

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

**ATROFİK VE NON-ATROFİK KRONİK GASTRİTİ OLAN
OLGULARDA HEMOREOLOJİK PARAMETRELER İLE
OKSİDATİF STRES, GHRELİN VE LEPTİN SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Tuğba AYTEKİN ALKAN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ufuk KUTLUANA

DENİZLİ-2024

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

**ATROFİK VE NON-ATROFİK KRONİK GASTRİTİ OLAN
OLGULARDA HEMOREOLOJİK PARAMETRELER İLE
OKSİDATİF STRES, GHRELİN VE LEPTİN SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Tuğba AYTEKİN ALKAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ufuk KUTLUANA

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 28.06.2022 tarih ve
2022TIPF018 no'lu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2024

ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi yaptığım süre boyunca tüm aşamalarında yoğun temposuna rağmen yanımda olan bilgi, hoşgörü ve desteğiyle yardımcı olan asistanı olmaktan onur duyduğum tez danışmanım Doç. Dr. Ufuk Kutluana 'ya teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma, tez projemin yürütülmesindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Melek Küçükataş, Doç.Dr. Emine Kılıç Toprak, Arş. Gör. Dr. Melek Tunç'a

Plazma viskozitesinin çalışmasında yardımcı olan Akdeniz Üniversitesi Fizyoloji Anabilim dalında görev yapan Uzm. Fzt. Ahmet Yıldırım'a

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 canım annem, babam, eşim ve ablama teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğba AYTEKİN ALKAN

Denizli-2023

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. GASTRİT	5
2.1.1. GASTRİTİN TANIMI.....	5
2.1.2. GASTRİTİN TARİHÇESİ	5
2.1.3.GASTRİTİN DEĞERLENDİRMESİ	6
2.1.4. GASTRİTİN SINIFLANDIRILMASI.....	8
2.1.4.1. Akut gastrit:.....	8
2.1.4.2.Kronik gastrit:	9
2.1.4.2.1. Tip A (Otoimmün) kronik gastrit:.....	9
2.1.4.2.1. Tip B kronik gastrit:	10
2.1.5. GASTRİTİN NADİR GÖRÜLEN DİĞER FORMLARI:.....	10
2.1.5.1. Lenfositik gastrit:.....	10
2.1.5.2. Eozinofilik gastrit:	10
2.1.5.3. Granulomatöz gastrit:	10
2.1.5.4. Radyasyon gastriti:	10
2.2. HELİCOBACTER PYLORİ	11

2.2.1. <i>Helicobacter pylori</i> 'nin Tanımı.....	11
2.2.2. <i>Helicobacter pylori</i> 'nin Epidemiyolojisi	11
2.2.3. <i>Helicobacter pylori</i> 'nin Patofizyolojisi	12
2.2.3.1. <i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonunda bakteriye ait faktörler	12
2.2.3.2. <i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonunda konağa ait faktörler.....	13
2.2.4. <i>Helicobacter pylori</i> 'nin Tanı Yöntemleri.....	13
2.2.5. <i>Helicobacter pylori</i> 'nin Tedavisi.....	13
2.3. ATROFİK GASTRİT (AG).....	16
2.4. HEMOREOLOJİ	18
2.4.1. Hemoreoloji Tanımı.....	18
2.4.1.1. Viskozite	20
2.4.1.2. Hematokrit	21
2.4.1.3. Eritrosit Deformabilitesi.....	22
2.5. SERBEST RADİKAL TANIMI	22
2.6. REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ (ROS)	23
2.6.1. Süperoksit radikalleri (O ₂ ⁻)	24
2.6.2. Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)	24
2.6.3. Hidroksil radikalleri (OH•)	24
2.7. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ VE OKSİDATİF STRES MARKERLARI	25
2.7.1. Tanımı.....	25
2.7.2. Ekzojen antioksidanlar	25
2.7.3. Endojen antioksidanlar	26
2.7.4. Oksidatif Stres Tanımı.....	26
2.8. HIF 1 ALFA	27
2.9. GHRELİN -LEPTİN	28
2.10. KOAGÜLASYON MEKANİZMALARI.....	30
2.10.1. Primer Hemostaz	30
2.10.2. Sekonder Hemostaz.....	30
2.10.3. Koagülasyon Kaskadının Doğal İnhibitörleri	31

2.10.3.1 Antitrombin III.....	31
2.10.3.2. Protein C	32
2.10.3.3. Protein S	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM	35
4.BULGULAR.....	41
5.TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR.....	57
KAYNAKÇA.....	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Gastrik biyopsi haritalama protokolü gösterilmiştir.	6
Şekil 2. <i>H.pylori</i> tedavisinde UptoDate tarafından önerilen tedavi protokolü	14
Şekil 3. İlk seçenек olarak klaritromisin temelli üçlü tedavi alan hastalar için UptoDate tarafından önerilen ikinci seçenек tedaviler	15
Şekil 4. Laminar ve türbülан akımdaki hız profili	18
Şekil 5. Newtonian sıvılar için kayma kuvvetinin kayma hızı ve viskozite ile ilişkisi	19
Şekil 6. Non-Newtonian sıvılar için kayma kuvvetinin kayma hızı ve viskozite ile ilişkisi	19
Şekil 7: Bir Damar Lümeninin Şematik Gösterimi	20
Şekil 8. Kayma Hızı ile Viskozite İlişkisi	21
Şekil 9. Kan Viskozitesi ile Hct Arasındaki İlişki	21
Şekil 10. Oksidatif stres ve hücre içi yapılar üzerine etkileri	27
Şekil 11. Ghrelin 28 aa lik bir peptiddir.	29
Şekil 12. Pıhtılaşma kaskadının şematik gösterimi	31
Şekil 13. Lazerli ektasitometre cihazı	37
Şekil 14. Deformabilite eğrisi (EI-Shear stress).....	38

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Güncelleştirilmiş Sydney Sistemine Göre Gastritlerde Dereceleme Ve Tanımlama.....	7
Tablo 2. Mide kanserine dönüşme riski yüksek olan metaplastik (kronik) atrofik gastritli hastaların belirlenmesine yönelik OLGA evreleme sistemi.....	8
Tablo 3 : Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.....	41
Tablo 4 : Atrofik gastritli ve non-atrofik kronik gastritli hastaların endoskopik biyopsi sonuçları.....	42
Tablo 5: Tüm gruplar arası laboratuvar parametrelerin analizi	43
Tablo 6: Tüm gruplar arası oksidatif stres parametrelerinin analizi.....	45
Tablo 7: Gruplar arasında BMI ile ghrelin, leptin parametrelerinin analizi	46
Tablo 8: Farklı kayma kuvvetlerinde ölçülmüş elongasyon indeksi (EI) değerleri ...	47
Tablo 9: Gruplar Arası Plazma Viskozite ve NLR değerlerinin Ortalama Değerleri.	48
Tablo 10 : Plazma viskozitesinin diğer parametrelerle olan korelasyon analizi.....	48
Tablo 11: Lineer Regresyon Analizi	49

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1. Gruplar arası glukoz değeri	44
Grafik 2. Gruplar arası trigliserid, total kolesterol ve LDL düzeyleri.....	44
Grafik 3. Gruplar arası sedimentasyon değeri	44
Grafik 4. Gruplar arası Protein c, Protein s, Antitrombin3 düzeyleri	45
Grafik 5. Gruplar arası Ghrelin-Leptin düzeyleri.....	46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AT III: Antitrombin III

cagA: Sitotoksinle İlişkili Gen A

cagPAI: cag Patojenite Adası

ÇMAG: Çevresel Metaplastik Atrofik Gastrit

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EI: Elongation Index (Uzama İndeksi)

EImax: Maximum Elongation Index (Maksimum Uzama İndeksi)

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GGT: Gama Glutamil Transferaz

H. pylori: *Helicobacter pylori*

Hct: Hematokrit

Hgb: Hemoglobin

HIF-1: Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

İm : İntestinal metaplazi

LEN: lenfosit,

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Neu: Nötrofil

NSAID: Nonsteroid Antienflamatuar İlaç

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

OMAG: Otoimmün Metaplastik Atrofik Gastrit

OLGA: Operative Link on Gastritis Assessment

OLGIM: Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

Pa : Pascal

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

TAS: Total Antioksidan Status

TOS: Total Oksidan Status

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

WBC: Beyaz kan hücresi

8-OHdG : 8-hidroksideoksiguanozin

ATROFİK VE NON-ATROFİK KRONİK GASTRİTİ OLAN OLGULARDA HEMOREOLOJİK PARAMETRELER İLE OKSİDATİF STRES, GHRELİN VE LEPTİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada atrofik ve non-atrofik kronik gastriti olan olgularda hemoreolojik değişimlerin (eritrosit deformabilitesi, plazma viskozitesi) yanı sıra sistemik oksidatif stres parametreleri, HIF-1 α ve DNA hasar belirteci olan 8-OHdg, vücut kitle indeksi ile atrofik süreçlerin olası metabolik sendromla ilişkisini araştırmak için ghrelinin ve leptinin seviyelerindeki değişikliklerin karşılaştırmalı incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda gastroenteroloji polikliniğine başvuran, endoskopi sonucuyla kronik atrofik gastrit tanısı alan 35 hasta, atrofisi olmayan kronik gastritli 37 hasta ve sağlıklı 35 gönüllü dahil edildi. Hastalardan tam kan sayımı, sedimentasyon, biyokimyasal testlerden açlık kan glukozu, üre, kreatinin, GFR, AST, ALT, GGT, trigliserid, LDL, HDL, kolesterol ölçümlerinden faydalanıldı. Serum kan numunelerinden eritrosit deformabilitesi, plazma viskozitesi, TOS ve TAS ölçümleri, Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Serum 8-OHDG, HIF-1 α , ghrelinin ve leptinin seviyelerine bakıldı.

Bulgular: Atrofik gastritli hasta grubunun plazma viskozitesi sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı yüksek olarak saptandı (p: 0,006). Eritrositlerin ortalama elongation indexleri karşılaştırıldığında 0.30, 0.53, 0.95, 1.69, 3.00, 5.33, 9.49, 16.87, 30.00 Pa kayma kuvvetlerinde ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Kontrol grubu, atrofik gastritli hastalar ve non-atrofik kronik gastritli hastalar arasında hastaların TAS ve OSİ açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0.05). Kontrol grubunda 8-OHdG ve HIF-1 α düzeyi atrofik gastrit ve non-atrofik kronik gastriti olan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (p < 0.05)

Atrofik gastriti olan gruptaki trigliserid, LDL ve total kolesterol değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p:0,0001).

Kontrol grubunun leptin ve ghrelin düzeyleri, atrofik gastrit ve non-atrofik kronik gastriti olan hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ancak kilo ve BMI değerlerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi. Non-atrofik kronik gastritli hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre leptin seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p: 0,006). Tüm gruplar arasında ghrelin seviyeleri karşılaştırıldığında; sağlıklı kontrol grubunun atrofik hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p: 0,014). Non-atrofik kronik gastritli hastaların ghrelin seviyeleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (p: 0,001).

Sonuç: Atrofik gastriti olan hastaların trigliserid, LDL ve total kolesterol değeri kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür. Yüksek kolesterol seviyeleri ateroskleroza, kardiyovasküler komplikasyonlara yol açması sebebiyle bu konunun önemini arttırmaktadır.

H. pylori enfeksiyonu ve gastrit olması düşük ghrelin ve leptin seviyeleriyle ilişkili olduğu, ghrelin düzeylerinin düşük olması vücut kitle indeksini etkileyebileceği çalışmalarda gösterilmiştir.

Çalışmamızda atrofik gastritli hasta grubunun plazma viskozitesi sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. Atrofik gastritin plazma viskozitesini arttırdığı gösterilmiştir. Literatürde atrofik ve non-atrofik kronik gastriti olan hastalarda plazma viskozitesini inceleyen bir çalışmaya rastlanmadık. Bizim çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışma olup gastritin hemoreolojik parametreler üzerine etkisinin incelenmesi sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit Deformabilitesi, Hemoreoloji, Plazma Viskozitesi, Atrofik Gastrit, TOS, TAS, Ghrelin, Leptin

INVESTIGATION OF HEMORHEOLOGICAL PARAMETERS, OXIDATIVE STRESS, GHRELIN AND LEPTIN LEVELS IN CASES WITH ATROPHIC AND NON-ATROPHIC CHRONIC GASTRITIS

ABSTRACT

Aim: In this study, a comparative examination of changes in ghrelin and leptin levels has been aimed to investigate the potential relationship between atrophic processes and metabolic syndrome in cases with atrophic and non-atrophic chronic gastritis. The study aims to explore hemorheological alterations (erythrocyte deformability, plasma viscosity), along with systemic oxidative stress parameters, HIF-1 α , and the DNA damage indicator, 8-OHdg, in individuals with atrophic and non-atrophic chronic gastritis, in conjunction with body mass index.

Materials and Methods: The study included 35 patients diagnosed with chronic atrophic gastritis based on endoscopy results, 37 patients with non-atrophic chronic gastritis, and 35 healthy volunteers from the gastroenterology clinic. Complete blood count, sedimentation, fasting blood glucose, urea, creatinine, GFR, AST, ALT, GGT, triglycerides, LDL, HDL, and cholesterol measurements were obtained from the patients. Erythrocyte deformability, plasma viscosity, TOS and TAS measurements, Oxidative Stress Index (OSI), serum 8-OHDG, HIF-1 α , ghrelin, and leptin levels were assessed from serum samples.

Results: The plasma viscosity of the atrophic gastritis group was statistically significantly higher compared to the healthy control group (p: 0.006). When comparing the average elongation indices of erythrocytes, no statistically significant difference was found between measurements at shear forces of 0.30, 0.53, 0.95, 1.69, 3.00, 5.33, 9.49, 16.87, and 30.00 Pa (p>0.05). There was no significant difference in TAS and OSI among the control group, atrophic gastritis, and non-atrophic chronic gastritis patients (p>0.05). The level of 8-OHDG and HIF-1 α in the control group was significantly higher compared to the group of patients with atrophic gastritis and non-atrophic chronic gastritis (p < 0.05). Triglycerides, LDL, and total cholesterol values in the group with atrophic gastritis were significantly higher than those in the control group (p:0.0001). Leptin and ghrelin levels of the control group were found to be significantly higher compared to the groups with atrophic gastritis and non-atrophic chronic gastritis, but no significant differences were detected in weight and BMI values. Leptin levels of patients with non-atrophic chronic gastritis were significantly lower compared to the healthy control group (p: 0.006). When comparing ghrelin levels among all groups, the control group was significantly higher than the atrophic disease group (p: 0.014). Ghrelin levels in patients with non-atrophic chronic gastritis were significantly lower compared to the healthy control group (p: 0.001).

Conclusion: Patients with atrophic gastritis exhibited significantly higher triglycerides, LDL, and total cholesterol levels compared to the control group.

Elevated cholesterol levels increase the importance of this issue due to their association with atherosclerosis and cardiovascular complications. Studies have indicated a link between *H. pylori* infection, gastritis, and low ghrelin and leptin levels, and decreased ghrelin levels may affect body mass index.

Our study revealed a significant increase in plasma viscosity in the atrophic gastritis group compared to the healthy control group. It has been demonstrated that atrophic gastritis increases plasma viscosity. No studies investigating plasma viscosity in patients with atrophic and non-atrophic chronic gastritis were found in the literature. Our study is the first to explore the impact of gastritis on hemorheological parameters.

Keywords: Erythrocyte Deformability, Hemorheology, Plasma Viscosity, Atrophic Gastritis, TOS, TAS, Ghrelin, Leptin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Atrofik ve Non-Atrofik Kronik Gastriti Olan Olgularda Hemoreolojik Parametreler ile Oksidatif Stres, Ghrelin ve Leptin Seviyelerinin Araştırılması

Atrofik gastrit; kronik inflamatuvar süreçte mide mukozasının incelendiği, özelleşmiş mide mukoza hücrelerinin kaybolduğu parietal hücre ölümü ve gastrik glandüler yapıların kaybı ile karakterize, epitelin metaplastik dönüşüme uğradığı bir süreçtir. [1] Genel olarak mide korpus ve fundusunun tutulduğu, etiyojide otoimmüitenin sorumlu olduğu otoimmün atrofik gastrit ve tüm mide kısımlarının etkilenebildiği çevresel atrofik gastrit olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır.

Atrofik gastrit, kronik inflamasyon ve metaplazi gelişimi dolayısıyla prekanseröz lezyonlardır. Korrea kaskadına göre malignite gelişimi kronik inflamasyon, atrofik gastrit, intestinal metaplazi (İM), düşük dereceli displazi, yüksek dereceli displazi ve adenokarsinom sırasını izlemektedir. [2] Bu nedenle prekanseröz bir lezyon olan atrofik gastritin tanısı, tedavisi ve periyodik kontrolleri klinik açıdan çok önemlidir.

Hemoreoloji, doku perfüzyonunu sağlayan kan akımının davranışını inceleyen bir bilim dalıdır. Hemoreolojik ve hemostatik değişiklikler arteriyel ve venöz trombotik olayların gelişimine yatkınlık oluşturur. [3], [4] Mikrovasküler dolaşım bozukluğu prekanseröz bir lezyon olan atrofik gastritin patolojik sürecinde kritik bir rol oynamaktadır. [5] Kanın akış davranışının, uygun doku perfüzyonunun sürdürülmesinde önemli bir belirleyici olduğu, uzun zamandan beri inceleme konusu olmuş ve yapılan araştırmalarda, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve paraproteinemi gibi çeşitli patolojik durumlarda, hemoreolojik parametrelerin değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir. [6], [7] Kronik inflamasyon, lipid oksidasyonu, endotelial disfonksiyon, üremik toksinler, asidoz, membran-ATPaz disfonksiyonu ve nitrik oksit metabolizmasındaki değişiklikler hemoreolojik değişiklikler için nedensel faktörler olarak belirtilmiştir. [8], [9]

Hemoreolojik incelemelerde kullanılan başlıca parametreler; hematokrit (Hct), tam kan ve plazma viskozitesi, eritrosit deformabilitesi ve eritrosit agregasyonudur.[10], [11] Eritrosit deformabilitesi; eritrositlerin kan akışı sırasında maruz kaldıkları streslere yanıt olarak şekillerini değiştirme yeteneğidir. [12] Kronik

atrofik gastrit ve kronik gastritin seyri esnasında mikrosirkülasyon bozukluğu kan dolaşımında bozulma ve azalma olduğunu gösteren literatürde çalışmalar mevcuttur. [13] Ancak kronik gastritte ve atrofik gastritte hemoreolojik parametrelerdeki değişikliği inceleyen bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır.

Sağlıklı bireylerde, biyolojik sıvılarda belirli miktarlarda oksidan moleküller ortaya çıkabilmektedir. Bu oksidan moleküllerin oluşturduğu zararı önlemek üzere vücut savunma mekanizmalarına sahiptir ve bu durum antioksidan savunma sistemleri olarak bilinmektedir. Oksidatif stres terimi ise, potansiyel olarak hücrel hasarı indükleyebilen hidroksil radikalleri, süperoksit radikalleri, hidrojen peroksit ve singlet oksijen gibi reaktif oksijen türleri (ROS) olarak bilinen serbest radikallerin üretiminde yer alan bir dizi kimyasal reaksiyon olarak bilinmektedir. [14], [15] Oksidatif stres, ROS konsantrasyonlarının fizyolojik seviyesinin üzerine çıkması olarak tanımlanmakta ve bu durum antioksidan savunma mekanizmalarında artma veya azalma yönünde değişikliklere neden olmaktadır. Oksidatif stresin değerlendirilmesinde güvenilir ve kolay tekrarlanabilir bir yöntem olarak kandaki total antioksidan status (TAS) ve total oksidan status (TOS) düzeylerinin ölçümü oldukça yaygın kullanılmaktadır. [16]

Potansiyel olarak hücrel hasara yol açan durum oksidan-antioksidan hemostazının bozulması olarak tanımlanmaktadır. ROS, DNA'daki guanin bazlarına kolayca saldırır ve sitozin yerine timidine bağlanabilen 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) oluşturur, buna göre 8-OHdG seviyesi, oksidatif stres sonucu oluşan bir biyolojik belirteç olarak kabul edilir. Bu nedenle 8-OHdG ölçümü, oksidatif DNA hasarını belirlemede kullanılmaktadır. [17] *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ve mide kanserinde daha yüksek 8-OHdG seviyeleri kaydedilmiştir. [18] Ancak kronik gastritte ve atrofik gastritte 8-OHdG seviyelerindeki değişikliği inceleyen bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır.

H. pylori 'nin insan mide epitel hücrelerinde reaktif oksijen türüne bağlı bir mekanizma yoluyla HIF-1'i indüklediğini gösterilmiştir. Oksijen homeostazında kritik rol oynayan hipoksiyle indüklenen faktör-1 (HIF-1); anjiyogenezis, eritropoezis, demir ve glukoz metabolizması gibi metabolik süreçlerin ve hipoksiye adaptasyon cevabının gelişiminde görevi olan transkripsiyonel bir regülatördür.

HIF-1 heterodimerik bir proteindir. Oksijen regülasyonunda rol alan HIF-1 α (homologları HIF-2 α ve HIF-3 α) ve nükleusta bulunan HIF-1 α alt ünitelerinden oluşmaktadır. HIF-1 alfanın etki ettiği mekanizmalar, çok sayıda genin transkripsiyonunun düzenlenmesi, hücrelerin diferansiyasyonu, vaskülarizasyon, otokrin büyüme faktörü üretimi, proliferasyon, invazyon ve metastaz, metabolik yeniden programlanma, tümör büyümesinin artması olarak sıralanabilir. Sistemik hipoksiye karşı klasik fizyolojik cevap kırmızı kan hücresi üretimindeki artıştır. Hipoksi ile indüklenebilir faktörler (HIF), oksijen duyarlılık mekanizmasını ve hipoksik hücre metabolizmasını düzenlemektedirler. Hipoksik koşullarda, hidroksillenemeyen HIF-1 α alt ünitesi stabil hale gelir ve cAMP, protein/p300 gibi koaktivatörler ile etkileşerek nükleusa geçer. HIF-1 α alt ünitesi ile birleşerek hipoksiye cevap genlerinin ekspresyonunu düzenlemeyi sağlar. HIF-1'in aşırı ekspresyonu çeşitli kanser olgularında saptanmıştır. Bu durum HIF-1'in hedeflenmesinin kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım olabileceği düşünülmüştür.[19]

HIF-1, normal gastrik biyopsilerde eksprese edilmemesine rağmen insan *H.pylori* ile ilişkili gastrit biyopsilerinin makrofajlarında bol miktarda eksprese edilmiştir. HIF-1 boyaması, *H.pylori* + biyopsilerinde, orta derecede hafif gastritten daha yüksek ekspresyon ile arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. HIF-1 ekspresyonu bu nedenle gastritin ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir. Kronik inflamatuvar durumlarda, HIF-1 sinyali arttığı gösterilmiştir. Bu paradigma göz önüne alındığında, geniş bir yelpazedeki kronik inflamatuvar hastalık durumlarının tedavisi için HIF-1 sinyallesinin inhibisyonuna yönelik terapötikler düşünülmüştür. [20]

H.pylori enfeksiyonunun neden olduğu atrofik gastritte bozulmuş gastrik ghrelin üretiminin plazma ghrelin konsantrasyonundaki azalmadan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ghrelin mideden salgılanır ve yeme davranışının koordinasyonunda rol oynar, yağ depolanmasını ve kilo kontrolünü sağlar. Dolaşımdaki ghrelinin çoğunluğu mide mukozasında üretilir. Gastrik atrofinin ilerlemesi ile plazma ghrelin konsantrasyonu azalır. *H.pylori* ile enfekte hastaların mide mukoza dokularında ghrelin immün reaktivitesindeki değişiklikleri araştıran çalışmalar mevcuttur.

Yapılan çalışmalar *H.pylori* enfeksiyonunun ghrelin ekspresyonunu etkilediğini göstermiştir. *H.pylori* eradikasyonundan sonra mide dokusundan salınan ghrelin konsantrasyonu önemli ölçüde arttığı görülmüştür. *H.pylori* eradikasyonundan

sonra gastrik ghrelin üretimindeki artışı, plazma ghrelin konsantrasyonunu yükselterek vücut ağırlığı artışına yol açabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. [21], [22][23]

Leptin başlıca adipoz dokuda sentezlenmekle birlikte iskelet kası, plasenta, gastrik epitel, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılanmaktadır. Esas salınım yeri beyaz yağ dokusu olmakla birlikte az miktarda esmer yağ dokusundan da salgılanır. Hipotalamus düzeyinde etki ederek iştahı azaltmaktadır. İştah kaybına yol açan midenin kronik inflamasyonu ve leptin, ghrelin gibi nöroendokrin hormonların düzensizliği olası nedenleridir. Leptin, bu nedenle akut ve kronik inflamasyonla ilişkili anoreksiyanın bir aracısı olabilir. *H.pylori* enfeksiyonunun neden olduğu gastrik inflamasyon, gastrik leptin ekspresyonunu artırır. *H.pylori* eradikasyonu BMI eşlik eden bir artış ile, gastrik leptin ekspresyonu azalır ve sonra kilo alımında rol oynayabilir. Gastrik fundik mukozada leptinin varlığına dair kanıtlar, tokluğun düzenleyici mekanizmasının araştırılmasında yeni yollar açabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. [24], [25]

Tüm bu bilinenler ışığında; hemoreolojik parametreler, yanı sıra sistemik oksidatif stres parametreleri, HIF-1 α ve DNA hasar belirteci olan 8-OHdg ve vücut kitle indeksi ile kronik inflamasyonla seyreden atrofik süreçlerin olası metabolik sendromla ilişkisini araştırmak için ghrelin ve leptin seviyelerindeki değişikliklerin atrofik ve non-atrofik kronik gastriti olan hastalarda karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği ve bu parametrelerin birbirleriyle ilişkilerini inceleyen bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Bu nedenle literatürdeki bu açığı kapatmak üzere çalışmamızı planladık. Elde edilecek veriler ile gastrit hastalığının patogenezi ve tedavisi ile ilgili bilimsel katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. GASTRİT

2.1.1. GASTRİTİN TANIMI

Gastrit, konağın immün cevabına ve etyolojisine bağlı olarak değişik derecelerde meydana gelebilen mide mukozasının inflamasyonudur.[26] Bazen endoskopi işlemi sırasında mukozadaki ödem ve eritem ile tanınabilse de, gastrit tanısını kesin olarak koyabilmek için patolojik kanıt gerekir.[27], [28]

Gastritin sebebi genellikle enfeksiyona sebep olan patojenler olmakla birlikte; ilaçlar, alerji, otoimmünite, aşırı duyarlılık reaksiyonları da olabilir ve bazı durumlarda sebebi belirlenemeyebilir.

2.1.2. GASTRİTİN TARİHÇESİ

Gastrit tanımının gündeme gelmesi, 1800'lü yıllarda otopsi yapılırken midedeki değişimlerin incelenmesiyle başladı.[26]

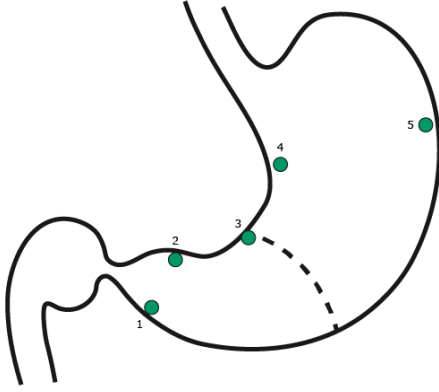
Akut ve kronik gastrit olarak ise ilk kez Schindler'in çalışmasıyla ayrıldı, kronik gastrit de yüzeysel ve atrofik olarak gruplandırıldı.[29] İlerleyen araştırmalar doğrultusunda 1990'da Avustralya Sydney'de Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde Sydney klasifikasyonu ile gastrit ilk kez derecelendirildi. 1994'te Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin Houston şehrinde düzenlenen *Helicobacter pylori* Kongresi'nde Sydney klasifikasyonunun genel prensipleri korunarak histopatolojik görüntülerin evrensel yorumlanabilmesi için görsel-analog skala oluşturuldu.[30]

Ancak bu sistemin atrofiyi tanımlamada yetersiz kaldığı görülünce 2002 yılında Sydney sınıflamasını yapan ekip tarafından nonmetaplastik ve metaplastik atrofi terimleri eklenerek güncelleme yapıldı.[26], [31]

Yine de tüm bu çalışmaların mide kanseri gelişme riskini öngörmeye yetersiz olması üzerine, OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) ve OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment) sınıflamaları gündeme geldi. Böylece mide kanseri için risk belirlemesi, prekanseröz lezyonların daha yakından takip edilerek erken tanı amaçlanmış oldu.[32]

2.1.3.GASTRİTİN DEĞERLENDİRMESİ

Gastrit tanımı, sınıflaması ve evrelemesi için hem korpus hem de antrumdan çoklu biyopsiler alınmalıdır (şekil 1). Optimal değerlendirme için, beş biyopsi bölgesinden bir ila iki biyopsi alınır. (antrumun büyük ve küçük kurvaturu, korpusun büyük ve küçük kurvaturu ve incisura angularis). Bu yaklaşım, güncellenmiş Sidney Sınıflandırmasında onaylanmıştır. [33]



Şekil 1 'de Gastrik biyopsi haritalama protokolü gösterilmiştir.

(Bu şekil UptoDate den alınmıştır.)

Mide biyopsileri aşağıdaki yerlerden alınmalıdır:

- (1) Antrum, büyük kurvatür, pilorun 3 ila 5 cm'si içinde
- (2) Antrum, küçük kurvatür, pilorun 3 ila 5 cm'si içinde
- (3) Incisura angularis
- (4) Corpus, daha az eğrilik
- (5) Corpus, daha büyük eğrilik

Erken başlangıçlı mide kanserli hastaların (<45 yaş) birinci derece akrabalarında mide antrum ve korpustan en az dört biyopsi ile endoskopik değerlendirme önerilmektedir. Bu hasta alt grubundaki premalign lezyonların skorlanması ve evrelendirilmesi için yeterli örnekleme ile çoklu biyopsiler gereklidir.

Sydney klasifikasyonuna göre gastritler topografik, morfolojik ve etiyolojik bilgilerin bir şema halinde ele alınır. Bu durum, klinik tanının daha verimli ve kullanışlı olmasını sağlamaktadır.

Gastrit etiyolojinin belirlenmesinde *H. pylori* varlığının gösterilmesi gibi patolojik inceleme önemli olsa da, antikor varlığı, kimyasal iritanlara maruziyet gibi klinik bilgiler ile mutlaka desteklenmesi gerekmektedir.

Topografik olarak corpusun en çok etkilendiği bölge corpus gastriti, antrumun daha çok etkilendiği bölge antral gastrit olarak ayrılırken; antrum ve corpusun beraber etkilendiği zaman pangastrit olarak nitelendirilir. [34]

Sydney klasifikasyonunun morfolojik olarak önemli özelliği gastrik mukozada oluşan değişikliklerin beş ana histolojik özellik (inflamasyon, nötrofil aktivitesi, glandüler atrofi, intestinal metaplazi ve *H. pylori*) şeklinde derecelendirilmesidir.

Gastrik pit, yüzey epiteli ve lamina propriadaki nötrofil yoğunluğuna göre nötrofil aktivitesi derecelendirilir, inflamasyon ise; lamina propriadaki lenfosit ve plazma hücrelerine göre derecelendirilir. Atrofi; midenin iç yüzünü döşeyen mukoza tabakasındaki epitel hücrelerinin ve salgı bezlerinin kaybı sonucu oluşan kronik inflamasyondur. Atrofik gastritli midelerde mide mukozasında intestinal dokular oluşmaya başlamasına intestinal metaplazi denir.

Helicobacter pylori aktivitesi değerlendirilecek hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilebilen gastrit ayrımı yapılabilir. *H. pylori* yoksa 0, mukozanın 1/3 ünden daha azına yayılmışsa 1, 1/3-2/3 arasında yayılım varsa 2, gastrik mukozanın 2-3 ünden daha fazlasına yayılım varsa 3 olarak derecelendirme yapılır.[30], [35]

Tablo 1. GÜNCELLEŞTİRİLMİŞ SYDNEY SİSTEMİNE GÖRE GASTRİTLERDE DERECELEME VE TANIMLAMA				
Histolojik özellik	Tanımlama	Derece		
		Hafif	Orta	Belirgin
Kronik inflamasyon	Lenfosit ve plazma hücrelerinin lamina propriadaki yoğunluğu	+	++	+++
Nötrofil aktivitesi	Lamina propria veya yüzey epiteline nötrofil infiltrasyonu	<1/3	1/3-2/3	>2/3
Glandüler atrofi	Antrum ve korpus glandlarında kayıp	+	++	+++
İntestinal metaplazi	Mukoza epitelinde intestinal metaplazi	<1/3	1/3-2/3	>2/3
<i>Helicobacter pylori</i>	Epitelde <i>H. pylori</i> yoğunluğu	+	++	+++

Kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazisi olan hastalarda kanser riskinin öngörülmesi amaçlı kullanılan Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) skorlama sisteminde önemli iki unsur atrofinin derecesi ve midenin hangi bölümüne

ait olduğudur. Atrofi dört skorla derecelendirilir; atrofi olmaması skor 0, %30 oranında atrofi olması skor 1, %31- 60 oranları arasında atrofi olması skor 2, %60 ‘ından daha fazlasında atrofi olması ise skor 3 olarak belirtilir. Evre 3 ve 4 mide kanseri gelişimi için yüksek risklidir.[36]

Atrofi skoru		Korpus			
		Atrofi yok (skor 0)	Hafif atrofi (skor 1)	Orta atrofi (skor2)	Şiddetli atrofi (skor3)
A n t r u m	Atrofi yok (skor 0)	EVRE 0	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 2
	Hafif atrofi (skor 1)	EVRE 1	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3
	Orta atrofi (skor2)	EVRE 2	EVRE 2	EVRE 3	EVRE 4
	Şiddetli atrofi (skor3)	EVRE 3	EVRE 3	EVRE 4	EVRE 4

Tablo 2. Mide kanserine dönüşme riski yüksek olan metaplastik (kronik) atrofik gastritli hastaların belirlenmesine yönelik OLGA evreleme sistemi

2.1.4. GASTRİTİN SINIFLANDIRILMASI

Gastrit; mide duvarının mukozadan serozaya kadar olan inflamasyon reaksiyonu olarak bilinmektedir. Gastrit, zaman süreci (akut ve kronik), önerilen patofizyoloji ve histolojik özellikler ve etiyolojiye göre sınıflandırılmıştır. Akut ve kronik olmak üzere iki büyük grupta incelenmektedir. Gastritteki iltihabi infiltrasyon nötrofilikse akut, mononükleer hücre içeriyorsa (başlıca lenfosit, plazma hücreleri ve makrofaj) kronik gastrit olarak tanımlanır.[37], [38]

2.1.4.1. Akut gastrit:

Akut gastrit genelde asemptomatiktir. Semptom olduğunda kendini bulantı kusma, dispepsi, epigastrik semptomlarla gösterir. Akut gastrit ilaçlar, alkol, bakteriyel (*H. pylori*), viral fungal enfeksiyonlar, stres, direkt travma gibi faktörlere bağlı oluşabilir. Mide asit salgısında ve mukozal kanlanmada azalma, bikarbonat yapımında azalma mide mukoza epitelinde hasar yaparak akut gastrit oluşumuna

neden olabilir. Özellikle NSAID'lar (aspirin, ibuprofen, naproksen) türevi ilaçlar ve alkol mide mukoza epitelinde direkt iritan maddeler olup, akut gastrit oluşumuna neden olurlar.

Gastrit tanısında; gastriti yapan temel patolojiye bağlıdır. Radyolojik bulgu olarak; pililerde kalınlaşma, inflamatuvar nodüler, mukozal kabalaşma ve erozyonlar görülebilir. Endoskopisinde ise mukoza frajil, kanamalı, ödem erozyon görülebilir.

Histolojik bulgularında ise; akut gastritin hafif formlarında, L. propriada ödem, interfoveolar alanda az hiperemi vardır, yüzey epitel intaktır, dağılmış nötrofiller mukozal epitel hücreler içinde olabilir. Akut eroziv/ hemorajik gastritte, mukozada hasar, erozyon ve hemoraji vardır, lezyon yoğun akut inflamatuvar infiltrat ve fibrin birikimi ile beraberdir.[39]

Endoskopinde submukozal peteşiler ile birlikte olan yüzeysel erozyon saptanmasına akut eroziv gastrit; yaygın kanama odakları görülmesi akut hemorajik gastrit olarak tanımlanır.

Akut stres gastriti ise; özellikle yaşlılarda görülen, şiddetli yanık, travma, sepsis, şok, multiorgan disfonksiyonu sonucu meydana gelen mukozal bariyerde azalma sonucu oluşur. Mukozanın hipoperfüzyonu sonucu artmış asit sekresyonu mukozal inflamasyona ve ülserasyona neden olur. [39]

2.1.4.2.Kronik gastrit:

Genelde antrumun tutulduğu, G hücrelerinde kayıp ve gastrik sekresyonda azalma ve pepsin ve intrinsek faktör kaybı ile giden mide mukozasının kronik inflamasyonudur. Atrofi veya metaplazi ile birlikte dir.[39]

2.1.4.2.1. Tip A (Otoimmün) kronik gastrit:

Genelde korpus ve fundus tutulumu ile ön planda olan, serumda anti-parietal ve anti-intrinsek faktör antikolları saptanabilen pernisiyöz anemi ile karakterize tablodur. Otoimmünite sebebiyle, hastada diabetes mellitus, Addison, tiroidit gibi bazı hastalıklara yatkınlık oluşabilir. Bu yüzden otoimmün gastrit olarak adlandırılır.

2.1.4.2.1. Tip B kronik gastrit:

Tip A kronik gastritten daha sık görülen, yaş arttıkça görülme olasılığı artan gastrit tipidir. En sık sebebi *H.pylori*'dir. Bakterinin eradikasyon tedavisi sonrası histoloji düzelir. Sırasıyla non-atrofik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve kansere doğru ilerleyebilir. [27]

2.1.5. GASTRİTİN NADİR GÖRÜLEN DİĞER FORMLARI:

2.1.5.1. Lenfositik gastrit:

Kronik gastritlerin %1,5-4'ünü oluşturur. [30] Histolojik olarak lenfositlerle yüzey epitelinin yoğun infiltrasyonu vardır. Biyopside her 100 epitel hücrelerine karşılık 20'den daha fazla lenfosit görülmesiyle tanı alır. Çölyak hastalığındakine benzer bir infiltrasyon söz konusudur. Genellikle çölyak hastalığı ile ilişkili olmakla birlikte, daha az olarak da crohn, gastrik lenfoma, özofagus karsinomu ile ilişkilidir. [39]

2.1.5.2. Eozinofilik gastrit:

Midenin herhangi bir tabakasının eozinofililerle infiltrasyonu ile karakterize gastrit tipidir. Sıklıkla periferik kanda eozinofili vardır. Endoskopisinde belirgin pili kalınlaşması ve sıklıkla antral tutulum söz konusudur. Antral pililer belirginse mide çıkışında darlıklara sebep olabilir.

2.1.5.3. Granulomatöz gastrit:

Sistemik granulomatöz hastalıklara eşlik edebilir, granulomatöz infiltrasyondan ülserasyon ve striktür oluşumuna kadar değişen bulgular olabilir. Histoplazmozis, candidiazis, sifiliz, tüberküloz gibi nadir saptanan enfeksiyonlarda granulomatöz gastrite sebep olabilir.

2.1.5.4. Radyasyon gastriti:

1500 R'a kadar küçük dozdaki radyasyon geri dönüşümlü mukozal hasar yaparken; yüksek dozdaki radyasyona maruziyet ülserasyon ve atrofi ile karakterize geri dönüşümsüz hasara sebep olur. Yüksek doz radyasyon, fundustaki bezlerde atrofi, kalıcı mukozal hasar, erozyon, kapiller hemorajiye sebep olur, mukozal iskemi ve sekonder ülser gelişir. [39]

2.2. HELICOBACTER PYLORİ

2.2.1. Helicobacter pylori'nin Tanımı

H.pylori spiral, gram negatif, kronik atrofik gastrit, peptik e gastrik ülser, lenfoma gibi birçok gastrik hastalığın patogenezinde etken olarak görülen bir bakteridir.

1983 yılında Warren ve Marshall'ın klinik çalışmalarından *H.pylori* 'yi ilk kez izole etmeleri sonucu mikrobiyolojide ve gastroentereolojide büyük bir devrim yarattı. Bu bakteri *Campylobacter jejuni*'ye benzerliği sebebiyle ilk başlarda *campylobacter* olarak anıldı. 1983'de başarılı olarak kültürünün yapılmasından sonra *campylobacter pylori* olarak adlandırıldı.[40] *Campylobacter pylori*, *Campylobacter*'e benzese de, flagella morfolojisi, yağ asidi komponenti, 16S rRNA (ribozomal ribonükleik asit) yapısı ile farklılık göstermekteydi. Bu nedenle 1989'da yeni bir bakteri türü, yani *H.pylori* olarak isimlendirildi.[41] Marshall ve Warren, *H.pylori* bakterisinin ve bu bakterinin gastrit ve peptik ülser hastalığındaki rolünün keşfi sayesinde 2005 senesinde Nobel Tıp Ödülü kazandı.[42]

2.2.2. Helicobacter pylori'nin Epidemiyolojisi

H.pylori nüfusunun yaklaşık yarısını ilgilendiren oldukça yaygın görülen enfeksiyondur ve prevalansı tüm dünyada değişmektedir. *H.pylori* enfeksiyonuna yakalanma riski büyük ölçüde bölgedeki sosyoekonomik durum ve genel yaşam standartlarına bağlıdır. Sosyoekonomik yönden geri kalmış, hijyen koşulları iyi olmayan ülkelerde yüksek oranda bulunmaktadır.

Erişkinlerdeki *H.pylori* prevalansı gelişmekte olan ülkelerde %70-90 iken, gelişmiş ülkelerde bu oran %25-50 oranında saptanmıştır. Bu fark çevresel ve hijyenik faktörlerden kaynaklanmaktadır. [43]

H.pylori 'nin geçişi, oral-oral veya fekal-oral yolla olur. Yüksek kolonizasyonu kolaylaştıran faktörler arasında, düşük sosyoekonomik düzey ve eğitim seviyesine sahip olmak, gelişmekte olan bir ülkede ikamet etmek, kalabalık bir evde yaşamak, sağlıksız yaşam koşulları, temiz olmayan beslenme tarzı, enfekte bireylerin gastrik bileşenlerine maruz kalmak sayılabilir.

2.2.3. *Helicobacter pylori*'nin Patofizyolojisi

H. pylori 'nin neden olduğu kronik inflamasyon sonucu mide asit salgısı bozulur ve kronik gastrite yol açar. Bazı vakalarda gastrik sekresyonun değişmesi ile doku hasarı sonucu peptik ülser görülürken, diğer vakalarda gastrit atrofiye, intestinal metaplaziye, lenfomaya ve mide kanserine ilerleyebilir.

H. pylori enfeksiyonunun patofizyolojisi konağın ve bakterinin arasındaki karmaşık bir etkileşim olarak görülmelidir. [44], [45]

2.2.3.1. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda bakteriye ait faktörler

Helicobacter pylori mukus tabakasına girişı, epitele tutunmasını, immün sistemden kaçmayı ve böylelikle kronik enfeksiyona sebep olan birçok özelliğe sahiptir. *H.pylori*'nin mukus tabakasına girmesi ve kolonize olmasında gerekli en önemli faktörler üreaz aktivitesi ve hareket özelliğidir. Üreaz enzimi üreyi karbondioksit ve amonyağa hidrolize eder. Bu da, bakteriyi midenin asidik pH'ından korur. Bakteriyel fosfolipaz enzimi mide mukozal bariyerindeki fosfolipit yapısını değiştirerek mukozanın yüzey gerilimini, hidrofobikliğini değiştirebilir. *H. pylori* diğer bakterilerin çoğundan daha fazla katalaz enzimi üretir. Bir antioksidan olan bu enzim, organizmayı aktive edilmiş nütrofiller tarafından serbest bırakılan toksik oksijen metabolitlerinden koruyabilir ve iltihaplı ve hasar görmüş mide mukozasında hayatta kalmasına ve çoğalmasına izin verebilir. [46], [47]

H. pylori, epitel hücresine hücre yüzeyinde bulunan adezin proteinleri sayesinde tutunur. Bu adezin proteinlerinden en çok bilineni BabA dış membran proteinidir. Diğer dış membran proteinleri ise SabA, OipA, AlpA/B dir. [40]

H.pylori suşlarının çoğunun genomunda cag-PAI (cytotoxin associated gene-pathogenicity island) adı verilen bir bölge bulunur. Bu gen adası virulans ve adaptasyonla ilgili proteinleri ve tip4 sekresyon sisteminde rol oynayan proteinleri kodlar. Cag-PAI, CagA'yı (cytotoxin associated gene A) kodlar. CagA bir kez hücre içine girdiğinde, hücre gelişimi ve sitokin üretimi için önemli olan çeşitli hücreyel olaylar olur. Yapılan birçok araştırmada, genomunda cag-PAI bölgesine sahip olan suşların, sahip olmayanlara göre; peptik ülser hastalığı, premalign mide lezyonları ve mide kanseri için daha yüksek riskli olduğunu göstermiştir. [40] [48]

2.2.3.2. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda konağa ait faktörler

H.pylori enfeksiyonlarının patogenezinde hastaya ait yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık, eğitim durumu, sigara kullanımı gibi faktörler önemli rol oynamaktadır. [49] *H.pylori* enfeksiyonu gastrik inflamasyon meydana getirir ancak %15'i peptik ülserle ve %0,5-2 si adenokarsinom ile sonuçlanmaktadır. Bu durum konak faktörlerinin hastalığın patogenezinde önemli olduğunu göstermektedir. *H.pylori* enfeksiyonunda ülser gelişiminin, aile bireylerinde daha önceden geçirilmiş olması ile yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir. Genetik olarak aktarılan konak immün yanıtının bu bakteri ile ilişkili hastalıklarda rolü olduğu düşünülmüştür. [50]

ABO kan grubu antijenlerinin bazı hastalıklara karşı direnç sağladığı gösterilmiştir. Lewis B antijeninin, mide epiteline yapışmasında yardımcı olan, *H.pylori* bağlanması için bakteriyel kolonizasyonu arttıran reseptör olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Bu reseptörler A ve B kan grubundaki bireylerde, O kan grubundaki bireylere oranla daha azdır. AB kan grubu olan bireylerde Lewis B epitopunun azaltılması *H.pylori* enfeksiyonu riskini azaltırken O kan grubu bireylerde bu enfeksiyonun artmasına neden olabileceği belirtilmiştir. Bu da O kan grubundaki bireylerde yüksek ülser prevalansını açıklayabilmektedir.[51]

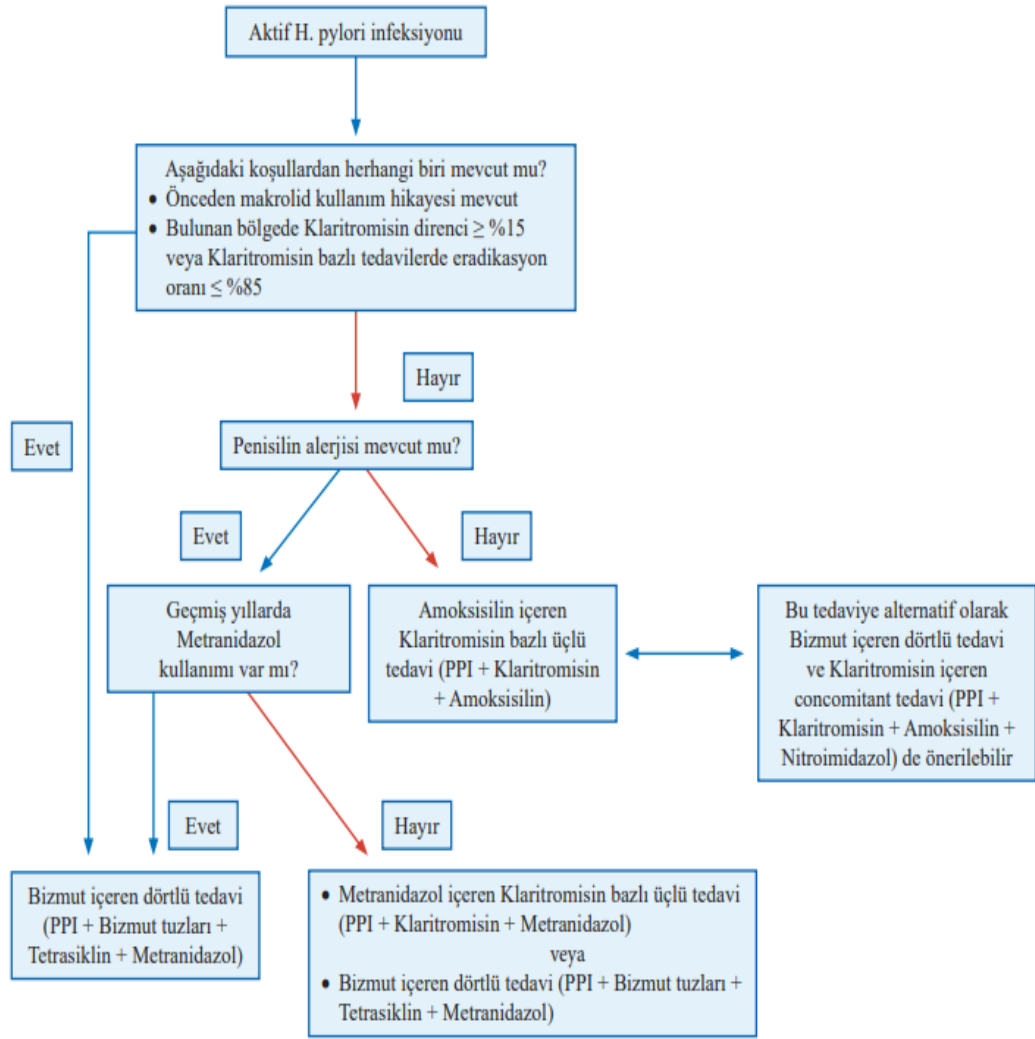
2.2.4. *Helicobacter pylori*'nin Tanı Yöntemleri

H.pylori tanı yöntemleri invaziv(endoskopik) ve noninvaziv olmak üzere ikiye ayrılır. İnvaziv tanı yöntemleri, endoskopik biyopsi ile alınan numunenin üreaz test, histolojik veya kültür gibi yöntemle incelenmesine dayalıdır.

Tanıya yönelik noninvaziv testler ise üre nefes testi, dışkı antijen testi ve spesifik immünoglobulin G antikor ölçümü yapılan seroloji testlerinden oluşmaktadır.

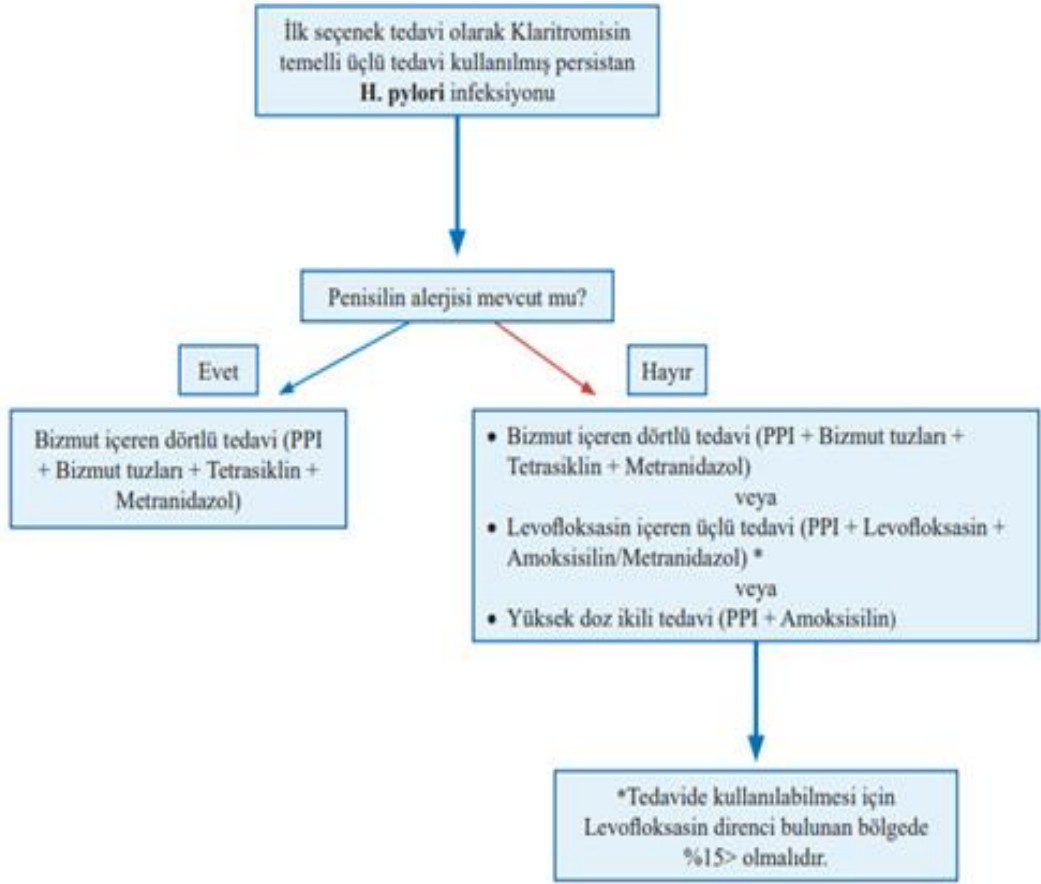
2.2.5. *Helicobacter pylori*'nin Tedavisi

Tedavi planlanırken ilk kriter makrolid dirençlerinin değerlendirilmesidir. Eğer makrolide karşı direnç söz konusu ise hastaya bizmut içeren dörtlü tedavi önerilmektedir. Direnç gelişimi yoksa makrolid içeren tedavilerde kullanılabilir. Ayrıca tedavi düzenlenirken penisilin alerjisi olup olmadığı da sorgulanmalıdır. Penisilin alerjisi olmayan hastalarda amoksisilin içeren tedavi protokolleri ilk tercih olarak uygulanabilir. [52], [53]



Şekil 2. *H. pylori* tedavisinde UptoDate tarafından önerilen tedavi protokolü (Bu şekil [54] no'lu kaynaktan alınmıştır.)

Hastada penisilin alerjisi mevcutsa metronidazol kullanımı da sorgulanmalı, yakın zaman içinde metronidazol kullanımı varsa bizmut içeren dördü tedavi (PPI+bizmut + tetrasiklin+ metronidazol) önerilmelidir. Metronidazol kullanımı yoksa bizmut içeren dördü tedavi (PPI+bizmut + tetrasiklin+ metronidazol) veya metronidazol içeren klaritromisin temelli üçlü tedavi (PPI + Klaritromisin + Metranidazol) önerilmektedir.



Şekil 3: İlk seçenek olarak klaritromisin temelli üçlü tedavi alan hastalar için UptoDate tarafından önerilen ikinci seçenek tedaviler (Bu şekil [54] no'lu kaynaktan alınmıştır.)

2.3. ATROFİK GASTRİT (AG)

Atrofik gastrit, inflamasyon ile birlikte mukozal incelme, midedeki bezlerdeki hücre kayıpları ve epitelyal değişikliklerle giden kronik gastrit formudur. İnflamasyon-atrofi-metaplazi-displazi-karsinom olarak ilerleyen correa kaskadı olarak bilinen kaskatta ilk basamakta, çevresel faktörlerin (sigara, aşırı tuz alımı, *h.pylori* enfeksiyonu vs.) neden olduğu kronik mukozal inflamasyon gelişir. Hücre kaybı, asit sekresyonunun bozulması ile atrofi gelişir. Atrofi ilerleyerek müsin içeren goblet hücreleri oluşur ve intestinal metaplazi gelişir. Sonrasında neoplastik hücre ile karakterize displazi gelişir. Bu hücrelerin mukozaya invazyonu sonucu karsinom oluşur. [55] Bu sebeple atrofik gastrit, yakın takip gerektiren mide malignitelerinin öncü bir lezyonu olarak kabul edilebilir.

Kronik atrofik gastritin iki alt tipi vardır: Otoimmün metaplastik atrofik gastrit (OMAG) ve çevresel metaplastik atrofik gastrit (ÇMAG).

Otoimmün metaplastik atrofik gastrit (OMAG), mide korpusundaki normal oksintik mukozanın atrofik ve metaplastik mukoza ile yer değiştirmesiyle sonuçlanan, mide asit ve pepsinin azaldığı bir atrofik gastrit çeşididir. İntrensek faktör kaybı ile b12 vitamini eksikliği anemisi olan pernisiyöz anemiye sebep olabilir.

OMAG prevalansı %2 dir ve yaşla birlikte artar. Kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek oranda gözüktür. Otoimmün tiroid hastalığı olan hastaların üçte biri, tip1 dm hastalarının %6-10 unda eş zamanlı OMAG saptanması nedeniyle diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[56]

OMAG'lı hastalar asemptomatik olabilir, ancak çoğunda postprandiyal sıkıntı ile birlikte dispepsi mevcuttur.[57] OMAG olan hastalarda b12 vitamini malabsorbsiyonu ve pernisiyöz anemi nedeniyle b12 vitamini eksikliğine bağlı görülen yorgunluk, sinirlilik, bilişsel ve nörolojik değişiklikler görülebilir.[57], [58]

OMAG olan hastalarda görülen laboratuvar anormallikleri ise parietal hücre atrofisi sonucu gastrin sekresyonuna bağlı olarak hipergastrinemi görülür. Oksintik mukozadaki hücrelerin atrofisi sonucu serum pepsinojen 1 ' de azalma meydana gelir. Azalan peptik aktivite sonucu demirin biyoyararlanımı azalır ve demir eksikliği anemisine yol açabilir. İntrensek faktöre karşı oluşan antikorlar b12 vitamini emilimini bozup makrositer anemi, pansitopeniye yol açabilir.

Çevresel metaplastik atrofik gastritin en önemli etkeni *H.pylori* enfeksiyonu olup diyet(aşırı tuz alımı) ve çevresel faktörlerin de mide mukozası üzerindeki olumsuz sonuçlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. ÇMAG'li hastalar asemptomatik olabilir ancak çoğunda dispepsi şikayeti vardır. OMAG'ın aksine ÇMAG'da açlık serum gastrin seviyeleri belirgin şekilde yükselmez. Parietal hücre ve intrinsek faktöre karşı otoantikolar yoktur ve pernisiyöz anemi görülmesi beklenmez.

Kronik atrofik gastrit tanısı; mide mukozasının atrofisi, glandüler hücrelerinin kaybı ve metaplastik epitele değişimini gösteren mide biyopsilerinin histolojik olarak incelenmesi ile konur. Kronik atrofik gastritin erken evrelerinde endoskopik görünüm normaldir. İleri düzeyde atrofisi olan hastalarda rugalarda düzleşme ve submukozal damarlarda belirginleşme olur. Atrofik gastrit ve *H.pylori* tanısının konulmasında en güvenilir yöntem biyopsidir. En az iki topografik bölgeden (yani hem antrumdan hem korpustan) biyopsi alınmalıdır. Metaplazi ve atrofiden etkilenen incisura angularis bölgesinden de biyopsi alınmalıdır. [59] Şüpheli görülen alanlardan ek biyopsiler de alınması gerekmektedir. Biyopsiler polipoid olmayan düz antral alandan mukozayı da içerecek şekilde alınmalıdır.

Atrofik gastritte psödoplorik metaplazi ve intestinal metaplazi olmak üzere 2 ana metaplazi türü görülür. Özellikle intestinal metaplazi, atrofik gastritin tanımlayıcı morfolojik özelliğidir. Aynı zamanda displazi ve mide malignitelerinin öncü lezyonudur. Atrofik gastritin histopatolojik evrelemesi, ilerlemiş atrofik gastriti olan hastaları belirlemek ve malignite risklerinin değerlendirilmesine yardımcı olmak için kullanılabilir. OLGA 3-4 olarak değerlendirilen hastalar mide kanseri riski açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir.

2.4.HEMOREOLOJİ

2.4.1.Hemoreoloji Tanımı

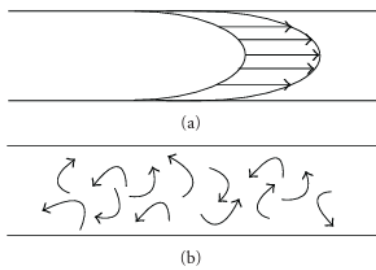
Kan, kalbin pompalama görevi sayesinde tüm vücudu dolaşan, içerisindeki hücreler, glukoz ve protein gibi moleküller sayesinde taşıma ve savunma görevlerini yapan bir sıvıdır. Dokulara yeterli miktarda kan gönderilmesi, damar yapısına, kanın akışkanlık özelliklerine ve kalbin pompalama yeteneğine bağlıdır. [60]

Hemoreoloji; doku perfüzyonunu sağlayan kan akımının davranışını ve etkilerini inceler. Hemoreolojik incelemelerde kullanılan parametreler; plazma viskozitesi, tam kan viskozitesi, hematokrit, eritrosit deformabilitesi ve eritrosit agregasyonudur.

Doku metabolizmasının sağlanması yeterli kan akımına bağlıdır ve bu yüzden hemoreolojik parametrelerin bozulması doku perfüzyonunun zayıflamasına sebep olur. İskemi, enfeksiyon gibi dokuda meydana gelen değişiklikler hemoreolojik parametreleri etkiler. [61]

Kan Akımı Tanımı

Dolaşımın belirli noktalarından belirli zaman içinde geçen kan miktarı, kan akımı olarak adlandırılmaktadır.[61] Kan akımı, kanın fiziksel özellikleri ve hızına bağlı olarak laminar veya türbülant akım olmak üzere 2 şekilde görülebilir. Kanın uzun düz bir damardan sabit bir hızda akışına laminar ya da düzgün akım denir. Laminar akımda damar çeperine yakın olan kan daha yavaş hızda akar. Akım hızı çok arttığında, bir darlık bölgesinden geçtiğinde, damar keskin bir açı yaptığında kan düz akımdan çok girdaplı akar buna türbülant akım denir. Kan akım hızı arttıkça türbülansın derecesi artar. [62]

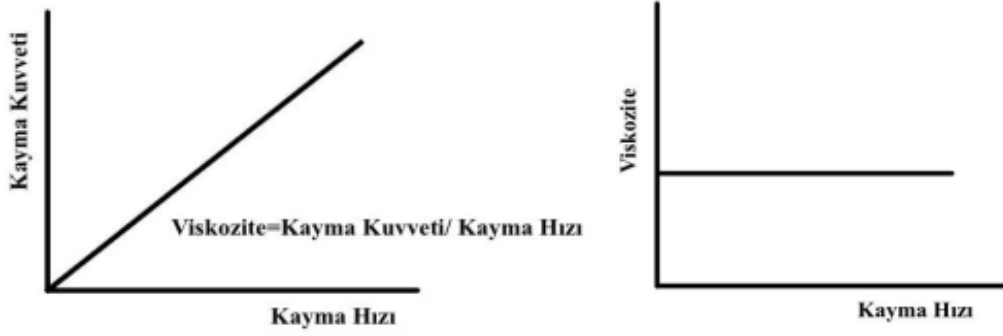


a: laminar akım b: türbülant akım

Şekil 4. Laminar ve türbülant akımdaki hız profili (şekil [62] no'lu kaynaktan alınmıştır.)

Sıvılar reolojik açıdan değerlendirildiğinde “Newton tipi olan (Newtonian)” ve “Newton tipi olmayan (Non-Newtonian) sıvılar olmak üzere 2 gruba ayrılır.

Su ve plazma gibi Newtonian tip sıvıların viskozitesi, sabit bir sıcaklık ve basınçta kayma kuvveti ve kayma hızından bağımsızdır. Kayma kuvveti ve kayma hızı arasındaki eğim sabit olduğundan viskozite de sabit kalır. Non-Newtonian sıvılarda ise viskozite sabit değildir. Bu sıvılarda viskozite kayma hızına bağlı olarak değişebilmektedir. Sıvının türüne göre kayma hızı arttıkça viskozite azalır (shear-thinning) ya da artabilir (shear thickening). Kan, Non-Newtonian/shear-thinning bir sıvıdır ve bu yüzden viskozitesi, kayma hızına bağlı olarak herhangi bir sıcaklıkta değişebilmektedir.



Şekil 5. Newtonian sıvılar için kayma kuvvetinin kayma hızı ve viskozite ile ilişkisi [63]

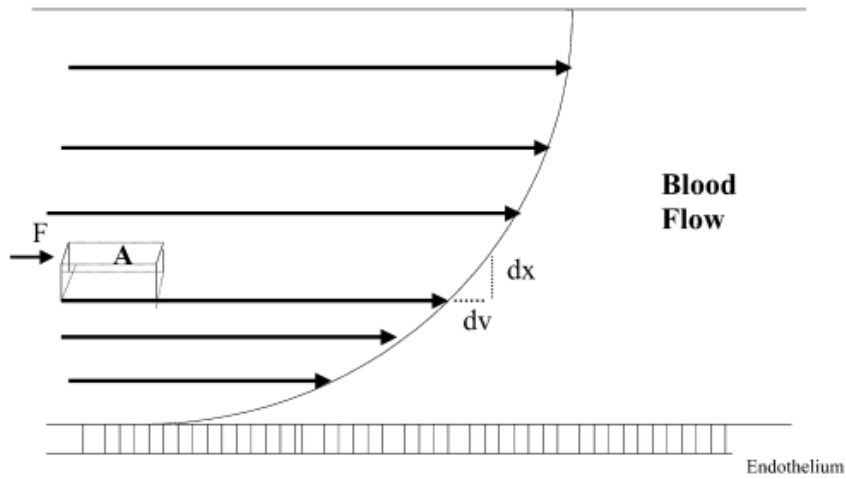


Şekil 6. Non-Newtonian sıvılar için kayma kuvvetinin kayma hızı ve viskozite ile ilişkisi [63]

2.4.1.1.Viskozite

Laminar akım şartlarında sıvının viskozitesi, sıvının birim alana uygulanan kuvvetinin (kayma kuvveti-shearstress), sıvı içindeki hızına (kayma hızı-shear rate) oranı olarak adlandırılır. Hareket halindeki sıvının sabit bir duvar arasındaki sürtünme direnci olarak da tanımlanabilmektedir. [64]

Viskozite = kayma kuvveti (F/A) / kayma hızı(dv/dx)

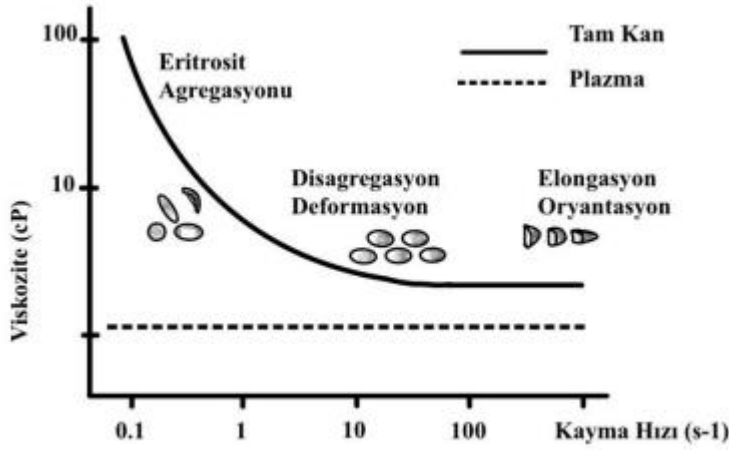


Şekil 7: Bir Damar Lümeninin Şematik Gösterimi (şekil [64] no'lu kaynaktan alınmıştır.)

Eğri çizgi, laminar akıştaki akış hızı profilini temsil eder. Viskozite (birim: Poise), kayma geriliminin kayma hızına oranı olarak ifade edilir; burada kayma gerilimi (F/A: dyne/cm²), birbirinin üzerinde kayan sıvının birim alanı başına(A) akış yönüne doğru olan kuvvettir(F)

dv: hız farkı, dx; lameller arasındaki mesafe

Kan Non-Newtonian özellik gösteren bir sıvı olduğundan viskozitesi değişkendir. Düşük kayma hızında viskozite yüksek olup kayma hızının artması ile viskozite azalır ve yüksek kayma gerilimi altında minimum değere yaklaşır. Bu özelliğine "shear-thinning" adı verilir. [63], [65] Kan akımındaki değişikliğin temelini eritrositlerin deformabilitesi ve agregasyonu neden olmaktadır. Düşük kayma hızlarında eritrositler daha yavaş hareket ettiği için agregere olmaya meyilli olup bu durum viskozitenin artmasına neden olmaktadır. Kayma hızının artması ile eritrositler deformasyona uğradıkları için viskozitesi azalır. [66]

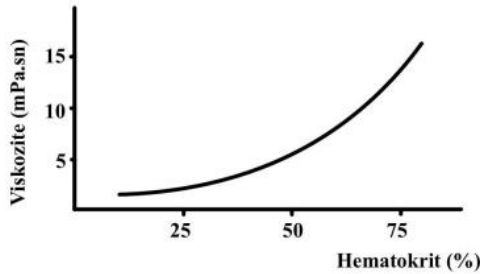


Şekil 8. Kayma Hızı ile Viskozite İlişkisi [61]

Şekil 8 'de görüldüğü gibi düşük kayma hızındaki viskozite değişiklikleri eritrosit agregasyonu ile ilişkilidir. Yüksek kayma hızlarında gözlenen değişimler ise eritrosit deformabilitesi ile ilişkilidir.

2.4.1.2.Hematokrit

Eritrosit hacminin toplam kan hacmine oranını ifade eden hematokrit; kan viskozitesini etkileyen faktörlerden biridir.



Şekil 9. Kan Viskozitesi ile Hct Arasındaki İlişki

Şekilde görüldüğü üzere kan viskozitesi ile hematokrit (Hct) arasında etkisi %20-60 arası daha az, %60 üzerinde daha fazla olan logaritmik bir ilişki bulunmaktadır.[63] Bu nedenle artan hematokrit ile kanın viskozitesi belirgin şekilde artmaktadır.

Hct 'in artması, kan viskozitesinin artmasına sebep olmaktadır. Hücrelerin olması nedeniyle kanın sürtünmesi artmaktadır ama %95 'in üzerindeki Hct değerlerinde bile kan akışkanlığının sıfır olmadığı görülmüştür.[67], [68] Bu durum eritrositlerin şekil değiştirebilme yeteneği sayesinde sıvı damlacığı gibi hareket edebilmeleri ile ilişkilendirilmektedir. [69]

2.4.1.3.Eritrosit Deformabilitesi

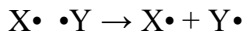
Eritrosit, kandaki oksijenin dokulara taşınmasını sağlayan kırmızı kan hücreleri olarak bilinen çekirdeksiz hücrelerdir. Eritrositler, 6-8 µm çapında, yaklaşık 2µm kalınlığında ve ortalama 90-95 µm³ hacminde, bikonkav yapıya sahiptir. Bu yapısı sayesinde, belirli kuvvet altında 2-3µm çapındaki kapillerden geçebilmektedir. Eritrositlerin şekil değişikliğine sebep olan güçler ortadan kalktığında geri eski haline dönebilir. Eritrositler bikonkav disk yapısında en fazla şekil değiştirebilme özelliğine sahip iken bu yapının bozulması durumunda deformabilite özellikleri azalmaktadır.

Eritrosit deformabilitesi ise kan akımı sırasında uygulanan kuvvetlere yanıt olarak eritrositlerin şekil değiştirebilme yeteneğine verilen addır. [61] Eritrosit deformabilitesi bazı patolojik durumlarda bozulabilir ve deformabilitenin korunması için adenozintrifosfat (ATP) denilen enerji gereklidir. ATP; iyon-su içeriğini düzenleyen ve hücrenin böylece hacmini koruyan iyon pompalarının çalışması için gereklidir. Bu pompalarda bozulma olması durumunda hücrenin hacminde değişiklikler meydana gelir ve eritrositlerin deformabilitesini değiştirebilir.[63]

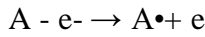
2.5. SERBEST RADİKAL TANIMI

Son yörüngesinde eşlenmemiş elektron bulunan atom ya da moleküle serbest radikal adı verilmektedir. [70] Serbest radikaller 3 yolla oluşabilirler:

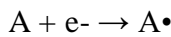
*Bir molekülün kovalen bağının molekülün her bir parçasında eşleşmiş elektronlardan bir tanesinin kalacak biçimde bölünmesiyle



*Bir molekülden tek bir elektron kaybıyla



*Bir moleküle tek bir elektron eklenmesiyle



Oluşan bu radikaller membrandaki lipit yapıya, nükleik asitlere etki ederek hücresel hasar meydana getirmektedir.

2.6. REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ (ROS)

Diğer moleküller ile kolayca elektron alışverişi yapabilen moleküllere reaktif oksijen partikülleri denir. ROS, yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup normal metabolizmanın sonucu olarak iskemi, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, kimyasal ajanlara ve inflamasyona maruz kalma sonucu üretilirler. [71]

Hücrede Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Kaynağı

Hücrede normal metabolik olaylardaki enzimatik reaksiyonlarda enzimlerin aktif yerinde ara ürün olarak devamlı olarak serbest radikal oluşabilir. Bu serbest radikallerin oksijenle etkileşimi sonucu serbest oksijen radikalleri meydana gelir.

*Serbest oksijen radikalının en büyük kaynağı mitokondriyal elektron transport zincirinden kaçak olmasıdır. Mitokondri iç zarında oksidatif fosforilasyon zinciri bileşenleri indirgendiği zaman süperoksit radikal üretimi artar.

*Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda sitokromların oksidasyonu ile serbest radikal üretimi olur.

*Aynı zamanda birçok enzimin katalitik döngüsü sırasında da serbest radikaller oluşabilir.

*Araşidonik asidin oksidasyonu da çeşitli serbest radikal ara ürünler meydana gelebilir.

*Aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller ve eozinofillerde fagositoz sırasında serbest radikaller oluşabilir.

* Bazı yabancı toksik maddeler hücrede serbest radikal üretimini arttırırlar. Bu maddeler doğrudan serbest radikal üretirler ya da serbest radikalleri ortadan kaldırılmasını sağlayan antioksidan aktiviteyi azaltırlar.[72]

Başlıca reaktif oksijen türleri süperoksit radikali (O_2^-), hidroksil radikali ($OH\bullet$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) 'dir.

Reaktif Oksijen türleri(ROS)

1- Radikaller:

Süperoksit radikal (O_2^-)

Hidroksil radikal (OH⁻)

Alkoksil radikal (LO⁻)

Peroksil radikal (LOO⁻)

2- Radikal olmayanlar:

Hidrojen peroksit (H₂O₂)

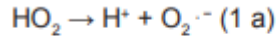
Lipid hidroperoksit (LOOH)

Hipoklorik asit (HOCl)

3- Singlet oksijen

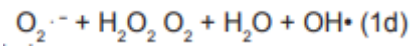
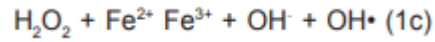
2.6.1. Süperoksit radikalleri (O₂⁻)

Aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O₂) bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşan reaktif oksijen türüdür. İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu sonucu süperoksit radikali meydana gelebilir. [73], [74]



2.6.2. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

Serbest radikal olmamasına rağmen serbest radikal oluşumunda rol oynayan reaktif oksijen türüdür. Fe²⁺ ya da diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu (1c)) ve süperoksit radikalinin (O₂⁻) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu (1d)) en güçlü radikal olan hidroksil radikalini (OH[•]) oluşturur.[74]



2.6.3. Hidroksil radikalleri (OH[•])

Geçiş metallerinin varlığında Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu (1c-1d) hidrojen peroksit radikalinden meydana gelmektedir. Reaktif oksijen türleri içinde en güçlü olanıdır. [70], [74]

Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri

Serbest radikaller hücre yapısındaki lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi önemli moleküllere etki ederler. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali, hücre ve içerisindeki organellerin membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatır ve bunun sonucunda membran permeabilitesi artar. Serbest radikaller proteinlerdeki sistein sülfhidril grupları ve diğer aminoasitleri okside ederek yıkar, nükleer ve mitokondriyal DNA okside olur. Serbest oksijen radikallerinin tüm bu etkilerinin sonucunda hücre hasarı meydana gelir. Bu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına neden olabileceği düşünülmektedir.[72]

2.7. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ VE OKSİDATİF STRES MARKERLARI

2.7.1. Tanımı

Sağlıklı bireylerde, biyolojik sıvılarda belirli miktarlarda oksidan moleküller ortaya çıkabilmektedir. Bu oksidan moleküllerin oluşturduğu zararı önlemek üzere vücut savunma mekanizmalarına sahiptir ve bu durum antioksidan savunma sistemleri olarak bilinmektedir. Antioksidanlar oksijeni ortamdan uzaklaştırır, serbest radikal hasarına yol açan reaksiyonları engeller ve ROS'u ortamdan uzaklaştırır.[75] Ekzojen antioksidanlar ve endojen antioksidanlar olarak ikiye ayrılırlar.

2.7.2. Ekzojen antioksidanlar

*vitaminler (Vitamin E , β -karoten, Vitamin C ve folat)

*ilaçlar

- 1) Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit)
- 2) NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar).
- 3) Rekombinant süperoksit dismutaz.
- 4) Demir şelatörleri
- 5)Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein).
- 6) Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin).

7) Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin).

8) Nötrofil adezyon inhibitörleri.

9) Sitokinler (TNF ve IL-1).

10) Barbitüratlar

*Gıdalardaki eksojen antioksidanlar şunlardır: 1) Butylated hydroxytoluene (BHT). 2) Butylated hydroxyanisole (BHA). 3) Sodium benzoate. 4) Ethoxyquin. [72]

2.7.3. Endojen antioksidanlar

Enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar. Enzim yapıda olan endojen antioksidanlar şunlardır: 1) Süperoksit dismutaz (SOD). 2) Glutasyon peroksidaz (GSH-Px). 3) Glutasyon S-Transferazlar (GST). 4) Katalaz (CAT). 5) Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi. [72], [74]

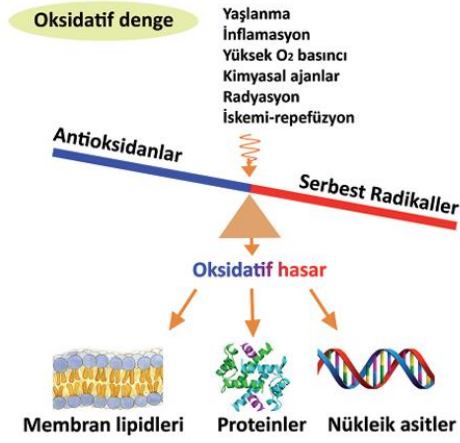
Enzim olmayan endojen antioksidanlar şunlardır: 1) Albümin. 2) Seruloplazmin. 3) Transferrin. 4) Miyogloblin. 5) Hemogloblin. 6) Ferritin. 7) Bilirubin. 8) Glutasyon . 9) Ürat. 10) Laktoferrin. 11) Melatonin. [72], [74]

2.7.4. Oksidatif Stres Tanımı

Oksidatif stres terimi ise, potansiyel olarak hücrel hasarı indükleyebilen hidroksil radikalleri, süperoksit radikalleri, hidrojen peroksit ve singlet oksijen gibi reaktif oksijen türleri (ROS) olarak bilinen serbest radikallerin üretiminde yer alan bir dizi kimyasal reaksiyon olarak bilinmektedir.[14], [15] Oksidatif stres, ROS konsantrasyonlarının fizyolojik seviyesinin üzerine çıkması olarak tanımlanmakta ve bu durum antioksidan savunma mekanizmalarında artma veya azalma yönünde değişikliklere neden olmaktadır. Oksidatif stresin değerlendirilmesinde güvenilir ve kolay tekrarlanabilir bir yöntem olarak kandaki total antioksidan status (TAS) ve total oksidan status (TOS) düzeylerinin ölçümü oldukça yaygın kullanılmaktadır. [16]

TOS düzeyinin, TAS düzeyine oranlanmasıyla OSİ hesaplanmaktadır.

OSİ (arbitrary unit) = [(TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$) / (TAS, $\text{mmol Trolox eşdeğeri}/\text{L}$) $\times 100$]



Şekil 10. Oksidatif stres ve hücre içi yapılar üzerine etkileri (Bu şekil 32'nolu kaynaktan alınmıştır.)

Potansiyel olarak hücrel hasara yol açan durum oksidan-antioksidan hemostazının bozulması olarak tanımlanmaktadır. ROS, DNA'daki guanin bazlarına kolayca saldırır ve sitozin yerine timidine bağlanabilen 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) oluşturur, buna göre 8-OHdG seviyesi, oksidatif stres sonucu oluşan bir biyolojik belirteç olarak kabul edilir. Bu nedenle 8-OHdG ölçümü, oksidatif DNA hasarını belirlemede kullanılmaktadır. [17]

Oksidatif stresin DNA üzerindeki bir başka etkisi ise oluşan bazı radikallerin proteinleri aminoasitler ile kombine olarak DNA-protein çapraz bağları oluşturmasıdır. Ayrıca hidroksil radikali DNA yapısındaki H atomu kopararak kırılmalara yol açar. Sonuçta oksidan moleküllere maruz kalan hücrelerde DNA hasarına yol açar. Oksidatif hasarın yarattığı bu süreç malign lezyonlara dönüşümde rol oynadığı düşünülmektedir.

Reaktif radikallerin DNA'da hasar sonrası oluşan ürünler gaz kromatografisi, NMR spektroskopisi ve yüksek basınçlı likit kromatografi (HPLC) gibi yöntemlerle saptanabilir. İmmünassay yöntemlerinden olan ELISA yöntemi ile saptanabilir. Diğer yöntemlere göre kısa zamanda ve ekonomik olması avantaj sağlamaktadır. [74], [76]

2.8. HIF 1 ALFA

Oksijen homeostazında kritik rol oynayan hipoksiyle indüklenen faktör-1 (HIF-1); anjiyogenezis, eritropoezis, demir ve glukoz metabolizması gibi metabolik süreçlerin ve hipoksiye adaptasyon cevabının gelişiminde görevi olan transkripsiyonel bir regülatördür. [19]

HIF-1 heterodimerik bir proteindir. Oksijen regülasyonunda rol alan HIF-1 α (homologları HIF-2 α ve HIF-3 α) ve nükleusta bulunan HIF-1 α alt ünitelerinden oluşmaktadır. HIF-1 α 'nın etki ettiği mekanizmalar, çok sayıda genin transkripsiyonunun düzenlenmesi, hücrelerin diferansiyasyonu, vaskülarizasyon, otokrin büyüme faktörü üretimi, proliferasyon, invazyon ve metastaz, metabolik yeniden programlanma, tümör büyümesinin artması olarak sıralanabilir. Sistemik hipoksiye karşı klasik fizyolojik cevap kırmızı kan hücresi üretimindeki artıştır. Hipoksi ile indüklenebilir faktörler (HIF), oksijen duyarlılık mekanizmasını ve hipoksik hücre metabolizmasını düzenlemektedirler. Hipoksik koşullarda, hidroksillenemeyen HIF-1 α alt ünitesi stabil hale gelir ve cAMP, protein/p300 gibi koaktivatörler ile etkileşerek nükleusa geçer. HIF-1 α alt ünitesi ile birleşerek hipoksiye cevap genlerinin ekspresyonunu düzenlemeyi sağlar. HIF-1'in aşırı ekspresyonu çeşitli kanser olgularında saptanmıştır. Bu durum HIF-1'in hedeflenmesinin kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım olabileceği düşünülmüştür.[19]

HIF-1, normal gastrik biyopsilerde eksprese edilmemesine rağmen insan *H.pylori* ile ilişkili gastrit biyopsilerinin makrofajlarında bol miktarda eksprese edilmiştir. HIF-1 boyaması, HP + biyopsilerinde, orta derecede hafif gastritten daha yüksek ekspresyon ile arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. HIF-1 ekspresyonu bu nedenle gastritin ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir. Kronik inflamatuvar durumlarda, HIF-1 sinyali arttığı gösterilmiştir. Bu paradigma göz önüne alındığında, geniş bir yelpazedeki kronik inflamatuvar hastalık durumlarının tedavisi için HIF-1 sinyallemesinin inhibisyonuna yönelik terapötikler düşünülmüştür. [20]

2.9. GHRELİN -LEPTİN

Ghrelın mideden salgılanan 28 aminoasitlik bir peptid hormondur ve yeme davranışının koordinasyonunda rol oynar, yağ depolanmasını ve kilo kontrolünü sağlar. Dolaşımdaki ghrelinin çoğunluğu (%70'i) mide mukozasında üretilir. Pankreas, hipofiz, böbrek ve plasentada az da olsa üretilir.

Bu hormon N-terminal ucunda 3.aa olan serine bağlı, oktanil grubu olarak adlandırılan 8 karbonlu bir yağ asidi içermektedir. Oktanil grubu içeriyorsa biyoaktif, içermiyorsa non-biyoaktiftir. [77]



Şekil 11. Ghrelin 28 aa lik bir peptiddir. (şekil [78] nolu kaynaktan alınmıştır.)

Ghrelin, yemekten önce midenin boş olduğu durumda salgılanır. Bu nedenle gıda alımının başlatıcısı olarak rol alır. Ayrıca gastrik asit salınımı, insülin sekresyonu, gastrik motilitenin düzenlenmesinde rol oynar.[77]

Leptin, 7.kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) LEP geninde kodlanan, 167 aminoasitlik protein ürünü olup iştah düzenleyici bir hormondur. [79] Leptin başlıca beyaz adipoz dokudan sentezlenmekle birlikte kahverengi adipoz doku, iskelet kası, plasenta, gastrik epitel, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılanmaktadır. [80] Yapısı IL-6 ve IL-11 ile benzerlik göstermektedir. Yapısına bakıldığında iki uzun çapraz bağla bağlanmış dört antiparalel heliks ve sola kıvrımlı helikste yer alan kısa bir loop içermektedir. [80]

Hipotalamus düzeyinde etki ederek iştahı azaltmaktadır. Gıda alımı, enerji harcanması, nöroendokrin fonksiyonların düzenlenmesinde hem merkezi hem periferik etki sağlar. Midenin kronik inflamasyonu ve leptin, ghrelin gibi nöroendokrin hormonların düzensizliği iştah kaybına yol açan olası nedenlerdendir. Leptin, bu nedenle akut ve kronik inflamasyonla ilişkili anoreksiyanın bir aracısı olabilir. [80]

Doğu toplumlarında, obezite atrofik gastrit ve mide malignite riskinin artmasıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, artan vücut kitle indeksi ile atrofik gastrit ve intestinal metaplazi riskinin arttığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, atrofik gastriti olan ve *h. pylori* pozitif hastada mide kanseri ile vücut kitle indeksi artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. [81], [82]

2.10. KOAGÜLASYON MEKANİZMALARI

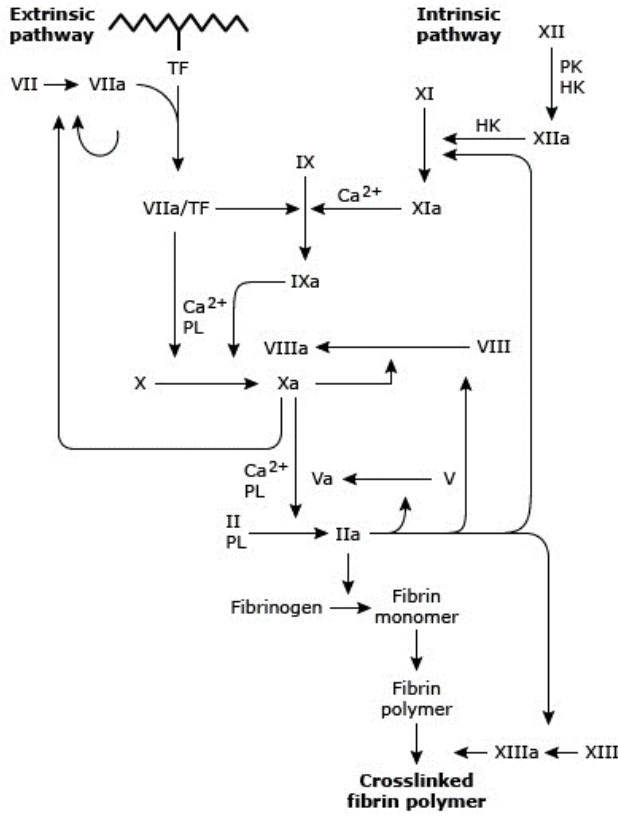
Hemostaz, yaralanan damar bölgesinde oluşan pıhtı oluşum süreci olarak tanımlanmaktadır. Hemostatik dengenin sağlanması için Virchow triadı olarak bilinen üç faktörün; damar endotelinin fonksiyonel ve anatomik açıdan sağlam olması, kan akımının düzgün ve kan pıhtılaşma yeteneğinin normal olması gerekmektedir. Trombositler, damar endotel hücreleri, von Willebrand faktör, pıhtılaşma proteinleri, fibrinolitik sistem ve antikoagülan proteinler hemostaz sisteminin elemanlarıdır. Hemostazı sağlamak için fibrinolitik ve pıhtılaşma sistemi, doğal antikoagülanlar arasında denge olmalıdır. Dengenin bozulması sistem içerisindeki faktörlerden herhangi birinin etkinliğinde azalma veya artma olması hemostazın bozulmasına anormal tromboz ya da kanamaya sebep olabilir. [83][84][85]

2.10.1. Primer Hemostaz

Damarda duvar bütünlüğünde bozulma ve beraberinde kanama olması halinde öncelikle primer hemostaz devreye girer. İlk olarak damarda vazokonstriksiyon meydana gelir. Endotel hasarı sonucu subendotelyal kollajenin açığa çıkmasıyla von Willebrand faktör bu kollajene ve GPIIb-IX/V reseptörüne bağlanarak trombosit adezyon ve aktivasyonuna neden olur. Trombositler kümeleşerek damar duvarında tıkaç görevi görürler. Hasarı izleyen saniyeler içinde gelişir. Basit yaralanmalar, düşük volümlü kanamalar primer hemostaz ile durdurulabilirken; yüksek volümlü kanamalarda pıhtılaşma sistemi reaksiyonları olan sekonder hemostaz devreye girer. [83], [86]

2.10.2. Sekonder Hemostaz

Pıhtılaşma kaskadının aktive olmasını takiben fibrinojenin fibrine dönüşümü ve fibrin pıhtısının oluşturmasını kapsar. İntrensek, ekstrensek ve ortak yol olmak üzere aktivasyon gösterir. Bu kaskadın basamaklarında inhibitör sistemler devreye girerek aşırı aktivasyonu önleyerek denge sağlamaya çalışırlar.



Şekil 12. Pıhtılaşma kaskadının şematik gösterimi. (Bu şekil [87]' no'lu kaynaktan alınmıştır.) (PK: prekallikrein; HK: yüksek molekül ağırlıklı kininojen; PL: fosfolipid.)

2.10.3. Koagülasyon Kaskadının Doğal İnhibitörleri

2.10.3.1 Antitrombin III

Heparin kofaktör 1 olarak da bilinen spesifik bir enzim inhibitörü olan proteaz inhibitörlerinin en önemlisidir. Karaciğer ve endotel hücrelerinden sentezlenip yarı ömrü 65 ± 7 saattir. Faktör 10 ve trombini geri dönüşümsüz inhibe eder. Trombini (faktör 2a), faktör 10a ve faktör 9a gibi pıhtılaşma kaskadındaki serin proteazları inhibe eder.

Antitrombin III heparin uygulanması sonrasında konformasyonel değişikliğe uğrayarak aktivitesi 1000 ile 4000 kata kadar dramatik artar. [88] Sağlam endoteldeki endojen heparan sülfatlar bu rolü sağlar. Bu yüzden Antitrombin III'ün antikoagülasyon etkisini kan damarlarının endotelial yüzeyine lokalize ettiği ve kanın

akışkanlığını koruduğu düşünülmektedir. [89] AT III ayrıca trombositlerin adezyonunu azaltmak gibi başka rolleri de vardır. [90]

Antitrombin III eksikliği kalıtsal ya da edinilmiş olabilir. Kalıtsal eksiklikler AT III gen mutasyonlarından kaynaklanır. Edinilmiş eksiklik; sentezinin azalması (karaciğer hastalıklarında), atılımının artması (nefrotik sendromda), artmış tüketimden (akut tromboz, yaygın damar içi pıhtılaşmada) veya ilaçlardan (L asparijinaz, östrojen, heparin) kaynaklanabilir.

1. Genetik Eksiklik: Kalıtımı değişken penetrasyonlu otozomal dominant bir hastalıktır. Bu hastaların çoğu heterozigot taşıyıcı olup homozigotlar tromboembolik hadiselerden erken dönemde yaşamını kaybeder. AT III' ün tip I eksikliğinde hem antijen düzeyi ve hem de aktivitesi düşüktür. Tip II eksikliğinde ise normal antijen seviyeleri görülürken fonksiyonel olarak kusurludur.

2. Edinilmiş Eksiklik: Çeşitli edinilmiş sebepler kandaki AT III düzeyini düşürür. Bunların çoğu, prokoagülan ve antikoagülan faktörlerdeki diğer değişikliklerle de ilişkilidir. Bu yüzden AT III düzeylerindeki azalmaların, trombotik komplikasyonlarla ilişkisini belirlemek zorlaşır.

Plazma AT III aktivitesi için fonksiyonel bir test olan Antitrombin aktivite testi (AT-heparin kofaktör testi olarak da adlandırılır), en iyi ilk testtir. Test, heparinin bir pıhtılaşma faktörünü (F 2a veya F 10a) inhibe etme yeteneğini ölçer. Bu test için ideal şartlar, bir antikoagülan tedavi kullanılmadığında ve akut tromboembolik olay düzeldikten sonra yapılmasıdır. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği' nin kılavuzu, bir kromojenik test önermektedir. [91]

2.10.3.2. Protein C

Protein C, karaciğerde sentezlenen, k vitaminine bağımlı antikoagülan protein ve pıhtılaşma sisteminin önemli doğal inhibitörüdür. Yaklaşık 62 kilodalton ağırlığa sahiptir. İlk kez 1960 yılında antikoagülan etkinliği tanımlanmıştır.

Bu protein, pıhtılaşma önleyici etkisini protein S ve faktör 5a, faktör 8a'yı inhibe ederek gösterir. Bu etkileri yapabilmesi için, önce trombin tarafından aktive edilerek Aktive Protein C 'ye dönüşür. Pıhtılaşma sırasında oluşan trombin, endotel yüzeyinde

bulunan trombomodüline bağlanınca fibrinojeni fibrine dönüştürme özelliğini kaybeder ve protein C'yi aktive eder. Protein C'nin pıhtılaşmayı önleyici etkileri yanında, inflamasyon önleyici ve hücre koruyucu etkileri olması nedeniyle, günümüzde üzerinde araştırılan bir protein haline gelmiştir. [83]

Bu proteinin sentezini etkileyen bazı durumlarda azalabilir. Konjesyon, karaciğer hastalığı, dissemine intravasküler pıhtılaşma, akut enflamasyon durumunda protein c düzeyleri düşüktür. [92], [93] Nefrotik sendromlu ve hiperlipidemili hastalarda protein c seviyeleri yüksek bulunur. [94] Normal yaşlanma, protein c seviyelerinde ılımlı artışa neden olabilmektedir.

Protein c düzeyini saptamak için enzim immünassay veya radyoimmünassay gibi yöntemler kullanılır. Fonksiyonel ölçümler ise faktör 8a ve faktör 5a'ya karşı aktive protein c'nin gösterdiği antikoagülan aktivitenin ölçülmesi esasına dayanan pıhtılaşma testleri ile ölçülerek yapılır.

2.10.3.3. Protein S

Karaciğer, endotel hücreleri, beyin ve Leydig hücrelerinde bulunur. Protein S, adını ilk olarak keşfedildiği Seattle, Washington'dan almaktadır. F5a 'ya bağlanmak için protrombin ile yarışır. K vitaminine bağımlı bir glikoprotein olan protein S'nin yarı ömrü 42 saattir.[83]

Dolaşımda serbest ve C4bP'e bağlı formda bulunur. Serbest form toplam protein s'nin %30-40'ını oluşturur ve aktive protein c için kofaktör aktivitesine sahip tek protein s formudur.[95] Yaklaşık %60'ı kompleman düzenleyici faktör C4b bağlayıcı protein (C4BP) ile yüksek afiniteli bir kompleks halindedir.

Protein S'nin antikoagülan aktivitesi iki şekilde açıklanır: [96]

1. Protein S, Aktive Protein C (APC) için bir kofaktör olarak çalışır ve faktör 5a ve 8a'yı etkisiz hale getirir. Bu işlem, F5a ve F8a kofaktör proteinlerini kapatarak pıhtılaşmayı durdurmak için tasarlanmıştır. Protein S ve APC, F5a'yı etkisiz hale getirebilir. Ancak faktör 8a'nın etkisizleştirilmesi için APC ve protein S'nin faktör 5'e ihtiyacı vardır.

2. Protein S ayrıca doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) proteini için bir kofaktördür. Faktör 10a ve doku faktörü (TF)/faktör 7a'nın inaktivasyonu ile sonuçlanır.

Protein S eksikliği kalıtsal veya edinilmiş olabilir. Edinilmiş eksiklik genellikle karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom veya K vitamini eksikliğinden kaynaklanır. Konjenital protein S eksikliğine PROS1 genindeki mutasyonlar neden olur. [97] Ailede tromboz öyküsünün olması kalıtsal trombofilii düşündürür. 55 yaşından önce tekrarlayan trombozlar, protein S eksikliği gibi kalıtsal bir trombofilik durumun göstergesi olabilir.

Protein S aktivitesinin seviyelerini belirlemek için pıhtılaşma analizleri ve enzime bağlı immünosorbent analizleri (ELISA) dahil olmak üzere fonksiyonel analizler kullanılarak gerçekleştirilir.

Protein S antijeni, toplam antijen veya serbest protein S antijeni olarak tespit edilebilir. Protein S'nin serbest formu işlevsel olarak aktif formudur. Hem serbest hem de toplam protein S, ELISA ile ölçülebilir. Fonksiyonel protein S analizleri dolaylıdır ve APC'nin oluşturulmasıyla kan pıhtılaşmasının uzatılmasına ve bunun testteki işlevine dayanır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma prospektif bir çalışma olup, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP 2022TIPF018 no'lu proje olarak onay alınarak yapılmıştır.

Çalışmamızda gastroenteroloji polikliniğine başvuran, endoskopi sonucuyla kronik atrofik gastrit tanısı alan 35 hasta, atrofi olmayan kronik gastritli 35 hasta ve yaş-cinsiyet uyumlu yakınması olmayan sağlıklı 35 gönüllü üzerinde planlanmıştır.

Etik kurul onayını takiben, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji polikliniğine dispepsi şikayeti ile başvuran 18 -75 yaş aralığındaki, endoskopisi planlanan ve yapılan histopatolojik tanısı atrofik gastrit olan hasta grubu (atrofik gastriti olan 18-75 yaş grubundaki hastalar çalışmaya dahil edilecektir), non-atrofik kronik gastriti olan olgularda yaş-cinsiyet uyumlu olgular tespit edilerek, çalışmayı kabul eden hastaların demografik özellikleri, öykü ve muayene bulguları kaydedilmiştir. Gastroenteroloji polikliniğine başvuran atrofik ve non-atrofik kronik gastriti olan hastalarda tam kan sayımı, sedimentasyon, biyokimyasal testlerden açlık kan glukozu, üre, kreatinin, gfr, AST, ALT, GGT, trigliserid, LDL, HDL, kolesterol ölçümü yapılmıştır. Serum kan numunelerinden eritrosit deformabilitesi, plazma viskozitesi, TOS ve TAS ölçümleri, Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Serum 8-OHDG, HIF-1 α , ghrelin ve leptin seviyelerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Çalışmamızın plan aşamasında güç analizi için kullandığımız makalede, Fontana ve arkadaşlarının yaptığı "Böbrek transplantasyonunda hemoreoloji: Kardiyovasküler risk için bir rol mü?" isimli çalışmasında böbrek nakli alıcılarında hemoreolojik profili tanımlamak ve hemodiyalize giren hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında hemoreolojik parametrelerin değişikliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda hemodiyalizin hemoreolojik bozukluk yaptığı ve bu durumun kardiyovasküler komplikasyonların insidansını arttırdığı gösterilmiştir. [98]

Gönüllüler İçin Dışlama Kriterleri:

Hasta grubu:

- 18 yaş altı-75 yaş üstü
- Aktif sistemik inflamasyon, enfeksiyon veya immünsupresyon,

- Son bir hafta içinde antiinflamatuvar ilaç ve sistemik antibiyotik kullanım öyküsü, vitamin kullanım öyküsü
- Oral kontraseptif kullanımı
- Diyabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, kronik karaciğer hastalığı olması
- Herhangi bir solid organ ya da hematolojik malignitesi olması
- Aktif veya geçirilmiş gis kanama öyküsü olması
- Periferik arter hastalığı olması
- *H.pylori* eradikasyon tedavisi alma öyküsü olması

Kontrol grubu:

- 18 yaş altı-75 yaş üstü
- Aktif sistemik inflamasyon, enfeksiyon veya immüsupresyon,
- Son bir hafta içinde antiinflamatuvar ilaç ve sistemik antibiyotik kullanım öyküsü, vitamin kullanım öyküsü
- Oral kontraseptif kullanımı
- Diyabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, kronik karaciğer hastalığı olması
- Herhangi bir solid organ ya da hematolojik malignitesi olması
- Aktif veya geçirilmiş gis kanama öyküsü olması
- Periferik arter hastalığı olması

Çalışmaya dâhil edilen tüm olguların demografik özellikleri, öykü ve muayene bulguları kaydedildi. Hastaların tanısı, tanı tarihi, yaşı, hastanın hemogram incelemesi (beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı), biyokimyasal parametreleri değerlendirildi.

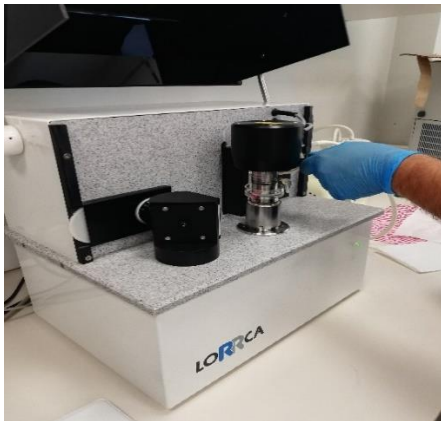
Rutin kan tetkiklerinde; biyokimyasal ve hormonal analizler için jelli vakumlu tüpler, hemogram ve sedimentasyon için etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA) tüpler, koagülasyon için sitratlı tüpler kullanıldı. Tüm katılımcıların rutin kan tetkikleri içerisinde çalışılan tam kan sayım tetkiklerinden; sedimentasyon, WBC (beyaz kan hücresi), Neu (nötrofil), Len (lenfosit), Hgb (hemoglobin), PLT ve NLR değerleri

kaydedildi. Rutin kan tetkikleri içerisinde çalışılan biyokimyasal laboratuvar tetkiklerinden; açlık kan glukozu, üre, kreatinin, GFR, AST, ALT, GGT, trigliserid, LDL, HDL, kolesterol kaydedildi. Rutin kan tetkikleri içerisinde çalışılan koagülasyon laboratuvar tetkiklerinden; protein C, protein S, AT III kaydedildi. Katılımcıların hemogram, biyokimya ve koagülasyon verileri, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda ölçülmüştür. Hemogram verileri Mindray BC-6800 hematoloji analizöründe, biyokimya verileri Roche Cobas C702 otoanalizöründe, koagülasyon verileri ACL TOP 700'de ölçülmüştür.

Tüm olgulardan, sözlü ve yazılı onamları sonrasında, hasta ve kontrol grubundan yaklaşık 8-10 ml venöz kan alındı. Alınan kanlar uygun test tüplerinde, uygun taşıma koşulları sağlanarak uygun sürede Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD laboratuvarlarına ulaştırıldı. Hemoreolojik parametreler, antikoagülanlı kan örneklerinden en geç 3 saat içinde çalışıldı. TOS ve TAS, HIF-1 α , 8-OHdG (8-hidroksi-deoksiguanozin), ghrelin ve leptin ölçümleri için ise alınan kanlar santrifüje edildikten sonra elde edilen serum çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

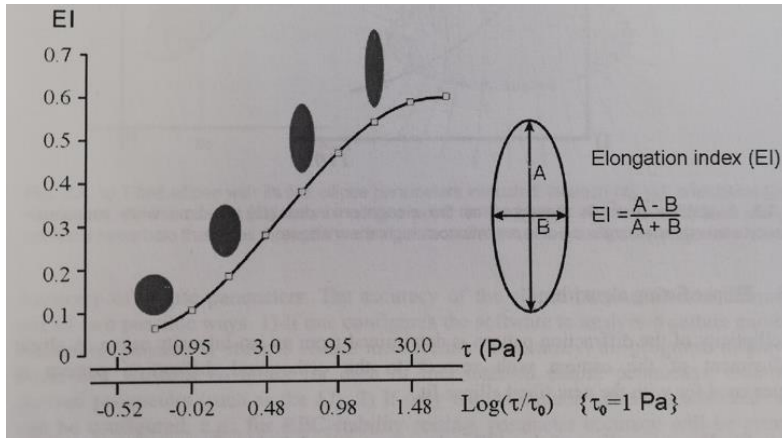
Araştırılacak olan hemoreolojik parametreler, oksidatif stres seviyeleri ve laboratuvar yöntemleri aşağıda tanımlanmıştır.

1-Eritrosit şekil değiştirme yeteneği (deformabilite) Ölçümü: Eritrosit deformabilitesi bir ektasitometre (LORCA, RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands) kullanılarak, çeşitli sıvı kayma kuvvetlerinde lazer difraksiyon analizi ile değerlendirilecektir.



Şekil 13. Lazerli ektasitometre cihazı (Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemoreoloji Araştırma Laboratuvarında çekilmiştir.)

Bu ektasitometrenin çalışma prensibi kısaca şu şekildedir: Eritrosit süspansiyonları aralarında 0.3 mm boşluk kalacak şekilde birbirine uyan iki cam silindirden oluşan bir viskometre sistemine yerleştirilecektir. İki cam silindirin arasındaki boşluğa doldurulan süspansiyon, dıştaki cam silindirin sistemi kontrol eden bilgisayar tarafından, uygun kayma kuvvetlerini oluşturmak üzere hesaplanan bir hızda döndürülmesiyle, bu kuvvetlerin etkisi altında bırakılacaktır. Bu sırada sabit silindirin içinde yer alan bir lazer kaynağından çıkan ışın, eritrosit süspansiyonuna ulaşmakta ve sonra bir ekran üzerine yansıyan difraksiyon paterni, süspansiyondaki eritrositlerin şeklini ve dönme hareketinin yarattığı akıma orientasyonlarını yansıtmaktadır. Artan kayma kuvvetlerine paralel olarak, dairesel bir formdan elipsoid forma dönüşümün derecesi ile eritrositlerin şekil değiştirme yetenekleri (deformabilite) arasında doğru orantı vardır. Elipsoid difraksiyon paterninin uzun (A) ve kısa eksenlerinin (B) uzunluklarının bilgisayar tarafından saptanması $EI = \frac{A-B}{A+B}$ şeklinde bir elongasyon indeksinin'nin (EI) hesaplanmasına olanak tanır.



Şekil 14. Deformabilite eğrisi (EI-Shear stress)

Cihaz 0,3-30 Pa arasındaki shear stress altında eritrosit deformabilitesini uzama indeksi olarak hesaplar ve EI-Shear Stress grafiğini çizer.

2- Total Oksidan Status (TOS) ölçümü: Ölçümün prensibi örneğin içindeki oksidanların ferröz iyon şelatör kompleksinin ferrik iyon dönüşümünün sağlanması ve bunun da asidik bir ortamda kromojen ile reaksiyona girerek absorbans artışına sebep olmasına dayanmaktadır. Spektrofotometrik olarak izlenen absorbans artışı örnekteki oksidan moleküllerle doğru orantılıdır. TOS deney sonunda elde edilen serum

örneklerinde ticari bir kit aracılığıyla (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) çalışılacaktır. Örnekte bulunan oksidanların (lipidler, proteinler vb.) miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti 492 nm dalga boyunda ELISA okuyucu ile spektrofotometrik olarak ölçülecektir. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L başına ifade edilecektir.

3. Total Antioksidan Status (TAS) ölçümü: Ölçümün prensibi örneğin içindeki tüm antioksidanların mavi-yeşil 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS) radikalini renksiz redükte ABTS haline getirmesi esasına dayanır. Örneğin absorbansındaki değişiklik, onun antioksidan düzeyi ile orantılıdır. TAS ölçümü ticari bir kit aracılığıyla (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) yapılacak, 405 nm dalga boyunda ELISA okuyucu ile spektrofotometrik olarak değerlendirilecektir. Sonuçlar $\mu\text{mol Trolox Equiv/L}$ başına ifade edilecektir.

4. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ): Oksidatif stres düzeyinin bir diğer göstergesi hesapla elde edilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'dir. Bu indeks TAS ve TOS değerleri kullanılarak aşağıdaki formül ile hesaplanacaktır:

$$\text{OSİ} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv/L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox Eqv/L}) \times 100$$

5. Serum 8-OHdG (8-hidroksi-deoksiguanozin) ölçümü: Reaktif oksijen türleri DNA'da 20'den fazla oksidatif baz hasar ürününün oluşmasına yol açmaktadır. Bu hasara uğrayan bazlar arasında 8-OHdG oldukça duyarlı ve en sık karşılaşılan oksidatif DNA hasarı belirteci olup, lökositlerde veya idrarda ölçülebilmektedir. Alınan kan örneklerinden ticari bir kit aracılığıyla kitin protokolüne uygun biçimde ölçülecektir. Örnekler 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucu ile spektrofotometrik olarak değerlendirilecektir. Deneklerin kan 8-OHdG düzeyleri Standart grafiği kullanılarak ölçülecektir.

6. HIF-1 α , Ghrelin ve Leptin seviyelerinin ölçümü: Çalışma gruplarına ait numunelerde analizi ELISA prensibi ile çalışan ticari kit kullanılacaktır. Standartlar ve numuneler her kuyucuğa 100 μL olacak şekilde eklenecektir. Kuyucuklardan bir tanesi ise negatif kontrol için boş bırakılacaktır. Numune yüklemesinin ardından 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakılacaktır. Süre sonunda kuyular 3 kez yıkama tamponu ile yıkanacak ve negatif kontrol kuyucuğu dışında her kuyuya 100 μL HRP konjugatı bağlanmış antikor ilave edilerek 30 dakika oda ısısında inkübe edilecektir.

Süre sonunda kuyular 3 kez yıkama tamponu ile yıkanmasının ardından 100 µL Tetrametilbenzidin substrat solüsyonunda 15 dakika karanlıkta inkübasyona bırakılacaktır. Süre sonunda 100 µL durdurma tamponu eklenerek oluşan sarı rengin absorbansı spektrofotometrede 450 nm'de okuma yapılarak belirlenecektir.

7-Plazma viskozitesi: Plazma viskozitesi bir Wells Brookfield cone-plate viskometre (model DV-II+Pro, Brookfield engineering Labs, Middleboro, MA) kullanılarak belirlenecektir.

8.Antropometrik Ölçümler

Boy uzunluğu denek anatomik duruşta iken inspirasyon aşamasında, baş frontal düzlemde ve baş üstü tablası verteks noktasına değecek şekilde yerleştirilerek ölçüm cm cinsinden, hassasiyeti ± 1 mm olan stadiometre ile alınacaktır.

Vücut kompozisyon analizatörü kullanılarak TANITA (BC-480), bireylerin vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağ kitlesi, vücut yağ yüzdesi (%), yağsız vücut kitlesi (FFM), toplam vücut ağırlığının % olarak sıvı seviyesi, toplam vücut su miktarı ölçümleri yapılacaktır. Ölçümler alınırken kıyafet ağırlığı düşülecektir. Ölçüm yapmadan önce ayakların konduğu çelik skala nemli bir bezle silinerek iletkenliği arttırılacaktır.[99]

İstatistiksel analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Çalışmada 3 grubumuz olduğu için sayısal ve kategorik değişiklikleri incelemek için ANOVA ve Post Hoc kullanıldı. Parametrik nonparametrik ayrımı için Leneve testi yapıldı. Sonuçlara göre Bonferroni ya da Tamhane analizi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler dağılıma göre Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle, lineer regresyon modeliyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 71 kadın, 36 erkek olmak üzere 107 kişi dahil edilmiştir. Atrofik gastrit hastalarının %60'ı (n:21) kadın, %40'ı (n:14) erkek iken non-atrofik gastrit hastalarının ise %75,7'si (n:28) kadın, %24,3'ü (n:9) erkekti. Sağlıklı kontrol grubunda ise %62,9'u (n:22) kadın, %37,1'i (n:13) erkek idi. (tablo 3)

Tablo 3 : Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

	Atrofik gastrit	Non-atrofik kronik gastrit	Kontrol grubu	P değeri	
Yaş	52,2 ± 8,64	46,03 ± 11,47	33,91 ± 9,89	0,0001	
Cinsiyet	Kadın	21 60,0%	28 75,7%	22 62,9%	0,322
	Erkek	14 40,0%	9 24,3%	13 37,1%	
Boy	162,23 ± 7,64	161,27 ± 8,7	166,91 ± 9,13	0,015	
Kilo	74,99 ± 14,4	74,14 ± 14,46	73,85 ± 15,63	0,946	
BMI	28,56 ± 5,87	28,42 ± 5,47	26,33 ± 4,52	0,171	
Sigara Kullanımı	var	12 34,3%	11 29,7%	8 22,9%	0,569
	yok	23 65,7%	26 70,3%	27 77,1%	

Sonuçlar ortalama ± SD olarak sunulmuştur.

Atrofik gastritli hastaların yaşları 36 ile 67 arasında değişmekte iken ortalama yaş ise 52,2 ± 8,64 idi. Non-atrofik kronik gastritli hastaların yaşları 19 ile 65 arasında değişirken ortalama yaş 46,03 ± 11,47 idi. Sağlıklı kontrol grubunda ise yaş 22 ile 67 arasında değişirken yaş ortalaması 33,91 ± 9,89 olarak saptandı (tablo 3). Atrofik gastritli hastaların yaş ortalaması sağlıklı kontrol grubundan ve non-atrofik kronik gastritli hasta grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (p < 0.05).

Kontrol grubunun boy ortalaması non-atrofik kronik gastritli hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p < 0.05). Atrofik gastritli hastaların %34,3'ü (n:12), non-atrofik kronik gastritli hastaların %29,7'u (n:11) sigara kullanmaktaydı (tablo 3).

Kontrol grubu, atrofik gastritli hastalar ve non-atrofik kronik gastritli hastalar arasında hastaların kilo, BMI ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p > 0.05). Benzer şekilde tüm gruplar arasında sigara kullanım oranı açısından anlamlı farklılık görülmedi (p > 0.05). Hastaların endoskopi sonuçlarına göre değerlendirme yapıldığında; atrofik gastritli hastaların %34,3'ünde (n:12)

h.pylori pozitifliği saptanırken, non-atrofik kronik gastritli hastaların %78,4'ünde (n:29) *h. pylori* pozitifliği saptandı. (tablo 4)

Tablo 4 : Atrofik gastritli ve non-atrofik kronik gastritli hastaların endoskopik biyopsi sonuçları

Endoskopi sonucu		Atrofik gastrit		Non-atrofik kronik gastrit		Kontrol	P değeri
<i>H.pylori</i>	var	12	34,3%	29	78,4%	-	0,00
	yok	23	65,7%	8	21,6%	-	
<i>H.pylori</i> İnflamasyon Derecesi	0	23	65,7%	8	21,6%	-	0,00
	+1	6	17,1%	7	18,9%	-	
	+2	1	2,9%	13	35,1%	-	
	+3	5	14,3%	9	24,3%	-	
İnflamasyon Derecesi	0	0	0%	0	0%	-	0,00
	+1	17	48,6%	18	48,6%	-	
	+2	16	45,7%	16	43,2%	-	
	+3	2	5,7%	3	8,1%	-	
Nötrofil Aktivasyon derecesi	0	17	48,6%	10	27,0%	-	0,00
	+1	14	40,0%	20	54,1%	-	
	+2	4	11,4%	7	18,9%	-	
Atrofi derecesi	0	0		37	100%	-	0,00
	+1	15	42,9%	0		-	
	+2	20	57,1%	0		-	
İntestinal metaplazi derecesi	0	3	8,6%	37	100%	-	0,00
	+1	20	57,1%	0		-	
	+2	9	25,7%	0		-	
	+3	3	8,6%	0		-	

Atrofik gastrit grubuna dahil edilen hastaların endoskopi sonucuna bakıldığında atrofi ile birlikte %91,4 inde (n:32) intestinal metaplazi de mevcuttu (tablo 4).

Tablo 5: Tüm gruplar arası laboratuvar parametrelerin analizi

	Atrofik gastrit	Non-atrofik kronik gastrit	Kontrol grubu	P değeri
Kreatin	0,83 ± 0,26	0,74 ± 0,18	0,78 ± 0,15	0,212
Glukoz	105,4 ± 26,75	96,62 ± 8,24	93,94 ± 9,17	0,014*
Trigliserid	148,89 ± 57,12	130,3 ± 88,21	101,77 ± 60,82	0,0001**
Total Kolesterol	208,1 ± 38,58	197,43 ± 40,01	182,26 ± 31,01	0,015***
LDL	126,74 ± 34,2	117,57 ± 34,36	104,23 ± 29,86	0,019****
Sedimentasyon	17,26 ± 13,15	15,32 ± 10,95	9,31 ± 8,41	0,008*****
Hemoglobin	13,93 ± 1,96	13,49 ± 1,92	13,83 ± 1,49	0,553
Protein c	113,8 ± 21,84	105,22 ± 20,58	101,69 ± 15,49	0,032*****
Protein s	95,84 ± 18,87	91,45 ± 17,41	88,96 ± 17,87	0,276
Antitrombin 3	99,53 ± 9,32	98,42 ± 11,25	93,56 ± 7,66	0,024*****

Sonuçlar ortalama ± SD olarak sunulmuştur. LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein. Varyans analizi (ANOVA) ile çoklu karşılaştırma yöntemi (post hoc testi) gruplar arasındaki her değer için kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

P*: atrofik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,016

P**: atrofik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,0001

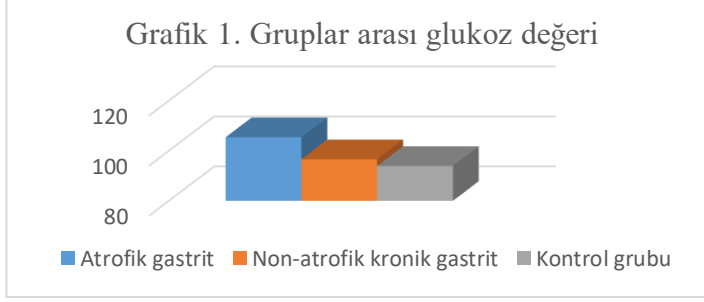
P***: atrofik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,015

P****: atrofik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,019

P*****: atrofik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,008, non-atrofik kronik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,016

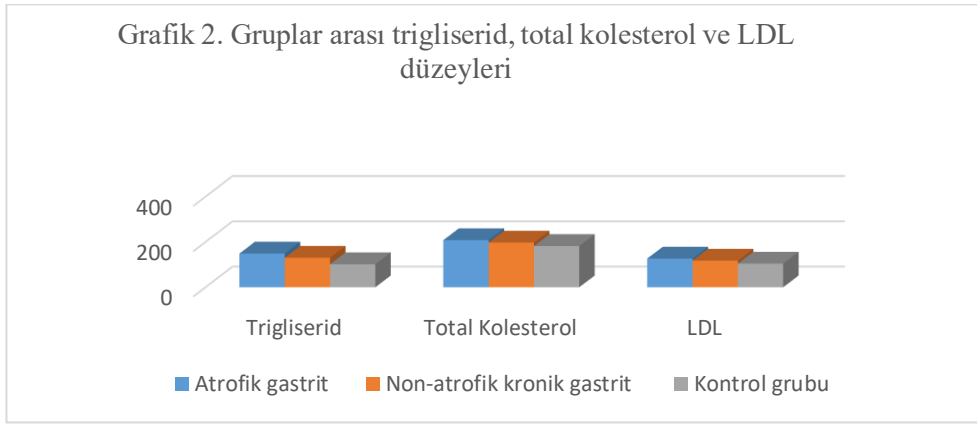
P*****: atrofik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,033

P*****: atrofik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,03



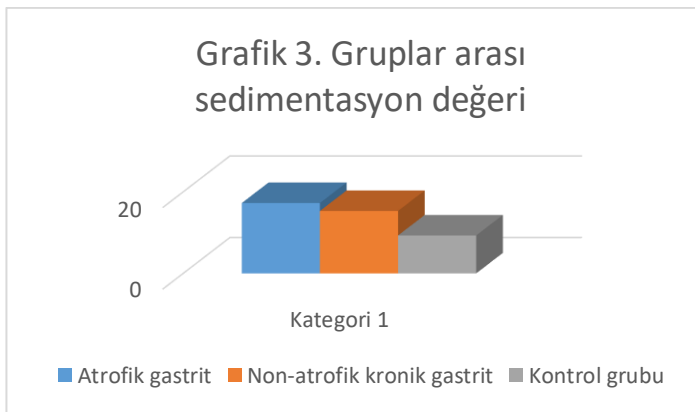
Grafik 1. Gruplar arası glukoz değeri

Grafikte de görüldüğü üzere atrofik gastriti olan grupta glukoz değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p:0,016).



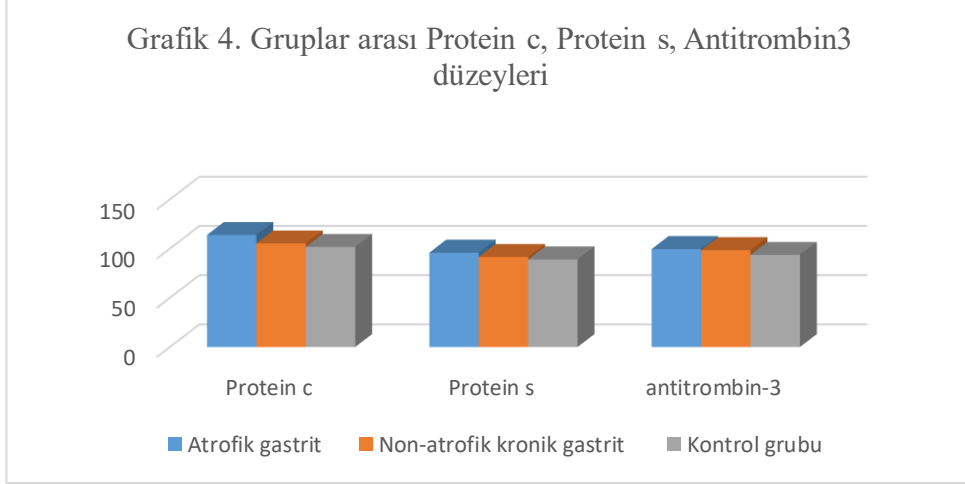
Grafik 2. Gruplar arası trigliserid, total kolesterol ve LDL düzeyleri

Atrofik gastriti olan gruptaki trigliserid, LDL ve total kolesterol değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p:0,0001, p:0,019, p:0,015)(Grafik 2).



Grafik 3. Gruplar arası sedimentasyon değeri

Kontrol grubundaki sedim değerine bakıldığında, atrofik ve non-atrofik kronik gastrit grubuna kıyasla daha düşük olduğu saptandı (p:0,008) (Grafik 3). Atrofik gastritte sedim değerinin yüksekliği süregelen inflamasyon tetiklenmesine bağlıdır.



Grafik 4. Gruplar arası Protein c, Protein s, Antitrombin3 düzeyleri

Atrofik gastritli hasta grubundaki protein c ve antitrombin-3 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,05$) (Grafik 4)

Kontrol grubu, atrofik gastrit ve non-atrofik kronik gastriti olan hasta grubu arasında kreatinin, hemoglobin düzeyi, protein s, homosistein, demir, ferritin değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 6: Tüm gruplar arası oksidatif stres parametrelerinin analizi

	Atrofik gastrit	Non-atrofik kronik gastrit	Kontrol grubu	P değeri
8-OHdG	142,2±123,2	110,2 ±78,4	314,6 ±261,2	0,000*
HIF-1 α	1,71±1,66	1,08±0,42	3,69±3,01	0,000**
TAS	1167,3±365,05	1030,3±463,63	1211,27±346,2	0,134
TOS	3,40±0,87	3,35±1,22	4,11±1,47	0,016***
OSİ	0,32±0,13	0,31±0,23	0,35±0,12	0,524

Sonuçlar ortalama \pm SD olarak sunulmuştur.

P*: atrofik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,003, non-atrofik kronik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,000

P**: atrofik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,006, non-atrofik kronik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,000

P***: non-atrofik kronik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,029

Kontrol grubunda 8-OHdG ve HIF-1 α düzeyi atrofik gastrit ve non-atrofik kronik gastriti olan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0.05$). TAS ve OSİ değerlerine bakıldığında kontrol grubunun, atrofik ve non-atrofik kronik gastritli olgulara göre daha yüksek olduğu görüldü ancak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). TOS değeri kontrol grubunda, non-atrofik kronik gastrite kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. ($p < 0,05$)

Tablo 7: Gruplar arasında BMI ile ghrelin, leptin parametrelerinin analizi

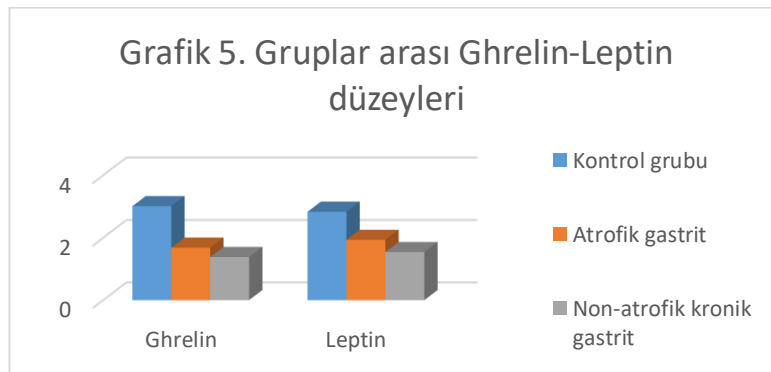
	Atrofik gastrit	Non-atrofik kronik gastrit	Kontrol grubu	P değeri
Boy	162,23 \pm 7,64	161,27 \pm 8,7	166,91 \pm 9,13	0,015
Kilo	74,99 \pm 14,4	74,14 \pm 14,46	73,85 \pm 15,63	0,946
BMI	28,56 \pm 5,87	28,42 \pm 5,47	26,33 \pm 4,52	0,171
Ghrelin	1,68 \pm 1,23	1,38 \pm 0,52	3,01 \pm 2,60	0,000*
Leptin	1,93 \pm 2,001	1,54 \pm 0,96	2,83 \pm 2,45	0,017**

Sonuçlar ortalama \pm SD olarak sunulmuştur.

P*: atrofik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,026, non-atrofik kronik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,002

p**: non-atrofik kronik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,021 olarak çıkmıştır.

Kontrol grubundaki boy uzunluğu, non-atrofik kronik gastritli gruba kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi. ($p:0,015$) Kontrol grubu, atrofik gastrit ve non-atrofik kronik gastriti olan hasta grubu arasında kilo ve BMI değerlerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi.



Grafik 5. Gruplar arası Ghrelin-Leptin düzeyleri

Kontrol grubunun leptin ve ghrelin düzeyleri, atrofik gastrit ve non-atrofik kronik gastriti olan hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Non-atrofik kronik gastritli hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre leptin seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p değeri 0,021). Tüm gruplar arasında ghrelin seviyeleri karşılaştırıldığında; sağlıklı kontrol grubunun atrofik hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. (p değeri 0,026) Non-atrofik kronik gastritli hastaların ghrelin seviyeleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür.(p değeri 0,002)

Tablo 8: Farklı kayma kuvvetlerinde ölçülmüş elongasyon indeksi (EI) değerleri

Kayma kuvveti (Pa)	Atrofik gastrit	Non-atrofik kronik gastrit	Kontrol grubu	P değeri
EI0.30	0,04 ±0,01	0,04 ± 0,02	0,04±0,01	0,976
EI0.53	0,11 ±0,02	0,1 ± 0,03	0,1 ± 0,03	0,970
EI0.95	0,2 ± 0,02	0,19 ± 0,04	0,19 ± 0,04	0,527
EI1.69	0,31 ±0,02	0,3 ± 0,05	0,3 ± 0,04	0,798
EI3.00	0,41 ±0,02	0,4 ± 0,04	0,4 ± 0,04	0,376
EI5.33	0,5 ± 0,02	0,49 ± 0,04	0,48 ± 0,03	0,090
EI9.49	0,55 ±0,02	0,55 ± 0,03	0,54 ± 0,02	0,170
EI16.87	0,6 ± 0,01	0,59 ± 0,02	0,59 ± 0,02	0,067
EI30.00	0,62 ±0,01	0,62 ± 0,02	0,62 ± 0,01	0,324

Sonuçlar ortalama ± SD olarak sunulmuştur.

Eritrosit şekil değiştirme yeteneğinin (deformabilite) göstergesi olan elongasyon indeksleri (EI), 0.30 Pa ile 30.00 Pa arasındaki 9 farklı kayma kuvvetinde ölçüldü ve ortalamalar karşılaştırıldı. 0.30, 0.53, 0.95, 1.69, 3.00, 5.33, 9.49, 16.87, 30.00 Pa kayma kuvvetlerinde eritrositlerin ortalama EI'leri karşılaştırıldığında ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) Grupların tüm kayma kuvvetlerinde ölçülen ortalama EI'leri ve p değerleri Tablo 8'de verilmiştir.

Plazma viskozitesi 375 s-1 kayma hızında ölçüldü. Grupların plazma viskozitesi ölçümlerinin ortalama değeri ve p değerleri Tablo-9 'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Gruplar Arası Plazma Viskozite ve NLR değerlerinin Ortalama Değerleri

	Atrofik gastrit	Non-atrofik kronik gastrit	Kontrol grubu	P değeri
Plazma viskozitesi	1,5 ± 0,15	1,48 ± 0,26	1,4 ± 0,08	0,006*
NLR	2,27±1,20	1,86±0,81	1,70±0,59	0,026**

Sonuçlar ortalama ± SD olarak sunulmuştur.

P*: atrofik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,006

p**: atrofik gastrit ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki p değeri 0,027 olarak çıkmıştır.

Atrofik gastritli hastaların plazma viskozitesi 1,24 ile 1,91 arasında değişmekte iken ortalama değeri ise 1,5 ± 0,15 idi. Non-atrofik kronik gastritli hastaların ise 1,24 ile 2,83 arasında değişirken ortalaması 1,48 ± 0,26 idi. Sağlıklı kontrol grubunda ise 1,23 ile 1,58 arasında değişirken plazma viskozitesi ortalaması 1,4 ± 0,08 olarak saptandı. Atrofik gastritli hasta grubunun plazma viskozitesi sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. (p değeri 0,006)

Atrofik gastritli hasta grubunun Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR), kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir.(p değeri 0,027)

Plazma viskozitesinin diğer parametrelerle olan korelasyon analizi incelendiğinde atrofi ve intestinal metaplazi varlığı arasında düşük düzeyde pozitif yönde korele olduğu saptandı (r:0,234 r:0,270). Aynı zamanda plazma viskozite ile NLR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korele olduğu görüldü.

Tablo 10 : Plazma viskozitesinin diğer parametrelerle olan korelasyon analizi

	Plazma Viskozitesi	
	r	p
Atrofi varlığı	0,234	0,008
İm varlığı	0,270	0,003
<i>H.pylori</i> +	0,103	0,149
NLR	0,293	0,003

Yapılan lineer regresyon analizinde değişkenlerden sadece NLR değeri ile plazma viskozitesi arasında pozitif yönde anlamlı predikte değer olduğu görüldü ($r:0,293$ $p:0,003$). Bu durum atrofik gastritin plazma viskozitesi artışı arasındaki ilişkinin neden olan kronik inflamatuvar sürecin NLR değerlerine de refleksiyonu ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 11: Lineer Regresyon Analizi

Değişkenler	p	t	Standardize beta	Güven Aralıkları	
				Alt limit	Üst limit
Yaş	0,448	0,762	0,095	-0,002	0,005
Atrofi varlığı	0,623	-0,493	-0,140	-0,277	0,167
İm olması	0,454	0,751	0,217	-0,144	0,318
NLR	0,003	3,09	0,293	0,021	0,095

5.TARTIŞMA

Çalışmamıza alınan hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında kontrol grubu, atrofik gastriti olan ve non-atrofik kronik gastriti olan gruplar arasında kilo, BMI ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde kontrol grubu, atrofik gastriti olan ve non-atrofik kronik gastriti olan gruplar arasında sigara kullanım oranında da anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu durum hasta grubu ve kontrol grubunun birbirine demografik özellikler bakımından benzer olduğunu göstermektedir. Atrofik gastritli hastaların yaş ortalaması diğer iki gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı zamanda kontrol grubunun boy ortalaması non-atrofik kronik gastritli hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. ($p < 0.05$)

H. pylori, asidik mide mukozasında kolonize olan kronik gastrit, ülser ve kansere neden olabilen gram negatif bir bakteridir. *H. pylori* enfeksiyonu ve kronik gastrit, nötrofiller ve mononükleer hücreler gibi inflamatuvar hücrelerin mide mukozasında toplanmasına yol açar. Bu hücrelerin artmasıyla proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması indüklenebilir, bu da sistemik inflamasyona neden olur. Bazı çalışmalarda sistemik inflamasyon ile lipid metabolizmasındaki etkileşimin, kronik gastritli hastalarda lipid paneli üzerinde bir miktar olumsuz etkiye sahip olduğunu göstermiştir. [100] Bu durum damarlarda ateroskleroza yol açabilir ve miyokard enfarktüsüne duyarlılığın artmasına sebep olabilir.[101]

Kutluana ve arkadaşlarının yaptığı atrofik gastritin ateroskleroz arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmasında 34 atrofik gastritli hasta grubu, 35 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş. Bu çalışmanın sonucuna bakıldığında atrofik gastritli hastaların b12 vitamin düzeylerinin anlamlı derecede düşük, homosistein düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış ve atrofik gastritin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemiye neden olabileceğini göstermiştir. [102]

Kim ve arkadaşlarının kronik gastritin lipid paneli üzerine olumsuz etkileri sonucu yol açabileceği sistemik inflamatuvar yanıtı aktive edebileceğini göstermek için yaptığı çalışmada *h. pylori*, nötrofiller veya orta ila şiddetli mononükleer hücreli gastrit, yüksek serum lökosit sayısı ile ilişkilendirildi ve bu durumun LDL, trigliserid artması ve HDL ile azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[103] Çalışmamızda literatürle benzer olarak atrofik gastriti olan gruptaki trigliserid, LDL ve total kolesterol değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p:0,0001). Bu sonuç ile, *h.pylori* varlığı, atrofik ve kronik gastritin zamanla sistemik inflamasyona neden olabileceğini ve lipit metabolizması üzerinde olumsuz yanıtı sebep olup ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık riskini arttırabileceğini göstermektedir.

Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, diyabet gibi bazı hastalıklara sahip kişilerde kanın reolojik davranışında değişiklikler görüldüğü çeşitli araştırmalarda gösterilmiş ve bu gibi patolojik durumlarda kan viskozitesinde artış olduğu görülmüştür. Plazma proteinlerinde oluşan değişikliklerle sonuçlanan doku inflamasyonunda plazma viskozitesi artabilir. Lösemi, romatoid artrit ve paraproteinemilerde fibrinojen ve immünoglobulin gibi proteinlerinin artışına bağlı olarak plazma viskozitesinde artış görülmektedir.[61], [104], [105]

Bizim çalışmamızda ise atrofik gastritli hasta grubunun plazma viskozitesi sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olarak saptanmıştır. Literatürde atrofik ve non-atrofik kronik gastriti olan hastalarda plazma viskozitesini inceleyen bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Bizim çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışma olup gastritin hemoreolojik parametreler üzerine etkisinin incelenmesi sağlanmıştır. Artmış plazma viskozitesi kan dolaşımı ve doku perfüzyonunu olumsuz etkilemektedir. Bu sebeple iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalıklarının gelişimi ile yakından ilişkili olup bu konunun önemini arttırmaktadır.

NLR, gastrit de dahil olmak üzere çeşitli bozukluklarda inflamasyonu öngörebilen invazif olmayan inflamatuvar biyobelirteçtir. NLR, yaş, kronik hastalıklar, diyabet, obezite, kanserler, stres gibi birçok durumdan etkilenebilir. Normal aralığı 1-2 arasındadır, yetişkinlerde 3,0'ın üzerindeki ve 0,7'nin altındaki değerler patolojiktir. 2,3-3,0 arasında gri bir bölgede bulunan değerler, inflamasyon, kanser, ateroskleroz ve stres gibi patolojik süreçlerin erken belirteci olabilir. [106]

Farah ve arkadaşlarının yaptığı ‘‘ *H.pylori* Enfeksiyonuna Bağlı Gastritin Varlığı ve Şiddeti ile Nötrofil-Lenfosit Oranının İlişkisini’’ araştıran çalışmada *h. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda olmayanlara kıyasla NLR değerinin daha yüksek olduğu görülmüş. *H. pylori* enfeksiyonu olan gastritin şiddeti arttıkça NLR da artış olduğu görülmüştür. [107]

Yine bir başka çalışmada pediatrik hasta grubundaki gastritli hastaların hematolojik parametreler üzerine etkisinin incelendiği araştırmada; yaşları 1-17 arasında değişen *h.pylori* gastriti, *h.pylori* dışı gastrit ve sağlıklı grubun bulunduğu 151 çocuk dahil edilmiş. *H.pylori* kaynaklı gastritte NLR'de bir artış fark edilirken, *h.pylori* dışı gastritli çocuklarda bu parametrede istatistiksel anlamlılık olmaksızın bir azalma bulunmuş. [108]

Bizim çalışmamızda atrofik gastritli hasta grubunun NLR değeri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda non atrofik kronik gastritli hastaların da NLR değeri kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum kronik inflamasyonun polimorfonükleer lökositlerin artışına neden olarak NLR oranının yüksek olmasını açıklar.

Eritrosit deformabilitesi eritrositin kan akımı sırasında maruz kaldıkları güçlere yanıt olarak şekil değiştirebilme özelliğidir. Bu şekil değiştirebilme özellikleri sayesinde dolaşımda oksijen taşıma fonksiyonlarını yapabilmektedirler. [61]

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellütus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sepsis, bazı hematolojik hastalıklarda eritrosit deformabilitesinin azalabileceği bildirilmiştir. Literatürde atrofik ve non-atrofik kronik gastriti olan hastalarda eritrosit deformabilitesini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda 0.30, 0.53, 0.95, 1.69, 3.00, 5.33, 9.49, 16.87, 30.00 Pa kayma kuvvetlerinde eritrositlerin ortalama EI'leri karşılaştırıldığında ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu konuda geniş çaplı popülasyona ve çok merkezli araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

AT III eksikliği tromboza yatkınlığı artırıp heparine rağmen istenilen antikoagülasyon seviyelerine ulaşılmasını engelleyebilir. Aynı zamanda trombin, trombositleri aktive ederek tüketilmesine ve ardından kanama bozukluğu oluşmasına neden olabilir. AT III seviyesinde yükselme beklenen sonuç değildir. Çalışmamızdaki

yüksek AT III seviyelerinin olası nedeni örneklem sayısının az olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda daha geniş örneklem sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Protein C ve protein S doğal antikoagülan olup her ikisinin de eksiklikleri tromboemboli riskiyle ilişkilidir. Maccallum ve arkadaşlarının yaptığı protein C ve protein S'nin serum lipid konsantrasyonları ile ilişkilerini inceleyen 73 erkek, 77 kadın katıldığı çalışmada protein C, protein S ve lipid değerleri ölçülmüştür. Sonuç olarak total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonundaki fizyolojik farklılıklar, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak protein C ve protein S seviyelerindeki farklılıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, protein C veya protein S eksikliği açısından incelerken serum lipitlerinin dikkate alınmasının gerektiğini düşündürmektedir.[109] Kronik ve atrofik gastritli olgularda hiperlipidemi olması sebebiyle protein c seviyelerinin artmış olabileceğini düşünmekteyiz.

HIF-1, oksijen regülasyonunda rol oynayan HIF-1 α ve nükleusta bulunan HIF-1 α alt ünitelerinden oluşan transkripsiyonel aktivatördür. HIF-1, hipoksik koşullar altında hipoksi ile indüklenebilir çok sayıda genin ana düzenleyicisi olarak görev yapar. Çok sayıda genin transkripsiyonunun düzenlenmesi, hücrelerin diferansiyasyonu, angiogenez, hücre çoğalması, glikoz demir metabolizması gibi süreçlerde rol oynar. HIF-1 alfa aktivasyonunun çeşitli tümörler ve onkogenik yollarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu bulgulara dayanılarak kanser tedavilerinde HIF-1'in hedeflenmesinin yeni bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir.[19], [110]

Korrea kaskadına göre malignite gelişimi kronik inflamasyon, atrofik gastrit, intestinal metaplazi (İM), düşük dereceli displazi, yüksek dereceli displazi ve adenokarsinom sırasını izlemektedir. [2] Bu nedenle prekanseröz bir lezyon olan atrofik gastritin tanısı, tedavisi ve periyodik kontrolleri klinik açıdan önemlidir.

Yin ve arkadaşlarının yaptığı prekanseröz lezyon olan kronik atrofik gastritteki HIF-1 α sinyal yolu ve mikrosirkülasyon bozukluğunu inceleyen çalışmada 48 erkek sıçan kullanıldı. Kronik atrofik gastriti olan sıçanların mide dokularında HIF-1 α ekspresyonunun artmış olduğu saptanmıştır.[5]

Griffith ve arkadaşlarının yaptığı HIF-1 α 'nın gastrik patolojilerdeki prognostik rolünü inceleyen normal mukoza, *h. pylori* ilişkili gastrit, intestinal metaplazi ,displazi ve adenokarsinom tanısı olan hastalardan alınan rezeksiyon materyallerinin incelendiği çalışmada normal gastrik mukozada HIF-1 α ekspresyonu gözlenmemiş. *H. pylori* ilişkili gastrit, intestinal metaplazi, displaziden adenokarsinoma ilerlemeyle HIF-1 α seviyesinin arttığı gösterilmiş. Sonuç olarak HIF-1 α 'nın gastrik karsinogenez ve hastalığın ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmüştür. [111]

Bizim yaptığımız çalışmada ise kontrol grubunun HIF-1 α düzeyi atrofik gastrit ve non-atrofik kronik gastriti olan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı.

Hücrel hasara yol açan durum oksidan-antioksidan hemostazının bozulması olarak tanımlanmaktadır. ROS, DNA'daki guanin bazlarına kolayca saldırır ve sitozin yerine timidine bağlanabilen 8-OHdG oluşturur, buna göre 8-OHdG seviyesi, oksidatif stres sonucu oluşan bir biyolojik belirteç olarak kabul edilir. *H.pylori* ve mide kanserinde daha yüksek 8-OHdG seviyeleri kaydedilmiştir. [18]

KB Hahm ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; *h.pylori* negatif olan sağlıklı kontrol grubunun 8-OHdG seviyesi düşük iken, *h.pylori* pozitifliği olan hastaların 8-OHdG seviyesi daha yüksek bulunmuştur. [112]

Ancak bizim çalışmamızda kontrol grubunda 8-OHdG düzeyi atrofik gastrit ve non-atrofik kronik gastriti olan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı. Serumda çalışılan 8-OHdG, TOS, HIF-1 α düzeyleri tüm vücudu yansıttığı için mideden alınacak örneklerden bakılması daha doğru sonuç verebileceği düşünülmektedir. Bu konuda daha geniş çaplı popülasyona ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Nöroendokrin hormon olan ghrelin ve leptin gıda alımının düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Ghrelin, mideden salgılanan gıda alımını uyaran, enerji tüketimini azaltan ve vücut ağırlığında artışa sebep olan bir hormondur. Leptin ise hipotalamusu etkileyerek gıda alımını baskılar ve enerji metabolizmasını artırarak anoreksijenik etki gösterir.

Mantero ve arkadaşlarının yaptığı 163 hastanın dahil edildiği çalışmada *h. pylori* enfeksiyonunun ve korpus gastritinin düşük ghrelin konsantrasyonları ilişkili olduğu görülmüştür. [113] *H. pylori* enfeksiyonunun gastrik leptin ve ghrelin sekresyonlarını

etkilediği düşünölmekle birlikte patojenik rolü henüz belirlenememiştir. Jang ve arkadaşlarının yaptığı 22 hastanın katıldığı, *h.pylori* ilişkili aktif duodenal ve peptik ülser hastalığı bulunan hastalarda eradikasyon tedavisi sonrasında ülser iyileşmesinin arttığı ve gastrik ghrelin seviyelerinde anlamlı artış olduğu gözlenmiştir.[21]

H. pylori ilişkili kronik gastritte plazma ghrelin konsantrasyonunun etkilendiğine dair birçok çalışma bulunmaktadır. *H. pylori* pozitif bireylerde gastrik ghrelin üretiminde azalması sonucu plazma ghrelin seviyelerinin daha düşük olduğu görölmüştür.[22]

Jun ve arkadaşlarının yaptığı 29'u *h. pylori* negatif, 34'ü ise *h. pylori* pozitif kronik gastrit tanısı alan 63 hastanın katıldığı çalışmada mide mukozasından alınan endoskopik biyopsiler ile ghrelin ve leptin mRNA'nın ekspresyonu incelenmiş. Gastrik mukozada leptin mRNA ekspresyonu, *h. pylori* pozitif hastalarda negatif hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmış. Ancak, plazma leptin ve ghrelin seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiş. Gastrik mukozal ghrelin mRNA ekspresyonu, dispepsisi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmış. Bu durum *h.pylori* enfeksiyonu ve semptomların leptin ve ghrelin ekspresyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.[24]

Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak kontrol grubunun ghrelin düzeyi, atrofik gastrit ve non-atrofik kronik gastriti olan hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Dolaşımdaki ghrelinin çoğunluğu (%70'i) mide mukozasında salgılandığı için plazma ölçümünün doğru olabileceğini düşündürmektedir. Leptin düzeyi ile yapılan çalışmalara göre *h.pylori* enfeksiyonu ve kronik gastriti olan olgularda yüksek saptanmış ancak bizim çalışmamızda kontrol grubunun leptin düzeyleri daha yüksek olduğu görölmüştür. Leptin başlıca beyaz adipoz dokudan sentezlenmekle birlikte kahverengi adipoz doku, iskelet kası, plasenta, gastrik epitel, hipofiz, meme bezi tarafından da salgılanabilen bir hormon olduğu için gastrik fundus mukozasındaki leptin seviyelerinin ölçülmesi ile daha doğru bilgi edinebileceği düşünölmektedir ve mide leptininin fizyolojik rolünün daha ileri incelenmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Panarese ve arkadaşlarının yaptığı atrofik gastritin dolaşımındaki ghrelin düzeylerini etkileyerek dolaylı olarak vücut kitle indeksini de etkileyebileceğini

gösterdiği çalışmaya 18'i otoimmün atrofik gastrit, 27'si otoimmün olmayan antrum ve korpus atrofik gastrit ve 18'i atrofik olmayan gastrit veya antrumla sınırlı atrofik gastrit (kontrol grubu) olan 63 hasta dahil edilmiş. Hastaların ghrelin, vücut ağırlığı ve boyu ölçülmüş. Çalışmanın sonucuna bakıldığında kontrol grubunun, otoimmün atrofik gastritli hastalara göre ghrelin düzeyleri daha yüksek olduğu saptanmış. BMI ise, atrofik gastriti olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş. [114]

Ancak çalışmamızda kontrol grubu, atrofik gastrit ve non-atrofik kronik gastriti olan hasta grubu arasında kilo ve BMI değerlerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bunun sebebinin çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Atrofik ve non-atrofik kronik gastriti olan olgularda hemoreolojik parametreler ile oksidatif stres, ghrelin ve leptin seviyelerinin araştırıldığı bu çalışmada elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

1. Çalışmamızda atrofik gastriti olan hastaların trigliserid, LDL ve total kolesterol değeri kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer literatür çalışmalarıyla benzer sonuca varılmıştır. *H. pylori* varlığı, kronik ve atrofik gastrit olması inflamatuvar hücrelerin midede toplanmasına ve bu hücrelerin artmasıyla sitokinlerin sistemik inflamasyona neden olup lipid metabolizmasıyla etkileşimine sebep olur. Yüksek kolesterol seviyeleri ateroskleroza, kardiyovasküler komplikasyonlara yol açması sebebiyle bu konunun önemini arttırmaktadır.
2. Çalışmamızda kontrol grubunun leptin ve ghrelin düzeyleri, atrofik gastrit ve non-atrofik kronik gastriti olan hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. *H. pylori* enfeksiyonu ve gastrit olması düşük ghrelin seviyeleriyle ilişkili olduğu diğer çalışmalarla benzer sonuca varıldığı görülmüştür ve ghrelin düzeylerinin düşük olması vücut kitle indeksini etkileyebileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında vücut kitle indeksi değeri açısından anlamlı farklılık tespit edilemedi. Örneklem genişliği artırılarak yapılacak çalışmalar, bu konuya daha detaylı ışık tutması bakımından önem arz etmektedir.
3. Hemoreolojik incelemelerde kullanılan parametrelerden biri olan plazma viskozitesinin artışı bazı hastalıklarda kan dolaşımı ve doku perfüzyonunu olumsuz etkiler. Klinik bazı durumlarda plazma viskozitesindeki artışın kan dolaşımı ve perfüzyonu etkilediğinden patolojinin kötüleşmesiyle de bağlantılı olduğu ve iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalıklarının gelişimi ile yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda atrofik gastritli hasta grubunun plazma viskozitesi sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. Literatürde atrofik ve non-atrofik kronik gastriti olan hastalarda plazma viskozitesini inceleyen bir çalışmaya henüz

rastlanmamıştır. Bizim çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışma olup gastritin hemoreolojik parametreler üzerine etkisinin incelenmesi sağlanmıştır.

4. Kontrol grubu, atrofik gastritli hastalar ve non-atrofik kronik gastritli hastalar arasında hastaların TAS ve OSİ açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) Kontrol grubunda 8-OHdG ve HIF-1 α düzeyi atrofik gastrit ve non-atrofik kronik gastriti olan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0.05$). Ancak literatür çalışmaları ile birlikte değerlendirildiğinde normal gastrik mukozada HIF-1 α ekspresyonu gözlenmemiş olup *h. pylori* ilişkili gastrit, intestinal metaplazi, displaziden adenokarsinoma ilerlemeyle HIF-1 α seviyesinin arttığı çalışmalarda gözlenmiştir. Benzer şekilde oksidatif stres sonucu oluşan biyolojik belirteç olan 8-OHdG seviyeleri *h.pylori* ve mide kanserinde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu konuda daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.
5. Kan akımı sırasında eritrositlerin kendilerine uygulanan kuvvete yanıt olarak şekil değiştirebilme özelliği olarak bilinen eritrosit deformabilitesi bazı patolojik durumlarda bozulabilen hemoreolojik parametrelerden biridir. Atrofik ve non-atrofik kronik gastriti olan olgularda eritrosit deformabilitesi üzerinde yapılan bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konuda daha kesin bir sonuca varmak için geniş çaplı ve daha çok değişkenin araştırıldığı ileri klinik çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKÇA

- [1] M. Rugge, K. Sugano, D. Sacchi, M. Sbaraglia, and P. Malfertheiner, “Gastritis: An Update in 2020,” *Curr Treat Options Gastroenterol*, vol. 18, no. 3, pp. 488–503, Sep. 2020, doi: 10.1007/S11938-020-00298-8.
- [2] P. Correa, “The biological model of gastric carcinogenesis.,” *IARC Sci Publ*, 2004.
- [3] H. Tancer-Elci *et al.*, “Investigation of hemorheological parameters at the diagnosis and the follow-up of nutritional vitamin B12 deficient children,” *Clin Hemorheol Microcirc*, vol. 60, no. 3, pp. 273–282, Jul. 2015, doi: 10.3233/CH-131740.
- [4] Z. Szakács *et al.*, “Haemorheological and haemostatic alterations in coeliac disease and inflammatory bowel disease in comparison with non-coeliac, non-IBD subjects (HERMES): a case–control study protocol,” *BMJ Open*, vol. 9, no. 3, p. e026315, Mar. 2019, doi: 10.1136/BMJOPEN-2018-026315.
- [5] J. Yin *et al.*, “Weiqi Decoction Attenuated Chronic Atrophic Gastritis with Precancerous Lesion through Regulating Microcirculation Disturbance and HIF-1 α Signaling Pathway,” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2019, pp. 1–12, Jun. 2019, doi: 10.1155/2019/2651037.
- [6] N. Babu and M. Singh, “Influence of hyperglycemia on aggregation, deformability and shape parameters of erythrocytes,” *Clin Hemorheol Microcirc*, vol. 31, no. 4, pp. 273–280, Jan. 2004.
- [7] “Pathophysiological Significance of Blood Rheology.” Accessed: Oct. 15, 2023. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/283177833_Pathophysiological_Significance_of_Blood_Rheology
- [8] G. Caimi *et al.*, “Nitric oxide metabolites (nitrite and nitrate) in several clinical condition,” *Clin Hemorheol Microcirc*, vol. 56, no. 4, pp. 359–369, 2014, doi: 10.3233/CH-131758.
- [9] Y. Kikuchi *et al.*, “Red Blood Cell Deformability in Renal Failure,” *Nephron*, vol. 30, no. 1, pp. 8–14, 1982, doi: 10.1159/000182424.
- [10] E. W. Errill, “Rheology of blood,” *Physiol Rev*, vol. 49, no. 4, pp. 863–888, Oct. 1969, doi: 10.1152/physrev.1969.49.4.863.
- [11] A. L. Copley, “Fluid mechanics and biorheology,” *Thromb Res*, vol. 57, no. 3, pp. 315–331, Feb. 1990, doi: 10.1016/0049-3848(90)90248-B.
- [12] “Hemorheology and vascular control mechanisms - PubMed.” Accessed: Oct. 15, 2023. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15258340/>

- [13] A. Decamps *et al.*, “Red cell filterability and chronic renal failure,” *Scand J Clin Lab Invest*, vol. 41, no. sup156, pp. 177–179, Jan. 1981, doi: 10.3109/00365518109097455.
- [14] C.-Y. Ock, “8-Hydroxydeoxyguanosine: Not mere biomarker for oxidative stress, but remedy for oxidative stress-implicated gastrointestinal diseases,” *World J Gastroenterol*, vol. 18, no. 4, p. 302, 2012, doi: 10.3748/wjg.v18.i4.302.
- [15] B. Halliwell, “Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?,” *The Lancet*, vol. 344, no. 8924, pp. 721–724, Sep. 1994, doi: 10.1016/S0140-6736(94)92211-X.
- [16] Sillar, Germon, DeIuliis, and Dun, “The Role of Reactive Oxygen Species in Acute Myeloid Leukaemia,” *Int J Mol Sci*, vol. 20, no. 23, p. 6003, Nov. 2019, doi: 10.3390/ijms20236003.
- [17] O. Mayıs Üniv, V. Fak, O. Mayıs Üniversitesi, and V. Fakültesi, “Sorumlu araştırmacı (Corresponding author): Enes ATMACA Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi Enes ATMACA Abdurrahman AKSOY”.
- [18] C.-Y. Ock, “8-Hydroxydeoxyguanosine: Not mere biomarker for oxidative stress, but remedy for oxidative stress-implicated gastrointestinal diseases,” *World J Gastroenterol*, vol. 18, no. 4, p. 302, 2012, doi: 10.3748/wjg.v18.i4.302.
- [19] S. H. Demirel and S. Çetinkaya, “Hypoxia-inducible factor-1: Physiological and Pathological Response to Hypoxia of Cell,” *Sakarya Medical Journal*, vol. 4, no. 4, pp. 171–177, 2014, doi: 10.5505/sakaryamj.2014.15010.
- [20] P. Matak *et al.*, “Myeloid HIF-1 Is Protective in *Helicobacter pylori* –Mediated Gastritis,” *The Journal of Immunology*, vol. 194, no. 7, pp. 3259–3266, Apr. 2015, doi: 10.4049/jimmunol.1401260.
- [21] E. J. Jang *et al.*, “The influence of the eradication of *Helicobacter pylori* on gastric ghrelin, appetite, and body mass index in patients with peptic ulcer disease,” *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 23, no. s2, Dec. 2008, doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05415.x.
- [22] H. Osawa, “Ghrelin and *Helicobacter pylori* infection,” *World J Gastroenterol*, vol. 14, no. 41, p. 6327, 2008, doi: 10.3748/wjg.14.6327.
- [23] P.-L. Liew, W.-J. Lee, Y.-C. Lee, and W.-Y. Chen, “Gastric Ghrelin Expression Associated with $Helicobacter pylori$ Infection and Chronic Gastritis in Obese Patients,” *Obes Surg*, vol. 16, no. 5, pp. 612–619, May 2006, doi: 10.1381/096089206776945002.
- [24] D. W. Jun, O. Y. Lee, Y. Y. Lee, H. S. Choi, T. H. Kim, and B. C. Yoon, “Correlation Between Gastrointestinal Symptoms and Gastric Leptin and

- Ghrelin Expression in Patients with Gastritis,” *Dig Dis Sci*, vol. 52, no. 10, pp. 2866–2872, Sep. 2007, doi: 10.1007/s10620-006-9651-x.
- [25] T. Azuma, “Gastric leptin and Helicobacter pylori infection,” *Gut*, vol. 49, no. 3, pp. 324–329, Sep. 2001, doi: 10.1136/gut.49.3.324.
- [26] S. Kayacetin and S. Guresci, “What is gastritis? What is gastropathy? How is it classified?,” *The Turkish Journal of Gastroenterology*, vol. 25, no. 3, pp. 233–247, Aug. 2014, doi: 10.5152/tjg.2014.7906.
- [27] *Lee Goldman, Andrew I. Schafer-Goldman. Goldman-Cecil Medicine. 25th Edition (2015).*
- [28] A. R. Sepulveda and ; Madhavi, “Practical Approach to the Pathologic Diagnosis of Gastritis,” 2008.
- [29] A. B. PRICE, “The Sydney System: Histological division,” *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 6, no. 3, pp. 209–222, Jun. 1991, doi: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01468.x.
- [30] Ö. Summary and N. Gürsan, “Gastritlerin Sınıflandırılması ve Derecelendirilmesi Classification and Grading of Gastritis.”
- [31] M. Stolte and A. Meining, “The updated Sydney system: Classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment,” 2001.
- [32] R. Marcos-Pinto *et al.*, “First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia,” *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 35, no. 12, pp. 1451–1459, Jun. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05111.x.
- [33] M. F. Dixon, R. M. Genta, J. H. Yardley, and P. Correa, “Classification and Grading of Gastritis,” *Am J Surg Pathol*, vol. 20, no. 10, pp. 1161–1181, Oct. 1996, doi: 10.1097/00000478-199610000-00001.
- [34] M. Biyopsilerinde *et al.*, “Histological evaluation of gastric biopsies according to Sydney classification and comparison of chronic gastritis mucosal histological findings by age group,” 2012.
- [35] “Hüseyin Büyükbayram, Gastrik Biyopsilerin Sydney Sistemine Göre Histolojik Değerlendirilmesi; Türk Patoloji Dergisi 16 (3-4) 116-120 (2000)”.
- [36] S. Isajevs *et al.*, “Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems,” *Virchows Archiv*, vol. 464, no. 4, pp. 403–407, Apr. 2014, doi: 10.1007/s00428-014-1544-3.
- [37] N. Konakci *et al.*, “Kronik Aktif Gastritli Olgularda Helicobacter Pylori Sıklığı,” 2010.
- [38] Aysun YÜKSEL, “Gastrit ve Diyet,” *güncel gastroenteroloji 20/3* , pp. 218–219, Sep. 2016.

- [39] V. Göral, “Akut ve Kronik Gastritisler,” *Güncel Gastroenteroloji* 10/4, Dec. 2006.
- [40] M. Akgüç, A. Özden, and A. Mithat BOZDAYI Ankara Üniversitesi Hepatoloji Enstitüsü, “güncel gastroenteroloji 15/2 Helikobakter pilori Enfeksiyonunda CagA ve Gastrik Kanser İlişkisi”.
- [41] L. P. Andersen and T. Wadström, “Basic Bacteriology and Culture,” *Helicobacter pylori*, pp. 25–38, Apr. 2001, doi: 10.1128/9781555818005.ch4.
- [42] “J. Robin Warren - Facts.” Accessed: Oct. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2005/warren/facts/>
- [43] B. E. Dunn, H. Cohen, and M. J. Blaser, “Helicobacter pylori,” *Clin Microbiol Rev*, vol. 10, no. 4, pp. 720–741, Oct. 1997, doi: 10.1128/CMR.10.4.720.
- [44] P. B. Ernst, D. A. Peura, and S. E. Crowe, “The Translation of Helicobacter pylori Basic Research to Patient Care,” *Gastroenterology*, vol. 130, no. 1, pp. 188–206, Jan. 2006, doi: 10.1053/J.GASTRO.2005.06.032.
- [45] S. Suerbaum and P. Michetti, “Helicobacter pylori infection,” *N Engl J Med*, vol. 347, no. 15, pp. 1175–1186, Oct. 2002, doi: 10.1056/NEJMRA020542.
- [46] S. L. Hazell, “Urease and Catalase as Virulence Factors of Helicobacter pylori,” *Helicobacter pylori 1990*, pp. 3–12, 1991, doi: 10.1007/978-3-642-75726-6_1.
- [47] M. Nilius and P. Malfertheiner, “Helicobacter pylori enzymes,” *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 10, no. Sup1, pp. 65–71, Apr. 1996, doi: 10.1046/J.1365-2036.1996.22164007.X.
- [48] J. Q. Huang, G. F. Zheng, K. Sumanac, E. J. Irvine, and R. H. Hunt, “Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer,” *Gastroenterology*, vol. 125, no. 6, pp. 1636–1644, Dec. 2003, doi: 10.1053/j.gastro.2003.08.033.
- [49] L. M. Brown, “Helicobacter Pylori: Epidemiology and Routes of Transmission,” *Epidemiol Rev*, vol. 22, no. 2, pp. 283–297, Jan. 2000, doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040.
- [50] H. Brenner, D. Rothenbacher, G. Bode, and G. Adler, “The individual and joint contributions of Helicobacter pylori infection and family history to the risk for peptic ulcer disease,” *J Infect Dis*, vol. 177, no. 4, pp. 1124–1127, 1998, doi: 10.1086/517410.
- [51] Ş. Konür, Y. Kayar, R. Dertli, A. Özkahraman, M. A. Bilgili, and Ü. H. İliklerden, “The Relationship Between Helicobacter Pylori Infection and Blood Group,” *Van Medical Journal*, vol. 27, no. 4, pp. 514–519, 2020, doi: 10.5505/vtd.2020.78989.
- [52] “Treatment regimens for Helicobacter pylori in adults.” Accessed: Oct. 10, 2023. [Online]. Available: <https://medilib.ir/uptodate/show/7>

- [53] Y. İhtisas *et al.*, “Bir Kanıta Dayalı Tıp Uygulaması: Helicobacter Pylori Gastriti Tedavisinde Uygun Yaklaşım Nasıl Olmalı?,” 2022, doi: 10.51261/yiu.2022.00042.
- [54] M. C. KUTLAR *et al.*, “Bir Kanıta Dayalı Tıp Uygulaması: Helicobacter Pylori Gastriti Tedavisinde Uygun Yaklaşım Nasıl Olmalı?,” *Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, vol. 3, no. 1, pp. 6–14, Apr. 2022, doi: 10.51261/yiu.2022.00042.
- [55] İ. Acar, “Gastroenteroloji Pratiğimizde Gastrik İntestinal Metaplaziye Güncel Yaklaşım,” *güncel gastroenteroloji* 24/4, Dec. 2020.
- [56] A. Minalyan, J. N. Benhammou, A. Artashesyan, M. Lewis, and J. R. Pisegna, “Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives,” *Clin Exp Gastroenterol*, vol. Volume 10, pp. 19–27, Feb. 2017, doi: 10.2147/CEG.S109123.
- [57] M. Carabotti, E. Lahner, G. Esposito, M. C. Sacchi, C. Severi, and B. Annibale, “Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis,” *Medicine*, vol. 96, no. 1, p. e5784, Jan. 2017, doi: 10.1097/MD.0000000000005784.
- [58] K. Varis, T. Ihamäki, M. Härkönen, I. M. Samloff, and M. Siurala, “Gastric Morphology, Function, and Immunology in First-degree Relatives of Proband with Pernicious Anemia and Controls,” *Scand J Gastroenterol*, vol. 14, no. 2, pp. 129–139, Mar. 1979, doi: 10.3109/00365527909179858.
- [59] S. Isajevs *et al.*, “The effect of incisura angularis biopsy sampling on the assessment of gastritis stage,” *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 26, no. 5, pp. 510–513, May 2014, doi: 10.1097/MEG.000000000000082.
- [60] S. E. Charm and G. S. Kurland, “Blood flow and microcirculation,” p. 243, 1974, Accessed: Nov. 26, 2023. [Online]. Available: https://books.google.com/books/about/Blood_Flow_and_Microcirculation.html?hl=tr&id=kclqAAAAMAAJ
- [61] M. Sinan and N. Zeynep ERTAN, “Hemoreoloji ve Patofizyolojik Önemi,” *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, vol. 1, no. 2, pp. 37–44, Oct. 2018, Accessed: Oct. 17, 2023. [Online]. Available: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/atk/issue/39731/470489>
- [62] S. K. Hartwell and K. Grudpan, “Flow-Based Systems for Rapid and High-Precision Enzyme Kinetics Studies,” *J Anal Methods Chem*, vol. 2012, no. 1, 2012, doi: 10.1155/2012/450716.
- [63] O. K. Baskurt and H. J. Meiselman, “Blood rheology and hemodynamics,” *Semin Thromb Hemost*, vol. 29, no. 5, pp. 435–450, Oct. 2003, doi: 10.1055/S-2003-44551.
- [64] M. Piagnerelli, K. Zouaoui Boudjeltia, M. Vanhaeverbeek, and J. L. Vincent, “Red blood cell rheology in sepsis,” *Intensive Care Med*, vol. 29, no. 7, pp. 1052–1061, Jul. 2003, doi: 10.1007/S00134-003-1783-2.

- [65] S. CHIEN, “Biophysical Behavior of Red Cells in Suspensions,” in *The Red Blood Cell*, Elsevier, 1975, pp. 1031–1133. doi: 10.1016/B978-0-12-677202-9.50019-8.
- [66] E. W. Errill, “Rheology of blood,” *Physiol Rev*, vol. 49, no. 4, pp. 863–888, Oct. 1969, doi: 10.1152/physrev.1969.49.4.863.
- [67] G. D. O. Lowe and J. C. Barbenel, “Plasma and Blood Viscosity,” *Clinical Blood Rheology*, pp. 11–44, Jun. 2019, doi: 10.1201/9780429261176-2/PLASMA-BLOOD-VISCOSITY-LOWE-BARBENEL.
- [68] “Clinical Blood Rheology,” *Clinical Blood Rheology*, Jun. 2019, doi: 10.1201/9780429261176/CLINICAL-BLOOD-RHEOLOGY-GORDON-LOWE.
- [69] E. W. Errill, “Rheology of blood,” *Physiol Rev*, vol. 49, no. 4, pp. 863–888, Oct. 1969, doi: 10.1152/physrev.1969.49.4.863.
- [70] E. Devrim, A. Üniversitesi, T. Fakültesi, and T. Biyokimya, “SERBEST RADİKALLER ve ANTİOKSİDAN SAVUNMA MEKANİZMALARI”.
- [71] O. Özcan, H. Erdal, G. Çakırca, and Z. Yönden, “Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA,” *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, vol. 6, no. 3, Oct. 2015, doi: 10.5799/ahinjs.01.2015.03.0545.
- [72] M. Altınışık, “SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE ANTİOKSİDANLAR”.
- [73] M. Valko, H. Morris, M. C.-C. medicinal chemistry, and undefined 2005, “Metals, toxicity and oxidative stress,” *ingentaconnect.comM Valko, H Morris, MTD CroninCurrent medicinal chemistry, 2005•ingentaconnect.com*, vol. 12, pp. 1161–1208, 2005, Accessed: Oct. 15, 2023. [Online]. Available: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cmc/2005/00000012/00000010/art00003>
- [74] M. K. Üniversitesi *et al.*, “Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri,” *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, vol. 6, no. 3, pp. 331–336, Oct. 2015, doi: 10.5799/AHINJS.01.2015.03.0545.
- [75] D. Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ABD -Nefroloji Bilim Dalı-İZMİR, “Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/ REAKTİF OKSİJEN PARTİKÜLLERİ VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA REACTIVE OXYGEN PARTICLES AND ANTIOXIDANT DEFENCE,” *Office Journal of the Turkish Nephrology Association*, vol. 3, no. 4, pp. 92–95, 1997.
- [76] J. J. Hu, N. Dubin, D. Kurland, B.-L. Ma, and G. C. Roush, “The effects of hydrogen peroxide on DNA repair activities,” *Mutation Research/DNA Repair*, vol. 336, no. 2, pp. 193–201, Mar. 1995, doi: 10.1016/0921-8777(94)00054-A.

- [77] S. Aydın, “Ghrelin ve Biyokimyasal Fonksiyonları,” *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, pp. 272–283, 2006.
- [78] H. Hosoda, “Ghrelin and the Regulation of Food Intake and Energy Balance,” *Mol Interv*, vol. 2, no. 8, pp. 494–503, Dec. 2002, doi: 10.1124/mi.2.8.494.
- [79] A. Sağkan Öztürk and A. ARPACI, “Obezite ve Ghrelin/Leptin İlişkisi,” *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, vol. 9, no. 35, pp. 136–151, Dec. 2018, doi: 10.17944/mkutfd.328412.
- [80] Y. Yıl Üniv, V. Fak, A. Comba, H. Mert, and B. Comba, “Sorumlu araştırmacı (Corresponding author): Arzu COMBA Leptin ve Metabolik Etkileri,” vol. 25, no. 3, pp. 87–91, 2014.
- [81] G. Delle Fave *et al.*, “ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms,” *Neuroendocrinology*, vol. 95, no. 2, pp. 74–87, Feb. 2012, doi: 10.1159/000335595.
- [82] M. A. Adamu, M. N. Weck, L. Gao, and H. Brenner, “Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies,” *Eur J Epidemiol*, vol. 25, no. 7, pp. 439–448, Jul. 2010, doi: 10.1007/S10654-010-9482-0.
- [83] G. Turan, “Koagülasyon Mekanizmaları ve Antikoagülan İlaçlar,” *Boğaziçi Tıp Dergisi ; 2016; 3(2): 71-75*.
- [84] N. Sayınalp, “Koagülasyonun ABC’si: Protein C,” Oct. 2007.
- [85] B. Ashby, J. L. Daniel, and J. B. Smith, “Mechanisms of Platelet Activation and Inhibition,” *Hematol Oncol Clin North Am*, vol. 4, no. 1, pp. 1–26, Feb. 1990, doi: 10.1016/S0889-8588(18)30503-3.
- [86] T. Atamer, “Hemostaz Mekanizması ,” *Türk Hematoloji Derneği - Temel Hemostaz Tromboz Kursu*.
- [87] “Coagulation cascade detailed/traditional view - UpToDate.” Accessed: Dec. 06, 2023. [Online]. Available: https://www.uptodate.com/contents/image/print?topicKey=1371&search=hemostaz&imageKey=HEME%2F69920&rank=1~150&source=see_link
- [88] M. M. PATNAIK and S. MOLL, “Inherited antithrombin deficiency: a review,” *Haemophilia*, vol. 14, no. 6, pp. 1229–1239, Nov. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01830.x.
- [89] B. Dahlbäck, “Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders,” *Blood*, vol. 112, no. 1, pp. 19–27, Jul. 2008, doi: 10.1182/blood-2008-01-077909.
- [90] R. Loncar, U. Kalina, V. Stoldt, V. Thomas, R. E. Scharf, and A. Vodovnik, “Antithrombin significantly influences platelet adhesion onto immobilized fibrinogen in an in-vitro system simulating low flow,” *Thromb J*, vol. 4, no. 1, p. 19, 2006, doi: 10.1186/1477-9560-4-19.

- [91] E. M. Van Cott, C. Orlando, G. W. Moore, P. C. Cooper, P. Meijer, and R. Marlar, “Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH,” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 18, no. 1, pp. 17–22, Jan. 2020, doi: 10.1111/jth.14648.
- [92] J. Griffin, D. Mosher, T. Zimmerman, and A. Kleiss, “Protein C, an antithrombotic protein, is reduced in hospitalized patients with intravascular coagulation,” *Blood*, vol. 60, no. 1, pp. 261–264, Jul. 1982, doi: 10.1182/blood.V60.1.261.261.
- [93] P. Mannuccio Mannucci and S. Vigano, “Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation,” *Lancet*, vol. 2, no. 8296, pp. 463–467, Aug. 1982, doi: 10.1016/S0140-6736(82)90494-9.
- [94] P. K. Maccallum, J. A. Cooper, J. Martin, D. J. Howarth, T. W. Meade, and G. J. Miller, “Associations of protein C and protein S with serum lipid concentrations,” *Br J Haematol*, vol. 102, no. 2, pp. 609–615, 1998, doi: 10.1046/J.1365-2141.1998.00800.X.
- [95] B. Dahlbäck, “C4b-binding protein: a forgotten factor in thrombosis and hemostasis,” *Semin Thromb Hemost*, vol. 37, no. 4, pp. 355–361, 2011, doi: 10.1055/S-0031-1276584.
- [96] A. Gupta, A. M. Tun, K. Gupta, and F. Tuma, “Protein S Deficiency,” *StatPearls*, Dec. 2022, Accessed: Dec. 07, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544344/>
- [97] E. Castoldi and T. M. Hackeng, “Regulation of coagulation by protein S,” *Curr Opin Hematol*, vol. 15, no. 5, pp. 529–536, Sep. 2008, doi: 10.1097/MOH.0B013E328309EC97.
- [98] F. Fontana, M. Ballestri, and G. Cappelli, “Hemorheology in kidney transplantation: A role for cardiovascular risk?,” *Clin Hemorheol Microcirc*, vol. 64, no. 1, pp. 15–20, Nov. 2016, doi: 10.3233/CH-152036.
- [99] N. Nakanishi, K. Nakamura, K. Suzuki, Y. Matsuo, and K. Tatara, “Associations of body mass index and percentage body fat by bioelectrical impedance analysis with cardiovascular risk factors in Japanese male office workers,” *Ind Health*, vol. 38, no. 3, pp. 273–279, 2000, doi: 10.2486/INDHEALTH.38.273.
- [100] D. W. Gilroy and D. Bishop-Bailey, “Lipid mediators in immune regulation and resolution,” *Br J Pharmacol*, vol. 176, no. 8, pp. 1009–1023, Apr. 2019, doi: 10.1111/BPH.14587.
- [101] G. K. Hansson, “Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease,” *New England Journal of Medicine*, vol. 352, no. 16, pp. 1685–1695, Apr. 2005, doi: 10.1056/NEJMRA043430.
- [102] U. Kutluana, I. Simsek, M. Akarsu, A. Kupelioglu, S. Karasu, and E. Altekin, “Is There a Possible Relation Between Atrophic Gastritis and Premature

- Atherosclerosis?," *Helicobacter*, vol. 10, no. 6, pp. 623–629, Dec. 2005, doi: 10.1111/J.1523-5378.2005.00356.X.
- [103] D.-H. Kim *et al.*, "Chronic Gastritis Is Associated with a Decreased High-Density Lipid Level: Histological Features of Gastritis Based on the Updated Sydney System," *J Clin Med*, vol. 9, no. 6, p. 1856, Jun. 2020, doi: 10.3390/jcm9061856.
- [104] G. Késmárky, P. Kenyeres, M. Rábai, and K. Tóth, "Plasma viscosity: A forgotten variable," *Clin Hemorheol Microcirc*, vol. 39, no. 1–4, pp. 243–246, 2008, doi: 10.3233/CH-2008-1088.
- [105] H. C. Kwaan, "Role of plasma proteins in whole blood viscosity: A brief clinical review," *Clin Hemorheol Microcirc*, vol. 44, no. 3, pp. 167–176, Jan. 2010, doi: 10.3233/CH-2010-1271.
- [106] R. Zahorec, "Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives," *Bratislava Medical Journal*, vol. 122, no. 07, pp. 474–488, 2021, doi: 10.4149/BLL_2021_078.
- [107] R. Farah and R. Khamisy-Farah, "Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio With Presence and Severity of Gastritis Due to *Helicobacter pylori* Infection," *J Clin Lab Anal*, vol. 28, no. 3, pp. 219–223, May 2014, doi: 10.1002/jcla.21669.
- [108] M. O. Sășăran, L. E. Meliț, S. Mocan, D. V. Ghiga, and E. D. Dobru, "Pediatric gastritis and its impact on hematologic parameters," *Medicine*, vol. 99, no. 35, p. e21985, Aug. 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000021985.
- [109] Maccallum, Cooper, Martin, Howarth, Meade, and Miller, "Associations of protein C and protein S with serum lipid concentrations," *Br J Haematol*, vol. 102, no. 2, pp. 609–615, Jul. 1998, doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00800.x.
- [110] J.-W. Lee, S.-H. Bae, J.-W. Jeong, S.-H. Kim, and K.-W. Kim, "Hypoxia-inducible factor (HIF-1) α : its protein stability and biological functions," *Exp Mol Med*, vol. 36, no. 1, pp. 1–12, Feb. 2004, doi: 10.1038/emmm.2004.1.
- [111] E. A. Griffiths *et al.*, "Hypoxia-inducible factor-1 α expression in the gastric carcinogenesis sequence and its prognostic role in gastric and gastro-oesophageal adenocarcinomas," *Br J Cancer*, vol. 96, no. 1, pp. 95–103, Jan. 2007, doi: 10.1038/sj.bjc.6603524.
- [112] K B Hahm, "Possibility of chemoprevention by the eradication of *Helicobacter pylori*: oxidative DNA damage and apoptosis in *H. pylori* infection," *Am J Gastroenterol*, 1997.
- [113] P. Mantero *et al.*, "*Helicobacter pylori* and corpus gastric pathology are associated with lower serum ghrelin," *World J Gastroenterol*, vol. 24, no. 3, pp. 397–407, Jan. 2018, doi: 10.3748/WJG.V24.I3.397.

- [114] A. Panarese *et al.*, “Relationship between atrophic gastritis, serum ghrelin and body mass index,” *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 32, no. 10, pp. 1335–1340, Oct. 2020, doi: 10.1097/MEG.0000000000001868.