

**Bir** ülkede devlet, hükümet, siyaset, üniversiteler, özel sektör, sivil toplum örgütleri, ordu toplumun inancını sömürürse o ülkede bilim de, bilgi de alır başını gider. Bilim dünyayı ve kainatı okumakla, anlamakla meşguldür. Yani bilim dünyevidir. Yukarıdaki söz konusu kurumlar da bilimi izlemelidir. Uhrevi konular kişinin özelinde kalmalıdır. Doğru olan bilimin kararıdır. Bilimin yarattığı aydınlanmanın önemini biz de anlamak zorundayız. Ne yastık, ne koltuk, ne sandık. Doğru olan, güçlü olan bilgidir, bilimdir.

## DÜNYA UYANDI, ARTIK UYANIN, KYOTO BİLDİRGESİ 2015 2015; *Helicobacter pylori*'yi Eradike Ederseniz Hasta Kazanır... Amacımız kongre'yi aydınlatmaktır.

Prof. Dr. Ali ÖZDEN, Türkiye

**E**uropean *Helicobacter Study Group* (EHSG) 1996'dan bu yana *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu ve ilgili hastalıklar konusunda yoğun çalışmaların öncülüğünü yapmaktadır. *H. pylori* 1982'de gündeme gelmesine rağmen bulaş yolları, biyolojisi, fizyopatolojisi, ilgili hastalıklar ve eradikasyonu konusunda hala bilmediğimiz karanlık noktalar mevcuttur. EHSG'nin beyin gücü Malfertheiner, Megraud, O'Morain, Atherton, Axon, Bazzoli, Gensini, Gisbert, Graham, Rokkas, Elomar, Kuipers'in çabaları gerçekten konuyu gündemde tutmaktadır. *H. pylori* konusunda hala çok yapılacak bilimsel işler vardır. 2010'da Florence/İtalya'da yapılan *H. pylori* uzlaşma toplantısında alınan bazı kararları ele alıp gözden geçirmek istiyorum.

### BİRİNCİ BÖLÜM

1. *H. pylori* prevalansının %20'den yüksek olduğu toplumlarda incelenmemiş (uninvestigated) dyspepsianın tedavisinde **test et tedavi et** (test and treat) yaklaşımının uygun bir strateji olduğunu bildirdiler (alarm semptomu olmayan, yaşlı olmayan olgular için). Test için de üre-nefes testi ve gaita antijen testi önerilmiştir.
2. *H. pylori* eradikasyonu fonksiyonel dyspepsili olgularda 12 olgunun birinde semptomlarda uzun süreli iyileşme sağlamaktadır. Fonksiyonel dyspepsili olgularda *H. pylori* eradikasyonu diğer mevcut tedavilerden daha iyidir.
3. *H. pylori* eradikasyonundan sonra mide asit salınımı midedeki enflamasyonun dağılımına bağlı olarak azalır veya artar. Antral predominant, korpus korunmuş, non-atrofik gastritisli olgularda antrumda somatostatin yapımı azaldığı için gastrin artar, bu da aşırı asit salınımına yol açmıştır. Eradikasyondan sonra asit salınımı normalleşir. Bu grupta duodenal ülser, non-ülser dyspepsia sık görülür. Korpus ağırlıklı inflamasyon ve atrofi varsa asit salınımı azdır (benzer hormonal değişikliğe rağmen) bu olgularda eradikasyondan sonra asit salınımında kısmen de olsa bir düzelme olasılığı olabilir.

4. *H. pylori* ve non-steroid antiinflatuvar (NSAİ) ilaçlar-Aspirin bağımsız ülserojenik faktörlerdir. Bu nedenle NSAİ ilaç veya Aspirin kullananlarda *H. pylori* pozitifliği ülser ve komplikasyonların riskini artırır. *H. pylori* eradikasyonu bu riskleri azaltır.

NSAİ ilaç kullanan olgularda *H. pylori* pozitifse önce eradikasyon yapılmalıdır. Eradikasyon NSAİ ilaç veya Aspirin kullananlarda ve kullanmaya devam edeceklerde ülser ve komplikasyon riskini yine de ortadan kaldırmaz, bu durumdan korumak için proton pompası inhibitörü (PPI) verilmelidir.

5. *H. pylori* pozitif olgu uzun süre PPI kullanmak durumunda ise korpus ağırlıklı bir gastritisin gelişme riski vardır. *H. pylori* korpus kolonizasyonunda yoğunluk görülür. Mukozal glandlarda azalma, atrofik gastritise geçişte hızlanma izlenebilir. *H. pylori* eradike edilirse uzun süre PPI kullanan olgularda atrofik gastritise ilerleyiş durdurulabilir, geriletebilir, kansere gidişin ise önlenilebileceğini gösteren veri olmasa da riskin azalacağı beklenmelidir.

6. *H. pylori* eradikasyonunun atrofik gastritis üzerine olan olumlu etkileri tartışmalıdır. Çelişkili bildirimler vardır. İntestinal metaplazinin ise eradikasyon ile gerilemediği genel olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle eradikasyon tedavisinin dönüşü olmayan noktadan önce yapılması önerilir.

7. *H. pylori* eradikasyonu “düşük dereceli marginal zone MALT-lenfoma”da ilk seçenek tedavi olmalıdır.

8. Obezite ve ilişkili hastalıklar, astım, allerji, atopy *H. pylori* eradikasyonundan sonra gelişebilir veya kötüleşebilir. Bu konuda ciddi araştırmalara ihtiyaç vardır.

9. *H. pylori* nin; sebebi belli olmayan Fe eksikliği anemisi, idiyopatik trombositopenik purpura, vitamin B12 yetersizliği ile ilişkili olduğu konusunda veriler vardır. *H. pylori* eradikasyonu ile olumlu sonuç alınmaktadır.

*H. pylori* nin Alzheimer hastalığı ve idiyopatik Parkinson hastalığı ile de ilgili olduğu bildirilmiştir. Thyroxin ve L-dopa biyoyararlığı *H. pylori* eradikasyonundan sonra iyileşmektedir.

10. PPI'ları kullananlarda midede lokal koşullar değişir. *H. pylori* yükü azalır (özellikle antrumda). Bu durum ya da bakterinin coccoid forma dönüşümü neticesi; kültürde, üreaz testinde, histoloji, üre nefes testinde, stool antijen test (gaita antijen testi) te yanlış negatif sonuç elde edilir. Üre nefes testinde %10-40 oranında yanlış negatiflik bildirilmiştir. Bu nedenle PPI alımı testlerden 2 hafta önceden itibaren kesilmelidir. PPI kullanımı seroloji testini etkilememektedir. Serum antikoları, supresyon ve eradikasyondan sonra bile 6-12 ay varlıklarını sürdürürler.

11. Yüksek doz PPI (günde iki kez) üçlü tedavinin etkinliğini artırır.

12. PPI+ Clarithromycin+ Amoxicilline (Metronidazole vs.) üçlü tedavisinde, 7 günlük tedavinin 10-14 güne çıkarılması eradikasyonu daha başarılı kılar (%5 daha fazla). Üçlü tedavi için en uygun sürenin 14 gün olduğu yeni çalışmalar ile ortaya konmuştur.

14. *H. pylori* enfeksiyonu tedavisinde bazı probiyotiklerin tedaviye ilave olarak eklenmesi ilaçlara bağlı yan etkileri azaltmaktadır.

15. *H. pylori* eradikasyon tedavisinden sonra tedavinin başarılı olup olmadığını göstermek için kullanılacak en uygun testler üre nefes testi ve gaita antijen testidir.

Tedavinin bitiminden 4 hafta sonra kontrol testinin yapılması önerilmektedir. EHSG 4 hafta sonra eradikasyonun kontrolünü önerse de en uygunu 6-12 ay sonra kontrol yapmaktır diye düşünüyorum. Klasik tedavilerde ilk bir yıl içinde nüks olasılığı yüksektir.

## İKİNCİ BÖLÜM

1. *H. pylori* mide kanseri için en tutarlı risk faktörüdür. *H. pylori* nin eradikasyonu mide kanseri insidansını düşürecek en umut verici yaklaşımdır. *H. pylori* pozitif olgularda mide kanseri gelişme riski 3-20 kat arasında artma göstermektedir. *H. pylori* eradikasyonu atrofik gastritis ve

intestinal metaplazi gelişmeden yapılmalıdır. Bazı araştırmacılar *H. pylori* eradikasyonunun pepsinojen I serum seviyesinin normal ve atrofik gastritis hafif iken yapılmasını önermektedirler. Erken eradikasyon mide kanserinden korunmanın olmazsa olmazıdır.

2. *H. pylori*'nin doğrudan mutajenik etki gösterdiğini ortaya koyan laboratuvar verileri vardır. Mutajenik etki hayvan çalışmalarında açıkça ortaya konmuştur. Bu; enfeksiyonun süresine ve hayvanın cinsine bağlıdır. *H. pylori* in vivo hayvan modellerinde preneoplastik lezyon ve kanser gelişimine neden olmaktadır.

*H. pylori*'nin en önemli karsinojenik faktörü Cag A bakterisi tarafından konakçının mide epiteline enjekte edilmektedir. Cag A bakteriyel karsinojen gibi durmaktadır. Bu konuda hayvan çalışmalarını doğrulayacak çalışmalar da bildirilmektedir.

3. *H. pylori*'nin virulans faktörlerinin mide kanseri gelişiminde ortaya koyduğu risk: Cag A ve Vac A pozitifliği mide kanseri için önemli risktir. Uzak Doğu Cag A pozitif suşlarının Batı Dünyası suşlarından daha patojen olduğu da bildirilmiştir.
4. Kanser riski genetik faktörler tarafından da etkilenir. Konakçıda cytokine gene polimorfizmi de kanser gelişimi için risktir (IL-1 $\beta$ , TN- $\alpha$ , IL-10, İnterferon  $\gamma$ , IL-8).
5. Mide kanseri gelişiminde *H. pylori* dışı risk faktörü olarak çevresel faktörler; beslenme ve diğer alışkanlıklar, N-nitroso içeren ürünler, sodyum, tuzlu gıdalar, sigara, alkol vs. sayılabilir. Mide kanseri ile sigara arasında güçlü bir ilişki varlığı bildirilmektedir. Aksine ilişki olmadığını bildiren yayınlar da vardır.

NSAİ ilaçların ve Aspirin'in non-kardiya kanseri için risk azaltıcı olduğu bildirilmiştir.

6. Kronik aktif gastritisin olmadığı durumda mide kanseri gelişme riski nadirdir. Gastritisin ciddiyetinin, yaygınlığının yanı sıra atrofi ve intestinal metaplazinin de mide kanseri gelişme riski arasında pozitif bir ilişki vardır.

Mide kanseri multistep ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Kronik gastritisin patogenezi içindeki en önemli faktör *H. pylori*'dir. Tüm mide kanserlerinin de %71-95'inde *H. pylori* en önemli risk faktörüdür.

*H. pylori* pozitif olgularda atrofi ve intestinal metaplazide (risk 5-6 kat), pangastritide (15xrisk) korpus dominant gastritte (34xrisk) mide kanseri gelişme riskinde artış vardır. Nadir de olsa intestinal metaplazi görülmeden de gelişebilir. Diffüz tip gastrik kanser non-metaplastik mukozadan gelişir.

Mide kanserlerinin %1'den azı herediter diffüz mide kanseridir. Otozomal dominant bir durumdur. *H. pylori* ve gastritis ile ilişkili değildir. CDH-1 gene mutasyonu gösteren bu olgularda yaşam boyu mide kanseri gelişme riski erkekler için %40-70, kadınlar için ise %60-80'dir.

7. Atrofik korpus gastritisi hypochlorhydriaya yol açar. Hypochlorhydriada midede *H. pylori* dışı mikroorganizmalar da kolonize olup çoğalırlar ve kanserojen metabolitlerin oluşmasına yol açarlar. Bu bakteriler tükürük orijinli ve fekal tip olabilir. Bu bakterilerin bazıları nitratları nitritlere indirger, böylece luminal nitrit artar. Bakteriler nitritleri kullanarak karsinojenik N-nitrosaminleri ve serbest oksijen radikalleri üretirler. Mide asidi azalmış midede askorbik asit de azalmaktadır. Askorbik asit antioksidandır, karsinojenik N-nitrosaminleri ve serbest oksijen radikallerini yıkarak ortamı temizler. Askorbik asit gastrik mukozada konsantre olur. Sağlıklı midede luminal konsantrasyonu plasmadaki konsantrasyonundan fazladır. *H. pylori* enfeksiyonu lüminal askorbik asit konsantrasyonunu düşürmektedir.

8. *H. pylori* eradikasyonu inflamatuvar yanıtı yıkar, atrofinin ilerlemesini durdurur veya yavaşlatır. Erken evrede geri letme olasılığı da görülebilir.

Preneoplastik bulgular yoksa *H. pylori* eradikasyonundan sonra gastrik inflamasyon normale döner. Aktif inflamatuvar süreç polimorfonükleer infiltrasyon ile karakterizedir. Tedaviden sonra 4 hafta içinde kaybolur, lenfositik infiltrasyon ise bazen bir yıla kadar uzun bir süre devam edebilir. Bazı araştırmacılar atrofi korpusunda reversible olabilir de antrum atrofisinde normale dönüşün olmayacağını bildirmişlerdir. İntestinal metaplazinin geriye dönüşünün olmadığı (irreversibl) genel olarak kabul edilmektedir.

9. *H. pylori* eradikasyonu mide kanseri gelişme riskini azaltır. Birçok ciddi çalışma *H. pylori* eradikasyonu ile mide kanseri gelişmesinin önenebileceğini ortaya koymaktadır.

10. Preneoplastik bulgular oluşmadan yapılacak *H. pylori* eradikasyonu ile mide kanseri riski ciddi şekilde azaltılabilir.

11. Mide kanseri gelişimini önlemek için *H. pylori* eradikasyonu ekonomik ve akılcı bir yaklaşımdır (özellikle mide kanseri görülme riskinin yüksek olduğu toplumlarda). Er-

ken dönemde *H. pylori*'nin eradike edilmesi kanserden korunmak için en iyi yoldur. Reenfeksiyon riskinin aynı suşla değil de başka bir suşla olması olasılığı çok mu çok düşüktür.

**12.** *Helicobacter pylori* eradikasyonunun kanser riskini azaltması yanı sıra eradikasyon ile birlikte mide ülseri, duodenum ülseri gelişme riski de ortadan kalkar. *H. pylori* ile birlikte olan hastalıkların tedavisi ve önleminde eradikasyon şarttır.

NSAİ ve Aspirin'in *H. pylori* pozitiflerde yan etki riskleri yüksektir, eradikasyon ile bu da önlenir. Fonksiyonel dispepsi tedavi edilir, eradikasyon MALToma gelişimini de önler. Demir eksikliği anemisi (refrakter) olgularında tedavide, ITP (İdiyopatik trombositopenik purpura), lenfositik gastritis, morbus menetrier tedavisinde eradikasyon gereklidir.

**13.** *H. pylori* için "tarama yap, tedavi et" yaklaşımı mide kanseri görülme oranının yüksek olduğu bölgeler için doğrudur. Bu yaklaşım Avrupa'da mide kanseri görülme sıklığının yüksek olduğu ülkelerde de en uygun yaklaşımdır.

**14.** Serum pepsinojen I seviyesi (ciddi atrofik gastritis) preneoplastik mukozal değişikliklerin saptanmasına katkıda bulunur.

**15.** Ancak *H. pylori* eradikasyonu tüm olgularda kanser gelişme riskini önlemez, özellikle de prekanseröz bulgular geliştikten sonra riskin azaltılması mümkün olmayabilir.

**16.** Mide kanseri gelişimini önlemek için *H. pylori* eradikasyonu gereken durumlar;

- Ailede birinci derece yakınında mide kanseri tanısı alan kişi varsa ya da mide kanseri tanısı almış olanların birinci derece yakını (kan bağı olacak),
- Mide ca nedeniyle subtotal mide rezeksiyonu yapılanlar,
- Erken mide ca nedeniyle submukozal rezeksiyon geçirenler,
- Ciddi pangastritisi olan, korpus ağırlıklı gastritisi olan, ciddi gastrik atrofi olan hastalar,
- Bir yıldan fazla bir süre mide asit sekresyonu inhibe edilecekse,

- Mide kanseri için çevresel ciddi risk faktörü varsa (aşırı sigara, aşırı toza maruz kalma, kömür, kuvarz, çimento, taş ocağında çalışma),
- *H. pylori* pozitif kişide mide kanseri olma korkusu varsa.

Mide kanseri tanısı alan olguların birinci derece yakınlarında (kan bağı olacak) kanser gelişme riski 2-3 kat yüksektir. CDH-1 gene mutasyonu olanlarda genetik konsültasyon yapıp erken total mide rezeksiyonu yaptırılmalıdır.

**17.** Mide kanseri riskinin yüksek olduğu toplumlarda *H. pylori* için tarama yapıp eradikasyon gerçekleştirilmelidir. Yüksek riskli bölgelerde tarama-tedavi gündeme getirilmelidir. Tarama gastrik atrofinin gelişmediği bir yaşta yapıp tedavi edilmelidir.

**18.** *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinden sonra reenfeksiyon batı dünyasında nadirdir. Gelişmekte olan ülkelerde ise %13 gibi yüksek reenfeksiyon oranlarından bahsedilmektedir. Yeni bir suşla reenfeksiyondan ziyade bu durum ekzaserbasyondan kaynaklanabilir. Bunun önüne geçmek için eradikasyon başarısı %90'nın üzerinde olan tedavi protokolü tercih edilmelidir.

2010 itibarıyla dünya genelinde *H. pylori* prevalansı %7-%87 arasındadır. Avrupa'da ise ortalama *H. pylori* pozitifliği %30'dur.

## ***H. pylori*-GASTRİTİS-DYSPEPSİ İLİŞKİSİ GÜN İŞİĞİNDE**

Gastritis ve dyspepsi terimleri dekadlar boyunca gastroenterolojinin çöp sepeti olmuştur. Hastanın ifade etmekte sıkıntı çektiği semptomlar, hekimin de anlamakta sıkıntı çektiği, tanı koyamadığı epigastrik odaklı yakınmalar için ya gastritis ya da dyspepsi terimi kullanılmamıştır. Gastritis ve dyspepsi yağmur yağarken sığınılacak bir şemsiye olmuştur. Endoskopik tetkiklerde bile değerlendirilemeyen görünümde "gastritis" tanısı koyulup iş bitirilirdi. Endoskopideki erozyon, hiperemi bulguları, hatta histopatolojik olarak konan gastritis tanısı bile klinisyenlerin ilgisini çekmemiştir. İnsanoğlu anlamadığı kavrayamadığı görünüm karşısında hep donuk kalmıştır.

“Gastritis” dyspeptik semptomları tanımlamak için yaygın şekilde kullanılmıştır. Fakat yakınmalar ile endoskopik ve histopatolojik bulgular arasında anlamlı bir ilişki de kurulamamıştır. Çoğu kez de olguların çoğu asemptomatik kalmıştır. Bundan böyle “gastritis” dyspeptik semptomları ifade etmek için kullanılmamalıdır. Gastritis inflamasyonu tanımlamaktadır. Onlarca yıldır histopatolojik incelemelerde gastritisin “Peptik ülser, mide kanseri, pernicious anemia” ile birlikteliği görülmüştür. Fakat bu birlikteliğin altındaki gerçek net bir şekilde aydınlatılamamıştır. 1939’da Rudolf Schindler kronik gastritisin ciddi bir hastalık olduğunu ve mide kanserinin öncüsü olduğunu gündeme getirmiş ise de etyopatogenez bir türlü gün ışığına kavuşturulamamıştır.

- 1939’da Rudolf Schindler kronik gastritisin ciddi bir hastalık olduğunu ve mide kanserinin öncüsü olduğunu gündeme getirmişse de etyopatogenez bir türlü gün ışığına kavuşturulamamıştır.
- Schindler 1947’de süperfisiyel gastritisi tanımlamış ve zamanla kronik gastritise doğru ilerlediğini yayınlamıştır.
- 1972’de Whitehead, Truelove ve Gear ilk kez “The activity of gastritis” tanımını yaptılar. Aktivite mononükleer hücreler yanı sıra lamina propria polimorfonükleer hücrelerin bulunmasıdır. Bu etyolojik ajana karşı konakçı yanıtı kaynaklıdır. Bugün bu ajanın *H. pylori* olduğunu biliyoruz.
- 1973’de Strickland ve Mc Kay atrofik gastritisi Tip A ve Tip B olarak sınıflandırdılar.

Tip A atrofik gastritis; korpusa sınırlı atrofik gastritis, otoimmün orijinli, achlorhydria ve otoimmünitenin serolojik bulguları ile karakterizedir.

Tip B atrofik gastritis; antruma sınırlı atrofik gastritis, otoimmün alt yapı geçmişi olmayan atrofik gastritistir. 1970’li yıllarda “idiyopatik” gastritis olarak kabul edilmişti (1982’de *H. pylori*’nin keşfiyle nedenin *H. pylori* olduğu anlaşıldı).

- 1975’de Glass ve Pitchumoni AB tipi atrofik gastritisi tanımladı.
- 1982’de *H. pylori*’nin keşfiyle kronik gastritisin etyolojik ajanının genellikle *H. pylori* olduğu anlaşıldı. Zaman içinde *H. pylori*’nin gastrik ve duodenal ülserin %80-95’inde etyolojik faktör olduğu saptandı. Yapılan araştırmalar *H. pylori*’ye bağlı kronik gastritisin zaman içinde atrofik gastritis, intestinal metaplazi, displazi, mide kanserine doğru ilerlediği görüldüğünü ortaya koydu. Böylece yeni dönemin kapısı açıldı.
- 1988’de Pelayo Correa; multifokal atrifik gastritis tanımını yaptı.
- 1988’de Wyatt ve Drixon “C tipi gastritis”i tanımladılar. Bu tip ne otoimmüniteye ne de *H. pylori*’ye bağlıdır. C tipi gastritis kimyasal ajanlara veya ilaçlara karşı gelişen bir durumdur.
- 1990’da Sydney’de Dünya Gastroenteroloji Kongresinde gastritisin histopatolojik olarak sınıflandırılması için konuyla ilgili çalışma grubu bir rapor hazırlamıştır. Burada histopatolojik parametrelerden “kronik inflamasyon, aktivite, atrofi, intestinal metaplazi, *H. pylori*”nin raporda yer alması gerektiği bildirilmiştir. Örnekler; “*H. pylori* pangastritis; ciddi aktivite gösteren, antral atrofi ve intestinal metaplazi ile karakterize histopatolojik bulgular vardır.”

“Otoimmün korpus gastritis; ciddi atrofi ile karakterize, intestinal metaplazi yok.”

Etyoloji	Histolojik Sınıflama		
	Topografi		Morfoloji
Etyopatogenez	Akut gastritis		İnflamasyon
	Kronik gastritis		Aktivite
	Özel formlar		Atrofi
	Pangastritis		İntestinal metaplazi
	Antral gastritis		<i>H. pylori</i>
	Korpus gastritis		Non-spesifik
			Spesifik
Ciddiyetin derecesi	Yok	Hafif	Orta
			Ciddi



**“Özel sektör toplumun varlığını sürdürebilmesi için bilimden yana tavrılı olmalıdır. İnsanların inanç sistemlerini sömürmemelidir.”**

“*H. pylori* pangastritis; ciddi aktivite, hafif panatrofi”

“Ciddi atrofi, intestinal metaplazi ile karakterize otoimmün korpus gastritis”

“Reaktif, hafif antral gastritis, inaktif, *H. pylori* yok” şeklinde rapor edilmesi önerilmiştir (1990 Sydney). Patoloji raporunun etyolojik, topografik ve morfolojik bilgileri içermesi gerektiği kabul edilmiştir.

*H. pylori* tüm dünyada kronik gastritisin en sık görülen nedeni olup mukozada progresif hasara yol açmaktadır. Birçok önemli hastalığın da etyopatogenezinde rol oynamaktadır. *H. pylori* duodenal ülser, gastrik ülser, gastrik adenokarsinoma ve “mucosa associated lymphoid tissue” (MALT) lenfomanın gelişiminde rol oynayan ana faktördür. Mevcut “International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems” (ICD-10) 1989’da yayınlandı ve 1990’da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da onaylanmış ve 1994’den bu yana WHO’ya üye tüm ülkeler tarafından kullanılmaktadır. Fakat halen *H. pylori*’ye bağlı gastritise bu sınıflandırmada yer verilmemiştir (bunca ciddi hastalığın etyopatogenezinde yer almasına rağmen). Bu sınıflandırmada etyolojiye göre bir yaklaşım ortaya konmadığı için *H. pylori*’ye bağlı gastritis de gündeme alınmamıştır. 2010’dan bu yana bu konu gündeme alınarak yeni bir sınıflandırma için çalışmalar devam etmektedir.

*H. pylori* gastritis enfeksiyöz bir hastalık olarak sınıflandırılırsa “*H. pylori* gastritis-associated dyspeptik semptomlar” fonksiyonel dispepsinin komponentleri olarak algılanacaktır.

Dyspepsi *H. pylori* pozitifliği ile birlikte olsa da bu günkü sınıflandırmalara göre fonksiyonel dyspepsi şemsiyesi altında yer almıştır.

Gastritis tanısını histopatolojik incelemeyen önce bile endoskopik muayene ile koymak mümkün olmuştur. Endoskopi teknolojisindeki ilerleme endomikroskopik incelemeyi mümkün hale getirmiştir. Aynı zamanda *H. pylori*’yi de non-invaziv (üre-nefes testi, stool antijen testi) yöntemlerle ortaya koymak mümkün olduğundan *H. pylori* pozitif gastritis tanısı da kolaylaşacaktır. *H. pylori* pozitif gastritisin fonksiyonel değil organik bir patoloji olduğu asla unutulmamalıdır.

Japon hükümeti 2013’de sigorta sisteminde yaptığı değişiklikle; endoskopik muayenede ülser ve kanser dışlandıktan sonra *H. pylori* pozitif gastritis için *H. pylori* eradikasyon tedavisinin karşılanmasını kabul etmiştir. Hala bu konuda global bir uzlaşma raporu yoktur. Bu çalışma grubu *H. pylori* gastritisinin gastritis sınıflandırmasında yer almasını ve fonksiyonel dispepsiye yeni bir yaklaşımı gündeme getireceğini düşünerek “Kyoto Global Consensus Report on *H. pylori* Gastritis” raporunu hazırlamışlardır.

Roma III kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi gastro-duodenal orijinli olarak algılanan dispepsi semptomlarından (epigastrik ağrı, epigastrik yanma, postprandial dolgunluk, sıkıntı, rahatsızlık, erken doyma) bir veya daha çoğunun olması; bu semptomları izah edecek organik, sistemik veya metabolik bir rahatsızlığın olmaması esas alınmıştır. Organik olasılıkların ekarte edilmesi için üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopik muayenesinin normal olması yeterli görülmüştür.

Roma III kriterlerine göre üst GİS endoskopisinin konvansiyonel yöntemle normal olması yeterli görülmektedir. Histopatolojik inceleme için biyopsi örneği alınmasına gerek görülmemektedir. Roma III kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi için *H. pylori*’nin ekarte edilmesi zorunluluğu yoktur. Bu nedenle *H. pylori* testine de gerek yoktur. Bazı araştırmacılar ise fonksiyonel dispepside (FD) *H. pylori* görülme sıklığının yüksek olması, *H. pylori* eradikasyonundan sonra bazı olgularda semptomların geçmesi nedeniyle FD tanısı için *H. pylori*’nin ekarte edilmesini ve *H. pylori* pozitif olgularda *H. pylori*’nin eradike edilmesini önermektedirler.

Roma III kriterlerine göre; fonksiyonel dispepsi tanısı için *H. pylori*’nin olup olmadığına bakmaya ve mide mukozasında inflamasyon olup olmadığını ortaya koymak için araştırma yapmaya gerek yoktur. Fonksiyonel dispepside klinik olarak epigastrik bölgede kronik-tekrarlayan yakınmaların olması olmazsa olmazdır.

*H. pylori* enfeksiyonu midede patolojik değişikliklere neden olur. Gelişen kronik aktif gastritis zamanla kronik atrofik gastritis, intestinal metaplazi, atipik hiperplazi, kanser gelişimi gerçekleştirebilir. Bu nedenle *H. pylori* enfeksiyonu ciddiye alınması gereken bir durumdur.

Bazı araştışıcılara göre fonksiyonel dispepsi tanısı için klasik endoskopinin normal olması midede patolojik bir durumun olup olmadığını kesin kez ortaya koymaz. Bu araştışıcılar, biyopsi yapılıp organik bir patolojinin olup olmadığının ortaya konulmasının zorunlu olduğunu bildirmektedirler. Histopatolojik tetkikte nötrofil infiltrasyonunun görülmesi organik bir patolojinin olduğunun kanıtıdır.

Bu nedenle bazı araştışıcılar *H. pylori* pozitif fonksiyonel dispepsinin *H. pylori* negatif dispepsiden farklı bir hastalık olarak ele alınması gerektiğini bildirmektedirler (*H. pylori* pozitif fonksiyonel dispepsi). Fonksiyonel dispepsinin  alt grubu olduğunu; **1)** Epigastrik Ağrı Sendromu (EAS), **2)** Postprandial Distress Sendromu (PDS), **3)** EAS/PDS (Semptomlar eşit oranda) kabul etmenin yararına inanan araştışıcılar vardır.

Epigastrik pain (ağrı) sendromu olgularında *H. pylori* enfeksiyonu ve mukozal aktivite (nötrofil infiltrasyonu) sık görülür. *H. pylori* pozitif kronik gastritis olguları ayrı bir antite olarak ele alınmalı ve eradikasyondan sonra da takip edilmelidir. *H. pylori* negatif olgularda mukozal inflamasyon da yoksa kanser riski yoktur ya da çok mu çok azdır.

Bundan sonraki Roma kriterleri belirlenmesinde ‘‘Fonksiyonel Dispepsi’de *H. pylori* (-)’ olması olmazsa olmaz olarak kabul edilmelidir.

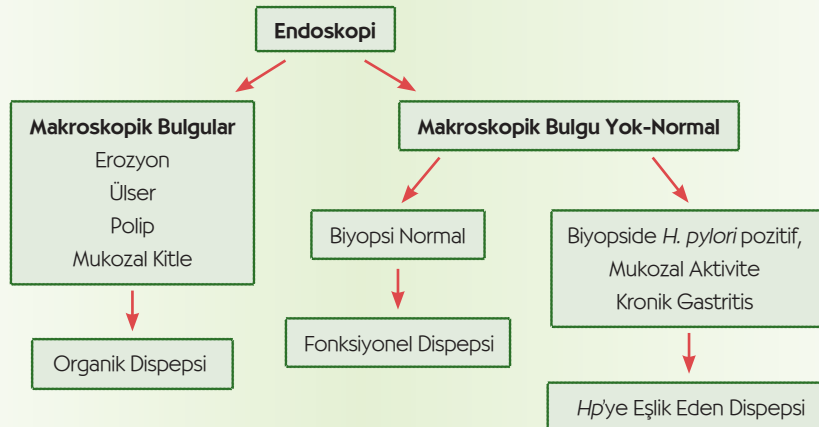
1. Dispeptik yakınmalarla gelen olgularda irritabl barsak sendromu (İBS), gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve biliyer ağrı dışlanmalıdır.
2. Epigastrik ağrı, yanma, postprandial rahatsızlık, erken doyma gibi semptomlar kronik ve tekrarlayıcı karakter göstermelidir.
3. *H. pylori* associated fonksiyonel dyspepsia kavramı.

### ‘‘Kyoto Global Consensus Report on *H. pylori* Gastritis’’

Bu uzlaşma bildirgesinin karanlığı aydınlatmak için bir umut ışığı olduğunu düşünüyorum. Çünkü hala *H. pylori*’nin bulunmaması gerektiği yerde yerleşerek, insan yaşamını tehdit eden birçok hastalığa yol açtığını kabul etmeyen bilim insanlarımız var. Dünyada köşede bucakta mide hastalıklarının asit-pepsine bağlı olarak geliştiği, *H. pylori*’nin olasılıklı tedaviyi geciktirdiği, komplikasyonlara yol açabileceğini savunanlar mevcut. Bilim ise; *H. pylori*’nin patojen bir mikroorganizma olduğunu ve bu mikroorganizmanın kazandığı özelliklerle midede kolonize olabildiğini, bunun sonucu olarak gastritisin geliştiğini, bu zeminde asit-pepsine duyarlı hale gelen gastro-duodenal mukozada ülser, gastritisin kronik sürecinde kronik aktif gastritis → Kronik atrofik gastritis → İntestinal metaplazi → Dysplasia → Mide adenokanser gelişme riski olduğunu ortaya koymuştur.

1982 yılında *H. pylori*’nin gastritise neden olduğu bildirilmesine rağmen hala uluslararası sınıflandırmalarda *H. pylori*’ye bağlı gastritis yer almamıştır. Bu bilime yapılan büyük bir haksızlıktır, sanırım herkes bilim karşısında kendine bir çekidüzen verecektir. Böylece tabular da yıkılacaktır.

1989’daki ICD-10 sınıflandırılmasında gastritis ve duodenitis ilkel bir yaklaşımla ele alınmıştır. Makroskopik ve histomorfolojik kriterler ele alınarak, atrofi bulgular değerlendirilerek sınıflandırma yapılmış, otoimmunitede değerlendirmede göz önünde tutulmuştur. *H. pylori* (*Campylobacter pylori*) ise hiç hesaba katılmamıştır. Oysa 1982’de keşfedilen *H. pylori*’nin kronik gastritisin etyolojik ajanı, peptik ülser, MALToma, mide kanserinin de temel etyolojik ajanı olduğu kabul edilmiş olduğu halde nedense ‘‘ICD’’de hak ettiği yeri alamamıştır. Bu nedenle etyolojik faktörleri ön plana alan yeni bir



*H. pylori* ile birlikte olan fonksiyonel dyspepsia

sınıflandırma çalışması için bilim insanları son birkaç senedir yoğun bir çalışma içindedir.

1990- Gastroenteroloji Dünya Kongresi, Sydney’de; *H. pylori*’nin keşfinin yarattığı devrimin de etkisiyle yapılan “Gastrit sınıflandırması-Sydney”de histopatolojik kriterler (aktivite, kronisite, atrofi, intestinal metaplazi vs.), topografik dağılım ve etyopatogenik bilgilerin yanı sıra mide biyopsisinin patolojik değerlendirme raporuna da yer verilmesi önerilmiştir.

- *H. pylori*’ye bağlı gastritisin hangi aşamada olduğunu değerlendirmek çok önemlidir, bu nedenle detay bilgi edinilmesi gerekir.
  - a. Mide asit salınımı normal mi, yüksek mi (hiper asidite) azalmış mı (hypo asidite), achlorhydria
  - b. Gastritisin ciddiyeti, atrofinin derecesi, metaplazi
  - c. Topografik dağılımı (korpus ağırlıklı, antrum ağırlıklı, pangastritis) belirlenmelidir.
- Gastrik erozyonlar gastritiden ayrı olarak değerlendirilmeli ve izlenmelidir.

Gastrik erozyon yüzeysel mukozal hasardır. Erozyonun çapı 3-5 mm’den azdır. Erozyon muksularis mukozaya penetre olmaz, oldukça yüzeysel doku kaybıyla karakterizedir. *H. pylori*’ye bağlı erozyon görülmesi tuhaf bir bulgu değildir. Bu nedenle ayrı değerlendirilip karar verilmesi gerekir. Mukozal hasara en sıklıkla NSAİ ilaçlar ve Aspirin’in neden olduğu görülmektedir. Bundan başka *H. pylori* eradikasyonundan sonra muhtemelen mide asit salınımının arttığı olgularda (korpus gastritisi) düz, kabarıklık, hemorajik ve kanama odakları görülebileceği unutulmamalıdır. NSAİ ilaçlara bağlı gelişen erozyonlarda ülser gelişme riski olabilir.

- *Helicobacter pylori* gastritisi kişinin hiçbir semptomu, ülseri vs. olmasa da enfeksiyöz bir hastalıktır.

*H. pylori* ile enfekte olan herkeste farklı şiddetle kronik aktif gastritis vardır. Kronik aktif gastritisi olan olguların çoğu asemptomatiktir. Sinsi ve sessiz ilerleyişinin nasıl seyredeceğini önceden söylemek çok zordur. Bu nedenle takip önemlidir.

*H. pylori* enfeksiyonunun eradikasyon tedavisi ile kürü mümkündür. Erken evrede kür ile mide mukozası normale dönebilirse de normale dönmeyen olgularda inflamasyonda gerileme görülür. Dyspeptik semptomlar geçer ya da geriler.

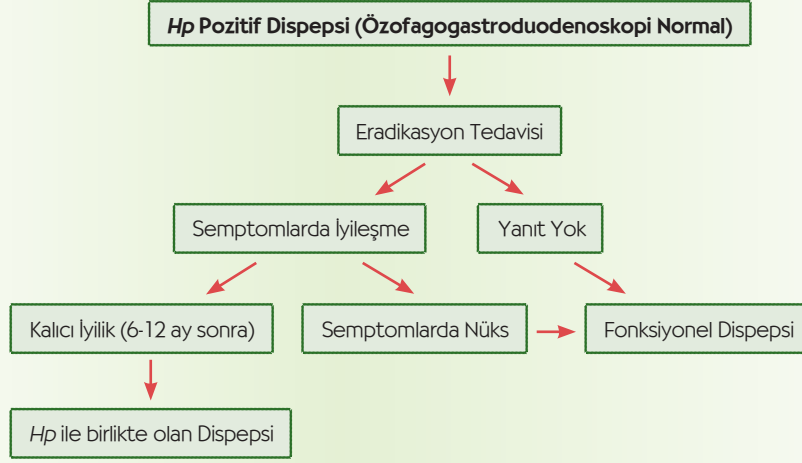
Peptik ülserde genellikle kür sağlanır. Duodenal ülser gelişen olgularda mide kanseri riski pratik olarak yoktur.

*H. pylori* enfeksiyonunun dyspepsiye yol açıp açmadığı konusu artık tartışma dışıdır. Dyspepsi tanısı alan olguların bir kısmında nedenin *H. pylori* olduğu açıkça ortaya konmuştur. Akut iatrojenik veya kişilerin bizzat *H. pylori* kültürünü içerek enfekte olmasıyla akut dyspeptik semptomların oluştuğu bilinmektedir. *H. pylori*’nin kolonizasyonu genellikle kronik aktif gastritis olarak kesinleşir. Olguların çoğunda geçici dyspeptik yakınmalar görülür. Bazı çalışmalar *H. pylori* enfeksiyonu ile tetkik edilmemiş (uninvestigaled) dyspepsi arasında paralel bir ilişki olduğunu ortaya koymuş olsa da tartışmayı sürdüren çalışmalar da vardır. “Number needed to treat” 13-14 bildiren çalışmaları, 8 olarak bildiren çalışmalar izlemiştir. Bu veriler *H. pylori* eradikasyonunun dispepsi tedavisinde mevcut tedavilerden ve plasebodan daha başarılı olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle epigastrik ağrı, yanma ile kendini prezante eden dispepsi olgularında *H. pylori* eradikasyonu başarılı sonuç verir.

Bu konuda yapılacak çalışmalarda değerlendirme 6 ay sonra yapılmalıdır, çünkü *H. pylori* eradikasyonu ile inflamasyonun iyileşmesi için 6 aylık bir sürenin geçmesi gerekmektedir.

- *H. pylori* pozitif dyspepsi (endoskopi normal) de *H. pylori* eradikasyonundan sonra semptomlar kaybolursa bu, dyspepsinin nedeninin *H. pylori* olduğunu gösterir. Ayrıca bu veri *H. pylori* pozitif dyspepsinin ayrı klinik bir antite olduğunu ortaya koyar. Hem de *H. pylori* gastritisi eradikasyon tedavisine yanıt verir ve semptomlar geçerse bu, *H. pylori* gastritisinin organik bir hastalık olduğunu ortaya koyar. Eradikasyon tedavisine rağmen *H. pylori* gastritisli olguda semptomlar devam ediyorsa olgu fonksiyonel dyspepsi olarak kabul edilmelidir. Semptom değerlendirmesi eradikasyon tedavisinden en az 6 ay sonra yapılmalıdır. Eradikasyon tedavisinden sonra dispeptik semptomlar kaybolmazsa olgu fonksiyonel dyspepsi, semptomlar 6-12 ay sonra yok olursa olgu *H. pylori* associated dyspepsi olarak kabul edilir. Semptomlar tekrarlasa fonksiyonel dyspepsi olarak kabul edilmelidir.
- *H. pylori* pozitif dyspeptik bir olguda ilk tedavi yaklaşımı *H. pylori* eradikasyonudur.
- *H. pylori* eradikasyonundan sonra olgunun yakınmaları devam ediyorsa fonksiyonel dyspepsi olarak kabul edilmelidir.





- *H. pylori* ile enfekte dyspeptik olguda başarılı bir eradikasyondan sonra semptomlar geçerse olgu *H. pylori* associated dyspepsia kabul edilmelidir.
- Konvansiyonel endoskopi ile mukozal atrofi ve intestinal metaplazi tanısı konamaz, endoskopik biyopsi alınır, histopatolojik tetkike gönderilir. Biyopsi, antrum, korpus ve incisuradan, hem küçük hem de büyük kurvaturalardan alınmalıdır.
- Kromoendoskopi, yüksek çözünürlüklü magnifiye endoskopi (high-resolution magnification endoscopy), dar band görüntüleme (narrow band imaging) gibi yeni teknoloji ürünleri ile gastrik atrofi ve intestinal metaplazi tanısı konabilir. Bu yeni endoskopi sistemlerini kullanmak için yeterli süre eğitim almak gerekir.
- Mide kanseri riski midedeki atrofının yaygınlığı ve ciddiyeti ile koreledir.
- Premalign lezyonu (atrofik gastritis, intestinal metaplazi) olanlarda kanser gelişme riski 1.000'de 2-6/yıldır.
- Pepsinojen I ve II, I/II oranı, *H. pylori* antikor tayini için yapılan serolojik testler mide kanseri için risk belirlenmesinde kullanılabilir. Pepsinojen değeri normal olanlarda yıllık kansere gidiş riski oldukça düşüktür. Serum pepsinojen seviyesi düşük olanlar da ise yıllık kansere gidiş 1.000'de 3,5-6/yıldır.

*H. pylori*'ye karşı antikor saptanması bazı durumlarda değerlendirmede sıkıntı yaratabilir. Yaygın gastrik atrofide mide koşulları *H. pylori*'nin kolonizasyonunu devam ettirebilmesine uygun olmayacağından hem *H. pylori* negatiftir hem de *H. pylori*'ye karşı antikor saptanamayabilir. Yaygın intestinal metaplazi de *H. pylori* için uygun ortam değildir. *H. pylori*'nin normal mide mukusuna affinitesi vardır. Normal olmayan

koşullarda salgılanan mukusa affinitesi yoktur ve kolonize olmaz.

- *H. pylori* gastritis için arama-tarama atrofik gastritis ve intestinal metaplazi gibi prekanseröz lezyonların gelişmediği bir yaşta yapılmalıdır.

*H. pylori* ile genellikle çocukluk çağında 12 yaşından önce enfekte olunur. *H. pylori* yaşam boyu sürececek olan gastritis ile birlikte dir. Eradikasyon tedavisi yapılmaz ise, son evre yaygın gastrik atrofi ve intestinal metaplazi gelişmese bile *H. pylori* gastritisi yaşam boyu varlığını devam ettirir.

Gastrik kanser gelişme riski atrofi ve intestinal metaplazinin yaygınlığına bağlıdır. *H. pylori* eradikasyonu kanser gelişme riskini azaltır da yapılması gereken bu prekanseröz lezyonlar oluşmadan eradikasyonu gerçekleştirmektir. *H. pylori* eradikasyonu gastritisi durdursa, geriletse ya da ortadan kaldırırsa da kanser gelişme riskini tamamen ortadan kaldıramayabilir. 10 yıl sonra bile kanser gelişebilir. Bu nedenle eradikasyondan sonra da takip gerekir.

- *H. pylori* pozitif herkes eradikasyon tedavisi görmeli mi sorusunun yanıtı "kesin, evet görmelidir". Bu bakteri majör patojen bir ajandır. *H. pylori* kronik progresif mukozal hasara, inflamasyona yol açtığı gibi peptik ülser, MALToma, dispepsiye, mide kanserine, hiperplastik gastrik poliplere, idiyopatik trombositopenik purpuraya, nedeni saptanamayan demir eksikliği anemisi vs. ye yol açmaktadır. *H. pylori* pozitif kişiler enfeksiyonun yayılımı için majör rezervuardır.

*H. pylori* asemptomatik sifiliz, tüberküloz gibi kronik bir enfeksiyona yol açmaktadır. Bu kronik enfeksiyonun sonucunu tahmin edemeyiz, bireye göre farklı sonuçların oluşması olasıdır. *H. pylori* enfeksiyonu diğer kronik enfeksiyonlardan

## “Ne siyasi partiler ne de özel sektör insanı köleleştirmeye, bilime düşman yapmaya kalkışmamalıdır.”

farklılıklar gösterir. Her zaman bir başkasını enfekte edebilir. *H. pylori*'nin risk gruplarına bulaşması daha kolaydır.

*H. pylori* eradikasyonu insanı *H. pylori* ile ilişkili hastalıklardan hem korumakta hem de yaşamı tehdit eden hastalıkların gelişme riskini azaltmaktadır.

- Asemptomatik *H. pylori* ile enfekte kişilerde eradikasyon için en uygun zaman atrofik gastritisin gelişmemiş olduğu dönemdir.

*H. pylori* eradikasyonu her zaman yararlıdır. Özellikle *H. pylori*'nin bulaşındaki ana rezervuarı yani enfekte olan insan sayısını azaltmaktadır. Ayrıca midede mukozal hasarı iyileştirmekte ve *H. pylori* ile ilişkili hastalıkları azaltmakta ya da önlemektedir. *H. pylori* eradikasyonu genç yetişkinlerde yani 20-30 yaş grubunda yapılırsa olası olumsuzluklar ortadan kaldırılabilir.

- *H. pylori* eradikasyonu mide kanseri gelişme riskini azaltır. Risk azaltma derecesi eradikasyonun yapıldığı dönemdeki gastrik atrofinin yaygınlığına ve ciddiyetine bağlıdır.

*H. pylori* mide kanserinin en önemli nedenidir. Non-cardia mide kanserlerinin %89'u *H. pylori*'ye bağlıdır. Bu oran da mide kanserlerinin %78'ini temsil eder. Mide kanserlerinin dörtte üçünün *H. pylori*'ye bağlı olduğu artık kesinlik kazanmıştır. Primer prevention; enfekte olmamak, olunmuşsa da atrofi gelişmeden eradikasyon yapılmasıdır. Sekonder prevention; risk taşıyan olguları izlemek ve intraepitelyal lezyonları yani erken kanseri invaze olmadan ortadan kaldırmaktır.

- *H. pylori* eradikasyonundan sonra kontrol yapılmalıdır. Uygun olmayan tedavilerden sonra başarı oranı düşük olup, nüks oranları da yüksektir. Bu nedenle uygun tedavinin, uygun süre yapılması esastır. Kontrol; tedavinin bitiminden 4 hafta sonra yapılmalıdır. İdeal kontrol 6-12 ay sonra yapılandır. Kontrol testi; üre nefes testi veya stol antijen testi olmalıdır. Gerekirse invaziv yöntemler de kontrol için gündeme getirilebilir.
- *H. pylori* eradikasyonu mide kanseri riskini tamamen ortadan kaldıramayabilir. Atrofik gastritisin yaygın, ciddi olduğu durumlarda endoskopik ve histopatolojik takip gerekir.
- Dispepsi *H. pylori* gastritisine bağlı ise eradikasyonla semptomlar yok olur. Bu durum *H. pylori* gastritisinin organik bir hastalık olduğunu ortaya koyar. Bu nedenle *H. pylori* pozitif dispepsi fonksiyonel dispepsi olarak kabul edilemez.
- “Asya *H. pylori* Çalışma Grubu” da fonksiyonel dispepside *H. pylori*'nin negatif olmasını şart koşmaktadır. Fonksiyonel dispepsi tanısı konmadan *H. pylori*'nin eradike edilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak ülkemizde artık *H. pylori* aranmalı, taranmalı ve eradike edilmelidir. Biz 1986'dan bu yana *H. pylori*'yi patojen kabul ettik ve eradikasyon tedavisi uyguladık. Ayrıca ülke genelinde ulaşabildiğimiz birinci basamak hekimlerine de aynı yaklaşımı göstermesi için elimizden gelen çabayı gösterdik. Bazı çevreler ise 30 yıldır *H. pylori* pozitif dispepsileri eradike etmemekte ısrar etmektedirler.

## Kyoto Uzlaşma Konferansının Gastritis Sınıflandırması için Teklifi

- Otoimmün gastritis
- Enfeksiyöz gastritis
  - *H. pylori* gastritis
  - Diğer bakteriyel gastritisler
- *Helicobacter heilmannii* gastritis
- *Enterococcus* gastritis
- *Mycobacteria* gastritis
- Sekonder sifilitik gastritis
  - Gastrik Flegmon
  - Viral gastritis
- Enteroviral gastritis
- Cytomegalovirus gastritis
  - Fungal gastritis
- Mucormycosis
- Gastrik candidiazis
- Gastrik histoplasmosis
  - Parazitik gastritis
- *Cryptosporidium* gastritis
- Gastrik *Strongyloides stercoralis*
- Gastrik anisakiasis
- Dış nedenlere bağlı gastritis
  - İlaçlara bağlı gastritis
  - Alkolik gastritis
  - Radyasyon gastritisi
  - Kimyasal gastritis
  - Duodenal reflüye bağlı gastritis
- Spesifik nedenlere bağlı gastritis
  - Lenfosilik gastritis
  - Menetrier hastalığı
  - Allerjik gastritis
  - Eozinofilik gastritis
- Diğer hastalıklara bağlı gastritis
  - Sarkoidozise bağlı gastritis
  - Vaskülitise bağlı gastritis
  - Crohn hastalığına bağlı gastritis

## KAYNAKLAR

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/Florence Consensus Report Gut 2012;61:646-64.
2. Wei Z, Ying L, Wen G, Mengnan Z, Yali Z. Rome III criteria can not distinguish patients with chronic gastritis from those functional dyspepsia patients. Helicobacter 2014;19:12-8.
3. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015;64:1-15.
4. Miwa H, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia J Neurogastroenterol Motil 2012;18:150-68.
5. Sipponen P, Price AB. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. J Gastroenterol Hepatol 2011;26 (Suppl 1):31-4.



**MARTIN LUTHER**  
**(1483-1546)**

*İnsan sezgi gücü sayesinde Tanrı ile iletişim kurabilir;  
her ferdin kilisesi kendi yüreğidir,  
kutsal kitap herkes tarafından okunup anlaşılabilir  
ve uygulanabilir.*