T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBEZİTENİN ATROFİK GASTRİT, HELİCOBACTER PYLORİ GELİŞİMİNE VE GASTRİK BİYOMARKIRLARIN PLAZMA DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN NONİNVAZİV YÖNTEM OLAN GASTROPANEL® TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Dilan ÖZGÜN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Osman ÖZDOĞAN

MERSİN-2022

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBEZİTENİN ATROFİK GASTRİT, HELİCOBACTER PYLORİ GELİŞİMİNE VE GASTRİK BİYOMARKIRLARIN PLAZMA DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN NONİNVAZİV YÖNTEM OLAN GASTROPANEL® TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Dilan ÖZGÜN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Osman ÖZDOĞAN

Bu tez, BAP2021-2-TP3-4344 kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi asistanlık süresince tüm aşamalarında yoğun temposuna rağmen yanımda olan bilgi, hoşgörü ve desteğiyle yardımcı olan asistanı olmaktan onur duyduğum tez danışmanım Doç. Dr. Osman Özdoğan ve tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimi aldığım süre boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan, uzman, hemşire, sağlık personeli arkadaşlarıma ve hayatımın her anında yanımda olup beni destekleyen her konuda sevgiyle, sabırla yanımda olan ve bugünlere gelmem de büyük katkısı olan biricik annem, biricik babam ve canım kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilan ÖZGÜN

Mersin-2022

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	7
GİRİŞ ve AMAÇ	9
GENEL BİLGİLER	10
1.OBEZİTE	10
1.1. Tanım	10
1.2. Epidemiyoloji	10
1.3. Tanı	10
A. Obezitenin sistemik etkileri	11
B. Obezitenin gastrointestinal sistem üzerine etkileri	11
B.1. Özofagus	11
B.2. İnce bağırsak	12
B.3. Kalın bağırsak	13
B.4. Pankreas ve Safra kesesi	14
C. Obezitenin mide üzerine etkileri	14
C.1. Mide motor fizyolojisi	14
C.2. Eroziv Gastrit	15
C.3. Mide Kanseri	15
2. HELİCOBACTER PYLORİ (H. PYLORİ)	15
2.1. Gastrik adaptasyonu	16
2.2. Patogenezi	16
2.3. H. pylori ve Kanser	18
2.4. H. pylori ve Atrofik Gastrit (AG)	18
2.5.Tanı	18
3. ATROFİK GASTRİT (AG)	20
3.1. Epidemiyoloji	20
3.2. Etiyoloji	21
3.3. Semptomlar	21

3.4. Tanı 22
3.4.1. İnvaziv test 22
3.4.2. Non-invaziv test 23
A. Pepsinojen I (PGI) 23
B. Pepsinojen II (PGII) 23
C. Pepsinojen I/II oranı (PGI/PGII) 24
D. Gastrin-17b 24
E. Helicobacter pylori IgG 25
4. GASTROPANEL® TESTİ 26
4.1. GastroPanel®'in yorumlanması 27
GEREÇ VE YÖNTEM 32
İstatistiksel Analiz 35
BULGULAR 36
TARTIŞMA 43
SONUÇ ve ÖNERİLER 48
KAYNAKLAR 49
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ 63
TABLOLAR DİZİNİ 65

ÖZET

Obezitenin Atrofik Gastrit, Helicobacter Pylori Gelişimine ve Gastrik Biyomarkırların Plazma Düzeylerine Etkisinin Non-invaziv Yöntem Olan GastroPanel® Testi ile Değerlendirilmesi

Dünyada nerede ise pandemi haline gelen obezite, başta kardiyovaskuler sistem olmak üzere birçok sistemi etkileyen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Daha önce yapılan çalışmalarda obezitenin gastroözofagial reflü başta olmak üzere gastorintestinal sistem üzerine etkileri kanıtlanmıştır. Fakat obezitenin atrofik gastrit (AG) ve Helicobacter pylori (H. Pylori) gelişimine ve pepsinojen I (PG-I), pepsinojen II (PG-II) ve gastrin-17b (G17b) gibi gastrik biyomarkırlar düzeyine etkisi ile ilgili çalışmalar az sayıda olup sonuçları çelişkilidir. GastroPanel® testi; kanda Helicobacter pylori antikoru (IgG), PG-I, PG-II ve G17b düzeyini saptayan ve özel bir yazılım programı ile bu sonuçları kullanarak başta AG olmak üzere mide patolojilerini tespit eden non-invaziv bir testdir.

Çalışmaya herhangi bir kronik hastalığı olmayan, dispeptik semptomları olan toplam 80 kişi dahil edilmiştir. Bu kişilerin 25'i vücut kitle indeksi (VKİ) 18,5 ile 25 arasında olan sağlıklı kontrol grubunu oluştururken, 55'i de VKİ 30'un üzerinde olan hasta grubunu temsil etmektedir.

Obeziteli hastalar ile kontrol grubu arasında GastroPanel® test sonuçlarına bakıldığında G17b, PG-I ve PG II düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca gruplar arasında atrofik gastrit (AG) ve Helicobacter pylori (H. Pylori) mevcudiyeti benzer oranlardadır. H.pylori pozitif olan hastalarla H. pylori negatif olan hastaların GastroPanel®test sonuçlarına bakıldığında tüm parametrelerin önemli ölçüde değiştiği gözlendi.

GastroPanel® testi ile yaptığımız bu çalışmada obezitenin AG, H. Pylori gelişimine ve gastrik biyomarkırlarlar düzeyine etkisinin olmadığı görülmüştür. Fakat aldığımız hasta sayısının az olması ve genç hasta grubunun alınması,

morbid obez bireylerin alınmaması çalışmamızın zayıf yönleridir. Bunları da kapsayacak şekilde daha fazla sayıda obez bireylerin alındığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Atrofik gastrit, GastroPanel®, Helicobacter pylori, Obezite

ABSTRACT

Evaluation of the Effect of Obesity on the Development of Atrophic Gastritis, Helicobacter Pylori and the Plasma Levels of Gastric Biomarkers with the Non-invasive GastroPanel® Test

Obesity, which has almost become a pandemic in the world, is an important cause of morbidity and mortality affecting many systems, especially the cardiovascular system. In previous studies, the effects of obesity on the gastrointestinal system, especially gastroesophageal reflux, have been proven. However, studies on the effects of obesity on the development of atrophic gastritis (AG) and Helicobacter pylori (H. Pylori) and on the level of gastric biomarkers such as pepsinogen I (PG-I), pepsinogen II (PG-II) and gastrin-17b (G17b) are few and the results are contradictory. GastroPanel® test; It is a non-invasive test that detects Helicobacter pylori antibody (IgG), PG-I, PG-II and G17b levels in the blood and detects gastric pathologies, especially AG, by using these results with a special software program.

A total of 80 people with dyspeptic symptoms without any chronic disease were included in the study. While 25 of these individuals constitute the healthy control group with a body mass index (BMI) between 18.5 and 25, 55 represent the patient group with a BMI above 30.

Considering the GastroPanel® test results between the obesity patients and the control group, no statistically significant difference was found between G17b, PG-I and PG II levels. In addition, the presence of atrophic gastritis (AG) and Helicobacter pylori (H. Pylori) was similar between the groups. When the GastroPanel®test results of H. pylori positive patients and H. pylori negative patients were examined, it was observed that all parameters changed significantly.

In this study we conducted with the GastroPanel® test, it was observed that obesity had no effect on the development of AG, H. Pylori and the level of gastric biomarkers. However, the small number of patients we received, the young patient group, and the absence of morbidly obese individuals are the weaknesses of our study. There is a need for further studies involving larger numbers of obese individuals, including these.

Keywords: Atrophic gastritis, GastroPanel®, Helicobacter pylori, Obesity

GİRİŞ ve AMAÇ

Pandemi haline gelen obezite, başta diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere bir çok organ ve sistemi etkileyen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan bir durumdur. Non-alkolik karaciğer yağlanması (NAYKH), karaciğer sirozu, hepatosellüler kanser (HCC), gastro-özofajial reflü hastalığı, eroziv özofajit ve gastrit gibi gastrointestinal hastalık ve komplikasyonlara neden olduğu ve bunların sıklığını arttırdığı daha önceki çalışmalarda kanıtlanmıştır. Fakat obezitenin atrofik gastrit (AG), hiperasidite gibi mide patolojilerine sebep olup olmadığını ve gastrin, pepsinojen gibi gastrik belirteçlerin plazma düzeylerinde değişim olup olmadığını araştıran çalışma sayısı azdır. Ayrıca yapılan bu az sayıdaki çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu görülmüştür.

GastroPanel® testi gastrin 17, pepsinojen I ve II, Helicobacter pylori (HP) antikorlarını içeren non-invaziv bir testtir. Bu test ile atrofik gastrit (antrum ve/ veya korpus baskın), non-atrofik HP gastriti ve normal mide gibi durumlar tespit edilmektedir. Bu testin endoskopik korelasyonu ile yapılan çalışmalarda mükemmele yakın sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda özellikle atrofik gastritin tespitinde endoskopiye üstün olduğu gösterilmiştir. GastroPanel® testin endoskopiye göre daha az maliyetli olduğu ve birçok yerde tarama testi olarak da kullanılabileceği belirtilmiştir.

Bu çalışmada Gastropanel® testi ile aşırı kilolu bireylerde kanda Helicobacter pylori antikoru (IgG), pepsinojen I (PG-I), pepsinojen II (PG-II) ve gastrin-17b (G17b) düzeyi saptanarak normal kilolu bireylerle karşılaştırılmış ve obeziteli bireylerde Helicobacter pylori ve mide patolojilerinin görülme oranındaki değişiklikler saptanmaya çalışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

1.OBEZİTE

1.1. Tanım

Obezite, vücutta beslenme ile alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması durumunda sağlığı bozabilecek düzeyde anormal veya aşırı yağ birikimi ile karakterize multifaktoriyel kronik bir hastalıktır.[1]

1.2. Epidemiyoloji

Dünya çapında obezite 1975'ten bu yana neredeyse üç katına çıkmıştır. 2016 yılındaki verilere göre 18 yaş ve üzeri 1,9 milyardan fazla yetişkin aşırı kiloludur. Bunların 650 milyondan fazlası ise obezdir. 2016 yılında 5-19 yaş arası 340 milyondan fazla çocuk ve ergen aşırı kilolu veya obezdir. 2020'de ise 5 yaşın altındaki 39 milyon çocuk aşırı kilolu veya obezdir. Obezite toplumda sigaradan sonra önlenebilir ölümlerin en sık nedenidir.[1,2]

1.3. Tanı

Tanı için antropometrik ölçümlerden faydalanılabilir. DSÖ, vücut kütle indeksinin (vücut ağırlığının, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanır) obezite ölçümünde günlük pratikte kullanılmasını önermektedir.[3] (Tablo 1)

Tablo 1. DSÖ'ye göre vücut kütle indeksi (VKİ) sınıflaması

	VKİ(kg/m^2)
Düşük kilolu	< 18,5
Normal kilolu	18,5–24,9
Fazla kilolu	≥25
Aşırıkilolu (Pre-obez)	25–29,9
Obez I	30–34,9
Obez II	35–39,9
Obez III (morbid obez)	≥40

A. Obezitenin sistemik etkileri

Kardiyovasküler sistem; Obezite ile ek olarak yaşanan her 2 yıl için, kardiyovaskuler hastalık (KVH) mortalitesi riski önemli ölçüde (%7) artar. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği riskini de yükseltir.[4]

Solunum sistemi; Astım, obezite ile ilgili en iyi karakterize edilen hastalıklardan biridir. Artan VKİ ile astım riskinin arttığı gösterilmiştir. Bir çalışmada kronik tıkayıcı akciğer hastalığı (KOAH)'lı hastalarda obezite prevalansı da KOAH'lı olmayanlara göre daha yüksektir. Abdominal obezite ve metabolik sendrom, diyabet ve metabolik sendromlu yaşlı hastalarda restriktif akciğer hastalığı ile bağımsız olarak ilişkilidir. Restriktif akciğer hastalığı olan hastalar, sağlıklı deneklerden veya obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalardan daha yüksek seviyelerde insülin direnci göstermiştir.[5]

Hepatik sistem; Obez bireylerde non-alkolik karaciğer yağlanması (NAYKH) prevalansı genel popülasyondan daha yüksek oranda (%25-30) gözükmektedir.[6] Özellikle obezite, diğer metabolik faktörlerden bağımsız olarak NAYKH ile bağımsız olarak ilişkilidir. Ayrıca, VKİ'de 1 birimlik artış başına NAYKH riskinde 1,2 kat artış olduğu gösterilmiştir.[7] NAYKH, başlıca 2 geniş histolojik kategoriyi, izole steatoz ve non-alkolik steatohepatiti (NASH) kapsayan heterojen bir hastalıktır. NAYKH'li hastalar ilerleyici fibroz ve nihayetinde siroz riski altındadır. NASH hastalarının %20'sinin ve izole steatozlu hastaların %5'inden azının siroza ilerleyeceği tahmin edilmektedir.[8]

Obezite genel olarak kanser ve özel olarak hepatoselüler karsinom (HCC) ile ilişkilendirilmiştir. Obezlerde HCC oranları zayıf bireylere göre daha yüksektir, bu nedenle obezite kriptojenik sirozlu hastalarda HCC'ye önemli bir katkıda bulunan bir faktör olarak gösterilmiştir. VKİ'si daha yüksek olan bireylerde daha yüksek rölatif HCC riski (1,4 kat) gösterilmiştir.[9]

B. Obezitenin gastrointestinal sistem üzerine etkileri

B.1. Özofagus

Obezite özofagus motilite bozukluklarının prevalansını arttırır. Obezitesi olan deneklerde yapılan çalışmalarda muhtemelen artan gastrik ve gastroözofageal bileşke direnci nedeniyle, obez deneklerde özofagus geçiş süresi önemli ölçüde uzadığı saptanmıştır.[10] Özofagus motilitesinin tipik anormallikleri, özofagus peristaltizminin spesifik olmayan anormallikleri ve

nadiren alt özofagus sfinkterinin (LES) disfonksiyone (izole hipertansif veya hipotansif LES) şeklinde olmasıdır.[11] Özellikle abdominal obezitesi olan aşırı kilolu hastalarda, artan karın çevresinden dolayı daha yüksek karın içi basınç görülür ve LES basıncı azalır. Ek olarak, alt özofagus sfinkterinin karın içi bölümünün uzunluğunun azalması ve özofagusun peristaltik disfonksiyonundan dolayı, gastroözofageal reflüye ve bunun komplikasyonlarına yatkınlık oluşur.[12] Obezitede artan östrojen seviyeleri ile ilişkili olarak özofagus asit maruziyetinde artış da görülür.[13] Bu değişiklikler Barrett's özofagusu ve özofagus adenokarsinomuna ilerleyebilen özofajit ve GÖRH ile sonuçlanabilir.[14,15]

Barrett metaplazisi, distal özofagusun normal skuamöz epitelinin özel kolumnar epitel ile değiştirilmesini ifade eder. Barrett özofagusu genellikle kronik GÖRH'nin bir sonucudur ve özofagus adenokarsinomuna yatkınlık oluşturur.[16] Birkaç çalışma obezite, karın çevresi ve metabolik sendrom ile Barrett özofagusu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.[17,18] Leptin seviyesenin yükselmesi, adiponektin seviyesenin azalması ve kronik inflamasyona aracılık eden sitokinlerin artmasının rol olduğu düşünülmektedir.[19]

Obezite, özofagus adenokarsinomunun patogenezinde güçlü bir şekilde yer almıştır. Özofagus adenokarsinomunun artan insidansı obezite ile paraleldir.[20] Adenokarsinom oranları, neredeyse tüm Batı toplumlarında skuamöz hücreli karsinom oranlarını aşmıştır. Burada artmış insülin ve insülin benzeri büyüme faktörünün, azalmış adiponektin ve artmış leptin seviyelerinin rol oynadığı düşünülmektedir.[21]

B.2. İnce bağırsak

Obez kişilerde diyare prevalansı normal kilolu kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksektir.[22] Yapılan çalışmalarda, diyare prevalansının normal kilolu kontrollerde %17 iken obez bireylerde %30 ulaştığını göstermiştir.[23,24] Obez bireylerde ishalin bu artışının etiyopatogenezinde; kolon geçişinin hızlanması, artan fekal kalprotektin seviyeleri ile kanıtlanmış artmış mukozal geçirgenlik veya bağırsak inflmasyonu, safra asidi diyaresiyle sonuçlanan safra asitlerindeki değişikliklerin rol oynadığı düşünülmüştür.[25,26]

VKİ ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) hastalığı arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bir çalışmada[27] düşük kilolu veya fazla kilolu hastaların Crohn

hastalığına sahip olma olasılığı daha yüksek olduğu saptanmış fakat yapılan metaanalizde obezite ile İBH arasında bir ilişki saptanmamıştır.[28]

Obezite ile çölyak hastalığı arasında bir ilişki olup olmadığıda araştırılmıştır. Paradoksal olarak, obez popülasyonda çölyak hastalığının tanınması ve yaygınlığı artmaktadır. Yeni teşhis edilen çölyak hastalığı olan hastalarda obezite prevalansı %39 ile %44 arasında değişmektedir.[29]

B.3. Kalın bağırsak

Obezite ve kabızlık arasındaki ilişki tartışmalıdır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde toplum temelli bir epidemiyolojik çalışmada[30] obez kişilerde daha yüksek bir kabızlık prevalansı saptanırken başka bir büyük kohort çalışmasında[31] ilişki saptanmadı.

Bağırsak hareketlerini kontrol edememe olarak tanımlanan fekal inkontinans, rektumdan istenmeyen dışkı sızıntısına neden olur, daha yüksek bir VKİ ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu ilişki zayıftır veya istatistiksel olarak anlamlı değildir.[32]

Obezite, normal kilolu bireylere kıyasla daha yüksek divertiküloz gelişme riski, artmış divertikül sayısı ve artmış divertiküler kanama ve tekrarlayan divertikülit ile ilişkilidir.[33,34]

Obezite ile kolonik adenomatöz poliplerin ilişkisi kohortlarda ve popülasyonlarda doğrulanmıştır.[35,36] Benzer şekilde obezite, artmış adenom nüksü riski ile ilişkilidir.[37]

Kohort çalışmaları kolon kanserinde obeziteyi bir risk faktörü olarak göstermektedir.[38] VKİ'deki her 5 kg/m^2 artış için kolon kanseri riski %18 oranında artmaktadır.[39] Obezite ve kolorektal ilişkisi kanser erkeklerde daha güçlüdür (Rölatif risk(RR), 1.24; %95 güven aralığı(GA), 1.20–1.28) (RR, 1.09; %95 GA, 1.04–1.12).[40] Bel çevresi yükseldikçe kolorektal kanser riski artar (RR, Erkekler için RR, 1,33; %95 GA, 1,19–1,49; kadınlar için RR, 1,16; %95 GA, 1,09–1,23).[41] Obezite, abdominal yağlanma ve kolon kanseri arasındaki ilişkinin, leptinde, adiponektin, mikrobiyom, sekonder safra asitleri ve insülin direncinde meydana gelen değişiklikler nedeniyle çok faktörlü olması muhtemeldir.[42]

B.4. Pankreas ve Safra kesesi

Obezite ve pankreasın yağ infiltrasyonu, tip 2 diabetes mellitus gelişimine yol açan endokrin pankreas disfonksiyonunda önemli bir rol oynar.[43] Obezite ayrıca pankreatit ve pankreas kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Obezite daha şiddetli akut pankreatit ile ilişkilidir. Bir meta-analizde, obez deneklerde şiddetli akut pankreatit gelişme riski arttığı (RR, 2.20; %95 GA, 1.82–2.66), daha yüksek lokal risk (RR, 2.68; %95 GA, 2.09–3.43) ve sistemik komplikasyonlara (RR, 2.14; %95 GA, 1.42–3.21) neden olduğu ve daha yüksek hastane içi mortalite riski (RR, 2.59; %95 GA, 1.66– 4.03) ile ilişkili olduğu izlenmiştir.[44] Bu ilişkiler düşük dereceli kronik inflamasyona ve düşük adiponektin seviyelerine atfedilmiştir.[45] Çoklu meta-analizler, VKİ veya abdominal obezite ile pankreas adenokarsinomu oluşumu arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Meta-analizde, her 5 kg/m^2 daha yüksek VKİ için kadınlarda %10, erkeklerde %13 risk artışı vardır.[46]

Obezitenin safra taşı hastalıklarıyla güçlü ilişkisi iyi bilinmektedir.[47] Obezitesi olan denekler, zayıf kontrollere kıyasla daha yüksek kolelitiazis, kolesistit ve kolesteroloz insidansına sahiptir.[48] Karın çevresi de VKİ'den bağımsız olarak safra kesesi hastalıkları için bir risk faktörüdür.[49] Bu ilişkiler abdominal yağlanma, hiperinsülinemi, insülin direnci, hiperleptinemi, hiperlipidemi ve safra kesesi dismotilitesine bağlanmıştır.[50]

C.Obezitenin mide üzerine etkileri

Obezitede mide fizyolojisi ve nörohormonal düzenlemesi değişir; bununla birlikte, mide fonksiyon anormalliklerinin obezitenin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu belirsizdir.[51] Obezite ayrıca üst karın ağrısı, bulantı, kusma, öğürme gibi midede ortaya çıkabilecek semptomlarla da ilişkilidir.[52]

C.1. Mide motor fizyolojisi

Çalışmalar, invaziv olmayan yaklaşımlar kullanarak gastrik fizyolojik fonksiyonlardaki değişiklikleri ölçmüştür. Yüksek VKİ, daha yüksek açlık mide hacmi ve azalmış doygunluk hissi ile ilişki olduğunu göstermiştir.[53,54] Bu çalışmalar, açlık mide hacmindeki 50 mL'lik bir artışın, maksimum doygunlukta daha fazla alınan 114 ± 32 kcal ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Başka bir çalışmada, obezitenin azalmış doygunluk ile ilişkili olduğunu ve her 5 kg/m^2 VKİ için tokluk algılanmadan önce 50 kcal daha yüksek tüketim olduğunu doğruladı.[55]

C.2. Eroziv Gastrit

Eroziv gastrit, mide mukozasında akut veya kronik olabilen ve ülserasyon ve kanamaya neden olabilen bir inflamasyondur. Obezite, eroziv gastrit ve gastrik ve duodenal ülserler için bir risk faktörüdür.[56,57] Düşük adiponektin ile eroziv gastrit arasındaki ilişkinin VKİ veya H. Pylori enfeksiyonundan bağımsız olduğu bildirilmiştir.[58]

C.3. Mide Kanseri

Obezite, proinflamatuar ve prokarsinojenik bir durum olarak kabul edilir ve mide kanseri de dahil olmak üzere kanser için önemli, potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilir. Farklı meta-analizler obezite (yüksek VKİ) ile mide kanseri ve mide kardiyası kanseri arasındaki ilişkileri bildirmiştir.[59,60] Mide kanserinin, obezitenin H pylori enfeksiyonu ile ilişkisinden mi kaynaklandığı gibi kafa karıştırıcı faktörler mevcut olup obezite ile mide kanseri arasında ilişki net değildir.[61] Obezite H pylori aracılı mide karsinogenezini hızlandırabilir.[62]

VKİ ve özofagus-mide kardia kanseri arasındaki ilişkiye dair bir raporda, vaka-kontrol ve kohort çalışmalarının meta-analizi aşırı kilo ve obezitenin kanserler ile güçlü ilişkisini doğruladı, ancak cinsiyet ve cinsiyet katmanları arasında önemli bir fark yoktu.[63] Bir başka meta-analiz, over veya dış kaynaklı östrojen etkilerine daha uzun süre maruz kalmanın mide kanseri riskini azaltabileceği hipotezini destekledi.[64] Bu nedenle, cinsiyetin obezite ile mide kanseris üzerindeki etkisinin analizi, kadınlarda östrojenlerin olası koruyucu rolü ve önemli çevresel risk faktörlerinin varlığı, ağırlıklı olarak erkekler veya kadınlar arasında sigara içimi ile komplike hale gelir.[65]

2. HELİCOBACTER PYLORİ (H. PYLORİ)

Helicobacter cinsi Helicobacteraceae familyası Campylobacterales alt bölümüne ait bir patojendir. Helicobacter cinsinin üyelerinin tamamı mikro-aerofiliktir ve çoğunda katalaz ve oksidaz pozitiftir bazılarında ise üreaz pozitifliği de vardır. Helicobacter türleri, gastrik Helicobacter türleri ve enterohepatik (nongastrik) Helicobacter türleri olmak üzere iki ana alt gruba ayrılabilir. Her iki grup da yüksek düzeyde bir organ özgüllüğü sergiler. Öyle ki mide helikobakterleri genel olarak bağırsak veya karaciğeri kolonize edemez ve

bunun tersi de geçerlidir.[66]

Morfolojik karakterizasyona ek olarak, katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif olması ile de bilinir. Üreaz, mikroorganizmanın hayatta kalmasını sağladığı ve kolonizasyonuna yardımcı olduğu için hayati önem taşıdığı bildirilmektedir. Üreaz aktivitesinin bilinmesi klinik olarak önemlidir çünkü mevcudiyetini saptamak için çeşitli invaziv ve noninvaziv testlerin temelini oluşturur.[67]

2.1. Gastrik adaptasyonu

Bakteriyel üreaz, mide lümen üresini hidrolize ederek mide asidini nötralize etmeye yardımcı olan ve organizma etrafında koruyucu bir bulut oluşturarak mide mukus tabakasına nüfuz etmesini sağlayan amonyak oluşturmaktadır. Organizmanın dışındaki pH düştüğünde, üre kanalı, ürenin iç hareketinin uygun bir hücre içi pH'ı sürdürmesine izin vererek bakterinin asit ortamında hayatta kalmasını sağlamaktadır. Bakterinin spiral şekli, kamçısı ve ürettiği mukolitik enzimler mukus tabakasından mide yüzey epiteline geçişini kolaylaştırmaktadır. Öte yandan, mide müsini, konağı H. pylori enfeksiyonuna karşı koruyan doğal bir antibiyotik görevi görmektedir.[68-70]

2.2. Patogenezi

H. pylori enfeksiyonunun patogenezinde dört ana bileşen vardır. Bunlardan ilki bakterinin üreaz aktivitesi midenin asidik ortamına karşı koymada önemli bir rol oynar. İkincisi, flagella-aracılı hareket özelliği, bakterinin hedef mide epitel hücrelerine doğru hareket etmesine yardımcı olur. Bir diğeri hedef hücre reseptörleri ile etkileşen bakteriyel adhezinlerdir. Bu adhezinler kolonizasyonun başarıya ulaşmasını ve enfeksiyonun kalıcı olmasını sağlar. Sonuncusu ise sitotoksin ile ilişkili gen A (Cag A) ve H. pylori tarafından salıverilen ve hedef doku hasarına yol açan vakuolize sitotoksin A (VacA) içeren proteinlerdir.

H. pylori kökenli gastritte nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri ve dendritik hücreler aktive olur. Hem akut hem de kronik inflamasyon görülür. Mide epitel tabakası ayrıca doğal bağışıklık yanıtını başlatmak için kemokinleri salgılar. Bu kemokinler ilk aşamada gastrit ve ilerleyen dönemlerde ülser oluşumuna yol açarak hedef dokuya daha fazla zarar veren nötrofilleri aktive eder.[71]

H. pylori'nin kolonizasyonu tüm enfekte bireylerde histolojik olarak gösterilebilen gastriti indükler ancak sadece küçük bir grupta klinik olarak saptanabilir. H. pylori pozitif hastaların hayatları boyunca ülser hastalığı geliştirme riskinin %10 ile %20 arasında olduğu ve distal mide kanseri gelişme riskinin ise %1 ile %2 arasında olduğu tahmin edilmektedir. H. pylori enfeksiyonu varlığında bu bozuklukların gelişme riski, çoğunlukla gastritin şekli ve şiddeti ile ilgili olan çeşitli bakteriyel, konakçı ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir.[72-73]

Kolonizasyon kalıcı hale geldiğinde, asit sekresyon seviyesi ile gastrit dağılımı arasında yakın bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Bu ilişki asit salgısı ve düzenlemesi ile mukozal enflamasyonun karşılıklı etkileşimi ile açıklanabilir. Bu etkileşim, H. pylori enfeksiyonunun sonuçlarının belirlenmesinde oldukça önemlidir. İntakt asit sekresyonu olan deneklerde, H. pylori özellikle az sayıda asit sekretuar parietal hücrenin mevcut olduğu mide antrumunu kolonize etmektedir. Bu kolonizasyon modeli, antrum ağırlıklı gastrit ile ilişkilidir. Bu vakalarda mide korpus örneklerinin histolojik değerlendirmesi, sınırlı kronik inaktif inflamasyonu ve yüzeysel olarak kolonize olan düşük sayıda H. pylori bakterisini ortaya çıkarmaktadır. Herhangi bir mekanizma nedeniyle asit sekresyonu bozulan deneklerde ise, antrum ve korpusta daha eşit bir bakteri dağılımı izlenmektedir ve korpustaki bakteriler, korpusta baskın bir pangastrite yol açan mukoza ile daha yakın temas halindedir. Asit salgılanmasındaki azalma, atrofik gastritin bir sonucu olarak paryetal hücrelerin kaybına bağlı olabilir, ancak asit salgılama kapasitesi sağlam olduğunda da paryetal hücre işlevi özellikle vagotomi veya asit baskılayıcı ilaçlar tarafından engellenerek asit salgısı azaltılabilmektedir. Korpus mukozasının ortaya çıkan aktif enflamasyonu, interlökin-1p (IL-1p) dahil olmak üzere sitokinler gibi lokal enflamatuar faktörler paryetal hücre fonksiyonu üzerinde güçlü bir baskılayıcı etkileriyle daha da arttırabilmektedir.[74]

Hem mide hem de duodenal ülser hastalıkları, H. pylori ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. H. pylori'nin keşfinden sonraki ilk on yılda dünyanın çeşitli merkezlerinden bildirilen raporlarda, enfekte bireylerde duodenal ülserler yaklaşık %95 ve mide ülserleri ise %85 oranında görülmüştür. Birkaç kohort çalışması, H. pylori-pozitif deneklerde yaşam boyu ülser hastalığına yakalanma riskinin, H. pylori-negatif deneklere göre 3 ile 10 kat daha yüksek olduğunu raporlamaktadır. H. pylori'nin eradikasyonu ülser hastalığının doğal seyrini

önemli ölçüde değiştirir ve nüksü neredeyse tamamen engeller.[75-77]

2.3. H. pylori ve Kanser

H. pylori, konakçı hücre içi sinyal yollarını düzensizleştirebilen ve neoplastik dönüşüm eşiğini düşürebilen çeşitli virülans faktörleri üretir. Tüm virülans faktörlerinden CagA (sitotoksin ile ilişkili gen A) ve patojenite adası (Cag PAI) ve VacA (sitotoksin A'yı vakumlayan) başlıca patojenik faktörlerdir.

VacA, epitel hücrelerinin sıkı bağlantılarını bozabilir ve lamina propriada T lenfosit aktivasyonunu ve proliferasyonunu engelleyebilir. Otofajiyi bozmak, VacA'nın gastrik inflamasyonu indüklediği ve mide karsinogenezine katkıda bulunduğu başka bir mekanizmadır.[78]

2.4. H. pylori ve Atrofik Gastrit (AG)

AG, muhtemelen kronik gastritten başlayıp, intestinal metaplazi ve displaziye kadar ilerleyen çok aşamalı bir süreçte gelişen mide kanserinin patogenezindeki ilk önemli adım olarak görülmektedir.[79] Bu sürecin genellikle Helicobacter enfeksiyonu tarafından tetiklendiği ve çeşitli genetik ve çevresel faktörlerden sinerjistik olarak etkilendiği kabul edilmektedir.[80]

Klinik uygulamada, üre nefes testi veya dışkı antijen testi gibi invaziv olmayan testler yalancı negatif olabileceğinden, AG hastalarında Hp enfeksiyonu varlığının gösterilmesi zor olabilir. Dolayısıyla, aktif enfeksiyon varlığının gösterilmesinde Hp IgG serolojisi ile kombine mide biyopsilerinin histolojik değerlendirilmesi en güvenilir test olarak görünmektedir.

Yukarıda bahsedildiği gibi, Hp enfeksiyonunun sonucu yüksek oranda suşa ve konakçıya bağlıdır, bu da birbiriyle etkileşime giren çoklu faktörlerin dikkate alınması gerektiği anlamına gelir. Suşa bağlı faktörler arasında, çok yakın tarihli bir sistematik inceleme, vacA ve cagA virülans faktörleri için pozitif olan Hp suşlarının mide kanseri riskini önemli ölçüde artırabildiğini ve bu bakteriyel genetik belirteçlerin farklı popülasyonlar arasında risk sınıflandırması için kullanılabileceğini göstermiştir.[81]

2.5.Tanı

Kan testleri, H.pylori antikorlarının varlığını tespit etmekle birlikte, kanantikorları, bakterinin tamamen ortadan kaldırılmasından yıllar sonra da tespit edilebilmektedir.

Üre nefes testi (UNT), midede H.pylori varlığının tespiti için güvenli, kolay ve doğru bir test olarak değerlendirilebilmektedir. Üre içeren bir kapsülü yuttuktan on ile yirmi dakika sonra, bir nefes örneği toplanır ve etiketli karbondioksit nefesi için analiz edilmektedir.[82] Çalışmalarda UNT'nin %96 duyarlılık ve %93 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiş, invaziv olmayan Hp teşhisi için en iyi testlerden biri olduğu saptanmıştır.[83] Ancak proton pompası inhibitörlerinin (PPI) (2 hafta içinde) veya antimikrobiyallerin (4 hafta içinde) yakın zamanda kullanılmasında, mide kanaması sırasında, prekanseröz durumların (örneğin AG) varlığında, parsiyel gastrektomi geçirmiş olma surumunda UNT' nin doğruluğunun düşebileceği belirtilmiştir.[84,85] Pozitif bir test, aktif bir enfeksiyon olduğunu göstermektedir.

Endoskopi ise, enfeksiyonun yanı sıra inflamasyon ve ülserlerin teşhisi için güvenilir bir testtir. Endoskopi ayrıca biyopsilerle gastritin ciddiyetinin yanı sıra ülser, MALT lenfoma ve kanser varlığının belirlenmesine de imkan tanır.

Dışkı örneği ile dışkıda H.pylori antijeninin bulunup bulunmadığı tespit edilebilir. Enzim immünoanalizine ve immünokromatografiye dayalı iki tür test yöntemi vardır.[86] Bu testler pahalı kimyasal maddeler veya özel ekipman gerektirmez, bu da onları UNT'den daha ucuz hale getirir. Pek çok kılavuz, bu testlerin birincil tanıda olduğu kadar Hp eradikasyon tedavisinin değerlendirilmesinde de faydalı olduğunu vurgulamıştır.[87] UNT için yukarıda açıklanan durumların çoğunda (PPI, antimikrobiyal kullanımı, mide kanaması), dışkı antijen testlerinin de duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca dışkı örnekleri şekillenmemiş veya sulu olduğunda Hp'ye özgü antijenler seyrelmesinden dolayı bu testlerin doğruluğunun daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. (Tablo 2)

Tablo 2. H.pylori tanı testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri

	Duyarlılık	Özgüllük
Endoskopik olmayan testler		
Antikor testi (serum)	% 88 -94	% 74-88
Antikor testi (tam kan)	% 67-85	% 75-91
Enzime bağlı immünosorbent testi (serum)	% 86-94	% 78-95
Dışkı antijen testi	%94	%92
Üre nefes testi	% 90-96	% 88-98
Endoskopik testler		
Üreaz testi (biyopsi)	% 88-95	% 95-100
Histoloji	% 93-96	% 98-99
Kültür	% 80-98	%100
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	> % 95	> % 95

3. ATROFİK GASTRİT (AG)

Atrofik gastrit (AG), fibrozis veya intestinal metaplazi nedeniyle oksintik bezlerin azalması veya kaybolması ile karakterize kronik bir hastalıktır. Mide korpusu bu sürece katıldığında mide asidi ve intrinsik faktör üretiminin eksikliği görülür. Bunun sonucunda ise demir ve B12 vitamini gibi mikrobesinlerin emilim bozukluğuna ve bunun sonucunda anemiye yol açar.[88-90]

3.1. Epidemiyoloji

AG'nin prevalansını belirlemek zordur çünkü bu hastalığın tanımı ve tanısı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Batılı ülkelerde genellikle korpusta atrofisi olan hastaları (yaygın atrofik gastrit veya korpusa sınırılı atrofik gastrit) içerirken, Doğu ülkelerinde yerleşimden bağımsız olarak ön planda atrofi düşünülür. Ayrıca, bazı çalışmalarda tanı mide fonksiyonunun serolojik belirteçlerine (pepsinojen I/ pepsinojen II oranı veya pepsinojen I) dayanırken, diğerlerinde tanı histopatolojiye dayanmaktadır. Bir derlemede, kullanılan tanısal teste bağlı olarak farklı prevalans değerleri hakkında veri sağlamıştır. Biyopsi kullanıldığında, genel popülasyonda prevalans %33,4 ve seçilmiş hastalarda %31,6 iken, seroloji kullanıldığında prevalans genel popülasyonda %23,9'a ve

seçilmiş hastalarda %27'ye düşmüştür. Bir başka derlemede ise muhtemelen farklı çalışma popülasyonları nedeniyle, yıllık insidans oranlarının geniş bir aralıkta (%0 ile %10.9) olduğu gösterilmiştir.[91-94]

3.2. Etiyoloji

Helicobacter pylori (H. pylori) enfeksiyonunun uzun vadeli bir sonucu olarak veya gastrik otoimmünite çerçevesinde ortaya çıkabilir. Dünya çapında, H. pylori kronik gastrit için ana etiyolojik faktör olarak kabul edilir ve zamanla multifokal atrofik gastrit olarak tanımlanan gastrik bezlerin ilerleyici yıkımına yol açabilir. Otoimmün gastrit, "hedef" antijen olarak H+/K+-ATPase proteinine yönelik otoantikorlarla ve oksintik mukozanın inflamatuar yıkımıyla bağlantılıdır. AG, bağırsak tipi adenokarsinom ve mide nöroendokrin tümörleri (tip 1 mide karsinoidleri) gibi mide neoplazisi için artmış riske sahip kanser öncesi bir durum olarak kabul edilir.[30] Doğu toplumlarında, obezite de AG ve mide kanseri riskinin artmasıyla bağlantılı görünmektedir. Koreli bir popülasyonda, artan bazal VKİ düzeyi ile endoskopik olarak tanısı konulan atrofik gastrit ve intestinal metaplazi riskinin arttığı gösterilmiştir. Yine bir Japon çalışmasında, AG pozitif ve H. pylori antikoru pozitif erkek hastalarda mide kanseri ile vücut kütle indeksi artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirilmiştir.[95,96]

3.3. Semptomlar

Dispepsi AG'nin en sık görülen gastrointestinal şikayetidir. AG'nin klinik şüphesi normalde gastrointestinal semptomlardan kaynaklanmaz çünkü bunlar genellikle spesifik değildir. Ancak son yıllarda farklı çalışmalarda AG hastalarında gastrointestinal semptomların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Üst gastrointestinal sisteme ait semptomları için gastroskopi yapılan 668 hasta üzerinde yürütülen çok merkezli bir çalışmada, hastaların %30,1'inde AG mevcuttur. Reflü benzeri semptomlar açısından hastaların %12,1'inde regürjitasyon ve %24,2'sinde mide yanması mevcuttur. Dispeptik semptomlar açısından hastaların %10'unda erken doygunluk, %7'sinde postprandiyal dolgunluk ve %35,5'inde epigastrik ağrı vardı. Yukarıda bahsedilen semptomların hiçbiri hastaların AG tanısı almasına neden olmadı.[97,98]

AG ile dispeptik semptomlar arasında ilişki kurulabilir ve bozulmuş gastrik asit sekresyonu nedeniyle gecikmiş mide boşalması ile ilişkili olabilir.

Bununla birlikte, AG tanısı alan bir hasta alt grubunda üst gastrointestinal sisteme ait semptomların AG'den kaynaklanmaması ancak semptomatik hastaların genel olarak tanısal endoskopiye tabi tutulması nedeniyle aralarındaki ilişkinin "şans eseri" olduğunu söylemek mümkündür. Öte yandan, çoğu ülkede endoskopik veya serolojik tarama programının olmaması nedeniyle asemptomatik AG hastalarına tanı konulamamaktadır.[99]

3.4. Tanı

AG tanısı için altın standart, midenin antrum ve korpus mukozasından alınan biyopsilerin histopatolojik değerlendirilmesidir. Bununla birlikte, klinik olarak AG şüphesi olan olgularda birkaç non-invaziv test tanıya yardımcı olabilir.

3.4.1. İnvaziv test

Tanı, doğu ülkelerinde endoskopik Kimura-Takemoto sınıflandırmasına dayanmaktadır. Bu sınıflandırma, atrofik hasarın antrumdan başlayıp küçük kurvatür boyunca korpusa yayıldığı H. pylori ile ilişkili AG için önerilmiştir. Bu sınıflandırma hastalığı iki ana alt tipe ayırır. Birincisi atrofi sınırının küçük kurvatür üzerinde kaldığı kapalı tip ve ikincisi AG'nin atrofi sınırı olmaksızın midenin ön ve arka duvarlarına yayıldığı açık tiptir.[100]

Batı ülkelerinde ise OLGA/OLGIM sınıflamaları kullanılarak midede AG/IM varlığının evrelendirilmesi için biyopsiler alınmaktadır. Gerçekten de, midede AG'yi evrelemek için Avrupa yönergelerine (MAPS II) göre, doğru bir AG ve/veya IM evrelemesi elde etmek için antrumdan ve korpustan ayrı ayrı ikişer biyopsi alınmalı ve ayrı şişelerde gönderilmelidir.[101]

Gastriti değerlendirmek için gastroskopi sırasında standart bölgelerden beş biyopsi alınmasını öneren güncellenmiş Sydney Sistemini takiben OLGA/OLGIM sınıflandırmalarını kullanmak için incisura'dan da başka bir biyopsi yapılmalı ve antrum biyopsisi şişesinde gönderilmelidir.[102-104] Birkaç çalışma, IM gibi kanser öncesi durumların incisuradan başladığını daha sonra antral ve korporal mukozaya yayıldığını ve incisura biyopsisini antral biyopsilerin aynı şişede gönderilmesinin maliyetleri arttırmayacağını göstermiştir. Bu biyopsi protokolünün uygulanması, IM vakaların %90'ının saptanmasını sağlar.[105-107]

3.4.2. Non-invaziv test

Serolojik testler, AG için risk altındaki bireylerin belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu testler gastrin-17, pepsinojen I ve II'dir. Gastroskopi yapılması gerekenleri belirlemek ve yüksek AG şüphesi olan hastaları taramak için kullanılabilir. Anti-H.pylori antikoru, daha önce bir H. pylori enfeksiyonu geçirmiş veya mevcut bir H.pylori enfeksiyonu olan hastaları belirlemeye yardımcı olabilir. Gastrin, G hücreleri tarafından antrumda üretilir ve gastrin değeri düşük olduğunda, antrumda AG'nin varlığını gösterebilir. Aksine, gastrin değeri yüksek olduğunda, korporal AG'nin varlığını düşündürtür.

A. Pepsinojen I (PGI)

Pepsinojen I (PGI), mide gövdesinden (korpus) korpusun oksintik bezleri tarafından üretilir. PGI'nın büyük kısmı mide lümenine atılır, ancak küçük bir kısmı kan dolaşımına salınır. Dolaşımdaki PGI konsantrasyonu, korpustaki ana hücrelerin miktarı ile yakından ilişkilidir ve mukozal atrofi nedeniyle bu hücrelerin herhangi bir kaybı, kan PGI seviyelerinde doğrusal bir düşüşle sonuçlanır.[108] Mide gövdesi mukozası atrofik olduğunda (otoimmün hastalıkta veya Helicobacter pylori enfeksiyonunda olduğu gibi) 30 µg/L'nin altında bir PGI seviyesi vardır. Atrofik gastrit de gastrik kanser riski arttığından dolayı PGI seviyesi kanser riskini öngörmede de faydalı bir testtir.[109] Bunun yerine, mukoza atrofisinin olmadığı bir durumda, PGI'in kan konsantrasyonunda artma eğilimi olacaktır. Bu nedenle, bu biyobelirteçlerin plazma değişiklikleri, midenin sağlık durumunu gösterir.

B. Pepsinojen II (PGII)

Pepsinojen II esas olarak midenin oksintik bez mukozasında, mide antrumunda ve duodenumda üretilir. Esas olarak mide lümenine ve dolaşıma salgılanır. Pepsinogen II'nin biyolojik aktivitesi azdır veya hiç yoktur, ancak asitte proteolitik etkiler sergileyen aktif enzim pepsine dönüştürülür. Pepsinojen II kan konsantrasyonu, tüm mide mukozasının yapısını ve işlevini yansıtır ve Helicobacter pylori enfeksiyonu, viral veya paraziter enfeksiyon, safra reflüsü, güçlü baharat veya alkol alımında olduğu gibi gastrit (mide mukozası iltihabı) durumunda konsantrasyonu artacaktır. 10 µg/L'den büyük değerler inflamasyonla ilişkilidir. En yüksek değerler genellikle Hp ile ilişkili aktif gastritte

saptanır.[110] Başarılı eradikasyondan sonra birkaç ay boyunca Hp antikor seviyesi yüksek kaldığından, PGII başarılı bir Hp eradikasyonunun değerlendirilmesinde de faydalıdır.[111]

C. Pepsinojen I/II oranı (PGI/PGII)

Mide gövdesi mukozasının atrofisinin (korpus atrofik gastrit) teşhisi için Pepsinojen I değeri ile birlikte kullanılır. Sağlıklı bireylerde PGI/PGII oranı 3 ile 20 arasındadır.[112] Korpusun atrofik gastriti durumunda oran 3'ün altına düşer. Pepsinojen I kan konsantrasyonu ve pepsinojen I'e karşı pepsinojen II oranı, midenin korpus bölgesindeki glandülosit kitlesini ve ana bezleri ve dolayısıyla mide mukozasının atrofi derecesini doğru bir şekilde yansıtır. GastroPanel® testinde, düşük PGI seviyesi, düşük PGI/PGII oranı ve yüksek G-17 seviyesinin birlikte saptanması korpus baskın AG'i gösterir.[113]

D. Gastrin-17b

Gastrinler, duodenumdaki, antrumun pilorik kısmındaki ve pankreastaki G-hücreleri tarafından üretilen lineer peptit hormonlardır.[114] Ana işlevi, korpustaki parietal hücreler tarafından mide asidi salgılanmasını uyarmanın yanı sıra antrumun hareketliliğini arttırmaktır.[115] Ayrıca, gastrinlerin midenin şef hücrelerini PG salgılaması için uyardığı ve ayrıca alt özofagus sfinkterinin kasılmasını indüklediği bilinmektedir.

Çoğu peptit hormonu gibi, pre-progastrin'den post-translasyonel modifikasyonların bir sonucu olarak farklı moleküler ağırlıklı gastrinler sentezlenir. Böylece, tümü karboksi-amidatlı olan ve dolaşımda olan G-71, -52, -34, -17, -14 ve -6 dahil olmak üzere G-hücrelerinden dolaşıma farklı moleküler ağırlıklı gastrinlerin bir karışımı salınır.[116] Sağlıklı insanlarda, plazma/serumdaki gastrinin baskın formları, amidlenmiş G-34 ve amidlenmiş G-17'dir, ancak G-17, spesifik olarak antral G-hücresi kökenlidir.[117] Sağlıklı antrumda G-17, tüm gastrinlerin en güçlü şeklidir. Bazal gastrin-17 (G-17b), yalnızca mide ve duodenumun antral bölgesindeki G hücreleri tarafından üretilir. GastroPanel® monoklonal antikoru, yalnızca enterokromaffin benzeri hücrelerin (ECL) (kolesistokinin reseptörü, CCK2R) yüzeyinde spesifik bir reseptöre sahip biyolojik olarak aktif gastrin-17 peptidini (sülfatlı ve sülfatsız) ölçer.

Normal aralıktaki plazma G-17 seviyeleri antrumun normal yapısını ve

işlevini gösterirken, düşük veya yüksek G-17 değerleri korpus tarafından asit çıkışındaki anormallikleri yansıtır. Kandaki gastrin-17 konsantrasyonları (açlık sırasında) mide içeriğinin asitliği yükseldiğinde (pH 2.5'in altına düştüğünde) ve ayrıca G-hücrelerinin kaybolduğu bir antrum mukoza atrofisi olduğunda azalır. Hipoklorhidride gastrin-17 konsantrasyonu 10 pmol/L'den fazla ve aklorhidride 20 pmol/L'den fazladır.

Artan vagal tonus, gastrin salgılayan peptit hormonu, mide antrumunun gerilmesi ve proteinden zengin gıda ile salgısı arttırılabilir. Helicobacter pylori enfeksiyonunun neden olduğu antrum mukozal atrofisi ile hidroklorik asit salgısının artması (gastrin-17 bazal < 1 pmol/L) arasındaki ayrım, gastroskopi (tercih edilir) veya protein stimülasyonundan sonra gastrin-17'nin yanıtı ölçülerek yapılabilir.

Protein stimülasyonundan sonra gastrin-17'nin düşük seviyesi (3 pmol/ L'den az), antrum atrofik gastritin varlığını gösterir.[118-121] Hp-negatif bireylerde, düşük bir G-17b, yüksek asit çıkışını gösterebilir. Bu da peptik ülser hastalıkları riskinin yanı sıra gastroözofageal reflü hastalığı ve Barrett's özofagus riskini artırabilirken, normal veya yüksek bir G-17b, Barrett's özofagusu varlığını yüksek olasılıkla dışlar.[122]

E. Helicobacter pylori IgG

Helicobacter pylori IgG antikorları, enfeksiyon meydana geldikten sonra üretilir. Ayrıca, daha önce bahsedilen üç biyolojik belirteç için önemli katma değer sağlar.

Helicobacter pylori için IgG serolojisi iki farklı durum gösterir: devam eden veya geçirilmiş bir enfeksiyon. Yüksek düzeylere ulaşmış Helicobacter pylori antikorlarının, enfeksiyon ajanının eradikasyonundan sonra plazmada aylarca saptanabileceği bilinmektedir.

Helicobacter pylori IgG antikorlarının seviyeleri 30 IU'dan yüksek olması enfeksiyon ile ilişkilidir. Sonuç olarak, azalmış pepsinojen seviyeleri < 25 µg/L, pepsinogen I/pepsinogen II oranı < 3 ve artmış gastrin-17 > 10 pmol/ L gastrik korpus mukozal atrofi ile ilişkilidir.

Serolojik testlerin performansını değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bir meta-analizde, pepsinojenlerin %69 duyarlılık (%95 güven aralığı, %55 - %80) ve %88 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (%95 güven

aralığı, %77 - %94) ancak dahil edilen çalışmalar heterojendir. (123) Başka bir meta-analizde, gastrin-17'nin %48 duyarlılık (%95 güven aralığı, %45 - %51) ve %79 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (%95 güven aralığı, %77-%81). Başka bir çalışma, otoimmün AG'si olan hastalarda gastrin-17'nin (EAA=0,83) H. pylori ile ilişkili AG'si (EAA=0,62) olan hastalara kıyasla daha yüksek bir tanısal performansını göstermiştir.[123,124]

4. GASTROPANEL® TESTİ

Son birkaç yılda tıbbi araştırmalar, özellikle dispeptikler arasında gereksiz gastroskopi ve histolojik incelemelerden kaçınmak için gastrit açısından yüksek veya düşük risk altındaki kişileri belirleyebilen, invaziv olmayan bir tarama prosedürünün belirlenmesine odaklanmıştır. Bu nedenle, saptama için bir ELISA tekniği kullanılarak pepsinojen I ve II (PGI ve PGII), gastrin-17 (G17) ve anti-Helicobacter pylori antikorlarını (anti-Hp Ig G) birleştiren “GastroPanel®” adlı bir serolojik panel tasarlanmıştır. Bu test, gastrit sınıflandırması için Güncellenmiş Sidney Sistemini (USS) temel alan GastroSoft adlı bir yazılım kullanır.

Yazılım, her bir biyobelirteç için klinik olarak doğrulanmış eşik değerlerine dayanarak, test sonuçlarını kabaca beş kategori sınıflandırır. 1) Normal sonuç, 2) HP enfeksiyonu (atrofi olmadan) 3) korpusta atrofik gastrit, 4) atrofik antrumda gastrit ve 5) atrofik pangastrit. Ayrıca detaylı bakıldığında 8 alt kategoriye de ayrılabilir.

Dört biyobelirtecin referans aralıkları (normal değerler), normal yapı ve işleve sahip insan mideleri üzerinde yapılan ve endoskopik mukozal biyopsi değerlendirmesini içeren çok sayıda klinik çalışmadan belirlenmiştir.

GastroSoft®'un en son sürümü, GastroPanel® sonucunu sınıflandıran, test sonuçları, eşik değerleri ve sözel yorumları içeren elektronik (ve basılı) bir rapor veren bir algoritmaya dayanmaktadır.

GastroPanel® sonuçlarının GastroSoft® tarafından doğru yorumlanmasının iki önemli ön koşulu vardır:

Birincisi doğru numune işleme, depolama ve laboratuvara teslimat ve ilgili anamnez bilgilerin talep formunda tam olarak kaydedilmesi.[125] İkincisi, fonksiyonel bozuklukları ve Hp enfeksiyonunun eradikasyonu ile ilgili olanları yansıtan biyobelirteç profillerini doğru bir şekilde belirlemek için gereklidir.

Ayrıca bu test yapılmadan önce hastanın Hp enfeksiyonu geçirip geçirmediği, geçirmiş ise eradikasyon bir yıldan daha kısa bir süre önce mi yoksa daha uzun bir süre önce mi olduğu, PPI ilacı kullanım durumu ve kullanıyor ise kaç gün önce PPI kullanmayı bıraktığı, hiperasidite semptomların varlığı, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar kullanım durumu veya sıklığı sorgulanır.

Tablo 3. Gastropanel testinin yorumlanması

Yorum No	PG I	PG II	PG I/PG II	G-17b	Hp IgG antikoru	Sonuç
1	N	N	N	N	N	Sağlıklı mukoza
2	N	N	N	D	N	Yüksek asit çıkışlı, sağlıklı mukoza
3	N veya Y	N veya Y	N	Y	N	Düşük asit çıkışlı, sağlıklı mukoza
4a	N veya Y	N veya Y	N	N veya Y	Y	Aktif HP enfeksiyonu
4b	N	N	N	N	N veya Y	Başarılı HP tedavisi
4c	N	Y	N	Y	Y	Başarısız Hp tedavisi
5	D	D	D	Y	N veya Y	Fundus ve korpusda AG
6	N	N	N	D	Y	Antrumda AG
7	D	D	D	D	N veya Y	Hem antrum hem de korpusda AG
8	Y	Y	N	Y	N	Sürekli PPI tedavisi kesilmesinden sonraki rebound gastrik asit salınımı

N:Normal, D:Düşük, Y:Yüksek, PG:pepsinojen, G-17b:Gastrin 17b, AG: Atrofik gastrit.

4.1. GastroPanel®'in yorumlanması

1) Normal biyobelirteç profil: Dört biyobelirteç de normal referans aralığındayken, mide mukozası normal çalışır ve mukozal yapı normaldir. Bununla birlikte, normal bir belirteç profili, spesifik olmayan iltihaplanma, hafif tahriş veya belirteç profilini etkilemeyen mikro erozyonlar gibi küçük (önemsiz) mide anormalliklerini dışlamaz.[126]

2) Sağlıklı mukoza, yüksek asit çıkışı: Mide asidi (HCl), korpustaki oldukça özelleşmiş parietal hücreler tarafından üretilir. Asit çıkışı, diğer şeylerin yanı sıra, yemekten sonra asit salgısını uyaran pozitif bir geri besleme döngüsünün bir sonucu olarak antral G hücrelerinden G-17 çıkışı tarafından

kontrol edilir.[116] Asit çıkışı, mide içeriğinde giderek daha düşük pH ile sonuçlanır ve pH 2.5 eşiği, antral G hücrelerine negatif bir geri beslemeyi tetikleyerek, G-17 salgılarını baskılamak için sinyal verir. Sonuç olarak, korpusun artan asit çıkışına paralel olarak G-17 çıkışı azalır. Herhangi bir nedenle korpustaki asit içeriği anormal derecede yüksek kaldığında (örneğin diğer uyarıcı mekanizmalar nedeniyle), sonuç antral G hücrelerinden anormal derecede düşük G-17b salgılanmasıdır. GastroPanel® kullanılarak, bu durum en iyi, G-17b'nin tedaviden yaklaşık 2 hafta sonra normale dönmesi gerektiğinde, PPI ile bir test ilacının ardından teşhis edilir.

3) Sağlıklı mukoza, PPI ilacı nedeniyle düşük asit çıkışı: Korpustaki asit çıkışı (herhangi bir nedenle) azaldığında, pozitif geri besleme döngüsü, antral G hücrelerini G-17b salgılarını artırmaları için tetikler ve bu da kandaki G-17b seviyesinin yükselmesine neden olur. Düşük asit çıkışına yol açan iki temel koşul, korpus ilişkili AG ve PPI ilacının (veya daha az ölçüde H2-reseptör blokerlerinin) uzun süreli kullanımıdır. İlki, normal (hatta yüksek) PGI, PGII değerleri ve normal bir PGI/PGII oranı tarafından dışlanır. PPI bağlı olanda ise ilacın kesilmesiyle antral G-17b 2 hafta içinde normale döndüğü gösterilmelidir.[127]

4) Atrofik olmayan Hp ile ilişkili gastrit: Genel olarak bakteriler gibi, Hp de mide mukozasında, genellikle antrumda başlayan akut inflamasyonu indükleyebilir.[128] GastroPanel® ile üç farklı profil Hp enfeksiyonunu görülebilir (Tablo 3).

a) Aktif Hp enfeksiyonu: Aktif bir Hp enfeksiyonunda, Hp antikor seviyesi eşik değerin (30 EIU) üzerine çıkar, bu da tek anormal bulgu olabilir ve diğer tüm belirteçler normal aralıktadır. Bununla birlikte, seyrek olmamakla birlikte, devam eden aktif bir Hp enfeksiyonu, artan hücre geçirgenliği nedeniyle, Tablo I'de gösterildiği gibi salgı hücrelerinden PGI, PGII ve hatta G-17'nin artan sızıntısına yol açabilen ciddi bir inflamatuar reaksiyona neden olur.[129]

b) Başarılı Hp eradikasyonu: Aktif tedavi ile başarılı Hp eradikasyonu, Hp antikorları ve üç (inflamatuar) belirteç (PGI, PGII, G-17) için normalleştirilmiş bir değerle sonuçlanır. Buna karşılık, Hp antikor seviyeleri, bireysel varyasyona tabi olan daha uzun bir süre boyunca yüksek kalır.

c) Başarısız Hp eradikasyonu: Hp eradikasyon girişiminin başarısız olduğu durumlarda, Hp antikor seviyesi yüksek kalır (genellikle hafifçe), PGI ve PGI/PGII oranı genellikle normal aralıkta kalırken, PGII veya G-17b devam eden bir hastalığın işareti olarak hafif yüksek kalabilir. Sonuç 5-6 ay sonra teyit

edilebilir, ardından gerekirse yeni bir tedavi girişimi yapılabilir.

5) Atrofik korpus gastrit (AGC): Tanım olarak, korpusun oksintik bezlerindeki ana hücrelerin kaybı, mukozal atrofinin bir sonucu olarak parietal hücrelerin kaybıyla birlikte, giderek daha az PGI ve (daha az ölçüde) PGII çıkışına yol açacaktır. Bu iki işaretçinin orantısız olarak azaltılması, AGC'nin bir başka önemli göstergesi olan PGI/PGII oranının azalmasına neden olacaktır.[130] PGI ve PGI/PGII oranındaki bu azalma ilerleyicidir ve AGC'nin şiddeti ile yakından ilişkilidir, toplam atrofi ve asitsiz mide nihai son noktadır.[131] Bozulmamış (normal) bir antral mukoza durumunda, AGC, G-17b'nin belirgin şekilde artmış serum seviyesine yol açar.

6) Atrofik antrum gastrit (AGA): Mukozal atrofi sadece antrumu etkilediğinde, tüm korpusa özgü biyobelirteçler normal aralıkta kalacaktır. Tanım olarak, AGA'ya Hp enfeksiyonu neden olur ve Hp antikorları AGA'da değişmez şekilde yükselir. AGA'da, G-hücreleri sayıca azalır ve sonunda kaybolur, bu da giderek azalan plazma G-17b seviyelerine yol açar.[132]

7) Antrum ve korpusun atrofik gastritis: AG'nin en şiddetli formu hem antrum hem de korpusu etkileyen formdur.[133] Sonuç olarak, korpustaki ana hücreler ve antrumdaki G hücreleri kaybolur, bu da hem PGI, PGII hem de G-17'nin önemli ölçüde azaldığı bir biyobelirteç ekspresyon profiline yol açar. Bu, protein stimülasyonundan sonra bile düşük kalan G-17b ve G-17'ler için geçerlidir. AGC'de olduğu gibi, Hp antikor seviyesi antrum ve korpustaki atrofinin şiddetine bağlı olarak normal aralıkta kalabilir veya yükselebilir.

8) PPI ilacının neden olduğu panel profilleri: Herhangi bir gastrik asit baskılayıcı ilaç, kaçınılmaz olarak GastroPanel® belirteçlerinin profiline müdahale edecektir. Biyobelirteç profillerinin tarafsız bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak için üretici firma, hastanın serum/plazma örneklemesinden 10 gün önce asit baskılayıcı tedaviyi bırakmasını tavsiye eder. PPI veya H2-bloker ilacının bu şekilde kesilmesi, inatçı semptomlar nedeniyle her zaman mümkün değildir ve bunu kabul etmek için GastroSoft®'un en son sürümü, PPI ilacının sürekli kullanımını hesaba katacak şekilde tasarlanmıştır. Bu bağlamda, önemli bilgiler şunlardır: i) PPI/H2 -ilaçlarının doğru bir şekilde kaydedilmesi, ii) ilacın kesilip kesilmediği ve eğer öyleyse, iii) serum/plazma örneklemesinden kaç gün önce olduğuna dair bilgi. Bu bilgilerin doğru bir şekilde kaydedilmesiyle GastroSoft®, Tablo I'de profil 8 olarak tanımlanan test sonuçlarını doğru bir

şekilde yorumlayabilir. PPI ve H2 blokerleri, parietal hücreler tarafından gastrik asit üretimini etkili bir şekilde azaltır. Bu, G-17b üretimini ve ayrıca PG'lerin çıktısını artırır. PPI/H2 bloker tedavisi kesildiğinde asit çıkışının ve G-17b düzeylerinin normale dönmesi 4-10 gün sürer. Bununla birlikte, PG'ler daha yavaş yanıt verir ve PGI ve PGII seviyeleri 2-3 haftaya kadar eşik değerlerin üzerinde kalabilir. Unutulmamalıdır ki, uzun süreli PPI ilacının aniden kesilmesini, genellikle hiper asitlik semptomları ve aşırı düşük G-17b seviyeleri ile birlikte rebound asit hipersekresyonu takip eder.

GastroPanel®'in, özellikle antral G-hücreleri tarafından sentezlenen ve antral mukozanın yapısı ve işlevi için mükemmel bir biyobelirteç olan bir peptit hormonu olan G-17'nin tahlilini içermesi önem arzetmektedir. G-17 mide asit içeriğinin azaldığı tüm koşullarda serum/plazmadaki seviyeleri yükselen; asit çıkışı arttığında seviyesi azalan mide asiditesine hızla tepki veren bir belirteçtir.[134]

GastroPanel'in (ve bireysel biyobelirteçlerin) optimal olmayan doğruluğu, diğer bazı değişkenlerden olumsuz etkilenebilir, ancak bu bilinmeyen değişken değişkenler ("normal işlevli" gastrit gibi) gerçek klinik uygulama deneyiminden kaynaklanır. Ancak mide kanseri açısından yüksek risk taşıyan seçilmiş hasta gruplarında, özellikle şiddetli atrofi ve korpus atrofisini saptamak için faydalı olabilir.

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, panel testin duyarlılığını %74,7 (%95 güven aralığı, %62 - %84,3) ve özgüllüğü %95,6 (%95 güven aralığı, %92,6 - %97,4) olarak bulunmuştur.[135] Bir başka meta-analizin sonuçları, pepsinojen, gastrin-17b ve anti-H pylori antikor serum testleri kombinasyonunun atrofik gastrit varlığının ve bölgesinin teşhisi için güvenilir bir araç olduğunu göstermektedir.[136-138] Gastroskopi ve biyopsi ile yapılan atrofik gastritli hastaları içeren çalışmalarda GastroPanel® testinin güvenirliği doğrulanmıştır.[139]

Lombardo L. ve meslektaşları, kronik atrofik gastrit hastalarında (histoloji ile doğrulanmış) histoloji ve GastroPanel® sonuçlarını karşılaştırdılar. Korpus fundus atrofik gastritli hastalarda PGI seviyeleri, atrofik gastriti olmayan kontrollere göre anlamlı derecede daha düşüktür ve G17 seviyeleri antral atrofik gastritte normal kontrollere göre önemli ölçüde daha düşüktür.[140]

Loor ve Dumitraşcu, GastroPanel testinin, mide kanseri açısından

yüksek riskli hastaları (Helicobacter pylori enfeksiyonu, kronik mide atrofisi) tespit etmek için invaziv olmayan bir tarama testi olarak kullanılmasını önermektedir.[120]

Noah ve arkadaşları, GastroPanel® kitinin Helicobacter pylori enfeksiyonuna bağlı gastrit teşhisi ve puanlamasındaki etkinliğini inceledi. Sonuçlar, histolojiye dayalı olarak H. pylori enfeksiyonunun prevalansının, GastroPanel®'e dayalı olandan %81,4'e karşı %84,9'dan farklı olmadığını gösterdi. 1000 denekten oluşan popülasyona dayalı örnekte "sağlıklı" (H. pylori gastrit yok, AG yok) mide mukozasını teşhis etmek için biyobelirteç test panelinin duyarlılığı %89 ve özgüllüğü %92 idi. UNT ve dışkı antijen testlerinde bazı durumlarda (PPI kullanımı, mide kanaması gibi) HP testi yalancı negatif çıkabilirken, GastroPanel® testi bu durumlarda dahi yüksek doğruluk oranına sahiptir.[141]

Bazı çalışmalarda ise GastroPanel® testinin doğruluğu tartışılmıştır. Grad ve arkadaşları, antral atrofisi veya korpus atrofisi olan hastalarda, atrofisi olmayanlara kıyasla GastroPanel® değerlerinin (biyobelirteçler G17, PG1, PG2) önemli ölçüde değişmediğini göstermiştir. Antral atrofi teşhisi için G17 ve PG2'nin ölçümü kabul edilemez derecede düşük bir doğruluğa sahip olduğunu ayrıca multifokal atrofi olgularında G17, PG1, PG2, Hp IgG değerlerinin atrofisi olmayanlara göre istatistiksel olarak farklılık olmadığını saptamışlardır. Ancak multifokal atrofisi olan hastalarda PG1/PG2 oranı daha düşük olduğunu ve gözlenen bu farkın istatistiksel anlamlılık eşiğine yakın olduğunu belirtmişlerdir. Multifokal atrofi vakalarında testin %61.5 duyarlılık ve %76 özgüllüğe sahip olduğunu gözlemlendiler.[142] Nasrollahzadeh ve arkadaşları benzer şekilde atrofik olmayan gastriti ayırt etmek için PG ve G17 için nispeten düşük bir geçerlilik bildirdiler.[143]

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif, analitik çalışma tasarımı ve deneysel çalışma tasarımı şeklinde planlanmıştır. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 31 Mart 2021 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında takip edilen dahil edilme kriterlerine uyan toplam 80 kişi çalışmaya katılmıştır. Bu kişilerin VKİ 18.5 ile 25 arasında olan 25'i sağlıklı kontrol grubunu oluştururken 55 kişi de VKİ 30'un üzerinde olan hasta grubu temsil etmektedir. Bu çalışmanın protokolü; Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.02.2021 tarih ve 2021/148 sayılı kararıyla onaylanmıştır. Ayrıca BAP2021-2-TP3-4344 kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Çalışmaya;

- 18 ile 40 yaş aralığında,
- Dispeptik şikayetleri olan,
- Kronik bir hastalığa sahip olmayan
- Gebelik durumu olmayan veya emzirmeyen,
- Beslenme durumunu bozacak ek hastalığı olmayan (ör.malignite),
- Son 1 ay içerisinde proton pompa inhibitörü gibi mide ilaçları kullanmayan,
- Son 1 yıl içinde sigara ve alkol kullanım öyküsü olmayan kişilerden dahil edildi. Kontrol grubu olarak da aynı kriterlere sahip olup bireyler çalışmaya alındı.

Çalışmadan;

- Dispeptik şikayetleri olmayan,
- VKİ 18,5'in altında veya VKİ 25 ile 30 arasında olan,
- 18 yaşın altındaki ve 40 yaşın üstündeki
- Mide cerrahisi geçiren
- Gebeler veya emzirenler
- Diyabet, hipertansiyon, kronik hepatit B gibi komorbid hastalığı bulunan
- Beslenme durumunu bozacak ek hastalığı olan (ör. malignite)
- Daha önce mide cerrahisi geçirmiş olan
- Son 1 ay içerisinde proton pompa inhibitörü gibi mide ilaçları

kullanan

- Son 1 yıl içinde sigara ve alkol kullanım öyküsü olan kişiler dışlanmıştır.

Tüm katılımcıların anamnezi alınıp fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra kan numuneleri toplanmıştır. Katılımcılara kan örnekleri alınmadan önce birer adet gönüllü olur formu ve gastropanel test istek formu doldurtulmuştur. Talep formunda kaydedilen klinik bilgiler: 1) Bir Hp enfeksiyonu eradike edildi mi? Evet ise, eradikasyon bir yıldan daha kısa bir süre önce mi yoksa daha uzun bir süre önce mi tamamlandı? 2) PPI ilacı kullanımı: Yok, ara sıra, sık sık? İkincisi ise, GastroPanel örneklemesinden kaç gün önce PPI kullanmayı bıraktınız? 3)Göğüste yanma ağızda asidik tat şikayeti var mı? (hayır, sık); ve 4) Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar kullanıyor musunuz? (hayır, sık sık). Şeklinde 5 sorudan oluşan anketi doldurmaları istenmiştir.

Kan örnekleri, bir gecelik açlık sonrası (yaklaşık 10 saatlik) veya en az 4 saatlik açlık sonrası EDTA'lı tüpe 10 ml kan alınması şeklinde gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bu örneklerden en az 2 ml EDTA'lı plazma oluşturulmuştur ve uygun ortamda dondurularak saklanmıştır. Toplam 80 katılımcıya ait tüm numuneler toplandıktan sonra bu toplanan örnekler yurtdışındaki bir laboratuvarda (Biohit Oyj, Laippatie 1,00880 Helsinki, Finland) çalışılmıştır ve sonuçlar tarafımıza her hasta için ayrı ayrı dökuman olarak gönderilmiştir.

Hastalarda ve kontrol grubunda, başvuru anındaki yaşları,boy,kilo,vücut kitle endeksleri,alkol ve sigara kullanım durumları,başka hastalığa sahip olup olmadıkları, açlık kan şekeri(AKŞ), gaitada Hp antijeni, hp ıgG antikoru, gastrin 17, pepsinojen 1, pepsinojen 2, insülin, HOMA-IR (insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi), Hba1c(glikolize hemoglobin), kreatinin, ALP(alkalen fosfataz), AST(Aspartat transaminaz), ALT (Alanin transaminaz), CRP(C reaktif protein), GGT(Gama glutamil transferaz), HDL(yüksek yoğunluklu lipoprotein), LDL(düşük yoğunluklu lipoprotein), LD(laktat dehidrogenaz), total bilirubin, total kolesterol, trigliserid, üre, wbc(beyaz küre), hb(hemoglobin) htc(hematokrit), plt(trombosit), mcv(ortalama eritrosit hacmi), mpv(ortalama trombosit hacmi)ferritin, b12, folik asit, D3 vitamini(25 hidroksi D3), CEA(karsinoembriyonik antijen) ve CA 19-9(Kanser antijeni 19-9) düzeyleri

kayıt altına alınmıştır . Biyokimyasal veriler çalışmamıza dahil edilen kişilerin 10 saatlik açlık sonrası verdiği kanlardan Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarında çalışılmıştır. Dışkıda H.pylori antijeni ise Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarında çalışılmıştır.

Bütün çalışma popülasyonunun demografik verileri kayıt edilmiş ve kan numuneleri sonuçlarına göre Helicobacter pylori'nin saptanma oranı ve mide patolojisi görülme yüzdesi hesaplanmıştır. Ayrıca gastrin-17b düzeyi ile pepsinojen I ve II düzeyleri belirlenmiş ve iki grup arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirme yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi SPSS 23.0 paket programı ile yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler ise ortalama ± standart sapma ile özetlenmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılım kontrolü Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Bağımsız iki grubun ortalamaların karşılaştırılması için parametrik testlerden Student t testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için; iki bağımsız grupta medyanları Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-Kare analizi ile araştırıldı. Bu analiz sonucunda elde edilen Pearson Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler için korelasyon analizi yapıldı ve pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Tüm karşılaştırmalar için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 55 hasta ve 25 kontrol dahil edilmiştir. Çalışma dahilindeki toplam 80 katılımcının yaş ortalaması 31.1 ± 6,1 yıldır. Hasta grubunun yaş ortalaması 32,4 ± 5,2 yıldır. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 27,9 ± 6 yıldır. Gruplar arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir (p=0,001). Hasta ve kontrol grubu cinsiyet yönünden birbiriyle benzerdir.

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal ve laboratuvar verileri tablo 4'de özetlenmiştir. Hasta grubunda AKŞ, insülin, HOMA-IR, üre, CRP, GGT, trigliserit düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir (sırasıyla p=0,008, p=0,002, P<0.001,p=0,038, p=0,003, p<0,001 ve p<0,001). HDL kolesterol düzeyi ise kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek idi (P<0.001). Obez grupta normal gruba göre plt değeri daha yüksek saptanmıştır (p=0,006). Kontrol grupta ise obez gruba göre MPV değeri daha yüksek saptanmıştır (p=0,007).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun çalışma parametreleri dağılımı

	Genel	Hasta	Kontrol	p
	80	55	25	
Yaş (yıl)	31,1 ± 6,1	32,4 ± 5,2	27,9 ± 6	**0,001***
Erkek	30 (% 37,5)	22 (% 40)	8 (% 32)	0,709
Kadın	50 (% 62,5)	33 (% 60)	17 (% 68)	
Kilo (kg)	82,6 ±16,1	91,7 ± 10,2	62,5±7,8	**< 0,001***
Boy (cm)	169,1 ± 7,4	169,8 ± 8,31	167,6±7	0,103
VKİ (kg/m^2)	28,7 ± 4,7	31,6 ± 2	22,2±1,6	**< 0,001***
WBC (1/µL)	7292 ± 1528	7687 ± 1654	7112 ± 1447	0,06
HB (g/dL)	14,1 ± 1,7	14,2 ± 2,04	13,8 ± 1,6	0,188
HTC (%)	41,2 ± 4,5	41,5 ± 4,9	40,5 ± 4,3	0,189
PLT (10^3/µL)	277,5 ± 51,2	287,5 ± 50,2	257 ± 49,3	**0,006***
MCV (fL)	82,9 ± 5,9	82,4 ± 8,01	84 ± 4,6	0,125
MPV (fL)	10,2 ± 1,01	9,99 ± 1,04	10,6 ± 0,95	**0,007***

Tablo 4. devamı

AKŞ (mg/dL)	93,8 ± 11,7	95,8 ± 13,8	89,02 ± 10,07	**0,008***
İNS (mg/dL)	8,4 (2 -140)	9,5 (2,85 -140)	6,02 (2 -25,8)	**0,002***
HOMA	1,9 (0,34 -4,2)	2,2 (0,52 -34,2)	1,4 (0,34 -5,98)	**< 0,001***
HbA1c (%)	5,14 ± 0,34	5,14 ± 0,22	5,13 ± 0,38	0,464
Kre (mg/dL)	0,69 ± 0,16	0,71 ± 0,18	0,65 ± 0,15	0,066
Üre (mg/dL)	24,8 ± 6,6	25,8 ± 8,2	22,9 ± 5,6	**0,038***
ALP (U/L)	64,9 ± 18,1	66,8 ± 16,93	62,5 ± 18,6	0,164
AST (U/L)	21,7 ± 6,4	21,4 ± 6,5	22,1 ± 6,3	0,434
ALT (U/L)	21 (7 -66)	23 (7 -66)	16 (8 -53)	0,078
CRP (mg/L)	2.5 (0,18 -31,1)	3 (0,36 -23,9)	1,1 (0,18 -31,1)	**0,003***
GGT (U/L)	16,5 (7 -67)	19 (10 -67)	12 (7 -43)	**< 0,001***
LD (U/L)	178,2 ± 43,8	180,2 ± 34,6	173,7 ± 47,5	0,269
HDL (mg/dL)	43,8 ± 10,1	40,6 ± 6,8	51,1 ± 9,8	**< 0,001***
LDL (mg/dL)	116,2 ± 28,1	113,2 ± 23	121,4 ± 29,9	0,113
TG (mg/dL)	106 (37 -455)	118(51-455)	81 (37 -240)	**< 0,001***
TK (mg/dL)	185 ± 34,3	185 ± 30,4	184,9 ± 36,2	0,496
T.bil (mg/dL)	0,54 (0,12 -2)	0,53 (0,24 -0,81)	0,57 (0,12 -2)	0,189
FER (ng/dL)	28,9 (1,9 -177)	33,6 (1,9 -177)	19 (3,9 -155)	0,087
B12 (mg/L)	175,5 (75 -622)	175 (102 -310)	177 (75 -622)	0,209
Folat (mg/L)	6,6 (2,3 -21)	6,1 (2,5 -15,1)	7,5 (2,3 -21)	0,057
D3 (mg/L)	19,04 ± 7,2	18,8 ± 6,3	20,6 ± 7,5	0,156
CEA (mg/L)	1,1 (0,27 -6)	1,2 (0,27 -2)	0,95 (0,36 -6)	0,312
CA19-9 (U/mL)	5,1 (0,7 -50)	4,5 (0,8 -17,9)	6,3 (0,7 -50)	**0,048***

AKŞ(Açlık kan şekeri), ALP(alkalen fosfataz), AST(Aspartat transaminaz), ALT(Alanin transaminaz), CA 19-9(Kanser antijeni 19-9), CEA(karsinoembriyonik antijen), CRP(C reaktif protein), D3(25 hidroksi D3 vitamini), FER(ferritin), GGT(Gama glutamil transferaz), HDL(yüksek yoğunluklu lipoprotein), HB(hemoglobin), Hba1c(glikolize hemoglobin), HOMA-IR(insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi), HTC(hematokrit), İNS(insülin), Kre(kreatinin), LD(laktat dehidrogenaz), LDL(düşük yoğunluklu lipoprotein), MCV(ortalama eritrosit hacmi), MPV(ortalama trombosit hacmi), PLT(trombosit), T.bil(total bilirubin), TG(trigliserid), TK(total kolesterol), WBC(beyaz küre).

Obeziteli hastalar ile kontrol grubu arasında GastroPanel® test sonuçlarına bakıldığında gastrin-17b düzeyi obez grubunda yüksek çıkmakla

birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi (P=0.278). Pepsinojen I ve II düzeyleri her iki grupta benzer idi. Ayrıca gruplar arasında atrofik gastrit ve gaitada HP gelişimi açısında fark yok idi (p>0.05). (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun GastroPanel® test sonuçları

	Genel	Hasta	Kontrol	p
	80	55	25	
G-17b	5,3 (1 -76,4)	6,2 (1 -76,4)	3,4 (1 -72,3)	0,278
PG I	68,1 (5,6 -379)	66,6 (20,7 -246,2)	71,3 (5,6 -379)	0,468
PG II	8,3 (1 -126,6)	8,5 (1 -41,5)	7,8 (1 -126,6)	0,386
AG	4 (% 5)	3 (% 5.4)	1 (% 4)	0,782
H.pylori (+)	36 (%45)	26 (%47.3)	10 (%40)	0,396
H.pylori (-)	44 (%55)	29 (%52.7)	15 (%60)	
Gaita HP	19 (% 23,75)	12 (% 21.8)	7 (% 28)	0,272

G-17b(Gastrin-17b),PG I(pepsinojen I), PGII (pepsinojen II), AG(atrofik gastrit)

Çalışma dahilindeki katılımcılar H. pylori pozitif ve negatif olarak iki alt gruba ayrıldığında H. pylori pozitif grubun yaş ortalaması 31 ± 6,3 yıldır. H. pylori negatif grubun yaş ortalaması ise 28 ± 5,6 yıldır. Gruplar arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir (p=0,012). Her iki grup cinsiyet yönünden ise birbiriyle benzerdir.

H. pylori pozitif ve negatif grubun biyokimyasal ve laboratuvar verileri tablo 6'da özetlenmiştir. Sadece H. pylori pozitif gruptaki hastaların D3 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük (p=0,008) olup diğer parametreler açısından istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 6. H.pylori pozitifliği ve çalışma parametreleri dağılımı

	H.pylori (+)	H.pylori (-)	p
	36	44	
Yaş (yıl)	31 ± 6,3	28 ± 5,6	**0,012***
Erkek	15 (% 41,7)	15 (% 34,1)	0,486
Kadın	21 (% 58,3)	29 (% 65,9)	
VKİ (kg/m^2)	25,8 ± 4,8	24,6 ± 4,6	0,117
WBC (1/µL)	7077,2 ± 1495,5	7467,5 ± 1548,6	0,129
HB (g/dL)	13,6 ± 1,8	14,1 ± 1,6	0,084
PLT (10^3/µL)	259,8 ± 62,1	272,1 ± 40,2	0,146
MPV (fL)	10,5 ± 1,2	10,3 ± 0,8	0,139
AKŞ (mg/dL)	92,2 ± 12,8	90,3 ± 10,8	0,232
HOMA	1,28 (0,34 -6,87)	1,85 (0,37 -34,2)	0,087
Kre (mg/dL)	0,68 ± 0,16	0,67 ± 0,16	0,357
ALT (U/L)	17 (8 -66)	16,9 (7 -53)	0,432
GGT (U/L)	13,5 (7 -67)	13,5 (9 -47)	0,359
CRP (mg/L)	1,68 (0,2 -13)	1,25 (0,18 -31,1)	0,337
TG (mg/dL)	89,5 (37 -455)	86 (43 -298)	0,227
TK (mg/dL)	189,4 ± 32,1	181,3 ± 36	0,144
FER (ng/dL)	19,9 (1,9 -155)	34 (3,9 -177)	0,181
B12 (mg/L)	175 (75 -398)	177,5 (85 -622)	0,227
D3 (mg/L)	17,8 ± 6,6	21,9 ± 7,1	**0,008***
CEA (mg/L)	1,1 (0,3 -6)	0,98 (0,27 -3,4)	0,452
CA19-9 (U/mL)	6,7 (0,8 -50)	5,4 (0,7 -25)	0,136

AKŞ(Açlık kan şekeri), ALT(Alanin transaminaz), CA 19-9(Kanser antijeni 19-9), CEA(karsinoembriyonik antijen), CRP(C reaktif protein), D3(25 hidroksi D3 vitamini), FER(ferritin), GGT(Gama glutamil transferaz), HB(hemoglobin), HOMA-IR(insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi), Kre(kreatinin), MPV(ortalama trombosit hacmi), PLT(trombosit), TG(trigliserid), TK(total kolesterol), WBC(beyaz küre).

H. pylori pozitif ve negatif gruptaki hastaların GastroPanel® test sonuçlarına bakıldığında gastrin-17b, pepsinojen I ve II düzeyleri ve gaitada antijen pozitifliği H. pylori pozitif grupta negatif gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (tüm parametreler için $p < 0,001$). Fakat gruplar

arasında atrofik gastrit mevcudiyeti benzer oranlardadır (Tablo 7).

Tablo 7. H.pylori pozitifliği ve GastroPanel® test sonuçları

	H.pylori (+)	H.pylori (-)	p
	36	44	
G-17b	7,1 (1 -72,3)	2,4 (1 -76,4)	**< 0,001***
PG I	97,3 (5,6 -379)	56,7 (19,9 -156,1)	**< 0,001***
PG II	12,85 (1 -126,6)	4,5 (1 -20,1)	**< 0,001***
AG	1 (% 2,78)	3 (% 6,82)	0,409
GaitaHP	19 (% 52,8)	-	**< 0,001***

G-17b(Gastrin-17b),PG I(pepsinojen I), PGII (pepsinojen II), AG(atrofik gastrit)

Çalışma dahilindeki katılımcılar atrofik gastrit pozitif ve negatif olarak iki alt gruba ayrıldığında her iki grup yaş ve cinsiyet yönünden ise birbiriyle benzerdir.

Atrofik gastrit pozitif ve negatif gruptaki hastaların biyokimyasal ve laboratuvar verileri tablo 8'de özetlenmiştir. Atrofik gastrit pozitif gruptaki hastaların insülin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek, kreatinin (normal referans aralığında fakat kontrol grubuna göre düşük), ferritin düzeyi ise düşüktür (sırasıyla p=0,034, p=0,021 ve p=0,039).

Atrofik gastrit pozitif ve negatif gruptaki hastaların GastroPanel® test sonuçlarına bakıldığında pepsinojen I ve II düzeyleri atrofik gastrit pozitif grupta negatif gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (sırasıyla p < 0,001 ve p = 0,003).

Tablo 8. Atrofik gastrit pozitifliği ve çalışma parametreleri dağılımı

	Atrofik gastrit (+)	Atrofik gastrit (-)	p
	4	76	
Yaş (yıl)	30,8 ± 5,4	29,3 ± 6,1	0,317
Erkek	-	30 (%39,5)	0,112
Kadın	4 (% 100)	46 (%60,5)	
VKİ (kg/m^2)	23,7 ± 4,4	25,2 ± 4,7	0,262
HB (g/dL)	13,7 ± 0,9	13,9 ± 1,8	0,358
PLT (10^3/µL)	275,3 ± 26,2	266,1 ± 52,3	0,365
MPV (fL)	10,1 ± 0,9	10,4 ± 1	0,291
AKŞ (mg/dL)	87 ± 10,6	91,3 ± 11,8	0,237
İNS (mg/dL)	11,3(7,36-16)	7,2 (2 -140)	**0,034***
HOMA	2,4 (1,78 -3)	1,6 (0,3 - 34)	0,055
Kre (mg/dL)	0,51 ± 0,1	0,68 ± 0,2	**0,021***
ALT (U/L)	19,8 (9,3 -42)	17 (7 -66)	0,406
GGT (U/L)	15 (10 -23)	13 (7 -67)	0,394
CRP (mg/L)	2,2 (0,4 -15)	1,4 (0,18 -1,1)	0,264
TG (mg/dL)	78,5 (60 -86)	89,5 (37 -455)	0,127
TK (mg/dL)	169 ± 38,2	185,8 ± 34,1	0,172
FER (ng/dL)	8,9 (5,7 -56)	30,2 (1,9 -77)	**0,039***
B12 (mg/L)	153(123 -177)	177,5 (75 -22)	0,111
Folat (mg/L)	7,6 (5,8 -15,1)	6,9 (2,3 -21)	0,334
D3 (mg/L)	21,8 ± 5,1	20 ± 7,3	0,306
CEA (mg/L)	0,8(0,66 -0,96)	1,1 (0,27 -6)	0,198
CA19-9(U/mL)	7,3 (0,8 -12,4)	5,7 (0,7 -50)	0,496

AKŞ(Açlık kan şekeri), ALT(Alanin transaminaz), CA 19-9(Kanser antijeni 19-9), CEA(karsinoembriyonik antijen), CRP(C reaktif protein), D3(25 hidroksi D3 vitamini), FER(ferritin), GGT(Gama glutamil transferaz), HOMA-IR(insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi), İNS(insülin), Kre(kreatinin), MPV(ortalama trombosit hacmi), PLT(trombosit),TG(trigliserid),TK(totalkolesterol),WBC(beyazküre).

GastroPanel® test parametreleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirmesinde, gastrin-17b değerleri ile HDL değerleri arasında negatif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki, pepsinojen-I değerleri ile yaş, kreatinin, AST, GGT, trigliserid, total kolesterol, CEA ve CA19-9 değerleri arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki ve pepsinojen-II değerleri ile boy uzunluğu değerleri arasında negatif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki saptanmıştır. (Tablo 9)

Tablo 9. GastroPanel® test parametreleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirilmesi

	Gastrin-17b		Pepsinojen I		Pepsinojen II	
	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,145	0,199	0,277	**0,013***	0,159	0,16
Kilo (kg)	0,151	0,181	0,123	0,276	-0,122	0,282
Boy (cm)	-0,005	0,966	0,031	0,787	-0,265	**0,018***
VKİ (kg/m^2)	0,169	0,133	0,162	0,151	-0,013	0,908
WBC (1/µL)	0,110	0,334	0,122	0,281	0,026	0,819
HB (g/dL)	0,060	0,601	-0,031	0,783	-0,122	0,280
HTC (%)	0,062	0,586	0,041	0,721	-0,120	0,288
PLT (10^3/µL)	0,060	0,598	-0,069	0,543	0,009	0,935
MCV (fL)	0,061	0,590	-0,170	0,131	0,001	0,991
MPV (fL)	-0,070	0,538	0,070	0,539	0,044	0,696

TARTIŞMA

Obezite, başta diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere bir çok organ ve sistemi etkileyen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan bir durumdur. Karaciğer sirozu, hepatosellüler kanser (HCC), gastro-özofajial reflü hastalığı, eroziv özofajit ve safra kesesi taşı gibi gastrointestinal hastalık ve komplikasyonlara neden olduğu ve bunların sıklığını arttırdığı daha önceki çalışmalarda kanıtlanmıştır. Fakat obezitenin midede patolojiye sebep olup olmadığını (atrofik gastrit gelişimi, hiperasidite), gastrik belirteçlerin plazma düzeylerinde değişim olup olmadığını araştıran çalışma sayısı azdır. Buna ek olarak çalışmalardaki sonuçların çelişkili olduğu görülmüştür. Türkiye obezite açısından yüksek riskli bir bölge olup tüm ölümler arasında 3. Sıklıkta yer almaktadır. Bu nedenle non-invaziv bir tarama yöntemi ile midenin nöro-hormonal durumunu ve obezite ile ilişkisini saptamak son derece önemlidir.

Mide kanseri (MK), yaklaşık bir milyon yeni vaka ve 700.000'den fazla yıllık ölümle dünya çapında en yaygın beşinci malignite olmaya devam etmektedir.[144] Farklı meta-analizler obezite (yüksek VKİ) ile mide kanseri ve mide kardiyası kanseri arasındaki ilişkileri bildirmiştir.[59,60] MK'inde en önemli sorun, teşhis konduktan sonra hastalığın çoğu vakada küratif tedavinin ulaşamayacağı kadar ilerlemiş olmasından kaynaklanmaktadır.[145] Bu hastalarda erken tanı çok önemlidir. Erken MK ve öncülleri için (invaziv) endoskopi ile popülasyona dayalı tarama uygulanabilir değildir.[146] AG ve Helicobacter pylori (HP), kardiya dışı MK'nin iyi bilinen öncüleridir.[147] Bu nedenle, AG ve HP'yi tespit edebilen non- invaziv tanı testleri, MK risk gruplarının sistematik olarak taranması için umut verici araçlardır.[148] Pepsinojen, G17 ve anti-H pylori antikor serum tahlillerinin kombinasyonu içeren GastroPanel® testi, HP ve AG varlığını tespit eden bir noninvaziv yöntem olması nedeni ile umut vericidir ve ayrıca gereksiz gastroskopileri azaltmak için yararlı invaziv olmayan yöntem olabileceği öne sürülmüştür.[149] Gastrik atrofi için bir gastrik fonksiyon serum profili sağlamayı amaçlayan, 'serolojik biyopsi' olarak tanımlanan invaziv olmayan testler ile yapılan yakın tarihli bir meta-analizde[150], pepsinojen, G17 ve anti-H pylori antikor serum tahlillerinin kombinasyonunun atrofik gastrit varlığının ve bölgesinin teşhisi için güvenilir bir araç olduğunu gösterilmiştir. Bir

çalışmada ise GastroPanel® testinin kronik AG tanısı için: duyarlılığı %50; özgüllüğü %80; pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %25 ve %92'olarak bulmuşlardır. [151] Nasrollahzadeh ve arkadaşları benzer şekilde atrofik olmayan gastriti ayırt etmek için PG ve G17 için nispeten düşük bir geçerlilik bildirdiler.[143] Syrjanen tarafından yapılan bir meta-analizde veritabanlarına "gastropanel test " "pepsinojen 1 " "pepsinojen 2 " gibi anahtar kelimeler yazılarak 1936 ve 2021 yılların arasında yapılan çalışmalar taranmıştır. Bulunan 748 çalışmadan sadece 49 tanesi meta-analize dahil edilmiştir. Bu meta-analiz sonuçları, GastroPanel® testin atrofik gastrit tanısında doğruluğunu teyit eder ve uygulanabilirliğini savunur.[152] Koivurova ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya 552 hastanın dahil edildiği bir çalışmada dispeptik şikayetleri olan hastalara gastropanel test endoskopi ile korele edilerek uygulanmıştır ve gastroskopinin histoloji ile yaklaşık % 92 uyumlu olduğu görülmüştür .Yeni geliştirilen GastroPanel® testi, tanısal gastroskopi için sevk edilen dispeptik hastalarda atrofik gastrit ve Hp enfeksiyonunun non-invaziv tanısı için yararlı bir test olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.[153] Çalışmamızda H.pylori pozitif olan hastalarla H. pylori negatif olan hastaların GastroPanel® test sonuçlarına bakıldığında tüm parametrelerin önemli ölçüde değiştiği gözlendi. Atrofik gastriti olan hastalarımızda pepsinojen I ve II'nin önemli ölçüde azaldığını saptadık (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,003$).

Obezite ile atrofik gastrit arasındaki ilişki halen tartışılmaya devam etmektedir. Gastropanel® testi ile değerlendirdiğimiz bu çalışmada obez bireylerde AG sıklığının normal kilolu hastalardan farklı olmadığını gözlemledik (sırasıyla %5.4 ve %4 p=0.782). Panarese ve arkadaşları[154] tarafından yapılan bir çalışmada, vücut kütle indeksi ile atrofik gastrit arasındaki ilişki araştırılmıştır. Obez hastalarda, hem antrum hem de korpus atrofik gastriti oranları VKİ'si düşük hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü (23,1'e karşı 24,5 $p = 0,01$). Bu çalışmada atrofik gastritin ileri evreleri daha düşük vücut kütle indeksi ile ilişkili görünmüştür. Bu çalışmanın aksine literatürdeki bir incelemede[155] 59 çalışma derlenmiş ve bu çalışmalarda obez kişilerde atrofik gastrit %3,05 gibi nadir olmayan bir insidansta yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu analizde obezite ile atrofik gastrit arasında ilişki olabileceğini öne sürmüşlerdir. Obezite ile atrofik gastrit ve intestinal metaplazi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlayan başka bir çalışmada endoskopik olarak tanı alan 2997 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada

VKİ'ye göre hastalar 4 gruba ayrıldı. Artan VKİ ile atrofik gastrit arasında bir ilişki bulunamadı. Ancak artan VKİ ile intestinal metaplazi arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu görüldü.[160] Ghrelin 28 aminoasitten oluşan midenin oksintik bez benzeri nöroendokrin hücrelerinden salgılanan bir peptid hormondur. Vücudun enerji dengesi, iştah ve kilo alımında önemli rol oynar. Kilo alımını ve yağlanmayı indükler. Atrofik gastritte oksintik bezlerin salgısı azalacağından dolaşımdaki ghrelin seviyesi dolaylı olarak da vücut kitle endeksi etkilenir. Atrofiyi tesbit etmede serum ghrelin seviyelerinin faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte serum ghrelin seviyeleri ve atrofik gastrit arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar az ve tartışmalıdır. Atrofik gastritin serum ghrelin seviyesi üstünde 2 tür etkisi olabilir. Birinci etki ghrelin üreten hücrelerin atrofisi nedeni ile serum ghrelin seviyesinin düşmesi iken ikinci etki atrofik gastritteki hipergastrineminin nöroendokrin hücre proliferasyonu ve hiperplazisi yapması şeklindedir. Bu durumda atrofik gastritin erken evrelerinde serum ghrelin düzeyi azalırken ileri evrelerinde normal veya yüksek saptanabilir. Bu da obezite ve atrofik gastrit ilişkisinin aydınlatılmasında önemli bir noktadır. [154]

Baradaran ve arkadaşları, 2021 yılındaki çalışmalarında obezite gelişimi ile H pylori enfeksiyon riski arasında pozitif korelasyon saptamışlardır.[156] Çin'de yapılan bir araştırmada benzer şekilde obezite ve H. pylori enfeksiyonu ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla H. pylori enfeksiyonu obezite için risk faktörlerinden biri olabileceği belirtilmiştir.[157] Obez hastalarda midedeki histopatolojik bulguları değerlendirmeyi amaçlayan başka bir çalışmada morbid obez hastalara bariatrik cerrahi öncesi preoperatif yapılan endoskopide saptanan H. pylori enfeksiyonunun prevelansının yüksek (%57.9) olduğu tespit edildi.[161] Ancak bizim çalışmamızda vücut kütle indeksi yüksek olan hastalarda HP sıklığının arttığı (sırasıyla %47,3 ve %40) fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0.396). Çalışmamızda katılımcı sayısının azlığı, morbid obez ve ileri yaş hasta yokluğu bu farkın anlamlı saptanmamasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda obezitesi olan hastalarda, obezitesi olmayanlara kıyasla PGI, PGII seviyelerinin ve PGI/ PGII oranının önemli ölçüde değişmediği saptanıldı (p>0.05). Gastrin-17b düzeyinin ise obez grupta yüksek çıktığı (sırasıyla 6.2 ve 3.4) fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü

(P=0.278). Obezite ve gastrik biyobelirteç arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında bir araştırmada[158], bariatrik cerrahi sonrası PGI, PGII'de önemli düşüş ve PGI/II oranında azalma kaydedilmiştir. Ayrıca bu çalışmada H. pylori seropozitif hastalarda bariatrik cerrahi öncesi ve sonrasında PGI (sırasıyla, -38.6 µg/L'ye karşı -22.1 µg/L, p=0.003) ve PGII (-8.0 µg/ L'ye karşı -2.5 µg/L, p <0.001) seviyelerinin değiştiği ve obezite cerrahi sonrası PG I ve PG II düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Bir başka araştırmada[159] ise, artan vücut kütle indeksi ile pepsinojen II veya pepsinojen I/ II değişim göstermediği fakat pepsinojen I düzeyinin önemli ölçüde azaldığı saptanılmıştır. Bu çalışmada yapılan çok değişkenli regresyon analizinde, VKİ 21,0-22,9 kg/m^2 ile olan grup VKİ< 20,9 kg/m^2 grup ve VKİ> 25,0 kg/m^2 olan grup karşılaştırılmış, sonuçta hem VKİ< 20,9 kg/m^2 grup hem de VKİ> 25,0 kg/m^2 olan grubun düşük PGI düzeyine ve PGI/II oranına sahip olduğu gösterilmiştir (pepsinojen I < 50 ng/ml, PG I/II < 3,0 ile birlikte). Sonuçta hem düşük vücut ağırlığı hem de obez bireylerin düşük PGI seviyesi ve-PGI/II oranına sahip olabileceği bu ilişkinin VKİ'nden bağımsız olarak olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda Gaitada H. Pylori antijen testi pozitif çıkan bütün vakalar GastroPanel® testinde de pozitif çıkmıştır. Ayrıca geçirilmiş veya tedavi görmüş H.pylori enfeksiyonu hastaları GastroPanel® testi ile de saptanmıştır. Bu da gastropanel testin tanıdaki güvenilirliğinin bir göstergesi olup kanda Hp IgG pozitif olup gaitada negatif olan hastaların daha önceden geçirilmiş hp enfeksiyonuna sahip olduklarını düşündürmektedir. McNicholl ve arkadaşları[151] 91 hastayı içeren çalışmada (%77 kadın, ortalama yaş 44, %51 H. pylori pozitif, %17 kronik AG'li) H.pylori antikor seviyelerini, H. pylori ile enfekte hastalarda daha yüksek saptamışlardır (251'e karşı 109 EIU, P=0.01; EAA=70).

Çalışmamızda obez grupta kontrol grubuna kıyasla trombosit değerinin yüksek saptanması obezitenin inflamasyon ile ilişkisine bağlanmıştır. H. pylori pozitif saptadığımız olgularda G17b, PG I ve PG II düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. (sırasıyla G17b için 7,1 ve 2,4; PG I için 97,3 ve 56,7; PG II için 12,85 ve 4,5) (p<0.05). Bu sonuç GastroPanel® test sonuç değerlendirme şablonu ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda atrofik gastrit yalnızca 4 hastada pozitif bulunmuştur. Bu hastaların tümünde pepsinojen 1 ve 2 düzeyleri ve PGI/PGII oranları düşük saptanırken; Gastrin 17 düzeyi 2 hastada

yüksek 2 hastada düşük olarak saptanmıştır. Gastropanel test atrofik gastritin lokalizasyonunu belirtmemekle birlikte gastrin 17 düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda antrumun etkilenmediğini izole korporal gastrit ön planda olduğunu söylemek mümkündür.

Çalışmamızın zayıf yönleri hasta sayısının az olması, görece olarak daha genç nüfustan oluşması ve buna ek olarak vücut kütle indeksinin çok yüksek hastaları içermemesidir. Ayrıca endoskopik histopatolojik korelasyon yapılmaması eksikliğimizdir. Yurtdışı firma tarafından özel yazılım ile yorumlanan sonuçlarda atrofik gastrite sahip olan hastalarda korpus ve / veya antrum baskın ayrımının yapılmamış olması çalışmamızın diğer zayıf yönüdür.

SONUÇ ve ÖNERİLER

GastroPanel® testi ile yaptığımız bu çalışmada obezitenin gastrin 17b, pepsinojen I, pepsinojen II gibi gastrik biyomarkırlar üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır. Ayrıca obez hastalarda atrofik gastrit ve HP sıklığının değişmediği görülmüştür. Ancak hasta sayısının az olması ve genç hasta grubunun alınması, morbid obez bireylerin alınmaması çalışmamızın zayıf yönleridir. Obezite kronik bir süreç olduğundan daha ileri yaştaki hastalar ile çalışmalar yapılabilirse belki bu ilişki daha net saptanabilir. Bunları da kapsayacak şekilde daha fazla sayıda obez bireylerin alındığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca GastroPanel® testi gibi noninaviz yöntemlerin arttırılması gereksiz endoskopileri yapmayı azaltabilir ve ayrıca erken premalign durumları gibi ciddi durumları tespit edebilir. Bu non-invaziv yöntemler mide kanserinin endemik olmadığı bölgelerde, ailede mide kanseri öyküsü olmayan genç ve obez hastaların atrofik gastrit açısından taranması için faydalı bir test olabilir ve tarama testi olarak kullanılabilinir.

KAYNAKLAR

1. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Erişim tarihi: 12.02.2022.
2. Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu, Pelin Ofset Matbaacılık Ltd Şti, Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2015:11.
3. WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (2000). Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. World Health Organization.
4. Solnick JV, Schauer DB. Emergence of diverse Helicobacter species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. Clin Microbiol Rev. 2001 Jan;14(1):59-97.
5. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am. 1993 Mar;22(1):5-19.
6. Larsson S, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. Br J Cancer. 2007; 97:1005–1008.
7. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. JAMA. 2015; 313:2263–2273
8. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10:686–690
9. Mobley HL. The role of Helicobacter pylori urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. Aliment Pharmacol Ther. 1996;10(1):57-64.
10. Côté-Daigneault J, Leclerc P, Joubert J, et al. High prevalence of esophageal dysmotility in asymptomatic obese patients. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014; 28:311–314.
11. Koppman J, Poggi L, Szomstein S, et al. Esophageal motility disorders in the morbidly obese population. Surg Endosc. 2007; 21:761–764.
12. Anggiansah R, Sweis R, Anggiansah A, et al. The effects of obesity on oesophageal function, acid exposure and the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37:555–563.
13. Nilsson M, Lundegårdh G, Carling L, et al. Body mass and reflux oesophagitis: an oestrogendependent association? Scand J

Gastroenterol. 2002; 37:626–630

14. Singh S, Sharma A, Murad M, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11:1399–1412.
15. Corley D, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms. Gut. 2007; 56:756–762.
16. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. N Engl J Med. 2014; 371:2499–2509.
17. Corley D, Kubo A, Levin T, et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. Gastroenterology. 2007; 133:34
18. El-Serag H, Kvapil P, Hacken-Bitar J, et al. Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 2005; 100:2151–2156.
19. Ryan A, Duong M, Healy L, et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. Cancer Epidemiol. 2011; 35:309–319.
20. Kubo A, Corley D. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15:872–878.
21. Doyle S, Donohoe C, Finn S, et al. IGF-1 and its receptor in esophageal cancer: association with adenocarcinoma and visceral obesity. Am J Gastroenterol. 2012; 107:196–204.
22. Talley N, Quan C, Jones M, et al. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. Neurogastroenterol Motil. 2004; 16:413–419.
23. Talley N, Howell S, Poulton R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. Am J Gastroenterol. 2004; 99:1807–1814.
24. Le Pluart D, Sabaté JM, Bouchoucha M, et al. Functional gastrointestinal disorders in 35,447 adults and their association with body mass index. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41:758–767.
25. Teixeira T, Collado M, Ferreira CL, et al. Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability. Nutr Res. 2012; 32:637–647.

26. Poullis A, Foster R, Shetty A, et al. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13:279–284.
27. Mendall M, Gunasekera A, John B, et al. Is obesity a risk factor for Crohn's disease? Dig Dis Sci.2011; 56:837–844.
28. Dong J, Chen Y, Tang Y, et al. Body mass index is associated with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015; 10:e0144872.
29. Tucker E, Rostami K, Prabhakaran S, et al. Patients with coeliac disease are increasinglyoverweight or obese on presentation. J Gastrointest Liver Dis. 2012; 21:11–15.
30. Eslick GD, Talley NJ. Prevalence and relationship between gastrointestinal symptoms among individuals of different body mass index: a population-based study. Obes Res Clin Pract. 2016;10:143–150.
31. Talley N, Howell S, Poulton R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. Am J Gastroenterol. 2004; 99:1807–1814.
32. Poylin V, Serrot F, Madoff R, et al. Obesity and bariatric surgery: a systematic review of associations with defecatory dysfunction. Colorectal Dis. 2011; 13:E92–E103.
33. Peery AF, Keku TO, Martin CF, et al. Distribution and characteristics of colonic diverticula in a United States screening population. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14:980–985.
34. Strate L, Liu Y, Aldoori W, et al. Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding. Gastroenterology. 2009; 136:1215–1220.
35. Lee GE, Park HS, Yun KE, et al. Association between BMI and metabolic syndrome and adenomatous colonic polyps in Korean men. Obesity. 2008; 16:1434–1439.
36. Ben Q, An W, Jiang Y, et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. Gastroenterology. 2012; 142:762– 772.
37. Laiyemo AO, Doubeni C, Badurdeen DS, et al. Obesity, weight change, and risk of adenoma recurrence: a prospective trial. Endoscopy. 2012; 44:813–818.

38. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; 16:2533–2547.
39. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. Obes Rev. 2010; 11:19–30.
40. Harriss DJ, Atkinson G, George K, et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. Colorectal Dis. 2009; 11:547–563.
41. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 2007; 86:556–565.
42. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. Gut. 2013; 62:933–947.
43. Lee J, Kim S, Jun D, et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. World J Gastroenterol. 2009; 15:1869–1875.
44. Chen S, Xiong G, Wu S. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. J Dig Dis. 2012; 13:244–251
45. Sharma A, Muddana V, Lamb J, et al. Low serum adiponectin levels are associated with systemic organ failure in acute pancreatitis. Pancreas. 2009; 38:907–912.
46. Aune D, Greenwood D, Chan D, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol. 2012; 23:843–852.
47. Tsai C-J. Steatocholecystitis and fatty gallbladder disease. Dig Dis Sci. 2009; 54:1857–1863.
48. Dittrick G, Thompson J, Campos D, et al. Gallbladder pathology in morbid obesity. Obes Surg.2005; 15:238–242.
49. Guh D, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2009; 9:88.
50. Mathus-Vliegen E, Van Ierland-Van Leeuwen M, Terpstra A. Determinants

of gallbladder kinetics in obesity. Dig Dis Sci. 2004; 49:9–16.

51. Camilleri M. Peripheral mechanisms in appetite regulation. Gastroenterology. 2015; 148:1219–1233.
52. Eslick G. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. Obes Rev. 2012; 13:469–479.
53. Delgado-Aros S, Cremonini F, Castillo J, et al. Independent influences of body mass and gastric volumes on satiation in humans. Gastroenterology. 2004; 126:432–440.
54. Delgado-Aros S, Camilleri M, Castillo E, et al. Effect of gastric volume or emptying on mealrelated symptoms after liquid nutrients in obesity: a pharmacologic study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3:997–1006.
55. Acosta A, Camilleri M, Shin A, et al. Quantitative gastrointestinal and psychological traits associated with obesity and response to weight-loss therapy. Gastroenterology. 2015; 148:537–546.
56. Yamamoto S, Watabe K, Takehara T. Is obesity a new risk factor for gastritis? Digestion. 2012; 85:108–110.
57. Kim H, Yoo T, Park D, et al. Influence of overweight and obesity on upper endoscopic findings. J Gastroenterol Hepatol. 2007; 22:477–481.
58. Yamamoto S, Watabe K, Tsutsui S, et al. Lower serum level of adiponectin is associated with increased risk of endoscopic erosive gastritis. Dig Dis Sci. 2011; 56:2354–2360.
59. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a metaanalysis of cohort studies. Eur J Cancer. 2009; 45:2867–2873.
60. Chen Y, Liu L, Wang X, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013; 22:1395– 1408.
61. Arslan E, Atilgan H, Yavaşoğlu I. The prevalence of Helicobacter pylori in obese subjects. Eur J Intern Med. 2009; 20:695–697.
62. Ericksen R, Rose S, Westphalen C, et al. Obesity accelerates Helicobacter felis-induced gastriccarcinogenesis by enhancing immature myeloid cell trafficking and TH17 response. Gut. 2014; 63:385–394.
63. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, et al. A meta-analysis of body mass

index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Ann Oncol. 2013; 24:609–617.

64. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, et al. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012; 21:20–38.
65. Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. J Natl Cancer Inst. 2010; 102:1344–1353.
66. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. Helicobacter pylori infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomed J. 2016 Feb;39(1):14-23.
67. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2017 Sep;22 Suppl 1.
68. Kuipers EJ. Review article: exploring the link between Helicobacter pylori and gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13(1):3-11.
69. Kuipers EJ, Uyterlinde AM, Peña AS, et al. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. Am J Gastroenterol. 1995;90(9):1401-6.
70. Treiber G and JR Lambert. Theimpact of Helicobacterpylorieradication on pepticulcerhealing. Am. J. Gastroenterol. 1998 93:1080-1084.
71. Sipponen P, Varis K, Fräki O, et al. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients. Scand J Gastroenterol. 1990 Oct;25(10):966-73.
72. Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori. Lancet. 1990 May 26;335(8700):1233-5.
73. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. Curr Obes Rep. 2016 Dec;5(4):424-434.
74. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. Expert Rev Respir Med. 2018 Sep;12(9):755-767.
75. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. World J Gastroenterol.

2014 Jul 28;20(28):9330-7.

76. Crooks B, Stamataki NS, McLaughlin JT. Appetite, the enteroendocrine system, gastrointestinal disease and obesity. Proc Nutr Soc. 2021;80(1):50-58.
77. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2016;150(5):1113-1124.e5.
78. Lahner E, Carabotti M, Annibale B. Treatment of Helicobacter pylori infection in atrophic gastritis. World J Gastroenterol. 2018;24(22):2373-2380.
79. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. Cancer Res 1990;50(15): 4737-4740.
80. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N: Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. Int J Cancer 2004;109(1): 138-143.
81. Versalovic J. Helicobacter pylori. Pathology and diagnostic strategies. Am J Clin Pathol. 2003;119(3):403-12.
82. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56(6): 772-781.
83. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. Dig Liver Dis 2015;47(11): 903-912.
84. Levine A, Shevah O, Shabat-Sehayek V: Masking of 13C-urea breath test by proton pump inhibitors is dependent on type of medication: comparison between omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole. Aliment Pharmacol Therapeut 2004;20(1): 117-122.
85. Sanchez-Delgado J, Genè E, Suarez D: Has HP prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression. Am J Gastroenterol 2011;106(3): 398-405.
86. Asfeldt AM, Lochen ML, Straume B: Accuracy of monoclonal antibody-based stool antigen test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 2004;39(11): 1073-1077.

87. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al, on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66(1): 6-30.
88. Boldt MS,Pereira RD, Barbosa AJA. Histological identification of H. pylori stained by hematoxylin-eosin and Giemsa: Review for quality control. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2015;51:108-112.
89. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1249–59.
90. Varbanova M, Frauenschläger K, Malfertheiner P. Chronic gastritis - an update. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2014;28:1031-42.
91. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis,pathology and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10: 529-41.
92. Weck MN, Brenner H. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol 2006;15: 1083-94.
93. Zou D, He J, Ma X, et al. Helicobacter pylori infection and gastritis: the Systematic Investigation of gastrointestinal diseases in China [SILC]. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 908-15.
94. Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, et al. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014; 26: 378-87.
95. Adamu MA, Weck MN, Gao L, et al. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies. Eur J Epidemiol 2010; 25: 439-48.
96. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. Neuroendocrino-logy 2012; 95: 74-87.
97. Kim K, Chang Y, Ahn J, et al. Body Mass Index and Risk of Intestinal Metaplasia: A Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28(4):789-797.

98. Hirabayashi M, Inoue M, Sawada N, et al. Effect of body-mass index on the risk of gastric cancer: A population-based cohort study in A Japanese population. Cancer Epidemiol 2019; 63:101622.
99. Miceli E, Lenti MV, Padula D, et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 812-4.
100. Lahner E, Carabotti M, Esposito G, et al. Occurrence and predictors of metaplastic atrophic gastritis in a nation-wide consecutive endoscopic population presenting with upper gastrointestinal symptoms. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018; 30: 1291-6.
101. Tenca A, Massironi S, Pugliese D, et al. Gastro-esophageal reflux and antisecretory drugs use among patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a study with pH-impedance monitoring. Neurogastroenterol Motil 2016; 28: 274–80.
102. Kimura K, Satoh K, Ido K, et al. Gastritis in the Japanese stomach. Scand J Gastroenterol Suppl 1996; 214:17-20
103. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomachguideline update 2019. Endoscopy 2019; 51: 365-388.
104. Mastracci L, Bruno S, Spaggiari S, et al. The impact of biopsy number and site on the accuracy of intestinal metaplasia detection in the stomach. A morphometric study based on virtual biopsies. Dig Liver Dis 2008; 40: 632–40.
105. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. Gastrointest Endosc 2010; 71: 1150–8.
106. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161-81.
107. Zullo A, Hassan C, Repici A, et al. Intestinal metaplasia surveillance: searching for the roadmap. World J Gastroenterol 2013; 19:1523-6.
108. Knight T, Wyatt J, Wilson A, et al. Helicobacter pylori gastritis and serum pepsinogen levels in a healthy population: Development of a biomarker strategy for gastric atrophy in high groups. Br J Cancer 1996;73(6): 819-824.

109. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, et al. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. J Med Screen 2004;11(3): 141-147.
110. Syrjänen K. Role of serological biomarker testing (GastroPanel®) in diagnosis of symptomatic dyspepsia and in screening of the risks of stomach cancer. EC Gastroenterol Digest Syst 2017;1(6): 209-222.
111. Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol 2012;47(12): 136-147.
112. Lomba-Viana R, Dinis-Ribeiro M, Fonseca F, et al. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24(1): 37-41.
113. Syrjänen K: Serological biomarker panel (GastroPanel®): A test for non-invasive diagnosis of dyspeptic symptoms and for comprehensive detection of Helicobacter pylori infection. Biomark J 2017;3: 1-10.
114. Wikström M: Assessment of stomach health by “chemical gastroscopy”. Eur Gastroenterol Rev 2012;2: 1-6.
115. Rozengurt E, Walsh JH: Gastrin, CCK, signaling, and cancer. Annu Rev Physiol 2001;63: 49-76.
116. Sawada M, Dickinson CJ: The G cell. Annu Rev Physiol 1997;59: 273-298.
117. Goetze JP, Paloheimo LI, Linnala A, et al. Gastrin-17 specific antibodies are too specific for gastrinoma diagnosis but stain G-cells. Scand J Gastroenterol 2005;40(5): 596-598.
118. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. Dig Liver Dis 2008; 40: 650-8.
119. de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions. Helicobacter 2010;15:259–6.
120. Loor A, Dumitraşcu DL. Helicobacter pylori Infection, Gastric Cancer and Gastropanel. Rom J Intern Med. 2016;54(3):151-156.
121. Sugano K, Tack J, Kuipers E, et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut 2015; 64: 1353-67.

122. Sipponen P, Vauhkonen M, Helske T, et al. Serum fasting level of gastrin-17 is low with long-segment Barrett's esophagus. Gastroenterol 2004;126(4): 177- 184.
123. Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol 2012; 47: 136-47.
124. Huang YK, Yu JC, Kang WM, et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis. PLOS One 2015;10:1-23.
125. https://www.gastropanel.com/healthcare-professionals-and-laboratories/ gastropanel-report-gastrosoft. Erişim tarihi: 05.May.2022
126. Syrjänen K. False negative and false-positive results in diagnosis of Helicobacter pylori infections can be avoided by a panel of serum biomarkers (GastroPanel®). M J Gast 2017;1(1): 007-014.
127. Hallissey MT, Dunn JA, Fielding JW: Evaluation of pepsinogen A and gastrin-17 as markers of gastric cancer and high-risk pathologic conditions. Scand J Gastroenterol 1994;29(12): 1129-1134.
128. http://www.gastropanel.comErişim tarihi: 05.Mayıs.2022
129. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M: H. pylori-Gastric Cancer Task Force. Helicobacter pylori eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. Am J Gastroenterol 2005;100(9): 2100-2115.
130. Syrjänen K, Eronen K. Serological testing in management of dyspeptic patients and in screening of gastric cancer risks. J Gastrointest Disord Liver Funct 2016;2: 1-5.
131. Sipponen P, Härkönen M, Alanko A, et al. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. Clin Lab 2002;48(9-10): 505-515.
132. Benberin V, Bektayeva R, Karabayeva R, et al. Prevalence of H. pylori infection and atrophic gastritis among symptomatic and dyspeptic adults in Kazakhstan. A hospital-based screening with a panel of serum biomarkers. Anticancer Res 2013;33(10): 4595-4602.
133. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and Grading of Gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the

Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996;20(10): 1161-1181.

134. Syrjänen KJ, Sipponen P, Härkönen M, et al. Accuracy of GastroPanel® testing in detection of atrophic gastritis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27(1): 102-104.

135. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. Aliment Pharmacol Ther. 2017 ;46(7):657-667.

136. Di Sabatino A, Lenti MV, Giuffrida P, et al. New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. Autoimmun Rev 2015;14: 1161-9.

137. Lahner E, Brigatti C, Marzinotto I, et al. Luminescent Immunoprecipitation System [LIPS] for Detection of Autoantibodies Against ATP4A and ATP4B Subunits of Gastric Proton Pump H+,K+-ATPase in Atrophic Body Gastritis Patients. Clin Transl Gastroenterol 2017; 8: e215.

138. Lahner E, Norman GL, Severi C, et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. Am J Gastroenterol 2009; 104: 2071-9.

139. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, et al. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study. Scand J Gastroenterol 2008;43(12): 448-1455.

140. Lombardo L, Leto R, Molinaro G, et al. Prevalence of atrophic gastritis in dyspeptic patients in Piedmont. A survey using the GastroPanel test. Clin Chem Lab Med. 2010;48(9):1327-32.

141. Noah D, Assoumou M, BagnakaS, et al. Assessing GastroPanel serum markers as a non-invasive method for the diagnosis of atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection. Open Journal of Gastroenterology, 2012;2:113-118.

142. Grad C, Pop A, Gaborean E, et al. D. Value of GastroPanel in the diagnosis of atrophic gastritis. Exp Ther Med. 2021;22(5):1347.

143. Nasrollahzadeh D, Aghcheli K, Sotoudeh M, et al. Accuracy and cut-off

values of pepsinogens I, II and gastrin 17 for diagnosis of gastric fundic atrophy: influence of gastritis. PLoS One. 2011;6(10):e26957.

144. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al.Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136: E359-386.
145. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. Cancer Res 1990;50: 4737-4740.
146. Miki K: Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-Helicobacter pylori IgG antibody and serum pepsinogen levels - “ABC method”. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2011;87: 405-414.
147. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. Int J Cancer 2004;109: 138-143.
148. Vohlonen I, Syrjänen K, Karhu J: Serum biomarker-based screening of the risk groups of stomach cancer. Preliminary results of a feasibility study in Finland. Güncel Gastroenteroloji 2013;17: 170-175.
149. Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L,et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol 2012;47: 136-147.
150. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(7):657-667.
151. McNicholl AG, Forné M, Barrio J et al. Helicobacter pylori Study Group of Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(9):941-8.
152. Syrjänen K. Accuracy of Serum Biomarker Panel (GastroPanel®) in the Diagnosis of Atrophic Gastritis of the Corpus. Systematic Review and Meta-analysis. Anticancer Res. 2022;42(4):1679-1696.
153. Koivurova OP, Koskela R, Blomster T, et al. Serological Biomarker Panel

in Diagnosis of Atrophic Gastritis and Helicobacter pylori Infection in Gastroscopy Referral Patients: Clinical Validation of the New-Generation GastroPanel® Test. Anticancer Res. 2021;41(11):5527-5537.

154. Panarese A, Romiti A, Iacovazzi PA, et al. Relationship between atrophic gastritis, serum ghrelin and body mass index. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020;32(10):1335-1340.
155. Wang S, Wang Q, Xu L, et al. Beware Pathological Findings of the Stomach in Patients Undergoing Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. Obes Surg. 2021;31(1):337-342.
156. Kim N, Youn CH, Kim AS, et al. [Associations between Body Mass Index and Chronic Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia]. Korean J Gastroenterol. 2017;70(2):81-88.
157. Baradaran A, Dehghanbanadaki H, Naderpour S, et al. The association between Helicobacter pylori and obesity: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Clin Diabetes Endocrinol. 2021;10;7(1):15.
158. Xu X, Li W, Qin L, et al. Relationship between Helicobacter pylori infection and obesity in Chinese adults: A systematic review with meta-analysis. PLoS One. 2019;14(9):e0221076.
159. Dietz J, Ulbrich-Kulcynski JM, Souto KE, et al. Prevalence of upper digestive endoscopy and gastric histopathology findings in morbidly obese patients. Arq Gastroenterol. 2012;49(1):52-5.
160. Han ML, Liou JM, Ser KH, et al. Changes of serum pepsinogen level and ABC classification after bariatric surgery. J Formos Med Assoc. 2021;120(6):1377-1385.
161. Kutsuma A, Oshida H, Suwa K, et al. A possible association of low pepsinogen I and pepsinogen I/II with low and high body weight in Japanese men. Clin Biochem. 2014;47(1-2):126-8.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AG: Atrofik gastrit
ALT: Alanin aminotransferaz
ALP: Alkalen fosfataz
AST: Aspartat aminotransferaz
B12: B 12 vitamini
CA 19-9: Karbohidrat antijen 19-9
Cag A: sitotoksin ile ilişkili gen A
CEA: Karsinoembriyonik antijen
CRP: C reaktif protein
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
D3: Vitamin D3, Kolekalsiferol
ECL: Enterokromaffin benzeri
GGT: Gama glutamil transferaz
G17b: Gastrin-17b
HB: Hemoglobin
HbA1c: Hemoglobin A1-c
HCC: Hepatosellüler kanser
HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA: Homeostatik Model Değerlendirmesi
HP: Helicobacter pylori
HTC: Hemotokrit
IgG: Immunglobulin G
IL-1p: interlökin-1p
KOAH: Kronik tıkayıcı akciğer hastalığı
LD: Laktat dehidrogenaz
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MCV: ortalama korpüsküler hacim
MPV: ortalama platelet hacmi
NAYKH: Non-alkolik karaciğer yağlanması
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PG-I: Pepsinojen I
PG-II: Pepsinojen II

PLT: platelet

T.bil: Total bilirubin

T.kol: Total kolesterol

ÜNT: Üre nefes testi

VacA: Vakuolize sitotoksin A

VKİ: Vücut kütle indeksi

WBC: Beyaz küre sayısı

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1	(DSÖ'ye göre vücut kütle indeksi (VKİ) sınıflaması)	8
Tablo 2	(H.pylori tanı testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri)	18
Tablo 3	(Gastropanel testinin yorumlanması)	25
Tablo 4	(Hasta ve kontrol grubunun çalışma parametreleri dağılımı)	33
Tablo 5	Hasta ve kontrol grubunun GastroPanel® test sonuçları)	35
Tablo 6	(H. pylori pozitifliği ve çalışma parametreleri dağılımı)	35
Tablo 7	(H. pylori pozitifliği ve GastroPanel® test sonuçları)	37
Tablo 8	(Atrofik gastrit pozitifliği ve çalışma parametreleri dağılımı)	37
Tablo 9	(GastroPanel® test parametreleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirilmesi)	39