasta grubunda ise 1,71 (min-maks;

0,56-12,89) olarak bulundu (**p=0,048**). Gastritli hasta grubunda ortanca TLO 107,8 (min-maks; 46,27-446,43), ülserli grupta 110,95 (min-maks; 44,03-340,65) ve normal grupta 106,02 (min-maks; 40,41-397,62) olarak bulundu (**p=0,422**). Hasta grupları arasında NLO açısından anlamlı bir fark elde edilirken, TLO için anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda gastrit ve peptik ülserli hastalar ile normal endoskopik bulguları olan hastaların NLO değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmış ancak bu farkın klinik pratikte kullanılabilir düzeyde olmadığı görülmüştür. Mide kanserli hastalarda NLO'nun prognostik önemi pek çok kez gösterilmiş olup mide kanserli hastaların da dahil edilerek daha kapsamlı bir çalışma yapılmasının pratiğe yönelik daha faydalı sonuçlar sağlayacağı kanaatine varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Nötrofil Lenfosit Oranı, Trombosit Lenfosit Oranı, Gastrit, Peptik Ülser, Endoskopi

## SUMMARY

**Aim:** Dyspepsia is a common symptom in daily clinical practice and is a usually confusing complaint in terms of patient management. Clinical conditions such as gastroduodenitis, peptic ulcer and gastroesophageal cancers are the main causes of dyspepsia which are usually revealed by upper gastrointestinal endoscopic studies.

In recent years, some studies have revealed the relation between neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and upper gastrointestinal system malignancies and chronic systemic disorders progression and flares. In our current retrospective study; we aimed to investigate the relationship between patients' NLR and PLR changes with gastritis, peptic ulcer disease already diagnosed with endoscopy.

**Materials and Methods:** A total of 906 patients who were admitted for medical examination and treatment to our teaching and research hospital internal medicine clinics between January 2016 and September 2017, were included in the study. Patients with upper gastrointestinal endoscopy due to gastrointestinal hemorrhage, active infection, drug use, malignancy, collagen connective tissue disease, end-stage renal disease and chronic liver disease were excluded. Patient's age, gender, endoscopy and biopsy results, medications and complete blood count parameters were obtained from their hospital records. For each patients blood NLR and PLR values were determined.

**Findings:** According to endoscopic results, a total of 906 patients with 311 (34,3%) gastritis, 288 (31,8%) peptic ulcer and 307 (33,9%) normal findings were included. Patient's of gastritis 171 (55%) were male and 140 (45%) female; patients's of peptic ulcer 160 (55,6%) were male, 128 (44,4%) were female also patient's of normal endoscopic findings 164 (53,4%) were male and 143 (46,6%) were female. The median age of the patients in all three groups was 50 years (min-max 18-82). Median NLR were 1,82 (min-max, 0,54-8,35) in the gastritis group; 1,9 (min-max, 0,61-9,86) in the ulcer group and 1,71 (min-max; 0,56-12,89) in normal group ( $p = 0.048$ ). Median PLR were 107,8 (min-max, 46,27-446,43) in the gastritis group; 110,95 (min-max 44,03-340,65) in the peptic ulcer group and 106,02 min-max 40,41-

397,62) in the normal group ( $p = 0.422$ ). No significant difference was found for PLR but there was a significant difference in NLR between patient's groups.

**Result:** In our study, a significant the NLR difference was found between gastritis and peptic ulcer patients and patients with normal endoscopy, but this difference was not at a level that could be used in clinical practice. In patients with gastric cancer, the prognostic value of NLR has been demonstrated in many studies and it has been concluded that a more comprehensive study involving patients with gastric cancer, would provide more practical results for practice.

**Keywords:** Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, Gastritis, Peptic Ulcer, Endoscopy

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dispepsi; epigastrik bölgede rahatsızlık hissi, yemekle ilgili veya ilgisiz ağrı, hazımsızlık, dolgunluk, şişkinlik, erken doyma, midede kazınma hissi, yanma, bulantı, geğirme gibi şikayetleri içeren bir semptomlar bütünüdür (1,2). Dispepsinin toplumdaki prevalansı %25-40 arasındadır (2). İç hastalıkları poliklinik başvurularının önemli bir bölümünü dispeptik yakınmalı hastalar oluşturmaktadır. Bu hastaların çok az bir kısmı (%5) hekime başvurmakta, buna rağmen kronik ve tekrarlayan dispeptik şikayetler ciddi bir maliyet ve iş gücü kaybına yol açmaktadır (2,3).

Dispepsi sebepleri, fonksiyonel (%60) ve organik (%40) olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Organik sebepler arasında üst gastrointestinal sisteme (GİS) ait hastalıklardan gastroözofagial reflü hastalığı (GÖRH), gastroduodenitler, peptik ülser hastalığı (PÜH), hepatobiliyer bozukluklar; ilaç kullanımı ve diyetel nedenler sayılabilir. Yine nadir ama atlanmaması gereken üst GİS malignitelerinde hastalar dispeptik yakınmalar ile başvurabilirler (2,3).

Dispeptik yakınması olan 3926 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastalar üst GİS endoskopi ile değerlendirilmiş ve 2,664'ünde (% 67,3) normal endoskopik bulgular; 1,202'sinde (% 30,6) gastroduodenit veya peptik ülser, 82'sinde (% 2,1) üst GİS malignitesi saptanmıştır (4). Önemli bir kısım hastanın endoskopisi normal iken, maligniteye sahip olan hastalar ile aynı yakınmalar ile başvuruyor olmaları, doğru ve erken tanı koymanın önemini göstermektedir.

Son yıllarda hastalıklara özgü birçok yeni biyolojik belirteçler tanımlanmış olmasına rağmen, bu belirteçlerin tayini zaman alıcı ve pahalıdır. Periferik kan hücreleri, vücutta gelişen inflamasyona yanıt olarak sayısal ve fonksiyonel değişikliklere uğrarlar (5). Bu değişikliklerden yola çıkarak çeşitli kanserlerde prognozu öngörmek amacı ile monosit-lenfosit oranı (MLO), nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve trombosit-lenfosit oranı (TLO) gibi bir dizi inflamatuvar biyolojik belirteçler araştırılmıştır. Yine trombositlerin aktivitesini ve agregasyon kapasitesini yansıtan ortalama trombosit hacminin (MPV) de inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (6). Bu belirteçler, periferik kan sayımından kolaylıkla elde edilebilir; ayrıca ucuz ve anlaşılabilir parametrelerdir.

Dispeptik yakınmaları olan hastaların çoğu endoskopik olarak normaldir. Ancak gastrit ve PÜH gibi tedavi edilebilir nedenlerin hastaların yaklaşık üçte birinde görülmesi ve malignite riskinin bulunması hastaların önemli bir kısmının endoskopik işlemlerle değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Bununla birlikte hastaların sayısal olarak çok olması, gereksiz iş gücü ve maliyet kaybına yol açmaktadır; dolayısıyla endoskopi için doğru hasta seçimi önem kazanmaktadır. Endoskopik işlemlere kıyasla periferik venöz kan alımı ile kan sayımı yapılması oldukça ucuz, kolay, pratik ve hastalar için daha az travmatize edici bir işlemdir. Pek çok malignite ve kronik hastalıkta inflamasyon göstergesi olarak etkinliği kanıtlanmış olan NLO ve TLO da tam kan sayımı değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Çalışmamızda hastaların hemogram parametrelerinden elde edilen NLO ve TLO değerlerinin endoskopik olarak saptanan gastrit ve peptik ülser ile ilişkili olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. GASTRİT

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Gastrit, mide mukozasının inflamasyonu olarak tanımlanır. Gastrit terimi pratik kullanımda mukozal hasar olarak kullanılsa da, endojen ve eksojen iritanlara bağlı epitelyal hasar ve rejenerasyonun patolojik karşılığı gastropati olarak tanımlanır (7).

Gastrit tanımı 1800'lü yıllardan beri kullanılmaktadır ve ilk kez otopsi materyallerinde tanımlanmıştır. Sınıflama ise ilk kez 1947 yılında yapılmış olup, akut ve kronik gastrit olmak üzere iki ana alt gruba ayrılmıştır. Daha sonra kronik gastrit, yüzeysel ve atrofik olarak iki alt başlıkta değerlendirilmiştir (7). 1983 yılında Marshall ve Warren tarafından *Helicobacter Pylori*'nin (İlk tanımlandığında *Campylobacter Pylori* olarak isimlendirilmiştir.) keşfi sonrasında, yeni bir sınıflama ihtiyacı oluşmuştur (8,9). Bu amaçla 1990 yılında Avustralya Sydney'de bir grup gastropatolog tarafından topografik, morfolojik ve etyolojik kriterler esas alınarak Sydney Klasifikasyonu hazırlanmıştır. Bu sınıflama pek çok ülkede kabul görmüş, aynı zamanda gastritlerin klinik, endoskopik ve morfolojik ilişkileri konusunda kolaylık sağlamıştır. Daha sonra 1994 yılında, Texas Houston'da tekrar gözden geçirilmiş; genel prensipler korunarak histopatolojik görüntülerin standardizasyonu amacıyla görsel-analog skalalar hazırlanmıştır (10). Yapılan bu çalışmaya rağmen; atrofi derecelendirmesindeki çelişkiler sebebi ile 2002 yılında, Sydney sınıflamasını yapan ekip metaplastik ve non-metaplastik atrofi terimlerinin kullanılmasını önermiştir (7,8,11). Ancak takipte gastrik mukozadaki atrofinin derecesi ile kanser riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlenince; risk belirleme, tedavi ve takipte bu ayrımın yetersiz olduğu görülmüştür. Bir grup gastroenterolog ve patolog, hepatit evrelemesi ve terminolojisinden esinlenerek Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA), atrofi için gelişmiş bir histolojik evreleme sistemi geliştirmişlerdir. OLGA sisteminde, Sydney Sistemi tarafından tanımlanan gastrik biyopsi örnekleme protokolü ve Geliştirilmiş Sydney Sistemi tarafından önerilen görsel-analog sistemi kullanılmaktadır (11,12). Atrofik gastrit gibi bir diğer prekanseröz lezyon olan intestinal metaplazi için de OLGA sistemindeki atrofi evrelemesi uyarlanarak,

Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM) geliştirilmiş; bu sistem ile erken teşhis ve prognostik iyileşmenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. OLGIM sisteminde de OLGA sistemindeki skorlama ve evreleme özellikleri kullanılmaktadır (13,14).

### 2.1.2. Değerlendirme ve Evreleme

Gastrit düşünülen bir hastayı değerlendirirken fizik muayene, serolojik testler (pepsinojenler, olası enfeksiyöz ajanlara bağlı antikorlar ve/veya otoantikorların varlığı), endoskopik değerlendirme ve histolojik olarak atrofik/non atrofik gastrit ayrımı yapılmalıdır (12). Atrofi zemininde (İntestinal metaplazi eşlik edebilir/etmeyebilir.) gastrik kanser gelişebileceğinden OLGA sisteminde atrofi düzeyi derecelendirilmiş ve midenin topografik özellikleri de esas alınarak evreleme yapılmıştır (11,12). Kanser riski evre 0 hastalarda en düşük, evre IV hastalarda en yüksektir (Tablo 1).

**Tablo 1. OLGA evreleme sistemi**

ATROFİ SKORU Skor 0: atrofi yok Skor 1:%1-30 atrofik gland Skor 2:%31-60 atrofik gland Skor 3:>%60 atrofik gland	CORPUS			
	Atrofi yok (skor 0)	Hafif atrofi (skor 1)	İlmlı atrofi (skor 2)	Şiddetli atrofi (skor 3)
<b>A</b> <b>N</b> <b>T</b> <b>R</b> <b>U</b> <b>M</b> Atrofi yok (Skor 0) Hafif atrofi (Skor 1) İlmlı atrofi (Skor 2) Şiddetli atrofi (Skor 3)	<b>EVRE 0</b>	<b>EVRE I</b>	<b>EVRE II</b>	<b>EVRE II</b>
	<b>EVRE I</b>	<b>EVRE I</b>	<b>EVRE II</b>	<b>EVRE III</b>
	<b>EVRE II</b>	<b>EVRE II</b>	<b>EVRE III</b>	<b>EVRE IV</b>
	<b>EVRE III</b>	<b>EVRE III</b>	<b>EVRE IV</b>	<b>EVRE IV</b>

Gastritin, endoskopik ve histolojik bulgular ile birlikte uyumlu bir şekilde değerlendirilebilmesi için biyopsi alım protokolü Sydney Sisteminde standardize edilmiştir. Genel kabul gören bu protokole göre, olası lezyonlardan alınan biyopsilere ek olarak, büyük ve küçük kurvaturdan olmak üzere iki adet antrumdan, bir adet incisura angularisten ve iki adet corpustaki oksintik mukozadan biyopsiler alınmalıdır.



Antrum biyopsileri pilora 2-3 cm, korpus biyopsileri de kardiaya 8 cm uzaklıktan alınmalı; antrum ve incisura angularis numuneleri aynı yerde, korpustan alınan numuneler ise ayrı olarak muhafaza edilmelidir (Şekil 1) (12,15,16).



**Şekil 1. Biyopsi alma protokolü**

Histolojik olarak değerlendirilen biyopsi materyalleri endoskopik protokole uygun olarak numaralandırılmış şekilde her biri ayrı ayrı raporlanmalıdır. Klinik bilgilendirme (hastanın yakınmaları, kullandığı ilaçlar, vb.), endoskopi endikasyonu ve endoskopik veriler raporda belirtilmelidir. Her bir biyopsi örneği için, inflamatuvar aktivite, infiltre eden hücre kompozisyonu, atrofi durumu, *H. Pylori* (*Helicobacter Pylori*) varlığı (pozitif/negatif), var olan ek histolojik bulgular, prekanseröz lezyonlar ayrı ayrı tanımlanmalıdır. Sonuç olarak değerlendirmede, gastritin temel fenotipi, evresi ve etyolojik hipotez yer almalıdır (12,17,18).

### **2.1.3. Sınıflandırma**

Gastrit sınıflandırmasında evrensel bir sistem bulunmamaktadır. Morfolojik, topografik ve etyolojik olarak sınıflamak mümkündür. Morfolojik olarak gastritler; akut, kronik ve özel formlar olarak ayrılır. Topografik olarak antral, fundik ve antrum ile fundusun beraber tutulduğu pangastrit olmak üzere sınıflandırılır. Etiyolojiye göre ise *H. Pylori* ilişkili ve *H. Pylori* ilişkisiz (kimyasal /reaktive gastrit/gastropati, otoimmün gastrit, Crohn hastalığı ile ilişkili gastrit, granulomatöz gastrit, ex-*H. Pylori* gastriti, *Helicobacter Heilmanii* gastriti ve diğer gastritler) olarak sınıflandırılır (8,12).

Gastropati ve gastrit terimleri sıklıkla birbiri yerine kullanılmakta ancak farklı iki durum olduğundan tablo 2'deki gibi sınıflamak mümkündür (19).

**Tablo 2. Gastrit ve gastropatinin etyolojik sınıflaması**

<p><b>I. Akut gastritler</b></p> <p>A. Akut <i>H. Pylori</i> infeksiyonu</p> <p>B. Diğer akut infeksiyöz gastritler</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Bakteriyel (<i>H. Pylori</i> dışı)</li><li>2. <i>H. heilmannii</i></li><li>3. Flegmonöz</li><li>4. Mikobakteriyel</li><li>5. Sifilitik</li><li>6. Viral</li><li>7. Parazitik</li><li>8. Fungal</li></ol> <p><b>II. Kronik atrofik gastritler</b></p> <p>A. Tip A: Otoimmün, korpus-predominant gastrit</p> <p>B. Tip B: <i>H. Pylori</i> ilişkili, antrum-predominant gastrit</p> <p><b>III. Nadir görülen diğer gastritler</b></p> <p>A. Lenfositik gastrit</p> <p>B. Eozinofilik gastrit</p> <p>C. Crohn hastalığı ilişkili gastrit</p> <p>D. Granülatöz gastritler</p> <p>E. Kollajenöz gastrit</p>	<p><b>I. Gastropatiler</b></p> <p>A.Reaktif/Kimyasal gastropati</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.Safra reflüsü</li><li>2. Alkol</li><li>3.NSAİİ'lar</li><li>4. Demir bileşikleri</li><li>5.Diğerleri (Örn: alendronat, sodyum fosfat vb.)</li></ol> <p>B. Vasküler gastropati</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.Portal hipertansif (konjestif) gastropati</li><li>2. Gastrik antral vasküler ektazi</li></ol> <p>C.İskemik gastropati</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.Travma</li><li>2.Yanıklar</li><li>3.Sepsis</li><li>4.Hipovolemi</li><li>5.Kokain</li></ol>
---	---

#### 2.1.4. Akut Gastrit

Yeni gelişmiş mukozal hasar ve mukozal tamir mekanizmalarının yetersizliği sonucu oluşur. Mukozada hiperemi, ödem, hemoraji ve eroziv değişiklikler izlenir. İnflamatuar değişiklikler belirgin değildir; hafif nötrofil infiltrasyonu izlenebilir (7,20). Etiyolojideki en önemli ajan *H. Pylori*'dir.

##### 2.1.4.1. Akut *Helicobacter Pylori* Gastriti

*Helicobacter Pylori*, selektif olarak mide epitelinde kolonize olan, gram negatif bakteriyel bir patojen olup, gastritin en sık sebebidir (7,21). Dünya nüfusunun % 50'si *H. Pylori* ile enfektedir (22). Bu oran gelişmekte olan ülkelerde % 70 iken ülkemizde % 59-% 82 arasında değişmektedir (23). Tanıda altın standart histolojik olarak (Giemsa, toluidin mavisi, vb. boyanır.) gastrik mukozal yüzeydeki mukus tabakasında

bakterinin gösterilmesidir (12). *H. Pylori* enfeksiyonu; gastrit, peptik ülser, gastrik karsinom ve MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) lenfoma için major risk faktörüdür (24).

Akut gastrit evresi genellikle subklinikdir ve çocukluk çağında geçirilir. Mikroorganizmalar oral yolla alındıktan sonra mukus tabakasını geçerek yüzey epiteline ulaşır ve burada çoğalmaya başlar (25). Bu evrede antrum ve korpus eşit oranda etkilenir. Değişik derecelerde akut (aktif) nötrofilik bir inflamasyon ile ona eşik eden basit bir kronik (yüzeyel) mononükleer inflamatuvar yanıt gelişir. Epitel hücrelerinde inflamasyona yanıt olarak münazın azalır, epitelde dökülme ve rejeneratif değişiklikler görülür. Foveolar ve yüzey epitelinde polimorf hücre infiltrasyonu ve lamina propria da ödem göze çarpar (25,26). Akut inflamasyon dönemi kısa sürer; özellikle çocukluk döneminde organizmalar spontan temizlenir, polimorf hücre infiltrasyonu kaybolur ve mukoza normale döner. Bununla birlikte, çoğunlukla konakçı bağışık yanıt enfeksiyonu ortadan kaldıramaz ve 3-4 hafta içinde histolojik tabloya kronik inflamatuvar hücreler (lenfosit ve plazma hücreleri) hakim olur; ve aşamalı bir birikim devam eder. Sonuç olarak, akut nötrofilik bir gastrit tablosu aktif bir kronik gastrite dönüşür (26).

#### **2.1.4.2. *Helicobacter Pylori* Dışı Enfeksiyöz Gastritler**

Akut gastrit etyolojisinde, *H. Pylori* en sık rastlanan enfeksiyöz ajan olsa da, diğer ajanlar da etyolojinde yer alırlar. Viral patojenlerden *Sitomegalovirüs (CMV)*, *Herpes simplex virüs (HSV)*, *Varisella zoster virüs (VZV)*, *Epstein barr virüs (EBV)*; bakteriyel patojenlerden *Streptococcus*, *Staf. Aureus*, *Escherichia Coli*, *Clostridium Perfringens*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Treponema Pallidum* (Sfiliz), *Mycobacterium Tuberculosis*, *Actinomyces*; fungal (*Candida*) ve paraziter *Cryptosporidiosis*, *Strongyloides Stercoralis*, *Anisakiasis* gibi ajanlar akut gastrite sebep olabilirler. Enfeksiyöz gastritler özellikle immun süpresif durumlarda; malignite öyküsü, kemoterapi alan, steroid kullanımı, AIDS, transplantasyon öyküsü olan hastalarda görülür (8,20).

*Herpes Simplex Virüs/Varicella Zoster Virüs* gastriti, özellikle immunsüpresif hastalarda nadir görülen enfeksiyöz bir gastrittir. Mukozada 'kaldırım taşı görünümü'ne yol açan multipl ülserler, ülsere plaklar veya yüzeyel lineer ülserler

görülebilmektedir. Tipik biyopsi bulgusu epitel hücrelerinin çekirdeklerinde ‘buzlu cam görünümü’ ve eozinofilik intranükleer inklüzyonlardır (20).

*Sitomegalovirüs* gastriti nadiren de olsa immünsüpresif olmayan hastalarda da görülebilir. Özellikle immünsüpresif hastalarda hayatı tehdit edici olabilir. Biyopsi örneklerinde miks inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve endotel, stromal ve epitelyal hücrelerde karakteristik ‘baykuş gözü’ intranükleer inklüzyonlar izlenir (20,27)

Akut süperatif (flegmonöz) ve amfizematöz gastrit submukoza ve muscularis propria’nın bakteriyel enfeksiyonudur. Amfizematöz gastrit; yoğun alkol tüketimi, üst solunum yolu enfeksiyonları, peritoneal-juguler venöz şant varlığı ve immünsüpresyon durumları ile ilişkilidir. Mortalite yüksektir ve tanıdaki gecikme nekrotizan gastrite neden olabilir. Tedavide geniş spektrumlu antibiyotikler ve gastrik rezeksiyon kombinasyonu tercih edilmelidir. Amfizematöz gastrit; *C. Perfringens*, *E. Coli*, *Streptococcus*, *Enterobacter* ve *P. Aeruginosa* gibi gaz yapıcı ajanlarla oluşan nadir görülen bir enfeksiyöz gastrit türüdür. Karın duvarında gaz baloncuklarının gösterilmesi ile tanı koyulur. Batın içi cerrahi operasyon öyküsü, koroziv madde alımı, gastroenteritler ve gastrointestinal enfarkt predispozan faktörlerdir (20).

*Helicobacter Heilmanii* (*H. Heilmanii*) gastriti, son derece nadir bir gastrit türü olup, insidansı yaklaşık % 0,1dir. Bu bakteri tirbuşon benzeri görünümde olup, *H. Pylori*’den 2-3 kat daha uzundur. Bu morfolojik özelliklere dayanarak, gastrik biyopsi örneklerinde kolaylıkla tespit edilebilir ve *H. Pylori* den ayırt edilebilir. *H. Heilmanii* gastriti, *H Pylori* gastritine göre daha hafif seyirlidir ve intestinal metaplazi ya da atrofi çok az bir vakada görülmüştür. Sınırlı epidemiolojik veriler, *H. Heilmanii* gastriti için enfeksiyon kaynağı olarak evcil hayvanları (kedi, köpek, domuz) işaret etmektedir (8).

Gastrointestinal tüberküloz nadiren izole gastrit olarak karşımıza çıkabilir (%0,2-4). Sıklıkla pulmoner tüberküloz ile birlikte görülür. Tüberküloz için endemik bölgelerde ve şiddetli immünsüpresyon durumlarında üst GIS kanamalı olgularda, ülser veya eroziv lezyonlarda tespit edilebilir. Özellikle Edinsel Bağışıklık Sistemi Sendromu (AIDS) hastalarında *Mycobacterium Avium Complex* (MAC) tutulumuna bağlı dirençli kronik ülserler görülebilir. Histolojik karakteristik görünüm, lamina

propriada nonnekrotizan köpüksü histiyositlerden oluşan granülomlardır. Aside dirençli bakterilerin gösterilmesi ile tanı konulur (20,28).

Midede *Candida* kolonizasyonu immunsüpresif hastalarda sıklıkla görülür. Ayrıca alkolik hastalarda ve koroziv kimyasal alımı sonrasında da görülebilir. Mukozada multipl aftöz ya da lineer ülserasyonlar mevcuttur.

Fibrinopürülan materyalden periyodik asit shiff ya da gümüş boyama ile maya psödohipleri kolaylıkla gösterilebilir. Büyük ve derin ülserlerde *Candida* görülmesi beklenmez, böyle bir durumda malignite akla gelmelidir (20).

### **2.1.5. Kronik Atrofik Gastrit**

Kronik gastrit; aşamalı, ilerleyici ve ömür boyu süren bir inflamasyondur. Genellikle çocukluktan itibaren çeşitli derecelerde akut (aktif) nötrofilik bir inflamasyonun eşlik ettiği basit, kronik (yüzeyel) mononükleer hücre infiltrasyonu olarak başlar (26). İlerleyen süreçte tekrarlayan veya devam eden mukozal hasara sekonder olarak normal mukozal bezlerin kaybı ile karakterize olan atrofik gastrit gelişir (25,26). Atrofik gastritte mukozal bezler ve gastrin salgılayan G hücreleri kaybolur; yerini ince bağırsak ve/veya kolonda görülen epitel hücreleri (intestinal metaplazi), yeni immatür glandüler ve epitel hücreleri, pilorik tipte bezleri andıran epitel hücreleri (psödo-pilorik metaplazi) alır (26). Korpus atrofisi, hidroklorik asit ve intrinsik faktör salgılamında yetersizlikle sonuçlanır. Asitten yoksun ve atrofik midede B12 vitamini, demir, kalsiyum, magnezyum ve çinko gibi elementlerin emilimi; bazı ilaçların örn; dipiridamol, bazı demir preparatları, flukonazol/itrakonazol, ve atazanovir gibi antifungaller, tiroksinin absorpsiyonu bozulur ve oral flora midede kolonize olmaya başlar. Mikroorganizmalar, hipoklorhidrik ortamda asetaldehit ve nitrozaminler gibi sınıf 1 karsinojenleri üretmeye başlarlar. Mukozal koruyucu immunglobulin A (Ig A) salgısına rağmen uzun süre *H. Pylori*'nin antijenik etkisinin devam etmesi, primer B lenfositlerinin mukozada lenfoid foliküller oluşturmasına neden olur. Bu durum MALT lenfoma gelişimine zemin hazırlar (25). Kronik atrofik gastritler tip A ve tip B olmak üzere 2 alt tipe ayrılmaktadır.

### 2.1.5.1. Tip A Kronik Gastrit (Otoimmün Gastrit)

Tip A kronik gastrit (otoimmun gastrit), kronik mononükleer hücre infiltrasyonunun olduğu, korpusta şiddetli atrofiye bağlı aklorhidri gelişimine neden olan ve pariyetal hücrelerdeki H/K ATPaz pompasına ve/veya intrinsik faktöre karşı gelişen oto-antikörlerin eşlik ettiği bir gastrit tipidir (26). Çoğunlukla antrumda lokalize olan *H. Pylori* gastritinden farklı olarak otoimmun gastrit, parietal hücelere karşı inflamatuvar yanıt geliştiği için korpus ve fundusta yoğundur (29,30). Bununla birlikte otoimmün tip gastritin bağımsız bir gastrit tipi olabileceği gibi *H. Pylori* enfeksiyonuna sekonder duyarlı bazı kişilerde otoimmün reaksiyonların tetiklenmesi ile de oluşabileceği varsayılmaktadır (26,31). *H. Pylori* enfeksiyonu ve anti *H. Pylori* antikörlerine sahip hastaların % 20-30'unda anti-parietal hücre antikörlerinin bulunması, *H. Pylori* ve gastrik otoimmünite arasında bir bağlantı olduğunu desteklemektedir (16,32).

Otoimmün gastritte, kadın/erkek oranı 3:1 olup, genellikle ileri bir atrofi ve/veya mukozadaki displazi aşamasına kadar asemptomatiktir (29,33). Atrofiye sekonder hipoklorhidri, parietal hücre ve intrinsik faktöre karşı gelişen antikörler önemli elementlerin malorbsorbsiyonuna sebep olur ve klinik olarak demir eksikliği anemisi ve/veya vitamin B12 eksikliğine bağlı pernisiyöz anemi ile karakterize olabilir (29,34,35,36). Bu tip gastrit, otoimmün tiroid hastalıkları ve tip 1 diyabet gibi diğer otoimmün hastalıkları olan kişilerde daha sık görülmektedir (29,34,37,38).

İlerleyen süreçte, mukozanın parietal ve esas hücrelerinin, intestinal tip mukus içeren hücreleri ile yer değiştirmesiyle intestinal metaplazi veya parietal hücre kaybını takiben olgun esas hücrelerden diferansiye olan Spasmolitik Polipeptit Eksprese eden Metaplazi (SPEM) gelişebilir. Prekanseroz bu lezyonlar, intestinal tip gastrik kanser progresyonuyla ilişkilendirilmiştir (29,39,40).

### 2.1.5.2. Tip B Kronik Gastrit (*Helicobacter Pylori* Gastriti)

*Helicobacter Pylori* ilişkili gastrit, ilk antrumda ortaya çıkma eğilimindedir, bu yüzden antral-predominant gastrit (Tip B) olarak da adlandırılır. Esas olarak mononükleer inflamatuvar hücreler ve plazma hücrelerinden oluşan inflamatuvar yanıt mukozanın üst katmanlarını belirgin şekilde kaplar. *H. Pylori* suşunun sitotoksitesine bağlı olarak kronik gastrite aktif nötrofilik inflamatuvar yanıt eşlik edebilir. Suş ne

kadar sitotoksik ise, kronik gastrit daha aktif ve agresiftir (19,41). Kronik gastritin atrofiye ilerleme riski yıllık ortalama % 2-3 olduğu tahmin edilmektedir (42). Ayrıca, *H. Pylori* enfeksiyonuyla birlikte olan kronik gastritli hastaların yaklaşık % 50'sinde ömür boyu değişken derecelerde atrofik gastrit mevcuttur ve bu hastaların da yaklaşık % 5'inde atrofik gastrit ciddi ve ileri evrededir (26,43,44). *H. Pylori* gastritinin başlangıç şekli olan antral tutulumdan korpus ve fundusu (atrofik pangastrit, multifokal atrofik gastrit veya korpus baskın gastrit) da etkileyen formlara yavaş bir ilerleyişi beklenir. Bu proksimal (pilorokardiyal) yayılım ve atrofik gastritin kademeli olarak kötüleşmesi, mide mukozasında morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Özellikle antrumda atrofi gelişmesi ile G hücrelerinden gastrin sentezi ve salgılamasında, korpus atrofisi ile oksintik (pariyetal) bezlerden hidroklorik asit ve intrinsek faktör salgılamasında bozukluklar oluşur (26). Korpus atrofisinde oksintik bezlerin kaybedilmesiyle, atrofik gastritin korpus ve fundusa yayılımı ömür boyu kalıcı bir hipoaklorhidri ile sonuçlanır. Özellikle intestinal tip mide kanseri, hipoklorhidri/aklorhidri zemininde, antrumda ve korpusta ileri evre atrofi ve intestinal metaplazi sahalarında görülür (45).

#### **2.1.6. Diğer Nadir Görülen Gastrit Tipleri**

##### **2.1.6.1. Lenfositik Gastrit**

Lenfositik gastrit, kronik aktif gastrit tanısı alan hastaların %1,7-4,5'inde görülen nadir bir gastrit tipidir. Kadınlarda daha sık görülür. Semptomlar değişken olmakla birlikte hastaların üçte birinde iştahsızlık ve kilo kaybı görülebilir. Hastaların %20'sinde Menetrier benzeri gastropati ve protein kaybı görülebilir (20). Tanı için her 100 epitel hücresi için 25'ten fazla intraepitelyal lenfosit varlığı yeterli sayılmaktadır. Gastrik intraepitelyal lenfositoz varlığı Çölyak hastalığı, *H. Pylori* enfeksiyonu, Crohn hastalığı, sifiliz, hipertrofik gastropati, Menetrier hastalığı, *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* ve lenfoma gibi çeşitli durumlarla ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, Çölyak hastalığı ve *H. Pylori* enfeksiyonu, lenfositik gastritin başlıca nedenleri olup vakaların sırasıyla % 38'ini ve % 29'unu oluşturmaktadır. Ancak %20 vakada belirli bir etioloji saptanamamaktadır (20,46,47). Lenfositik gastritte, genellikle midenin tamamı tutulur ancak % 18 hastada korpusta, % 6 hastada antrumda sınırlı tutulum izlenebilir (20,48).

### 2.1.6.2. Eozinofilik Gastrit

Eozinofilik gastrit, mide mukozasında, bazen mide duvarının tüm katlarında yoğun eozinofil infiltrasyonu ile karakterize bir gastrittir. Mukozal tipte endoskopik olarak eozinofilik foldlar veya veziküller görülebilir. Eozinofilik gastrit, eozinofilik gastroenterit oluşumuna sekonder gelişebilir. Semptomların varlığı ve şiddeti, eozinofilik infiltrasyonun dağılımı ve şiddeti ile ilgilidir. Serozal tutulum genellikle eozinofilik asit gelişimi ile ilişkiliyken ince barsak hastalığının eşlik etmesi demir eksikliği anemisine ve protein kaybına neden olabilir. Periferik kanda eozinofili, karakteristik olmasına rağmen her zaman görülmeyebilir (20). Eozinofilik gastrit, özellikle pediatrik hastalarda inek sütü, soya proteini vb. gıda alerjileri, kollajen doku hastalıkları (skleroderma, polimiyozit vb.) ve parazitik enfeksiyonlar ile birlikte gelişebilir. Mide kanseri ve lenfoma, Crohn hastalığı, vaskülit (Churg-Strauss sendromu), ilaçlar (asetil salisilik asit) ve *H. Pylori* enfeksiyonu, eozinofilik gastritin ilişkili olduğu diğer nadir durumlardır (20,49).

### 2.1.6.3. Crohn Hastalığı ile İlişkili Gastrit

Klinik olarak belirgin mide tutulumu Crohn hastalarının sadece %2-7'sinde görülürken, son seriler hastaların % 34-83'ünde endoskopik ve mikroskopik bulguların varlığını göstermiştir (20,50). Endoskopik görünüm normal olabileceği gibi, nodüler veya kalınlaşmış kıvrımlar, aftöz veya lineer ülserler, nadiren duvar rijitliği de olabilir. Bazen, bambu kamışı benzeri görünüm olabilmektedir. Mikroskopik olarak, fokal inflamatuvar değişiklikler; lenfoid agregatlar ve plazma hücreleri, nötrofil ve/veya lenfositler tarafından epitel infiltrasyonu yaygındır. Sığ ülserler olabilir ancak, keskin, derin fissür benzeri erozyonlar, bambu kamışı görünüm ile ilişkilendirilmiştir. Dev hücreli veya dev hücreli olmayan gevşek mukozal granülomlar, alınan biyopsi materyaline ve yaşa bağlı olarak % 83'e varan sıklıkta görülebilir (20).

### 2.1.6.4. Granülomatöz Gastritler

Granülomlar midede nadiren, % 0.01-0.35 arasında değişen bir insidansla görülür. Çeşitli endoskopik paternler (mukozal nodüller ve polip, erozyon, ülserasyon ve gastrik duvar kalınlaşması gibi) histolojik olarak granülomatöz gastrit tanısı alır. Crohn hastalığı, en sık neden olup Batı toplumlarındaki serilerin yaklaşık yarısını



oluşturur. Mide sarkoidozu hastalığın seyri sırasında veya hastalığın başlangıç belirtisi olarak ortaya çıkabilir (20,51). Tüm granüloamatöz gastritli olguların % 1-21'ini sarkoidoz oluşturur (8). Bakteriyel, fungal ve parazitik enfeksiyonlar (*Taeniasis* ve *Criptococcus*) granüloamatöz gastrite neden olabilir (4).

#### **2.1.6.5. İzole Granüloamatöz Gastrit (İGG)**

İzole granüloamatöz gastrit, ayrı bir klinik-patolojik grup olarak tanımlanmış olup tanı için diğer olası etyolojik nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Sarkoidoz veya Crohn hastalığının henüz diğer belirti ve bulgular oluşmadan ilk ortaya çıkışı granüloamatöz gastrit olabileceğinden İGG kavramı, yeterli klinik bilgi ve takip eksikliğinden dolayı 'etyolojisi bilinmeyen granüloamatöz gastrit' olarak da adlandırılmıştır. Bilinen bir etyoloji olmadan midede granüloamların varlığı vakaların % 25'inde görülmektedir. Diğer nedenler arasında yabancı cisim granüloamları (gıda içinde alınan cisimler, dikiş materyali, ilaçlar) ve nadir görülen, granüloamatöz inflamasyona yol açan langerhans hücreli histiyositoz, kronik granüloamatöz hastalıklar, Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) hastalığı, Whipple hastalığı ve sistemik vaskülitler bulunmaktadır. Gastrik granüloamlar, adenokarsinom ve MALT lenfomalar ile birlikte, muhtemelen invaziv bir tümöre veya neoplastik antijene karşı inflamatuvar cevap olarak da görülebilir (52,53).

#### **2.1.6.6. Kollagenöz gastrit**

Kollagenöz gastrit, antrum veya korpus/fundusu ilgilendiren nadir bir gastrit türüdür. Mikroskopik olarak kronik yüzeysel gastrit; dağınık eozinofiller ve nadir nötrofiller, ve lamina propriada kalın kollajen bantlarının subepitelyal birikimi ile karakterizedir. İntraepitelyal lenfositoz da görülebilir. Kollajen bantlar tip III, IV ve VI kollajenden oluşur ve 15 ile 120µ arasında değişken kalınlıkta ve kesintilidir (20,49). Kollagenöz kolit benzeri, kılcal damarlarda tıkanıklık ve sıklıkla epitelyal ayrılmaya neden olur. Glandüler atrofi nadiren görülür ve bağırsak metaplazisi neredeyse daima yoktur. Mide mukozasının diffüz nodüler tutulumu karakteristiktir ancak bazı hastalarda endoskopik olarak diffüz mukozal eritem görülebilir. İki farklı klinik alt grup tanımlanmıştır. Panenterik patogenetik süreç; Çölyak hastalığı, kolajenöz sprue veya kolajenöz kolit ve çeşitli otoimmün hastalıklarla birliktedir ve genellikle orta yaş kadınlarda görülür. Pediatrik yaş grubunda intestinal tutulum ve

otoimmün hastalık birlikteliği görülmez; genellikle gastrointestinal kanama veya anemi ile prezente olur (49,54,55).

## **2.1.7. Gastropatiler**

### **2.1.7.1. Kimyasal/Reaktif Gastropati**

Kimyasal/ reaktif gastropati, endojen (safra asitleri, vb.) ya da eksojen (alkol, ilaçlar, vb.), gastrik mukoza için toksik olan maddelerle oluşan mukozal hasarlanma (gastropati) olup gastrit olarak da kabul edilmektedir (8,12,56). Özellikle gastrik operasyonlar sonrası safra reflüsüne sekonder görülmektedir (57). Histolojik olarak foveolalarda hiperplazi, lamina propriadaki düz kas hücrelerinde hipertrofi ve mukozal fibrozise ek olarak düşük grade kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve intestinal metaplazi görülebilir, atrofi beklenmez (8). Kimyasal gastropatiler genellikle asemptomatiktir, endoskopik olarak bazen kanamaya da yol açabilen multipl erozyon veya ülserler görülebilir, büyük ölçüde histolojik olarak tanımlanabilir (8,12).

### **2.1.7.2. İskemik Gastropati**

İskemik gastropati, mukozal ödem, hiperemi ve multipl peteşilerle karakterizedir. Akut gastrit/gastropatinin bu formu özellikle yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalarda görülür. Şok/hipotansiyon, vazokonstriktif ajanlara bağlı mukozal iskemi iskemik gastropati etyolojisinden sorumludur. Genellikle mide korpus ve fundusunda lokalizedir. Bununla birlikte etyolojide yoğun alkol kullanımı veya gastrotoksik ilaç (NSAİİ, steroid, aspirin vb.) kullanımı da yer almaktadır. Bu tip gastropatide mukozal hasar özellikle antrumda belirgindir. Mikroskopik olarak mukoza ödemli, hemorajik ve erodedir. Tipik olarak minimal inflamasyon mevcuttur. Bazı şiddetli vakalarda mukozal yüzey fibrinopürülan eksuda ile kaplıdır ve lamina propria eozinofilik hyalin ile infiltridir. Transmural nekroz ve derin ülserler nadiren görülebilir. Ülsero-hemorajik gastritler hayati kanamalara yol açabilir ve acil gastrektomi gerekebilir (20).

## 2.2. PEPTİK ÜLSER

### 2.2.1. Tanımlama

Peptik ülser, üst gastrointestinal mukozada, muskularis mukozayı aşan, (>5mm) uzunlukta derin doku kayıplarıdır. Mukozaya zarar veren ajanlar (asit, pepsin, safra asitleri, ilaçlar, bakteriler) ile mukozal savunma ve tamir mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu ülser gelişir. Peptik ülser sıklık sırasına göre bulbus, mide, özofagusun distal ucu, gastroenterostomi ameliyatlarından sonra anostomoz hattında ve postbulber segmentlerde yerleşebilir ve sıklıkla kronikleşme eğilimindedir (19,58). Mide asidi mukozal hasarda önemli rol oynamaktadır. Etyolojik olarak 3 ana başlıkta incelenebilir.

### 2.2.2. Ülser Etyolojindeki Faktörler

#### 2.2.2.1. *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonu

*Helicobacter Pylori*, peptik ülser hastalığının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Peptik ülser hastalığı, erişkin popülasyonun % 10'unda ömür boyu sürediden, dünya genelinde yaygın bir hastalıktır. *H. Pylori* enfeksiyonu PÜH gelişimi riskini 3-4 kat artırır ve *H. Pylori* ile enfekte olmuş kişiler yaşamları boyunca % 10-15 oranında PÜH geçirirler. Coğrafik ve sosyoekonomik faktörlere bağlı olarak gastrik ülser (GÜ) ve duodenal ülser (DÜ) hastalarının sırasıyla %90-100 ve %60-90'ında *H. Pylori* mevcuttur (41,59,60,61,62).

Gastrik ülserler, özellikle mide küçük kurvaturunda korpus-antrum mukoza geçişinde görülür. Duodenal ülserler ise genellikle gastrik aside maruz kalan bulbusta görülür. Batı ülkelerinde duodenal ülser mide ülserlerinden yaklaşık 4 kat daha yaygın görülürken; diğer popülasyonlarda mide ülseri daha yaygındır. Duodenal ülserler 20 ila 50 yaş arasında sık görülür, gastrik ülserler ise ağırlıklı olarak 40 yaşın üzerindeki kişilerde görülür (41,63).

*Helicobacter Pylori* varlığında ülser gelişimi, konakçı ve bakteriyel faktörlerden etkilenir. Ülser oluşumu, mukozal inflamasyonun en şiddetli olduğu bölümlerde gerçekleşir. Asit üretiminin azaldığı hastalarda, genellikle korpus ve antrum arasındaki gastrik geçiş zonunda ülser gelişerek gastrik ülser hastalığına neden

olur. Asit üretimi normal ya da yüksek olan hastalarda ise, mukozal inflamasyonun en şiddetli olduğu distal mide ve proksimal duodenumda ülser gelişerek juksta pilorik ve duodenal ülser hastalığına neden olur (41,63).

#### **2.2.2.2. Non Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar**

Düşük doz aspirin kullanımı da dahil olmak üzere en sık kullanılan ilaçlardır. Uzun süreli kullanımda ölümcül olabilen peptik ülser gelişimine neden olabilirler (64).

Non steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), özellikle risk faktörleri olan (>65 yaş), geçirilmiş peptik ülser hastalığı öyküsü, kardiovasküler hastalık öyküsü, antiagregan, kortikosteroid ve antikoagülanların birlikte kullanımının söz konusu olduğu hasta grubunda kullanılmakta ve peptik ülser gelişimine sebep olmaktadır. Kronik NSAİİ kullanan ancak risk faktörü taşımayan hastalarda ciddi yan etki riski % 0,4 iken, birden fazla risk faktörü taşıyan hastalarda % 9'a kadar yükselmektedir (64,65,66). Ülser oluşumu hem mide hem de duodenumda görülebilir ancak tipik olarak gastrik ülserler görülür.

Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar terapötik etkilerini, siklooksijenaz (COX) izoenzimleri üzerinden arasıdonik asitten prostoglandin sentezini inhibe ederek ortaya çıkarırlar. COX için iki farklı izoform vardır. COX-1; endotel hücreleri, gastrointestinal epitel ve trombositler dahil olmak üzere pek çok dokuda bulunur. Buna karşılık COX-2 belli dokularda bulunur ve inflamasyon durumlarında indüklenir. Bu ilaçların gastrointestinal toksisitesi COX-1 izoformunun inhibisyonu ile ilgilidir. Gastrointestinal sistemde COX-1'in inhibisyonu prostaglandin sentezini inhibe ederek; mukozal kan akımını, mukus ve bikarbonat salınımını bozar ve gastrik mukozadaki sitoprotektif etkilerin azalmasına yol açar (64,67). Dolayısıyla mukozanın hasara duyarlılığı artar. COX-2, gastrik lezyonların iyileşmesini stimüle eder; bu yüzden COX-2'nin inhibisyonu da ülser oluşumunda rol oynayabilir (67,68).

#### **2.2.2.3. *Helicobacter Pylori* ve Non Steroidal Anti İnflamatuar İlaçlar Dışındaki Patogenetik Faktörler**

Sigara içmenin PÜH patogenezinde rolü olduğu bilinmektedir. Sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre ülser görülme sıklığının artmadığı ancak sigaranın iyileşme hızını düşürdüğü, tedaviye yanıtı azalttığı ve perforasyon gibi ülsere bağlı

komplasyonları arttırdığı görülmüştür (69). Sigara içenlerde artmış ülser diyatezinden sorumlu mekanizma bilinmemektedir. Teoriler arasında gastrik boşalma hızının değişmesi, proksimal duodenumda bikarbonat üretiminde azalma olması, *H. Pylori* enfeksiyonu riskinde ve sigara kaynaklı zararlı mukozal serbest radikal oluşumunda artış olması sayılabilir (19).

Genetik yatkınlık ülser gelişiminde rol oynayabilir. Duodenal ülser hastalarının birinci derece akrabalarında ülser gelişme riski üç kat artmıştır. *H. Pylori* enfeksiyonunun temasta bulunanlarda potansiyel rolü büyük önem taşımaktadır. O kan grubu da peptik diyatez için genetik risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, *H. Pylori*, tercihen grup (O) antijenlerine bağlanmaktadır (19). Pediyatrik popülasyonda yapılan bir çalışmada farklı gen polimorfizmlerinin *H. Pylori* enfeksiyonuna duyarlılığın yanı sıra aynı tedaviye yanıtı da etkileyebileceğini göstermiştir (70).

Psikolojik stresin PÜH'e katkıda bulunduğu düşünülmektedir, ancak patogenezinde psikolojik faktörlerin rolünü inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar doğurmuştur. PÜH belirli kişilik özellikleri (nevrotik kişiler gibi) ile ilişkili olmasına rağmen, aynı özellikler, nonülser dispepsi ve diğer işlevsel ve organik bozuklukları olan bireylerde de mevcuttur (19,71).

Diyetin peptik hastalıklarda rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı yiyecek ve içecekler dispeptik yakınmalara yol açabilir, ancak çalışmalar ülser oluşumu ile spesifik bir diyet arasında ilişki olduğuna işaret etmemektedir (19).

Bazı kronik hastalıklar ile PÜH'ün kuvvetli bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bunlar:

- Sistemik mastositoz,
- Kronik pulmoner hastalık,
- Kronik böbrek yetmezliği,
- Siroz,
- Nefrolitiazis
- Alfa 1- antitripsin eksikliği.

Olası birliktelik gösteren hastalıklar ise şunlardır:

- Hiperparatiroidizm,
- Koroner arter hastalığı
- Polisitemia vera
- Kronik pankreatit.

Peptik ülser hastalığının patogenezinde birden fazla faktör rol oynamaktadır. En baskın nedenler *H. Pylori* enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımı olsa da diğer faktörlerin önemi gittikçe artmaktadır. (72). Peptik ülser hastalığının diğer daha az yaygın nedenleri Tablo 3'te gösterilmiştir (19).

**Tablo 3. *H. Pylori* ve NSAİİ'lar ile ilişkili olmayan PÜH nedenleri**

<b><i>H. Pylori</i> ve NSAİİ'lar ile ilişkili olmayan faktörler</b>	
<b>Enfeksiyon</b>	<i>CMV</i> <i>HSV</i> <i>H. Heilmanni</i>
<b>İlaç/Toksinler</b>	Bifosfonatlar Kemoteröpotik ajanlar Klopidogrel Kokain Glukokortikoidler (NSAİİ ile birlikte alındığında) Mikofenolat mofetil Potasyum klorid
<b>Diğerleri</b>	Myeloproliferatif hastalıklar (Bazofili varlığında) Duodenal obstrüksiyon (Örn: Annuler pankreas) İnfiltratif hastalıklar İskemi Radyoterapi Sarkoidoz Crohn hastalığı Hipersekretuar durumlar (Zollinger Ellison Sendromu)

### 2.2.3. Yerleşim Yerine Göre Ülserler

#### 2.2.3.1. Duodenal Ülserler

Duodenal ülserler, batı toplumlarında (% 6-15) oranında görülmekte, *H. Pylori*'nin eradikasyonu ile sıklığı azalmaktadır. Duodenal ülserler en sık (>%95) duodenum ilk kısmında görülür. Genellikle (1cm) çapındadırlar, nadiren 3-6cm'ye (dev ülser) ulaşabilirler. Sınırları keskin, tabanı sıklıkla çevresinde fibrozis olan eozinofilik nekroz alanından oluşur. Malign duodenal ülserler nadir görülür. *H. Pylori* ve NSAİİ ilişkili hasar, duodenal ülserlerin büyük çoğunluğunun nedenidir. Hastalarda birçok asit sekresyon anormallikleri tanımlanmıştır. Normal bireylerle karşılaştırıldığında, duodenal ülserli hastaların ortalama bazal ve noktürnal asit sekresyonu artmış olarak izlenmiştir (73).

#### 2.2.3.2. Gastrik Ülserler

Gastrik ülserin pik görülme yaşı 6. dekat olup duodenal lezyonlara göre daha geç yaşta oluşma eğilimindedir ve erkeklerde daha sık görülür. Gastrik ülserlerde malign olma olasılığı duodenal ülserlere göre daha fazladır. Benign ülserler sıklıkla antrum ile asit salgılayan mukoza bileşkesinin distalinde yerleşirler. *H. Pylori* ilişkili ülserler antral gastrit ile ilişkili iken NSAİİ kullanımına sekonder olanlarda kronik aktif gastrit izlenmez. Duodenal ülserlerde olduğu gibi *H. Pylori* ve NSAİİ ilişkili hasar, gastrik ülser oluşumunda en önemli iki faktördür. Gastrik ülser hastalarında bazal ve/veya uyarılmış gastrik asit miktarı, normal ve/veya azalmıştır. Minimal asit varlığında gelişen ülserlerde mukozal savunma faktörlerinde bozukluk ön plandadır (19,72).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak, Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Çeşitli yakınmalarla iç hastalıkları polikliniğine başvuran ve ileri tetkik amaçlı üst GİS endoskopisi ile değerlendirilen hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayanlar çalışmaya alınmıştır. Hastaların verileri hastanemizin otomasyon sistemi poliklinik geçmiş kayıtlarından alınmıştır. Hastalara endoskopi işlemi Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi endoskopi ünitesinde uygulanmış; yine işlem sırasında alınan biyopsi materyalleri Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji kliniğinde değerlendirilmiştir.

Çalışmaya Ocak 2016 ile Eylül 2017 tarihleri arasında hastanemiz iç hastalıkları kliniğine başvuran, dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 906 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

- 18 yaşından büyük olma
- Üst GİS endoskopisi öncesindeki bir ay içinde tam kan sayımı tayini yapılan hastalar
- Endoskopi işlemine ait patoloji sonucunun bulunması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

- Gastrointestinal kanama nedeni ile üst GİS endoskopisi yapılanlar
- Tam kan sayımında değişikliğe neden aktif enfeksiyon varlığı, ilaç kullanımı (steroidler, kemoterapotikler, vb.), malignite, kollagen bağ dokusu hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği ve kronik karaciğer hastalığı öyküsü olanlar
- Tam kan sayımının üzerinden bir aydan daha uzun süre geçmiş olan hastalar
- 18 yaşından küçük hastalar

Hastaların yaşı, cinsiyeti, endoskopi sonucu, patolojide *H. Pylori* varlığı ve kronik inflamasyon düzeyi, aspirin kullanımı, NSAİİ kullanımı ve diğer kullandığı



ilaçlar, tam kan sayımı parametreleri kaydedildi. Hastaların tam kan sayımındaki nötrofil ve lenfosit sayıları oranlanarak NLO; trombosit ve lenfosit sayıları oranlanarak TLO değerleri hesaplandı.

Verilerin istatistiksel analizi için, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 24.0 for Windows programı kullanıldı. Hasta gruplarının karakteristikleri için tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde ortanca (min-maks) ve oran değerleri kullanıldı. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U testi, nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında ise Fischer testi kullanılmıştır. P değerinde  $<0.05$  anlamlılık değeri olarak kullanıldı.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya, endoskopi sonuçlarına göre 311 (%34,3) gastrit, 288 (%31,8) peptik ülser ve 307 (%33,9) normal bulgular saptanan toplam 906 hasta alındı. Hastaların 495'i (%54,6) erkek, 411'i (%45,4) kadın idi. Gastrit saptanan hastaların 171'i (%55) erkek, 140'ı (%45) kadın; peptik ülser saptanan hastaların 160'ı (%55,6) erkek, 128'i (%44,4) kadın ve normal endoskopik bulgulara sahip hastaların 164'ü (%53,4) erkek, 143'ü (%46,6) kadın idi. Gruplar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,862$ ). Gastrit hastalarının ortanca yaşı 50 yıl (min-maks; 18-82), peptik ülser hastalarının ortanca yaşı 50 yıl (min-maks; 18-82) ve endoskopisi normal olan hastaların ortanca yaşı 51 yıl (min-maks; 18-82) idi. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,942$ ). Peptik ülser hastalarının 147'sinde (%51,4) midede, 129'unda (%45,1) duodenumda ve 10'unda (%3,5) hem mide hem de duodenumda lokalize ülseri mevcut idi. Gastrit hastalarının 52'sinde (%16,7) eşlik eden duodenit bulguları mevcut idi. Endoskopi sırasında alınan biyopsilerde gastrit hastalarının 206'sında (%66,2); ülser hastalarının 213'ünde (%74,5) *H. Pylori* pozitif olarak saptandı. *H. Pylori* pozitifliği açısından gastritli ve ülserli hasta grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlendi ( $p=0,028$ ). Biyopside saptanan inflamasyon düzeyi gastrit hastalarının 287'sinde (%93,2) hafif-orta düzeyde, 21'inde (%6,8) şiddetli iken; ülser hastalarının 261'inde (%91,6) hafif-orta düzeyde, 24'ünde (%8,4) şiddetli idi. Gastritli ve ülserli hasta grupları inflamasyon düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,461$ ). Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının genel özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

**Tablo 4. Hasta gruplarının genel özellikleri**

<b>Hasta Karakteristikleri</b>	<b>Gastrit</b>	<b>Peptik Ülser</b>	<b>Normal</b>	<b>P Değeri</b>
Hasta sayısı	n=311	n=288	n=307	
Ortanca yaş, yıl, (min-maks)	50(18-82)	50 (18-82)	51 (18-82)	0,942
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	171 (%55)	160(%55,6)	164 (%53,4)	0,862
Kadın	140 (%45)	128 (%44,4)	143 (%46,6)	
<i>H. Pylori</i> Varlığı, n (%)				
Pozitif	206 (%66,2)	213 (%74,5)		<b>0,028</b>
Negatif	105 (%33,8)	73 (%25,5)		
Kronik İnflamasyon Düzeyi, n (%)				
Hafif-Orta	287 (%93,2)	261 (%91,6)		0,461
Şiddetli	21 (%6,8)	24 (%8,4)		

Gastrit hastalarının ortanca total lökosit değeri  $7,010^9$  /L (min-maks;  $3,6110^9$  /L- $12,6210^9$  /L), ortanca hemoglobin değeri 13,7gr/dl (min-maks; 6,9gr/dl-18,2gr/dl), ortanca trombosit değeri  $24610^9$  /L (min-maks;  $11810^9$  /L- $47810^9$  /L), ortanca nötrofil değeri  $4,0710^9$  /L (min-maks;  $1,6210^9$  /L- $9,2410^9$  /L), ortanca lenfosit değeri  $2,2510^9$  /L (min-maks;  $0,5610^9$  /L- $4,6510^9$  /L), ortanca MPV değeri 10,4fL (min-maks; 7,4fL-14,4fL), ortanca platekrit değeri %0,25 (min-maks; %0,11-%0,48) olarak saptandı.

Ülser hastalarının ortanca total lökosit değeri  $7,2110^9$  /L (min-maks;  $2,8610^9$  /L- $14,0710^9$  /L), ortanca hemoglobin değeri 13,4gr/dl (min-maks; 5,9gr/dl-18 gr/dl), ortanca trombosit değeri  $24710^9$  /L (min-maks;  $11310^9$  /L- $47910^9$  /L), ortanca nötrofil değeri  $4,1810^9$  /L (min-maks;  $1,5210^9$  /L- $9,3410^9$  /L), ortanca lenfosit değeri  $2,1910^9$  /L (min-maks;  $0,7810^9$  /L- $5,9810^9$  /L), ortanca MPV değeri 10,4fL (min-maks; 7,8fL-13,1fL), ortanca platekrit değeri %0,26 (min-maks; %0,12-%0,45) olarak saptandı.

Endoskopisi normal olan hastaların ortanca total lökosit değeri  $7,010^9/L$  (min-maks;  $3,2910^9/L-13,7210^9/L$ ), ortanca hemoglobin değeri  $13,2\text{gr/dl}$  (min-maks;  $6,2\text{gr/dl}-17,9\text{gr/dl}$ ), ortanca trombosit değeri  $24410^9/L$  (min-maks;  $10710^9/L-45710^9/L$ ), ortanca nötrofil değeri  $3,8410^9/L$  (min-maks;  $1,5310^9/L-10,710^9/L$ ), ortanca lenfosit değeri  $2,2110^9/L$  (min-maks;  $0,810^9/L-5,3310^9/L$ ), ortanca MPV değeri  $10,4\text{fL}$  (min-maks;  $8,3\text{fL}-13,9\text{fL}$ ), ortanca platekrit değeri  $\%0,26$  ( $\%0,11-\%0,51$ ) olarak saptandı.

Gastritli hasta grubunda ortanca NLO  $1,82$  (min-maks;  $0,54-8,35$ ), ülserli grupta  $1,9$  (min-maks;  $0,61-9,86$ ) ve normal endoskopik bulgulara sahip hastaların ise  $1,71$  (min-maks;  $0,56-12,89$ ) olarak bulundu ( **$p=0,048$** ). Gruplar NLO için ikili olarak karşılaştırıldığında normal ve gastritli grup arasında  $p=0,084$ ; normal ve ülserli grupta  **$p=0,018$** ; gastritli ve ülserli grup arasında  $p=0,455$  saptandı.

Gastritli hasta grubunda ortanca TLO  $107,8$  (min-maks;  $46,27-446,43$ ), ülserli grupta  $110,95$  (min-maks;  $44,03-340,65$ ) ve normal endoskopik bulgulara sahip hastaların  $106,02$  (min-maks;  $40,41-397,62$ ) olarak bulundu ( $p=0,422$ ). Gruplar TLO için ikili olarak karşılaştırıldığında normal ve gastritli grup arasında  $p=0,993$ ; normal ve ülserli grupta  $p=0,260$ ; gastritli ve ülserli grup arasında  $p=0,246$  saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının hemogram verileri Tablo 5'te özetlenmiştir.

**Tablo 5. Hasta gruplarının tam kan sayımı özellikleri**

<b>Hemogram</b>	<b>Gastrit (n=311)</b>	<b>Peptik Ülser (n=288)</b>	<b>Normal (n=307)</b>	<b>P Değeri</b>
Total lökosit sayısı, 10 <sup>9</sup> /L ortanca (min-maks)	7,0 (3,61-12,62)	7,21 (2,86-14,07)	7,0 (3,29-13,72)	0,182
Hemoglobin, gr/dl ortanca (min-maks)	13,7 (6,9-18,2)	13,4 (5,9-18,0)	13,2 (6,2-17,9)	<b>0,002</b>
Trombosit, 10 <sup>9</sup> /L ortanca (min-maks)	246 (118-478)	247 (113-479)	244 (107-457)	0,697
Nötrofil, 10 <sup>9</sup> /L ortanca (min-maks)	4,07 (1,62-9,24)	4,18 (1,52-9,34)	3,84 (1,53-10,7)	<b>0,038</b>
Lenfosit, 10 <sup>9</sup> /L ortanca (min-maks)	2,25 (0,56-4,65)	2,19 (0,78-5,98)	2,21 (0,8-5,33)	0,857
MPV, fL ortanca (min-maks)	10,4 (7,4-14,4)	10,4 (7,8-13,1)	10,4 (8,3-13,9)	0,814
Platekrit, % ortanca (min-maks)	0,25 (0,11-0,48)	0,26 (0,12-0,45)	0,26 (0,11-0,51)	0,364
NLO (Nötrofil/Lenfosit oranı)	1,82 (0,54-8,35)	1,90 (0,61-9,86)	1,71 (0,56-12,89)	<b>0,048</b>
TLO (Trombosit/Lenfosit oranı)	107,8 (46,27-446,43)	110,95 (44,03-340,65)	106,02 (40,41-397,62)	0,422

Normal endoskopik bulgulara sahip olan hastaların NLO ortanca değeri olan 1,7 ve literatürden alınan (74,75,76) cut-off değerleri kullanılarak hasta grupları karşılaştırıldı. Cut-off değeri 1,7 alındığında; NLO≤1,7 olan 398 hastanın, endoskopik olarak 129'unda (%32,4) gastrit, 115'inde (%28,9) ülser ve 154'ünde (%38,7) normal bulgular mevcut idi. NLO >1,7 olan 508 hastanın 182'sinde (%35,8) gastrit, 173'ünde (%34,1) ülser ve 153'ünde (%30,1) normal bulgular mevcut idi (p=0,024). Gruplar NLO cut-off değeri 1,7 alınarak ikili olarak karşılaştırıldığında normal ve gastritli grup

arasında **p=0,030**; normal ve ülserli grup arasında **p=0,012**; gastrit ve ülserli grup arasında **p=0,700** saptandı.  $NLO \leq 1,7$  ve  $> 1,7$ 'ye göre hasta gruplarının karşılaştırılması Tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6. Hasta gruplarının nötrofil lenfosit oranına göre ( $\leq 1,7$  ve  $> 1,7$ ) karşılaştırılması**

	<b>NLO<math>\leq</math> 1,7 (n=398)</b>	<b>NLO<math>&gt;</math> 1,7 (n=508)</b>	<b>P Değeri</b>
Gastrit, n (%)	129 (%32,4)	182 (%35,8)	<b>0,024</b>
Ülser, n (%)	115 (%28,9)	173 (%34,1)	
Normal, n (%)	154 (%38,7)	153 (%30,1)	

Cut-off değeri 2 alındığında,  $NLO \leq 2$  olan 556 hastanın, endoskopik olarak 190'ında (%34,2) gastrit, 161'inde (%29) ülser ve 205'inde (%36,9) normal bulgular mevcut idi.  $NLO > 2$  olan 350 hastanın, 121'inde (%34,6) gastrit, 127'sinde (%36,3) ülser ve 102'sinde (%29,1) normal bulgular mevcut idi (**p=0,024**). Gruplar  $NLO$  cut-off değeri 2 alınarak ikili olarak karşılaştırıldığında normal ve gastritli grup arasında **p=0,141**; normal ve ülserli grup arasında **p=0,006**; gastrit ve ülserli grup arasında **p=0,198** saptandı.  $NLO \leq 2$  ve  $> 2$ 'ye göre hasta gruplarının karşılaştırılması Tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7. Hasta gruplarının nötrofil lenfosit oranına göre ( $\leq 2$  ve  $> 2$ ) karşılaştırılması**

	<b>NLO<math>\leq</math> 2 (n=556)</b>	<b>NLO <math>&gt;</math> 2 (n=350)</b>	<b>P Değeri</b>
Gastrit, n (%)	190 (%34,2)	121 (%34,6)	<b>0,024</b>
Ülser, n (%)	161 (%29)	127 (%36,3)	
Normal, n (%)	205 (%36,9)	102 (%29,1)	

Cut-off değeri 3 alındığında;  $NLO \leq 3$  809 hastanın, endoskopik olarak 274'ünde (%33,9) gastrit, 250'sinde (%30,9) ülser ve 285'inde (%35,2) normal

bulgular mevcut idi.  $NLO > 3$  olan 97 hastanın 37'sinde (%38,1) gastrit, 38'inde (%39,2) ülser ve 22'sinde (%22,7) normal bulgular mevcut idi ( $p=0,042$ ). Gruplar  $NLO$  cut-off değeri 3 alınarak ikili olarak karşılaştırıldığında normal ve gastritli grup arasında  $p=0,045$ ; normal ve ülserli grup arasında  $p=0,015$ ; gastrit ve ülserli grup arasında  $p=0,632$  saptandı.  $NLO \leq 3$  ve  $> 3$ 'e göre hasta gruplarının karşılaştırılması Tablo 8'de özetlenmiştir.

**Tablo 8. Hasta gruplarının nötrofil lenfosit oranına göre ( $\leq 3$  ve  $> 3$ ) karşılaştırılması**

	<b><math>NLO \leq 3</math></b> <b>(n=809)</b>	<b><math>NLO &gt; 3</math></b> <b>(n=97)</b>	<b>P Değeri</b>
Gastrit, n (%)	274 (%33,9)	37 (%38,1)	<b>0,042</b>
Ülser, n (%)	250 (%30,9)	38 (%39,2)	
Normal, n (%)	285 (%35,2)	22 (%22,7)	

Cut-off değeri 4 alındığında,  $NLO \leq 4$  olan 877 hastanın, endoskopik olarak 298'inde (%34) gastrit, 277'sinde (%31,6) ülser ve 302'sinde (%34,4) normal bulgular mevcut idi.  $NLO > 4$  olan 29 hastanın, 13'ünde (%44,8) gastrit, 11'inde (%37,9) ülser ve 5'inde (%17,2) normal bulgular mevcut idi ( $p=0,152$ ). Gruplar  $NLO$  cut-off değeri 4 alınarak ikili olarak karşılaştırıldığında normal ve gastritli grup arasında  $p=0,059$ ; normal ve ülserli grup arasında  $p=0,099$ ; gastrit ve ülserli grup arasında  $p=0,822$  olarak saptandı.  $NLO \leq 4$  ve  $> 4$ 'e göre hasta gruplarının karşılaştırılması Tablo 9'da özetlenmiştir.

**Tablo 9. Hasta gruplarının nötrofil lenfosit oranına göre ( $\leq 4$  ve  $> 4$ ) karşılaştırılması**

	<b><math>NLO &lt; 4</math></b> <b>(n=877)</b>	<b><math>NLO &gt; 4</math></b> <b>(n=29)</b>	<b>P Değeri</b>
Gastrit, n (%)	298 (%34)	13 (%44,8)	0,152
Ülser, n (%)	277 (%31,6)	11 (%37,9)	
Normal, n (%)	302 (%34,4)	5 (%17,2)	

Normal endoskopik bulgulara sahip olan hastaların ortanca TLO değeri 106 cut-off değeri alınarak hasta grupları karşılaştırıldı. TLO < 106 olan 433 hastanın, endoskopik olarak 152'sinde (%35,1) gastrit, 129'unda (%29,8) ülser ve 152'sinde (%35,1) normal endoskopik bulgular mevcut idi. TLO ≥ 106 olan 471 hastanın, 159'unda (%33,8) gastrit, 159'unda (%33,8) ülser ve 153'ünde (%32,5) normal bulgular mevcut idi (p=0,429). Gruplar TLO ortanca değeri 106 cut-off değeri alınarak ikili olarak karşılaştırıldığında normal ve gastritli grup arasında p=0,811; normal ve ülserli grup arasında p=0,219; gastrit ve ülserli grup arasında p=0,317 olarak saptandı. TLO <106 ve ≥ 106'ya göre hasta gruplarının karşılaştırılması Tablo 10'da özetlenmiştir.

**Tablo 10. Hasta gruplarının trombosit lenfosit oranına (<106 ve ≥ 106) göre karşılaştırılması**

	<b>TLO &lt; 106 (n=433)</b>	<b>TLO ≥ 106 (n=471)</b>	<b>P Değeri</b>
Gastrit, n (%)	152 (%35,1)	159 (%33,8)	0,429
Ülser, n (%)	129 (%29,8)	159 (%33,8)	
Normal, n (%)	152 (%35,1)	153 (%32,5)	

Endoskopik sonuçtan bağımsız olarak NLO ortanca değeri 1,7'ye göre *H. Pylori* varlığı karşılaştırıldığında; NLO ≤ 1,7 olan 243 hastanın 181'inde (%74,5) *H. Pylori* (+), 62'sinde (%25,5) *H. Pylori* (-) saptandı. NLO >1,7 olan 354 hastanın 238'inde (%67,2) *H. Pylori* (+), 116'sında (%32,8) *H. Pylori* (-) saptandı (p=0,057). NLO=1,7 ile *H. Pylori* varlığının karşılaştırılması Tablo 11'de özetlenmiştir.

**Tablo 11. Nötrofil lenfosit oranı (≤ 1,7 ve >1,7) ile *H. Pylori* varlığının karşılaştırılması**

	<b>NLO ≤ 1,7 (n=243)</b>	<b>NLO &gt; 1,7 (n=354)</b>	<b>P Değeri</b>
<i>H. Pylori</i> Var, n (%)	181 (%74,5)	238 (%67,2)	0,057
<i>H. Pylori</i> Yok, n (%)	62 (%25,5)	116 (%32,8)	



## 5. TARTIŞMA

Dispepsi, klinik pratikte çok sık karşılaşılan, dünya genelinde popülasyonun % 15-40'ını etkilediği düşünülen, hasta yaklaşımı ve yönetimi açısından kafa karıştırıcı bir yakındır. Dispepsi olarak ortaya çıkan en önemli klinik tanılar mide-özofagus kanserleri ve peptik ülser hastalığı olduğundan, bu hastalara yaklaşımda ilk dikkat edilecek nokta, alarm semptomlarının olup olmamasıdır. Yakınmaların başlama yaşı (> 55) yıl olması, açıklanamayan kilo kaybı, ilerleyici disfaji, ailede mide kanseri öyküsü varlığı alarm semptomları olarak kabul edilmelidir (1,77,78). Tanı yöntemlerinden üst GİS endoskopisi biyopsi imkanı da sağladığından, günümüzde baryumlu grafilerin yerini almıştır. Alarm semptomu olan hastalarda öncelikli yaklaşım üst GİS endoskopisi ile değerlendirme olurken, yine alarm semptomu olmayan hastalarda dispepsi yönetiminde ve *H. Pylori* pozitifliği durumunda üst GİS endoskopisi sık tercih edilmektedir (1,77,79). Bu sebeple endoskopistler kadar klinisyenlerin de endoskopi ve biyopsi sonuçlarını değerlendirme konusunda bilgili olmaları gerekmektedir.

Nötrofil/Lenfosit oranı ve Trombosit/Lenfosit oranı tam kan sayımından elde edilebilen, basit, ucuz ve güvenilir bir inflamasyon göstergesi olarak etkinliği kanıtlanmış parametrelerdir (80). NLO ve TLO'nun pankreas, kolon, mide, meme, hepatosellüler karsinom gibi pek çok malignitede prognostik ve prediktif değeri gösterilmiştir (81-85). Yine kronik sistemik hastalıkların alevlenmesi ve progresyonunu göstermede NLO'nun önemli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Ailesel akdeniz ateşi (86), Sistemik lupus eritematozus (87), Behçet hastalığı (88) bu hastalıklardan bazılarıdır.

Kronik hepatit B tanılı hastalarda ileri evre hastalığı öngörmek için biyopsinin yerine noninvaziv bir belirteç olarak NLO'nun değerlendirildiği bir çalışmada, kronik hepatit B'li hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında NLO açısından fark gösterilememiştir. Ancak biyopsiden elde edilen Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ile negatif ve anlamlı bir fark saptanmıştır (89). Diğer bir çalışmada non-alkolik steatohepatitli hastalarda NLO ve ileri fibroz arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiş, NLO'nun karaciğer hasarının önemli bir noninvaziv belirteci olabileceği gösterilmiştir (89,90). Benzer şekilde üst GİS endoskopisinin hastalar açısından zor bir işlem olması,

çok sık istendiği için zaman ve iş gücü kaybına sebep olabildiği için, dispeptik yakınmaları olan hastalarda gastrit ve peptik ülser tanısında yardımcı olacak yeni bir belirteç bulmak akılcı olacaktır. NLO ve TLO'nun diğer hastalıklardaki rolü düşünülecek olursa, bu iki belirteç dispeptik yakınmaları olan hastalarda gastrit ya da peptik ülser varlığını göstermede etkili olabilir. Biz de NLO ve TLO'nun endoskopisinde gastrit ve peptik ülser saptanan hastalarda nasıl değiştiğini araştırmayı amaçladık.

Mide kanseri tanılı hastalarda yapılan pek çok çalışmada, pre-operatif olarak bakılan NLO'nun hem evre ile korele olduğu, hem de prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Literatürde, mide kanserli hastalarla yapılan farklı çalışmalarda hastaların NLO ortanca değerleri sırasıyla 2,58; 2,95 ve 2,7 (91,92,93) olarak bulunmuştur ve prognoz belirleme açısından bu değerlerin anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bu değerler, çalışmamıza dahil edilen endoskopisi normal (1,71), gastritli (1,82) ve peptik ülserli (1,90) hastalardan yüksektir. Çalışmamıza mide kanserli hastalar dahil edilmediği için NLO'nun negatif prediktif değerini bilememekle birlikte; yaşlı, endoskopiye tolere edemeyen ancak semptomatik hastalarda NLO değerinin hesaplanması ve özellikle yüksek saptanması malignite açısından dikkatli değerlendirilmelerini sağlayabilir.

*Helicobacter Pylori* enfeksiyonu ile NLO arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile antral gastritli hastalarda yapılan bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde *H. Pylori* pozitif ve negatif hastalar arasında anlamlı bir fark elde edilememiştir (94). Ancak çalışmamızda NLO'nun klinik pratikteki yararı düşünülmüş olup, gastrit hastaları heterojen (pangastrit, antral gastrit, atrofik gastrit) olarak ele alınmış, *H Pylori*'nin özellikle etkilediği antral gastrit hastaları ayrı bir grup olarak ele alınmamıştır. Dolayısıyla *H. Pylori* ve NLO arasındaki ilişki bu çalışmada sağlıklı bir şekilde değerlendirilememiş olabilir.

Çalışmamızda hasta grupları normal endoskopik bulgulara sahip hastaların ortanca TLO değeri 106 cut-off değeri alınarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde çalışmamızın benzeri olmadığından karşılaştırma yapamamaktayız. Ancak NLO gibi TLO'nun da basit, ucuz ve kolay elde edilebilir bir inflamasyon göstergesi olarak pek çok kanser türünde ve kronik hastalıkta

prognostik değeri gösterilmiştir (82,95,96,97). Yine aynı kanser türü ile yapılan farklı çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilemediği görülmüş (96,98); NLO ve TLO'nun birlikte değerlendirildiği bazı çalışmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasına rağmen NLO daha değerli bulunmuştur (99). Bizim çalışmamızda da NLO, TLO ya göre daha değerli bir inflamasyon göstergesi olmuştur. Benzer çalışmaların sayısı arttıkça örneklerde olduğu aksi bir sonuçlar da elde edilebileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda diğer tam kan sayımı parametrelerinden total lökosit sayısı, trombosit sayısı, MPV ve PCT ile inflamasyon göstergesi olarak hasta grupları arasında anlamlı farklar elde edilememiştir. Kanser ve çeşitli kronik sistemik hastalıklarla bu parametrelerin inflamatuvar belirteç olarak önemine ilişkin pek çok çalışma mevcut olup, gastrit ve peptik ülserli hastalarda konu ile ilgili çalışma olmadığı için bire bir karşılaştırılamamıştır. Güçlü ve ark. (94) *H. Pylori* pozitif ve negatif antral gastritli hastaları karşılaştırdığı çalışmada her iki grup arasında total lökosit sayısı, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi için anlam bir fark bulamamıştır. Yine Behçet hastalığı (BH) ve reküren aftöz stomatitli (RAS) hastaların sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada BH ile RAS arasında BH ile sağlıklı kontrol grubu arasında MPV değerleri açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır (88). Malign ve benign over kitlelerine sahip hastaların tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada da MPV ve TLO açısından anlamlı fark saptanırken; NLO, PCT ve trombosit sayısı açısından anlamlı bir fark elde edilememiştir (100). NLO ve TLO dışındaki parametrelerde inflamasyona bağlı değişiklikler çelişkili olup, noninvaziv bir belirteç olarak kullanılmaları için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamızda gastrit ve peptik ülserli hastalar ile normal endoskopik bulguları olan hastaların NLO değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmış ancak bu farkın klinik pratikte kullanılabilecek düzeyde olmadığı görülmüştür. Mide kanserli hastalarda NLO'nun prognostik önemi pek çok kez gösterilmiş olup mide kanserli hastaların da dahil edilerek daha kapsamlı bir çalışma yapılmasının pratiğe yönelik daha faydalı sonuçlar sağlayacağı kanaatine varılmıştır.

## 6. SONUÇ

- Gastritli ve ülserli hastalarda endoskopisi normal olan bireylere göre NLO değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir, ancak bu fark klinik pratikte kullanılabilir düzeyde değildir.
- NLO değerinin hesaplanması ve özellikle yüksek saptanması yaşlı, endoskopiyi tolere edemeyen ancak alarm semptomları olan/olmayan hastalarda malignite açısından dikkatli değerlendirilmelerini sağlayabilir.
- Gastritli ve ülserli hastalar ile endoskopisi normal olan bireyler arasında saptanan istatistiksel açıdan anlamlı farkın H. pylori den kaynaklanmayıp, gastrit ve ülserle ilgili lokal doku hasarı ile ilişkili olabileceği görülmüştür.
- Gastritli ve ülserli hastalar ile endoskopisi normal olan bireyler arasında PLO ve diğer hemogram parametreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- Mide kanserli hastaların da dahil edilerek daha kapsamlı bir çalışma yapılmasının pratiğe yönelik daha faydalı sonuçlar sağlayacağı görülmüştür.

## 7. KAYNAKLAR

1. Talley NJ, Goodsall T, Potter M. Functional dyspepsia. *Aust Prescr.* 2017 Dec; 40(6):209–213. Published online 2017 Dec 4. doi: 10.18773/austprescr.2017.066 .
2. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(5):1466-79.
3. Emara MH, Salama RI, Salem AA. Demographic, Endoscopic and Histopathologic Features Among Stool *H. pylori* Positive and Stool *H. pylori* Negative Patients With Dyspepsia. *Gastroenterology Res.* 2017 Oct; 10(5): 305–310. Published online 2017 Oct 26. doi: 10.14740/gr886w.
4. Lee SW, Chang CS, Yeh HJ, Lien HC, Lee TY, Penga YC. The Diagnostic Value of Alarm Features for Identifying Types and Stages of Upper Gastrointestinal Malignancies. *Gastroenterology Res.* 2017 Apr; 10(2): 120–125. Published online 2017 Apr 19. doi: 10.14740/gr826w.
5. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
6. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJ. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets.* 2000 Nov;11(7):379-87.
7. Kayaçetin S, Güreşçi S. What is gastritis? What is gastropathy? How is it classified? *Turk J Gastroenterol.* 2014 Jun;25(3):233-47. doi: 10.5152/tjg.2014.7906.
8. Stolte M, Meining A. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol.* 2001 Sep;15(9):591-8.
9. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983 Jun 4;1(8336):1273-5.
10. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996 Oct;20(10):1161-81.
11. Szabo LI, Cseko K, Czimmer J, Mozsik G. Diagnosis of Gastritis – Review from Early Pathological Evaluation to Present Day Management chapter 1 "Current Topics in Gastritis -

2012", book edited by Gyula Mozsik, ISBN 978-953-51-0907-5, Published: January 16, 2013  
.DOI: 10.5772/52884.

12. Rugge M, Pennelli G, Pillozzi E, Fassan M, Ingravallo G, Russo VM et al. Gastritis: the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011 Mar;43 Suppl 4:S373-84. doi: 10.1016/S1590-8658(11)60593-8.
13. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2010 Jun;71(7):1150-8. doi: 10.1016/j.gie.2009.12.029. Epub 2010 Apr 9.
14. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Farinati F, Sturmiolo GC, Plebani M et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J Gastroenterol.* 2011 Nov 7;17(41):4596-601. doi: 10.3748/wjg.v17.i41.4596.
15. Price AB, Misiewicz JJ. Sydney classification for gastritis. *Lancet.* 1991; 19: 337-873.
16. El-Zimaty HM, Graham DY. Evaluation of Gastric Mucosal Biopsy Site and Number for Identification of *Helicobacter pylori* or Intestinal Metaplasia: Role of the Sydney System. *Hum Pathol* 2003; 30: 72-7.
17. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol.* 2005 Mar;36(3):228-33.
18. Zhou Y, Li HY, Zhang JJ, Chen XY, Ge ZZ, Li XB. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Apr 7;22(13):3670-8. doi: 10.3748/wjg.v22.i13.3670.
19. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th ed. USA: McGraw Hill Education; 2015.
20. Lauwers GY, Fujita H, Nagata K, Shimizu M. Pathology of non-*Helicobacter pylori* gastritis: extending the histopathologic horizons. *J Gastroenterol.* 2010 Feb;45(2):131-45. doi: 10.1007/s00535-009-0146-3. Epub 2009 Dec 5.
21. Pilotto A, Franceschi M. *Helicobacter pylori* infection in older people. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 7;20(21):6364-73. doi: 10.3748/wjg.v20.i21.6364.
22. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2002 Oct 10;347(15):1175-86.

23. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U ve ark. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Nov;21(11):1020-6. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.028. Epub 2015 Jul 8.
24. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. Helicobacter pylori infection: old and new. *J Med Life.* 2017 Apr-Jun;10(2):112-117.
25. Michael F. Dixon. Chapter 38 Pathology of Gastritis and Peptic Ulceration. Academic Unit of Pathology, University of Leeds, Leeds, LS2 9JT, United Kingdom.
26. Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Jun;50(6):657-67. doi: 10.3109/00365521.2015.1019918. Epub 2015 Apr 22.
27. Marques S, Carmo J, Pinto D, Bispo M, Ramos S, Chagas C. Cytomegalovirus Disease of the Upper Gastrointestinal Tract: A 10-Year Retrospective Study. *GE Port J Gastroenterol.* 2017 Nov;24(6):262-268. doi: 10.1159/000479232. Epub 2017 Sep 2.
28. Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, Sinha SK, Sharma AK. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 28;20(40):14831-40. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14831.
29. Bizzaro N, Antico A, Villalta D. Autoimmunity and Gastric Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018 Jan 26;19(2). pii: E377. doi: 10.3390/ijms19020377.
30. Toh BH, Sentry JW, Alderuccio F. The causative H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis. *Immunol. Today* 2000, 21, 348–354.
31. Vorobjova T, Maaros HI, Uibo R. Immune response to Helicobacter pylori and its association with the dynamics of chronic gastritis in the antrum and corpus. *APMIS.* 2008 Jun; 116(6):465-76.
32. Faller G, Kirchner T. Immunological and morphogenic basis of gastric mucosa atrophy and metaplasia. *Virchows. Arch.* 2005, 446, 1–9.
33. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996, 20, 1161–1181.
34. Lv S, Zhang J, Wu J, Zheng X, Chu Y, Xiong S. Origin and anti-tumor effects of anti-dsDNA autoantibodies in cancer patients and tumor-bearing mice. *Immunol. Lett.* 2005, 99, 217–227.

35. Marignani M, Delle Fave G, Mecarocci S, Bordi C, Angeletti S, D'Ambra G et al. High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia. *Am. J. Gastroenterol.* 1999, *94*, 766–772.
36. Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun. Rev.* 2014, *13*, 565–568.
37. Weetman AP. Non-thyroid antibodies in autoimmune thyroid disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, *19*, 17–32.
38. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, de Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: A clinical review. *Neth. J. Med.* 2009, *67*, 376–387.
39. Weis VG, Goldenring JR. Current understanding of SPEM and its standing in the preneoplastic process. *Gastric Cancer* 2009, *12*, 189–197.
40. Kokkola A, Sjoblom SM, Haapiainen R, Sipponen P, Puolakkainen P, Jarvinen H. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anemia: A prospective follow-up study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998, *33*, 88–92.
41. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jul;19(3):449-90.
42. Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamäki T, Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 1996 Jun;31(6):546-50.
43. Siurala M, Sipponen P, Kekki M. Chronic gastritis: dynamic and clinical aspects. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1985;109:69-76.
44. Kekki M, Siurala M, Varis K, Sipponen P, Sistonen P, Nevanlinna HR. Classification principles and genetics of chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;141:1-28.
45. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* 2012 Jan;13(1):2-9. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x.
46. Joo M. Rare Gastric Lesions Associated with *Helicobacter pylori* Infection: A Histopathological Review *J Pathol Transl Med.* 2017 Jul; 51(4): 341–351. Published online 2017 Jun 5. doi: 10.4132/jptm.2017.04.03



47. Carmack SW, Lash RH, Gulizia JM, Genta RM. Lymphocytic disorders of the gastrointestinal tract: a review for the practicing pathologist. *Adv Anat Pathol*. 2009 Sep;16(5):290-306. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181b5073a.
48. Wu TT, Hamilton SR. Lymphocytic gastritis: association with etiology and topology. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:153–8.
49. Leung ST, Chandan VS, Murray JA, Wu TT. Collagenous gastritis: histopathologic features and association with other gastrointestinal diseases. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:788–98.
50. So H, Ye BD, Park YS, Kim J, Kim JS, Moon W, et al. Gastric lesions in patients with Crohn's disease in Korea: a multicenter study. *Intest Res*. 2016 Jan;14(1):60-8. doi: 10.5217/ir.2016.14.1.60. Epub 2016 Jan 26.
51. Maeng L, Lee A, Choi K, Kang CS, Kim KM. Granulomatous gastritis: a clinicopathologic analysis of 18 biopsy cases. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:941–5
52. Srivastava A, Lauwers GY. Pathology of non-infective gastritis. *Histopathology*. 2007 Jan;50(1):15-29.
53. Joo M. Rare Gastric Lesions Associated with *Helicobacter pylori* Infection: A Histopathological Review. *J Pathol Transl Med*. 2017 Jul;51(4):341-351. doi: 10.4132/jptm.2017.04.03. Epub 2017 Jun 5.
54. Lagorce-Pages C, Fabiani B, Bouvier R, Scoazec JY, Durand L, Flejou JF. Collagenous gastritis: a report of six cases. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1174–9.
55. Winslow JL, Trainer TD, Colletti RB. Collagenous gastritis: a long-term follow-up with the development of endocrine cell hyperplasia, intestinal metaplasia, and epithelial changes indeterminate for dysplasia. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:753–8.
56. Sobala GM, King RF, Axon AT, Dixon MF. Reflux gastritis in the intact stomach. *J Clin Pathol*. 1990 Apr;43(4):303-6.
57. Davis JL, Ripley RT. Postgastrectomy Syndromes and Nutritional Considerations Following Gastric Surgery. *Surg Clin North Am*. 2017 Apr;97(2):277-293. doi: 10.1016/j.suc.2016.11.005.
58. Huh CW, Kim BW. Clinical Significance of Risk Factors for Asymptomatic Peptic Ulcer Disease. *Clin. Endosc*. 2017 Nov;50(6):514-515. doi: 10.5946/ce.2017.159. Epub 2017 Nov 30.

59. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann. Intern. Med.* 1994 120:977-981.
60. Sipponen P, Varis K, Fräki O, Korri UM, Seppälä K, Siurala M. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scand J Gastroenterol.* 1990 Oct;25(10):966-73.
61. Tytgat GN. Treatment of peptic ulcer. *Digestion.* 1998;59(5):446–452.
62. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 1995;(9 Suppl 2):59–69.
63. Van Zanten SJ, Dixon MF, Lee A. The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and helicobacter ecology. *Gastroenterology.* 1999 May;116(5):1217-29.
64. Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr.* 2017 Jun; 40(3): 91–93. Published online 2017 Jun 1. doi: 10.18773/austprescr.2017.037.
65. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35:1127-46. <https://doi.org/10.1007/BF03261999>.
66. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)609009](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)609009).
67. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015; 8: 105–118. Published online 2015 Feb 20. doi: 10.2147/JPR.S75160.
68. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, Sostres C, Lanas A. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4(5):605–621.
69. Andersen IB, Jørgensen T, Bonnevie O, Grønbaek M, Sørensen TI. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology.* 2000 Jul;11(4):434-9.

70. Mărginean MO, Mărginean CO, Melit LE, Voidăzan S, Moldovan V, Bănescu C. The impact of host's genetic susceptibility on *Helicobacter pylori* infection in children. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(30):e7612. doi: 10.1097/MD.00000000000007612.
71. Melinder C, Udumyan R, Hiyoshi A, Brummer RJ, Montgomery S. Decreased stress resilience in young men significantly increases the risk of subsequent peptic ulcer disease - a prospective study of 233 093 men in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 May;41(10):1005-15. doi: 10.1111/apt.13168. Epub 2015 Mar 23.
72. McColl KE. *Helicobacter pylori*-negative ulcer disease. *J Gastroenterol*. 2000;35 Suppl 12:47-50.
73. Capurso G, Martino G, Grossi C, Annibale B, Delle Fave G. Hypersecretory duodenal ulcer and *Helicobacter pylori* infection: a four-year follow-up study. *Digest Liver Dis* 2000;32: 119-24.
74. Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K, Nishiyama T, Okada H. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patients with early gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998;124(6):329-34.
75. Rashid F, Waraich N, Bhatti I, Saha S, Khan RN, Ahmed J et al. A pre-operative elevated neutrophil: lymphocyte ratio does not predict survival from oesophageal cancer resection. *World J Surg Oncol*. 2010 Jan 6;8:1. doi: 10.1186/1477-7819-8-1.
76. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2010 Aug;13(3):170-6. doi: 10.1007/s10120-010-0554-3. Epub 2010 Sep 5.
77. Graham DY, Rugge M. Clinical practice: diagnosis and evaluation of dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Mar;44(3):167-72. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c64c69.
78. Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1853-63. doi: 10.1056/NEJMra1501505.
79. Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* testing and endoscopy for dyspepsia in primary care. *BMJ*. 2001;322:898–901.
80. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 May 29;106(6):dju124. doi: 10.1093/jnci/dju124. Print 2014 Jun.

81. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* 2017 Jan 5;19(1):2. doi: 10.1186/s13058-016-0794-1.
82. Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(3):967-981. doi: 10.1159/000485396. Epub 2017 Nov 27.
83. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology.* 2007;73(3-4):215-20. doi: 10.1159/000127412. Epub 2008 Apr 17.
84. Dell'Aquila E, Cremolini C, Zeppola T, Lonardi S, Bergamo F, Masi G et al. Prognostic and predictive role of neutrophil/lymphocytes ratio in metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the TRIBE study by GONO. *Ann Oncol.* 2018 Jan 8. doi: 10.1093/annonc/mdy004.
85. Piciocchi M, Stigliano S, Archibugi L, Zerboni G, Signoretti M, Barucca V et al. The Neutrophil/Lymphocyte Ratio at Diagnosis Is Significantly Associated with Survival in Metastatic Pancreatic Cancer Patients. *Int J Mol Sci.* 2017 Mar 29;18(4). pii: E730. doi: 10.3390/ijms18040730.
86. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydin B, Senel S, Sancakdar E ve ark. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int.* 2013;2013:185317. doi: 10.1155/2013/185317. Epub 2013 Jun 20.
87. Oehadian A, Suryadinata H, Dewi S, Pramudyo R, Alisjahbana B. The role of neutrophil/lymphocyte count ratio as an inflammatory marker in systemic lupus erythematosus. *Acta Med Indones.* 2013 Jul;45(3):170-4.
88. Şenel E, Acar B, Demir E. Mean Platelet Volume: A Reliable Marker of Inflammation in Recurrent Aphthous Stomatitis and Behçet Disease? *Indian Dermatol Online J.* 2017 Nov-Dec;8(6):468-470. doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_405\_16.
89. Celikbilek M, Dogan S, GURSOY S, ZARARSIZ G, YURCI A, OZBAKIR O ve ark. Noninvasive assessment of liver damage in chronic hepatitis B. *World J Hepatol.* 2013 Aug 27;5(8):439-45. doi: 10.4254/wjh.v5.i8.439.
90. Alkhouri N, Morris-Stiff G, Campbell C, Lopez R, Tamimi TA, Yerian L et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with

- nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012 Feb;32(2):297-302. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02639.x. Epub 2011 Sep 8.
91. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology.* 2007;73(3-4):215-20. doi: 10.1159/000127412. Epub 2008 Apr 17.
  92. Mao M, Wei X, Sheng H, Chi P, Liu Y, Huang X et al. C-reactive protein/albumin and neutrophil/lymphocyte ratios and their combination predict overall survival in patients with gastric cancer. *Oncol Lett.* 2017 Dec;14(6):7417-7424. doi: 10.3892/ol.2017.7179. Epub 2017 Oct 13.
  93. Wang SC, Chou JF, Strong VE, Brennan MF, Capanu M, Coit DG. Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Independently Predicts Disease-specific Survival in Resectable Gastroesophageal Junction and Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2016 Feb;263(2):292-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001189.
  94. Guclu M, Faruq Agan A. Association of Severity of Helicobacter pylori Infection with Peripheral Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2017 Jan-Jun;7(1):11-16. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1204. Epub 2017 May 5.
  95. Xu ZS, Zhang FP, Zhang Y, Ou-Yang YP, Yu XW, Wang WL et al. Prognostic role of the pre-treatment platelet-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Sep 14;8(58):99003-99012. doi: 10.18632/oncotarget.20871. eCollection 2017 Nov 17.
  96. Zhao QT, Zhang XP, Zhang H, Duan GC. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in esophageal cancer: A meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Nov 20;8(67):112085-112093. doi: 10.18632/oncotarget.22557. eCollection 2017 Dec 19.
  97. Polat M, Bugdayci G, Kaya H, Oğuzman H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2017 Dec;26(4):97-100.
  98. Jia-Wei Zhang, Lei Huang, A-Man Xu. Preoperative monocyte-lymphocyte and neutrophil-lymphocyte but not platelet-lymphocyte ratios are predictive of clinical outcomes in resected patients with non-metastatic Siewert type II/III adenocarcinoma of esophagogastric junction: a prospective cohort study (the AMONP cohort). *Oncotarget.* 2017 Aug 22; 8(34): 57516–57527. Published online 2017 Feb 18. doi: 10.18632/oncotarget.15497.
  99. Gao Y, Wang WJ, Zhi Q, Shen M, Jiang M, Bian X et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is a more sensitive systemic inflammatory response biomarker than platelet/lymphocyte ratio in

the prognosis evaluation of unresectable pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2017 Sep 27;8(51):88835-88844. doi: 10.18632/oncotarget.21340. eCollection 2017 Oct 24.

100.Ozaksit G, Tokmak A, Kalkan H, Yesilyurt H. Value of the platelet to lymphocyte ratio in the diagnosis of ovarian neoplasms in adolescents. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(5):2037-41.

