

Akut ve Kronik Gastritisler

Vedat GÖRAL

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Gastritis, klinisyen, endoskopist ve patoloğlara göre farklı şekilde yorumlanmaktadır (1-6). Bazı gastritisi, bir semptom kompleksi, bazıları endoskopik görünüm ve bazıları da mikroskopik inflamasyona göre tanımlanmaktadır. En çok kabul gören mikroskopik inflamasyondur. Mikroskopik inflamasyon ile semptomlar arasında her zaman yakın bir korelasyon yoktur. Mikroskopik ve endoskopik görünüm arasındaki ilişki de zayıftır. Birçok histolojik gastritis, asemptomatik olup, normal endoskopik görünüme sahiptir.

Gastritislerin sınıflandırılmasında, yaygın kabul görmüş bir sınıflama yoktur. Sınıflamada, Sidney klasifikasyonu, Rubin, Appelman ve Correa klasifikasyonu kullanılmaktadır. Etiyolojiye dayanan gastritis ve gastropatilerin sınıflandırılması, aşağıda gösterilmiştir.

GASTRİTİS VE GASTROPATİ SINIFLAMASI

Gastritisler:

1. Kronik nonspesifik (*Hp* pozitif diffüz antral predominant gastritis, multifokal atrofik gastritis, diffüz corpus atrofik gastritis)
2. İnfeksiyöz (viral, bakteriyel, fungal, parazitik)
3. Granülomatöz (Crohn hastalığı, sarkoidozis, yabancı cisim, infeksiyon, tümörle birlikte olan)
4. Farklı formlar (kollajenöz, eozinofilik, lenfositik)
5. Diğerleri (gastritis sistika profunda, Graft-versus-host hastalığı)

Gastropatiler:

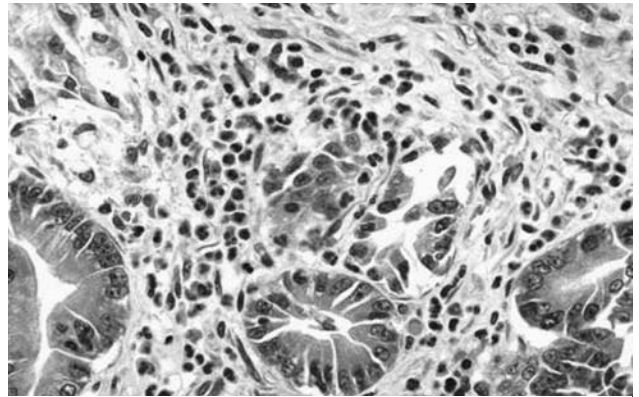
1. Reaktif (erozif) gastritis: Aspirin, alkol, kokain, stres, radyasyon, safra reflüsü, iskemi, bezoar, prolaps/hiatal herni, konjestif durumlar, nazogastrik tüp v.s'e bağlı travma

2. Hiperplastik gastritis:

- Menetrier hastalığı ve hipersekretuar hiperplastik gastropati
- Zollinger-Ellison Sendromu

AKUT GASTRİTİSLER

Akut gastritis; mide mukozasının akut inflamasyonudur, antrum ve corpus mukozasının polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir (Resim 1, 2). Akut gastritis, genel olarak erozif ve nonerozif gastritis olarak sınıflandırılır. Ayrıca, mide içinde tutulan yer göre de (fundus, corpus ve antrum) sınıflandırılır (1-3).



Resim 1. Akut gastritis. Mukozada nötrofil infiltrasyonu mevcut

AKUT GASTRİT SEBEPLERİ

En sık sebepler:

1. NSAID: aspirin, ibuprofen, naproxen
2. Potent alkollü içecekler (votka, cin ve viski)
3. Bakteriyel enfeksiyonlar: *H. pylori*, *H. heilmanii*, streptokokus, stafilokokus, proteus, clostridia türleri, *E. coli*
4. Tbc (nadir)
5. Sekonder sifiliz
6. CMV
7. Fungal nedenler: *C albicans*, Histoplazmozis
8. Anisakidozis (bir nematod)
9. Kimyasal ajanlar ve iritan ilaçlar
10. Şok
11. Kötü hijyen, sigara içimi, üremi

PATOFİZYOLOJİ

Akut gastritis, ilaçlar, alkol, bakteriyel (*Hp*), viral, fungal, akut stres (şok), radyasyon veya direkt travma gibi faktörlere bağlı olarak oluşur. Etyolojik ajanlar, mide asit yapımında azalma, bikarbonat yapımında azalma, mukozal kan akımında azalma, mukozal epitelde hasar yaparak akut gastritis oluşturur. NSAID'lar (özellikle aspirin, ibuprofen ve naproxen) direkt iritan olup, akut gastritis yaparlar. Genelde büyük kurvatura civarında, distalde daha sık görülür. Viski, cin, votka gibi alkolik içecekler, direkt iritan olup, alkolik gastritis yaparlar. Bakteriyel enfeksiyonlar, gastritis yapar. En sık sebep, *H. pylori*'dir (7). İnflamasyon antrumdan başlayıp, tüm mukozayı tutabilir. Akut gastritlerde *H. heilmanii*, sıklığı çok düşüktür (8). Tbc, nadir bir akut gastritis sebebidir. Genelde immünokompri-mize hastalarda, pulmoner veya generalize tbc ile birlikte dir. Sekonder sifiliz, nadiren akut gastritis yapar. Flegmonöz gastritis, streptokok, stafilokokus, proteus, klostridia, suşlan ve *E. coli* sonucu oluşur. Debil ve alkoliklerde, eşlik eden enfeksiyon şeklinde görülür. Bu hastalarda, pürülan bakteriyel inflamasyon submukozaya kadar ilerler ve gangrene neden olur. Tanısı güç olup, tedavi edilmezse mortalite yüksektir. CMV, immünsüprese ve transplant yapılmış hastalarda daha sık gastritis yapar. Lokalize olarak antrumda pililerde kalınlaşma veya midede diffüz şekilde gastritis yapar. *Candida albicans* ve histoplazmozis, nadiren gastrik mukozayı tutar, genelde gastrik ülser ve erozyon yatağında bulunur, kanamaya neden olabi-

li. Bir nematod olan anisakidozis, büyük kurvatur boyunca yerleşir. Sushi ve çiğ balıklarda bulunur. Alınımdan sonra birkaç gün içinde, abdominal ağrı, mide pililerinde şişme, ödem, erozyon ve ülserasyon oluşur.

KLİNİK

Hastalık kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta, tüm yaşlarda görülür. Akut gastritis genelde asemptomatiktir. Semptom olarak bulantı, kusma, dispepsi, epigastrik rahatsızlık gibi semptomlar görülür. Hastalığın şiddetine göre semptomlar hafif veya şiddetli olabilir. Flegmonöz gastritlerde şiddetli epigastrik ağrı, bulantı, pürülan gastrik muhteva içeren kusma, hıçkık, ateş, üşüme saptanır.

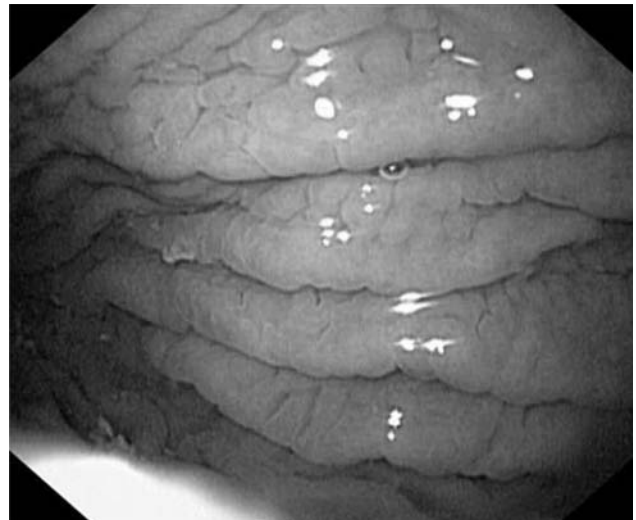
TEŞHİS

1. Laboratuvar: Gastritisi yapan temel patolojiye bağlıdır.

2. Radyolojik çalışmalar: Genelde iyi çekilmiş mide grafilerinde 4 radyolojik bulgu: pililerde 5 mm'den fazla kalınlaşma, inflamatuvar nodüller, mukozal kabalaşma ve erozyonlar saptanır. Flegmonöz gastritislerde, tomografide ve direkt batin grafisinde, mide duvarında kalınlaşma saptanır. Anisakidozis, çift kontrast Ba'lu mide-duodenum grafisinde gösterilebilir.

3. Diğer testler: *H. pylori* tanı testleri (invazif, noninvazif) kullanılır.

4. Endoskopi: Mukoza frajil, kanamalı, pililerde kalınlaşma, ödem, erozyon ve pililerde kızanklık saptanır (Resim 2). Ayrıca, nematod ve gastrik sifiliz tanısı konulmasına da yardımcıdır.



Resim 2. *Hp* pozitif corpus gastritisi

5. Histolojik Bulgular: Biyopsi spesimeninde bilinen etyolojik faktörler (*H. pylori*, *H. heilmanii*, CMV, *C. albicans* v.s) araştırılır. Akut gastritisin hafif formunda; L. propriada ödem, interfoveolar alanda az hiperemi vardır, yüzey epitel intaktır, dağılmış nötrofiller mukozal epitel hücreler içinde olabilir. Akut erozif/hemorajik gastritisde, mukozada hasar, erozyon ve hemoraji vardır, lezyon yoğun akut inflamatuvar infiltrat ve fibrin birikimi ile beraberdir. Derin tabakalar (glandüler zon), lokal nekroz sonucu derin ülser oluşmadıkça, genelde etkilenmemiştir.

TEDAVİ

Akut gastritis nedenine bağlıdır. *H. pylori* dışında özel bir tedavi gerekmez. Genelde PPI ve antasitler yeterlidir. Tbc gastritisinde, 2 ay süreyle isoniazid, rifampin ve pirazinamid, takiben 4 ay süreyle İNH ve rifampin kullanılır. Flegmonöz gastritislerde, tedavi etkili değildir. CMV için etkili bir tedavi yoktur, gansiklovir ve foskarnet virostatik etkilidir. *C. albicans* için nistatin, oral klotrimazol, itrakanazol, flukanazol, amfoterisin B ve ketokanazol kullanılmıştır. Histoplazmozisde amfoterisin B, itrakanazol ve flukanazol etkilidir. Anisakidosisde etkili bir tedavi yoktur. Endoskopik olarak parazit çıkarılabilir.

Akut erozif gastritis: En sık sebepler NSAID, alkol, akut stres, daha az oranda radyasyon, viral enfeksiyonlar (CMV), vasküler hasar ve direkt travma (nazogastrik travma)'dır. Endoskopide midenin derin tabakalarına penetre olmayan ve submukozal peteşiler ile birlikte olan yüzeysel erozyonlar saptanır.

Akut hemorajik gastritis: Etiyoloji, akut erozif gastritis gibidir. Aspirin, NSAID, alkol, kortikosteroidler, şok, iskemi sonucu oluşur. Klinik bulgular sessiz veya kanama ile birlikte olabilir. Endoskopide yaygın kanama odakları vardır. Ağır vakalarda, nadiren total gastrektomi bile gerekebilir.

Akut stres gastritis: Özellikle yaşlı hastalarda görülen bir erozif gastrit formudur. Şiddetli yanıklar, SSS travması, sepsis, şok, mekanik ventilasyonda solunum sıkıntısı, hepatik ve renal yetmezlik, multiorgan disfonksiyonu sonucu oluşur. Mekanizma, yaşlı hastalarda mukozal defansda azalma sonucu oluşur. Mukozanın hipoperfüzyonu ile birlikte artmış asid sekresyonu, mukozal inflamasyon ve ülserasyona neden olur. Semptom, belirti ve bulgular: Genelde hafif ve nonspesifiktir. İlk önemli bulgu, major stres başlangıcının ilk 2-5. günlerinde nazogastrik aspiratta kan mevcudiyetidir. Teşhis

endoskopik olarak konur. İlk 12 saat içinde akut erozyonlar, özellikle korpusta peteşi ve ekimozlar, irregüler küçük ülserlere (2-20 mm) doğru ilerleyiş şeklinde görülür. Tedavi uygulanmayanlarda, submukoza ve serozaya kadar ilerleme, perforasyon veya özellikle korpusta multiple, aşıkara kanamalar saptanır. Kafa travması ve yanıklarda, gastrik asit sekresyonunda artma olur, lezyonlar duodenumu da (Cushing ülseri) içerebilir.

Profilaksi ve tedavi: Gerekli vakalarda kan transfüzyonu ile hemostaz sağlanır. Birçok medikal ve cerrahi (antisekretuar ülser ilaçları, vazokonstriktörler, arteriyel embolizasyon gibi anjiyografik teknikler, endoskopik koagülasyon) tedavi yöntemleri uygulanmıştır. Bazı vakalarda kanama tekrarlayabilir. Bu nedenle risk grubunun bilinmesi ve profilaksi önemlidir. Erken enteral beslenme kanamayı provoke edebilir. İ.V histamin 2 reseptör blokerları, antasidler, kombine tedavi ile yeterli olabilmektedir. pH>4 olanlarda riskli grupta ve ventilasyon uygulanan hastalarda, üst GİS ve orofarinksde bakteriyel aşın çoğalma, nozokomial pnömoni gelişebilmektedir.

NADİR AKUT GASTRİTİS TİPLERİ

1. Süpüratif gastritis: Yaygın streptokok enfeksiyonları ve viral enfeksiyonları sonucu oluşur. Mide duvarında kalınlaşma, mukozada kanama, koyu kırmızı görünüm, mide mukozası yüzeyinde fibrinopürülan exuda, submukozada kalınlaşma ve ödem saptanır. Mikroskopik olarak, submukozada ödem ve akut inflamasyon, bazen mikroabse, musküler tabakada konjesyon ve nekroz, mide duvar damarlarında intravasküler trombozis saptanır.

2. Amfizematöz gastritis: Gaz oluşturan bakterilere bağlı olarak oluşur. İçi hava dolu kistik boşluklar ve süpüratif gastritisde bulunan özellikler bulunur.

KRONİK GASTRİTİSLER

Kronik gastritis, mide mukozasının kronik inflamasyonu olup, atrofi (mukozanın fonksiyonel kapasitesinin kaybı ile birlikte) veya metaplazi ile birlikte. Genelde antrum tutulmuştur, G hücrelerinde kayıp ve gastrik sekresyonda azalma veya korpusta oksintik glandlarda kayıp sonucu asid, pepsin ve intrinsek faktör kaybı ile birlikte. Sınıflama, etyolojik ajana (*H. pylori*, safra reflüksü, NSAID, otoimmünite, alerjik cevap v.s) ve histopatolojiye göre yapılmaktadır. Ayrıca, mukozanın endoskopik görünümüne göre de yapılmaktadır. Kimya-

sal veya reaktif gastritis, safra veya pankreas sekresyonun mideye reflüksü sonucu, ayrıca NSAID, asetilsalisilik asit, kemoterapötik ajanlar ve alkol sonucu da oluşur. Bu kimyasal ajanlar, epitelde hasar, erozyon ve ülser neden olur. Tek bir klasifikasyon genelde hastalığı her zaman tam açıklayamaz. Ayrıca, midenin tutulum yerine göre de, antral, fundik ve pangastritis olmak üzere 3 gruba ayrılır (Resim 3).

SEBEPLER VE SINIFLAMA

Gastritisler, endoskopik, histolojik ve semptomatik olarak sınıflandırılır. Her bir sınıflamanın kendine göre özellikleri vardır.

1. İnfeksiyöz gastritisler: *H. pylori*, *H. heilmannii*, mykobakteriosis, histoplasmosis, mucormycosis, anisakidosis, parazitler (strongyloides türleri, şistozomiazis, difilobotrium latum), viral infeksiyonlar (CMV, H. simplex) v.s

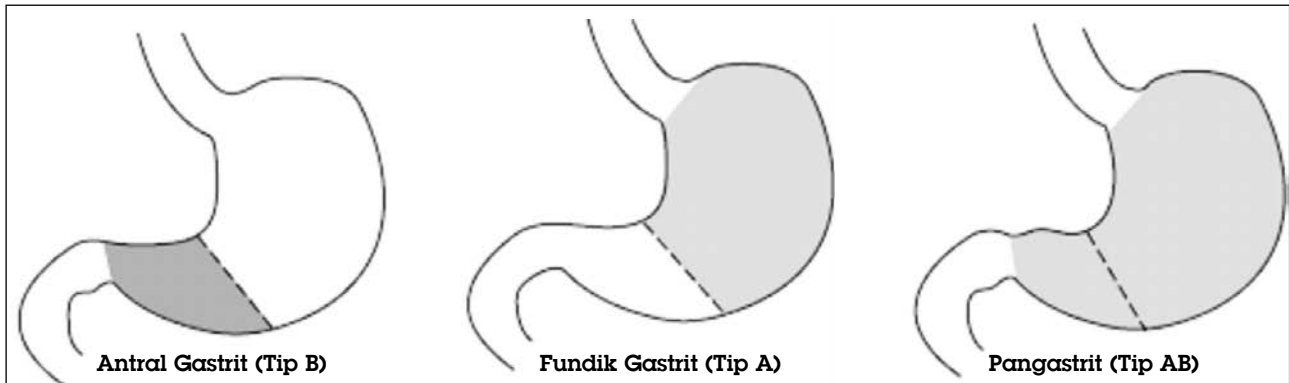
2. Noninfeksiyöz gastritisler: Otoimmün gastritisler, kimyasal gastropati (kronik safra reflüksü, aspirin, NSAID alınımı), üremik gastropati, kronik noninfeksiyöz granümatöz gastritis (Crohn hastalığı, sarkoidozis, Wegener granümatozu, yabancı cisimler, kokain kullanımı, izole granümatöz gastritis, çocukluk çağı kronik granümatöz hastalığı, eozinofilik granüloma, alerjik granülomatozis ve vaskülitis, plazma hücreli granüloma, romatoid nodüller, gastrik lenfoma, Langerhans hücre histiyoziti), lenfositik gastritis, eozinofilik gastritis, radyasyon hasarı, graft versus host hastalığı, iskemik gastritis, v.s

3. Nedeni saptanamayan kronik gastritisler.

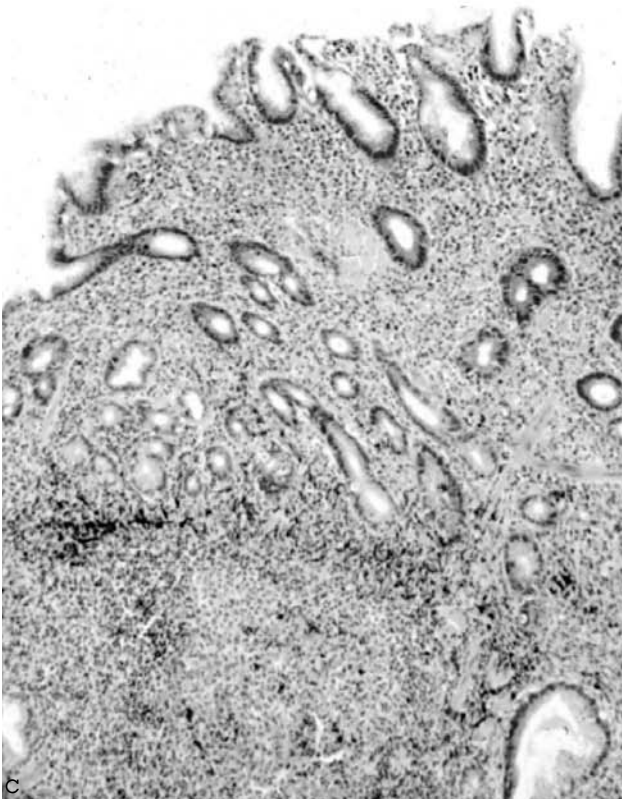
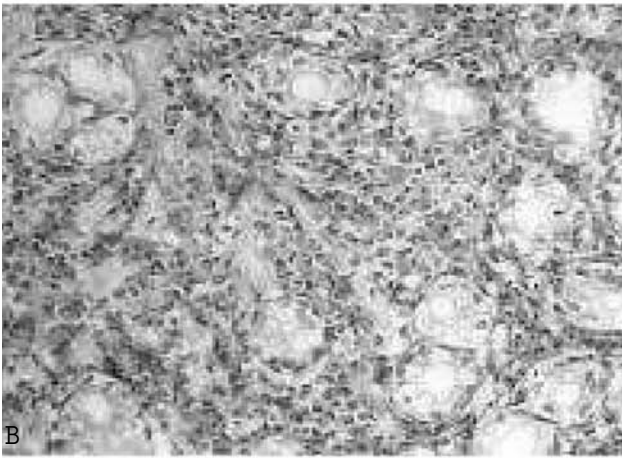
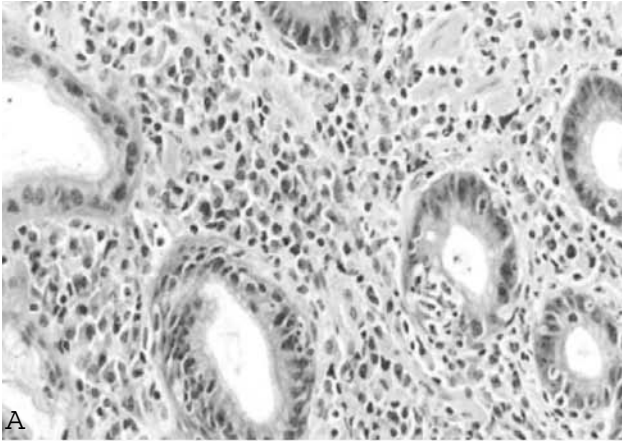
PATOFİZYOLOJİ

Etyolojiye göre değişmektedir.

1. *H. pylori* ilişkili kronik gastritis: *H. pylori* ile infekte kişilerde çoğu kez asemptomatik kronik gastritis bulunur. *H. pylori* gram negatif bir bakteri olup, midede kolonize olma ve infekte etme yeteneğine sahiptir (Resim 4). Bakteri fekal-oral alınımdan sonra midede mukus tabakasını geçer, midenin lüminal yüzünde yerleşir, yoğun inflamatuvar cevap başlar. *H. pylori*ye konakçının cevabı ve bakteriyel ürünler, T ve B lenfositlerden oluşur, mide epitel ve l. propriada bakteriyi fagosite eden polimorfonükleer infiltrasyon saptanır. *H. pylori* ve mukozal etkileşme sonucu, proinflamatuvar sitokinler (IL-8), salınır. Mide epitel hücreler, class II molekülleri eksprese eder, daha fazla sitokin salınımına ve inflamasyona neden olur. Yüksek sitokin seviyeleri, özellikle TNF- α ve IL-6, IL-8, IL-10 gibi, *H. pylori* gastritli hastalarda saptanır. Lökotrien özellikle lökotrien B₄, konakçının nötrofilleri tarafından salınır ve gastrik epitel için oldukça sitotoksiktir. Bu da inflamatuvar değişimlere neden olur. İnflamasyon özellikle korpusu tuttuğu takdirde, parietal hücreler inhibe olur, gastrik asit sekresyonu azalır. Devamlı iltihap, parietal hücrelerde kayıba ve gastrik asit sekresyonunun azalmasına neden olur. Antral inflamasyon, G ve D hücreleri etkileyerek gastrin ve somatostatin sekresyonunu etkiler, gastrin sekresyonu azalır, yemekle stimüle gastrin salınımı abartılıdır. *Hp* infeksiyonu tedavisi yapıldığında, nötrofil infiltrasyonu dokudan hızla geriler, kronik inflamatuvar hücrelerde yavaş bir rezolüsyon oluşur. Monosit infiltrasyonun yavaş rezolüsyonu sonucu yemekle stimüle gastrin sekresyonu normale gelir.



Resim 3. Gastritisin lokalizasyonu



Resim 4. (A, B, C) Kronik gastritise ait histolojik görünümeler

H.pylorinin yaptığı gastritisler 2 kategoriye ayrılır:

1. Antral predominant gastritis: Peptik ülserli hastalarda siktir

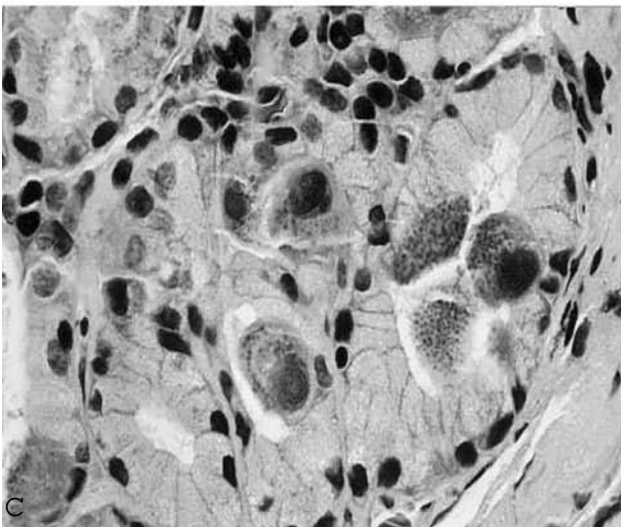
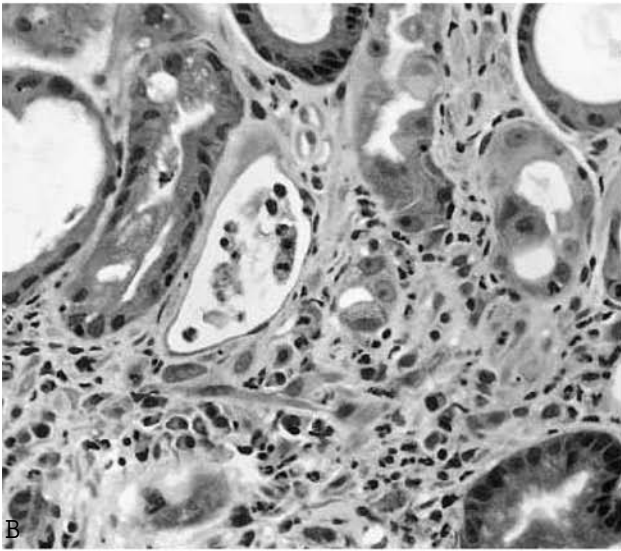
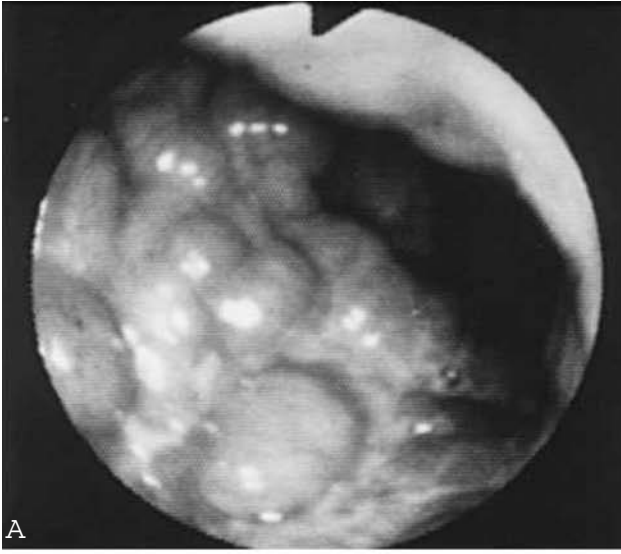
2. Multifokal atrofik gastritis: Korpus ve antrumda progresif gastrik atrofi ve intestinal metaplazi ile birlikte. Gastrik kanser ve gastrik ülser gelişen vakalarda, bu tip gastritis görülür.

2. İnfeksiyöz granümatöz gastritis: Çok nadir olup, Tbc'ya bağlı midede granülomlar saptanır. Funguslar ise, immünoşüprese hastalarda granümatöz gastritis yapar.

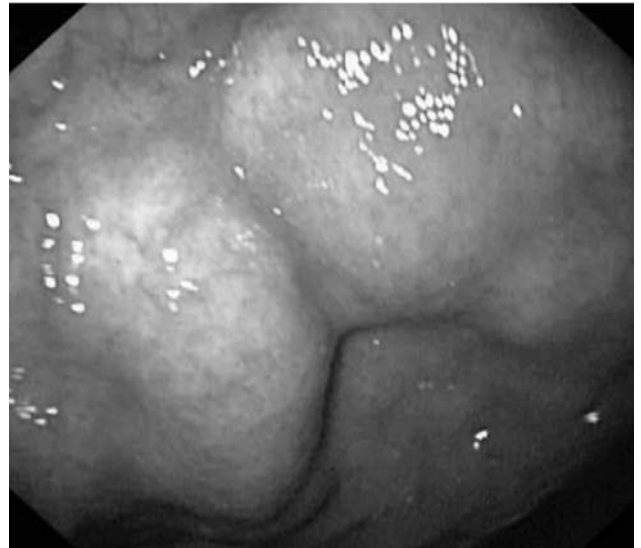
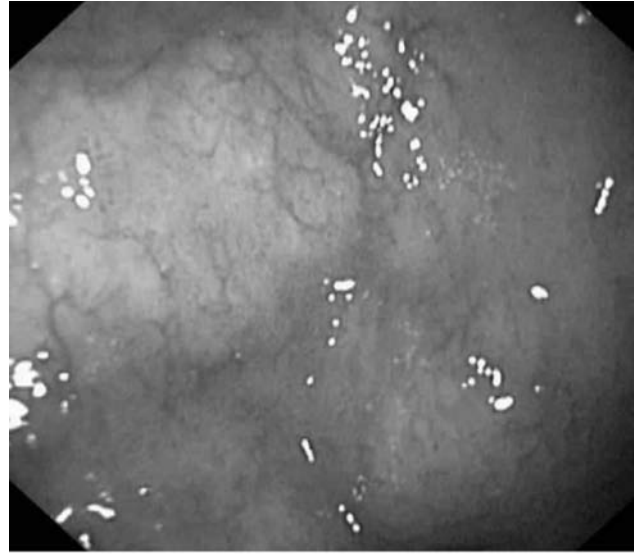
3. İmmünoşüprese hastalarda gastritis: CMV'ya bağlı kronik gastritide, histolojik olarak tipik intranükleer eozinofilik inklüzyon cisimcikleri, bazen küçük intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri bulunur (Resim 5). AIDS, transplant, malign ve immünoşüpresif ilaç alanlarda siktir. L. propriada, yama tarzında, hafif inflamatuvar infiltrat saptanır. Epigastrik ağrı, ateş, atipik lenfositoz, mide grafisinde rijit ve daralmış antrum görünümü saptanır. Endoskopide antrumda ödem ve konjesyon, multipl ülserasyonlar, mukozal antral kitle (maligniteyi andırır) saptanır. Biyopside, l. propriada, gastrik epitel, endotel veya mezankimal hücrelerde viral inklüzyonlar saptanır. Şiddetli nekroz ve ülserasyon gelişebilir.

Midenin *H. simplex* ve *varisella zoster* ile inflamasyonu nadirdir. Erken yaşlarda alınır, ileride reaktif ve olur. Reaktivasyon, radyasyon, kemoterapi, radyoterapi, lenfoma ve kanser seyrinde görülür. Semptomlar CMV gastritisine benzerdir. Ba'lu çift kontrastlı mide grafisinde, kaldırım taşı (cobblestone paterni,) ülserasyonlar saptanır. Endoskopide multipl, küçük, kenarları kabank veya linear ülserasyonlar, kaldırım taşı manzarası mevcuttur. *H. simplex* gastritisinde, fırça sitolojisi veya mukozal biyopside, epitel hücrelerde bazofilik intranükleer inklüzyonlar saptanır. Mikobakteriyal (*Mycobacterium avium-intrasellülar*) infeksiyonlar, l. propriada histiositlerle diffüz infiltrasyon saptanır.

4. Otoimmün gastritis: Serum antiparietal ve anti-intrensek faktör (İF) antikorları mevcudiyeti ile birlikte. Mide corpusu progresif olarak atrofiye gider, İF eksikliği ve pernisiyöz anemi oluşur (Resim 6). Kronik atrofik gastritis, genelde corpus ve fundusda lokalizedir, parietal ve esas hücrelerde sınırlı diffüz atrofi ise otoimmün atrofik gastritis ile birlikte (9,10). Otoantikorlar, intrinsek faktör, sitoplazmik (mikrozomal-kanalikul) ve plazma membran antijenlerine karşı oluşur. İF antikorları 2 tip (Tip I, Tip II) olup, tip 1 İF antikorları İF-kobalamin



Resim 5. CMV'a bağlı gastritis (**A.** endoskopik görünüm **B.** histoloji **C.** İntranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri)

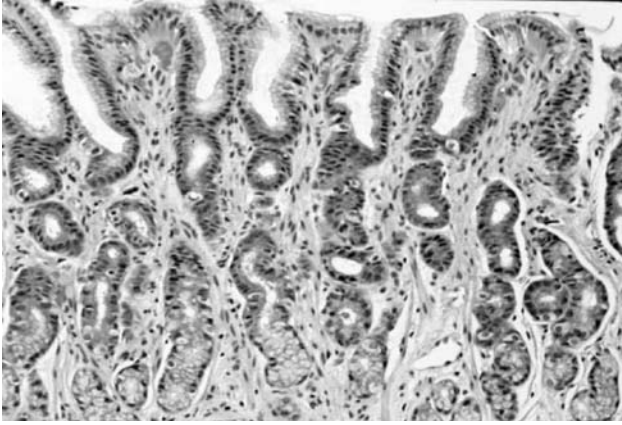


Resim 6. Kronik atrofik gastritiste endoskopik görünüm

bağlanma yerini bloke eder, Vit B12 alınımını engeller. Hücresel aracılı immünite olaya kanşır, epitel hücre hasarı ve gastrik atrofi oluşur.

5. Kronik reaktif kimyasal gastropati: Uzun süreli aspirin veya NSAİD's alınımı sonucu oluşur (Resim 7). Benzer şekilde mideye safra reflüksü sonucu da oluşur. Safra içeriğindeki lizolesitin ve safra asitleri, gastrik mukozal bariyeri bozar, hidrojen (H⁺) iyonunun geri diffüzyonuna ve sonuçta hücre hasarına neden olur. Pankreatik sıvı da, safranın yaptığı epitel hasarını artıncı etki yapar. Diğer kronik gastropatilerin aksine, kimyasal gastropatilerde mukozada minimal inflamasyon mevcuttur.

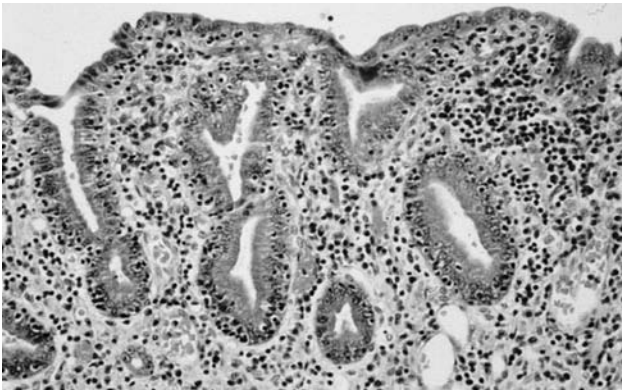
6. Kronik nonenfeksiyöz granüloamatöz gastritis: Crohn hastalığı, sarkoidozis gibi nonenfeksiyöz has-



Resim 7. Kimyasal gastropati

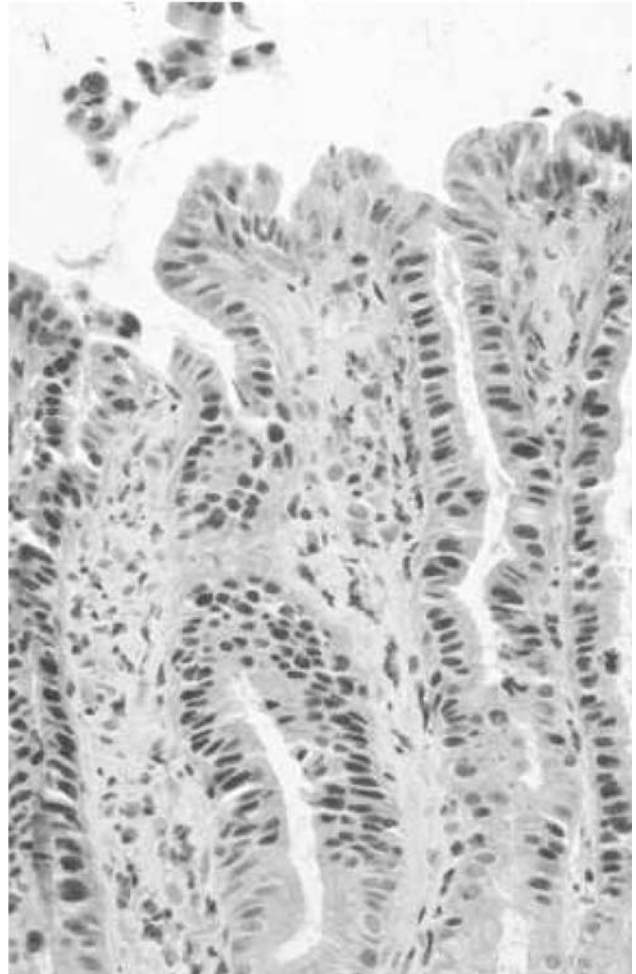
talıklar, gastrik granülomların olağan sebebi olup, izole granüloamatöz gastritis yaparlar. Crohn vakalarının %33'ünde mide tutulumu mevcuttur. Granülomalar, gastrik karsinoma ve malignite ile beraberdir. Sarkoid-benzeri granülomalar, kokain ve yabancı materyal alınımına bağlı durumlarda da görülebilir.

7. Lenfositik gastritis: Mide yüzeyinin ve foveolar epitelin T hücrelerle yoğun infiltrasyonu ve *L. propiada* kronik infeksiyon bulguları mevcuttur (Resim 8). Normal kişilerdeki biyopsilerde ortalama her 100 epitel hücrelerine 3,5 lenfosit düşerken, bu hastalarda 100 epitel hücrelerine karşılık 46,5 lenfosit düşer. Hastalık intralüminal antijenlerden kaynaklanır, yüksek anti-*Hp* antikor titreleri mevcuttur, *Hp* eradikasyonundan sonra inflamasyon geriler. Ancak bir çok hastada *Hp* serolojisi negatiftir. Bir çok hastada da, gluten (çölyak hastalığı) ve ticlopidine gibi ilaçlara karşı sekonder entolerans gelişir. Gastrik lenfomalı hastalarda da *H. pylori*'den dolayı lenfositik gastritis gelişebilir. Lenfositik gastritisde, endoskopide mukozada kalınlaşma, nodülarite, aftöz erozyondan oluşan varioliform gastritis tablosu vardır.



Resim 8. Lenfositik gastritis

8. Eozinofilik gastritis: Eozinofilik gastroenteritlerin bir parçasını oluşturur (Resim 9). Tutulum yerine göre 3 gruba (mukoza, musküler ve seroza tabakası) ayrılır. Özellikle, *Eustoma rotundatum* ve *anisakis* gibi paraziter enfestasyonlar sonucu oluşur. Özellikle gastrik antrumda eozinofilik infiltrasyon mevcuttur. Hastaların kanlarında eozinofili mevcuttur. Özellikle çocuklarda, gıda alerjisi, genellikle süt veya soya proteinleri sonucu oluşur. Mukozal tutulum olanlarda bulantı, kusma, kilo kaybı, anemi, protein kaybettiren enteropati, intestinal perforasyon bulguları vardır. Musküler tutulum olanlarda obstrüksiyon bulguları, serozal tutulum olanlarda batında eozinofilik asit gelişir. Gastrik tutulum, bazen pilor stenozu tablosu oluşturur. Ba'lu grafide, pililerde kalınlaşma, nodülarite ve ülserasyonlar bulunur. Endoskopi normal görünüm veya ödematöz-yüzeyel erozyonlar, pililerde kalınlaşma saptanır. Eozinofilik gastroenteritis, özellikle skleroderma, polimiyozitis ve dermatomyozitis gibi kollajen doku hastalıklarında da görülebilir.



Resim 9. Eozinofilik gastritis. Mukozada yaygın eozinofil infiltrasyonu mevcut

9. Radyasyon gastritisi: Radyasyona bağlı hasar akut (< 6 ay) veya kronik (> 1 yıl) olabilir. Küçük dozda radyasyon (1500 R'a kadar) reversibl mukozal hasar yapar, yüksek dozda radyasyon iskemik ülserasyon ve atrofi ile karakterize irreversibl hasara neden olur. Reversibl değişimler, epitelyal hücrelerde dejeneratif değişiklikler ve nonspesifik kronik inflamatuvar infiltrasyonu içerir. Yüksek dozda radyasyon, fundus bezlerinde atrofi, kalıcı mukozal hasar, mukozal erozyonlar, kapiller hemorajiye neden olur, submukozal endarteritis, mukozal iskemi ve sekonder ülser gelişir. Bazı yazarlar, 4500 cGy'a kadar gastrik tolerans olabileceğini, 5500 cGy ve daha yüksek dozlarda, %50 oranında gastrik ülser gelişebileceğini belirtmektedirler. Radyasyona bağlı gastrik ülserler, 0.5-2 cm çapında, genelde antrumda ve tek ülser şeklindedir.

10. İskemik gastritis: Kronik iskemik gastropati, çöliak ve süperior mezenterik arterlerdeki kronik iskemi ve aterosklerotik trombus sonucu, özellikle yaşlılarda, oluşur. Yoğun fizik aktiviteli sporcularda, özellikle uzun mesafe koşu yapan atletlerde, rekürent iskemik gastropati ve kronik gastrointestinal kanamalar görülebilir.

KLİNİK BULGULAR

H. pylori gastritisi: Genelde asemptomatik olup, bazen epigastrik ağrı, nadiren bulantı, kusma, anoreksia ve kilo kaybı görülebilir. Semptomlar, kronik Hp gastritisine bağlı peptik ülser, gastrik karsinoma ve MALT lenfoma gibi komplikasyon gelişince daha belirgin hale gelir.

Otoimmün gastritisler: Klinik bulgular, şiddetli gastrik atrofi sonucu İF eksikliği sonucu, kobalaminin absorpsiyon eksikliğine bağlıdır. Hastalık sinsi başlar ve yavaş bir şekilde ilerler. Kobalamin eksikliğine bağlı, nörolojik, gastrointestinal ve hematolojik semptomlar oluşur. Hematolojik bulgu olarak; megaloblastik anemi, nadiren trombositopeniden dolayı purpura görülebilir. Anemiye bağlı; halsizlik, vertigo, hafif başağrısı, kulak çınlaması, tinnitus, palpasyon, anjina, ve KKY semptomları gelişebilir. GİS bulguları; Anoreksia, kilo kaybı, dilde hassasiyet olabilir. Nörolojik bulgular olarak, demiyelinizasyon sonucu, ekstremitelerde parestezi ve his kaybı, ataksi ve kaslarda zayıflık saptanır. Sfinkter fonksiyon bozukluğu görülebilir. Mental fonksiyon bozukluğu, demans veya psikoz oluşabilir. Hct ve eritrosit sayısı normal sınırlarda olsa bile, nörolojik bulgular oluşabilir. Pernisiyöz anemili hastalarda, gastrik polip ve gastrik karsinoid insidansı fazla olup, mide kanseri insidansı normal kishilere göre 2.9 kat artmıştır.

Granüloamatöz gastritis: Sistemik granüloamatöz hastalığa bağlıdır. Çoğu vakada asemptomatiktir. Semptomatik olgularda, gastrik ülser, hemoraji, pilorik striktür ve gastrik outlet sendrom gelişebilir.

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

Lenfositik gastritis: Orta ve ileri yaşlarda sık görülür. *H. pylori*, Menetrier hastalığı ve Gluten enteropatisi ile birlikte olabilir. Mide korpusunda hipersensitivite reaksiyonu gösterebilir. MALT lenfoma ve mide kanserinin komplikasyonu şeklinde de olabilir.

Eosinofilik gastroenteritis: Bazı hastalarda kollajen doku hastalığı vardır. Spesifik gıda alınımlı sonrası bulantı, kusma, abdominal ağrı görülebilir. Muskularis proprianın tutulumu sonucu, kalınlaşma ve rijidite oluşması, gastrik outlet semptomlarını oluşturur. Birçok hastada, allerji, periferik eozinofili, astım, ekzema ve gıda sensitivitesi bulunur.

KRONİK GASTRİTİSDE FİZİK BULGULAR

Epigastrik hassasiyet bulunabilir. Pernisiyöz anemi varsa ona ait bulgular bulunabilir. Şiddetli kobalamin eksikliğinde, hasta soluk, deri ve mukozalar ikterik olabilir. Taşikardi, kardiomegali ve kardiyak oskültasyonda sistolik üfürüm bulunabilir. Nörolojik muayenede nörolojik bulguların varlığı araştırılır.

TANI

1. Anamnez ve fizik muayene: Etiyolojiye ve anemiye ait semptomlara bağlıdır.

2. Laboratuvar: Atrofik gastritis varlığında, serumda pepsinojen I/pepsinojen II oranı ölçülür. Pepsinojen I ve II, gastrik esas hücrelerde sentez ve sekrete edilir. Mide lümenine sekresyonundan sonra, proteolitik aktif pepsinlere dönüştürülür. Gastrik atrofi sonucu, özellikle pepsinojen I azalır. Pepsinojen düzeyleri atrofik gastritis ve mide kanseri gelişen vakalarda önemli olup, sensitivitesi ve spesifitesi %84.6 ve %73.5 civarındadır. Hızlı üreaz testi yapılmalıdır. Hp kültürü, tanıda altın standarttır (10). Otoimmün gastritis varlığı için, serumda antiparietal ve anti-İF antikoların, aklorhidri (bazal ve stimüle), hipergastrinemi, düşük serum kobalamin

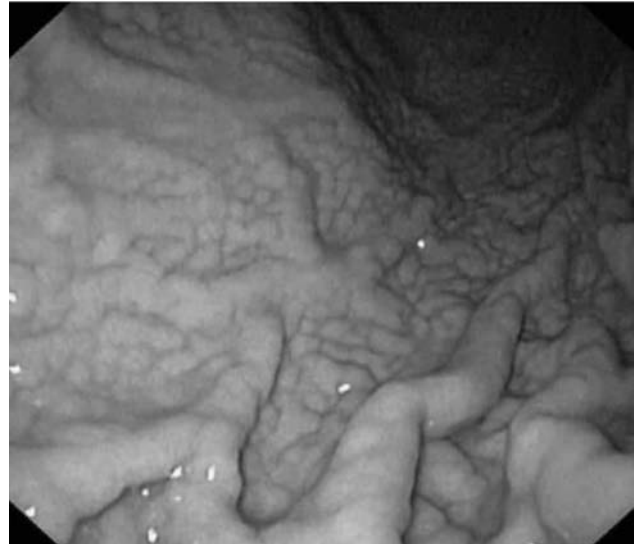
(vit B12) düzey tayini ve Schilling testi yapılabilir (11).

3. Üst GiS Endoskopisi: Bazı otörler, *H.pylori*'ye bağlı kronik gastritlerde endoskopinin oldukça yararlı olduğunu vurgular. Endoskopide nodülerite, intestinal metaplazi, atrofi saptanır (Resim 10). Granülomatöz gastritisde, mukozal nodülerite, multipl aftöz ülserler, linear veya düzensiz ülserasyonlar, antral pililerde kalınlaşma, antral düzensizlik, hipoperistaltizma ve duodenal striktürler saptanır. Aşın gastrik tutulum, linitis plastikayı andırır. Lenfositik gastritisde, genişlemiş pililer, aftöz erozyonlar (küçük, ortasında krater görünümü olan, volkan tarzında) saptanır. Endoskopik görünüm varioliform gastritis şeklinde tanımlanır. Safra reflüsü ve kimyasal gastropatilerde, mukozaya kırmızı ve yer yer kanamalı olabilir.

4. Biyopsi: Kronik gastritin varlığı, sebebi, tipi, derecesi, *Hp* ve diğer bulgular hakkında bilgi verir. Günümüzde kronik gastritlerin tanımında Sydney klasifikasyonu kullanılmaktadır (Tablo 1).

TEDAVİ

Kronik gastritis tedavisi, etyolojiye göre değişmektedir. Birçok vakada semptom ve bulgular olmayabilir. Lenfositik gastritisde bazen spontan iyileşme olabilir. Kronik gastritis uzun süreli bir hastalık olması nedeniyle, tedavi önerilmekte ve omeprazol kullanılmaktadır. *Hp*'e bağlı kronik gastritisde, *Hp* eradikasyonu için test ve tedavi prensibi uygulanmaktadır. *Hp* tedavisinde PPI veya ranitidin bismut sitrat ile birlikte, antibiyotikli kombinasyonlar (amoksisilin, klaritromisin, metranidazol, tetrasiklin, furazolidon) kullanılır (13-17). Ancak, son zamanlarda klaritromisin ve amoksisiline karşı gideerek artan oranlarda direnç geliştiği unutulmamalıdır. Tedavi süresi minimum 7 gün olup, 10-14 gün de uygulanabilir. Amoksisilin 1000 mgr X 2/gün, klaritromisin 500 mgr X 2/gün, tetrasiklin 250 mgr X 4/gün, metranidazol 250 mgr X 4/gün olacak şekilde verilmelidir. Tedavi üçlü veya dördü şeklinde uygulanır. Dördü tedavide, PPI + tetrasiklin 500 mgr X 4/gün, bismuth subsalisat 120 mgr X 4/gün ve metranidazol 500 mgr X 3/gün oral yolla kullanılır. Eradikasyon tedavisi uygulanan hastalarda tedavi bitiminden 4 hafta sonra, noninvazif metodlarla (üre nefes testi veya $HpSA=Hp$ dışı antijen testi) eradikasyon olup olmadığı araştırılmalıdır. Endoskopide atrofik gastritis veya displazi saptanan vakalarda, 6 ayda bir endoskopik takip önerilir. Atrofik gastritis gelişen vakalarda vit B12 tedavisi uygulanır.



Resim 10. *Hp* pozitif kronik gastritisde endoskopik görünüm

Prognoz, altta yatan hastalığa bağlıdır. *Hp* eradikasyondan sonra, gastritisin lenfoid komponentlerinin kaybolması, aylar sonra oluşur. Atrofik gastritisde eradikasyon tedavisinin gastrik atrofiyi geriletip gerilemediği tam netlik kazanmamıştır. Atrofik gastritisde eradikasyon tedavisinin gastrik kanser insidansını azaltıp azaltmadığı da tartışmalıdır. Bunlarda *Hp* eradikasyon tedavisinin amacı, gastrik kanser insidansını azaltmaktır.

KRONİK EROZİF GASTRİTİS

İdiopatik veya ilaçlara bağlı (aspirin ve NSAID) olabileceği gibi, virüsler ve Crohn hastalığına bağlı da olabilir. Semptomlar nonspesifik olup, bulantı, kusma, ve epigastrik ağrı bulunabilir. Endoskopide, multipl ve aftöz ülserler, pililerde kalınlaşma mevcuttur. Histolojide inflamasyonun derecesi de-

Tablo 1. Sydney Sınıflandırması

Endoskopik Kriterler
1. Eritematöz/eksüdatif gastritis
2. Süperfisyal eroziv gastritis
3. Erozyone polipoid gastritis
4. Atrofik gastritis
5. Hemorajik gastritis
6. Safra gastritisi
7. Yabancı cisime bağlı gastritis

Etyolojiye göre klasifikasyon
1. Otoimmün gastritis (tip A)
2. Bakteri ile ilişkili gastritis (Tip B)
3. Kemotoksik ajanlara bağlı gastritis (Tip C)
4. Farklı gastrit formları

Lokalizasyona bağlı gastritis
1. Pangastritis
2. Antral gastritis
3. Korpus gastritisi

Gastritin Derecelendirilmesi (*Hp*, aktivite, inflamasyon, atrofi, intestinal metaplazi varlığına göre): Hafif, orta ve şiddetli derece

Histomorfolojik kriterler
1. Akut
2. Kronik
3. Kronik-aktif gastritis

çişiktir. Tedavi semptomatik olup, antasitler, H₂ blokerları, PPI kullanılır, NSAID ve uygun olmayan diyetten sakınılır. Remisyon ve alevlenme sıktır.

NONEROZİF GASTRİTİS

ETYOLOJİ:

H. pylori, hemen hemen bütün vakalarda primer ve en sık sebeptir. En yüksek *H. pylori* konsantrasyonu antrumda bulunur.

PATOLOJİ:

1. Süperfisyal gastritis: Mukozal inflamasyonda bulunan asıl hücreler, lenfosit, plazma hücreleri, nötrofillerdir. Genelde atrofi ve metaplazi bulunmaz. Prevalans yaş ile artar.

2. Derin gastritis: Genelde semptomatiktir (dispepsi). Mononükleer hücreler ve nötrofiller, musküler tabakaya kadar mukozayı infiltre eder, nadiren eksudasyon veya kript absesi bulunabilir. Parsiyel gland atrofi ve metaplazi bulunabilir. Semptom-

atik hastalarda, *H. pylori* eradikasyonu yapılır.

3. Gastrik atrofi: Mide bezlerinin atrofi, gastritis (özellikle uzun süreli tip B gastrit) sonucu gelişir. Gastrik atrofi bazı hastalarda, parietal hücreye karşı antikorlar, özellikle korpus (tip A) gastritisi ve pernisiyöz anemili hastalarda, bulunur. Atrofi, spesifik semptomlar olmadan da oluşabilir. Endoskopide, mukoza normal olabileceği gibi, mukozada incelmeye, submukozal damarlarda belirginleşme bulunur. Atrofinin tam olduğu vakalarda, pepsin sekresyonunda ve intrinsek faktör yapımında azalma, sonuçta B12 malabsorpsiyonu saptanır.

4. Metaplazi: Kronik noneroziv gastritisde, müköz bez ve intestinal olmak üzere 2 türlü metaplazi vardır. Müköz bez metaplazisi (psödopilorik metaplazi), gastrik bezlerde özellikle küçük kurvaturada şiddetli atrofi ile birlikte. Gastrik ülser, antrum ve corpusun birleşme yerinde oluşur. İntestinal metaplazi, kronik mukozal hasara cevap olarak oluşur. Gastrik mukoza, goblet hücreleri, rudimenter villiyi içeren ince barsak mukozasını andırır. İntestinal metaplazi, antrumdan başlar ve korpusa doğru uzanır, histolojik olarak komplet ve inkomplet olarak 2 şekilde oluşur. Komplet metaplazide, histolojik ve fonksiyonel olarak gastrik mukoza, tamamen intestinal mukozaya dönüşmüştür, absorpsiyon ve peptid sekrete edici etkileri vardır. İnkomplet intestinal metaplazide, epitel görünümü kalın barsak mukozasına yakındır ve displazi vardır. İntestinal metaplazi, ileriki yıllarda mide kanseri riski oluşturmaktadır (18-19).

TEŞHİS:

Semptomlar, endoskopi ve biyopsi ile konur. Bir çok *Hp* pozitif gastritis asemptomatiktir. Bu nedenle test ve tedavi gerekmez. Nonivazif testler; ucuz ve endoskopi gerekmez. IgA ve IgG antikorların sensitivitesi ve spesifitesi >%85'dir. Nonülseratif dispepsili (NÜD) hastalarda *Hp*'nin rolü tam olmadığından, NÜD'li hastalarda *Hp* testi ve *Hp* eradikasyonu gerekmez (20). *Hp* eradikasyonu vakalarda kalitatif seroloji 3 yıl kadar pozitif olup, kalitatif antikorlar giderek düşer. ¹³C ve ¹⁴C ile işaretli üre nefes testi sensitivitesi ve spesifitesi >%90'dır. Bu test, eradikasyon tedavisi bitiminden en az 4 hafta sonra, *Hp*'nin eradike olup olmadığını anlamak için kullanılır. İnvazif testler; gastroskopi ve mukozal biyopsi gerektiren testlerdir. *Hp* kültürü oldukça spesifik, ancak rutinde çok sık kullanılmamaktadır. Histolojinin sensitivitesi ve spesifitesi >%90'dır. Biyopsi antrumda, pilorusun 1-2 civarından alınmalıdır. Hızlı üreaz test, pH-sensitif renk indikatörüne göre ortamda *Hp* varlığında, bakteriyel üreaz üre-

yi hidrolize eder, besiyeri pembe-kırmızı renge dönüştür. Bu testin spesivitesi ve sensitivitesi >%90'dır.

TEDAVİ:

Kronik nonerozif gastritlerin tedavisi, *Hp* eradikasyonu ile olur. *Hp* negatif vakalarda asit süprese edici tedaviler uygulanır.

POSTGASTREKTOMİ GASTRİTİS

Bir çok mekanizma sorumludur. Vagotomi uygulanması, vagal trofik etkinin azalmasına, safranin midede hasar yapmasına, gastrotropik hormon olan gastrinin azalmasına, parietal ve peptik hücrelerin kaybına ve sonuçta mukozal hasara neden olur. Semptomlar hastalığın derecesi ile ilgili değildir. Postgastrektomi gastritis, sık olarak şiddetli atrofi ve aklorhidriye ilerler. İntrasek faktör azalır ve pernisiyöz anemi gelişir. Postgastrektomiden 15-20 yıl sonra gastrik kanser gelişme insidansı vardır.

SIK OLMAYAN GASTRİTİS (GASTROPATİ) SENDROMLARI

Menetrier Hastalığı: Özellikle corpus ve muhtemelen antrumda, mide pililerinde kalınlaşma ile karakterize, idiopatik bir hastalıktır (Resim 11). Glandlarda atrofi, sınırlı foveolar pit hiperplazisi, sık müköz gland hiperplazisi, hafif inflamasyon, artmış mukozal kalınlaşma, hipoalbüminemi ve protein kaybettiren enteropati tablosu ile karakterizedir. Hastalık ilerleyince, asit ve pepsin sekresyonu azalır, hipoklorhidri gelişir. Genelde 30-60 yaşlarında, erkeklerde daha sıktır. Semptomlar nonspesifik olup, sık olarak epigastrik ağrı, bulantı, kilo kaybı, ödem ve ishal görülür. Hastalık, hipertrofik lenfositik gastritis ve carsinoid benzeri sendrom ile birliktedir. Ayıncı tanıda, lenfoma, MALT lenfoma, Zollinger-Ellison sendromu, Cronkhite-Canada sendromu düşünülmelidir. Hastalığın tedavisinde antikolinergik ilaçlar, antisekretuar ilaçlar, kortikosteroidler kullanılır, ancak etkileri tartışmalıdır. EGF reseptörüne karşı otoantikörler, antifibrinolitik ajanlar da kullanılmıştır. Parsiyel veya total gastrik rezeksiyon, şiddetli hipoalbüminemide uygulanabilir. Hiperplastik hipersekretuar gastropati, bu hastalığın bir varyantı olarak kabul edilmektedir.

Gastritis sistika profunda: Peptik ülser hastalığında uygulanan gastrojejunostomi + parsiyel gastrektominin bir komplikasyonudur. Bazen gastrik cerrahi olmaksızın ve kronik gastritisin bir komplikasyonu olarak oluşur. Radyolojik ve endoskopik incelemelerde, multipl ekzofitik gastrik kitle (maligniteyi andıran) görünümü vardır. Mide mukozasında multipl nodüller ve eksofitik kitle saptanır. Kesit-

lerde, mide duvarı kalın, multipl kistler mevcuttur. Mikroskopik olarak, foveolar hiperplazi, submukoza ve muskularis mukozaya kadar uzanan kistik glandlar mevcuttur (Resim 12). Beraberinde kronik atrofik gastrit ve atipik hiperplazi bulunması, prekanseröz bir durumu gösterir.

Eozinofilik gastritis: Antrumda daha sık olarak, mukoza, submukoza ve musküler tabakanın aşırı eozinofilik infiltrasyonu ile karakterize, genelde idiopatik ancak nematod enfestasyonu sonucu oluşur. Semptomlar, bulantı, kusma ve erken doygunluktur. Gastroskopide derin biyopsi alınmalıdır. İdiopatik vakalarda steroidler yarar sağlar. Pilonik obstrüksiyon gelişen vakalarda, cerrahi gerekebilir.

Alkol, kokain kullanımı: Alkol kullananlarda, subepitelyal hemorajiler görülür (Resim 13). Kronik alkol kullanımında, *Hp*' e bağlı kronik antral gastritis sıklığı daha fazladır. Alkol ve NSAD kullananlarda mide patolojisi daha fazla olmaktadır. Kokain kullananlarda, mide fundus, antrum, korpus ve duodenal bulbusda diffüz eksüdatif erozyonlar sonucu gastrointestinal kanamalar ve ayrıca perforasyon rapor edilmiştir.

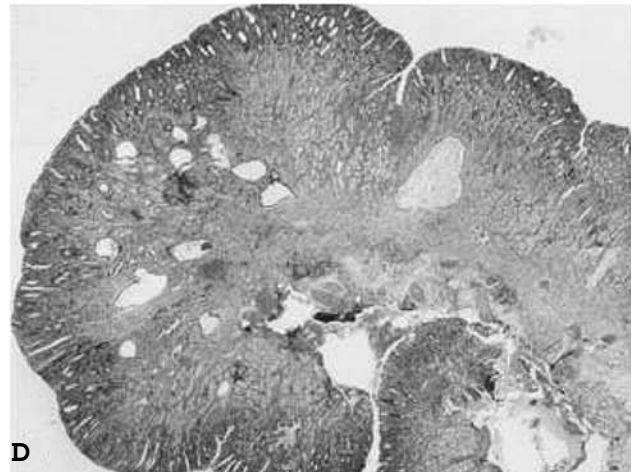
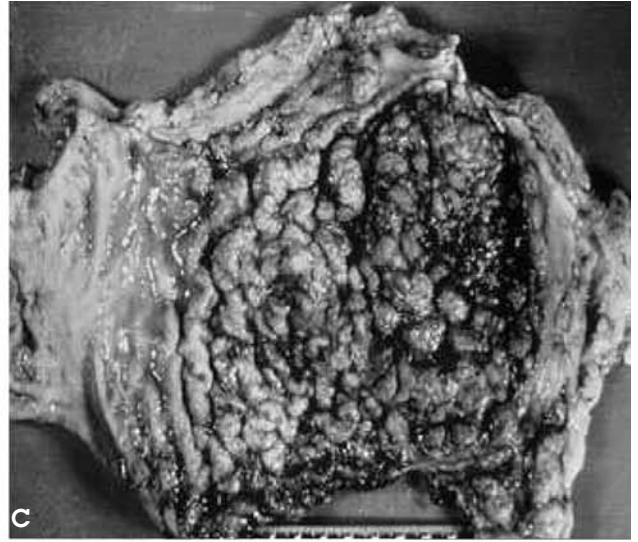
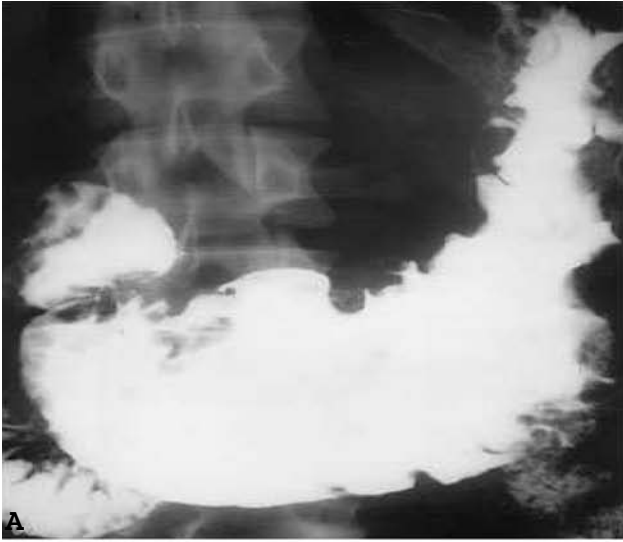
Safra reflüsü (alkalen) gastritis: Parsiyel gastrektomi, vagotomi, sfinkteroplasti, kolesistektomi sonrası sık olarak oluşur. Safra reflüsü olan vakalarda, *Hp* sıklığı genelde düşüktür. Endoskopide mukozda kızanklık, safra, erozyon saptanır. Biyopside, foveolar hiperplazi, dilate kistik bezler, atipik glandlar ve inflamasyon bulguları saptanır. Atrofik gastritis ve gastrik karsinoma gelişebilir.

MALT lenfoma (Psödolenfoma): Gastrik mukozanın masif lenfoid infiltrasyonu ile karakterizedir. Menetrier hastalığını andırabilir.

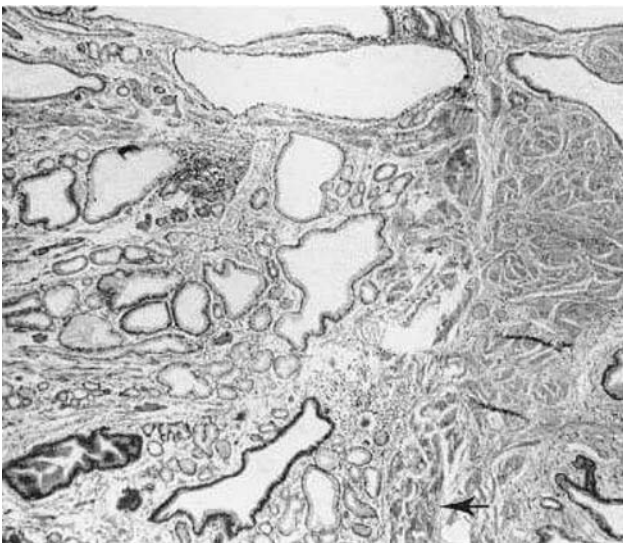
Sistemik hastalıklara bağlı gastritis: Sarkoidozis, Tbc, amiloidozis ve diğer granümatöz hastalıklarda oluşur.

Fiziki ajanlara bağlı gastritis: Korozif maddelerin içimi ve radyasyona bağlıdır. Radyasyona bağlı gastritisde, pilorik stenoz ve perforasyon bile gelişebilir.

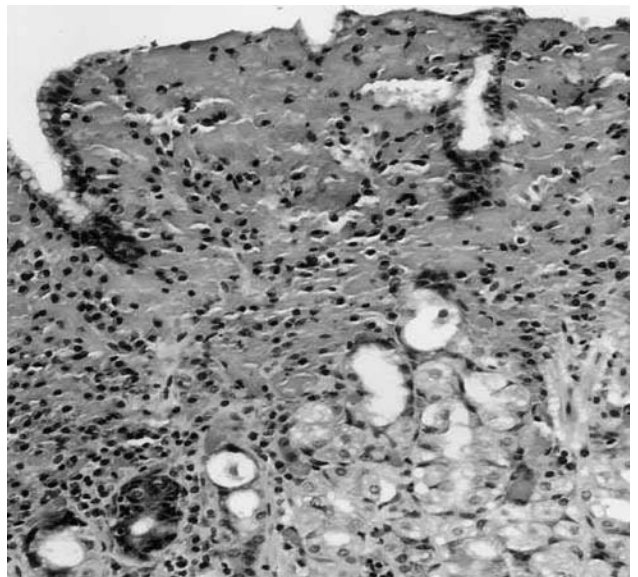
İnfeksiyöz (septik) gastritis: Korozif maddelerin içilmesi, iskemi veya radyasyon sonrası, bakteri yerleşimine bağlı flegmonöz gastritis gelişebilir. X-ray'de mukoza düzeyinde gaz birikimi saptanır. Bazen akut cerrahi abdomen tablosu oluşur, mortalitesi yüksektir. Cerrahi nadiren gerekebilir. Debil ve immünokomprime hastalarda, viral veya fungal gastritis, candida, histoplazmozis, sitomegalovirus veya mukormikozise bağlı, eksüdatif gastritis, özofajitis veya duodenitis gelişebilir.



Resim 11. A. Zollinger-Ellison SENDromu, **B.** Menetrier Hastalığı **C.** Menetrier Hastalığında gastrik rezeksiyon **D.** Menetrier hastalığında histoloji: kistik dilate glandlar, fovealar hiperplazi, minimal gastrit



Resim 12. Gastritis sistika profunda: Mide bezlerinde kistik dilatasyonlar



Resim 13. Alkolik gastropati

KAYNAKLAR

1. Beers M, Berkow R, eds. Gastritis. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed. 1999; 245-50.
2. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Gastritis. Harrison's Principle of Internal Medicine. Companion Handbook. 14th ed. McGraw-Hill; 1998; 1610-6.
3. Feldman: Sleisenger and Fortdran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th ed. 1998; 712-23.
4. C Dixon MF, Genta RM, Yardley JH. 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: 1161-81.
5. Ruge M, Genta RM: Staging and grading of chronic gastritis. Hum Pathol 2005; 36 (3): 228-33.
6. Kaminishi M, Yamaguchi H, Nomura S, et al. Endoscopic classification of chronic gastritis based on a pilot study by the resarch society for gastritis. Digestive Endoscopy 2002; 14; 138-51.
7. Franceschi F, Genta RM, Sepulveda AR. Gastric mucosa: long-term outcome after cure of Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol 2002; 37 Suppl 13: 17-23.
8. Singhal AV, Sepulveda AR. Helicobacter heilmannii gastritis: a case study with review of literature. Am J Surg Pathol 2005; 29 (11): 1537-9.
9. Capella R, C Fiocca, Cornaggia M. Autoimmune gastritis. In: Graham DY, Genta RM, Dixon MF, eds. Gastritis. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams; 1999; 79-96.
10. Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15 (8): 885-91.
11. Gologan A, Graham DY, Sepulveda AR. Molecular markers in Helicobacter pylori-associated gastric carcinogenesis. Clin Lab Med 2005; 25: 1: 197-222.
12. Sipponen P, Harkonen M, Alanko A, et al. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. Clin Lab 2002; 48 (9-10): 505-15.
13. Graham DY. Therapy of Helicobacter pylori: current status and issues. Gastroenterology 2000; 118 (2) Suppl 1: S2-8.
14. Dore MP, Leandro G, Realdi G. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of Helicobacter pylori therapy: a meta-analytical approach. Dig Dis Sci 2000; 45 (1): 68-76.
15. Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, et al: Antimicrobial resistance incidence and risk factors among Helicobacter pylori-infected persons, United States. Emerg Infect Dis 2004; 10 (6): 1088-94.
16. Graham DY, Belson G, Abudayyeh S. Twice daily (mid-day and evening) quadruple therapy for H. pylori infection in the United States. Dig Liver Dis 2004 Jun; 36 (6): 384-7.
17. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (2): 167-80.
18. Leung WK, Kim JJ, Kim JG. Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. Am J Pathol 2000; 156 (2): 537-43.
19. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992 (15); 52 (24): 6735-40.
20. Göral V, Dönmez M, Temiz H, Şit D. Nonülser dispepsi'de Hp sıklığı ve eradikasyon tedavisine yanıt. 2. Hepatogastroenteroloji Kongresi. 25-29 Eylül 2005. Antalya.