

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GASTRİT TANISI ALAN HASTALARIN ENDOSKOPIK
BİYOPSİLERİNDEKİ HİSTOMORFOLOJİK
DEĞİŞİKLİKLERİN KESİTSEL OLARAK RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özge SULAR

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2023**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GASTRİT TANISI ALAN HASTALARIN ENDOSKOPIK
BİYOPSİLERİNDEKİ HİSTOMORFOLOJİK
DEĞİŞİKLİKLERİN KESİTSEL OLARAK RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özge SULAR

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aytekin AKYOL**

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesinin ilk iki senesinde aradığımı bulamayan -aslında ne aradığımı da bilmeyen- bir Dönem III öğrencisiyken bana tıbbı tekrar sevdiren; insan vücudunu meydana getiren her bir hücreyi gerçekten merak etmemi sağlayan; mekanizmasını öğrendiğim her bir hastalıkla birlikte daha çok bağlandığım; en sevdiğim ders olan Patoloji... Bizi biz yapan organları, dokuları ve hücreleri olduğu gibi görebilmek çok keyif aldığım bir şeydi, halen de öyle.

Bu tez benim için bir dönemin kapanışını temsil ediyor. Bu dönemi kapatırken, dört sene boyunca birlikte vaka baktığımız; önce tıp fakültesinde, daha sonra asistanlığında bana bildiklerini öğreten ve yol gösteren tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma tüm kalbimle teşekkür ederim. Sizlerle yan yana çalışmak, birlikte öğrenmek, tüm zorlukları birlikte aşmak bana çok şey öğretti. İyi ki varsınız.

Arşiv görevlilerimiz Lokman Kale ve Şükrü Oral'a; Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nın her bir çalışanına teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizlerini yapan Prof. Dr. A. Sinan Türkyılmaz'a emekleri ve değerli vaktini ayırdığı için teşekkür ederim.

Son olarak, asistanlığa başladığım ilk günden bugüne dek bana her zaman yol gösteren, beni sabırla dinleyen, düştüğümde kaldıran, her zaman örnek aldığım mentorum ve tez danışmanım Prof. Dr. Aytekin Akyol'a, canım anneme, babama, ablam Hande Sular'a ve güzel yeğenlerime benimle oldukları, beni olduğum gibi sevdikleri ve bana her zaman için güvendikleri için sonsuz teşekkür ederim.

Siz olmasaydınız yapamazdım.

ÖZET

Sular Özge, Gastrit Tanısı Alan Hastaların Endoskopik Biyopsilerindeki Histomorfolojik Değişikliklerin Kesitsel Olarak Retrospektif Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023. Akut ve kronik gastrit mide mukozasındaki inflamatuvar değişiklikleri tanımlamaktadır. Başta *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olmak üzere otoimmünite, beslenme biçimi, ilaç kullanımı ve alkol gibi birçok faktör akut ve kronik gastrit etiyojisinde rol oynamaktadır. Gastrit tanısı mide endoskopik görüntülenmesi ve bu sırada alınan endoskopik biyopsilerin ışık mikroskopunda incelenmesi ile konulmaktadır. Aktif ve/veya kronik gastritin tanısının doğru şekilde konulması ve mümkünse etiyojisinin aydınlatılması sadece hastanın tedavisi için değil, aynı zamanda bu etiyojik faktörlerin (örn. *H. pylori* enfeksiyonu, otoimmün gastrit) neden olabileceği maligniteler açısından da önem taşımaktadır. Tüm dünyada en sık reçete edilen ilaç gruplarından biri olan proton pompa inhibitörlerinin (PPI) mide mukozası üzerinde ve tipik olarak antrum baskın kronik aktif gastrit tablosuna neden olan *H. pylori* gastritinin topografisinde değişiklikler yaptığı bilinmektedir. Ayrıca uzun dönem PPI kullanımı birçok yan etki ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle gastrit tanısı konulan hastalarda bu değişikliklerin tanınması önemlidir. Gastritlerin endoskopik ve patolojik olarak kapsamlı, evrensel ve tekrarlanabilir sınıflamasını amaçlayan güncellenmiş Sydney Sistemi, midenin en uygun şekilde değerlendirilebilmesi için antrum, korpus ve incisura angularis bölgelerinin örneklenmesini önermektedir. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 1995 ve 2015 yıllarında gastrit tanısı alan 400 hastanın mide endoskopik biyopsileri retrospektif olarak ışık mikroskopunda tekrar değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonunda 1995 yılında sadece antrum bölgesinin örneklendiği vaka sayısı 155 (%77,5); sadece korpus bölgesinin örneklendiği vaka sayısı 18 (%9); hem antrum hem korpus bölgesinin örneklendiği vaka sayısı 27'dir (%13,5). 2015 yılında sadece antrum bölgesinin örneklendiği vaka sayısı 85 (%42,5); sadece korpus bölgesinin örneklendiği vaka sayısı 23 (%11,5); hem antrum hem korpus bölgesinin örneklendiği vaka sayısı 92'dir (%46). 2015 yılında hem antrum hem korpus bölgesinin örneklendiği vaka sayısı 1995 yılına göre artmıştır ($p<0,05$). 1995 yılına ait 200 vakadan 152 tanesi (%76) *H. pylori* gastriti (HP), 1 tanesi (%0,5) otoimmün gastrit (OİG), 5 tanesi (%2,5) *H. pylori* gastriti ve OİG (HP+OİG), 30 tanesi (%15) kronik gastrit (KG), 7 tanesi (%3,5) kimyasal gastrit/gastropati (KimG), 3 tanesi (%1,5) gastrik ülser (GÜ), 1 tanesi (%0,5) lenfositik gastrit (LG) ve 1 tanesi (%0,5) doğal görünümde mide mukozası (MM); 2015 yılında 200 vakadan 87 tanesi (%43,5) HP, 8 tanesi (%4) OİG, 10 tanesi (%5) HP+OİG, 79 tanesi (%39,5) KG, 12 tanesi (%6) KimG, 2 tanesi (%1) GÜ ve 2 tanesi (%1) MM konsensüs tanısı almıştır. 2015 yılında *H. pylori* gastriti konsensüs tanısı alan vaka sayısı 1995 yılına göre azalmıştır ($p<0,05$). OİG ve HP+OİG konsensüs tanımlı vakalar karşılaştırıldığında 1995 ve 2015 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,7$). 2015 yılında parietal hücrelerde belirginleşme morfolojik bulgusunun görüldüğü vaka sayısı 1995 yılına göre artmıştır ($p<0,05$). Çalışmamızın sonucunda (i) mide endoskopik biyopsilerinde hem antrum hem korpus örnekleme oranının zaman içerisinde arttığı ancak halen rutin bir uygulama haline gelmediği; (ii) *H. pylori* gastriti oranının 20 sene içerisinde anlamlı olarak azaldığı (%78,5'a karşı %48,5); (iii) otoimmün gastrit oranının uygun örnekleme yapılmadan verilemeyeceği; 1995-2015 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı; (iv) PPI kullanımının 2015 yılında 1995 yılına göre anlamlı bir artış gösterdiği bulunmuştur. Tüm dünyada giderek azalan *H. pylori* gastriti prevalansı, otoimmün gastrit tanısını tekrar gündeme getirmiştir. Son yıllarda gittikçe artan PPI kullanımının kısa ve uzun dönem olası sonuçları hakkında birçok çalışma mevcuttur. Gastroenterolog ve patoloğların bu konularda farkındalık sahibi olması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: *H. pylori* gastriti, otoimmün gastrit, proton pompa inhibitörü kullanımı, mide endoskopik örnekleme

ABSTRACT

Sular Özge, Cross-Sectional Retrospective Evaluation of Histomorphologic Changes in Endoscopic Biopsies of Patients Diagnosed with Gastritis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Ankara, 2023. Acute and chronic gastritis describes inflammatory changes in the gastric mucosa. Many factors such as autoimmunity, diet, drug use, alcohol and, especially *Helicobacter pylori* infection, play a role in the etiology of acute and chronic gastritis. Gastritis is diagnosed by endoscopic visualization of the stomach and light microscopic examination of endoscopic biopsies. Accurate diagnosis of active and/or chronic gastritis and, if possible, elucidation of its etiology is important not only for the treatment of the patient but also for the malignancies that may be caused by these etiologic factors (e.g. *H. pylori* infection, autoimmune gastritis). Proton pump inhibitors (PPIs), one of the most commonly prescribed drug groups worldwide, are known to alter the gastric mucosa and the topography of *H. pylori* gastritis, which typically causes antrum-dominant chronic active gastritis. In addition, long-term PPI use has been associated with many side effects. Therefore, it is important to recognize these changes in patients diagnosed with gastritis. The updated Sydney System, which aims to provide a comprehensive, universal and reproducible endoscopic and pathologic classification of gastritis, recommends sampling of the antrum, corpus and incisura angularis for optimal evaluation of the stomach. In this study, gastric endoscopic biopsies of 400 patients diagnosed with gastritis in 1995 and 2015 at Hacettepe University Hospital, Department of Pathology, were retrospectively re-evaluated under light microscope. As a result of this evaluation, the number of cases in which only the antrum region was sampled in 1995 was 155 (77.5%); the number of cases in which only the corpus region was sampled was 18 (9%); and the number of cases in which both antrum and corpus regions were sampled was 27 (13.5%). In 2015, only the antrum was sampled in 85 cases (42.5%); only the corpus was sampled in 23 cases (11.5%); both the antrum and corpus were sampled in 92 cases (46%). In 2015, the number of cases in which both antrum and corpus region were sampled increased compared to 1995 ($p<0.05$). Of the 200 cases in 1995, 152 (76%) were *H. pylori* gastritis (HP), 1 (0.5%) autoimmune gastritis (OIG), 5 (2.5%) *H. pylori* gastritis and OIG (HP+OIG), 30 (15%) chronic gastritis (KG), 7 (3.5%) chemical gastritis/gastropathy (KimG), 3 (1.5%) gastric ulcer (GU), 1 (0.5%) lymphocytic gastritis (LG) and 1 (0.5%) natural-appearing gastric mucosa (MM); In 2015, out of 200 cases, 87 (43.5%) were consensus diagnosed as HP, 8 (4%) as OIG, 10 (5%) as HP+OIG, 79 (39.5%) as KG, 12 (6%) as KimG, 2 (1%) as GU and 2 (1%) as MM. In 2015, the number of cases with a consensus diagnosis of *H. pylori* gastritis decreased compared to 1995 ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between 1995 and 2015 when cases with consensus diagnosis of OIG and HP+OIG were compared ($p=0.7$). In 2015, the number of cases with the morphologic finding of prominent parietal cells increased compared to 1995 ($p<0.05$). As a result of our study, (i) both antrum and corpus sampling in gastric endoscopic biopsies have increased over time but have not yet become a routine practice; (ii) the rate of *H. pylori* gastritis rate decreased significantly in 20 years (78.5% vs. 48.5%); (iii) the rate of autoimmune gastritis cannot be given without proper sampling, but there was no statistically significant difference between 1995 and 2015; (iv) PPI use showed a significant increase in 2015 compared to 1995. The decreasing prevalence of *H. pylori* gastritis worldwide has brought the diagnosis of autoimmune gastritis back to the agenda. There are many studies on the possible short and long term consequences of the increasing use of PPIs in recent years. Gastroenterologists and pathologists should be aware of these issues.

Keywords: *H. pylori* gastritis, autoimmune gastritis, proton pump inhibitor use, gastric endoscopic sampling

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
1. GİRİŞ-AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Gastroskopi ve Endoskopik Biyopsi Tarihine Bir Bakış	2
2.2. Neoplastik Olmayan Midenin Mikroskopik İncelenmesi	5
2.3. Sydney Sistemi Öncesi Gastritlerin Sınıflandırılması	8
2.4. Sydney Sistemi	12
2.5. Günlük Pratikte Sık Görülen Gastrit Tipleri	17
2.5.1. Helicobacter pylori gastriti	17
2.5.2. Otoimmün Gastrit	24
2.5.3. Kimyasal Gastrit (Kimyasal Gastropati)	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Değerlendirilecek Mide Endoskopik Biyopsilerinin Seçimi	31
3.2. Mide Endoskopik Biyopsilerinin Değerlendirilmesi	31
3.3. İstatistiksel İnceleme	32
4. BULGULAR	33
4.1. Genel Bilgiler	33
4.2. Klinik Bulgular	34
4.3. Morfolojik Bulgular	34
4.4. Konsensüs Tanılar	35
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR	46
8. EKLER	55
EK 1. ETİK KURUL ONAY BELGESİ	55

SİMGELER ve KISALTMALAR

APHA	Anti parietal hücre antikoru
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GÜ	Gastrik ülser
HP	<i>Helicobacter pylori</i> gastriti
İFA	İntrinsik faktör antikoru
KG	Kronik gastrit
KimG	Kimyasal gastrit / gastropati
LG	Lenfositik gastrit
MM	Mide mukozası
NSAİİ	Non-steroid anti inflamatuvar ilaç
OİG	Otoimmün gastrit
PPI	Proton pompa inhibitörü

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. (Solda) Rudolf Schindler, Chicago, Şubat 1937. (Sağda) Wolf-Schindler gastroskopu.	3
2.2. (Solda) Basil Hirschowitz bir hastasına endoskopi yaparken.	5
2.3. Sydney Sistemi'nin önerdiği histopatolojik raporlama sisteminin şematik özeti.	14
2.4. Güncellenmiş Sydney Sistemi'nde mideden örneklenmesi önerilen beş bölge.	16
2.5. Güncellenmiş Sydney Sistemi'ne eklenen görsel ölçekler.	16
2.6. Warren ve Marshall'ın mukus tabakası içinde gözlemediği kıvrımlı basiller (Warthin Starry boyaması).	19
4.1. Mide endoskopik biyopsilerinde örneklenen bölgelerin yıllara göre değişimi.	33
4.2. Mide endoskopik biyopsilerinde izlenen morfolojik bulguların yıllara göre değişimi.	35
4.3. 1995 yılına ait konsensüs tanılarının tüm vakalar içindeki yüzdelerine göre dağılımı.	36
4.4. 2015 yılına ait konsensüs tanılarının tüm vakalar içindeki yüzdelerine göre dağılımı.	36
4.5a. Antrum baskın <i>H. pylori</i> gastriti vakası örneği.	37
4.5b. Antrum baskın <i>H. pylori</i> gastriti vakası örneği.	37
4.6. Otoimmün gastrit.	38
4.7. Non-spesifik kronik gastrit.	38
4.8. <i>H. pylori</i> gastriti ve otoimmün gastrit birlikteliği.	39
4.9. Kimyasal gastrit.	40
4.10. Lenfositik gastrit.	40

1. GİRİŞ-AMAC

Mide mukozasının inflamasyonu anlamına gelen “gastritis” [Yunanca: *gaster* (karın, mide) + *-itis* (iltihap)] sözcüğü ilk olarak 1728 yılında Georg Ernst Dahl tarafından kullanılmıştır (1). Daha sonra Giovanni Battista Morgagni, otopsi bulgularında eroziv gastrite benzer değişiklikleri tanımlamıştır (2). Başlangıçta hastanın klinik ve otopsi bulguları ile konulan gastrit tanısı, mikroskopi alanındaki gelişmeler, midenin görüntülenmesine imkân veren gastroskopların ve endoskopik biyopsi forsepslerinin yaygınlaşması ile birlikte endoskopik ve histopatolojik olarak konulan bir tanı haline gelmiştir. Gastroskopik incelemeler ve endoskopik biyopsiler aracılığı ile elde edilen bilgilerle gastritler, önce endoskopik, histomorfolojik ve topografik olarak; daha sonra etiyojilerine göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaların amacı, erişkin popülasyonda oldukça sık görülen gastrit tablosunun nedenlerini ortaya çıkarmak, bu nedenlere yönelik tedaviler geliştirmek ve hastaları gastritlerin neden olabileceği malignensilerden korumaktır.

Günümüzde *Helicobacter pylori* olarak bilinen mikroorganizmanın antrum baskın kronik aktif gastrite neden olduğunun Warren ve Marshall tarafından 1983 yılında gösterilmesi, gastritler hakkındaki anlayışı çok büyük ölçüde değiştirmiştir (3). İlk kez 1990 yılında Avustralya'nın Sydney şehrinde açıklanan “Sydney Sistemi”, evrensel, tekrarlanabilir ve kullanışlı bir gastrit sınıflamasını hedeflemiştir (4). 1996 yılında güncellenen Sydney Sistemi günümüzde halen geçerliliğini korumaktadır.

Kronik atrofik gastrit etiyojisinde başlıca *H. pylori* gastriti ve otoimmün gastrit yer almaktadır (5). Tarihsel olarak tip A ve tip B gastrit olarak da bilinen bu iki gastrit tipinin tanınması ve birbirinden ayırt edilmesi, hastaların tedavisi ve prognozu açısından oldukça önemlidir (6). Bu nedenle midenin, birbirinden farklı histolojideki antrum ve korpus bölgelerinin her ikisini de temsil edecek şekilde örneklenmesi gerekmektedir (5).

Bu çalışmada 1995 ve 2015 yılında gastrit tanısı alan hastaların mide endoskopik biyopsileri retrospektif olarak tekrar değerlendirilecektir. 20 yıl arayla yapılacak iki kesitin karşılaştırılması ile birlikte tanısal ve endoskopik yaklaşımlarda farklılıklar ortaya konularak bunların nedenleri tartışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastroskopi ve Endoskopik Biyopsi Tarihine Bir Bakış

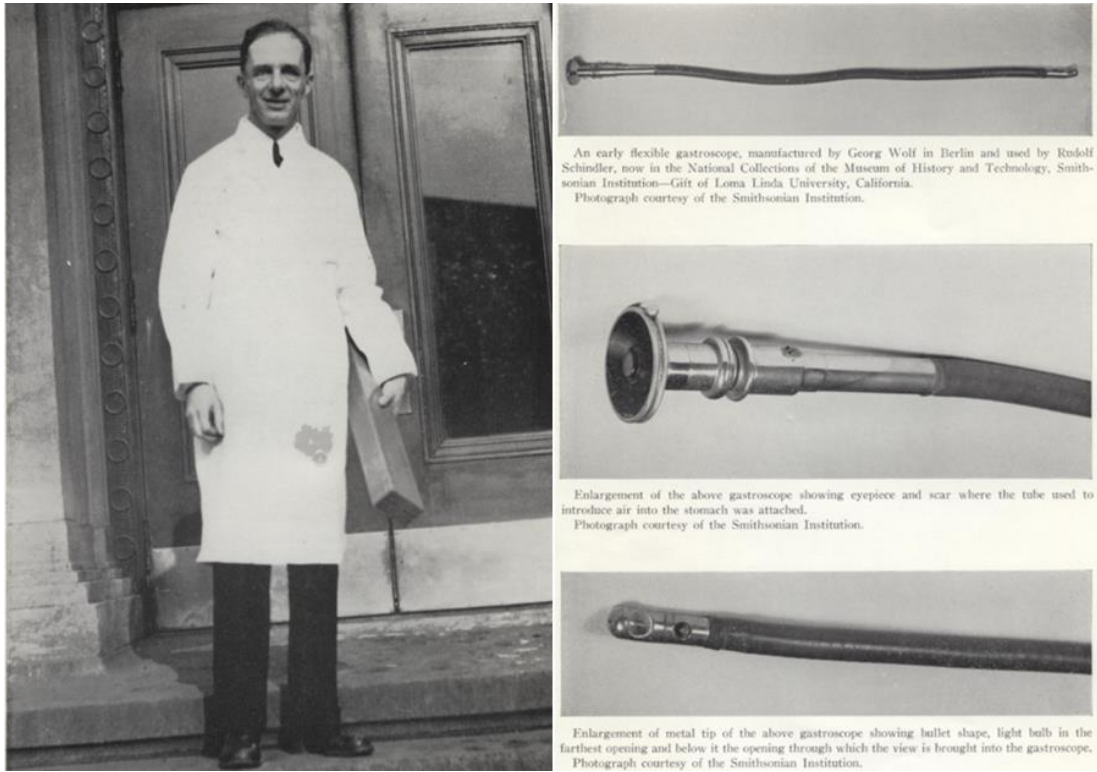
Yunanca “bakmak” anlamına gelen “*skopia*” sözcüğünden türetilen -skopi (Türkçe) veya -scopy (İngilizce) ekleri, bir organ veya yapı isminin sonuna eklendiği zaman bu organ veya yapıya bakmak anlamını vermektedir. Yunanca “karın, mide” anlamını taşıyan “*gaster*” sözcüğüne eklendiğinde ise oluşan sözcük -gastroskopi- “mideye bakmak, mideyi gözlemlemek” demektir.

Midenin özel bir alet aracılığı ile *in vivo* olarak gözlemlenmesi ilk kez 1868 yılında Adolf Kussmaul tarafından gerçekleştirilmiştir (7). Kussmaul, bu denemesinde kendisinden önce mesane gibi kolay ulaşılabilir organlar için kullanılan basit endoskopların prensibini uygulamıştır: Ucuna gaz lambası yerleştirilmiş rijid bir tüpü profesyonel kılıç yutucu olan deneğinin ağız boşluğundan midesine doğru ilerletmiştir. Ancak mide sekresyonları ve aydınlatmanın yetersizliği, Kussmaul’un mideyi gözleme denemelerini bırakmasına neden olmuştur (8). Kussmaul’un bu denemesinden sonra, mideyi gözlemlemeye yönelik çalışmalar bir süreliğine durmuştur. Çalışmalar, ulaşılması daha kolay olan larinks, mesane ve özefagusa doğru yönelmiş; özellikle stabil ve kullanılabilir bir ışık kaynağı arayışı ön plana çıkmıştır. Bu çalışmaların bir ürünü olan, Johann von Mikulicz ve Viyanalı üretici Josef Leiter’in 1886 yılında birlikte geliştirdiği özefagoskop, pratikte kullanılabilecek ilk özefagoskop olması açısından tarihi bir önem taşımaktadır (7).

XX. yüzyılın ikinci çeyreğinde, o dönemde kullanılan rijid gastroskoplar konusunda oldukça deneyimli bir gastroenterolog olan Rudolf Schindler, daha esnek ve esnekliğine uygun şekilde içine küçük lenslerin monte edilebileceği bir gastroskopun geliştirilmesi için üretici Georg Wolf’a başvurmuştur. Daha esnek bir gastroskop, teorik olarak hem gastroskopiye bağlı perforasyonları azaltacak, hem de midede daha çok alanı görmeye imkan tanıyacaktır. Birçok denemeden sonra Schindler ve Wolf, 1932 yılında yarı esnek (semi-flexible) bir gastroskop geliştirmeyi başarmıştır (9). Bu gastroskop ile birçok başarılı gastroskopi gerçekleştiren Schindler, II. Dünya Savaşı öncesinde Yahudi olduğu için dönemin Nazi Almanyası’nı terk etmek ve Amerika’ya göç etmek zorunda kalmıştır. Schindler böylece, o dönem mümkün olduğunca kaçınılan bir yöntem olan gastroskopiye ve “Wolf-Schindler

gastroskop"unu Almanya ve Avrupa'dan sonra Amerika Birleşik Devletleri'ne taşımıştır (Şekil 2.1).

Midenin endoskopik görüntülenmesi Avrupa ve daha sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde Rudolf Schindler öncülüğünde büyük ilerlemeler kaydederken, mide *endoskopik* örneklemesinin ilk adımları bu gelişmeleri takip etmiştir. 1940 yılında Bruce Kenamore, Wolf-Schindler gastroskopuna isteğe göre takılıp çıkarılabilecek 3 mm çaplı bir biyopsi forsepsi tasarımını tanıtmıştır (10). 1941 yılında William Swalm ve arkadaşları, daha önce gastroskop ile midelerini görüntülemiş oldukları hastalardan iki ucu açık bir tüp aracılığıyla örnekler alarak gastroskopik bulgularını mikroskopik bulguları ile karşılaştırmıştır. Bu çalışma, canlı insandan alınan endoskopik mide biyopsilerinin değerlendirilmesi açısından literatürde bir ilktir (11).



Şekil 2.1. (Solda) Rudolf Schindler, Chicago, Şubat 1937. (Sağda) Wolf-Schindler gastroskopu (9).

1948 yılında Edward Benedict, bu kez gastroskopun *içine* yerleştirilmiş bir biyopsi forsepsini kullanıma sunmuştur (7). Ancak iki fonksiyonlu bu gastroskop,

çapının büyük olması ve hastalara yutma esnasında rahatsızlık vereceği endişesiyle yaygınlaşmamıştır.

Gastroskoplara entegre edilmiş biyopsi forsepsleri geliştirilirken, Avustralyalı Wood ve arkadaşları, herhangi bir görüntüleme olmadan, sadece biyopsi almak için kullanılabilen vakumlu bir biyopsi tüpü geliştirerek 55 hastadan bu alet ile elde ettikleri biyopsilerin mikroskopik bulgularını 1949'da yayımlamıştır (12). Ancak bu vakumlu tüp, tıpkı Swalm'ın biyopsi aleti gibi mideden sadece "kör" bir şekilde biyopsi alınmasına izin verdiği için lokalize lezyonların örneklenmesinde kullanılamamıştır (12, 13). Tüm bu nedenlerle, mideden cerrahi yöntemler haricinde biyopsi alınması fiberoptik gastroskoplara kadar rutin kullanımda yaygınlaşmamıştır.

Rijid ve yarı esnek gastroskoplara takip eden fiberoptik endoskoplara tarih sahnesine girişi, Harold Hopkins ve Narinder Singh Kapany adlı iki fizikçinin 1954 yılında Nature dergisinde yayımladıkları bir makale ile olmuştur (14). Bu makale, optik görüntünün "optic fiber" adı verilen cam (silika) lifler kullanılarak, düz olmayan bir yolak aracılığı ile iletilebileceğini; böylece endoskopik aletlerde kullanılan karmaşık lens sistemine gerek kalmayacağını öngörmektedir. Makale, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Michigan Üniversitesi'nde gastroenteroloji alanında eğitimini sürdüren doktor Basil Hirschowitz'in dikkatini çekmiştir. Hirschowitz aynı yıl içinde, makalede bahsedilen silika liflerin bir endoskopa entegre edilmesi konusunu tartışmak üzere İngiltere'ye gitmiş ve makalenin yazarları ile görüşmüştür. Ancak mevcut imkanların klinikte kullanılabilen bir alet için uygun olmadığını öğrenmiştir. Buna rağmen pes etmeyen Hirschowitz, iki fizikçiden örnek materyaller alarak, kendisi gibi Michigan Üniversitesi'nde görevli fizikçi Wilburt Peters ve doktora öğrencisi Larry Curtiss'e başvurmuştur. Başlangıçta karşılaşılan problemler Curtiss ve Peters tarafından çözülmüştür. Hirschowitz, bu iki bilim insanı ile birlikte geliştirdiği ilk fiberoptik gastroskopun patentini 1956 yılında almıştır (15). Hirschowitz, tarih boyunca bilim insanlarında sık görülen bir refleks ile patentini aldığı fiberoptik gastroskopun ilk denemesini kendisi üzerinde yapmıştır. Böylece ilk fiberoptik gastroskop 1960 yılında ticari olarak satışa sunulmuştur (15) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. (Solda) Basil Hirschowitz bir hastasına endoskopi yaparken (15). (Sağda) Hirschowitz'in ismini taşıyan fiberoptik gastroskop (7).

Tamamen farklı bir malzeme ve bakış açısı ile geliştirilmiş yeni gastroskopların benimsenmesi ve yaygınlaşması tahmin edilenden uzun sürmesine rağmen, fiberoptik gastroskoplar ile sadece midenin değil, gastrointestinal sisteme ait diğer organların görüntülenmesine duyulan ilgi de artmıştır. Görüntüleme ile eş zamanlı biyopsi alınmasına imkan veren cihazların -bu kez başarıyla- fiberoptik endoskoplara entegre edilmesiyle mide endoskopik biyopsisi, günümüzde mide endoskopik incelemesinin değişmez bir parçası haline gelmiştir.

2.2. Neoplastik Olmayan Midenin Mikroskopik İncelenmesi

Gastrit ve kronik sözcüklerini birlikte ilk kez kullanan kişi, Fransız Ordusunda ölen askerlerin postmortem incelemelerini yapan doktor François-Joseph-Victor Broussais'dir (1). Broussais, bazı hastalardaki gastrit halinin uzun süreli olduğunu ve genellikle son ana dek belirti vermediğini fark ederek bu gastriti "kronik gastrit" olarak tanımlamıştır (16).

Broussais örneğinde görüldüğü gibi, o yıllarda gastritis tanısı hastanın klinik ve otopsi bulguları ile konulan bir tanıdır. Midenin postmortem dönemde mikroskopik olarak incelenip, gastrit bulgularının tarif edildiği ilk örnekler Charles Handfield Jones ve çağdaşı Wilson Fox'a aittir (17, 18). Ancak ölüm sonrası midenin uygun şekilde fiksasyonu henüz yapılamadığından postmortem makroskopik ve mikroskopik bulguların güvenilirliği bu dönemde gittikçe azalmış ve gastrit tanısı bir süreliğine geçerliliğini yitirmiştir. Yerine, hastaların semptomlarının mide asiditesindeki değişikliklerden kaynaklandığı görüşü ön plana çıkmıştır (17).

Bu dönemde “gastrit”in varlığını ispatlamak isteyen araştırmacıların önündeki en büyük engel midenin fiksasyon problemi olmuştur. Bu probleme çözüm olarak ölüm sonrasında vakit kaybedilmeden karın ve mide içine fiksatif (örn. formaldehit) enjeksiyonu yöntemi, 1800’lü yılların sonunda uygulanmaya başlanmıştır (19).

Postmortem intraabdominal ve intragastrik fiksatif enjeksiyonu uygulamasının başlaması ile birlikte otopsilerden elde edilen bulguların güvenilirliği de artmıştır. Yeni tekniğin verdiği imkânlar ile geniş otopsi serileri yapılarak farklı klinik geçmişi olan yenidoğan, çocuk ve erişkin midelerinde görülen bulgular karşılaştırılmıştır (20). Bu dönemde yaşayan araştırmacılar, hem makroskopik hem de mikroskopik gastritin varlığını ispatlayabilmek için önce midede neyin normal ve kabul edilebilir olduğunu belirlemeye çalışmıştır. Bu nedenle yeni yöntem ile yapılan ilk çalışmaların başlangıç noktası genellikle yenidoğan ve çocuk otopsileri olmuştur. Bu çalışmalarda incelenen yenidoğan ve çocuk midelerinin lamina propriasında inflamatuvar hücreler pratik olarak görülmemiştir. Ancak erişkin midelerinin lamina propriasında inflamatuvar hücre izlenmeyen çok az vaka görülmüştür (19).

Normal mide histolojisi tanımını, yenidoğan midesi temel alınarak yapıldığında, erişkinlerin neredeyse tümünde “normal olmayan” bir mide mukozası görülmesi tartışma yaratmıştır. Bu durumun getirdiği kafa karışıklığı, Rudolf Schindler tarafından da çalışmalarında dile getirilmiştir. Schindler neyin “hastalık” olup olmadığı hakkında sorulması gereken temel soruları sorarak midede görülen her mikroskopik değişikliğin bir hastalığa işaret etmeyebileceğini düşünmüştür. Gastrektomi operasyonunun kendisinin dahi oldukça kısa bir süre içerisinde gastrit ile ilişkilendirilen değişikliklere neden olabileceğini belirterek bu konudaki en doğru

bilginin yalnızca mikroskopik bulguların gastroskopik ve klinik veriler eşliğinde değerlendirilmesiyle mümkün olduğunu söylemiştir (20, 21) .

XX. yüzyılın ilk çeyreğinde gastritler hakkındaki çalışmaların büyük kısmının gastroenterologlar ve cerrahlar tarafından yapılması dikkat çekicidir. Otopsi ve gastrektomilerden elde edilen materyallerle yaptığı çalışmalar ve öne sürdüğü hipotezler ile tanınan Alman cerrah Georg Ernst Konjetzny, bu isimlerin en önemlilerinden birisidir. Eserlerini Almanca olarak yayımlayan Konjetzny'nin gastritler hakkındaki bulgu ve hipotezlerini İngilizce derlemelerden öğrenebilmek mümkündür.

Konjetzny, duodenal ülser endikasyonu ile opere ettiği hastaların pilor bölgesinde eş zamanlı olarak gastrit ve ülser vakaları gözlemlemiştir (17). Bu bulgu yıllar sonra *H. pylori* gastriti olan vakalarda gözlenecektir. Diğer bir önemli tespiti ise mide kanseri endikasyonu ile opere ettiği hastaların neoplastik olmayan mide mukozalarında gözlemlediği kronik gastrit hali ile kronik gastrit ve mide kanseri arasındaki ilişkidir (22).

Gastritler hakkında yaptığı çalışmalarla öne çıkan bir diğer isim Knud Faber'dir. Danimarka doğumlu Faber, intraperitoneal ve intragastrik fiksatif enjeksiyonu yöntemini kullanan ilk bilim insanlarından biridir (19). Faber, geçerliliğini neredeyse yitirmiş olan gastrit tanısını tekrar gündeme getirmek, mekanizmalarını açıklamak ve bu hastalığa gereken önemin verilmesini sağlamak istemiştir (17). Faber'in gastrit hakkındaki çalışmalarında en dikkat çeken nokta, mide fizyolojisini anlamaya yönelik olan mide sekresyonlarının ve asiditesinin incelenmesi gibi deneyleri gastrit patogenezi için kullanmasıdır. Bu yöntemler, hipotezlerini geliştirme konusunda başta Faber olmak üzere birçok araştırmacıya yardımcı olmuştur.

Gastritler hakkında yapılan çalışmalar incelendiğinde, ilk dönem araştırmaların büyük oranda Avrupa kıtasından gelen bilim insanlarına ait olduğu görülmektedir. Bu tespit aynı dönemde yaşayan Amerikalı bilim insanları tarafından da yapılmıştır (22). Bu konudaki istisna, Amerika'da yaşayan ve çalışmalarını sürdüren Rudolf Schindler'dir.

Schindler, gastrit literatüründe eksik olduğuna dikkat çektiği klinik, gastroskopik ve mikroskopik korelasyonu 1939 yılında kısmen gerçekleştirmeyi

başarmıştır (21). Daha önce yayımladığı araştırmalarının bir derlemesi niteliğinde olan “Chronic Gastritis” isimli bu çalışmada Schindler, hem gastroskopik incelemelerinin resimlerine hem de laparotomi sırasında bu hastalardan aldığı biyopsilerin mikroskopik resimlerine yer vermiştir. Yine bu makalede kronik atrofik gastritin mide kanserinin öncü lezyonu olduğunu belirterek bu hastaların artmış mide kanseri riski nedeniyle düzenli olarak kontrolden geçmesi gerektiğini vurgulamıştır.

Schindler’in hayalindeki klinik, makroskopik ve mikroskopik korelasyona en yakın çalışma 1941 yılında Amerika’da William Swalm ve arkadaşları tarafından midenin ilk endoskopik biyopsisi gerçekleştirilerek yapılmıştır (11).

XIX. yüzyılın ikinci yarısından XX. yüzyılın ilk yarısına kadar geçen bu sürede önce midenin in vivo görüntülenmesine olanak tanıyan gastroskoplar icat edilmiş ve geliştirilmiştir. 1854 yılında Handfield Jones’in, 1858 yılında Fox’un mideye ait histomorfolojik incelemeleri içeren çalışmaları yayımlanmıştır. 1900 yılından itibaren mideyi postmortem incelemeye uygun hale getirmek için fiksasyon yöntemleri geliştirilmiş ve mideyi otolize uğramadan makroskopik ve mikroskopik olarak inceleyen geniş vaka serileri yapılmıştır. Bu çalışmaların verdiği bilgi birikimi ile gastritler, hem klinik hem de histopatolojik yönü ile daha çok doktor ve bilim insanı tarafından kabul gören bir tanı haline gelmiştir. Bu çalışmaların diğer bir sonucu, gastritlerin morfolojik, etiyolojik ve histopatolojik olarak sınıflandırılarak alt başlıklar altında incelenmesi olmuştur. Gastritler için kısmen farklı, kısmen benzer temellere dayandırılarak yapılan tüm bu çalışmalar, tıpkı diğer hastalıklarda olduğu gibi nedenleri (etiyojoloji), gidişatı (prognoz) ve tedaviyi bulmaya yöneliktir. Çünkü varlığı dahi uzun süre tartışmalı olarak kabul edilen gastrit, artık erişkin popülasyonun çoğunu etkileyen bir halk sağlığı problemi.

2.3. Sydney Sistemi Öncesi Gastritlerin Sınıflandırılması

Yeni yöntemlerin geliştirilmesiyle histopatolojik olarak incelenebilecek mide spesmenlerinin ve endoskopik biyopsilerinin sayısı belirgin olarak artmıştır. Bu spesmenlerin incelenmesi ile elde edilen bulguların ışığında, gastritlerin önce klinik daha sonra histopatolojik olarak kategorize edilmesi kaçınılmaz hale gelmiştir.

Faber, kronik gastrit vakalarını mide sekresyonlarının miktarına, midenin asiditesine ve gastrit topografisine göre iki ana sınıfa ayırmıştır (17). Tanımladığı ilk

grup, mideyi diffüz olarak etkileyen, mide asiditesinin azaldığı ve atrofinin görüldüğü gastrit tipidir. Diğer grup ise ilk grubun aksine mide sekresyonlarının ve asiditesinin arttığı, antrumda erozyon ve ülserasyonlar ile karakterize vakalardan oluşmaktadır.

Schindler, gastrit vakalarını önce gastroskopik gözlemlerine göre sınıflandırmıştır. Daha sonra bu sınıflamayı histopatolojik bulgular ile korele ederek tamamlamıştır. Schindler, iyileşmeyen akut gastrit vakalarının zaman içinde kronik gastrite dönüştüğünü ileri sürmüştür (21). Kronik gastriti ise kronik yüzeysel gastrit, kronik atrofik gastrit ve kronik hipertrofik gastrit olarak üç kısımda incelemiştir. Kronik yüzeysel gastrit vakalarının zaman içerisinde kronik atrofik gastrite ilerlediğini; kronik atrofik gastritin ise mide kanserinin prekürsörü olduğunu öne süren Schindler, kronik gastrit sınıflamasında atrofiyi merkezine almış; etiyolojik faktörleri ve topografik dağılımı göz önünde bulundurmamıştır.

Magnus, subtotal gastrektomi spesmenlerini ve postmortem mideleri inceleyerek elde ettiği bulgular ile başka bir sınıflama önermiştir (23). Midenin bütün kısımlarını inceleyebildiği bu çalışmada Magnus, Schindler'e benzer şekilde iyileşmeyen akut eroziv gastrit vakalarının zamanla kronik atrofik pilorik gastrit veya kronik atrofik diffüz gastrit vakalarına ilerlediğini öne sürmüştür. Magnus pernisiyöz anemili hastalarda görülen korpus bölgesinde sınırlı, inflamasyon içermeyen total gastrik atrofiden de söz etmiştir. Magnus'un gastrit sınıflaması akut ve kronik gastrit ayrımını, topografiyi ve atrofiyi merkezine almaktadır.

Motteram, Wood ve arkadaşları tarafından geliştirilen biyopsi tüpü ile mide korpusundan örnekler alarak, korpus mukozasına yönelik bir sınıflandırma geliştirmiştir (24). Motteram gastrit vakalarını atrofi izlenmeyen yüzeysel gastritler ve değişken derecede atrofi gösteren gastritler olarak ikiye ayırmıştır. Motteram'ın sınıflamasında Schindler'in sınıflamasına benzer şekilde atrofi varlığı ön plana çıkmaktadır.

Magnus ve Motteram'ın sınıflamalarını ayıran en önemli özellik, Motteram'ın sınıflamasında antrum bölgesinin değerlendirmeye dahil edilmemesidir. Dönemin gastroskoplarının ve endoskopik biyopsi aletlerinin sınırlılığı nedeniyle midenin antrum bölgesi ancak postmortem veya postoperatif mide spesmenlerinde incelenebilmiştir. Schrage ve arkadaşları 1967 yılında yayımladıkları makalede literatürdeki bu boşluğa dikkat çekmiştir (25). 130 mide spesmenini inceledikleri

çalışmada sadece midenin antrum bölgesine yönelik bir sınıflama önerilmiştir. Schragger'e göre, antral gastritler atrofisiz (A) veya atrofil (B) gastritler olarak ikiye ayrılmaktadır. Harflerin yanına ise inflamasyonun derecesine göre artan rakamlar eklenmiştir (A1, B2 gibi).

1970'li yıllarda fiberoptik gastroskopların kullanımının yaygınlaşması ile antrum dahil olacak şekilde mideyi görüntüleyebilmek ve biyopsi alabilmek mümkün hale gelmiştir. Whitehead ve arkadaşları 2500 mide endoskopik biyopsisini inceledikleri çalışmada kronik gastrit vakalarını önce topografik (örn. antral, fundal), daha sonra ise mukozadaki inflamasyonun derecesine ve atrofi varlığına göre sınıflandırmayı önermiştir (26). Bu çalışmanın en önemli özelliklerinden biri, kronik inflamasyon zemininde izlenen akut inflamatuvar hücrelerin "aktivasyon" olarak isimlendirilmesidir. Bu terminoloji, çağdaş araştırmacılar tarafından hemen kabul görmüştür ve günümüzde de kullanımına devam edilmektedir.

Topografi, inflamasyon derecesi ve atrofi varlığını temel alan ve tümüyle morfolojik bulgulara dayanan bu önemli sınıflamaya etiyolojik faktörleri de dahil edenler Strickland ve Mackay'dir (6). 1973 yılına ait bu çalışmalarında atrofik gastrit vakaları korpus baskın atrofik gastritler (tip A) ve antrum baskın atrofik gastritler (tip B) olarak ikiye ayrılmıştır. Pernisiyöz anemi ve otoimmün gastrit ilişkisinin vurgulandığı bu sınıflamada, tip A atrofik gastritlerin parietal hücrelere karşı üretilen antikordardan kaynaklanan *otoimmün* bir gastrit tipi olduğu belirtilerek, B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı pernisiyöz anemi ve diğer otoimmün hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Antrumu tutan tip B atrofik gastritlerin ise otoimmün mekanizmalardan bağımsız, multifaktöriyel nedenli ve gastrik ülser ile yakın ilişkili olduğu belirtilmiştir. Kronik atrofik gastritli hastaların uzun dönem prospektif izlemine de içeren bu çalışmanın sonucunda özellikle tip B atrofik gastritler gastrik kanser prekürsörü olarak kabul edilmiştir.

Strickland ve Mackay'ın sınıflamasında antrum ve korpusu birlikte tutan multifokal atrofik gastrit vakalarının yer almadığını belirten Glass ve Pitchumoni, tip A ve tip B gastritlere ek olarak bu vaka grubu için hastaların serumunda anti parietal hücre antikorusunun varlığı veya yokluğuna göre tip AB (+) veya tip AB (-) gastrit isimlendirmesini önermiştir.

1980 yılında Correa, kronik gastrit sınıflamasında etiyojolojiyi ön plana çıkardığı üçlü bir sınıflama sistemini yayımlamıştır (27). Correa'ya göre kronik gastritler tekrarlayan akut eroziv gastritin bir sonucudur. Kronik gastritler etiyojilerine bağlı olarak otoimmün kronik gastrit (autoimmune chronic gastritis, ACG), hipersekretuar kronik gastrit (hypersecretory chronic gastritis, HCG) ve çevresel kronik gastrit (environmental chronic gastritis, ECG) olarak üç ana sınıfta incelenmiştir.

Bu sınıflamada yer alan otoimmün kronik gastrit, Strickland ve Mackay'in tip A gastriti ile aynı özellikleri taşımaktadır. Ancak antrumda lokalize, duodenal ve gastrik ülserler ile birlikte görülebilen hipersekretuar kronik gastrit (HCG), Strickland ve Mackay'in tip B gastriti ile sadece topografik açıdan benzerdir. Bu iki antite, patogenez ve prognoz açısından farklılık göstermektedir. Strickland ve Mackay'a göre tip B gastritlerin etiyojisinde alkol, tütün ve salisilat kullanımı yer almaktadır. Correa ise asit ve pepsin miktarının arttığını düşündüğü hipersekretuar gastrit etiyojisinde stres ve nörojenik nedenleri göstermiştir. Ayrıca Correa, hipersekretuar tip gastritlerde atrofi ve intestinal metaplazinin oldukça az görüldüğünü ve bu nedenle hipersekretuar tip gastritin gastrik kanser prekürsörü olamayacağını öne sürmüştür.

Correa üçüncü ve son olarak, midede multifokal tutulum gösteren ve diyet ilişkili olduğunu öne sürdüğü gastrit tipini "çevresel" olarak adlandırmıştır. Correa'ya göre çevresel tip gastrit, intestinal metaplazi ve gastrik kanser arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Çevresel kronik gastrit, Glass ve Pitchumoni'nin tip AB gastritleri ile benzer özellikler göstermektedir.

1983 yılında Marshall ve Warren, antral gastrite neden olduğunu düşündükleri kıvrımlı (curved) basilleri mide endoskopik biyopsilerinden izole ederek kültürde çoğaltmayı başarmıştır (3). Marshall ve Warren, izole ettikleri bu basilleri ilk olarak "pilorik *Campylobacter*" olarak isimlendirmiştir (28). Bu mikroorganizmanın keşfi, Marshall ve Warren'e 2005 yılında Fizyoloji ve Tıp alanında Nobel Ödülü'nü kazandırmıştır. Daha sonra *Helicobacter pylori* olarak isimlendirilecek olan bu bakterilerin gastrit patogenezindeki rolünün kanıtlanması, birkaç sene içerisinde tüm gastrit sınıflamalarını doğrudan etkilemiştir.

Correa, orijinal sınıflamasından yaklaşık 8 sene sonra mevcut sınıflamasına atrofi varlığını ve *H. pylori*'yi dahil ederek sınıflamasını güncellemiştir (29). Correa yeni sınıflamasının merkezine bu kez atrofiyi almıştır. Atrofik olmayan kronik

gastritler yüzeysel veya diffüz antral tip (eski hipersekretuar tip) olarak ayrılmış ve diffüz antral gastritin en önemli sebebi olarak *H. pylori* gösterilmiştir. Atrofik gastritler ise diffüz korporal atrofik gastrit (eski otoimmün atrofik gastrit) ve multifokal atrofik gastrit (eski çevresel kronik gastrit) olarak ikiye ayrılmıştır. Correa, daha önceki sınıflamasında öne sürdüğü gibi, bu sınıflamasında da *H. pylori* ilişkili olduğunu düşündüğü diffüz antral gastritlerde atrofi ve intestinal metaplazi varlığının görülmediğini öne sürmüştür.

Dixon ve Wyatt, tip A ve tip B gastritlere ek olarak, parsiyel gastrektomili hastalarda anastomoz hattında safra reflüsüne bağlı izledikleri reflü gastritini de sınıflamalarına dahil etmiştir (30). Dixon ve Wyatt, reflü gastritini epitelde rejeneratif değişiklikler, lamina propria ödem ve konjesyon ile tanımlamıştır. İkili ayrıca, kronik gastrit sınıflamasında etiyolojik faktörlerin baş harflerini kullanmanın pratik bir yaklaşım olabileceğini öne sürmüştür (örn. Tip A, *autoimmunity*; tip B, *bacterial*). Dixon ve Wyatt'ın yaptığı bu sınıflamada lenfositik gastrit, eozinofilik gastrit, granülomatöz gastrit gibi daha ender görülen mikroskopik gastrit örnekleri de kendine yer bulmuştur.

Broussais'in yalnızca akut veya kronik gastrit olarak yaptığı klinik sınıflama, yaklaşık 100 yıl içinde gastrokopik ve histolojik bulgular ile etiyolojiye yönelik yeni keşiflerin ışığında geliştirilmiştir. Özellikle *H. pylori*'nin gastrit etiyolojisindeki rolünün anlaşılması, gastroenteroloji, patoloji, mikrobiyoloji, farmakoloji gibi birçok alandan araştırmacının dikkatini gastritlere yöneltmiştir. Bu nedenle klinik yaklaşımda ve araştırmalarda aynı dili konuşabilmek, bilim insanları için bir gereklilik haline gelmiştir. Farklı araştırmacılar tarafından önerilmiş bu sınıflamalar, uzun süredir gastritler üzerinde çalışma yapan bir grup klinisyen, patolog ve mikrobiyoloğun inisiyatif alarak gastritlere özel evrensel bir dil üzerinde çalışmasına neden olmuştur.

2.4. Sydney Sistemi

1990 yılında Avustralya'nın Sydney şehrinde düzenlenen Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde (World Congress of Gastroenterology) Çalışma Grubu'nun (Working Party) ilk kez tanıttığı ve "Sydney Sistemi" adıyla bilinen bu sınıflama, gastritlerin endoskopik ve patolojik olarak kapsamlı, evrensel ve tekrarlanabilir kategorizasyonunu amaçlamaktadır (31). Sydney Sistemi daha sonra

1991 yılında Journal of Gastroenterology and Hepatology adlı dergide altı farklı alt başlık halinde yayımlanmıştır.

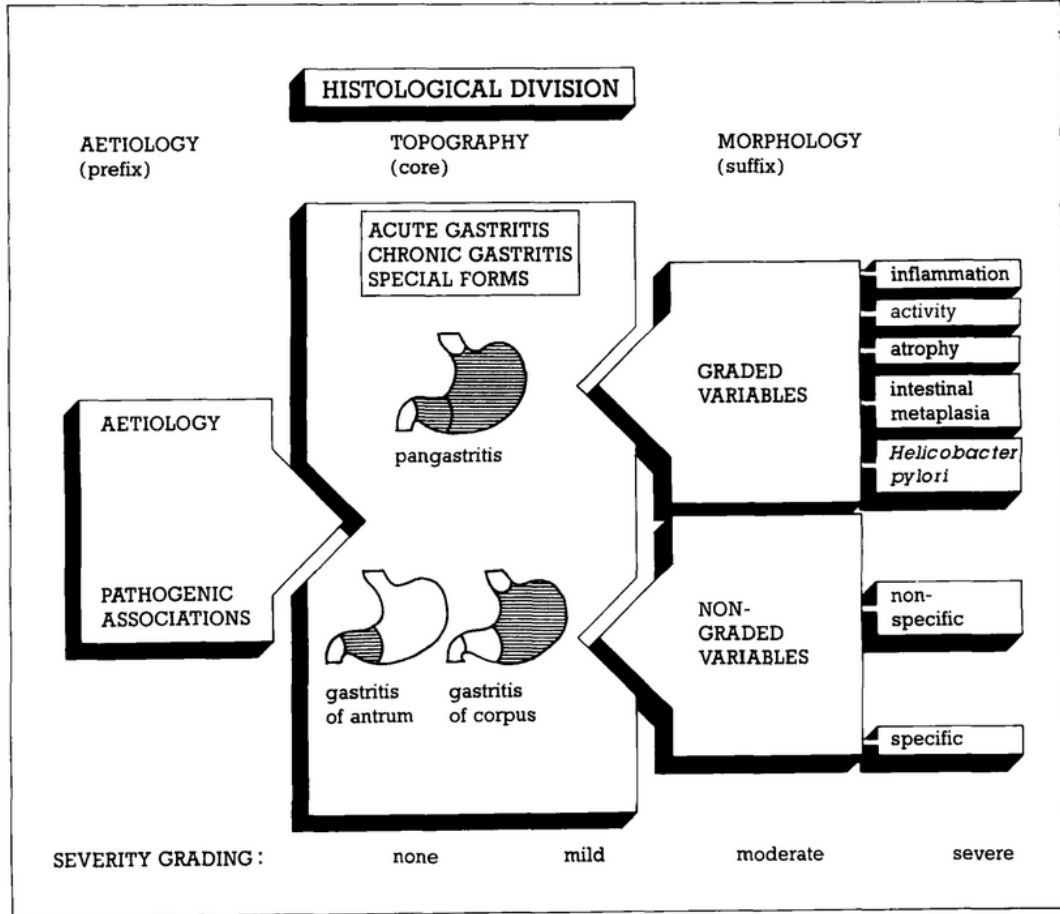
Sydney Sistemi'nin temelleri ilk olarak 1988 yılında kendilerine "Working Party" ismini veren gastroenterolog, patolog ve mikrobiyologların oluşturduğu bir ekip tarafından atılmıştır. Çalışma Grubu yaklaşık iki yıl boyunca biri klinik, diğeri patolojik ağırlıklı iki ayrı kol halinde gastrit etiyojisi, epidemiyolojisi, histopatolojisi ve endoskopik bulguları hakkında toplantılar yapmış ve Sydney Sistemi'ni kurgulamıştır (31).

Sydney sisteminin histopatolojik kısmından sorumlu olan Ashley Price (İngiltere) ve Pentti Sipponen (Finlandiya), gastrit üzerine çalışmaları ile öne çıkan bir grup Avrupalı patolog tarafından seçilmiştir.

Ashley Price'nin kaleme aldığı "The Sydney System: Histological Division" başlıklı yazı, gastritler için etiyojik, topografik ve morfolojik bulguların birleştirildiği bir raporlama sistemi önermiştir (4). Bu Sistem ile gastritlere yeni bir bakış açısı getirmeyi değil, aksine tüm geçmiş sınıflamaları ortak bir zeminde buluşturmaya hedefleyen Çalışma Grubu, bu amaç için en fazla Whitehead ve arkadaşlarının 1972 yılında önerdiği sınıflamadan "ilham" almıştır (4). Sydney Sistemi, Whitehead'in tümüyle topografik ve morfolojik sınıflamasına ek olarak, biliniyorsa (örn. otoimmün, *H. pylori*, ilaç gibi) etiyojik faktörleri de sınıflamaya dahil etmiştir. Bu hali ile Sistem, etiyoji, topografi ve derecelendirilmiş morfolojik değişkenlerin çoklu bir kombinasyonudur. Ancak Sydney Sistemi, kendisinden önce gelen sınıflamalardan farklı olarak herhangi bir morfolojik bulguyu (örn. atrofi, intestinal metaplazi) merkezine almamış, bu bulguları yalnızca derecelendirmekle yetinmiştir. Bunun nedeni, bu morfolojik değişkenlerin gastrik kanser patogenezindeki öneminin henüz tam olarak aydınlatılamamış olmasıdır.

Sydney Sisteminin üç aşamadan oluşan raporlama algoritmasının omurgasını topografik bulgular (antral gastrit, korporal gastrit veya antrum/korpus baskın pangastrit) meydana getirmektedir. Morfolojik değişkenler (inflamasyon, atrofi, aktivite, intestinal metaplazi ve *H. pylori* yoğunluğu) hafif (mild), orta derece (moderate) ve şiddetli (severe) olacak şekilde derecelendirilip topografik bulguların sonuna eklenmiştir. Derecelendirilemeyen morfolojik değişiklikler, spesifik olmayanlar (örn. epitelyal dejenerasyon, rejenerasyon, ödem, lenfoid agregat, foveolar

hiperplazi) ve spesifik olanlar (örn. granülomatöz inflamasyon, mukozanın lenfositik infiltrasyonu) olarak ikiye ayrılmıştır. Eğer gastrit etiyojisi biliniyorsa topografik bulguların önüne eklenmiştir (Şekil 2.3).



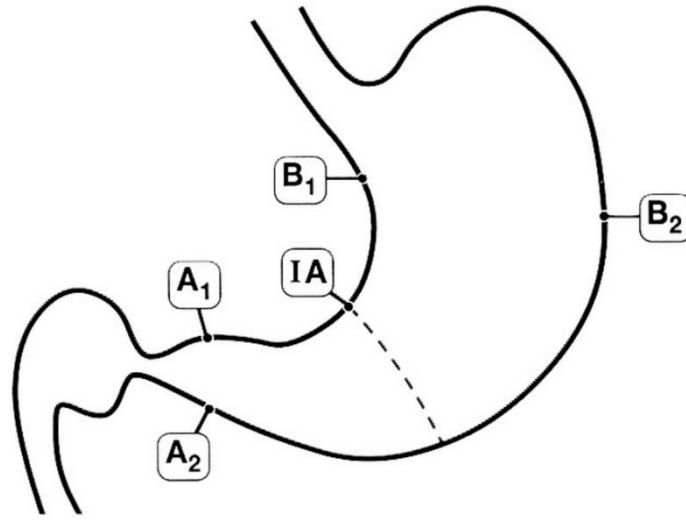
Şekil 2.3. Sydney Sistemi'nin önerdiği histopatolojik raporlama sisteminin şematik özeti (4).

Sydney Sistemi uygun bir mide endoskopik örnekleme için anterior ve posterior duvarı gösterecek şekilde, antrum ve korpustan en az ikişer örnek alındıktan sonra varsa fokal lezyon(lar)dan biyopsi alınmasını önermiştir. İncisura angulariste intestinal metaplazi görülme olasılığının diğer alanlara göre daha yüksek olduğuna değinilmiş ancak bu alandan biyopsi alınması kararı biyopsiyi doktora bırakılmıştır.

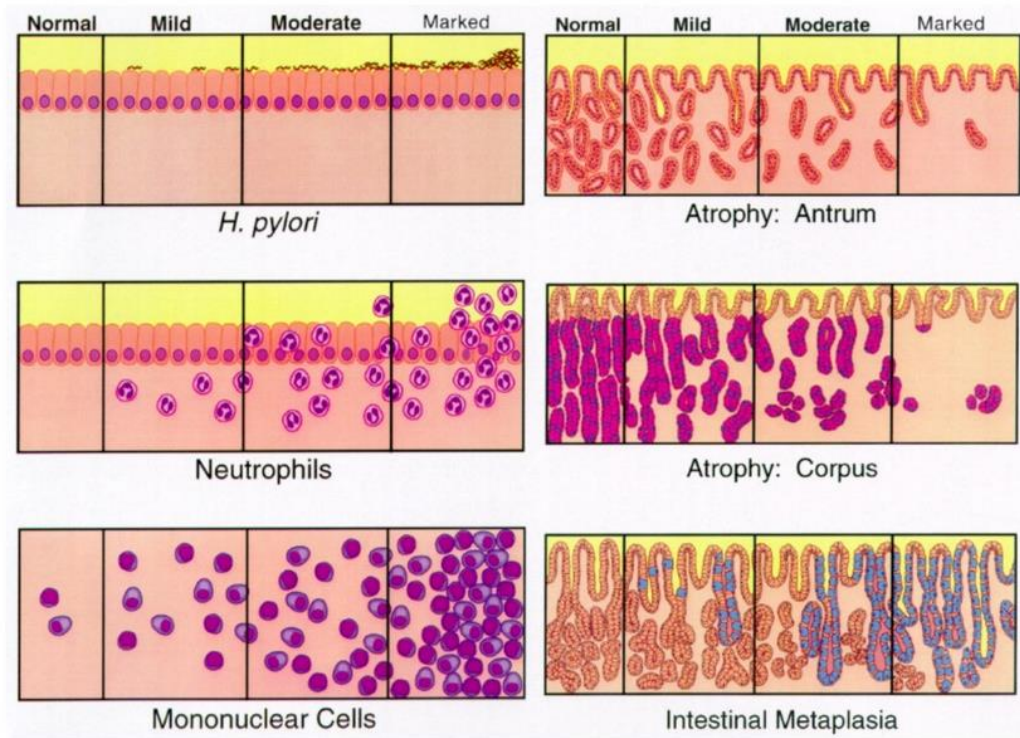
1992 yılında Correa ve Yardley, Sydney Sistemi'ne "karşı" Amerika'nın yanıtı olarak isimlendirdikleri olan bir yazı kaleme almıştır (32). Büyük oranda Sydney Sistemi'nin histopatolojik kısmını eleştiren bu yazıdan sonra 1994 yılında bu kez

Amerikalı araştırmacıların da bulunduğu bir grup patolog Amerika Birleşik Devletleri, Houston'da toplanmıştır. Toplantının amacı, Sydney Sistemi'ni gözden geçirmek ve var olan eksiklikleri tamamlamaktır. Bu toplantıdan sonra 1996 yılında Sydney Sistemi güncellenmiş haliyle "Classification and grading of gastritis: The updated Sydney System" başlığı ile American Journal of Surgical Pathology dergisinde yayımlanmıştır (5).

Güncellenmiş Sydney Sistemi'nde ilk versiyonun temel özelliklerinin korunduğu görölmektedir. Ancak bu versiyonda kronik gastritler önce atrofi görölen veya görölmeyenler olarak ikiye ayrılmıştır. Uygun mide endoskopik biyopsi örneklemesi için antrum ve korpustan ikişer örneğe ek olarak bu kez incisura angularisten de biyopsi alınması önerilmiştir (şekil 2.4). İlk Sistem'de kısaca değinilen akut gastritlere daha fazla yer verilmiş; akut gastritler akut hemorajik veya akut *H. pylori* gastriti olarak ikiye ayrılmıştır. Derecelendirilen morfolojik değişiklikler aynı kalmış ancak derecelendirmede şiddetli (severe) sözcüğu belirgin (marked) olarak değiştirilmiştir. Derecelendirme için illüstrasyonların kullanıldığı görsel ölçekler eklenerek patologlar arası raporlama farklılıklarının en aza indirgenmesi amaçlanmıştır (şekil 2.5). Derecelendirilemeyen morfolojik bulgulara asiner (pankreatik) metaplazi ve nöroendokrin hücre hiperplazisi gibi eklemeler yapılmıştır. Son olarak, gastritlerin atrofik, atrofik olmayan ve özel form gastritler olarak üç ana kola ayrıldığı özet bir tablo eklenmiştir.



Şekil 2.4. Güncellenmiş Sydney Sistemi'nde mideden örneklenmesi önerilen beş bölge (5).



Şekil 2.5. Güncellenmiş Sydney Sistemi'ne eklenen görsel ölçekler (5).

2.5. Günlük Pratikte Sık Görülen Gastrit Tipleri

2.5.1. *Helicobacter pylori* gastriti

Helicobacter pylori'nin keşfi

XIX. yüzyılın ikinci yarısında mikroskopların çözünürlüğünün artması ile patoloji gibi bakteriyoloji alanında da önemli gelişmeler yaşanmıştır. Sağlıklı memeli hayvanların mide mukozasında bakterilerin gözlenmesi, insan midesindeki bakteriler ile ilgilenen araştırmacıların sayısında artmaya neden olmuştur (33).

1875 yılında Bottcher ve Letulle midede ülser tabanı ve ülser-mukoza sınırında gözlemledikleri bakterilerin gastrik ülser etiyojisinde rol oynadığını ileri sürmüştür. 1881 yılında Klebs, mide lümeninde serbest olarak veya glandüler hücrelerin arasında bulunan basil benzeri mikroorganizmaları tarif etmiştir. Klebs ayrıca mide glandularının arasını (lamina propria) dolduran “küçük yuvarlak hücre infiltrasyonu”ndan da bahsetmiştir (33). 1906 yılında Krienitz, ülser gastrik kanseri olan hastaların mide içeriğinde Spiroketleri gözlemiştir (34). Sonraki yıllarda çeşitli bakterilerin mide mukozası üzerindeki etkileri, bakterilerin deney hayvanlarına aşılması yoluyla incelenerek bakterilerin gastrik ülser neden olabileceği kanıtlanmıştır (33).

1938 yılında Doenges, 242 postmortem mideyi incelediği çalışmada midelerin %43'ünde Spiroket görmüş ancak otolitik değişiklikler nedeniyle bu gözlemi daha ileri bir noktaya taşıyamamıştır (3). Doenges'in bu mikroorganizmaları tüm gastrointestinal sistem içerisinde sadece midede gözlememesi dikkate değerdir (33). Bu çalışmadan yaklaşık iki yıl sonra, Freedburg ve Barron 35 parsiyel gastrektomi materyalini inceledikleri çalışmada gastrik ülser içermeyen midelerin %14'ünde, gastrik ülser veya kanserli midelerin %52'sinde Spiroket gözlemiştir (34). Ancak Freedburg ve Barron'a göre bu mikroorganizmalar zorlukla bulunabilen, özellikle ülser kenarında kolonize olmuş, patojenik olmayan bakterilerdir. Freedburg ve Barron'un bu mikroorganizmaların patojenitesi hakkında bir kanıt olmadığını düşünmesine rağmen, bu makalenin tartışma kısmında Dr. Frank Gorham'a ait hipotez oldukça dikkat çekicidir: Gorham, gözlemlenen bu mikroorganizmaların mide ülserlerine primer olarak neden olmasa

bile ülserlerin kronikleşmesine katkıda bulunduğunu ileri sürmüştür. Bu hipotezinin dayanağı, iyileşmeyen gastrik ülserli hastalarına on yılı aşkın süredir verdiği ve antimikrobiyal etkisi ile bilinen Bizmut'un başarısıdır. Gorham bu nedenle gastrik ülser etiolojisinde midenin asidik ortamında dahi çoğalabilen mikroorganizmaların yer aldığını düşünmüştür (34).

1954 yılında Palmer, vakum biyopsi tekniği ile elde ettiği 1140 mide endoskopik biyopsisinde kendinden önceki araştırmacıların gözlemediği Spiroketleri gözlemediğini belirtmiştir. Palmer, daha önceki çalışmalarda izlenen bakterilerin oral mukoza kaynaklı olduğunu ileri sürmüştür (35). Bu çalışmadan sonra mide mukozasında görülen bakterilere olan ilgi azalmış ve 1980'li yılların başına dek kronik gastritlerin etiolojisinde stres, beslenme alışkanlıkları veya mide asiditesinin rol oynadığı düşünülmüştür.

1980'li yıllara gelindiğinde Avustralyalı patolog Robin Warren, özellikle kronik aktif gastrit vakalarında gözlemediği kıvrımlı basillerin gastrit etiolojisindeki rolünü araştırmaya karar vermiştir. Warren, aynı hastanede çalıştığı Barry Marshall ile birlikte mide mukozasından bu basilleri izole ederek kültürde çoğaltmayı başarmıştır (3). The Lancet dergisinde "Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis" başlığı ile yayımlanan kısa ancak çığır açıcı makalede, özellikle antrum bölgesinde mukus katmanı ve epitel arasında izlenen kıvrımlı basillerin kronik aktif gastrit, gastrik ülser ve gastrik kanser etiolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Şekil 2.7). Warren ve Marshall, kültürde çoğalttıkları gram negatif, mikroaerofilik ve kamçılı bu basilleri, o zamana dek bilinen herhangi bir bakteri türüne dâhil edememiştir. İkili, yaklaşık bir yıl sonra "pilorik *Campylobacter*" olarak isimlendirdikleri bu basillerin gastrik ülser ile olası ilişkisini inceleyen bir yazı daha kaleme almıştır (28).



Curved bacilli on gastric epithelium.

Şekil 2.6. Warren ve Marshall'ın mukus tabakası içinde gözlemediği kıvrımlı basiller (Warthin Starry boyaması) (3).

Marshall, pilorik *Campylobacter*'lerin midede kommensal yaşayan mikroorganizmalar olmadığını, aksine gastrite neden olan patojen bakteriler olduğunu tartışmaya yer olmaksızın kanıtlayabilmek için bir başka hastadan elde edilen *H. pylori* kültürünü içmeye karar vermiştir. Marshall'ın *H. pylori* kültürünü içmesinden yaklaşık 10 gün sonra yapılan gastroskopide midede akut gastrit tablosu görülmüştür (36). Marshall'ın midesinden alınan biyopsiden izole edilerek kültürde çoğaltılan bakterilerin pilorik *Campylobacter* olduğunun kanıtlanmasıyla, gastrit etiolojisinde pilorik *Campylobacter*'lerin rolü hakkında herhangi bir şüpheye yer kalmamıştır. 1989 yılında *Campylobacter*'lerden farklı bir sınıfta olduğu kanıtlanan bu basillere kıvrımlı şekillerinden dolayı *Helicobacter pylori* ismi verilmiştir (37).

H. pylori'nin gastrit ve peptik ülser yanı sıra gastrik karsinomlar ve gastrik lenfomaların (MALToma) gelişiminde de rol oynadığı gösterilmiştir (38, 39). Bu

nedenle 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) *H. pylori* enfeksiyonunu sınıf I karsinojen olarak listesine almıştır (40).

***H. pylori* Gastritinin Epidemiyolojisi**

2011-2022 yılları arasında tüm dünyada *H. pylori* ile enfekte kişilerin prevalansı %43,1'dir (41). Bir başka meta analizde, 2000-2017 yılları arasında tüm dünyada *H. pylori* prevalansı %44,3'tür (42). Saha çalışması Ağustos 2003-Şubat 2004 arasında yapılan bir çalışmada ise ülkemizdeki *H. pylori* prevalansı %82,5 olarak bulunmuştur (43). Bu oranlar kıtadan kıtaya, aynı kıta içerisinde ülkeden ülkeye hatta aynı ülke içerisinde bölgeden bölgeye göre değişkenlik göstermektedir. Sosyoekonomik durum, temiz su ve gıdaya erişim, sağlık hizmetlerinin kalitesindeki farklılıklar ve kalabalık nüfus gibi nedenlerden dolayı gelişmiş ülkelerdeki *H. pylori* prevalansı, gelişmekte olan ülkelere göre belirgin olarak daha düşük seyretmektedir. Örneğin bir derlemede *H. pylori* prevalansı Afrika kıtasında %79,1, Kuzey Amerika'da %37,1, Avustralya kıtasında %24,4 olarak bulunmuştur (44). Çevresel faktörler dışında etnik kökenlerin de *H. pylori* enfeksiyonunda önemli rolü olduğu bilinmektedir (44).

H. pylori prevalansı çevresel faktörlerdeki iyileşmeye bağlı olarak birçok ülkede yıllar içerisinde azalma eğilimi göstermektedir (41). 1980-1990 yılları arasında tüm dünyadaki *H. pylori* prevalansı %52,8; 2011-2022 yılları arasında %43,1'dir. 1970-1999 yılları arasında *H. pylori* prevalansı Avrupa'da %48,8, Kuzey Amerika'da %42,7, Avustralya'da %26,6 iken, 2000-2016 yılları arasında bu oranlar sırasıyla %39,8, %26,6 ve %18,7 olarak hesaplanmıştır (44).

H. pylori enfeksiyonunun gastrit, gastroduodenal ülser, gastrik kanser ve mide lenfomaları ile ilişkisi düşünüldüğü takdirde, *H. pylori* prevalansının tüm dünyadaki azalma trendine rağmen gelişmiş ülkelerde dahi halen önemli ölçüde yüksek olduğu görülmektedir. Örneğin en düşük *H. pylori* prevalansının görüldüğü İsviçre'de bu oran %18,9'dir ve yaklaşık 1,6 milyon insanın *H. pylori* ile enfekte olduğu anlamına gelmektedir (44).

Yaklaşık 100,000 yıldır insan mide epitelinde kolonize olduğu gösterilen (45) *H. pylori*'nin bulaş yollarına ilişkin birçok hipotez mevcuttur. Birçok çalışma, *H. pylori*'nin insandan insana genellikle çocukluk çağında bulaştığını; tedavi edilmediği

takdirde ömür boyu kalıcı olduğunu öne sürmektedir (46, 47). *H. pylori*'nin insan vücudundan spontan eliminasyonunun mümkün olduğu ancak bu oranların özellikle yetişkin popülasyonda oldukça düşük seyrettiği gösterilmiştir (48).

H. pylori'nin insandan insana fekal-oral, oral-oral ve gastro-oral olmak üzere üç farklı bulaş yolu ile geçtiği; en önemli bulaş alanlarından birinin aile içi bulaş olduğu düşünülmektedir (47, 49, 50). Bu bulaş yolları dışında özellikle temiz su ve yiyeceğe erişimi olmayan gelişmemiş ülkelerde feçes ile kirlenmiş su veya yiyeceklerden bulaşabildiği bilinmektedir (47, 49, 51). Ayrıca tam olarak dezenfekte edilmemiş endoskopi cihazlarından hastalar arası bulaşın mümkün olduğu gösterilmiştir (49, 52).

***H. pylori* Gastritinin Klinik Özellikleri**

Akut *H. pylori* gastriti asemptomatik olarak veya epigastrik ağrı, mide bulantısı, kusma gibi dispeptik şikâyetler ile birlikte görülebilmektedir (53). Akut dönem daha çok hasta fark etmeden geçirildiğinden, literatürde akut *H. pylori* gastriti hakkında kısıtlı bilgi mevcuttur (4). Bu döneme ait endoskopik ve histopatolojik bulgular literatürde genellikle olgu sunumu şeklinde yer almaktadır. Bu olgu sunumlarından biri de Barry Marshall'a aittir. Marshall'ın *H. pylori* kültürünü içmesinden yaklaşık 10 gün sonra yapılan endoskopide Marshall, daha önce sorun yaşamadığı gastroskopiye bu kez zorlukla tolere ettiğini ifade etmiştir. Endoskopik olarak Marshall'ın mide mukozası normal görünmesine karşın biyopsi alınması sırasında mukozanın "yumuşak" olduğu fark edilmiştir (36). Ayrıca endoskopik olarak midede eritem, hemoraji, yüzeysel ve derin ülserlerin görüldüğü akut *H. pylori* gastriti olguları bildirilmiştir (54, 55, 56, 57).

Tüm dünyada kronik gastritin en sık nedeni *H. pylori*'dir (58). Hastalar kronik dönemde asemptomatik olabilir veya peptik ülser olmaksızın dispeptik şikâyetler tarif edebilirler (58). Ayrıca peptik ülserle bağlı şikâyetlerle de kliniğe başvurabilirler. Endoskopik olarak midede eritem, erozyon, ülser veya gastritin evresine bağlı olarak atrofik değişiklikler görülebilir.

***H. pylori* Gastritinin Histopatolojisi**

Kronik *H. pylori* gastritinin en sık formu, lamina propriada epitel altında bant benzeri bir patern oluşturan lenfoplazmasiter hücreler zemininde değişken yoğunlukta akut inflamatuvar hücrelerin görüldüğü kronik aktif gastrit tablosudur. Bu morfolojiye germinal merkezleri belirginleşmiş lenfoid foliküller de eşlik edebilir. Bu mikst tipte inflamasyon en sık antrum bölgesinde görülmektedir ancak antrum ve korpusta pangastrit şeklinde de izlenebilir (28, 59). PPI kullanan hastalarda antrum baskın inflamasyonun ve *H. pylori* mikroorganizmalarının sayısının azaldığı; bakterilerin ve inflamasyonun korpusta lokalize olduğu gözlemlenmiştir (60, 61). Ayrıca PPI kullanan hastaların midelerinde veya eradikasyon tedavisi sonrası alınan biyopsilerde aktivite görülmeyebilir (kronik inaktif gastrit). Bu vakalarda genellikle sayıca azalmış olarak bulunan *H. pylori* mikroorganizmalarının immünohistokimyasal veya histokimyasal yöntemler ile gösterilmesi önemlidir (61). Yine PPI kullanan hastalarda, bakterilerin korpusta, daha derin yerleşimli ve daha yuvarlak (coccoïd) şekilli olabildiği gözlenmiştir (62). Bu nedenle endoskopik incelemelerde antrum ve korpusun birlikte örneklenmesi yanlış negatif tanıları önlemek için büyük önem taşımaktadır (5).

Kronik *H. pylori* gastriti tedavi edilmediğinde mukozada atrofi ve/veya intestinal metaplazi görülebilmektedir. Atrofi ve intestinal metaplazi, prekanseröz lezyonlar olup mide adenokarsinomu açısından önem taşımaktadır (38).

Akut *H. pylori* gastriti vakalarından ender olarak biyopsi alınmaktadır. Marshall'ın deneyinde, *H. pylori* kültürünü içmesinden 10 gün sonra alınan endoskopik biyopside mide epitelini ve glandüler tabakayı infiltre eden akut inflamatuvar hücreler ile mûsin içeriği azalmış, rejeneratif özellikler gösteren mide epitelini görüldüğü belirtilmiştir (36).

***H. pylori* Gastritinde Tanı, Prognoz ve Tedavi**

Güncel yaklaşımlar *H. pylori* enfeksiyonu tespit edildiğinde eradikasyon tedavisine başlanmasını önermektedir (58, 63). *H. pylori* enfeksiyonunun tanısı endoskopi gerektiren invaziv yöntemler veya invaziv olmayan yöntemler ile konulmaktadır. İnvaziv olmayan yöntemler, *H. pylori* enfeksiyonuna karşı vücutta üretilen antikörlerin tespitini içeren seroloji; gaitada *H. pylori* antijeninin tespitine

dayanan gaita antijen testi ve bakterinin üreaz aktivitesinin tespiti ile varlığının dolaylı olarak gösterilmesine dayanan üre nefes testidir. İnvaziv testler mideden endoskopi sırasında alınan biyopsilerin histopatolojik incelenmesi, bakteri kültürü, in situ hibridizasyon veya PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) kullanılarak *H. pylori*'nin moleküler tespiti ve bakterinin üreaz aktivitesinin tespitine dayanan hızlı üreaz testidir. Bu testlerden hangisinin *H. pylori* tespitinde kullanılacağı hastanın klinik durumuna, mevcut olanaklara ve hastanın tercihinine bağlı olarak değişmektedir. Bu testler esnasında PPI, Bizmut ya da antibiyotiklerin eş zamanlı kullanımı, midede *H. pylori* yükünü azalttığı için yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir (61, 50). Bu nedenle *H. pylori* testlerinden en az 2 hafta önce bu ilaçların kesilmesi önerilmektedir (50).

Tedavi edilmeyen *H. pylori* enfeksiyonunun en istenmeyen sonucu mide kanseridir. Bu nedenle özellikle mide kanseri prevalansı yüksek olan bölge veya ülkelerde (örn. Japonya) *H. pylori* tarama ve eradikasyon programlarının fayda sağlayacağı düşünülmektedir (50). Ayrıca peptik ülser gelişimi açısından risk grubunda olan, uzun süredir aspirin kullanan hastalarda veya uzun süreli non-steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisine başlayacak olan hastalarda tedaviye başlamadan önce *H. pylori* taraması önerilmektedir (63).

H. pylori eradikasyonunda klaritromisin, amoksisilin, levofloksasin, metronidazol, tetrasiklin, rifabutin, Bizmut ve PPI'lar kullanılmaktadır. Bu ilaçların seçimindeki en önemli faktör antibiyotik direncidir. *H. pylori*'nin özellikle klaritromisine karşı direnci yüksek olarak bildirilmektedir. Bu nedenle tedavi öncesi antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması, eradikasyonun başarısı ve antibiyotik direnci açısından önem taşımaktadır. Antibiyotik direnç testinin yapılamadığı durumlarda bölgedeki antibiyotik duyarlılığı verilerine göre empirik tedaviye başlanmaktadır.

H. pylori tedavisi genellikle 14 gündür. Tedavi sonrası ilk 4-6 hafta içerisinde yapılan kontrol testlerinde, eradikasyon tedavisi başarılı olmasa bile *H. pylori* tespit edilemeyebilir. Bu nedenle kontrol testlerinin antibiyotik kullanımının kesilmesinden 4-6 hafta, PPI kullanımının kesilmesinden 2 hafta sonra yapılması önerilmektedir (63).

2.5.2. Otoimmün Gastrit

Otoimmün gastrit, midenin oksintik mukoza içeren korpus ve fundus bölgelerini etkileyen; patofizyolojisinde parietal hücrelere karşı sensitif hale gelen immün sistemin rol oynadığı; özellikle son aşamasında pernisiyöz anemiye neden olabilen bir kronik atrofik gastrit tablosudur. Sydney Sistemi öncesindeki gastrit sınıflamalarında tip A gastrit, otoimmün atrofik gastrit, diffüz korporal gastrit gibi farklı şekillerde isimlendirilen otoimmün gastritin ve pernisiyöz aneminin tarihi XIX. yüzyıla dek uzanmaktadır.

Pernisiyöz Anemi, İntrinsik Faktör ve B₁₂ Vitamini

1824 yılında Combe, anemili bir hastasının postmortem bulgularını tartıştığı yazısında, hastasının midesini incemiş, şeffaf ve damarları kaybolmuş olarak tanımlamıştır (64). Combe'nin bu olgu sunumu, bazı kaynaklar tarafından atrofik gastrit ve pernisiyöz anemi arasındaki ilişkinin gözlemlendiği ilk yayın olarak kabul edilmektedir. 1849 yılında Addison, hastalarda solgunluk, güçsüzlük ve kötüye giden bir kliniğe neden olan “idiyopatik anemi”yi tanımlanmıştır (65). 1860 yılında Flint, Addison'un tariflediği bu ölümcül aneminin gastrik sekresyonları azalttığını ve vücuda alınan besinlerden faydalanmayı engellediğini öne sürmüştür (66).

Ölümlerle sonuçlanan ve o dönem için tedavisi olmayan bu anemiye, Biermer tarafından Latince “yıkıcı” anlamına gelen “pernicius” sözcüğünden hareketle Almanca “perniciöse Anämie” ismi verilmiştir. Bu tarihten itibaren “perniciyöz anemi” veya “Biermer hastalığı” ismi ile de bilinen bu klinik tablonun gastrik atrofi ile ilişkisini ilk kanıtlayan kişi, otopsi çalışması ile Samuel Fenwick olmuştur (67). Fenwick, Handfield Jones ile birlikte pernisiyöz anemili bu hastanın midesinin tüm bölgelerinden örnek alarak incelemiş ancak midenin normal gland yapılarını görememiştir. Fenwick böylece pernisiyöz anemi ve atrofik mide ilişkisini gösteren ilk kişi olmuştur.

Levine ve Ladd, pernisiyöz aneminin tanısında gastrik sekresyonlardaki azalmanın gösterilmesini “sine qua non” yani “olmazsa olmaz” olarak tanımlamıştır (68). Bu dönemde pernisiyöz anemili hastaları tedavi etmek için birçok farklı beslenme stratejisi önerilmiştir. Diyabet hastalığı nedeniyle kendi diyetine de oldukça dikkat eden genç bir hematolog olan Minot ve meslektaşı Murphy, Whipple'ın anemik

köpekler üzerinde yaptığı beslenme deneylerinden ilham alarak, pernisiyöz anemili hastalara karaciğerden zengin bir diyet uygulamıştır (69). Karaciğerden zengin bu diyetin pernisiyöz hastaların kliniğinde iyileşmeye neden olmasıyla Whipple, Minot ve Murphy 1934 yılında Tıp ve Fizyoloji Dalında Nobel Ödülü'nü kazanmıştır (70). Minot ve Murphy'nin çalışmasından yaklaşık iki sene sonra Castle, pernisiyöz anemili hastalarına et veya sağlıklı kişilerden elde ettiği mide sıvısı veya her ikisinin karışımını gastrik tüp aracılığı ile verdiği deneyinde, sadece et veya sadece mide sıvısı verdiği hastalarda bir yanıt alamamış ancak her iki içeriği verdiği hastaların retikülositlerinde artış gözlemlemiştir (71). Bu bulgu Castle'da özellikle etli gıdaların içerisinde bulunan bazı anti anemik faktörlerin, yalnızca midede üretilen intrinsik faktör(ler)le etkileşime girdiği zaman vücutta kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Böylece yaklaşık 100 yıldır gözlemlenen ancak açıklanamayan pernisiyöz anemi ve gastrik atrofi ilişkisine dair en önemli hipotez ortaya atılmıştır.

Castle'ın hipotezinden yaklaşık 20 sene sonra, 1948 yılında, biri Amerikalı biri İngiliz iki grup araştırmacı, aynı yıl içerisinde karaciğerden “anti anemik faktör”ü izole etmeyi başarmıştır (72, 73). B₁₂ adı verilen bu vitamin pernisiyöz anemili hastalara verildiği zaman hematopoezin arttığının gösterilmesiyle, izole edilen maddenin Castle'ın ekstrinsik faktörü olduğu da kanıtlanmıştır (71).

B₁₂ vitamininin keşfedilmesiyle, o dönemde pernisiyöz anemili hastaların tedavisinde kullanılan domuz midesi piloru preparatlarına B₁₂ vitamini de eklenmiştir (71). Gräsbeck, çeşitli işlemlerden geçirdiği *kendi* mide sıvısını elektroforez yöntemi ile ayırmış ve elde ettiği bulgularla midede B₁₂ vitaminini bağlayan iki farklı faktör olduğunu düşünmüştür (74). Günümüzde bu faktörlerden birinin tükürükten salgılanan R-faktörü olduğu bilinmektedir. Gräsbeck ayrıca “Imerslund-Gräsbeck Sendromu” olarak bilinen, B₁₂ vitamini eksikliği ve proteinüriye neden olan malabsorpsiyon sendromunu Norveçli meslektaşı Olga Imerslund ile birlikte tanımlayan kişidir (74).

Domuz midesi ve B₁₂ vitamini preparatlarına yanıt vermeyen pernisiyöz anemili bir hasta grubu olduğunu fark eden Schwartz, bu hastaların serumlarını incelemiş ve bazı hastaların serumlarında domuz midesindeki intrinsik faktöre karşı bir inhibitör olduğunu göstermiştir (75). Schwartz bu inhibitörün bir antikor olabileceğini düşünmüştür. Bir sonraki yıl Taylor, Schwartz'ın bulgularını doğrulayarak hastalığın patogeneğinde gastrik glandlara veya bu glandların bir

sekresyonuna karşı üretilen otoantikörlerin rol oynayabileceğini ileri sürmüştür (76). 1962 yılında Jeffries, bu inhibitörün bir antikör olduğunu göstermiştir (77).

Pernisiyöz aneminin patogeneğinde otoimmünitenin rolü olabileceğini bilim insanlarına düşündüren bir diğer gözlem, hipotiroidili hastaların bazılarında zaman içinde gelişen B₁₂ vitamini eksikliği veya bu hastaların bazılarında önceden verilmiş pernisiyöz anemi tanısıdır. Tudhope, çeşitli sebepler ile (radyasyon, cerrahi, idiyopatik) hipotiroidisi olan 166 hastayı değerlendirmiş ve hastaların %7,8'inde pernisiyöz anemi olduğunu gözlemlemiştir (78). Bu oranın özellikle idiyopatik hipotiroidili hastalarda arttığını ve %10,3'a çıktığını belirten Tudhope, bu nedenle pernisiyöz aneminin de idiyopatik hipotiroidi gibi otoimmün süreçlere bağlı gelişebileceğini düşünmüştür. Bu görüş, Tudhope'nin meslektaşlarını etkileyerek Markson'un pernisiyöz anemili hastalarda anti tiroid otoantikörlerini araştırmasına; Irvine'nin ise daha kompleks bir çalışma tasarlayarak pernisiyöz aneminin patogeneğini aydınlatmasına sebep olmuştur (79, 80).

Irvine çalışmasında ilk olarak pernisiyöz anemi, spontan hipotiroidi ve Hashimoto tiroiditi tanımlı üç farklı hasta grubu ve sağlıklı kişilerden oluşan bir kontrol grubu oluşturmuştur. Bu dört grubun serum örneklerini subtotal gastrektomi geçiren hastalardan elde ettiği antrum, korpus ve jejunum; parsiyel tiroidektomili hastalardan elde ettiği tiroid ve fetüslerden ölüm sonrasında aldığı karaciğer dokuları ile "kompleman fiksasyonu" testine sokmuştur. Çalışmanın sonunda, pernisiyöz anemili hastalardan elde ettiği serumların büyük oranda korpus (%75), daha düşük oranda tiroid dokuları ile etkileşime girdiğini gözlemlemiştir (%37). Hashimoto tiroiditinde görülen histopatolojik bulgulara benzer şekilde lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonunun pernisiyöz anemili hastaların midelerinde de bulunduğu dikkat çeken Irvine, pernisiyöz aneminin tıpkı Hashimoto tiroiditi gibi "immün homeostaz"ın bozulması ile ilişkili bir hastalık olduğunu öne sürmüştür (80).

Bu tarihten sonra pernisiyöz anemi, atrofik gastrit ve anti parietal hücre antikörleri (APHA) ile ilgili Irvine'nin hipotezini destekleyen birçok çalışma yapılmıştır. Strickland ve Mackay'in atrofik gastritleri tip A (korpus baskın, otoimmün kökenli) ve tip B (antral baskın) olarak iki ana başlık halinde incelemesiyle başlayan süreçte otoimmün gastrit, tüm gastrit sınıflamalarında kronik atrofik gastrit etiolojisinde *H. pylori* gastritiyle birlikte kendisine yer edinmiştir.

Otoimmün Gastritin Epidemiyolojisi

Otoimmün gastrit epidemiyolojisi hakkında literatürde oldukça az çalışma bulunmaktadır. Geniş kapsamlı derlemelere göre, OİG tanısı için biyopsi bulgularını temel alan çalışmalarda OİG prevalansı %0,5 ve %4,5 arasında değişmektedir (81, 82). Tüm çalışmalardaki ortak bulgu, otoimmün gastrit prevalansının yaş ilerledikçe ve kadınlarda artış gösterdiği yönündedir (K:E oranı 2-3:1) (82, 83). Pernisiyöz anemili hastalarda aneminin başlangıç yaşı ve intrinsik faktör antikoru oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, siyahi kadınlarda aneminin Latin Amerikalı ve Avrupalı kadınlara göre daha genç yaşlarda görüldüğü ve intrinsik faktör antikoru pozitifliği oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (84). Diğer otoimmün hastalıklar ile birlikteliği incelendiğinde, otoimmün gastrit ve otoimmün tiroidit birlikteliğinin en sık olduğu görülmektedir (81, 83, 85). Ayrıca Tip 1 diyabet, Addison hastalığı ve vitiligo gibi diğer otoimmün kökenli hastalıklarda OİG sıklığının arttığı bilinmektedir (86).

Otoimmün gastrit prevalansı yaş, cinsiyet ve etnisiteye göre değişmekle birlikte hastalığın genellikle sessiz başlangıçlı olması ve uzun süre asemptomatik olarak ilerlemesi; otoimmün gastrite yönelik tarama programlarının bulunmaması ve birçok merkezde uygun mide endoskopik örnekleme yapılmaması gibi nedenlerden dolayı gerçek otoimmün gastrit prevalansının daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Otoimmün Gastritin Klinik Özellikleri

Otoimmün gastritli hastalar tanı anında asemptomatik olabilecekleri gibi üst/alt gastrointestinal sistem şikayetleri ile de kliniğe başvurabilmektedir. Carabotti ve arkadaşları tarafından 54 otoimmün gastritli hastada yapılan bir çalışmada, hastaların yaklaşık dörtte birinin gastroözefajial reflü semptomlarına bağlı yakınmalarının olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, otoimmün gastritli hastaların dispeptik şikayetlerinin yanı sıra mide asiditesindeki azalmaya rağmen reflü şikayetleri de olabileceğini göstermektedir (87).

Otoimmün gastritli hastalarda parietal hücrelerdeki kayıp, gastrik pH'nin yükselmesi ve demir emiliminin azalmasına bağlı olarak başvuru anında veya hastalığın ilerleyen zamanlarında gelişebilen demir eksikliği anemisi, buna bağlı görülen halsizlik, yorgunluk ve çarpıntı gibi şikayetler; B₁₂ vitamini eksikliği, makrositer anemi ve pernisiyöz anemiye bağlı gelişebilen nörolojik semptomlar

görülebilmektedir. 1995-2013 yılları arasında otoimmün gastrit tanısı alan 379 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %53,6'sında pernisiyöz anemi, %34,8'inde demir eksikliği anemisi ve %89'unda eşlik eden tiroid hastalığı bulunmuştur (85). Ayrıca otoimmün gastritli hastalarda gelişen demir eksikliği anemisinin, pernisiyöz anemiye göre daha erken yaşlarda ortaya çıktığı bilinmektedir (88). Bu nedenle özellikle demir tedavisine yanıt vermeyen refrakter anemili hastalarda otoimmün gastrit olasılığının mutlaka ekarte edilmesi önerilmektedir (82).

Otoimmün Gastritin Patogenezi

Otoimmün gastritin en temel bulgusu olan parietal hücre kaybını başlatan faktör(ler) halen tümüyle aydınlatılamamıştır. Parietal hücrelerde bulunan ve midenin asidik ortamını sağlayan H⁺/K⁺ ATPaz pompasının alfa ve beta bölgelerine karşı üretilen anti parietal hücre antikoru (APHA) ve intrinsik faktör antikorumun (IFA) patogenezi de rol aldığı bilinmektedir. Ancak anti parietal hücre antikoru otoimmün gastritli hastaların yaklaşık %85-90'ında pozitifdir. Bu oran IFA için %60 civarındadır (89). APHA'nın varlığı veya yokluğu otoimmün gastrit tanısında sınırlı kullanıma sahiptir. APHA, parietal hücrelerinde total kayıp gözlenen son dönem otoimmün gastritli hastalarda negatif görülebilmektedir. Ayrıca sağlıklı bireylerde, *H. pylori* gastritinde ve diğer otoimmün hastalıklarda pozitifleşebileceği bilinmektedir (88, 89). Bu nedenle APHA'nın yokluğu otoimmün gastrit tanısını ekarte etmeyeceği gibi, APHA varlığı da otoimmün gastrit tanısı için spesifik bir indikatör değildir. Buna karşın intrinsik faktör antikorumun sensitivitesi daha düşük olmasına rağmen spesifitesi %98,6 olarak bulunmuştur (89).

Otoimmün gastritli hastaların bir kısmında negatif olabilmesi ve otoimmün gastrite spesifik olmaması, APHA'nın otoimmün gastrit patogeneziindeki rolünün direkt olmayabileceğini düşündürmektedir (82). Çalışmalar parietal hücrelerin kaybına neden olan esas mekanizmanın otoreaktif Th1 ve sitotoksik T hücreleri olduğunu göstermektedir (82). Otoreaktif T hücrelerinin çoğalmasını sağlayan mekanizma bilinmemekle birlikte bazı çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonu geçiren hastalarda antijenik benzerlik (mimicry) yoluyla vücudun H⁺/K⁺ATPaz pompasına karşı otoantikor üretilebileceği hipotezi öne sürülmüştür. Bu hipotez hakkındaki tartışmalar güncelliğini korumaktadır.

Otoimmün Gastritin Histopatolojisi

Otoimmün gastritin tipik histopatolojik bulgusu, korpus ve fundus bölgelerinin tutulduğu ancak antrum bölgesinin etkilenmediği kronik atrofik gastrit tablosudur. Kronik atrofik gastrit bulgularına metaplastik değişiklikler eşlik edebilmektedir.

Otoimmün gastritin histopatolojik bulguları bir spektrum halinde görülmektedir. Bu spektrumun bir ucu, korpus ve fundusta lamina propriayı tam kat infiltre eden lenfoplazmasitik infiltrasyon, fokal parietal hücre kaybı ve kalan parietal hücrelerde (PPI kullanan hastalarda görülenlere benzer) reaktif değişiklikler ile karakterize erken dönemdir (90). Bu aşamada, biyopsiyi değerlendiren patoloğun hastanın otoimmün gastrit açısından klinik olarak araştırılmasını önermesi beklenmektedir (82). Spektrumun bir diğer ucu ise parietal hücrelerde total veya totale yakın kayıp, yaygın metaplastik değişiklikler (intestinal, pilorik veya asiner), foveolar ve nöroendokrin hücre hiperplazisinin sıklıkla eşlik ettiği son dönemdir (82). Erken ve son dönem arasındaki aşama ise “florid faz” olarak isimlendirilmektedir.

Korpusa sınırlı kronik atrofik gastrit tablosuna bağlı olarak zaman içerisinde mide asiditesinde azalma (hipoklorhidri, aklorhidri) meydana gelmektedir. Mide asiditesini yeniden sağlayabilmek için antrumdaki G hücrelerinin gastrin salgılanmasını arttırması, korpusta bulunan enterokromafin benzeri hücrelerde proliferasyona neden olmaktadır. Bu proliferasyon nöroendokrin hücre hiperplazisi aşamasında kalabileceği gibi nöroendokrin tümör (tip 1) oluşumuna kadar ilerleyebilmektedir. Nöroendokrin hücre hiperplazisi ve nöroendokrin tümörlerin dışında, otoimmün gastritli hastalarda midenin geri kalanında psödopolipler veya pilorik gland adenomu da izlenebilmektedir.

Otoimmün gastritli hastaların antrumları eşlik eden *H. pylori* gastriti veya kimyasal gastrit olmadığı müddetçe normaldir. Bu iki olasılığın dışında Jevremovich ve arkadaşları, sistemik otoimmün veya bağ dokusu hastalığı olan 8 hastada *H. pylori* enfeksiyonu veya nöroendokrin hücre hiperplazisi olmaksızın bir atrofik pangastrit tablosu tanımlamıştır (91).

Otoimmün Gastritte Tanı, Prognoz ve Tedavi

Otoimmün gastrit tanısı için evrensel olarak kabul edilmiş tanı kriterleri bulunmamaktadır. OİG tanısı genellikle histopatolojik bulguların, hastanın kliniğinin

ve serolojik belirteçlerin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Hastaların asemptomatik olabileceği veya spesifik olmayan üst-alt gastrointestinal sistem şikayetleri ile gelebileceği düşünüldüğünde, hastalığın özellikle erken dönemine ait histopatolojik bulguların patologlar tarafından fark edilmesi oldukça önemlidir. Histopatolojik bulguları ile otoimmün gastrit düşündürülen hastalarda, bu tanıyı desteklemek için hastaların serumlarında APHA ve IFA bakılmalıdır. Benzer şekilde, serumlarında APHA ve/veya IFA bulunan hastalarda otoimmün gastrit tanısı histopatolojik bulgular ile kanıtlanmalıdır (92).

Serum pepsinojen ve gastrin düzeylerinin gastrik atrofiyi değerlendirmek için kullanılabileceği daha önceki yıllarda gösterilmiştir (93). Korpustaki şef hücreleri tarafından üretilen pepsinojen I ve hem korpus hem de antrum bölgesinde üretilen pepsinojen II'nin serum düzeyleri, pepsinojen I / pepsinojen II oranı ve 17-gastrin birlikte değerlendirildiğinde korpus atrofisi hakkında önemli bilgiler vermektedir (82).

Otoimmün gastritli hastalar, demir veya B₁₂ vitamini eksikliğinin yanı sıra uzun dönemde nöroendokrin tümörler (tip 1) açısından da risk altındadır. Yapılan çalışmalar otoimmün gastritli hastaların %4-12'sinde nöroendokrin tümör (tip 1) geliştiğini göstermektedir (82). Otoimmün gastritin gastrik adenokarsinom riskini arttırdığı ancak bu artmış riskin *H. pylori* gastritine kıyasla daha düşük olduğu düşünülmektedir (94).

Otoimmün gastrit tedavisi hastalardaki B₁₂ vitamini ve demir eksikliğini gidermeye ve diğer otoimmün hastalıklar yönünden takip edilmesine yöneliktir. Hastalığın gidişatını durdurmaya yönelik bir tedavi protokolü henüz mevcut değildir.

2.5.3. Kimyasal Gastrit (Kımyasal Gastropati)

Kimyasal gastrit veya reaktif gastrit, ilk olarak subtotal gastrektomiye giden hastaların anastomoz bölgelerinde gözlenen; foveolar hiperplazi, konjesyon ve ödem ile karakterize bir gastrit tipidir. Etiyolojik faktörler arasında safra reflüsü, non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve alkol yer almaktadır (5). Bazı patologlar, kimyasal gastrit tablosunda inflamatuvar hücrelerin az görülmesi nedeniyle bu tabloya "gastrit" yerine "gastropati" demeyi tercih etmektedir. Güncellenmiş Sydney sınıflaması terminoloji tercihini patologlara bırakmış olup her iki kullanımı da doğru kabul etmektedir (5).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Değerlendirilecek Mide Endoskopik Biyopsilerinin Seçimi

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenip 21.03.2023 tarihinde GO 23/249 araştırma numarası ile onaylanmıştır (Ek 1). Çalışma kapsamında retrospektif olarak 01.01.1995–31.12.1995 ve 01.01.2015-31.12.2015 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalına histopatolojik değerlendirme için gönderilen mide endoskopik biyopsilerinin dökümü çıkarılmıştır. Çalışmaya hastaların yaşı, cinsiyeti, endoskopik biyopsinin alındığı bölge, biyopsi endikasyonu veya hastanın geçmiş ilaç kullanımı gibi özelliklere bakılmaksızın biyopsilerin kabul edilme sırasına göre 1995 yılına ait çalışmaya kabul edilme kriterlerini karşılayan ilk 200 vaka ve aynı şekilde 2015 yılına ait ilk 200 vaka (toplam 400 vaka) dahil edilmiştir. Öyküsünde veya mevcut biyopsi raporunda herhangi bir malignite tanısı almış; biyopsi raporunda polip tanısı almış; neoplazm şüphesi taşıyan veya malignite nedeniyle mide operasyonu öyküsü bulunan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir. Seçilen vakaların hematoksilin ve eozin (H&E) boyalı preparatları, varsa histokimyasal ve/veya immünohistokimyasal boyalı preparatları Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden çıkarılmıştır. 1995 yılına ait 5 vaka arşivde bulunamadığından, 2 vaka ise yerine başka vakaların preparatları arşivden çıkarıldığından; 2015 yılına ait 5 vaka arşivde bulunamadığından araştırmaya dahil edilmemiştir. Bu vakaların yerine biyopsi kabul tarihi sırasına göre 1995 yılına ait 7, 2015 yılına ait 5 yeni vaka araştırmaya dahil edilmiştir.

3.2. Mide Endoskopik Biyopsilerinin Değerlendirilmesi

Preparatlar ışık mikroskopunda tekrar değerlendirilmeden önce 1995 ve 2015 yılları için iki ayrı Microsoft Excel tablosu oluşturulmuştur. Her bir tablo, vakanın biyopsi numarası, hastanın dosya numarası, hastanın biyopsinin alındığı tarihteki yaşı, cinsiyeti ve başvuru anındaki şikayeti; alınan biyopsinin lokalizasyonu (antrum/pilor, korpus, fundus, bulbus, duodenum, özefagus); vakanın ilk tanısı ve bu tanıyı veren patoloğun isminin baş harfleri ve mevcutsa endoskopik bulguları yer alacak şekilde düzenlenip doldurulmuştur. Sık konulduğu fark edilen süperfisyel (yüzeyel) gastrit, *H.*

pylori gastriti, eroziv gastrit, eroziv *H. pylori* gastriti, intestinal metaplazi, gastrik atrofi ilk tanıları sırası ile SG, HP, EG, EHP, İM ve GA kısaltmaları kullanılarak kaydedilmiştir.

1995 ve 2015 yılına ait 400 vaka Dr. Aytekin Akyol ve Dr. Özge Sular tarafından ışık mikroskopunda ilk tanısı bilinmeden tekrar incelenmiş ve bu inceleme sonunda tüm vakalara konsensüs bir tanı verilmiştir. Değerlendirmenin ilk aşamasında mide endoskopik biyopsileri alındıkları lokalizasyona göre “antrum-pilor” ve/veya “korpus-fundus” olarak ikiye ayrılmıştır. Daha sonra antral glandlarda atrofi, intestinal metaplazi, aktivite, nöroendokrin hücre hiperplazisi, parietal hücre kaybı, parietal hücrelerde belirginleşme, erozyon/ülserasyondan meydana gelen yedi morfolojik bulgu “var” veya “yok” şeklinde değerlendirilmiştir. Morfolojik bulgular değerlendirilirken herhangi bir derecelendirme (grading) yapılmamıştır. Konsensüs tanıları güncellenmiş Sydney Sistemi kriterleri esas alınarak verilmiştir. Değerlendirme sırasında kronik gastrit, *H. pylori* gastriti, otoimmün gastrit ve kimyasal gastrit/gastropati, lenfositik gastrit ve spesifik patolojik bulgu izlenmeyen mide mukozası konsensüs tanıları yazım aşamasında kolaylık olması açısından sırasıyla KG, HP, OİG, KimG, LG ve MM kısaltmaları ile kaydedilmiştir.

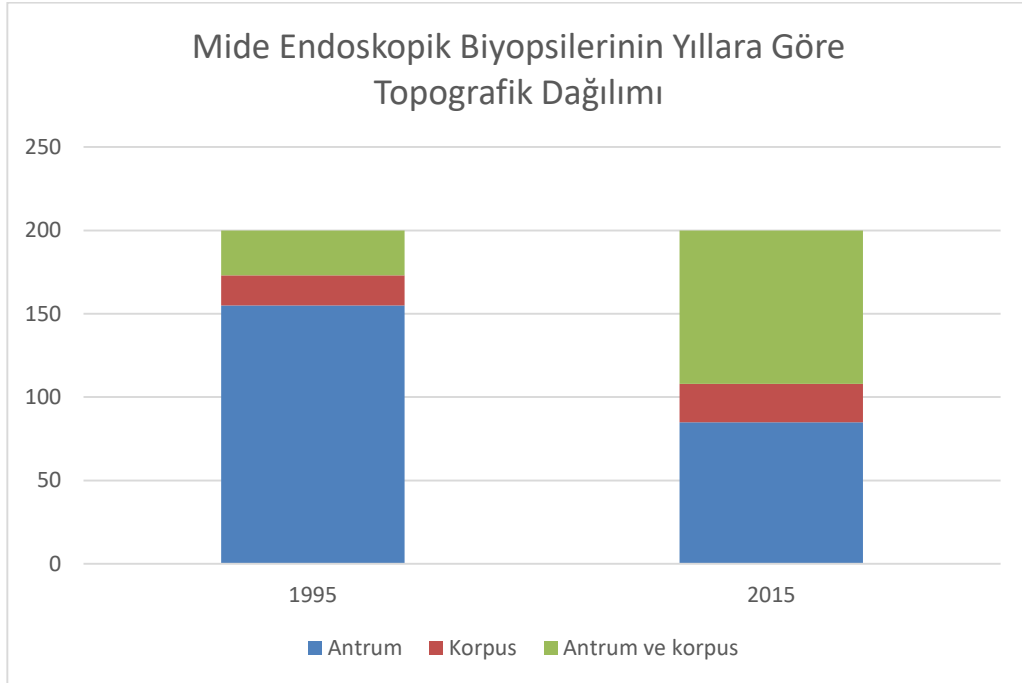
3.3. İstatistiksel İnceleme

Veriler SPSS Statistics v23.0 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli veriler aritmetik ortalama, kategorik veriler ise sayı (yüzde), ikili gruplar arasındaki fark çift yönlü Student t-Testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde 0,05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Genel Bilgiler

1995 yılına ait değerlendirilen vakaların 102'si erkek, 98'i kadın; 2015 yılına ait değerlendirilen vakaların 83'ü erkek, 117'si kadın hastalara aittir. 1995 yılında yaş bilgisine ulaşılamayan hasta sayısı 26'dır. Yaş bilgisine erişilebilen hastaların genel yaş ortalaması 43,56'dır. 2015 yılında hastaların genel yaş ortalaması 52,94 olarak bulunmuştur. 1995 yılında sadece antrum bölgesinin örneklendiği vaka sayısı 155 (%77,5); sadece korpus bölgesinin örneklendiği vaka sayısı 18 (%9); antrum ve korpus bölgesinin örneklendiği vaka sayısı 27'dir (%13,5). 2015 yılında sadece antrum bölgesinin örneklendiği vaka sayısı 85 (%42,5); sadece korpus bölgesinin örneklendiği vaka sayısı 23 (%11,5); antrum ve korpus bölgesinin örneklendiği vaka sayısı 92 (%46) olarak bulunmuştur (Şekil 4.1). Bu bulgulara göre mide endoskopik biyopsilerinde hem antrum hem de korpus bölgesi örneklenen vaka oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0,05$).



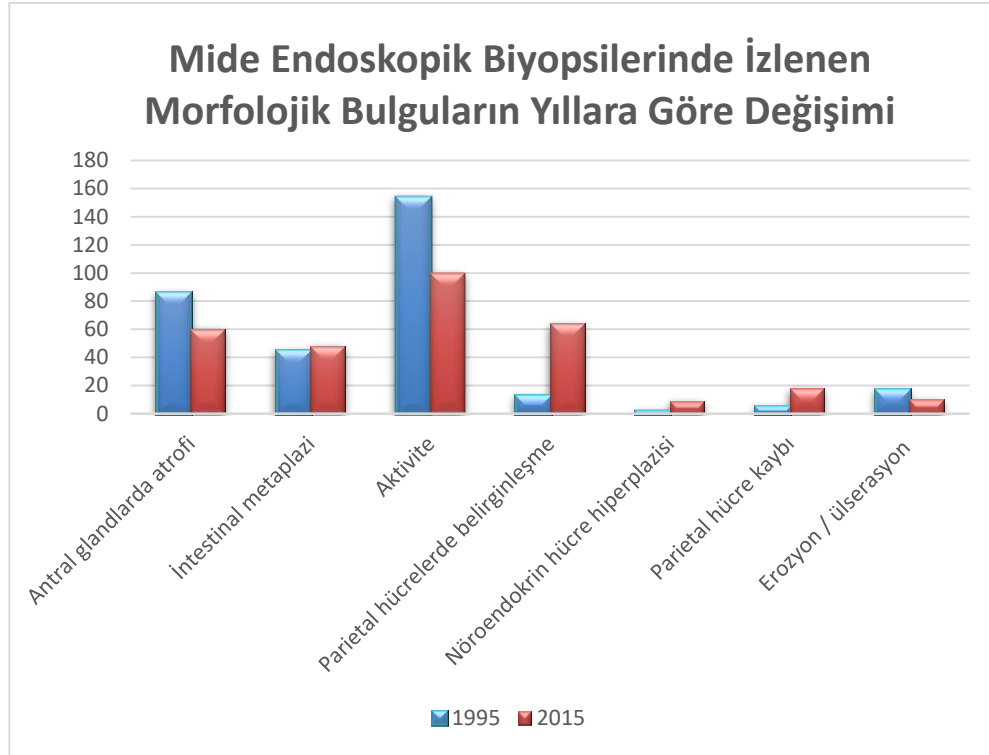
Şekil 4.1. Mide endoskopik biyopsilerinde örneklenen bölgelerin yıllara göre değişimi.

4.2. Klinik Bulgular

1995 yılında patoloji istem formunda klinik bilgileri verilen hastalar arasında en sık endoskopik inceleme endikasyonunun dispeptik şikayetler olduğu gözlenmiştir (n=60). Dispeptik şikayetleri aktif ve geçirilmiş gastroduodenal ülser öyküsü (n=22), H. pylori eradikasyon tedavisi sonrası kontrol (n=15), aktif veya geçirilmiş mide kanaması öyküsü (n=9) takip etmektedir. 2015 yılında patoloji istem formunda klinik bilgisi verilen toplam hasta sayısının önemli oranda azaldığı gözlenmiştir (n=50). En sık endoskopik inceleme endikasyonları dispeptik şikayetler (n=11), aktif veya geçirilmiş ülser öyküsü (n=11), anemi etiyojisi araştırılması (n=9), Çölyak hastalığı şüphesi (n=3) ve Crohn hastalığı araştırılmasıdır.

4.3. Morfolojik Bulgular

1995 yılına ait mide endoskopik biyopsilerindeki morfolojik bulgular değerlendirildiğinde, 86 vakada (%43) antral glandlarda atrofi, 45 vakada (%22,5) intestinal metaplazi, 154 vakada (%77) aktivite, 17 vakada (%8,5) erozyon/ülserasyon, 13 vakada (%6,5) PPI kullanımını düşündüren parietal hücrelerde belirginleşme, 5 vakada (%2,5) parietal hücrelerde kayıp, 2 vakada (%1) nöroendokrin hücre hiperplazisi izlenmiştir. Bu oranlar 2015 yılında 60 vakada antral glandlarda atrofi (%30), 48 vakada intestinal metaplazi (%24), 100 vakada (%50) aktivite, 10 vakada erozyon/ülserasyon (%5), 64 vakada (%32) PPI kullanımını düşündüren parietal hücrelerde belirginleşme, 18 vakada (%9) parietal hücrelerde kayıp, 9 vakada nöroendokrin hücre hiperplazisi şeklindedir (Şekil 4.2). PPI kullanımını düşündüren parietal hücrelerde belirginleşme bulgusu ancak korpusu örneklenmiş vakalarda görülebileceğinden, bu oran yeniden hesaplanmış ve 2015 yılında parietal hücrelerde belirginleşme görülen hasta oranında 1995 yılına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.1).



Şekil 4.2. Mide endoskopik biyopsilerinde izlenen morfolojik bulguların yıllara göre değişimi.

Tablo 4.1. PPI etkisi ile uyumlu parietal hücrelerde belirginleşme bulgusu görülen ve görülmeyen vaka sayılarının yıllara göre dağılımı.

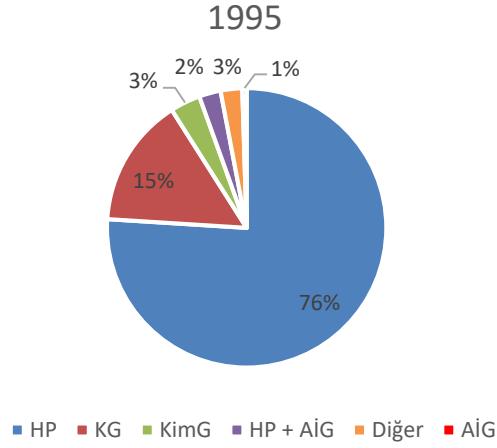
Yıl/PPI Etkisi	1995	2015	Toplam
PPI Etkisi Var	13	64	77
PPI Etkisi Yok	32	51	83
Toplam	45	115	160

4.4. Konsensüs Tanılar

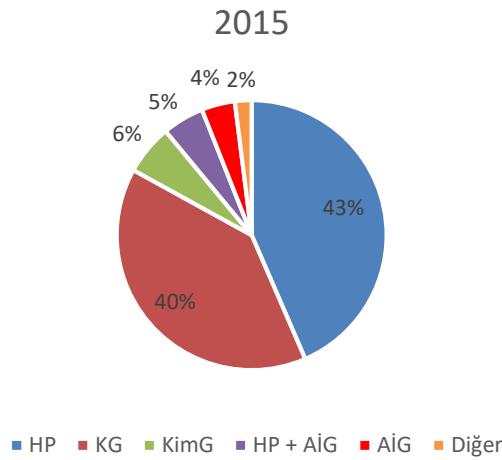
1995 yılına ait 200 vakadan 152 tanesi (%76) *H. pylori* gastriti (HP), 1 tanesi (%0,5) otoimmün gastrit (OİG), 5 tanesi (%2,5) *H. pylori* gastriti ve OİG şüphesi (HP+OİG), 30 tanesi (%15) kronik gastrit (KG), 7 tanesi (%3,5) kimyasal gastropati (KimG), 3 tanesi (%1,5) gastrik ülser (GÜ), 1 tanesi (%0,5) lenfositik gastrit (LG) ve 1 tanesi (%0,5) doğal görünümde mide mukozası (MM) konsensüs tanısı almıştır (Şekil 4.3). 2015 yılına ait 200 vakadan 87 tanesi (%43,5) HP, 8 tanesi (%4) OİG, 10 tanesi (%5) HP+OİG, 79 tanesi (%39,5) KG, 12 tanesi (%6) KimG, 2 tanesi (%1) GÜ ve 2 tanesi (%1) MM konsensüs tanısı almıştır (Şekil 4.4). 1995 veya 2015 yıllarına

ait vakalardan *H. pylori* gastriti (Şekil 4.5), otoimmün gastrit (Şekil 4.6), spesifik olmayan kronik gastrit (Şekil 4.7), *H. pylori* gastriti ve otoimmün gastrit (Şekil 4.8), kimyasal gastrit (Şekil 4.9), lenfositik gastrit (Şekil 4.10) mikroskopik resimleri ayrıca verilmiştir.

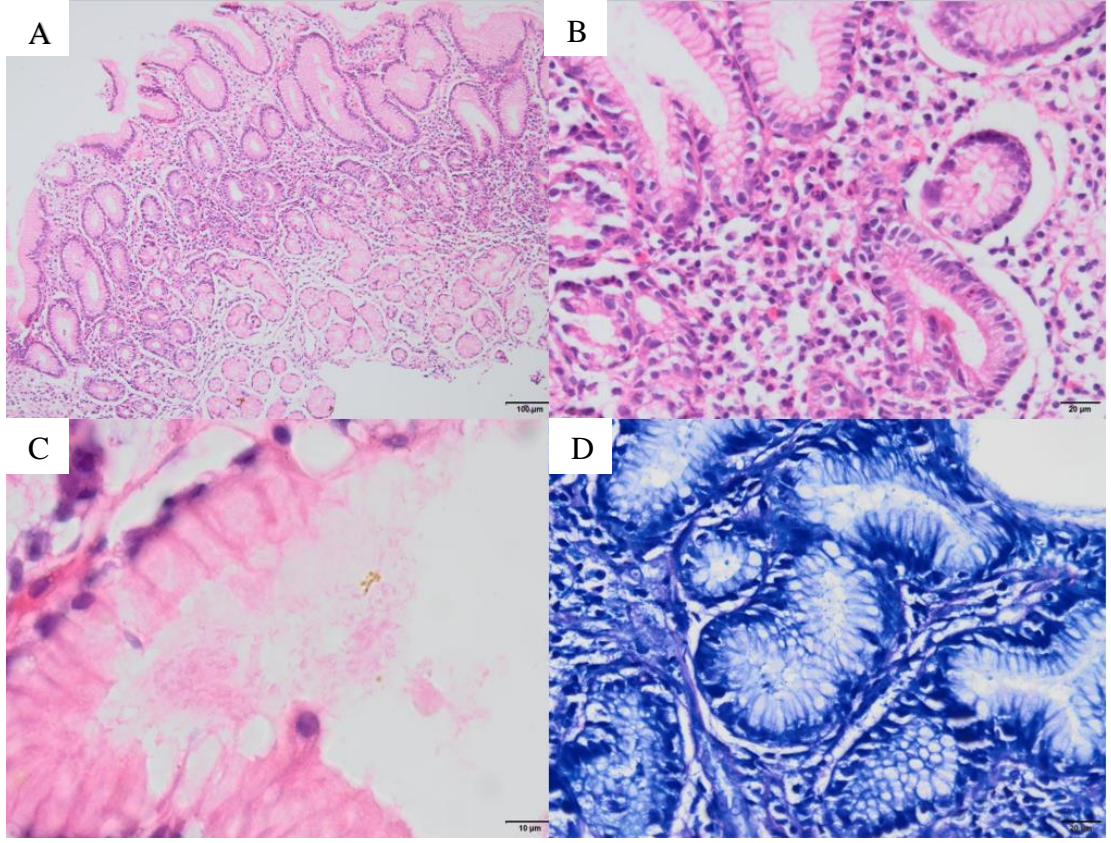
1995 yılında %78,5 olan HP oranının 2015 yılında %48,5'e gerilediği görülmüştür. *H. pylori* gastriti oranında görülen bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). OİG tanısı ise tanımı gereği korpusu örneklenen vakalarda konulabileceğinden, bu oran korpusu temsil edilen vakalarda yeniden hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p = 0,7$).



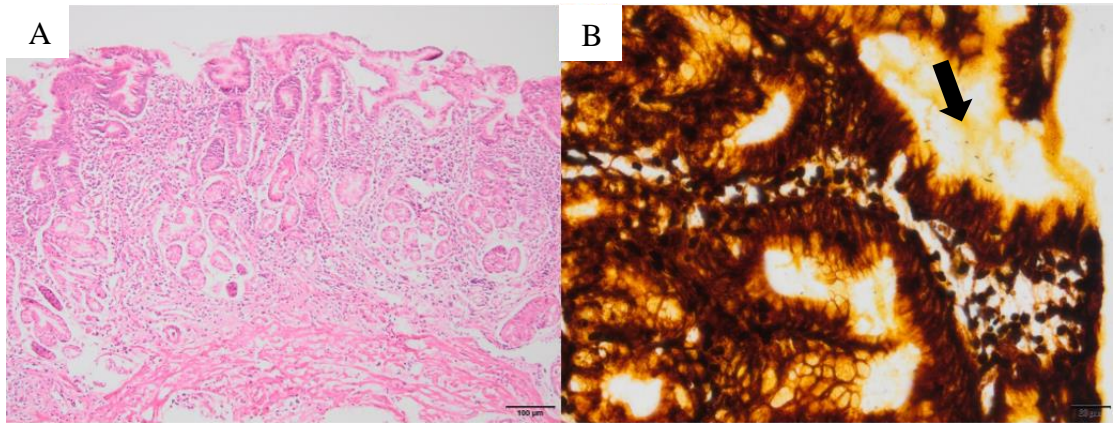
Şekil 4.3. 1995 yılına ait konsensüs tanıların tüm vakalar içindeki yüzdelerine göre dağılımı.



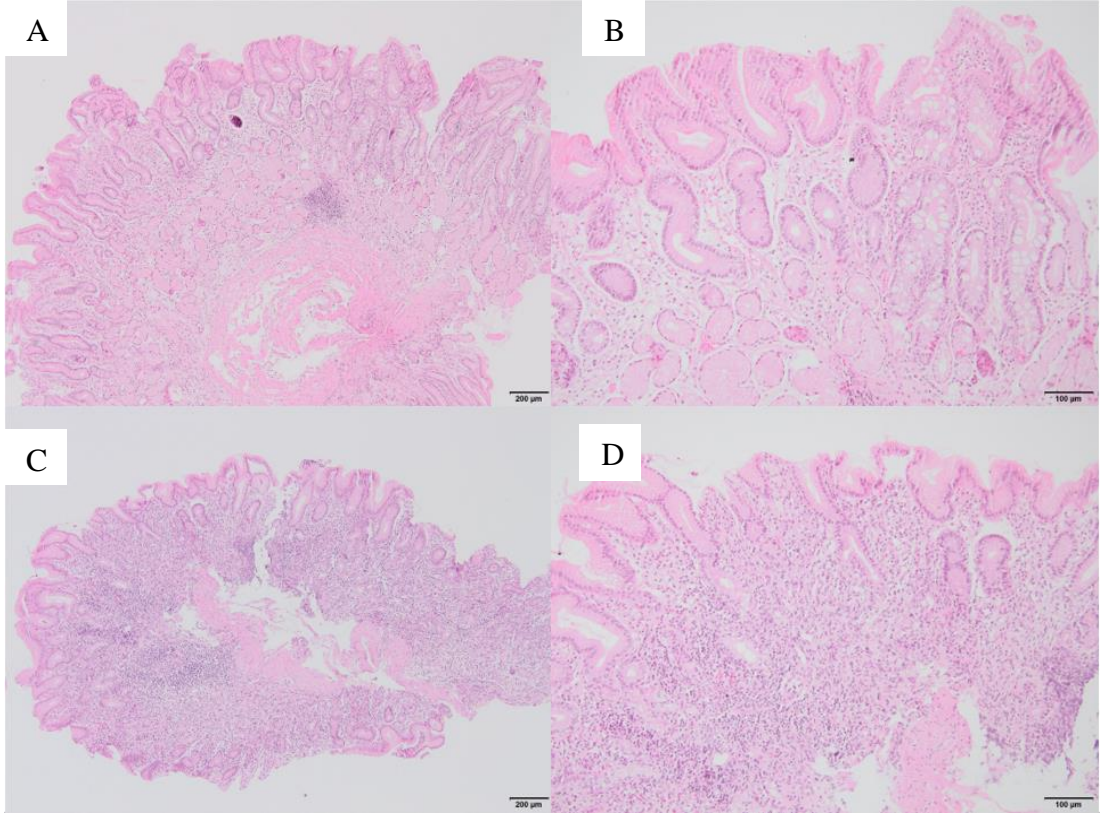
Şekil 4.4. 2015 yılına ait konsensüs tanıların tüm vakalar içindeki yüzdelerine göre dağılımı.



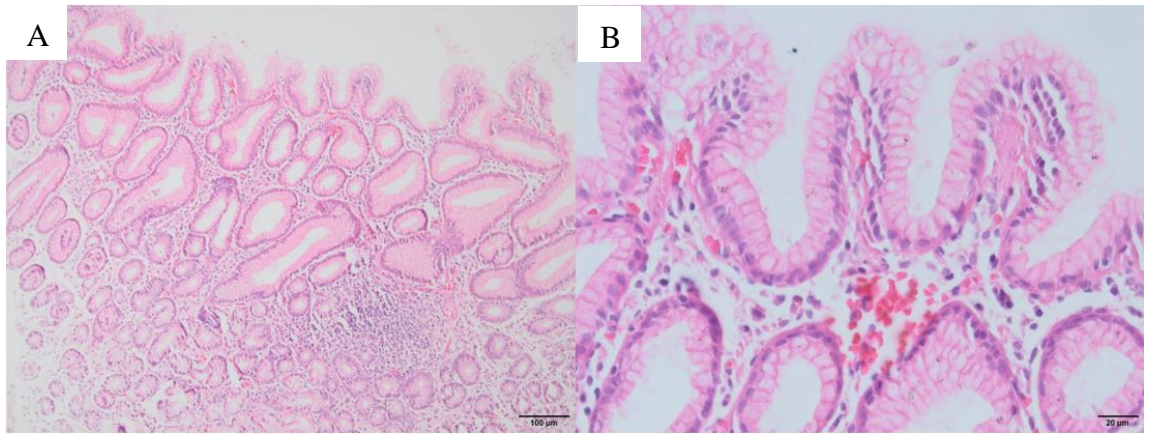
Şekil 4.5a. Antrum baskın *H. pylori* gastriti vakası örneği (1). A. Antrum bölgesinde lamina propriada artmış akut ve kronik inflamatuvar hücreler (H&E). B. Glandüler epiteli atake eden akut inflamatuvar hücreler (aktivasyon bulgusu) (H&E). C. Mukus tabakası içinde izlenen *H. pylori* mikroorganizmaları (H&E). D. Glandların içinde izlenen *H. pylori* mikroorganizmaları (Giemsa boyaması).



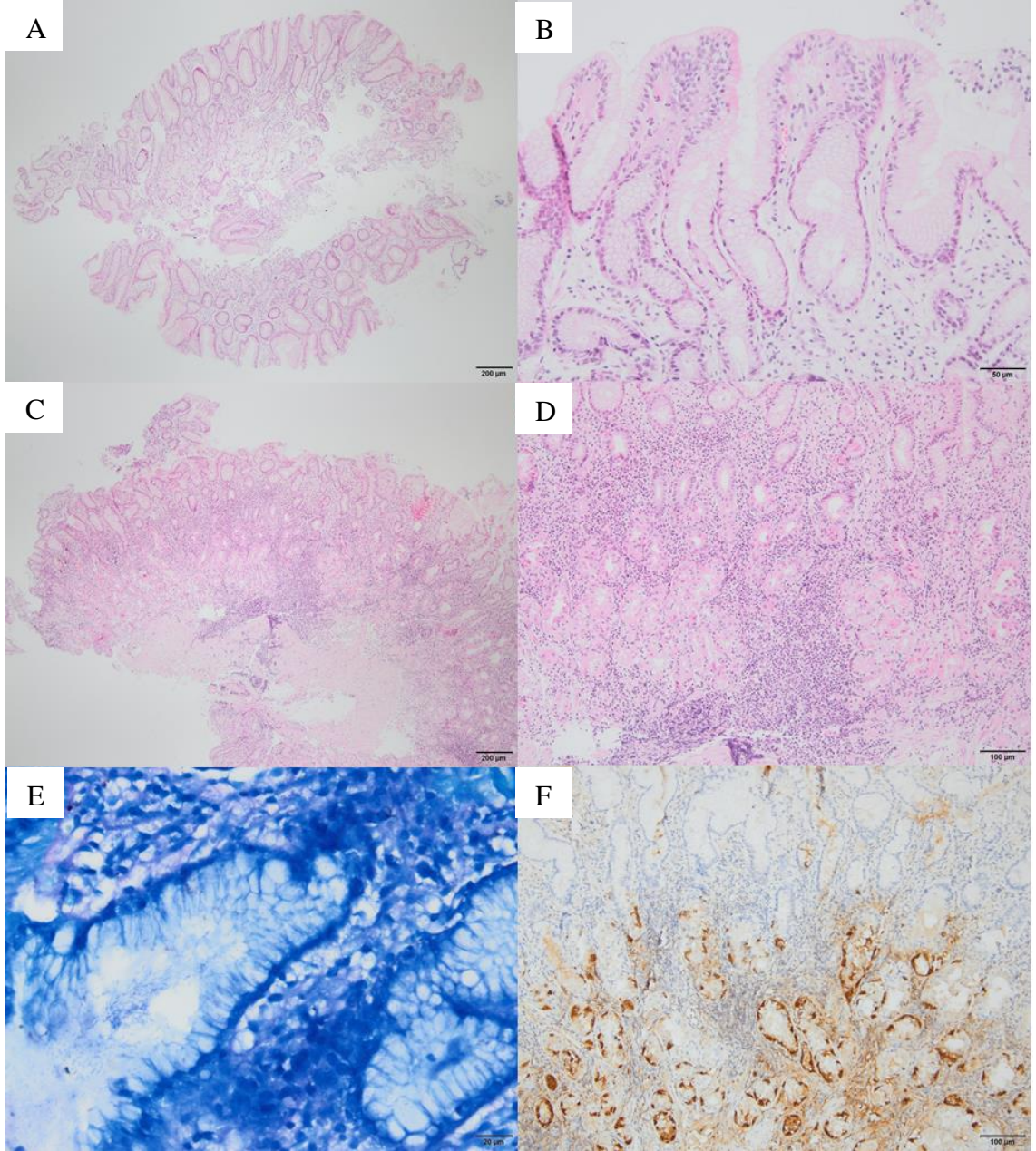
Şekil 4.5b. Antrum baskın *H. pylori* gastriti vakası örneği (2). A. Antrum bölgesinde lamina propriada artmış akut ve kronik inflamatuvar hücreler (H&E). B. Mukus tabakasının içinde izlenen *H. pylori* mikroorganizmaları (Warthin-Starry boyaması).



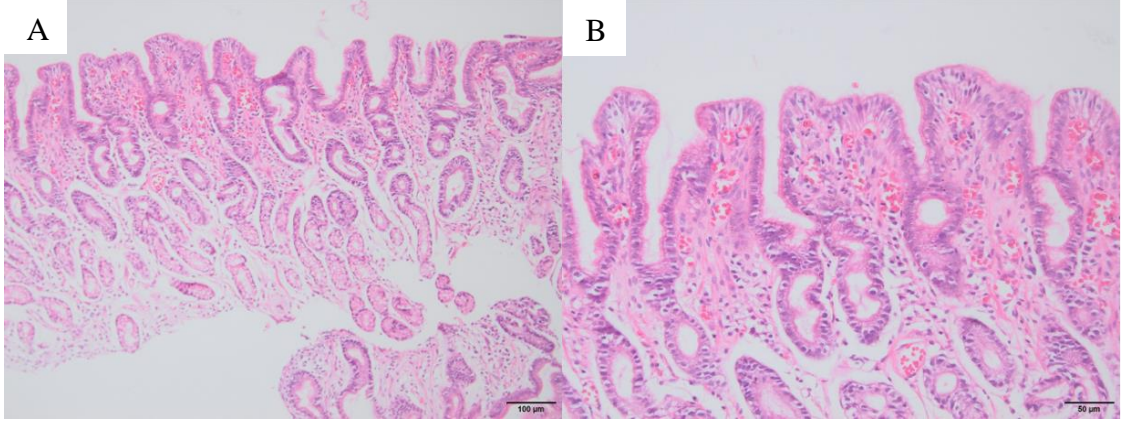
Şekil 4.6. Otoimmün gastrit. A. Antrum bölgesinde lamina propriada az miktarda artmış kronik inflamatuvar hücreler ve bir odakta küçük lenfoid agregat (H&E). B. Antrum bölgesinde yüzey epitelinde intestinal metaplazi odakları (H&E). C. Korpus bölgesinde lamina propriayı tam kat tutmuş, antruma göre çok daha yoğun izlenen lenfoplazmasitik infiltrasyon (H&E). D. Korpus bölgesinde lamina propriadaki tam kat enfoplazmasitik infiltrasyon ve parietal hücrelerde totale yakın kayıp (H&E).



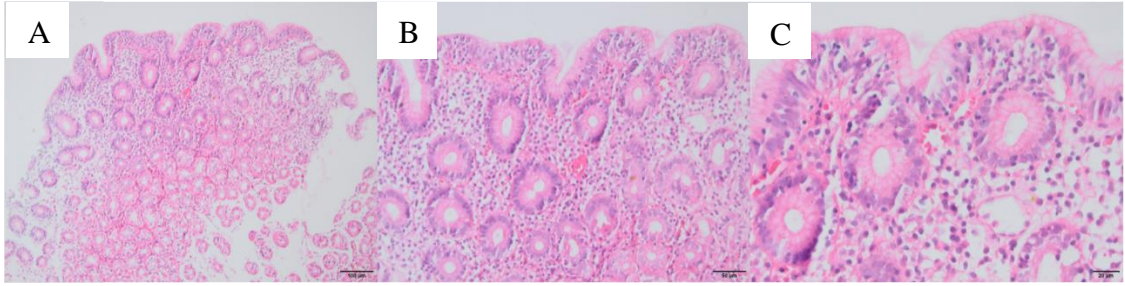
Şekil 4.7. Non-spesifik kronik gastrit. A. Mide antrum bölgesi; foveolar epitelde hiperplastik değişiklikler ve lamina propriada bir adet lenfoid agregat (H&E). B. Lamina propriada artmış lenfoplazmasiter hücreler ve eritrosit ekstravazasyonu (H&E).



Şekil 4.8. *H. pylori* gastriti ve otoimmün gastrit birlikteliği. A. Antrumda lamina propriada hafif derecede artmış kronik inflamatuvar hücreler. B. Antrum bölgesinde epitelde hiperplastik değişiklikler. C. Korpus bölgesinde lamina propriayı tam kat infiltre etmiş kronik inflamatuvar hücreler. D. Lamina propriada yoğun lenfoplazmasitik inflamasyon ve parietal hücrelerde fokal kayıp. E. Mukus tabakası içinde *H. pylori* mikroorganizmaları (Giemsa boyaması). F. Korpusta lineer ve nodüler nöroendokrin hücre hiperplazisi (Kromogranin immünohistokimyasal boyaması).



Şekil 4.9. Kimyasal gastrit. A. Mide antrum bölgesinde epitelde tırbüşon görünümü. B. Mide antrum bölgesinde epitelde tırbüşon görünümü, reaktif değişiklikler ve konjesyon.



Şekil 4.10. Lenfositik gastrit. A-B. Mide korpus bölgesinde lamina propriada artmış kronik inflamatuvar hücreler ve ödem. C. İntraepitelyal lenfositlerde artış ve konjesyon.

5. TARTIŞMA

Mide kanseri dünyada en sık görülen kanserler sıralamasında 5. sıradadır. 2020 yılında dünyada yaklaşık 1.1 milyon kişiye yeni mide kanseri tanısı konulduğu ve mide kanseri nedeniyle yaklaşık 800.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Bu sayı, tüm dünyada kanser nedenli ölümlerin yaklaşık %7,7'sinin mide kanseri kaynaklı olduğunu göstermektedir (95). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün yayımladığı Türkiye Kanser İstatistikleri'ne göre ise 2018 yılında tüm yaş gruplarında görülen kanser sıralamasında mide kanseri erkeklerde 5, kadınlarda 6. sıradadır (96).

H. pylori enfeksiyonu, diffüz ve intestinal tip mide kanserleri için bilinen en önemli risk faktörüdür (94). DSÖ tarafından sınıf I karsinojen sınıfına alınan *H. pylori* enfeksiyonunun, dünyadaki gastrik kanserlerin yaklaşık %90'ı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. (94). Genellikle çocukluk çağında vücuda giren ve tedavi edilmediği takdirde ömür boyu kalıcı olan bu enfeksiyonun neden olduğu kronik aktif gastrit tablosu zaman içerisinde ilerleyerek atrofi, intestinal metaplazi ve displazi (kansere prekürsörleri) ve son olarak gastrik adenokarsinoma neden olmaktadır (38, 97). Bu nedenle *H. pylori* enfeksiyonunun özellikle atrofi, intestinal metaplazi ve displaziye neden olmadan tedavi edilmesi, gastrik kanserleri önlemede en önemli ve etkili yöntem olarak kabul edilmektedir (94).

H. pylori enfeksiyonunun neden olduğu atrofi ve intestinal metaplazinin geri döndürülebilir olup olmadığı ile ilgili veriler tartışmalıdır (98, 99). Bazı çalışmalar *H. pylori* eradikasyonu sonrası midede var olan atrofinin ve intestinal metaplazinin zaman içerisinde kısmen gerileyebileceğini düşündürmektedir (100). Son dönem veriler, ileri derecede atrofinin görüldüğü hastalarda dahi *H. pylori* eradikasyonunun mide kanserini önlemede etkili olduğu yönündedir (94).

Kitlesel *H. pylori* taraması ve eradikasyonunun örneklerinden biri mide kanseri riski yüksek bir bölge olan Tavyan'ın Matsu Adası'nda gerçekleştirilmiştir. 2004 yılından 2018 yılına kadar sürdürülen bu çalışmada çalışmanın başlangıcında %64,3 olan *H. pylori* prevalansı 2008 yılında %15'e gerilemiş; 2012 yılında %28,3'e yükselmiş ve çalışmanın tamamlandığı 2018 yılında %15,7 olarak bulunmuştur. 1995-2003 yılları ile 2004-2016 yılları arasında adada görülen mide kanseri insidansları

karşılaştırıldığında, mide kanseri insidansının %53 azaldığı gösterilmiştir. Çalışma sonunda *H. pylori* antibiyotik duyarlılığında anlamlı bir değişim izlenmemiştir (100).

Türkiye çapında *H. pylori* prevalansı ile ilgili yapılan en kapsamlı araştırmanın saha çalışması Ağustos 2003-Şubat 2004 yılları arasında yapılmış olup Türkiye'deki *H. pylori* prevalansı %82,5 olarak bulunmuştur (43). Bu nedenle Türkiye'deki *H. pylori* prevalansı hakkında güncel bir bilgi mevcut değildir. Çalışmamızda 1995 yılında %78,5 olan *H. pylori* gastriti oranının 2015 yılında %48,5'a gerilediği görülmüştür. Ancak bu oranlar Türkiye verileri ile kıyaslanamamıştır. Bölümümüzde 20 sene içerisinde tespit ettiğimiz bu azalma, tüm dünyada beslenme, hijyen ve sağlık hizmetlerine erişim gibi çevresel faktörlerin iyileşmesine bağlı olarak gittikçe azalan *H. pylori* prevalansı ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

1995 yılına ait değerlendirilen 200 vakadan sadece 1 vakaya histopatolojik olarak otoimmün gastrit tanısı konulmuştur. 2015 yılına ait vakalarda otoimmün gastrit tanısı konulan vaka sayısı 8'dir. 1995 yılına ait vakalardan 5 vakaya, 2015 yılına ait vakalardan 10 vakaya *H. pylori* gastriti ve OİG konsensüs tanısı verilmiştir.

1995 ve 2015 yılında otoimmün gastrit konsensüs tanısı verilen hasta sayılarının istatistiksel analizi sırasında mide endoskopik örnekleme ile ilgili problemlerle karşılaşmıştır. Bu problemlerden birincisi 1995 yılından 45, 2015 yılından 115 vakada korpus bölgesinin örneklenmiş olması nedeniyle gerçek sayıların mevcut rakamlardan daha yüksek olabileceği endişesidir. Otoimmün gastrit tanısı sadece korpusu örneklenmiş vakalar üzerinden verilebileceğinden mevcut oranlar tekrar hesaplanarak değerlendirmeye alınmış ve 1995-2015 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir.

Türkiye'de otoimmün gastrit epidemiyolojisi ile ilgili kapsamlı bir çalışma mevcut değildir. Yapılan literatür taramasında Türkiye'de yapılan çalışmaların oldukça az sayıda, genellikle tek merkezli ve otoimmün gastrit tanılı hastaların klinik ve/veya endoskopik bulgularına yönelik yapıldığı gözlenmiştir. Demir ve/veya B₁₂ vitamini eksikliği etiolojisinde yer alması; demir eksikliği anemisi veya pernisiyöz anemiye bağlı bir kısmı geri dönüşsüz semptom ve şikayetlere neden olabilmesi; tiroid hastalıkları başta olmak üzere diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği; nöroendokrin tümör (tip 1) gelişme riski ve mide adenokarsinomu için risk faktörü olduğunun düşünülmesi nedeniyle otoimmün gastritli hastaların tanı alması önem taşımaktadır.

Otoimmün gastrit tanısının verilmesini güçleştiren faktörlerin başında midenin suboptimal örneklenmesi gelmektedir. Güncellenmiş Sydney sınıflamasında mide örnekleme alanının antrum ve korpustan ikişer adet, incisura angularis bölgesinden bir adet olmak üzere toplam beş farklı bölgeden yapılması ve her bölgenin ayrı bir kutuya konulması önerilmektedir (5). Antrum ve korpus bölgelerinin birlikte örneklenmediği veya örneklense dahi tüm örneklerin tek bir kutuya konulduğu vakalarda patoloğlar otoimmün gastrit şüphesi koymakta zorluk yaşamaktadır. 64 uzman patoloğun katıldığı bir ankette, katılımcıların %95'i otoimmün gastrit tanısı verebilmek için biyopsilerin alındıkları bölgeye göre ayrı kutulara konulmasını tercih ettiğini belirtmiştir (101).

Çalışmamızda 2015 yılında antrum ve korpusu örneklenmiş vakalarda artış gözlenmesine rağmen bu oran da oldukça düşüktür (%46). Bu nedenle endoskopik incelemeyi yapan gastroenterologların uygun bölgelerden uygun sayıda örnek alması ve biyopsilerin alındığı bölgeye göre ayrı kutulara konulmasını sağlaması gerekmektedir. Mide endoskopik biyopsilerini değerlendiren patoloğların ise otoimmün gastritin erken, florid ve son aşamalarındaki histomorfolojik bulguları bilmesi; bu vakalarda kullanılabilecek immünohistokimyasal boya paneli hakkında farkındalık sahibi olması ve bulgularını hastanın doktoru ile paylaşması gereklidir.

Proton pompa inhibitörleri (PPI), midenin parietal hücrelerinde bulunan ve mide asiditesini sağlayan H⁺/K⁺ ATPaz pompasını inhibe ederek etki gösteren bir ilaç grubudur. 1989 yılında omeprazolün kullanıma sunulmasından günümüze dek birçok farklı proton pompa inhibitörü piyasaya sürülmüştür (102). Başlıca PPI kullanım endikasyonları gastroözefajjal reflü hastalığı, NSAİİ kullanımında peptik ülser profilaksisi, *H. pylori* eradikasyonu, eroziv özofajit, Zollinger-Ellison Sendromu ve peptik ülser tedavisidir (103). Mide asiditesini H₂-reseptör antagonistlerine göre daha kuvvetli inhibe ettiği bilinen PPI'lar, günümüzde mide asiditesini düşürmek için ilk sırada reçete edilen ilaç grubudur (104). Omeprazol 2019 yılında ABD'de en sık reçete edilen ilaçlar arasında 8. sıradayken, 2020 yılında İngiltere'de en sık reçete edilen 2. ilaç olmuştur (104). Türkiye İlaç Gözlem Raporu'na göre 2020 yılında Türkiye'de satılan ilk 20 ilaç arasında 6. sıradaesomeprazol, 9. sırada lansoprazol yer almaktadır (105).

Dünyanın birçok ülkesinde yapılan çalışmalar, proton pompa inhibitörlerinin sıklıkla uygunsuz reçete edildiğini ortaya koymuştur. Savarino ve arkadaşları hastaneye yatırılan hastalarda uygunsuz PPI kullanım oranını ortalama %53, ilk basamak sağlık hizmeti alan hastalarda ortalama %50 olarak bulmuştur (106).

Proton pompa inhibitörleri ile ilgili bir başka ve önemli tartışma konusu, bu ilaçların uzun dönem kullanımı ile ortaya çıkabilecek olası yan etkileridir. Uzun dönem PPI kullanımı ile ilişkilendirilen yan etkiler, kemik kırıkları, *C. difficile* enfeksiyonu, pnömoni, kardiyovasküler hastalıklar, pnömoni, tip 2 diyabet, demir ve B₁₂ vitamini eksikliği ve gastrik kanser riskinde artış olarak özetlenebilir (107, 108). Ancak uzun süreli PPI kullanımı ve olası yan etkilerini inceleyen bu kapsamlı derlemelerde, uzun dönem PPI kullanımı ve söz konusu yan etkiler arasındaki nedensellik ilişkisi gösterilememiştir (103, 107).

Çalışmamızda otoimmün gastritli vakaların istatistiksel değerlendirilmesinde karşılaşılan problemler, parietal hücrelerde belirginleşme görülen vaka grubu için de geçerli olmuştur. Bu oranlar korpusu örneklenmiş vakalar üzerinden hesaplandığında 1995 ve 2015 yılları arasında izlenen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bu bulgu, PPI'ların kullanımının 1990'lı yıllardan itibaren tüm dünyada artış gösterdiği bilgisi ile uyumludur. Ülkemizde en sık kullanılan ilk 10 ilaç arasında iki PPI grubu ilacın yer aldığı ve olası uzun dönem yan etkileri düşünüldüğünde, tüm dünyada hem doktorların hem de bu ilaç grubunu reçetesiz olarak satın alan hastaların bu konuda farkındalığının artması bir gerekliliktir. Ayrıca patoloğların çoğu zaman PPI kullanımına atfedilen parietal hücrelerde belirginleşme bulgusunun otoimmün gastritli hastaların midelerinde erken ve florid fazlarda görülebileceğine; PPI kullanan hastalarda *H. pylori* gastritinin korpus baskın kronik inaktif gastrit morfolojisinde olabileceğine dikkat etmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda, 2015 yılında *H. pylori* gastriti tanısı alan vaka sayısı 1995 yılındaki vaka sayısı ile karşılaştırıldığında, *H. pylori* oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur.

2. Neoplastik olmayan mide mukozasının incelendiği endoskopik biyopsilerde antrum ve korpusu birlikte temsil eden örnekleme yapılan vaka sayısı 2015 yılında 1995 yılına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır.

3. Otoimmün gastrit tanısı konulan vakalar 2015 yılında 1995 yılına göre daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmamıştır.

4. Parietal hücrelerde belirginleşmenin (proton pompa inhibitörü etkisi ile uyumlu) görüldüğü vaka sayısı 2015 yılında 1995 yılına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır.

5. Çalışmamız yalnızca Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan mide endoskopik biyopsilerini değerlendirdiğinden ve kısıtlı sayıda örnek içerdiğinden Türkiye'deki *H. pylori* prevalansındaki değişiklikleri sağlıklı yansıtmıyor olabilir. Ancak Türkiye nüfusunu temsil edebilecek geniş kapsam ve katılımlı bir çalışmanın yapılmasıyla *H. pylori* epidemiyolojisi hakkında güncel bilgilere ulaşılabilir.

6. Neoplastik olmayan mideni endoskopik örneklemesinin güncellenmiş Sydney Sistemi'ne göre (antrum ve korpus bölgeleri temsil edilecek şekilde) alınması konusunda gastroenterologların bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

7. Otoimmün gastrit tanı kriterleri ve tedavisi konusunda tüm dünyada kabul edilmiş standart bir yaklaşım bulunmaması nedeniyle bu alanda daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. Proton pompa inhibitörlerinin yan etkileri konusunda literatürde pek çok yeni çalışma mevcuttur. Bu nedenle PPI'ların uzun süreli veya endikasyon dışı kullanımı konusunda dikkatli olunması uygun olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1 Bock OA: The relationship between chronic gastritis, gastric ulceration and carcinoma of the stomach. A historical review. *S Afr Med J* 48: 2063–2066, 1974. PMID: 4608994.
- 2 Roesch W: 6 - Erosions of the Upper Gastrointestinal Tract. *Clinics in Gastroenterology* 7: 623–634, 1978. DOI: 10.1016/S0300-5089(21)00793-8.
- 3 Warren JR and Marshall B: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet I*: 1273–1275, 1983. PMID: 6134060.
- 4 Price AB: The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 6: 209–222, 1991. PMID: 1912431. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01468.x.
- 5 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH and Correa P: Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 20: 1161–1181, 1996. PMID: 8827022. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001.
- 6 Strickland RG and Mackay IR: A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis* 18: 426–440, 1973. PMID: 4573514. DOI: 10.1007/BF01071995.
- 7 Edmonson JM: History of the instruments for gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 37: S27-56, 1991. PMID: 2044933. DOI: 10.1016/s0016-5107(91)70910-3.
- 8 Rehnberg V and Walters E: The life and work of Adolph Kussmaul 1822–1902: ‘Sword swallows in modern medicine.’ *J Intensive Care Soc* 18: 71–72, 2017. PMID: 28979542. DOI: 10.1177/1751143716676822.
- 9 Davis AB: Rudolf Schindler’s role in the development of gastroscopy. *Bull Hist Med* 46: 150–170, 1972. PMID: 4562499.
- 10 Kenamore B: A biopsy forceps for the flexible gastroscope. *Jour D D* 7: 539–539, 1940. DOI: 10.1007/BF03014590.
- 11 Swalm WA and Morrison LM: Gastroscopic and Histologic Studies of the Stomach with Gastric and Extra-Gastric Disease During Life and at Autopsy. *Jour D D* 8: 391–397, 1941. DOI: 10.1007/BF03013454.
- 12 Wood IJ and Doig RK: Gastric biopsy; report on 55 biopsies using a new flexible gastric biopsy tube. *Lancet I*: 18–21, 1949. PMID: 18104888. DOI: 10.1016/s0140-6736(49)90344-x.
- 13 Coghill NF, Edwards F, Lewis TH and Williams AW: Investigation of nonulcer dyspepsia by gastric biopsy. *Br Med J I*: 372–377, 1957. PMID: 13396263.
- 14 Hopkins HH and Kapany NS: A Flexible Fibrescope, using Static Scanning. *Nature* 173: 39–41, 1954. DOI: 10.1038/173039b0.
- 15 Morgenstern L: Fiberoptic endoscopy is 50! Basil I. Hirschowitz, MD. *Surg Innov* 13: 165–167, 2006. PMID: 17056779. DOI: 10.1177/1553350606290164.

- 16 Broussais FJV: History of Chronic Phlegmasiae, Or Inflammations: Founded on Clinical Experience and Pathological Anatomy, Exhibiting a View of the Different Varieties and Complications of These Diseases ; with Their Various Methods of Treatment. Carey & Lea, 1831.
- 17 Srrhorstein Lecture ON CHRONIC GASTRITIS: ITS RELATION TO ACHYLIA AND ULCER. *The Lancet* 210: 901–907, 1927. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)35172-3.
- 18 Jones CM: Clinical evaluation of Gastritis. *American Journal of Digestive Diseases* 8: 205–209, 1941. DOI: 10.1007/BF02998400.
- 19 Carey JB: Gastroscopic observations in chronic gastritis. *American Journal of Digestive Diseases* 7: 160–164, 1940. DOI: 10.1007/BF02997167.
- 20 Schindler R: Relationship of histologic and gastroscopic findings in the diagnosis of chronic gastritis: A brief review. *American Journal of Digestive Diseases and Nutrition* 3: 153–155, 1936. DOI: 10.1007/BF02999098.
- 21 Schindler R: Chronic Gastritis. *Bull N Y Acad Med* 15: 322–337, 1939. PMID: 19312107.
- 22 Swalm WA and Morrison LM: The present status of treatment in chronic gastritis gastroscopic observations. *American Journal of Digestive Diseases* 5: 472–482, 1938. DOI: 10.1007/BF02997081.
- 23 Magnus HA: The pathology of simple gastritis. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 58: 431–439, 1946. DOI: 10.1002/path.1700580313.
- 24 Motteram R: A biopsy study of chronic gastritis and gastric atrophy. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 63: 389–394, 1951. DOI: 10.1002/path.1700630304.
- 25 Schragar J, Spink R and Mitra S: The antrum in patients with duodenal and gastric ulcers. *Gut* 8: 497–508, 1967. PMID: 6057781.
- 26 Whitehead R, Truelove SC and Gear MW: The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscopie biopsy specimens. *J Clin Pathol* 25: 1–11, 1972. PMID: 5015372. DOI: 10.1136/jcp.25.1.1.
- 27 Correa P: The epidemiology and pathogenesis of chronic gastritis: three etiologic entites. *Front Gastrointest Res* 6: 98–108, 1980. PMID: 7005050. DOI: 10.1159/000403325.
- 28 Marshall B and Warren JR: UNIDENTIFIED CURVED BACILLI IN THE STOMACH OF PATIENTS WITH GASTRITIS AND PEPTIC ULCERATION. *The Lancet* 323: 1311–1315, 1984. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6.
- 29 Correa P: Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol* 83: 504–509, 1988. PMID: 3364410.
- 30 Wyatt JI and Dixon MF: Chronic gastritis--a pathogenetic approach. *J Pathol* 154: 113–124, 1988. PMID: 3280764. DOI: 10.1002/path.1711540203.

- 31 Sipponen P and Price AB: The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 26: 31–34, 2011. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06536.x.
- 32 Correa P and Yardley JH: Grading and classification of chronic gastritis: one American response to the Sydney system. *Gastroenterology* 102: 355–359, 1992. PMID: 1727769. DOI: 10.1016/0016-5085(92)91820-t.
- 33 Kidd M and Modlin IM: A century of *Helicobacter pylori*: paradigms lost-paradigms regained. *Digestion* 59: 1–15, 1998. PMID: 9468093. DOI: 10.1159/000007461.
- 34 Freedberg AS and Barron LE: The presence of spirochetes in human gastric mucosa. *Jour D D* 7: 443–445, 1940. DOI: 10.1007/BF02997393.
- 35 Palmer ED: Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. *Gastroenterology* 27: 218–220, 1954. PMID: 13183283.
- 36 Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB and Glancy RJ: Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 142: 436–439, 1985. PMID: 3982345. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1985.tb113443.x.
- 37 Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, McConnell W and Harper WES: Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., Respectively. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 39: 397–405, 1989. DOI: 10.1099/00207713-39-4-397.
- 38 Correa P: Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 52: 6735–6740, 1992. PMID: 1458460.
- 39 Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR and Isaacson PG: *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 338: 1175–1176, 1991. PMID: 1682595. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92035-z.
- 40 Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 61: 1–241, 1994. PMID: 7715068.
- 41 Li Y, Choi H, Leung K, Jiang F, Graham DY and Leung WK: Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 8: 553–564, 2023. PMID: 37086739. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5.
- 42 Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J and Derakhshan MH: Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 47: 868–876, 2018. DOI: 10.1111/apt.14561.
- 43 Ozaydin N, Turkyilmaz SA and Cali S: Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the ¹³C-Urea breath test. *BMC Public Health* 13: 1215, 2013. PMID: 24359515. DOI: 10.1186/1471-2458-13-1215.

- 44 Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG and Ng SC: Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 153: 420–429, 2017. PMID: 28456631. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- 45 Moodley Y, Linz B, Bond RP, Nieuwoudt M, Soodyall H, Schlebusch CM, Bernhöft S, Hale J, Suerbaum S, Mugisha L, Merwe SW van der and Achtman M: Age of the Association between *Helicobacter pylori* and Man. *PLOS Pathogens* 8: e1002693, 2012. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002693.
- 46 Graham DY: *Helicobacter pylori*: its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 6: 105–113, 1991. PMID: 1912414. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01448.x.
- 47 Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, Bianchi L, Bizzarri B, Leandro G, Di Mario F and De' Angelis GL: *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed* 89: 72–76, 2018. PMID: 30561421. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7947.
- 48 Xia HH and Talley NJ: Natural acquisition and spontaneous elimination of *Helicobacter pylori* infection: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 92: 1780–1787, 1997. PMID: 9382036.
- 49 Brown LM: *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 22: 283–297, 2000. PMID: 11218379. DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040.
- 50 Lee Y-C, Dore MP and Graham DY: Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Annu Rev Med* 73: 183–195, 2022. PMID: 35084993. DOI: 10.1146/annurev-med-042220-020814.
- 51 Sonnenberg A: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 55: S1–S13, 2022. DOI: 10.1111/apt.16592.
- 52 Sugiyama T, Naka H, Yachi A and Asaka M: Direct Evidence by DNA Fingerprinting that Endoscopic Cross-Infection of *Helicobacter pylori* Is a Cause of Postendoscopic Acute Gastritis. *Journal of Clinical Microbiology* 38: 2381–2382, 2000. DOI: 10.1128/jcm.38.6.2381-2382.2000.
- 53 Kim N: Symptoms of Acute and Chronic *H. pylori* Infection. *In: Helicobacter pylori*. Kim N (ed.). Singapore, Springer, pp 165–172, 2016.
- 54 Caletti G, Fusaroli P, Tucci A, Fedrigo M, Bettini G and Roda E: Severe acute gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 32: 34–38, 2000. PMID: 10975753. DOI: 10.1016/s1590-8658(00)80042-0.
- 55 Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF, Schorah CJ, Taylor JD, Rathbone BJ, Heatley RV and Axon AT: Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 32: 1415–1418, 1991. PMID: 1752479. DOI: 10.1136/gut.32.11.1415.

- 56 Mitchell JD, Mitchell HM and Tobias V: Acute *Helicobacter pylori* infection in an infant, associated with gastric ulceration and serological evidence of intra-familial transmission. *Am J Gastroenterol* 87: 382–386, 1992. PMID: 1539579.
- 57 Takata T, Shirotani T, Okada M, Kanda M, Fujimoto S and Ono J: Acute hemorrhagic gastropathy with multiple shallow ulcers and duodenitis caused by a laboratory infection of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 47: 291–294, 1998. PMID: 9540885. DOI: 10.1016/s0016-5107(98)70329-3.
- 58 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P, and faculty members of Kyoto Global Consensus Conference: Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 64: 1353–1367, 2015. PMID: 26187502. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- 59 Genta RM and Graham DY: Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointestinal Endoscopy* 40: 342–345, 1994. DOI: 10.1016/S0016-5107(94)70067-2.
- 60 Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, Hazenberg HJ, Bloemena E, Lindeman J, Klinkenberg-Knol EC and Meuwissen SG: Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 90: 1401–1406, 1995. PMID: 7661157.
- 61 Calvet X: Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in the Proton Pump Inhibitor Era. *Gastroenterol Clin North Am* 44: 507–518, 2015. PMID: 26314665. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.05.001.
- 62 Goldstein NS: Chronic inactive gastritis and coccoid *Helicobacter pylori* in patients treated for gastroesophageal reflux disease or with *H pylori* eradication therapy. *Am J Clin Pathol* 118: 719–726, 2002. PMID: 12428792. DOI: 10.1309/LJ4D-E2LX-7UMR-YMTH.
- 63 Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou J-M, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O’Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM, and European *Helicobacter* and Microbiota Study group: Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*: gutjnl-2022-327745, 2022. PMID: 35944925. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- 64 Combe JS: History of a Case of Anæmia. *Trans Med Chir Soc Edinb* 1: 194–204, 1824. PMID: 29583626.
- 65 Graner JL: Addison, pernicious anemia and adrenal insufficiency. *CMAJ* 133: 855–880, 1985. PMID: 3902186.
- 66 Mehta NJ, Mehta RN and Khan IA: Austin Flint: Clinician, Teacher, and Visionary. *Tex Heart Inst J* 27: 386–389, 2000. PMID: 11198312.
- 67 Fenwick S: ON ATROPHY OF THE STOMACH. *The Lancet* 96: 78–80, 1870. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)60038-8.
- 68 Kass L: William B. Castle and intrinsic factor. *Ann Intern Med* 89: 983–991, 1978. PMID: 363011. DOI: 10.7326/0003-4819-89-6-983.

- 69 Minot GR and Murphy WP: Treatment of Pernicious Anemia by a Special Diet. *JAMA* 250: 3328–3335, 1983. DOI: 10.1001/jama.1983.03340240054032.
- 70 Toh B-H: Chapter 44 - Autoimmune Gastritis and Pernicious Anemia. *In: The Autoimmune Diseases (Sixth Edition)*. Rose NR and Mackay IR (eds.). Academic Press, pp 833–847, 2020.
- 71 Okuda K: Discovery of vitamin B12 in the liver and its absorption factor in the stomach: A historical review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 14: 301–308, 1999. DOI: 10.1046/j.1440-1746.1999.01863.x.
- 72 Smith EL: Purification of anti-pernicious anaemia factors from liver. *Nature* 161: 638, 1948. PMID: 18856623. DOI: 10.1038/161638a0.
- 73 Rickes EL, Brink NG, Koniuszy FR, Wood TR and Folkers K: Crystalline Vitamin B12. *Science* 107: 396–397, 1948. DOI: 10.1126/science.107.2781.396.
- 74 Gräsbeck R: Hooked to vitamin B12 since 1955: A historical perspective. *Biochimie* 95: 970–975, 2013. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.12.007.
- 75 Schwartz M: Intrinsic-factor-inhibiting substance in serum of orally treated patients with pernicious anaemia. *Lancet* 2: 61–62, 1958. PMID: 13564759. DOI: 10.1016/s0140-6736(58)91239-x.
- 76 Taylor KB: Inhibition of intrinsic factor by pernicious anaemia sera. *Lancet* 2: 106–108, 1959. PMID: 13837172. DOI: 10.1016/s0140-6736(59)92216-0.
- 77 Jeffries GH, Hoskins DW and Sleisenger MH: ANTIBODY TO INTRINSIC FACTOR IN SERUM FROM PATIENTS WITH PERNICIOUS ANEMIA*. *J Clin Invest* 41: 1106–1115, 1962. PMID: 14451527.
- 78 Tudhope GR and Wilson GM: Anaemia in hypothyroidism. Incidence, pathogenesis, and response to treatment. *Q J Med* 29: 513–537, 1960. PMID: 13778548.
- 79 Markson JL and Moore JM: Thyroid Auto-antibodies in Pernicious Anaemia. *Br Med J* 2: 1352–1355, 1962. DOI: 10.1136/bmj.2.5316.1352.
- 80 Irvine WJ, Davies SH, Delamore IW and Williams AW: Immunological Relationship Between Pernicious Anaemia and Thyroid Disease. *Br Med J* 2: 454–456, 1962. DOI: 10.1136/bmj.2.5302.454.
- 81 Rustgi SD, Bijlani P and Shah SC: Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol* 14: 17562848211038771, 2021. PMID: 34484423. DOI: 10.1177/17562848211038771.
- 82 Lenti MV, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh B-H, Genta RM, De Block C, Hershko C and Di Sabatino A: Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers* 6: 56, 2020. PMID: 32647173. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8.
- 83 Massironi S, Zilli A, Elvevi A and Invernizzi P: The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmun Rev* 18: 215–222, 2019. PMID: 30639639. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.08.011.

- 84 Carmel R and Johnson CS: Racial patterns in pernicious anemia. Early age at onset and increased frequency of intrinsic-factor antibody in black women. *N Engl J Med* 298: 647–650, 1978. PMID: 628388. DOI: 10.1056/NEJM197803232981203.
- 85 Carabotti M, Lahner E, Esposito G, Sacchi MC, Severi C and Annibale B: Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 96: e5784, 2017. PMID: 28072728. DOI: 10.1097/MD.0000000000005784.
- 86 Neumann WL, Coss E, Rugge M and Genta RM: Autoimmune atrophic gastritis-pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10: 529–541, 2013. PMID: 23774773. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.101.
- 87 Carabotti M, Esposito G, Lahner E, Pillozzi E, Conti L, Ranazzi G, Severi C, Bellini M and Annibale B: Gastroesophageal reflux symptoms and microscopic esophagitis in a cohort of consecutive patients affected by atrophic body gastritis: a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 54: 35–40, 2019. PMID: 30638085. DOI: 10.1080/00365521.2018.1553062.
- 88 Toh B-H: Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev* 13: 459–462, 2014. PMID: 24424193. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.048.
- 89 Rusak E, Chobot A, Krzywicka A and Wenzlau J: Anti-parietal cell antibodies - diagnostic significance. *Adv Med Sci* 61: 175–179, 2016. PMID: 26918709. DOI: 10.1016/j.advms.2015.12.004.
- 90 Stolte M, Baumann K, Bethke B, Ritter M, Lauer E and Eidt H: Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands. *Z Gastroenterol* 30: 729–735, 1992. PMID: 1441676.
- 91 Jevremovic D, Torbenson M, Murray JA, Burgart LJ and Abraham SC: Atrophic autoimmune pangastritis: A distinctive form of antral and fundic gastritis associated with systemic autoimmune disease. *Am J Surg Pathol* 30: 1412–1419, 2006. PMID: 17063082. DOI: 10.1097/01.pas.0000213337.25111.37.
- 92 Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ and Li D: AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology* 161: 1325-1332.e7, 2021. PMID: 34454714. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.078.
- 93 Korstanje A, den Hartog G, Biemond I and Lamers CBHW: The serological gastric biopsy: a non-endoscopic diagnostic approach in management of the dyspeptic patient: significance for primary care based on a survey of the literature. *Scand J Gastroenterol Suppl*: 22–26, 2002. PMID: 12408500. DOI: 10.1080/003655202320621418.
- 94 Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou J-M, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O’Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM, and European Helicobacter and Microbiota Study group: Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*: gutjnl-2022-327745, 2022. PMID: 35944925. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745.

- 95 Ilic M and Ilic I: Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol* 28: 1187–1203, 2022. PMID: 35431510. DOI: 10.3748/wjg.v28.i12.1187.
- 96 Tolunay T, Kaygusuz S, Keskinliç B, Özseri S, Gökler ME, Türkiye Kanseri İstatistikleri, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, 2022, Ankara.
- 97 Kuipers EJ: Review article: Relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 12 Suppl 1: 25–36, 1998. PMID: 9701002. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1998.00009.x.
- 98 Correa P and Piazuelo MB: The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 13: 2–9, 2012. PMID: 22188910. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x.
- 99 Venerito M and Malfertheiner P: Preneoplastic Conditions in the Stomach: Always a Point of No Return. *Digestive Diseases* 33: 5–10, 2014. DOI: 10.1159/000369185.
- 100 Chiang T-H, Chang W-J, Chen SL-S, Yen AM-F, Fann JC-Y, Chiu SY-H, Chen Y-R, Chuang S-L, Shieh C-F, Liu C-Y, Chiu H-M, Chiang H, Shun C-T, Lin M-W, Wu M-S, Lin J-T, Chan C-C, Graham DY, Chen H-H and Lee Y-C: Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut* 70: 243–250, 2021. PMID: 32792335. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322200.
- 101 Bloomquist MS, Powell J, Masand RP, Dhall D, Karamchandani DM and Jain S: Lack of uniformity in reporting autoimmune gastritis among a diverse group of pathologists. *Ann Diagn Pathol* 56: 151840, 2022. PMID: 34773775. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151840.
- 102 Strand DS, Kim D and Peura DA: 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver* 11: 27–37, 2017. PMID: 27840364. DOI: 10.5009/gnl15502.
- 103 Lanás-Gimeno A, Hijos G and Lanás Á: Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality. *Expert Opin Drug Saf* 18: 1043–1053, 2019. PMID: 31498687. DOI: 10.1080/14740338.2019.1664470.
- 104 Shanika LGT, Reynolds A, Pattison S and Braund R: Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. *Eur J Clin Pharmacol* 79: 1159–1172, 2023. PMID: 37420019. DOI: 10.1007/s00228-023-03534-z.
- 105 Türkiye İlaç Pazarı Gözlem Raporu-8 Satış Hacmi ve Değeri Açısından 2020 Yılı Pazar Durumu, Sağlık Bakanlığı, 2021, Ankara.
- 106 Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A and Savarino E: The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med* 37: 19–24, 2017. PMID: 27784575. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.10.007.
- 107 Salvo EM, Ferko NC, Cash SB, Gonzalez A and Kahrilas PJ: Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 54: 129–143, 2021. PMID: 34114655. DOI: 10.1111/apt.16407.

- 108 Ciardullo S, Rea F, Savaré L, Morabito G, Perseghin G and Corrao G: Prolonged Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Type 2 Diabetes: Results From a Large Population-Based Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab* *107*: e2671–e2679, 2022. PMID: 35428888. DOI: 10.1210/clinem/dgac231.

8. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAY BELGESİ

Tarih: 29/03/2023 13:39
Sayı: E-16969557-030.01.04-
00002761650



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
21.03.2023	2023/05	2023/05-23
Araştırma Numarası : GO 23/249		Değerlendirme Tarihi : 21.03.2023

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Aytekin AKYOL'un sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dr. Özge SULAR'ın uzmanlık tezi olan, GO 23/249 kayıt numaralı "*Gastrit Tanısı Alan Hastaların Endoskopik Biyopsilerindeki Histomorfolojik Değişikliklerin Kesitsel Olarak Retrospektif Değerlendirilmesi*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 1995 – 31 Aralık 1995 ve 01 Ocak 2015 - 31 Aralık 2015 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 01 Nisan 2023 – 31 Mart 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Sibel
PEHLİVAN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Hande GÜNEY
DENİZ
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTIK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten IŞIK
KOÇ
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi

Av. Buket ÇINAR
Kurul Üyesi