T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ YAPILAN HASTALARDA HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONUNUN MİDE DUVAR KALINLIĞINA VE AMELİYAT SONRASI KOMPLİKASYONLARA ETKİSİ

Dr. Anıl Ergin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2021

LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ YAPILAN HASTALARDA HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONUNUN MİDE DUVAR KALINLIĞINA VE AMELİYAT SONRASI KOMPLİKASYONLARA ETKİSİ 2021

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ YAPILAN HASTALARDA HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONUNUN MİDE DUVAR KALINLIĞINA VE AMELİYAT SONRASI KOMPLİKASYONLARA ETKİSİ

Dr. Anıl ERGİN

TEZ DANIŞMANLARI
Prof. Dr. Kemal MEMİŞOĞLU
Uzm. Dr. Hüseyin ÇİYİLTEPE

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL – 2021

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emeği bulunan hocam Prof. Dr. Kemal Memişoğlu' na;

Eğitimim süresince her türlü desteğini benden esirgemeyen hem abim hem hocalarım olan Prof. Dr. Ümit Akyüz, Doç. Dr. Aziz Bora Karip, Doç. Dr. Ender Onur, Doç. Dr. Birol Ağca, Doç Dr. İbrahim Aydın, Prof. Dr. Bülent Kaya, Doç. Dr. Turgut Dönmez'e;

Eğitimim sürecinde ve tez çalışmalarımda hep yanımda olan, bilgi ve becerilerinden faydalandığım Prof. Dr. Kemal Memişoğlu, Doç. Dr. Aziz Bora Karip, Op. Dr. Hüseyin Çiyiltepe, Uzm. Dr. Adnan Somay'a;

Eğitimimde katkıları bulunan Op. Dr. Mehmet Timuçin Aydın, Op. Dr. Mehmet Okuducu, Op. Dr. Nuriye Esen Bulut, Op. Dr. Ayşe Tuba Fersahoğlu, Op. Dr. Yetkin Özcabı, Op. Dr. Mehmet Mahir Fersahoğlu, Op. Dr. Ahmet Yalın İşcan, Op. Dr. Hüseyin Çiyiltepe, Op. Dr. Zuhal Demirhan Yananlı, Op. Dr. Atilla Çakmak, Op. Dr. Hamit Kafkas Çelik, Op. Dr. Orhan Aras, Op. Dr. Fatih Kılıç, Op Dr. Yasin Güneş, Op. Dr. İksan Taşdelen, Op. Dr. Cihan Şahan'a;

Asistan arkadaşlarım, Dr. Ahmet Çakmak, Dr. Haşim Furkan Güllü, Dr. Ali Cihan Bilgili, Dr. Ahmet Başak, Dr. Emre Teke, Dr.Erdem Durum, Dr. Berk Topaloğlu, Dr. Anıl Bayram, Dr. Mustafa Ağar, Dr. Hüseyin Şahinoğulları, Dr Bedirhan Çoruhlu ' ya;

Tüm servis, endoskopi, ameliyathane hemşire ve personeline;

Asistanlık hayatım süresince her zaman yanımda olan aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER…… ……i
İÇİNDEKİLER……ii
KISALTMALAR……v
TABLOLAR……..……...vii
ŞEKİLLER…….....viii
ÖZET……ix
ABSTRACT……..xi
GİRİŞ VE AMAÇ……1
GENEL BİLGİLER…….…....3
MİDE EMBRİYOLOJİSİ……..3
MİDE ANATOMİSİ……..4
MİDE HİSTOLOJİSİ…….7
Yüzey Epiteli……..7
Kardiak ve Pilorik mukoza…….8
Oksintik mukoza……....8
Endokrin hücreler……..10
Lamina propria……..11
Muskularis mukoza……...11
Submukoza……11
Muskularis propria……12
Seroza……12
MİDE FONKSİYONU…….12
YAŞA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER……13
HELİKOBAKTER PİLORİNİN TARİHÇESİ…….13
HELİKOBAKTER PİLORİNİN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ…….14

HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ……16
HELİKOBAKTER PİLORİNİN PATOGENEZİ…….17
HELİKOBAKTER PİLORİNİN TANISI…….18
İnvaziv testler…….19
Non-invaziv testler…….20
Dışkı antijen testleri…….....21
Üre nefes testi…….22
İmmünolojik testler……22
Serum incelemeleri……22
İdrar incelemeleri……...23
Tükürük incelemeleri…….23
HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONUNUN BULAŞ YOLLARI……..23
HELİKOBAKTER PİLORİYE KARŞI OLUŞAN İMMÜN YANIT……...23
Hümoral immün yanıt……23
Hücresel immün yanıt……24
HELİKOBAKTER PİLORİ İLE İLİŞKİLİ GASTRİK HASTALIKLAR……24
Gastrit…….25
Duodenal ülser……...28
Mide ülseri…….28
Non ülser dispepsi (Fonksiyonel dispepsi)……28
Mide kanseri……..29
MALT lenfoma…….29
HELİKOBAKTER PİLORİNİN TEDAVİSİ……...29
KORUNMA VE AŞILAMA……31
OBEZİTENİN TANIMI……...32
OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ……32

OBEZİTENİN ETYOLOJİSİ……33
OBEZİTENİN TANI VE DEĞERLENDİRİLMESİ……33
Anamnez……33
Fizik muayene……34
Antropometrik ölçümler……34
Beden kitle indeksi……34
Deri kıvrım kalınlığı……...35
Çevre ölçümleri……..36
OBEZİTENİN TEDAVİSİ (AMELİYATLARI) VE KOMPLİKASYONLARI……..37
Bariatrik cerrahi girişimler……40
Jejunoileal bypass……...40
Biliopankreatik diversiyon ve Duodenal Switch……41
Vertikal band gastroplasti……...43
Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant…….43
Roux-n-Y gastrik bypass……44
Laparoskopik sleeve gastrektomi……...44
GEREÇ VE YÖNTEMLER……...48
BULGULAR ……53
TARTIŞMA …….....57
SONUÇLAR …….....60
KAYNAKLAR ……61

KISALTMALAR

AB: Alcian-blue boyama

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ANOVA: Analysis of variance (Varyans analizi)

BIS: Bispektral İndeks

BKO: Bel kalça oranı

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTT: Bizmut tabanlı dörtlü tedavi

BPD: Biliopankreatik diversiyon

CagA: Sitotoksin ilişkili gen

CDC: Amerikan Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi

CLO: Campilobakter benzeri organizma

DM: Diabaets Mellitus

DS: Duodenal switch

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKB: Enterokromaffin benzeri hücreler

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GLP-1: Glukagon like peptid 1

GÖRH: Gastroözefagial reflü hastalığı

HT: Hipertansiyon

HP: Helikobakter pilori

HpSA: Helikobakter pilori dışkı antijen testi

Hsp: Isı şok proteinleri

H&E: Hemeatoksilen eozin

IG A: İmmünglobulin A

IG G: İmmünglobulin G

IG M: İmmünglobulin M

IL 1: İnterlökin 1

IL 6: İnterlökin 6

IL 8: İnterlökin 8

ITP: İdiyopatik trombositopenik purpura

JIB: Jejunoileal bypass

KAH: Koroner arter hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LAGB: Laparoskopik ayarlanabilir gastrik band

LSG: Laparoskopik sleeve gastrektomi

MALT: Mukozayla ilişkili lenfatik doku

NHANES: ABD Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması

NIH: ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü

NSAI: Non steroid anti inflamatuar

OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

PAS: Periyodik asit-Schiff

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PPI: Proton pompa inhibitörü

PYY: Peptid YY

RYGB: Roux-n-Y gastrik bypass

SOD: Süperoksit dismutaz

TNF Beta: Tümör nekroz faktör beta

TNSA: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması

TURDEP: Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması

ÜGİSE: Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi

UNICEF: Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu

USG: Ultrasonografi

VacA: Vakuol yapıcı sitotoksin

VBG: Vertikal band gastroplasti

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLOLAR

Tablo 1: HP' nin bazı patojenik özellikleri
Tablo 2: HP tanısında kullanılan testler
Tablo 3: Helikobakter pilori taramasında kullanılan non invaziv testler
Tablo 4: Vücut Kitle İndeksi' ne göre obezite sınıflaması
Tablo 5: Deri kıvrım kalınlığı ölçümü yapılan vücut bölümleri
Tablo 6. Çevre ölçümü yapılan vücut bölümleri
Tablo 7: Bariatrik cerrahi için gerekli şartlar
Tablo 8: Mekanizmalarına göre bariatrik cerrahi tipleri

ŞEKİLLER

Şekil 1: A: Dört haftalık embriyoda midenin genişlemesi, B: 11. haftada mide ve karaciğerin pozisyonu ve bursa omentalisin gelişimi

Şekil 2: Midenin şematik görünümü

Şekil 3: Mide makroskopik görünümü

Şekil 4: Pilorik mukoza histolojisi

Şekil 5: Oksintik mukoza histolojisi, mukozal girintiler şeklinde "area gastricea"

Şekil 6: HP'nin üç boyutlu görünümü

Şekil 7: Dışkı antijen testinin mekanizması

Şekil 8: HP ile ilişkili gastrik hastalıklar

Şekil 9: HP' nin gastrik kolonizasyonunun potansiyel sonuçları

Şekil 10: Jejunoileal bypass ameliyatının şematik görünümü

Şekil 11: Biliopankreatik diversiyon ameliyatının şematik görünümü

Şekil 12: Duodenal Switch ameliyatının şematik görünümü

Şekil 13: Vertikal band gastroplasti ameliyatının şematik görünümü

Şekil 14: Laparoskopik ayarlabilir gastrik band ameliyatının şematik görünümü

Şekil 15: Laparoskopik roux-n-Y gastrik bypass ameliyatının şematik görünümü

Şekil 16: Laparoskopik sleeve gastrektomi ameliyatının şematik görünümü

Şekil 17: Laparoskopik sleeve gastrektomi trokar giriş bölgeleri

Şekil 18: Makroskopik ölçümlerin yapıldığı dijital ölçüm cihazı

ÖZET

AMAÇ: Laparoskopik Sleeve Gastrektomi (LSG); obezitenin cerrahi tedavisinde en sık kullanılan ameliyat tekniklerinden biridir. Literatürde LSG ameliyatında midenin farklı anatomik bölgelerinde farklı doku kalınlıklarını kapatma özelliğine sahip zımbaların kullanılmasının, ameliyat sonrası komplikasyonları azaltacağı ile ilişkili çalışmalar mevcuttur. Mide duvar kalınlığını tümör dışında etkileyen en önemli neden, en sık antrumda lokalize olan Helikobakter pilori (HP)' nin neden olduğu kronik gastrittir. Bu çalışmanın amaçları; LSG öncesi endoskopik mide biyopsilerinde HP pozitif saptanan hastalarda proton pompa inhibitörü (PPİ) ile kombine edilmiş bizmut tabanlı tedavilerin (BTT) ameliyat sonrası mide piyesinde ölçülen duvar kalınlıklarına ve erken dönem ameliyat sonrası komplikasyonlara etkisini araştırmaktır.

YÖNTEM: Bu çalışma prospektif randomize kontrollü klinik çalışma olarak planlandı. Ocak 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında morbid obezite nedeniyle LSG prosedürü uygulanan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip hastalar üç gruba ayrıldı; Grup 1: Preoperatif üst gastrointestinal sistem endoskopisinde (ÜGİSE) HP negatif saptanan ve LSG yapılan grup, Grup 2: Preoperatif ÜGİSE ' de HP pozitif saptanan ve eradikasyon tedavisi verilmeden LSG yapılan grup, Grup 3: Preoperatif ÜGİSE ' de HP pozitif saptanan, eradikasyon tedavisi uygulandıktan 30 gün sonra LSG yapılan ve mide piyesinde HP negatif saptanan grup. Ameliyat sonrası çıkarılan mide piyesinde proksimal cerrahi sınıra 1 cm uzaklıktan (fundus) , spesmen orta kısmından (korpus) ve distal cerrahi sınıra 1 cm uzaklıktan (antrum) makroskopik ve mikroskobik (mukoza, submukoza ve muskularis propria) mide duvar kalınlık ölçümleri yapılarak sonuçlar karşılaştırıldı. Ayrıca ameliyat sonrası ilk 28 gün içerisinde kanama, zımba hattı kaçakları ve yara yeri enfeksiyonları açısından bu üç grup karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya her grupta 44 hasta olacak şekilde toplam 132 hasta dahil edildi. Gruplar arasında makroskopik ve mikroskopik tam kat duvar kalınlık

ölçümlerinde; fundus, korpus ve antrum kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Mikroskopik olarak ölçülen antrum mukoza kalınlığının Grup 2' de, diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptandı (gruplar sırasıyla 1.15, 1.35, 1.16 mm, p = 0,000). Grup 1 ve Grup 3 arasında antrum mukoza değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p > 0,05). Ameliyat sonrası ilk 28 gün içerisinde kanama, yara yeri enfeksiyonu veya zımba hattından kaçak gibi erken dönem komplikasyonlar açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

SONUÇ: LSG ameliyatı öncesinde HP pozitif saptanan hastalarda mide antrum duvar kalınlığının HP negatif olan hastalardan daha fazla olduğunu ve preoperatif HP pozitif saptanıp eradikasyon tedavisi verilen hastalarda mide antrum duvar kalınlığının başlangıçta HP negatif olan hastalarla benzer kalınlıkta olduğunu saptadık. Ancak HP pozitif saptanması veya eradike edilmiş olması ile kanama, kaçak veya yara yeri enfeksiyonu gibi LSG' nin erken dönem komplikasyonlarına bir etkisi olmadığını saptadık. Bu veriler doğrultusunda; LSG öncesi HP eradikasyon tedavisinin mide duvarında incelme sağladığı, ancak bunun klinik sonuçlara bir etkisi bulunmadığından LSG öncesi HP eradikasyon tedavisinin gerekli olmadığı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Helikobakter Pilori, Komplikasyon, Laparoskopik sleeve gastrektomi, Mide duvar kalınlığı

ABSTRACT

OBJECTIVE: Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG); It is one of the most commonly used surgical techniques in the surgical treatment of obesity. There are studies in the literature that the use of staples with the ability to cover different tissue thicknesses in different anatomical regions of the stomach in LSG surgery will decrease postoperative complications. The most important reason affecting the stomach wall thickness other than the tumor is chronic gastritis caused by Helicobacter pylori (HP), which is most frequently localized in the antrum. The aims of this study were to investigate the effect of bismuth-based treatments (BTT) combined with proton pump inhibitor (PPI) on postoperative gastric wall thickness and early postoperative complications in patients with HP-positive endoscopic gastric biopsies before LSG.

METHOD: This study was planned as a double blinded prospective randomized controlled clinical trial. Patients who underwent LSG procedure due to morbid obesity between January 2019 and February 2020 and met the inclusion criteria were divided into three groups; Group 1: HP-negative group in preoperative upper gastrointestinal system endoscopy (UGISE) and undergoing LSG, Group 2: HP-positive in preoperative UGISE and LSG without eradication treatment, Group 3: HP positive in preoperative UGISE, eradication treatment The group in whom LSG was applied 30 days after administration and HP was found negative in gastric lavage. The results were compared by performing macroscopic and microscopic (mucosa, submucosa and muscularis propria) gastric wall thickness measurements from the proximal surgical border (fundus), the middle part of the specimen (corpus), and 1 cm from the distal surgical border (antrum) in the postoperative gastric specimen. In addition, these three groups were compared in terms of bleeding, staple line leaks and wound site infections in the first 28 days postoperatively.

RESULTS: A total of 132 patients, 44 patients in each group, were included in the study. There was no statistically significant difference in macroscopic and microscopic full-thickness wall thickness measurements between the groups in fundus, corpus and antrum

measurements. Microscopically measured antrum mucosa thickness was found to be statistically significantly higher in Group 2 than the other two groups (groups 1.15, 1.35, 1.16 mm, respectively, $p = 0.000$). There was no statistically significant difference between Group 1 and Group 3 in terms of antrum mucosa values ($p > 0.05$). There was no difference between the groups in terms of early complications such as bleeding, wound infection or leakage from the staple line in the first 28 days postoperatively.

CONCLUSION: It was found that the gastric antrum wall thickness was higher in patients with HP positive before LSG surgery than in patients with HP negative, and that the antrum wall thickness in patients with preoperative HP positive and receiving eradication therapy was similar to patients with HP negative at the beginning. However, we found that LSG has no effect on early complications, such as bleeding, leakage or wound infection, with its HP positive detection or being eradicated. In line with these data, we think that HP eradication therapy before LSG provides thinning of the stomach wall, but it will not be necessary since this does not affect the clinical results.

KEYWORDS: Complication, Helicobacter Pylori, Laparoscopic Sleeve Gastrectomy, Stomach wall thickness

GİRİŞ VE AMAÇ

Laparoskopik Sleeve Gastrektomi (LSG); obezitenin cerrahi tedavisinde en sık kullanılan ameliyat tekniklerinden biridir. İki aşamalı Duodenal Switch (DS) ameliyatının ilk aşaması olarak uygulanan LSG; tek başına yeterli kilo verimi ve komorbiditelerde düzelme sağlaması üzerine 2001' den bu yana primer cerrahi yöntem olarak uygulanmaktadır (1 - 4). LSG 2011 yılında Amerika' da; tüm bariatrik cerrahi prosedürlerin 17.8 % ' ini oluştururken 2018 yılında bu oran 61.4 % olarak bildirilmiştir (5).

LSG ' nin en iyi bilinen komplikasyonları, kanama (1.2 % ' ye ulaşan oranlarda), gastroözafageal reflü (22 %), striktür (0.6 % ' ya ulaşan oranlarda) ve stapler hattı kaçaklarıdır (1. 6). LSG operasyonlarında ortalama kaçak oranı 2.4 % (7 % ' ye kadar çıkabilmekte) olarak saptanmış olup, süper obez hastalarda (Vücut kitle indeksi > 50) bu oranın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kaçağın çoğunlukla zımba hattının hemen proksimalinde yer alan gastroözafageal bileşke kısmında olduğu saptanmışsa da tüm zımba hattı boyunca kaçak görülebilir (7). Kaçakların en sık sebepleri; kısa gastrik damarların ayrılmasına bağlı düşük kanlanma, diafragmanın sol krusu komşuluğunda yapılan disseksiyon esnasında midenin bu bölümünün termal hasara uğratılması, yüksek intraluminal basınç, rezeksiyon esnasında fazla traksiyon uygulama ve mide duvar kalınlığıyla uyumsuz zımba tipi kullanımı olarak belirlenmiştir (7 – 10).

Mide duvar kalınlığını etkileyen en sık neden, Helikobakter pilori (HP) ilişkili kronik gastrittir. Dünya çapında prevelansı en yüksek patojen olan HP; gelişmekte olan ülkelerde 90 %, gelişmiş ülkelerde 50 %' den fazla enfeksiyon sıklığına sahiptir (11). HP, mideyi enfekte etme yeteneği bulunan ve midede kolonize olan gram negatif hareketli bir bakteridir. En sık yerleşim bölgesinin mide antrumu olduğu tespit edilmiştir. HP enfeksiyonunun genellikle subklinik seyirli kronik gastrite neden olduğu bilinmektedir ve antral duvar kalınlaşmasının en sık nedeni olarak görülmektedir (11 – 15).

HP eradikasyon tedavileri içerisinde 2 haftalık PPI ile kombine edilmiş Bizmut tabanlı dörtlü tedavi BTT en sık uygulanan tedavi rejimlerinden biridir (16).

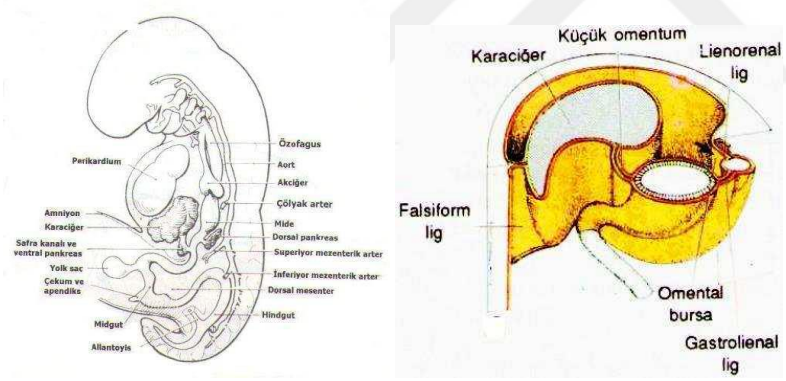
Morbid obezite ameliyatlarından önce HP taramasının ve eradikasyonunun önemini araştıran bazı çalışmalar literatürde mevcuttur (17 – 19). Bu çalışmaların bazıları; HP ‘ nin neden olduğu mukozal inflamasyon ve ödeme sekonder zımba hattının formasyonunda bozulma ve buna bağlı olarak da kaçak, kanama ve enfeksiyon riskinde artış olabileceğini öngörmüşlerdir (18, 19). Ayrıca Roux N Y gastrik bypass ameliyatları öncesi ameliyat sonrası marjinal ülser oluşumunu önlemek için önerilen HP eradikasyon tedavisinin LSG operasyonlarında da uygulanması gerektiğini savunan yazarlar da vardır (20).

Bu çalışmanın amacı; LSG öncesi endoskopik mide biyopsilerinde HP pozitif saptanan hastalarda proton pompa inhibitörü (PPİ) ile kombine edilmiş bizmut tabanlı tedavilerin (BTT) ameliyat sonrası mide piyesinde ölçülen duvar kalınlıklarına ve erken dönem ameliyat sonrası komplikasyonlara etkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

MİDE EMBRİYOLOJİSİ

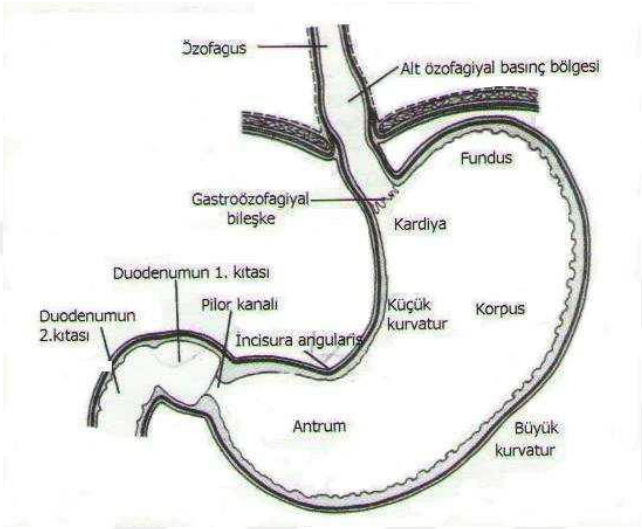
Mide ön bağırsağın kuyruk kısmının özafagusa doğru fusiform genişlemesi ile oluşur. Embriyo 7 mm olduğu zaman gelişmeye başlar. Önce ventral mezogastriyumla dorsal mezogastriyum abdomen arka duvarına ve septum transversuma tutunur. Daha sonra mide genişler, dorsal mezogastriyum büyük omentumu ve ventral mezogastriyum küçük omentumu oluşturur. Mide endodermden gelişir ve mukozal çizgide erken glandüler diferansiyasyon fetus 80 mm olduğu zaman başlar. Enzim ve asid üretimi ilk kez fetal hayatın 4. ayında başlar ve doğumda tam gelişmiştir (21).



A B

Şekil 1: A: Dört haftalık embriyoda midenin genişlemesi, B: 11. haftada mide ve karaciğerin pozisyonu ve bursa omentalisin gelişimi

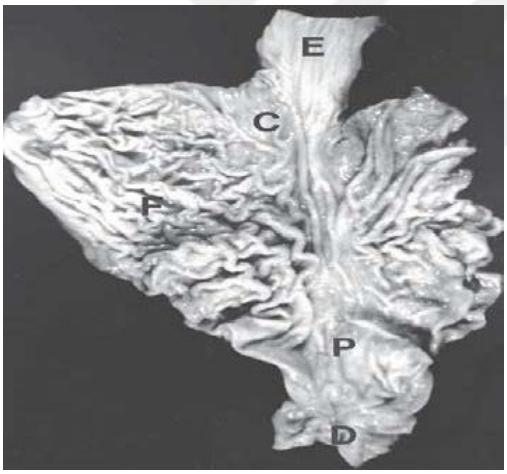
MİDE ANATOMİSİ



Şekil 2: Midenin şematik görünümü

Mide abdomen sol üst kadranda basık J şeklinde yerleşmiştir. Üst ucu diafragmanın bir kaç santimetre (cm) altında özefagusla birleşir. Alt ucu orta hattın sağında duodenumla birleşir. Mide genişleyebilme kapasitesine sahip bir organdır ve hacmi içerisindeki yemek içeriğe göre değişir. Mide anatomik olarak 4 bölgeye ayrılır; kardia, fundus, korpus ve antrum (Şekil 2). Üst-iç kenarına küçük kurvatur ve alt-dış kenarına büyük kurvatur denir. Gastroözefagial bileşke anatomik olarak tübüler özefagusun kese şeklinde mide olduğu yer olarak tanımlanmaktadır. Kişiye göre değişmekle beraber kesici dişlerden yaklaşık 40 cm uzaklıktadır. Bu alan aynı zamanda düz özefagus mukozasının, midenin katlantılı mukozasıyla (ruga) değiştiği yerdir. Kardia özefagusun hemen distalinde yer alan 1-3 cm arasında değişen sınırları belirsiz bölgedir. Fundus midenin gastroözefagial bileşkenin üzerine uzanan bölgesidir. Antrum midenin pilorik sfinkterin (pilor) distal üçte birinde yer alan kısmıdır ve geri kalan kısımda korpustur. Bazı yazarlar aynı tip mukozaya sahip oldukları için fundus ve korpusu birlikte fundus diye adlandırmaktadır. Bu tanım, mukozal hastalıkları tartışırken kabul edilebilir

ancak anatomik lokalizasyon belirtirken zorluk çıkarmaktadır. Antrum ile korpusu ayıran sınır belirgin değildir. Küçük kurvatur üzerinde distal mide üzerindeki çentikli kısım insisurayı kapsamaktadır. Rugalar organ boşken belirgindirler ancak organ genişleyince düzleşirler. Korpus ve fundusta rugalar daha belirgindir. Çünkü bu gıdaları karşılamak için ana genişlemenin olduğu yerdir. Antrumda mukoza daha düzdür ve altta uzanan submukozaya daha sıkı tutunmuştur (Şekil 3). Yukarıdan bakıldığında yüzeyin ince derin oluklarla ayrıldığı (area gastricea) izlenir. Bunlar yapısal olarak sabittirler ve mide gerildiği zaman düzleşmezler (21). Area gastricea atrofi lehine değerlendirilmemelidir. Çift kontrastlı baryum tetkikiyle "area gastricea" radyolojik olarak gösterilebilir. Küçük kurvatür boyunca ilerleyen mukozal koridora "Magenstrasse" yani "mide caddesi" adı verilmiştir (22).



Şekil 3: Mide makroskopik görünümü (21).
E: Özefagus, C: Kardia, F: Fundus, P:Pilor, D: Duodenum

Arterleri ve venleri: Mide 5 arter tarafından beslenmektedir. Kardiak bölgeyi çölyak trunkustan çıkan sol gastrik arter besler. Küçük kurvaturu sağ gastrik arter ve büyük kurvaturu sağ gastroepiploik arter besler ve bu iki arter hepatik arterin dallarıdır. Sol gastroepiploik arter ve küçük gastrik arterler splenik arterden çıkarlar ve büyük kurvaturun beslenmesine katılırlar. Bütün arterler submukozada ve muskularis propriada serbest anastomoz yaparlar ve submukozada gerçek pleksuslar oluştururlar. Bundan

dolayıda mide infarktları çok nadirdir. Mukozal arterler submukozadan çıkarlar, kör arter olarak sonlanırlar ve genellikle komşu mukozal arterden bağımsız olarak belirli mukozal alanı beslerler (21).

Venleri, aynı isimleri taşımaktadır ve arterleri takip ederler. Venöz sistem portal vene boşalmaktadır (23).

Sinirleri: Mide sempatik sinirleri arterler gibi gastrik ve gastroepiploik arterleri takip ederek çölyak trunkustan gelirler. Sağ ve sol frenik sinirlerden dallar da alırlar. Parasempatikleri gastroözefagial bileşke üzerinde uzanan ana ön ve arka trunkus üzerinden vagus sinirinden alırlar. Abdomene girdiğinde ön vagus hepatik dalları verir ve arka vagus çölyak dalları verir. Bundan dolayı bu dalların üstünden yapılacak bir trunkal vagatomi sadece midede değil tüm gastrointestinal sistemde denervasyona neden olur. Bu sinirlerin altından yapılan kesilerde sadece gastrik denervasyon yapılmış olur. Yüksek seçici bir vagatomi (mide korpus denervasyonu) için iki ana gastrik sinirin küçük kurvatura giden lateral dalları kesilir ve vagusun terminal dalı ve antrum korunmuş olur. Mide subserozasında gerçek sinir pleksusu yokken, submukozada Meissner pleksusu ve muskularis propriyanın sirküler ve longitudinal kasları arasında Auerbach pleksusu yer almaktadır (21).

Lenfatikleri: Yapılan çalışmalarda lamina proprianın bütün seviyelerinde lenfatik kanallar olduğu gösterilmiştir. Eferent lenfatikler muskularis mukozayı geçerek submukozadaki geniş lenfatiklerle bağlantılıdır. Bu bilgiye dayanarak mide kanserleri muskularis mukozanın üstünde sınırlı bile olsa, lenf nodu metastazı yapabilmektedir. Lenfatik trunkuslar arter ve venleri takip ederler. Lenfatikler dört alana drene olmaktadırlar. En büyük alan olarak özefagusun alt ucu ile küçük kurvaturun büyük kısmı sol gastrik arter boyunca sol gastrik nodlara drene olur. Pilorun orta kısmından başlayan küçük kuvatur bölümü sağ gastrik ve hepatik nodlara drene olur. Büyük kurvaturun proksimal bölümü dalağın hilusundaki pankreatikosplenik nodlara ve distal bölümü pankreas baş kısmındaki pilorik nodlara ve büyük omentumdaki sağ gastroepiploik nodlara drene olur. Bu dört gruptaki efferentler en sonunda ana çölyak aks etrafındaki çölyak nodlara geçerler (21).

MİDE HİSTOLOJİSİ

Mide duvarı tüm sindirim kanalına benzer olarak 4 tabakadan oluşur: Mukoza, submukoza, muskularis propria, seroza. Mukoza 3 tabakadan oluşmaktadır: Yüzey epiteli, lamina propria ve muskularis mukoza. Yüzeyde değişik uzunluklarda lamina propria içine uzanarak gastrik çukurcuklar (foveola) oluşturan bir yüzey epiteli bulunur. Midenin her bölgesi için karakteristik bir yapı gösteren (kardiyak, gastrik ve pilorik) dallanmış tübüler bezler gastrik çukurcuklara açılır. Gastroözefagial bileşkeye yakın kardiak mukozada bezler mukus sekrete ederler. Pilora doğru uzandıkça pilorik mukoza (antral) da mukus sekrete eder. Diğer mide mukozaları korpus ve fundusta asit ve pepsin (oksintik mukoza) sektere ederler. Pilorik ve oksintik mukoza arasındaki histolojik geçiş ani olmayıp yavaş yavaş araya giren karışık histolojik görünüm şeklindedir (1 ila 2 cm genişliğinde). Ancak özefagusun nonkeratinize skuamöz epiteliyle midenin kolumnar epiteli geçişi anidir. Skuamokolumnar bileşke pozisyonu değişkendir ve anatomik bileşkeye tam olarak rastlamayabilir. Bazı kişilerde 0,5 ile 2,5 cm arasında proksimalde yer alabilir. Bu hat düzenli bir çevresel hat yerine girintili çıkıntılı olabilir (Z çizgisi). Midenin mukozal katlantıları bu noktadan başlamaktadır ve katlantılardan önceki düz kolumnar mukozanın özefagusta yer aldığı ve metaplastik epitel olduğu düşünülmektedir (21).

Yüzey Epiteli

Mide mukozası yüksek kolumnar, mukus salgılayan, ilişkili olduğu foveoladakilerle benzer hücreler ile döşelidir. Yüzey ve foveolar epitel midenin bütün bölümlerinde aynıdır. Foveolanın tabanındaki mide bezleri boştur. Foveola ile mide bezlerini lamina propria ayırır. Kardiak ve pilorik kısımlarda foveolalar diğer kısımlara göre daha geniştir ve bazen villöz görünüm verebilirler. Yüzey epitelinin hücreleri yüksek kolumnar, nükleusu bazale yerleşmiş ve üstte sitoplazmaları tamamen müsinle dolu hücreler şeklindedir. Nükleuslarda dağınık kromatin, tek belirsiz nükleolus izlenir. Hemeatoksilen-eozin (H&E) kesitlerinde mukusun görünümü kullanılan boyaya göre değişkendir. Örneğin alkolik eozinde mukus şeffaf veya hafif eozinofilik, tek bir vakuol şeklinde izlenir. Sulu eozinde ise mukus daha yoğun eozinofilik ve çok sayıda, küçük, sıkı

agregat oluşturmuş vakuoller şeklinde izlenir. Histokimyasal olarak foveolar müsin nötraldir, periyodik asit-Schiff (PAS) pozitiftir, Alcian-blue (AB) ile pH 2.5 ve altında olduğu için negatiftir (21).

Kardiak ve Pilorik Mukoza

Kardiak ve pilorik bölgelerde foveola tabakası mukozal kalınlığın yaklaşık yarısıdır. Kardiak ve pilorik mukozanın ikisi de mukus sekrete ederler ve geniş, gevşek lamina propria ile bağlantılıdır. Nadiren kistik bezler kardiak mukozada bulunabilirler ama pilorik mukozada çok beklenmezler. Mukus bezlerinin hücrelerinin sınırları belirsizdir ve kabarcıklı sitoplazmalı olup yüzey ve foveolar epitelden farklıdırlar. Duodenumdaki Brunner bezlerine benzerler. Özellikle pilorik mukozada ve oksintik mukoza ile bileşke zonlarında tek veya küçük gruplar halinde izole parietal hücreler bulunabilir (Şekil 4). Ancak zimojenik (şef) hücrelerin oksintik mukoza ve bileşke zonu dışında bulunması beklenmez. Pilorik bezler sadece nötral müsin salgılarlar. Kardiak bezler baskın olarak nötral müsin ve az miktarda sialomüsin salgılarlar (21).



Şekil 4: Pilorik mukoza histolojisi (21)

Oksintik Mukoza

Oksintik mukozada foveola tabakası mukozal kalınlığın dörtte biri kadardır. Pilorik ve kardiak mukozaya göre bezler daha sıkı paketlenmiştir ve sarmal yerine daha düzdürler. Tanımlama amacıyla bezleri 3 kısma ayırabiliriz; taban, boyun ve istmus. Bazal

kısmında zimojenik (pepsinojen salgılayan) bezler yer alır. Bunlar küboidal ve bazalde yerleşmiş nükleusu olan, bir veya birkaç küçük nükleolü bulunan ve kullanılan hematoksilene göre değişkenlik göstermekle beraber soluk mavi-gri (bazofilik) sitoplazmalı hücrelerdir (Şekil 5).



Şekil 5: Oksintik mukoza histolojisi, mukozal girintiler şeklinde "area gastricea" (21)

Sitoplazmanın mavi renk alması, düz endoplazmik retikulumun içerdiği ribozomal ribonükleik asit nedeniyledir. İstmik kısımdaki bezler parietal hücrelerden (asid ve intrensek faktör salgılayan) zengindir. Bunlar kabaca tabanları bazal membran boyunca uzanan üçgen şeklindedirler. Nükleus ortada yerleşik, dağınık kromatin içerir ve sitoplazmaları koyu pembe (asidofilik) boyanır. Parietal hücrelerin bu boyanma şekli, sitoplazmanın tamamen proteinden oluşan geniş mikrokanalikülerinin varlığını yansıtır. Fundik bezlerin boyun kısmında ise zimojenik ve parietal hücreler üçüncü tip olarak muköz hücrelerle karışık şekilde bulunmaktadırlar. Bunları H&E boyasında ayırt etmek zor olabilir, ancak kardiak ve pilorik bezlerin mukus salgılayan hücrelerini taklit ettikleri zaman PAS boyası ile kolayca ayırt edilebilir. Bu hücreler özellikle sialomüsin şeklinde AB ile pH 2.5' te pozitif boyanan nötral ve asidik müsin salgılarlar. Müköz boyun hücreleri bezlerin istmik kısımlarında daha az sayıda bulunurlar. Bazen bezlerin bazal kısımlarında parietal hücrelerle karşılaşılabilir. Müköz boyun hücreleri pilorik mukozada da

bulunabilir. Müköz hücreleri araştırmak için yapılan çalışmalarda bunların ana fonksiyonlarının, proliferasyon ve mukozal rejenerasyon olduğu bulunmuştur. Bu andiferansiye hücrelerin kök hücre şeklinde rol oynadığı ve yüzeye doğru göçüp foveolar ve yüzey epitelini yenilediği, aşağıya doğru göçüp zimojenik, parietal veya nöroendokrin hücreleri yenilediği bulunmuştur. İnsanlarda mide yüzey epitelinin 4-8 gün arasında yenilendiği düşünülmektedir. Parietal ve zimojenik hücrelerin yenilenme süresi ise 2-3 yıl gibi daha uzundur (21).

Endokrin Hücreler

Mide çok sayıda hormon üreten hücrelerden oluşmaktadır. Pilorik mukozada endokrin hücre popülasyonunu % 50 oranında G hücreleri (gastrin üreten), %30 oranında enterokromaffin hücreler (EK-serotonin üreten hücreler) ve %15 oranında D hücreleri (somatostatin üreten hücreler) oluşturmaktadır. Oksintik mukozada çoğu endokrin hücre enterokromaffin-benzeri hücreden (EKB) oluşmaktadır ve histamin sekrete etmektedirler. Az sayıda salgıladıkları ürün bilinmeyen X hücreleri ve EK hücreler de bulunmaktadır. Oksintik mukozada bu endokrin hücreler özellikle bezlerin bazaline doğru yerleşirler. Bunlar belirsizdir ve özel boyalar olmaksızın belirlenmeleri zordur. Sayıları değişkendir ve genellikle kript başına 20 ' den azdır, çoğu bezde de 10 hücreden az bulunurlar. Pilorik mukozada endokrin hücreler sıklıkla foveolanın hemen altında boyun bölgesinde yer alırlar. Rutin kesitlerde yuvarlak düzgün nükleuslu, şeffaf nükleusludur (fiksasyon artefaktı). Pilorik mukozada endokrin hücreler daha çok olup kript başına 20 - 50 hücre izlenir. Bu da biyopsilerde G hücre hiperplazisinin varlığını tanımayı zorlaştırır. Endokrin hücrelerden üretilen hormonlar ya kana salınır yada çevre hücrelere lokal etkilidirler (parakrin etki). EK hücreleri ve bazı EKB hücreler Masson Fontana veya Diazo tekniğiyle boyanan arjentaffin granüller içerirler. Diğer hücreler arjirofiliktirler ancak arjentaffinik değildirler ve Grimelius tekniğiyle boyanabilirler. Gümüş boyaları artık yerini daha sensitif immünolojik yöntemlere bırakmaktadırlar (sinaptofizin ve kromogranin). Spesifik hormonlar örneğin gastrin ve somatostatin, özel antikorlar ile gösterilebilir. Epitelyal hücrelerdeki hormonlar bulunmasının yanında bazı hormonlarda mukoza ve mide duvarında sinirlerde ve sinir uçlarında bulunubilirler. Eğer G hücre hiperplazisi olursa

genellikle çizgiseldir. Pernisyöz anemi sonucunda oluşan hipergastrinemiye sekonder fundik mukozada EKB hücreler çoğalabilirler. Bu da 5 farklı büyüme paternine ayrılır; psödohiperplazi, hiperplazi, displazi, mikroinfiltrasyon ve neoplazi (21).

Lamina Propria

Yüzeydeki, foveoladaki ve bezlerdeki epitelyal hücrelerin hepsi bazal membrana tutunurlar. Mukozadaki lamina propria bazal membran altında yoğunlaşmış düzgün retikülin ağından, daha az oranda kollajen ve elastik liflerden oluşur. İyi gelişmiş lamina propria yapısal destek sağlamaktadır. Lamina propria süperfisyel kısımlarda özellikle pilorik mukozada daha geniştir. Fibroblast, histiosit, plazma hücresi, lenfosit gibi farklı hücreler içerir. Nadiren az sayıda lökositler ve mast hücreleri bulunabilir. Lamina propriada kapillerler, arterioller, non-myelinize sinir lifleri bulunur. Birkaç adet muskularis mukozadan serbest sinir lifleri lamina propriaya uzanabilir. Midede B hücre kökenli izole lenfositler ve Ig A sekrete eden plazma hücreleri bulunur. İntraepitelyal lenfositler de bulunabilir ancak ince barsaktaki intraepitelyal lenfositlerden daha az sayıdadır ve çevrelerinde formalin fiksasyon artefaktı içeren halo içerirler. Bu lenfositler ve az sayıdaki lamina propria lenfositleri T hücre orijinlidirler. Az sayıda lenfositten oluşan küçük lenfoid agregatlar şeklinde primer lenfoid foliküller normal mide mukozasında bulunabilir. Ancak sekonder lenfoid foliküller sadece gastritte izlenir (21).

Muskularis Mukoza

Muskularis mukoza 2 tabakalıdır. Arada elastik liflerle biraraya gelen, içte sirküler, dışta longitudinal tabakadan oluşur. İnce lifler ile lamina propriayı aşarak bazal membrana uzantılar gösterebilirler (21).

Submukoza

Muskularis mukoza ile muskularis propria arasında bulunur. Mide rugaları için çekirdek oluşturur. Çok sayıda elastik liften oluşan gevşek bağ dokudan oluşur. Submukozada otonomik sinir pleksusu (Meissner), venöz, arteryel ve lenfatik pleksuslar bulunur (21).

Muskularis Propriya

Anatomi kitapları ana kas kitlesini muskularis eksterna olarak tanımlamaktadır ancak muskularis propria tanımı daha çok kullanılmaktadır. Bu tabakadaki lifler 3 kısımdır. Dışta longitudinal, içte sirküler, en içte oblik lifler vardır. Dış lifler özefagusun longitudinal lifleriyle devamlılık gösterir. İç sirküler kaslar pilorun sfinkter kaslarına katılır. Bu sirküler kaslarla duodenumun sirküler kasları arasında bağ dokudan oluşan keskin sınır vardır. Oblik kaslarda sirküler kasların içinde yer alan tam gelişimi tamamlanmamış bir tabakadır ve genelde kardia bölgesinde yoğunlaşırlar. Kardia bölgesindeki sfinkter tartışmalıdır (21).

Seroza

Mide en dışta ince bağ dokudan oluşan serozayla örtülüdür (24).

MİDE FONKSİYONU

Mide bir rezervuar gibi görev görür, yiyecekleri karıştırır ve beslenmenin devamını sağlar. Midede asit, pepsin, elektrolit sentezi kısmen sinirsel yolla vagus ve kısmen de antrumdaki G hücrelerinden salgılanan gastrin kontrolünde gerçekleşir. Gastrin salınımı antrumun gerilimi sonucu veya özellikle aminoasit ve peptidler olmak üzere sindirilen yiyeceğin doğrudan uyarısıyla gerçekleşir. Hidroklorik asit, hidrojen iyonlarının hücre membranından aktif trasnportla geçmesiyle üretilir. Yüksek konsantrasyonda hidroklorik asit düzeylerine ulaşıldığı zaman sindirilen mikroorganizmalar öldürülür ve mide içeriği steril hale getirilir. Mide mukus salgısı iki şekilde olur: çözünür şekli mide bezleri tarafından ve çözünmeyen şekli yüzey ve foveolaları döşeyen hücrelerce üretilir. Biyokimyasal olarak müsin kompleks bir glikoproteindir ve ortada bir protein çekirdek etrafında dallanan karbonhidrat zincirlerinden oluşur. Histokimyasal olarak gastrik müsin neredeyse tamamen nötraldir ancak müköz boyun hücreleri az miktarda sialomüsin ve sülfomüsin salgılarlar. İmmünohistokimyasal olarak MUC5AC, MUC1 ve MUC6 normal midede tespit edilebilir. Tipik olarak MUC5AC müköz boyun hücrelerinde ve foveolar epitelde boyanır. MUC1 foveolar epitel, şef ve parietal hücrelerde saptanır. MUC6 ise

antral bezlerde ve müköz boyun hücrelerinde izlenir. Gastrik müsinin kesin fizyolojik rolü tayin edilememiştir. Ancak çözünür müsin yağlayıcı madde olarak rol oynayabilir. Müsin, MUC5AC ve MUC6 müsin proteinlerinden oluşan değişen tabakalar şeklinde bir yüzey kaplaması oluşturur. Bu da yüzey epitelinden salgılanan bikarbonat ile birlikte midenin otosindirimini ve asitin geçişini engelleyen bariyer oluşturur. Gerçek yapısal bariyer mukozal hücrelerin devamlılık gösteren tabakası ve bu hücreler arasındaki sıkı bağlantılardır. Bu süreç mukozal kan akımını da düzenleyen prostoglandinler tarafından düzenlenir. Rutin tanısal süreçte müsinin karbonhidrat bileşimini göstermek için PAS-AB özel boyası kulllanılabilir. Nötral müsin eflatun/pembe, asit müsin açık mavi ve kombinasyonlarında mor boyanır. Kombine boya sadece PAS yerine tercih edilmelidir çünkü bazı mide karsinomlarında müsin PAS negatiftir. Müsikarmen tercih edilmez çünkü müsin çeşidinin tanımlanmasına izin vermez ve bazı asit müsinlerde negatiftir. Sialomüsin ve sulfomüsin ayrımı yüksek demir diamin ve Alcian blue boyaları karışımı ile yapılabilir. Sialomüsin açık mavi ve sulfomüsin de siyah boyanır. Günümüzde bu ayrımın tanısal yararı sınırlıdır. Güzel bir H&E boyasında zimojenik (şef) ve parietal hücrelerin ayrımı kolaydır. Gerekirse Maxwell boyası veya human milk fat globülin antikoru kullanılabilir. Günümüzde metaplastik kardiak mukoza ile Barett özefagusun mukozasını CK7 ve CK20 kullanarak ayırmak tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar alındığı için rutin kullanımda önerilmemektedir (21).

YAŞA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER

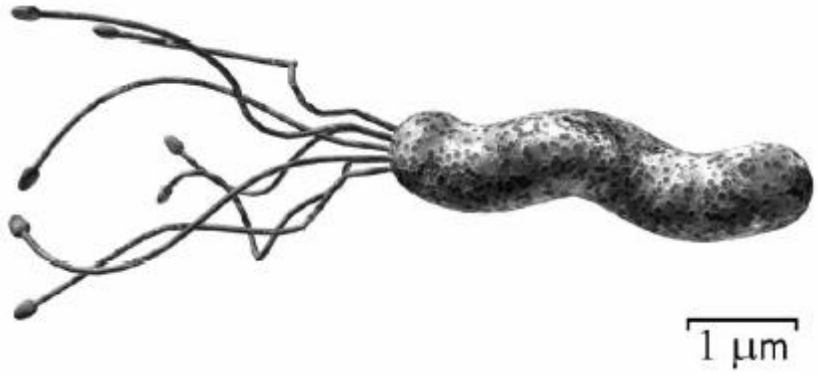
Yaşa bağlı giderek gastrik asit salınımı azalmaktadır. Histolojik olarakta oksintik mukozada azalma ile pilorik mukozada genişleme izlenir. Sonucunda da pilorofundik bileşke proksimale gelir ve bu durum pilorik (psödopilorik) metaplazi olarak adlandırılır. Hipoklorhidrinin de yapılan çalışmalar sonucu yaşlanmayla değil kronik gastrite bağlı olarak geliştiği bulunmuştur (21).

HELİCOBACTER PYLORİ' NİN TARİHÇESİ

Helicobacter pylori (HP) ilk olarak 1893 yılında Bizzozero tarafından köpek midesinde spiral bir mikroorganizma olarak gösterilmiştir. 1906' da

Krienitz benzer bir bakteriyi mide kanserli bir hastanın midesinden izole etmiştir. Buna rağmen bilim 1982 yılına kadar mideyi asitli ortamından dolayı steril kabul etmiştir. 1983 yılında Warren ve Marshall Campylobacter benzeri spiral mikroorganizmaların insan midesinde kolonize olduğunu göstermiştir. HP ’nin kronik aktif gastrit, peptik ülser ve mide adenokarsinomu ile ilişkisi 1983 yılında anlaşılmıştır. 1989 yılında Goodwin ve ark. bu mikroorganizmayı Campylobacter genusundan tamamen ayırmıştır. Helikal yapısı ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edildiği için Helicobacter pylori adını vermişlerdir (25, 26). 1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri’ nde Ulusal Sağlık Enstitüsü, HP ’ nin peptik ülser hastalığının başlıca nedeni olduğunu ve eradikasyonu için enfekte olan bireylerin tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir. HP gastrit ve peptik ülserin %30–50 ’ sinden sorumlu tutulmaktadır. Gastrit ve peptik ülserin diğer nedenleri; genetik yatkınlık, çevresel faktörler, stres, artmış asit sekresyonu, mukozal direnç bozukluğudur. HP enfeksiyonu olan hastaların hepsinde peptik ülser bulunmayabilir. Bu durum peptik ülser hastalığı olmayan kişilerin kanlarında anti–HP antikorlarının bulunması ile ispatlanmıştır (25). Günümüzde gastroduodenal bölgenin enflamatuar ve neoplastik hastalıkları ile HP arasında etiyolojik ilişki kurulmuştur.

HELİCOBACTER PYLORİ’ NİN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ



Şekil 6: HP ’nin üç boyutlu görünümü (26)

HP, kısa sarmallı ve spiral şekilli bazen koksoid formunda, katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif, zorunlu mikroaerofil, 0.5 – 0.9 x 3 μm boyutlarında, gram negatif bir mikroorganizmadır. Tek uçtan çıkan 4 – 7 adet flajeli sayesinde hareket eder (Şekil 6). Bakterinin dış membranı örtü şeklinde devam ederek flajelleri dekaplar (25, 26). İdeal olarak 37 °C, % 98 nemli ve % 5 – 15 oksijen içeren karbondioksitli ortamda 4 – 7 günde ürer. Campylobacter cinsine çok benzediklerinden önceleri bu genusa ait olarak düşünülmüştür. Ancak birçok genotipik ve fenotipik özellikleri farklı olduğundan Helicobacter denmiştir. HP midede antruma yerleşerek yaşar ve mukus içerisinde koloniler yapar. Üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirip çevresinde bazik bir ortam oluşturmak suretiyle kendisini mide asidinin zararlı etkilerinden korur. Helicobacter genusu içinde sadece HP ' nin konakçısı insandır. HP mukus tabakası içinde genellikle serbest olarak yaşamakla birlikte adhezin aracılığı ile endotel hücresine yapışabilir ve hücre içine endositoz ile girebilir. HP' nin kronik aktif gastrit, peptik ülser, mide karsinomu ve mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun (MALT) lenfoması ile ilişkisi birçok araştırmada ortaya konmuştur (25). Fenotipik düzeyde tüm HP' ler aynı olmakla birlikte genotiplerinde bazı farklılıklar vardır. Bunlar ülser yapıcı etki ile de ilgilidir. Başlıcaları VacA, cagA, lipopolisakkaritlerdir (Tablo 1) (25).

Tablo 1

H. pylori'nin bazı patojenik özellikleri

Özellik	Etki
Spiral şekil	Mukus içinde motiliteyi sağlar.
Flajel	Hareketin etkin oluşunu sağlar.
Lipopolisakkaritler (BabA)	GM3 gangliozid ve Lewis B antijenlerine bağlanarak gastrik mukus sekrete eden hücrelerde selektif kolonizasyonu sağlar.
Üreaz A ve B	Gastrik ortamda yaşam sürdürme
Katalaz	Gasrik ortamda ve muhtemelen fagositik vakuollerde H_2O_2'den korunarak yaşama.
Fosfolipaz A ve B	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukus ıslaklığının artışı
Proteaz	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukusun eriyebilirliğinin artışı.
Vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A)	Epitel hücrelerinin hasarı
Düşük molekül ağırlıklı kemoatraktif proteinler (porinler)	Nötrofil ve mononükleer hücreleri H. pylori'ye çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökinlerin salınması
Sitotoksin ile ilişkili gen (Cag A)	Sitotoksin oluşumu ve peptik ülserle ilişkili olduğu düşünülüyor.
Isı şok proteinleri (HspA ve B)	Otoimmünitede rol oynar.

HELİKOBAKTER PYLORİ ENFEKSİYONUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ

HP enfeksiyonu dünyada oldukça yaygındır. Kötü hijyenik koşullar, düşük sosyoekonomik düzey ve kalabalık yaşam koşulları enfeksiyon oranını arttırmaktadır. Enfeksiyona yakalanma oranı ilerleyen yaşla beraber artmaktadır (25). Kadın ve erkeklerde aynı oranda gözlenir. Gelişmekte olan ülkelerde çocuk nüfusunun çoğu enfeksiyona yakalanmakta, spontan eradikasyon pek mümkün olmadığından hastalık prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir (27). Gelişmiş

ülkelerde ise çocuk ve gençlerde enfeksiyon oranı düşük, erişkinlerde yüksektir, prevalansı 60 yaş üzerindeki topluluklarda %50' ye ulaşmaktadır. Bu ülkelerde rekürren enfeksiyonlar nadir olup ileri yaşlarda akut enfeksiyonun etkileri de azalmaktadır. Akut enfeksiyonlar çocuklarda genellikle pangastrit, nadiren de mide ülseri ve mide kanseri, erişkinde ise antral bölgede peptik ülser şeklinde gözlenir (25, 27). Ülkemizde yapılan araştırmalarda hastalığın prevalansının % 46 – 78 oranında olduğu ve yaşla arttığı bildirilmiştir (27).

HELİCOBACTER PYLORİ' NİN PATOGENEZİ

HP midede yaşamını sürdürmektedir. Bu kolonizasyonu sağlayan ana faktörler midenin mikroaerofilik yapısı, mukusta yaşama, spiral şekil, flajellalar ve üreaz aktivitesidir. Spiral şeklin yol açtığı motilite ve üreaz bunlardan en önemlileridir. Mukus içinde serbest yaşayabildiği gibi, bazen mukozal epitelyal hücrelere yapışabilir. Nöroendokrin hücrelere ve nötrofillere de tropizm gösterebilir. Epitel hücre yüzeyi ve intraepitelyal alanda; kan grubu antijenlerine, lewis A ve lewis B antijenlerine, siyalize proteinlere, bağ dokuda; laminin, vitronektin ve kollajene bağlanıp bu yapıların bütünlüğü bozar (27).

HP gastrointestinal sistemde sadece gastrik epitel hücrelerini etkiler, intestinal epiteli etkilemez. Kolonizasyonunda gastrik enflamasyon oluşur. Lamina propriada mononükleer hücrelerde artış gözlenir. HP doku invazyonu yapmaz. Lezyonlar bakterinin ekstrasellüler ürünlerine karşı oluşan doku reaksiyonuna bağlıdır (27). HP salgıladığı üreaz enzimiyle CO2 ve NH4 oluşturur. Bu ürünler bakteriyi mide asidinden korur, mide epiteli için toksiktir. NH4 hücreler arası tutunmayı azaltır ve HP'nin sitotoksinlerinin etkisini arttırır, nötrofillerin başlattığı mukozal hasarı potansiyalize eder. Ayrıca gastritin kronikleşmesini ve ülser oluşumunu provake eder (25). HP enfeksiyonu serum gastrinini yükseltir. Hayvan araştırmalarında yüksek serum gastrin düzeyinin amonyağa bağlı olabileceği ortaya konmuştur (27). HP suşlarının % 80' inde CagA geni ile kodlanan sitotoksin bulunmaktadır. Gen bölgelerinin kodladığı proteinler epitelde tirozin fosforilasyonunu indükleyerek enflamatuar cevabı başlatan tirozin kinazı aktive ederler. Bu gen sadece VacA geni varlığında bulunur (27). HP'nin patojen olma niteliğini

etkileyen diğer önemli faktör VacA geni ile kodlanan vakuol yapıcı sitotoksindir. VacA geni tüm HP sujlarında olmasına rağmen bakterilerin sadece % 65' inde aktif sitotoksin proteini üretir. Enfekte kişilerde bu toksine karşı nötralizan antikorlar genellikle bulunur (27). HP' nin antijen çeşitliliği peptik ülser, kronik gastrit, gastrik kanser ve malt lenfomada birbirinden farklıdır. Farklı antijenler midede T hücre aracılı immün yanıtı uyarır. Örneğin CagA peptik ülserde dominant görünmektedir (28).

HELİCOBACTER PYLORİ' NİN TANISI

Tanı için kullanılan testler iki grupta incelenir. İnvaziv testler; biyopsi materyalinin histolojik ve mikrobiyolojik incelemeleri, hızlı üreaz testi ve polimeraz zincir reaksiyonunu içerir. Non–invaziv testler ise üre nefes testi, serolojik testler ve HP dışkı antijen testidir (Tablo 2) (25).

Tablo 2
H. pylori tanısında kullanılan testler

Metot	Örnek	Yorum
Hızlı serolojik	Serum	Var yada yok şeklinde 10 dk. da sonuç
Laboratuarda yapılan serolojik testler (ELISA)	Serum Mide sıvısı dışkı	Antikor titrasyonunu gösterir.
Üre nefes testi	Nefes	C_{13}'te radyasyon yok, pahalıdır. C_{14} daha ucuzdur.
Biyopside üreaz testi (CLO test)	Mide	20 dk.da sonuç alınabilir ama biyopsi gerekir.
Histoloji (Giemsa, Hematoksilen–eozin, immünohistokimyasal analiz).	Mide mukozası	Basit ve oldukça kesindir, tekrarlanabilir.
Kültür (biyopsi)	Mide mukozası	Uzun sürer, pahalıdır.
Kültür (dışkı)	Dışkı	Antibiyotik duyarlılık testleri için araştırma amaçlı.
PCR	Dışkı, mide biyopsi örneği, mide suyu, diş taşları.	Araştırma amaçlıdır.
HpSA (H. pylori dışkı antijen testi)	Dışkı	Dışkıda H. pylori antijenini saptayan ELISA testidir.

İnvaziv Testler

Hızlı üreaz testi: Endoskopi sırasında alınan antral biyopsi örnekleri üzerinde uygulanan bu test ucuz ve kolay bir tekniktir. Test kitinde bulunan üre, HP' nin üreaz aktivitesiyle amonyak ve bikarbonata parçalanır. Ortamın pH' sinin artışı kitteki pH indikatörü sayesinde renk değişikliği oluşturur. Pozitif sonuçlar genellikle ilk bir saat içinde oluşur, bazılarında ise yirmidört saat beklenir (29). Campylobacter like organism (CLO) test geliştirilen ilk ticari hızlı üreaz testidir. Duyarlılık ve özgüllüğü % 90' dan fazladır. Yersinia enterocolitica ve Proteus vulgaris gibi üreaz aktivitesine sahip olan diğer bakteriler bu testte genellikle oniki saat içinde pozitif sonuç verir. HP için gereken süre ise bir saattir (25). Günümüzde hızlı üreaz testinin Pyloritek ve Hpfast gibi farklı formları geliştirilmiştir.

Histopatolojik inceleme: Antrumdan alınan biyopsi materyalinin Hematoksilen – Eozin, Giemsa, Warthin – Starry gibi boyama yöntemleriyle boyanıp ışık mikroskobunda HP' nin taranması temeline dayanır (25, 29). Bir araştırmada gastrik kanserli hastalarda Warthin – Starry boyama polimeraz zincir reaksiyonuna göre daha duyarlı bulunmuştur (30). Bu incelemeyle gastroduodenal patolojinin düzeyi ve premalign değişiklikler de saptanabilir. Bir başka histopatolojik inceleme yöntemi olan immünohistokimyasal boyamada ise HP' ye karşı monoklonal veya poliklonal floresan antikorlar kullanılır. Oldukça duyarlı ve özgül bir yöntemdir fakat maliyeti yüksektir (29). Bir araştırmada immünohistokimyasal boyama referans kabul edilerek hızlı üreaz testi ve giemsa boyama ile histopatolojik inceleme karşılaştırılmıştır. Hızlı üreaz testinin duyarlılığı % 73, özgüllüğü % 100, doğruluğu % 85 bulunurken, giemsa boyama ile histopatolojik incelemenin duyarlılığı % 91, özgüllüğü % 100, doğruluğu % 95 bulunmuştur. Hızlı üreaz testi ve Giemsa boyama kombinasyonunun en hızlı, ucuz, ve en doğru teşhisi sağladığı iddia edilmiştir (31).

Kültür: Kültürde patojenin tanımlanması enfeksiyonu saptamada en yüksek standardizasyona sahip yöntemdir. Suşa ve hastaya özel antibiyogram olanağı sağlar. Histopatolojik incelemeye göre daha zor ve pahalıdır. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Patojen hakkında en kapsamlı bilgiyi sağlar (32). HP oksijene duyarlı olduğundan transport ve ekim aşamaları hızlı olmalıdır. En fazla dört saat + 4 °C' de bekleyebilir.

Seçici ve seçici olmayan besiyerlerinde, mikroaerofilik ortamda 3 – 10 günde üretilmektedir. Kullanılacak besi yeri beyin – kalp infüzyon agar veya Columbia agar gibi zengin olmalı ve kan ya da serumla zenginleştirilmelidir. Üreyen bakteriler Gram, Giemsa veya Warthin – Starry yöntemleriyle boyanır. Bakterilerin üreaz, katalaz, oksidaz reaksiyonları araştırılır. Ayrıca antimikrobiyal duyarlılık testleri de uygulanabilir (29).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR): Bakteriye özgü 16 S ribozomal RNA' nın amplifikasyonu temeline dayanır. Oldukça duyarlı ve özgüldür. Bu yöntemle CagA ve VacA genleri, bu genlerin birliktelik gösterdiği hastalıklar ve antibiyotik direnci araştırılabilir. Gastrik olmayan sıvılarda ve dışkıda HP DNA' sının saptanması ile non invaziv olarak tanı konulabilir (25). Yanlış negatif sonucun olası sebepleri; spesmende bulunan bileşikler ile oluşturulan inhibisyon ve az sayıda bakteri bulunmasıdır. Single step PCR, nested PCR, biprobe FRET, real–time PCR gibi tiplerinin birbirinden farklı özellikleri vardır (30). Real–time PCR biyopsi materyallerinde HP taranmasında ve aynı zamanda klaritromisin duyarlılığı araştırılmasında en doğru sonuçları veren yöntemdir. Diğer geleneksel PCR yöntemlerine göre kısa çalışma zamanı, yüksek özgüllük ve kontaminasyon riskinin düşüklüğü gibi avantajları vardır (32).

Non–invaziv Testler:

Direkt ve indirekt testler olarak iki farklı gruba ayrılır (Tablo 3). Direkt testlerde HP varlığının direkt kanıtı olan antijeni dışkıda aranır. İndirekt testlerde ise enfeksiyon varlığı HP' ye karşı oluşan antikorlar veya nefeste işaretli CO2 gibi indirekt kanıtlarla aranır (33).

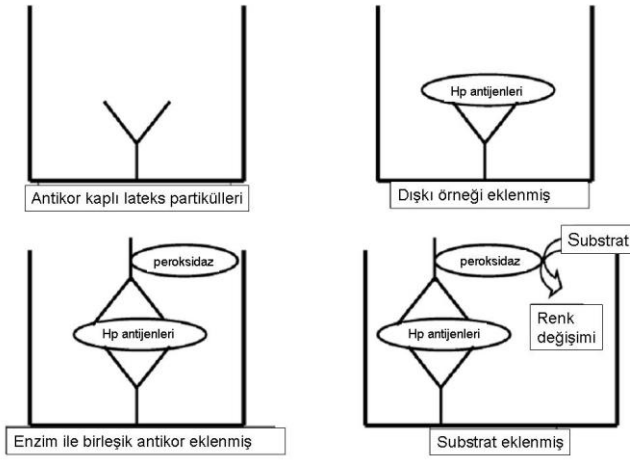
Tablo 3

Non envaziv testler

Direkt testler	İndirekt testler	
Dışkı antijen testleri	Üre nefes testi	İmmünolojik testler
		Kan İdrar
		Tükürük

Dışkı antijen testleri:

Son birkaç yıldır enzim immünoassay yöntemiyle dışkı örneklerinde HP antijeni varlığının taranması mümkün olmuştur. Enfeksiyonun teşhisinde ilk olarak ve tedavi sonrası eradikasyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Poliklonal test yaygın olarak kullanılır, monoklonal test ise yeni tanımlanmış bir testtir. Taze dışkı örneği mümkün olduğunca çabuk test edilmelidir. Örnek, test hemen yapılamayacaksa 2 – 8 °C' de 3 gün ya da – 20 ile – 80 °C arasında test yapılana kadar saklanabilir. Yöntem dışkı örneğindeki HP antijeninin bu antijene spesifik antikorla kaplı kolloidal lateks partikülleri ile reaksiyona girmesi ve oluşan kompleksin reaksiyon bölgesine kromotografik göçüne dayanır (Şekil 7). 1999 – 2001 arasında 3419 hastada poliklonal antikor testi ile yapılan araştırmalarda duyarlılık ve özgüllük % 93.2 bulunmuştur. Bu araştırmalarda dışkı testinin üre nefes testi gibi tarama testi olarak kullanılabileceği savunulmuştur. Avrupa HP Çalışma Grubu da aynı öneriyi sunmuştur. Monoklonal antikor testiyle yapılan araştırmalar çok sınırlıdır. Tedavi öncesi duyarlılık % 96, özgüllük % 88 bulunmuştur. Cesaretlendirici sonuçlara rağmen test üzerinde daha çok araştırma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (25, 33).



Şekil 7: Dışkı antijen testinin mekanizması (33)

Üre nefes testi:

HP güçlü üreaz aktivitesine sahiptir. Test bu temele dayanır. 14 C veya 13 C ile işaretlenmiş üre test yemeğine katılarak hastaya verilir. Üre mide mukozasından emilir ve HP ile karşılaşır, üreaz üreyi amonyak ve işaretli CO2' ye parçalar. Birkaç dakika içinde işaretli CO2 nefeste belirir. Hasta yemeği yedikten sonra CO2 toplayıcı ajana 20 dakikadan fazla nefes verir. Kullanılan madde 14 C ise sintilasyon sayacı ile, 13 C ise kütle spektrometresi ile ölçüm yapılarak HP saptanır. 14 C ucuz ve radyoaktiftir, 13 C' un radyoaktivitesi yoktur fakat pahalıdır. Duyarlılığı ve özgüllüğü % 90 – 95 ' dir. Mide cerrahisi geçirenlerde ve proton pompa inhibitörü veya ranitidin kullananlarda güvenilir olmadığı bildirilmiştir (33). Üre nefes testi, 2004 yılında Avrupa' da çocuk ve genç erişkinler üzerinde yapılan çok merkezli bir araştırmada HP teşhisinde en iyi non–invaziv test olarak bildirilmiştir. Testin duyarlılığı % 96 özgüllüğü % 97 oranında saptanmıştır (34).

İmmünolojik testler:

Serum, idrar ve tükürükte yapılabilir.

1. Serum incelemeleri: Anti HP IgG antikorlarının aranması temeline dayanır. Epidemiyolojik araştırmalarda ve tedavinin izlenmesinde yararlıdır fakat aktif enfeksiyon ile bakteriyle daha önceki karşılaşmayı ayırt edemez. Antikor düzeyleri uzun süre kanda bulunur. Tedavi edilmiş hastalarda bu persistan antikorlar yanlış pozitif değerlendirmelere yol açabilir. Bu yüzden tedavi öncesi ve sonrası alınan serum örnekleri aynı anda kantitatif olarak değerlendirilirse eradikasyonun başarılı olup olmadığı değerlendirilebilir. Günümüzde kullanımda olan birçok seroloji kitinin çoğunun duyarlılığı %100' e, özgüllüğü ise % 95' e ulaşmaktadır (25, 33). CagA ve VacA serolojik olarak değerlendirilebilen önemli iki patolojik belirteçtir. CagA pozitif olan HP suşlarının oluşturduğu enflamatuar reaksiyon daha şiddetlidir. CagA varlığında gastrik atrofi, intestinal metaplazi, duodenal ülser ve mide kanseri riski yüksektir. VacA ise düşük pH ' da aktive olur, asit ve pepsine dirençlidir, gastrik epitel hasarı yapar (33). Serolojik testler genelde kitler arası doğruluk değerlerinin değişkenliği nedeniyle kötü bir üne sahiptir.

2004 yılında Avrupa' da çocuk ve genç erişkinler üzerinde yapılan çok merkezli bir araştırmada duyarlılık sıralamasında ikinci olmuştur. Yaş arttıkça duyarlılığın da arttığı gözlenmiştir (34).

2. İdrar incelemeleri: İdrarda anti HP IgG antikorlarının aranması temeline dayanır. URINELISA ve RAPIRUN olmak üzere iki tipi vardır. Kullanımı kolaydır. Araştırmalarda genellikle duyarlılığı yüksek özgüllüğü düşük bulunmuştur. Yazarlar bu düşüklüğü total IgG' nin idrarda yüksek seviyelerde olmasına bağlamaktadırlar (32).

3. Tükürük incelemeleri: Tükürükte Anti HP IgG antikorlarının aranması HP teşhisinde oldukça yetersiz bulunmuştur (30).

HELİKOBAKTER PYLORİ ENFEKSİYONUNUN BULAŞ YOLLARI

HP' nin doğal kaynağı henüz bilinmemektedir. Bazı hayvanlarda HP dışı türler bulunmasına rağmen HP için doğal zoonotik bir rezervuara dair objektif deliller bulunamamıştır (35). Günümüzde HP' nin ana rezervuarının insan olduğu düşünülmektedir. Bulaşmada olası yollar fekal – oral ve oral – oral yollardır (27). HP' nin dışkı, dental plak ve tükürükten izole edilmesi bu yollarla bulaşmayı desteklemektedir. Aile içi yakın temasla bulaş olabilir ancak seksüel aktivite ile ilişkisi gösterilememiştir (25). Endoskopi ile de bulaşma olabilir. Bu durum tedavi sonrası endoskopi ile kontrol edilen hastalarda enfeksiyonun yeniden oluşmasına neden olabilir. Bu yüzden hastaların tedavi sonrası değerlendirilmesinde üre solunum testi önerilmektedir. Endoskopi sonrası bulaşmayı engellemek için tek doz antibiyotik veya bizmut kullanılabilir (27). Mesleksel risk grupları arasında gastroenterologlar, endoskopi personeli, diş hekimleri sayılmaktadır (25).

HELİCOBACTER PYLORİ' YE KARŞI OLUŞAN İMMÜN YANIT

Humoral İmmün Yanıt

HP konakta spesifik ve nonspesifik bir dizi yanıt oluşmasına sebep olur. Nonspesifik savunma mekanizmaları; mukus, sindirim enzimleri, lizozim, laktoferrin ve oral kavite ile midedeki diğer antimikrobial bileşenlerdir. HP mide mukozasına ulaşınca

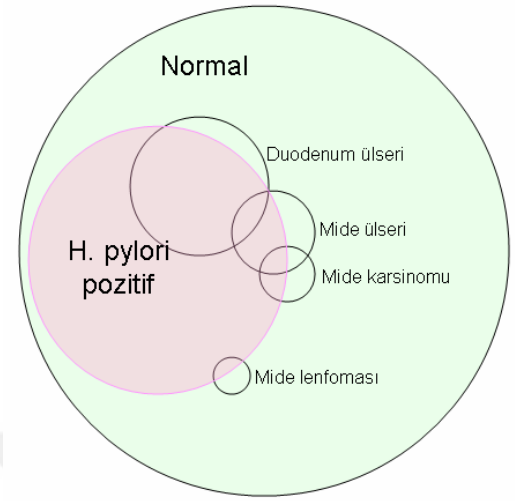
epitel hücrelerinin bağlantı yerlerine yapışır. Polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar aktive olur. IL 1, IL 6, IL 8 ve TNF beta salınır. HP' ye karşı ilk antikor yanıtı Ig M, sonrakiler ise Ig A ve Ig G şeklindedir. Ig M birkaç ayda kaybolur. Ig A ise lokal yanıtın bir parçasıdır ve daha uzun süre kalır. Ig A bakterinin mide epiteline yapışmasını engeller. Ig G ise kompleman fiksasyonu ve aktivasyonunda rol oynar (25).

Hücresel İmmün Yanıt

Mide mukozasının lamina propria kısmında ve epitel hücrelerin içinde dağınık T lenfositler bulunur. HP enfeksiyonunda büyük bölümü yardımcı T hücreleri olmak üzere tüm sitokinlerin yapımı artar. Aktive T lenfositler kronik enflamasyonun genişlemesine neden olur. Enflamasyon kontrol altına alınamazsa epitel hasarı devam eder ve atrofik gastrit gelişir. Bu inflamatuar yanıt HP' yi eradike etmede etkisizdir. Bunun nedeni HP' nin süperoksid dismutaz ve katalaz üreterek kendini nötrofillerin fagositik vakuolleriyle yok edilmekten koruması olabilir. SOD süperoksidi hidrojene çevirir, katalaz da H2O2' yi O2 ve H2O' ya parçalar (25, 27).

HELİCOBACTER PYLORİ İLE İLİŞKİLİ GASTRİK HASTALIKLAR

Gastrik hastalıkların çoğu toplumun HP ile enfekte olan % 30' unda gözlenmektedir (Şekil 8). Özellikle MALT lenfoma midede en sık görülen lenfoma türü olup HP enfeksiyonu ile ilişkisi oldukça kuvvetlidir ve enfeksiyon eradike edildiğinde tam iyileşme sağlanmaktadır (26).



Şekil 8: HP ile ilişkili gastrik hastalıklar (26)

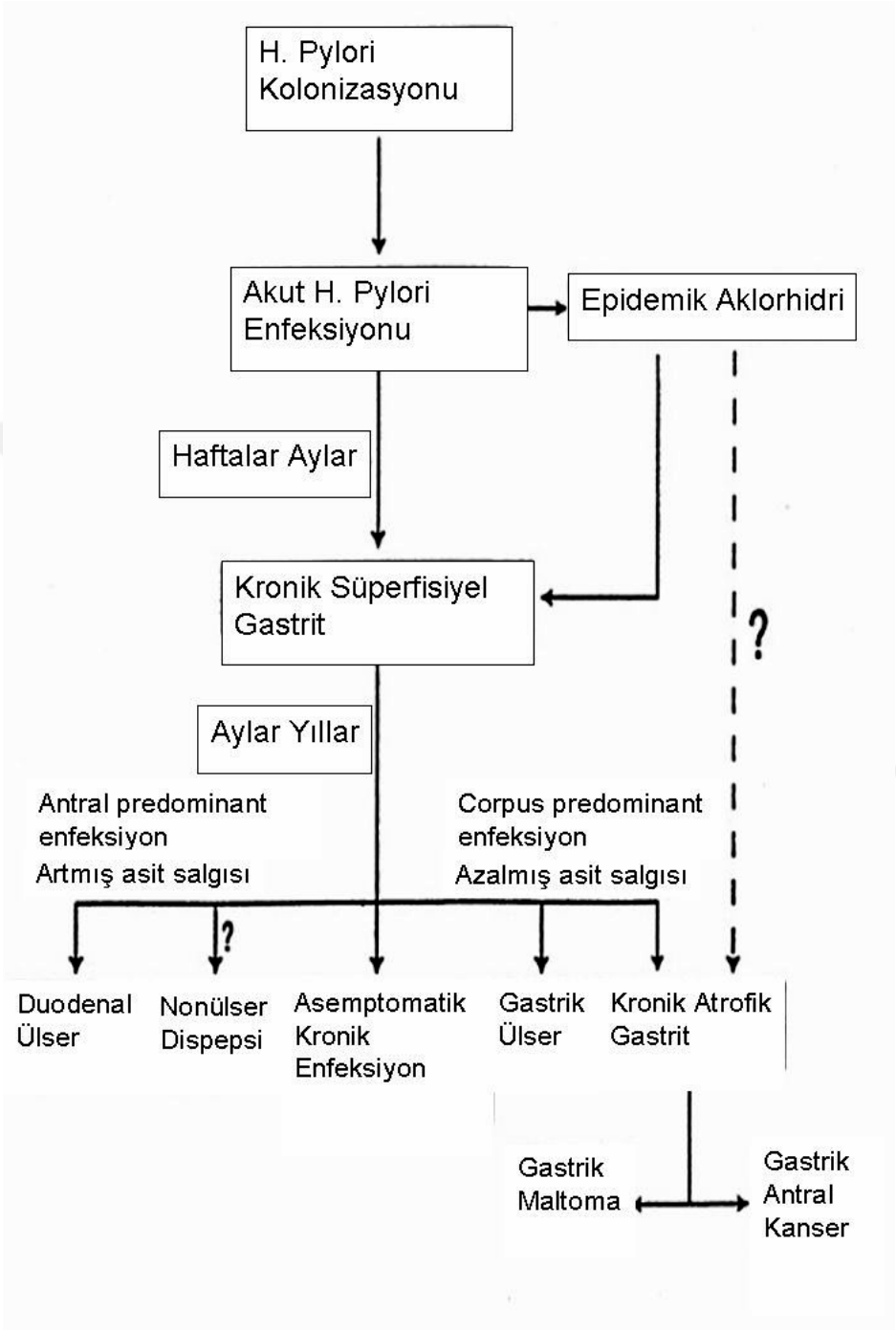
Gastrit

Gastrik veya duodenal ülserli hastalarda genellikle gastrit de bulunur. Gastrit en iyi gastrik mukozanın kronik inflamasyonu olarak tanımlanır. Bu yüzden histolojik bir teşhistir. Akut gastrit; bazı zararlı maddelerce (NSAİ, alkol, safra vs.) gastrik mukozanın irritasyonunun sonucudur ve histolojik olarak ılımlıdır. Ancak HP' nin akut enfeksiyonunda histolojik olarak belirgin bir enflamasyon vardır ve klinik olarak nadiren tanınabilir (36). Semptomlar genellikle 3 – 14 gün sürer. Karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, ishal gibi semptomların varlığı nedeniyle çoğu hasta besin zehirlenmesi olarak değerlendirilir. Enfeksiyonu takip eden günlerde şiddetli akut nötrofilik gastrit gelişir, bakteri visköz mukus tabakayı delerek epitel hücrelerinin membranına yerleşir ve çoğalır. Barry J. Marshall gönüllü denek bulamayınca HP kültürünü içerek kendi kendini enfekte etmiş, beş gün kadar kendini iyi hissetmiştir. Sonrasında bulantı ve kusma semptomları gelişmiş, ondört gün sonra hastalık kendiliğinden düzelmiştir fakat 8. gün yapılan kültür ve histolojik incelemede ağır akut gastrit ve çok sayıda HP saptanmıştır (25, 27).

İmmün yanıt hastaların çoğunda akut evrenin devamında HP' yi ortadan kaldırmaya yeterli olmaz. Artık gastrit kronik hale geçmiştir, bu durum genellikle ömür boyu devam eder ve genellikle asemptomatiktir (25, 27).

Kronik gastritin nedeni hemen her zaman HP enfeksiyonudur ve enfeksiyon tedavisi ile kaybolur (36). HP gastriti öncelikle midenin antrum bölümünde yerleşir. Zamanla korpus bölümüne ilerler ve pangastrit yapar. HP ile ilişkili kronik gastritin temel histopatolojik özellikleri; yüzey epitelinde dejenerasyon, glandüler atrofi, plazma hücreleri, monosit ve lenfositlerden oluşan enflamatuar hücre enfiltrasyonudur (25, 26).

Kronik HP enfeksiyonunun gastrik asit sekresyonu üzerindeki sonuçları değişkendir. Enfeksiyon, bir uçta hipergastrinemi ve gastrik asit hipersekresyonundan, diğer uçta hipoklorhidri veya aklorhidriye kadar uzanan bir dizi değişikliğe neden olabilir. Antral gastritte en fazla etki somatostatin salgılayan D hücreleri üzerindedir, luminal asidin antral gastrin salınımı üzerindeki feedback inhibisyonu azalır. Oluşan hipergastrinemi, parietal hücrelerin aşırı uyarılmasına ve ılımlı asit hipersekresyonuna neden olur. Kronik HP enfeksiyonu olan hastalarda yemeyle uyarılan gastrin salınımı da fazladır. Sonuç olarak kronik antral gastrit; antral G hücrelerinin hiperfonksiyonuna, uygun olmayan hipergastrinemiye, asit hipersekresyonuna ve potansiyel duodenal ülser hastalığına neden olur. Pangastrit veye corpus gastritinde ise HP enfeksiyonu asit sekresyonu yapan bölgeleri etkileyerek sonunda hipoklorhidri veya aklorhidri ve gastrik atrofi oluşturur (Şekil 9) (36).



Şekil 9: HP’ nin gastrik kolonizasyonunun potansiyel sonuçları (36)

Duodenal Ülser

Duodenal ülser hastalarının % 90' ından fazlasında HP enfeksiyonu vardır. HP ile ilişkili olan duodenal ülser patogenezinde sırasıyla; HP' nin uyarıcı etkisiyle G hücrelerinden gastrin sekresyonu artar ve hipergastrinemi gelişir. Midenin fundus bölümünden ve duodenumun Brunner bezlerinden salgılanan pepsin ve kandaki elemanları olan pepsinojen 1 ve pepsinojen 2 düzeyleri artar. Gastrinin ve pepsinojenin artışı mide asit sekresyonunu artırır. Mide asidi artınca duodenuma aşırı asit yükü oluşur. Bu durum duodenumda gastrik metaplazi odakları oluşturur. HP bu odaklara yerleşerek kolonize olur ve duodenit gelişir. Duodenit geliştikten sonra genetik, çevresel faktörler ve konağın immün yanıtı gibi kolaylaştırıcı faktörlerle duodenal ülser gelişir. Araştırmalarda asit baskılayıcı tedavilere antibiyotik eklenmesinin ülser iyileşmesini hızlandırdığı ve HP eradikasyonu sağlandığında daha az nüks görüldüğü bulunmuştur. Bu da HP' nin duodenal ülser patogenezindeki rolünü kesin olarak açıklamaktadır (Şekil 9) (25, 27, 36).

Mide Ülseri

Mide ülseri HP' ye duodenal ülsere göre daha az oranda bağlıdır (% 50 – 80) (27). HP ile indüklenen gastrik ülseri olan hastalarda değişik derecelerde gastrik atrofi ve intestinal metaplazinin eşlik ettiği kronik gastrit tablosu vardır (Şekil 9) (36).

Non Ülser Dispepsi (Fonksiyonel dispepsi)

Üç hafta veya daha uzun süredir dispeptik semptomlar olmasına rağmen endoskopik, radyolojik veya biyokimyasal olarak herhangi bir patolojinin bulunmaması halidir. Abdominal ağrı, yemek sonrası dolgunluk, gaz, bulantı ve kusma, retrosternal yanma semptomlarından biri veya birkaçı birlikte görülebilir. HP sıklığı yüksek oranda pozitif bulunmuştur (25). Bu hastalık en az peptik ülser kadar yaygın olup hastanın hikayesine göre ayırt edilemez. Sebebi tam olarak bilinmemektedir. Hastaların % 50' den fazlasının gastrik boşalma zamanı uzamıştır. Sıklıkla antasit ilaçlara veya H2 reseptör antagonistlerine yanıt verir (Şekil 9) (36).

Mide Kanseri

Gastrik adenokarsinomun yüksek oranda gözlendiği bölgelerde HP insidansının yüksek olduğu gözlenmiştir. Birkaç araştırmacı özellikle çocuklukta kazanılmış enfeksiyona sekonder gelişen uzun süreli gastrik inflamasyonun gastrik mukozayı çevresel karsinojenlerin etkilerine açık hale getirdiği fikrini savunmuşlardır (37). Kronik HP enfeksiyonu midede asit salgılayan bölgeleri etkileyerek hipoklorhidri veya aklorhidri ve gastrik atrofi oluşturur. Mukozal koruyucu faktörlerin kaybına bağlı olarak gastrik ülserasyon gelişir. Uzun süreli gastrik atrofi midede intestinal metaplazi ve mide kanserine yol açabilir (Şekil 9) (36). HP enfeksiyonunun mide epitel hücrelerinin proliferasyonunu belirgin olarak artırdığı, HP eradikasyonu sonrasında ise bu proliferasyonun normale döndüğü gözlenmiştir. Mide kanseri oluşumunda HP kadar çevresel irritan maddeler, nitritler ve beslenme yetersizliğinin de rolü vardır (25).

MALT Lenfoma

Mide lenfomalarının çoğu B lenfositlerinden kaynaklanır ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması olarak adlandırılır. HP enfeksiyonunun bu tümör tipiyle yakın ilişkisi vardır. Enfeksiyonun neden olduğu kronik T hücresi stimülasyonu, B lenfosit kaynaklı tümörleri oluşturan sitokin üretimine neden olur. Retrospektif biyopsi araştırmalarında MALT lenfomasının % 90' ının HP ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Klinik olarak mide ülserine benzer. Semptomlar dispepsiden kusma ve gastrointestinal kanamaya kadar değişebilir. Kilo kaybı ve abdominal kitle daha çok yüksek dereceli tiplerinde gözlenir. Son araştırmalarda, ileri olmayan evrelerde HP eradikasyonunun tümör histolojisinde düzelme sağladığı gösterilmiştir (Şekil 9) (26, 27, 38).

HELİKOBAKTER PYLORİ' NİN TEDAVİSİ

Avrupa HP çalışma grubunun 2005 yılında yayınladığı konsensus raporuna göre tedavi endikasyonları;

I - Peptik ülser hastalığı

II - Maltoma

III - Atrofik gastrit

IV - Gastrik kanser cerrahisi sonrası

V - Mide kanseri hastalarının 1.derece yakınları

VI - Kendisi eradikasyon isteyen hastalar

Burada fonksiyonel dispepsi de eradikasyon verilebilecek gruplar arasında sayılmış ancak mutlak eradikasyon önerilmemiştir. Ayrıca extraintestinal hastalıklardan açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve kronik İTP olgularında ve uzun süre PPI alacak hastalarda tedavi önerilmektedir (39). HP tedavisinde amaç, mikroorganizmayı tamamen elimine etmektir. Bir kez HP eradike edildiğinde reenfeksiyon oldukça nadirdir. Eradikasyonda kullanılan tedavi ile en az % 80 olguda eradikasyon sağlanmalıdır. Çünkü uygun olmayan tedavi rejimleri HP' nin rezistans kazanmasına yol açar. Yalnız antibiyotik kullanımı ile arzu edilen oranda eradikasyon sağlamak mümkün değildir. Beraberinde asit inhibe eden ilaçlar kullanıldığında antibiyotiklerin etkisi artmaktadır (40).

HP, invitro olarak birçok antibiyotiğe karşı oldukça hassastır, ancak organizmanın mide mukus tabakası altına yerleşmesi, midenin asidik ortamında antibiyotik stabilitesinin bozulması ve tedavi sırasında hızla direnç gelişimi invivo eradikasyonu zorlaştırmaktadır (41). Günümüzde tedavide ilk seçenek iki antibiyotik ve bir proton pompa inhibitöründen oluşan üçlü tedavidir. Antibiyotik olarak klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 1 gr 2x1 veya metronidazol 3x500 gr verilebilir. Klaritromisin rezistansının yüksek olduğu ülkelerde dörtlü tedavi ile başlanabilir. Proton pompa inhibitörleri arasında eradikasyonu artırma açısından fark görülmemiştir (lansoprazol 30 mg 2x1, pantoprazol 40 mg 2x1, omeprazol 20 mg 2x1, rabeprazol 20 mg 2x1, esomeprazol 40 mg 1x1). Tedavi 7 - 14 gün verilebilir, 14 güne uzatıldığında % 5 - 9' luk eradikasyon artışı görülmüştür (42, 43). Bu üçlü standart rejimle tedavi başarısı ülkemizde 1995 - 2000 yılları arasında % 80 civarında iken artan antibiyotik direnciyle beraber bugün % 50 - 60 arasında bildirilmektedir (44, 45). Standart tedavi ile eradikasyon sağlanamayan hastalara ikinci seçenek olarak bizmut tuzu, proton pompa inhibitörü ve iki antibiyotikle yapılan dörtlü tedavi verilebilir. Süre 7 – 14 gün olabilir. Eradikasyon başarısı yaklaşık % 80' dir (46). Dörtlü tedavi ile başarısızlık durumunda antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır.

Gündemde olan diğer seçenekler 3 antibiyotik kullanarak yapılan ardışık tedavidir (Amoksisilin ve proton pompası inhibitörü 5 - 7 gün; klaritromisin, metranidazol ve

proton pompası inhibitörü 5 - 7 gün). Böylece bakteri önce suprese edilmekte daha sonra eradikasyon kolaylaştırılmaktadır (47). Levofloksasin, oflaksasin, rifabutin ile eradikasyon araştırılmakla birlikte henüz rutin kullanımı önerecek yeterli veri yoktur.

Antimikrobiyal direnç tedavi başarısızlığında en önemli nedendir. HP vankomisin, trimetoprim ve sülfonamid gibi sık kullanılan bazı antibiyotiklere doğal dirençlidir (primer rezistans) (48). Sekonder direnç de sık olup bakteri antimikrobiyal ajana daha önce duyarlı iken antibiyotik ile temasa geçince direnç görülmesidir. Amerika' da 1993 - 1999 arasında 3400 HP izolatı değerlendirilmiş ve metronidazol rezistansı % 22 - 39, klaritromisin rezistansı % 11 - 12 bulunmuş; amoksisilin ve tetrasiklin rezistansının nadir olduğu görülmüştür (49). Eradikasyonda kullanılan ilaçlardan amoksisilin invivo bakterisidal etkilidir, hücre duvar sentezi inhibitörüdür. Asite dayanıklı bir antibiyotiktir. Amoksisiline karşı direnç penisilin bağlayan proteinlerdeki mutasyonel değişikliğe bağlı oluşmaktadır (50). Makrolid grubu antibiyotiklerden klaritromisin bakteriostatik bir ilaçtır. Klaritromisin direnci 239 rRNA geninde nokta mutasyonu ile oluşur (51). Metronidazol, 5-nitroimidazol grubundan bakterisidal, hedef hücre tarafından aktive edilen bir ön ilaçtır. Direnç HP deki nitroredüktaz ve/veya oksidoredüktazın inaktivasyonu ile oluşmaktadır (52). Tetrasiklin protein sentezi ve bakteri üremesini durduran bakteriyostatik bir ajandır. Tetrasikline direnç 16 S rRNA daki mutasyonlara bağlıdır (53). HP ye karşı aşı geliştirme çalışmaları devam etmekte ve farelerde geliştirilen bazı modeller oldukça ümit vericidir. İmmunizasyonun mevcut enfeksiyonu da iyileştirebileceğini gösteren çalışmalar bildirilmektedir (54).

KORUNMA VE AŞILAMA

HP eradikasyonu için gelecekte en çok üzerinde durulacak konu aşısıdır. Hayvan deneyleri tamamlanmak üzere olup yakın zamanda etkili bir aşının kullanıma geçeceği söylenmektedir. İlk tanımlanan protektif antijenler ısı şok proteinlerinden Hsp A ve vakuol yapıcı sitotoksin olan Vac A' dır (25). HP' den korunma ve hastalığın kontrol yöntemleri günümüzde hala tam olarak açığa kavuşmamıştır. HP bugüne kadar iki kez akut gastrit epidemisine neden olmuştur. Etkilenen kişilerde hipoklorhidri saptanmıştır, etkeni gastroskopi sırasında aldıkları bildirilmiştir. Bu nedenle en azından korunma

amacıyla gastroskopide kullanılan aletlerin sterilizasyonuna özen gösterilmesi gerekliliği oldukça açıktır (25).

OBEZİTE

NİN TANIMI

Obezite; besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan fiziksel, sosyal, ekonomik sorunlara neden olabilen kronik bir durumdur (55). DSÖ' ne göre ise obezite; sağlığı bozacak derecede aşırı veya anormal yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (56).

Modern toplumlarda en sık görülen sağlık sorunlarından biri olup, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde, epidemik boyutlara ulaşan ve sıklığı giderek artan önlenebilir bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmaktadır (57).

OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ

DSÖ verilerine göre 2014' te 1,9 milyar yetişkinin kilolu olduğu ve 600 milyondan fazla yetişkinin obez olduğu tespit edilmiştir. 2014 yılında dünyadaki yetişkin nüfusun yaklaşık % 39' u aşırı kilolu, % 13' ü obez saptanmıştır. 1980 ve 2014 yılları arasında obezite prevelansı iki katına çıkmıştır (56).

Gelişmiş ülkelerde obezite prevalansı son yıllarda büyük artış göstermektedir. Obezitenin epidemik boyutlara ulaştığı ABD' de Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından yürütülen NHANES (ABD - Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması) 2013 - 2014 çalışmasına göre 20 yaş üzeri kilolu olanların oranı % 70.7 , obez olanların oranı ise % 37.9' dur (58).

Avrupa' da ise 2010 yılında yapılan bir çalışmada yetişkinlerde kilolu oranı % 47.6 iken obezite oranı % 12.8 bulunmuştur (59).

Türkiye' de 1974 yılında yapılan Ulusal Beslenme Araştırması' na göre obezite prevelansı kadınlarda % 25.6, erkeklerde % 7.6 ' dır. Cinsiyet ayrımı olmadan obezite oranının ise % 16.6 olduğu gözlenmiştir. 1984 Gıda Tüketimi ve Beslenme Araştırması' na göre ise obezite oranı kadınlarda % 31.9, erkeklerde % 12.9, cinsiyet ayrımı yapılmadan incelendiğinde % 22.4' tür (60).

1998 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-I (TURDEP-I) sonuçları değerlendirildiğinde, obezite prevalansı kadınlarda % 30, erkeklerde % 13, tüm toplumda ise % 22.3 olarak tespit edilmiştir. TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II (2010) çalışmasında ise, Türkiye'deki erişkin toplumda obezite prevalansının % 40 artarak % 31.2 ' ye ulaştığı saptanmıştır. Son 12 yılda kadınlardaki obezite prevalansını % 34 artarak % 44' e, erkeklerde ise % 107 artarak % 27' ye ulaştığı bulunmuştur (61).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) sonuçları incelendiğinde, 15 - 49 yaş grubu kadın nüfusta obezitenin giderek arttığı görülmektedir. Türkiye' de 15 - 49 yaş grubu kadınlardaki fazla kiloluk prevelansı, 1998, 2003 ve 2008 yıllarında sırasıyla % 33.4, % 34.2 ve % 34.4; aynı yıllarda obezite prevalansı ise sırasıyla % 18.8, % 22.7 ve % 23.9 olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi, 15 - 49 yaş grubu kadınlarda son 10 yılda obezite sıklığında % 5.1 artış olmuştur (61).

OBEZİTENİN ETYOLOJİSİ

Obezite, sadece aşırı yemek yemek olarak tanımlanamayacak kadar karmaşık etyolojik nedenlere sahiptir. Genetik ve çevresel etkileşimler, davranışsal bozukluklar, metabolik ve endokrin bozukluklar obezite etyolojisinde iç içe geçmiş bir rol sergiler. Pek çoğu neden sonuç ilişkisi içerisinde açıklanabilecek bir dizi kısır döngüsel olaylar sonucu oluşmaktadır. Bunlardan genetik ve nöroendokrin etmenlerle oldukça seyrek olarak karşılaşılmasına rağmen çevresel faktörler obezite etyolojisinin temelini oluşturmaktadır (62).

OBEZİTENİN TANI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Anamnez

Hastanın kilo alımının kronolojik öyküsü, kaç yaşında kilo almaya başladığı, ailede kilolu kişilerin varlığı, kadın hastalar için kilo alımına elverişli dönemler olan gebelik, çocuk büyütme ve menapoz yaşları, fazla kilonun hastanın sağlığını nasıl etkilediği, hastanın tedaviden beklentileri sorgulanmalıdır (63).

Fizik Muayene

Fizik muayene sırasında obeziteye neden olabilecek hastalıkların bulguları yanında, obezitenin sebep olduğu hastalıkların bulgularınında aranması gerekir. Obeziteye eşlik eden başlıca komorbideteler; koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, tip 2 diabetes mellitus, obstruktif uyku apne sendromudur (63).

Antropometrik Ölçümler

Antropometri, insan vücudunu ölçme bilimidir. Boy, kilo, deri kıvrımları ve vücut çapları gibi ölçümleri içerir (63).

a. Beden kitle indeksi: Obeziteyi tanımlama ve sınıflandırmada yaygın olarak beden kitle indeksi kullanılmaktadır. VKİ, bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesi ile elde edilir. VKİ ölçümünün yağ, kas veya kemik kitlesi ayrımı yapmadığı unutulmamalıdır (64). DSÖ tarafından VKİ' ne göre obezite sınıflaması Tablo 4' de verilmiştir.

Tablo 4: VKİ' ne göre obezite sınıflaması

Sınıflama	VKİ(kg/m2)
Zayıf	< 18,5
Normal Kilolu	18,5-24,99
Fazla kilolu	25-29,9
Obez	≥ 30
1. derece obez	30-34,9
2. derece obez	35-39,9
3. derece obez (morbid)	≥40

b. Deri kıvrım kalınlığı: Deri kıvrım kalınlığı ölçümleri vücut kompozisyonunu belirlemek için en yaygın kullanılan yöntemlerden birisidir. Bu ölçümler plikometri olarak bilinir. Deri kıvrım kalınlığı vücut yağlılığını kabul etmede geçerli bir parametredir. Çünkü toplam vücut yağının %50' sinin deri altında yer aldığı bilinmektedir (65). Deri kıvrım kalınlığı ölçümleri kıskaç tipi kalibre aleti kullanılarak, başparmak ve işaret parmağı ile deri ve deri altı yağ dokusu tutularak yapılır. Bütün ölçümler vücudun sağ tarafından yapılmalı ve her bölgenin ölçümü en az iki kere yapılmalıdır (65, 66).

Deri kıvrım kalınlığı ölçümü yapılan vücut bölümleri Tablo 5' de verilmiştir.

Tablo 5: Deri kıvrım kalınlığı ölçümü yapılan vücut bölümleri

Ölçüm yeri	Tanımı
Submandibula	Çene altında, gnathion' un 2 cm arkasından median düzlemde yapılan katlantı ölçülür
Triceps	Kolun arka orta çizgisi üzerinde acromion ve olecranon çıkıntıları arasındaki mesafenin orta noktasından yapılan dikey katlantı ölçülür
Biceps	Kolun ön orta çizgisi üzerinde, acromion ve olecranon çıkıntıları arasındaki mesafenin orta noktasından, musculus biceps' in üzerinde yapılan dikey katlantı ölçülür
Subscapula	Scapula'nın alt ucunun1-2 cm aşağısından, yaklaşık 45° lik açıyla yapılan diagonal katlantı ölçülür
Suprailiaca	Ön aksiller çizgiyle spina iliaca anterior superiorun kesiştiği noktanın hemen üzerinden, crista iliaca' nın doğal açısıyla yapılan diagonal katlantı ölçülür
Uyluk ön yüzü	Uyluğun ön orta çizgisi üzerinden, patellanın üst kenarı ile ligamentum inguinale arasındaki mesafenin orta noktasından yapılan dikey katlantı ölçülür
Baldır iç yüzü	Baldırın en kalın yerinin medial kenarından yapılan dikey katlantı ölçülür

Abdomen	Göbeğin 2 cm sağ tarafından yapılan dikey katlantı ölçülür
Göğüs	Ön aksiller çizgi ile meme ucu arasındaki mesafenin erkeklerde ilk yarısından ve kadınlarda üçte birlik kısmından yapılan diagonal katlantı ölçülür
Midaksilla	Midaksiller çizgi üzerinde, sternumun ksifoid çıkıntısı hizasından yapılan dikey katlantı ölçülür

c. Çevre ölçümleri: Ekstremitelerin ve vücudun çeşitli bölgelerinin çevrelerinin ölçülmesi vücut kompozisyonunu değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden biridir. Çevre ölçümleri yapılırken dikkat edilmesi gereken birkaç önemli nokta vardır. Ölçümler, vücudun ya da parçalarının uzun eksenine dik açılarla alınmalıdır. Ölçüm şeridi deriye baskı yapmamalıdır. Ekstremite ölçümleri vücudun sağ tarafından yapılmalıdır. Ölçümler iki kere yapılmalıdır (65, 66). Çevre ölçümleri yapılan vücut bölümleri Tablo 6' da verilmiştir.

Yapılan çevre ölçümleri kullanılarak hesaplanan ve vücut tipinin belirlenmesinde sık kullanılan bir parametre vardır. Bu parametre bel kalça oranıdır (BKO). Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesi ile bulunur. BKO, özellikle abdominal şişmanlığı gösterir (67, 68). BKO yüksek olan kişilerde tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı daha fazla görülmektedir (69).

Tablo 6. Çevre ölçümü yapılan vücut bölümleri

Ölçüm yeri	Tanımı
Önkol	Dirsek uzatılmış ve avuç içi yukarıya çevrilmiş pozisyonda iken önkolun orta noktasındaki maksimum kalınlık ölçülür
Dirsek	Kol tamamen uzatılmış durumdayken dirsek çevresindeki maksimum çevre ölçülür
Kol	Kol tamamen uzatılmış durumdayken acromion ile olecronon arasındaki orta noktanın en geniş çevresi ölçülür

Göğüs	Göğüs tidal volümün ortasındayken (nefes alma ve vermenin arasında) memelerin seviyesinden ölçülür
12. kaburga	Her iki 12. kaburganın çevresi önden ölçülür
Karın (erkekler)	Önden göbek ve aynı zamanda yanlardan spina iliaca anterior superior seviyesinden çevre ölçülür
Karın (kadınlar)	Maksimal karın çevresi genelde göbeğin 5 cm aşağısından ölçülür
Bel	Göbek ile ksifoid çıkıntı arasındaki bölgenin en dar yeinden ölçülür
Kalça	Önden symphisis pubis seviyesinde ve arakadan kalça kaslarının maksimal çıkıntı seviyesinden ölçülür
Uyluk	Uyluk çevresindeki maksimal kalınlık, gluteal bölgenin hemen altından ölçülür
Diz	Bir dizin hafifçe bükülmesi ve ağırlığın öbür dize verilmesi pozisyonunda patellanın orta seviyesinden ölçülür
Baldır	Diz ile ayak bileği arasındaki maksimum baldır kalınlığı ölçülür

OBEZİTENİN TEDAVİSİ (AMELİYATLARI) VE KOMPLİKASYONLARI

Dünya çapında bir salgın olan ve tedavi edilebilir, dahası önlenebilir bir sağlık sorunu olarak görülen obezite; tıbbi beslenme (diyet), egzersiz, davranış değişikliği, farmakolojik ve cerrahi yöntemler ile tedavi edilebilmektedir. Obez hastalarda diyet, egzersiz ve davranış değişikliğinin vazgeçilmez olduğu, gerekirse farmakolojik ve cerrahi tedavinin uygulanabileceği ancak morbid obez hastaların tedavisinde başarı için cerrahi tedavinin etkili olabileceği düşünülmektedir (70).

Cerrahi dışı tedavilerle kilo kaybının az olmasının ve sonrasında tekrar kilo alımının anlaşılmasıyla, 1991 yılında ABD National Instıtutes of Health Consensus Conference, seçilen hastalarda, cerrahinin tedavi olarak kabul edilmesine karar vermiştir (71). Kabul edilen kararlar Tablo 7'de verilmiştir (72).

Tablo 7: Bariatrik cerrahi için gerekli şartlar

o VKİ >40 kg/m2 veya VKİ>35 kg/m2 birlikte ek hastalık (tip 2 DM, hipertansiyon, uyku apnesi, hiperlipidemi) olması
o Ameliyat riskinin kabul edilir olması
o Cerrahi dışı tedavilerin başarısız olması
o Psikiyatrik olarak stabil, alkol ve ilaç bağımlılığının olmaması
o Hastanın iyi motivasyonu, ameliyat ve sekellerini biliyor olması
o Cerrahinin getireceği yaşamı engelleyecek medikal problemlerin olmaması
o Kontrolsüz psikotik ve depresif bozukluğun olmaması
o Aile ve sosyal çevre desteğinin tam olması

Aynı zamanda kurul, bu hastaların ameliyat öncesinde multidisipliner ekip tarafından değerlendirilmesini ve operasyonun uygun şartlar altında yapılmasından sonra yaşam boyu takip edilmesini önermiştir (71).

Bariatrik cerrahlar tarafından farklı etki mekanizmaları olan ameliyatlar tanımlanmıştır (Tablo 8) (73).

Tablo 8: Mekanizmalarına göre bariatrik cerrahi tipleri

Kısıtlayıcı (restriktif)
o Laparoskopik ayarlanabilir gastrik band(LAGB)
o Laparoskopik Sleeve gastrektomi(LSG)
o Vertikal band gastroplasti(VBG)
Emilim bozucu (malabsorbtif)
o Biliyopankreatik diversiyon(BPD)
o Jejunoileal bypass(JİB)
Kombine kısıtlayıcı ve emilim bozucu
o Roux-en-Y gastrik bypass(RYGB)
o BPD ile beraber duodenal switch(DS)

Bariatrik cerrahinin tarihsel gelişimine bakacak olursak ilk operasyonlar 1950 ' lerde obeziteyle ilişkili ciddi hiperlipidemiyi tedavi amaçlı yapılıyordu. Bu operasyonlar absorbsiyonu sınırlamak için yapılan ileokolik bypass operasyonlarıdır ve ameliyat sonrası şiddetli nutrisyonel komplikasyonlara ve karaciğer yetmezliğine neden oldular. Daha sonra jejunoileal bypass geliştirildi ve 1970' lerin ortalarında populer oldu (71).

1969' da, Mason ve Ito bir jejunum halkasının transvers proksimal gastrik keseye bağlanması olarak tanımladıkları ilk gastrik bypassı gerçekleştirdiler. Ameliyat sonrası safra reflü özefajiti şiddetliydi ve Griffin ve arkadaşlarının 1977 yılında gastrik bypassın roux-n-Y modifikasyonunu tanımladılar (71).

1980 yılında, Mason ilk VBG' yi gerçekleştirdi. Bu ameliyat başlangıç olarak az mortalite ve morbiditeyle mükemmel kilo kaybı sağladı ve 1980' li yıllarda ABD' de en sık uygulanan bariatrik operasyon haline geldi. Ancak, erken 1990' lı yıllardan itibaren, VBG cerrahisi geçiren hastaların tekrar kilo aldığı görüldü. Uzun vadede kilo kaybı azdı ve 1990' lı yıllarla beraber ABD' de roux-n-Y bariatrik cerrahinin tercih edilen ameliyatı oldu (71).

İtalya' da Scopinaro, 1980' li yıllarda BPD' i geliştirdi. Bu ameliyat DS' i de içeren modifikasyonuyla beraber uzun vadede başarı sağlayan tek malabsorbtif operasyon olmuştur. ABD' de gerçekleştirilen operasyonların % 5' inden azını temsil etmektedir (71).

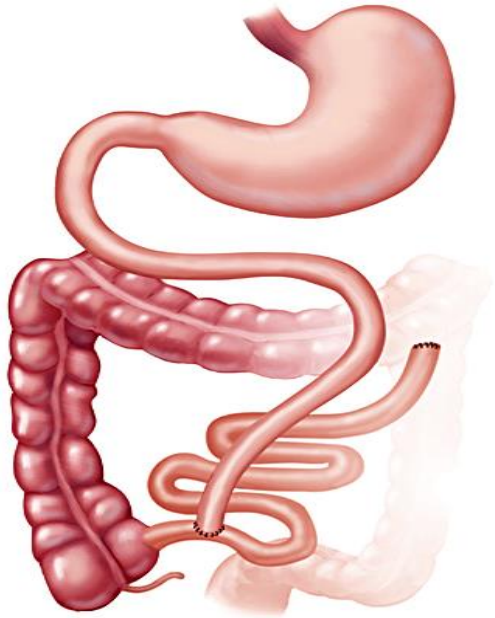
Laparoskopik bariatrik cerrahi ise 1990' lı yıllarda başlamıştır. Belachew ilk laparoskopik ayarlabilir gastrik band operasyonunu 1994' de gerçekleştirmiştir. Wittgrove ve Clark aynı yıl ilk laparoskopik RYGB' yi gerçekleştirdi. 2001 yılında LAGB' nin uygulanması ABD' de onaylandı. Popüleritesi 2009 yılına kadar arttı, fakat o seneden itibaren popülerliği azaldı. Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG), 2008 ' den beri ABD' de ve uluslararası alanda hızla artan bir popülariteye sahip oldu (71).

Bariatrik Cerrahi Girişimler:

1. Jejunoileal bypass: Malabsorptif cerrahiler besinlerle temas eden bağırsak yüzey alanını azaltmayı amaçlar. Jejunoileal bypass morbid obezite tedavisinde kullanılan ilk cerrahidir. Mekanizma sadece malabsorptiftir. Proksimal jejunum, ileoçekal valve yakın yerden ileuma anastomoz yapılır (Şekil 10). ABD' de 25000 hasta bu operasyonu geçirmiştir (71).

Ameliyat sonrası komplikasyon gelişmesi nedeniyle bu prosedür terk edilmiştir. Kolondan emilen okzalata bağlı gelişen nefrolitiazis sonucu böbrek yetmezliği, bypass edilen barsak segmentinde bakteriyel aşırı çoğalma sonucu endotoksine bağlı karaciğer hasarı sonrası akut karaciğer yetmezliği, kolelitiazis, immun kompleks artriti, osteoporoz, bypass enteriti, protein malnutrisyonu, diyare, vitamin K eksikliği, vitamin B12 eksikliği görülen komplikasyonlardır. Bu ameliyatı olan hastalar için düzenli karaciğer biyopsisi önerilmektedir (71).

Şekil 10: Jejunoileal bypass ameliyatının şematik görünümü

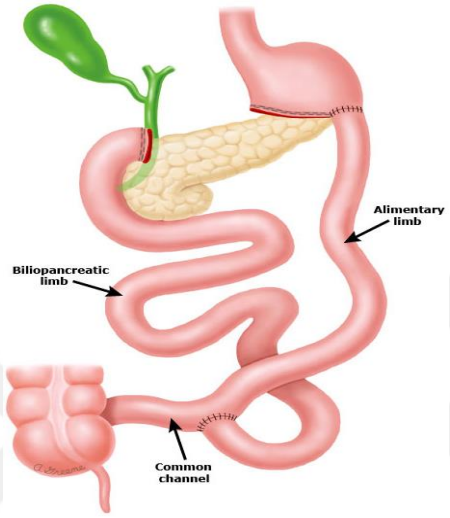


2. Biliopankreatik diversiyon ve duodenal switch: Bu ameliyat kör bağırsak oluşturmaktan kaçınma ve jejunoileal bypassta görülen komplikasyonları engelleme amacıyla geliştirilmiştir (71). BPD operasyonu distal subtotal gastrektomi ile başlar (Şekil 11). İleoçekal valvin 250 cm proksimalinden ince barsak bölünür. Bölünmüş ince barsağın distal ucu mideye anastomoz edilir. Proksimal ucu ise ileoçekal valvin 100 cm proksimaline anastomoz edilir. Bazı cerrahlar ise anastomozu valvin 50 cm proksimalinden yaparlar (74). BPD cerrahisinin tercih edilmemesinin en önemli sebeplerinden biri ameliyat sonrası yüksek oranda gözlemlenen marjinal ülserlerdir (74).

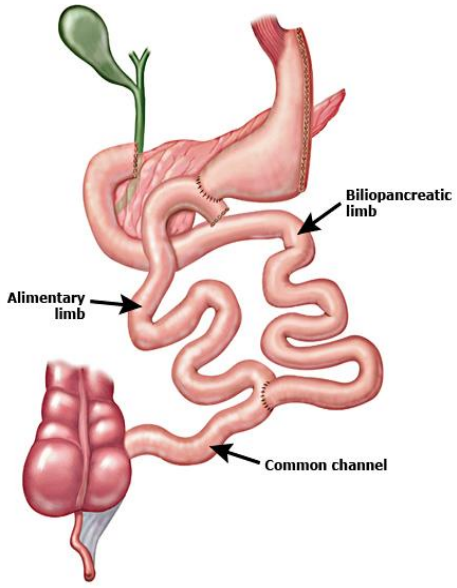
Duodenal switch ameliyatı ise BPD' nin modifikasyonudur (Şekil 12). Ameliyatın ilk basamağı antrum ve pilorun intakt olarak bırakıldığı bir sleeve gastrektomi ile başlar (71). Duodenumun birinci kısmı pilorun 2 cm uzağından transekte edilir ve bu uç ileumun 250 cm distaliyle anastomoz edilir (74).

BPD veya DS ameliyatı geçiren hastalar malabsorbtif operasyon sonuçları için hazırlıklı olmalıdırlar. Hastalar herhangi bir nutrisyonel problemden korunmak için vitamin ve mineral destek tedavilerini alabilecek ekonomik düzeye sahip olmalıdır. Ameliyat sonrası oluşan nutrisyonel ya da başka kaynaklı komplikasyonların insidansının yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda, BPD ve DS sadece süper obez hastalara ya da restriktif cerrahinin uzun vadeli başarısının temelini oluşturan diyet ve egzersizin başarı sağlamayacağına inanılan hastalara önerilir. Ayrıca restriktif cerrahiyle başarısız olmuş ve yeniden ameliyat olmayı düşünen hastalarda bu operasyon için adaydır (74).

Şekil 11: Biliopankreatik diversiyon ameliyatının şematik görünümü

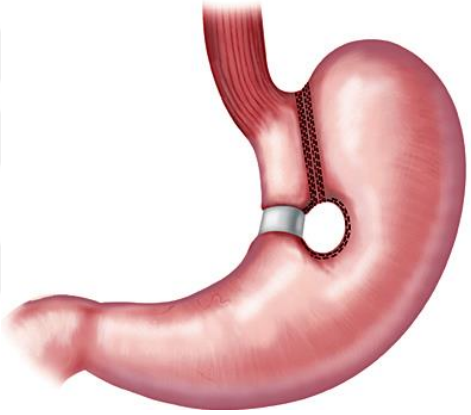


Şekil 12: Duodenal Switch ameliyatının şematik görünümü



3. Vertikal band gastroplasti: Restriktif bir yöntemdir. Tabanı küçük kurvatürde olan vertikal şekilde bir plastik band ile midede stapler kullanılarak küçük bir gastrik poş oluşturmak şeklindedir (Şekil 13). Küçük kurvatür daha kalın ve gerilmeye daha dayanıklı olduğu için tercih edilir. Küçük bir gastrik poş ve mideye açılan küçük bir stoma oluşturulur (75). Bu ameliyat, uzun dönemde az kilo kaybı, mide çıkışında geç dönemde yüksek stenoz olması, yeniden kilo alımı gibi nedenlerle terk edilmiştir (76).

Şekil 13: Vertikal band gastroplasti ameliyatının şematik görünümü



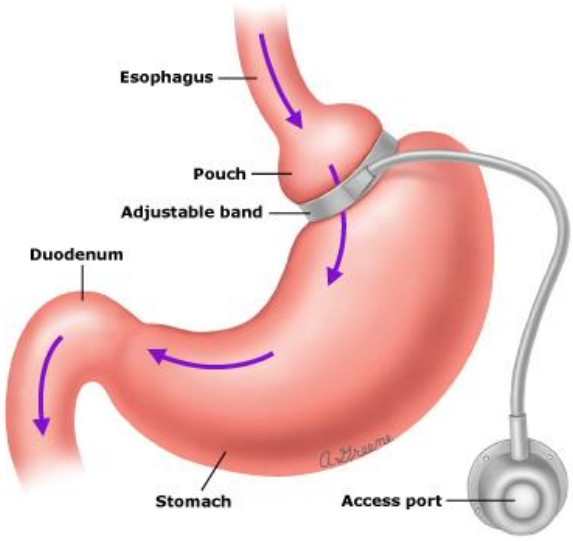
4-Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant: İlk laparoskopik ayarlanabilir gastrik band cihazı 2001 yılında ABD'de FDA tarafından onaylanmıştır. Bant midenin üst kısmına, alınan besin hacmini efektif olarak kısıtlayan küçük bir gastrik kese oluşturacak şekilde yerleştirilir (Şekil 14). Bantın iç yüzeyindeki balon, cilt altına yerleştirilmiş bir infüzyon portu yoluyla serum fizyolojik ile doldurulabilir. Böylece oluşturulan gastrik kese ile midenin geri kalan kısmı arasında geçiş sınırlandırılmış olur (71).

LAGB, çoğunlukla yeterli kilo kaybı sağlamada etkisizdir. Yüksek kalorili sıvılar, kolay sindirilen atıştırmalıklar ve diyet çabasını boşa çıkarmaya sebep olacak diğer gıdaların kısıtlanması LAGB tekniğiyle yeterince başarılamamaktadır. Destek ve takip

şartlarının uygun olmadığı merkezlerde, yetersiz kilo kaybı açısından bant başarısızlığı oranı belirgindir (74).

LAGB' nin pozitif sonuçlarından biri ameliyatın güvenliğidir. Komplikasyonlar nadir olmadığı halde çoğu hayatı tehdit etmeyen olaylardır (74). Hastlalar ameliyattan sonraki 7 - 8 yılda fazla kilolarının % 58 - 60' ını kaybeder. Diğer tekniklere göre komplikasyon ve ölüm oranı daha azdır (73).

Şekil 14: Laparoskopik ayarlabilir gastrik band ameliyatının şematik görünümü



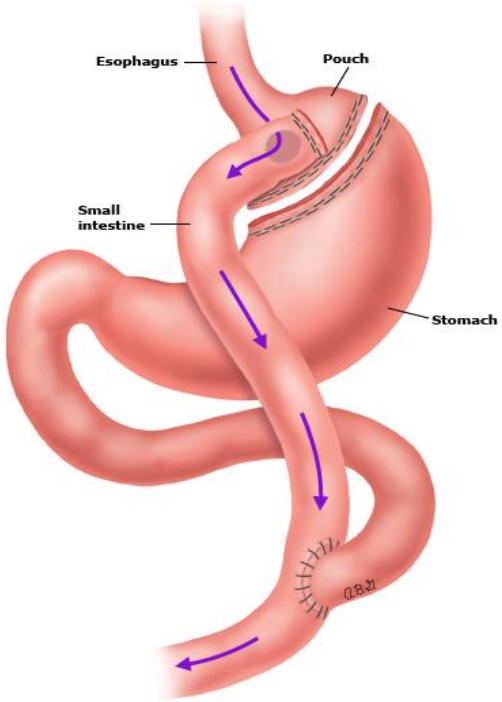
5. Roux-en-Y gastrik bypass: İlk olarak 1969' da Mason ve Ito tarafından proksimal gastrik keseye bir jejunum ansı anastomoz edilmesi şeklinde tanımlanmıştır. Bu operasyon sonrası gelişen safra reflüsü nedeniyle daha sonra bu ameliyatın safra reflüsünü önleyen roux-en-Y modifikasyonu geliştirilmiştir (76).

Bu yöntem özellikle uç derecedeki obezlerde, tatlı ağırlıklı gıdalarla beslenenlerde ve belirgin gastroözefagial reflüsü olan hastalarda tercih edilmektedir (77).

Bu yöntemde mide hacminin % 90' ı küçültülürken, duodenum bypass edilerek malabsorbsiyon sağlanır. Bu teknikte ana işlem proksimalde mideden tamamen ayrı küçük hacimde (< 20 ml) bir mide poşu oluşturmaktır (Şekil 15). Gastrojejunostomi için roux bacağı kolon ve mide önünden, kolon önü ve mide arkasından ya da kolon ve mide arkasından yukarıya çekilebilir. Gastrojejunostomi için transoral dairesel stapler, lineer stapler, elle dikme veya transgastrik dairesel-stapler teknikleri uygulanabilir. Biliopankreatik bacak uzunluğu Treitz ligamanından distale doğru 50 cm ve Roux bacağının uzunluğu da 100 - 150 cm olarak hazırlanır. Mide lineer stapler (60 mm uzunluk ve 3.8 mm kalınlıkta) ile özofagogastrik bileşkenin 3 - 5 cm distalinden küçük kurvaturaya dik olarak kesildikten sonra his açısına doğru kesme işlemi tamamlanarak poş oluşturulur (73).

Bu hastalar ameliyattan sonra 1 yıl içinde fazla kilolarının % 60 - 80' ini kaybederler. Buna bağlı olarak komorbid hastalıklarda da bariz iyileşme görülür. Mortalite < %1 ve morbidite % 15 oranındadır. Ameliyat sonrası kaçak (% 1 - 2), stenoz (% 1 - 19), ince bağırsak obstruksiyonu-internal herni (% 7), marjinal ülser (% 3 - 15) gibi komplikasyonlar görülebilir. Uzun segment nekrozlarla seyredebileceği için bağırsak obstruksiyonu düşünüldüğü zaman acil cerrahi müdahale gerekir (73).

Şekil 15: Laparoskopik roux-en-Y gastrik bypass ameliyatının şematik görünümü



6. Laparoskopik sleeve gastrektomi: Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) ilk olarak DS ameliyatının restriktif bileşeni olarak uygulanmaya başlanmıştır. Süper obez ve DS'in riskli olduğu hastalarda yalnızca LSG ile erken dönemde yeterli oranda kilo verilir. Bu yöntem yüksek riskli ve uzun süreli prosedürleri tolere edemeyecek hastalarda risk azaltıcı bir yöntem olarak pratik uygulamaya girmiştir.

Laparoskopik sleeve gastrektomi cerrahlar ve hastalar için popülaritesi yüksek, uygulama sıklığı artan güvenli ve etkin primer bir bariatrik cerrahi yöntem haline gelmiştir. Bu yöntemle dar tübüler bir mide oluşturulur (Şekil 16). Büyük kurvatur pilorun 2 - 3 cm proksimalinden his açısına kadar serbestleştirildikten sonra mide rezeksiyonu gerçekleştirilir. Antrumda 4.5 mm (kalın), diğer mide kısımlarında ise 3.8 mm (orta) doku stapleri kullanılır. Geniş fundus poşu bırakmamak için his açısı görünecek şekilde posterior diseksiyon çok iyi yapılmalıdır. Midenin lateral traksiyonu iyi olmaz ise spiral şekilli rezeksiyon hattı oluşabilir. Kaçak riskini azaltmak için son stapleri ateşlemeden önce stapler kartuşunun sol kenarında 1 cm' lik mide serozası görülmelidir. Muhtemel bir

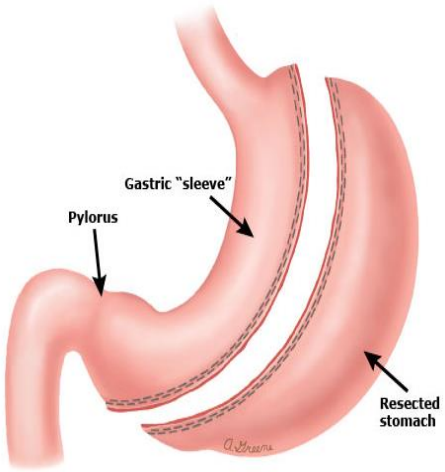
kaçak durumunda potansiyel bir bariyer oluşturma amacıyla sutur hattına omentum dikilir. Omentum veya gastrokolik ligamanın dikilmesiyle sleeve tüpü sabitlenerek insisura angularisten midenin bükülmesi de önlenmiş olur (73).

LSG' nin; kısıtlayıcı olması, ghrelin azalması ve gıdanın distale hızlı geçmesi ile peptid YY (PYY) ve glukagon like peptid-1 (GLP-1) hormonlarının artması ile zayıflatma etkisi oluşturduğu düşünülmektedir (73).

Bu yöntemin uygulandığı 2500 hastanın (ortalama VKİ: 51.2 kg/m2) sistemik incelemesinde ortalama fazla kilo kaybı % 55, komplikasyon oranı % 8 ve mortalite % 0.19 bildirilmiştir (58). LSG' de diyabet remisyonu % 66.2 olarak bildirilirken, hastaların % 15' ine daha sonra yeni bir bariatrik girişim gerekebilir (73).

En önemli komplikasyonu kaçak (% 2) olup sıklıkla his açısına yakın kısımda görülür. Son stapler hattının özofagusa yakın konulması, insisura angularıs stenozu ve tübüler midenin bükülmesi kaçak nedenleri arasında sayılabilir. LSG' den sonra hastaların % 26' sında GÖRH ortaya çıkar (79).

Şekil 16: Laparoskopik sleeve gastrektomi ameliyatının şematik görünümü



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma çift kör prospektif randomize kontrollü klinik çalışma olarak planlandı. Ocak 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde morbid obezite nedeniyle LSG prosedürü uygulanan 132 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilecek hasta sayısı; 80 % güce sahip ve çift taraflı alfa değeri 0,05 olacak şekilde belirlendi. Buna göre her grupta 44 hasta olacak şekilde toplamda 132 hastanın verileri istatistiksel incelemeye alındı.

Tüm hastalara preoperatif ÜGISE yapıldı ve iki adet corpus, iki adet antrum biyopsisi alınarak patolojik değerlendirme yapıldı. Her bir örnek ayrı kasette doku takibine alındı ve Giemsa boyası ile HP varlığı araştırıldı.

Hastalar 3 gruba ayrıldı;

Grup 1: Preoperatif ÜGİSE' de HP negatif saptanan ve LSG yapılan grup,

Grup 2: Preoperatif ÜGİSE' de HP pozitif saptanan ve eradikasyon tedavisi verilmeden LSG yapılan grup,

Grup 3: Preoperatif ÜGİSE' de HP pozitif saptanan, eradikasyon tedavisi uygulandıktan 30 gün sonra LSG yapılan ve mide piyesinde HP negatif saptanan grup.

Hasta randomizasyonu

Preoperatif ÜGİSE' de HP negatif saptanan ardışık ilk 44 hasta Grup 1' de yer aldı. Preoperatif HP pozitif olan hastalarda eradikasyon tedavisi kararı kapalı zarf tekniğiyle yapıldı. Tedavi verilmeyen ilk 44 hasta Grup 2' yi oluşturdu. HP eradikasyon tedavisi verildikten sonra mide piyesinde HP negatif saptanan ilk 44 hasta da Grup 3' te yer aldı.

Ameliyatı gerçekleştiren cerrah, mide piyesini inceleyen patolog ve çalışma verilerini inceleyen biyoistatistik uzmanı hastaların hangi gruba dahil olduklarını bilmemekteydi. Çalışma için Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı (25.10.2018/68). Tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

-18 yaşından büyük hastalar,

-Vücut kitle indeksi (VKİ) > 40 kg/m^2 olan hastalar ve VKİ > 35 kg/m^2 olup komorbid hastalığı olanlar,

- Preoperatif ÜGİSE yapılarak HP taraması yapılan tüm hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

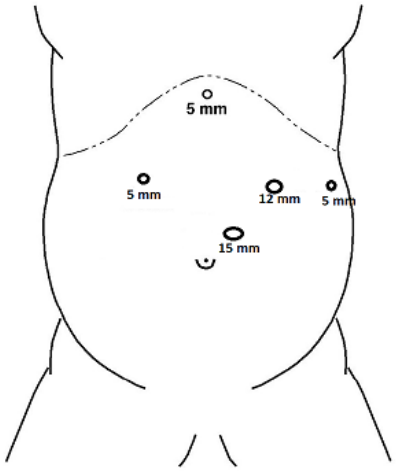
- Mide piyesinin çıkarılmasına kadar olan ameliyat süresi 120 dakikanın üzerinde olan hastalar,
- Herhangi bir nedenle, HP eradikasyon tedavisini tamamlamamış hastalar veya ameliyat sonrası mide piyesinde HP pozitifliği devam eden hastalar,
- HP eradikasyon tedavisi sonrası 30 günden önce ameliyat edilen hastalar.

HP Eradikasyon Tedavisi

HP eradikasyonu için Proton pompa inhibitörü (PPİ) ile kombine edilmiş bizmut tabanlı dörtlü tedavi (BTT) rejimi 2 hafta süreyle verildi. Tedavi rejimi; Lansoprazol 30 mg tablet 2x1, Amoksisilin 1 gr tablet 2x1, Klaritromisin 500 mg tablet 2x1, Bizmut subsalisilat 262 mg çiğneme tableti 2x2 olarak belirlendi. Tüm hastalara, tedavi rejiminin doğru uygulanması açısından ilaçların kullanım dozu ve zamanını gösteren çizelge verildi. Eradikasyon tedavisinin bitiş gününden 30 gün sonra tüm hastalara LSG prosedürü uygulandı.

Tüm hastaların ameliyatları; her biri 100 ‘ den fazla LSG deneyimi bulunan 4 cerrah tarafından yapıldı. LSG ameliyatı 5 trokar yardımıyla 14 mm/Hg intraabdominal basınç altında yapıldı ve trokar yerleşim bölgeleri Şekil 17 ’ de gösterildi. Tüm hastalarda standart anestezi prosedürü uygulandı; anestezi indüksiyonu Bispektral İndeks (BIS) < 60 olacak şekilde 2 - 3 mg / kg propofol, 2 mcg / kg fentanil ve 0,6 mg / kg rokuronyum ile yapıldı. Hastalar entübe edildikten sonra idamede 40 % oksijen, 60 % hava içinde BIS değerini 40 - 60 arasında tutacak şekilde 1.5 - 2 % sevofluran inhalasyonu uygulandı.

Operasyon esnasında kan basıncı ve kalp tepe atımında bazalden 20 % artış olması durumunda 0,5 mcg / kg intravenöz fentanil uygulandı.



Şekil 17: LSG ameliyatı trokar giriş bölgeleri

Operasyon esnasında rezeksiyon sonrası mide spesmeni supraumbilical 15 mm lik trokar giriş yerinden batın dışına alındı. Ameliyat materyalinin batın dışına alınmasını takiben herhangi bir kimyasal solüsyona konmadan, spesmen üzerinde proksimal ve distal cerrahi sınıra 1 ‘ er cm mesafeden ve tam orta nokta olmak üzere toplamda 3 bölgeden makroskopik ölçümler yapıldı. Yamayo 150 mm Digimatic Caliper kullanılarak kıskaçlar tam kapanacak şekilde cihaz ölçüm noktalarına yerleştirildi ve mide duvar kalınlık ölçümleri iki farklı cerrah tarafından yapılarak ortalaması alındı (Şekil 18); arkasından hızlı bir şekilde patoloji laboratuvarına iletildi. Patoloji laboratuvarında çalışmaya dahil patoloji uzmanı tarafından büyük kurvaturdan mide açılarak piyes incelemeye alındı. Proksimal cerrahi sınıra 1 cm uzaklıktan (fundus) , piyes orta kısmından (korpus) ve distal cerrahi sınıra 1 cm uzaklıktan (antrum) olacak şekilde, uzunluğu en az 2 cm, kalınlığı 0,2 - 0,3 cm olan, tüm duvar katlarını içeren 3 adet örnekleme yapılarak, her bir örnek ayrı kasette doku takibine alındı. Dokuların suyunu alma (dehidratasyon), saydamlaştırma ve parafinizasyon işlemi 10 % ‘ luk tamponlu formol, 70 % – 80 % – 90 % – 96 % ‘ lık alkol,

ksilen ve polimerli parafin içeren Leica ASP300 S Kapalı Doku Takip Cihazı ile yapıldı. Hazırlanan dokuların her biri Thermo Shendon Histocentre 3 cihazı ile parafin doku bloğu haline getirildi. Her bir parafin bloktan Thermo Rotary Mikrotomda 4 mikron kesitler halinde üç adet lam hazırlanarak, Sakura Tissue-Tek Film Kaplı Sistem Boyama ve Kapama Cihazında bunlardan birincisi Hematoksilen-Eozin, ikincisi Giemsa ve üçüncüsü PAS - AB pH 2,5 (Bio-optica; Germany) ile boyandı. Boyanmış preparatlar patoloji uzmanı tarafından Olympus CX41 Japan ışık mikroskobunda değerlendirildi.



Şekil 18: Makroskopik ölçümlerin yapıldığı dijital ölçüm cihazı

Her bir örnekte preparatın tamamı taranarak, Giemsa boyası ile HP varlığı araştırıldı. Her bir preparattaki mikroskopik ölçümler patoloji uzmanı tarafından kalibrasyonu yapılmış oküler mikrometre kullanılarak kayıt altına alındı. Her bir preparatta gastrik duvarın en kalın (mide rugaları dahil edilerek ölçülen en kalın mide duvar kalınlığı) ve en ince (mide rugaları arasında kalan en ince mide duvar kalınlığı) olduğu alanda, mukoza, submukoza, muskularis propria kalınlıkları vertikal eksende ölçüldü.

Ameliyat sonrası ilk 28 gün komplikasyonları; kanama, zımba hattında kaçak ve yara yeri enfeksiyonu olarak tanımlandı. Ameliyat sonrası ilk 2 günde drenden 100 cc ve üzerinde hemorajik sıvı gelmesi veya ameliyat sonrası 1, 2, 14 ve 28. günlerde çalışılan tam kan sayımında hemoglobin değerinde 2 gr / dl' den daha fazla düşüş olması kanama olarak tanımlandı. Ameliyat sonrası ilk 2 gün dren sıvısından çalışılan amilaz tetkiki 400 U / L üzerinde gelen hastalara oral metilen solüsyonu verilerek dren kontrolü yapıldı. Ayrıca ağızdan oral sulandırılmış opak madde (200 cl içme suyu içerisine 50 cc iopromid)

verilerek kontrastlı abdominal tomografi çekildi. Drenden metilen solüsyonu gelmesi veya tomografide zımba hattından kontrast madde sızıntısı zımba hattı kaçağı olarak tariflendi. Ameliyat sonrası ilk 28 gün içerisinde kesi yerlerinde kızarıklık, ısı artışı veya akıntı oluşması yara yeri enfeksiyonu olarak tanımlandı.

Ameliyat Tekniği

Hastalar ameliyat masasına fransız pozisyonunda yatırıldı. Anestezi indüksiyonu sırasında 2 gr sefazolin ile antibiyotik proflaksisi uygulandı. Nazogastrik tüp ile mide dekompresyonu sonrası ksifoidin yaklaşık 15 cm inferiorundan orta hattın 1-2 cm sol komşuluğuna yapılan kesi ile 15 mm' lik trokar, direkt trokar yöntemi ile batına girildi.

Batına kamera trokarından karbondioksit insüflasyonunu takiben kamera eşliğinde ksifoidin 2 cm inferiorundan 5 mm' lik trokar girildi. Bu trokar çıkarılıp aynı yerden Nathanson karaciğer retraktörü yerleştirildi. Kamera eşliğinde sağ ve sol üst kadrandan midklavikuler hat hizasından 5 ve 12 mm' lik trokarlar girildi. Sol üst kadrandaki 12 mm' lik trokarın lateralinden sol ön aksiler çizgi hizasından birinci asistanın kullanması için 5 mm' lik trokar girildi.

Trokarların girilmesi sonrası hasta ters trandelenburg pozisyonuna alındı. Cerrah hastanın bacakları arasında, birinci asistan hastanın sol tarafında durdu. Sağ ve sol üst kadrandaki 5 ve 12 mm' lik trokarları cerrah, kamera ve sol ön aksiler çizgi hizasındaki 5 mm' lik trokarı birinci asistan kullandı.

12 mm' lik trokardan enerji aleti girildi. Birinci asistan tarafından gastrokolik ligament sola doğru çekilerek operatör tarafından enerji aleti yardımıyla pilordan sol krusa kadar büyük kurvatur serbestlendi.

Anestezi ekibi tarafından nazogastrik tüp çekilip, oral yolla mideye 40 Fr buji gönderildi. Bujinin pilora kadar ilerlemesine dikkat edildi. Sol midklavikular hattaki 12 mm' lik trokar kamera trokarı olarak kullanıldı. Pilorun yaklaşık 3 - 4 cm proksimaline ilk stapler yerleştirildi ve buji komşuluğundan rezeksiyona başlandı. İlk stapler ekseni sol aksillaya doğru olacak şekilde ekstra kalın dokular için olan siyah renk stapler kartuşu kullanıldı. Sonrasında midenin uzunluğuna göre ekseni sol krusa doğru olacak şekilde 4 ya da 5 adet mor renkli stapler kartuşu kullanılarak rezeksiyon tamamlandı.

Zımba hattında görülen kanama odakları metalik klipslerle kontrol altına alındı. Zımba hattı ile işlem tamamlanması sonrası buji, özefagogastrik bileşkeye kadar çekilip ve 100 cc metilen mavisi ile birlikte hava verilerek stapler hattı güvenliği kontrol edildi.

Operasyonun son kısmında umblikus superiorundaki 15 mm' lik trokar yerinden piyes batın dışına alındı. Bu alana tekrar 15 mm' lik trokar yerleştirildi. Tüm hastalarda standart olarak zımba hattı komşuluğuna dren yerleştirildi ve 2.0 v-lock polipropilen sütur ile ayrılmış olan gastrokolik ligamana devamlı serozal sütürler ile mide anterior duvara dikildi.

Trokarlar batından çekilip, 15 mm' lik ve 10 mm' lik trokar yeri fasyası Carter-Thomason port kapatma sistemi ile kapatıldı. Trokar yerleri cilt suturu ile kapatılarak ameliyat sonlandırıldı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Anova ve Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Ocak 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında yaşları 18 ile 70 arasında değişmekte olan, 23 ' ü (17.4 %) erkek ve 109 ' u (82.6 %) kadın olmak üzere toplam

132 olgu ile yapıldı. Her grupta 44 hasta olacak şekilde hastalar 3 grupta yer aldı. Olguların yaşları ortalaması 34.80 ± 11.84 ' dür. Olguların demografik özellikleri Tablo 1 ' de verildi.

Tablo 1: Gruplar arasında genel özelliklerin karşılaştırılması

		Grup 1 n:44	Grup 2 n:44	Grup 3 n:44	Genel n:132	p
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
Yaş		34,64 ± 11,96	36,52 ± 12,31	33,25 ± 11,29	34,8 ± 11,84	[1]0,432
VKİ ($kg/m^{2)}$		45,39 ± 4,66	45,98 ± 5,34	44,93 ± 3,97	45,43 ± 4,68	[1]0,579
Operasyon süresi (dakika)		76,7 ± 19,2	79,89 ± 14,8	68,64 ± 8,1	75,08 ± 15,4	[2]0,000 *
Yatış gün sayısı (gün)		3,02 ± 0,15	3,05 ± 0,21	3 ± 0	3,02 ± 0,15	[2]0,362
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	8 (18,2 %)	10 (22,7 %)	5 (11,4 %)	23 (17,4)	[3]0,368
	Kadın	36 (81,8 %)	34 (77,3 %)	39 (88,6 %)	109 (82,6)	
Geçirilmiş operasyon	Yok	23 (52,3 %)	31 (70,5 %)	29 (65,9 %)	83 (62,9)	[3]0,185
	Var	21 (47,7 %)	13 (29,5 %)	15 (34,1 %)	49 (37,1)	
Ek hastalık varlığı	Yok	22 (50 %)	25 (56,8 %)	27 (61,4 %)	56,1	[3]0,557
	Var	22 (50 %)	19 (43,2 %)	17 (38,6 %)	43,9	
Ek hastalıklar	DM	5 (22,7 %)	6 (31,6 %)	2 (11,8 %)	22,4	[4]0,388
	HT	9 (40,9 %)	5 (26,3 %)	3(17,6 %)	29,3	[3]0,269
	OSAS	10 (45,5 %)	14 (73,7 %)	8 (47,1 %)	55,2	[3]0,140

([1]Oneway Anova Test [2]Kruskal Wallis Test [3]Ki-Kare Test [4]Fisher Freeman Halton Test *p < 0,05)

(VKİ: Vücut Kitle İndeksi, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, OSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu)

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, geçirilmiş operasyon, ek hastalık varlığı ve yatış gün sayısı parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p > 0,05),

Grup 3 ' ün operasyon süresi, Grup 1 ve Grup 2 ' den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısa bulunmuştur (p_1 = 0,011; p_2 = 0,000; p < 0,05). Grup 1 ve Grup 2 arasında operasyon süresi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p > 0,05).

Gruplar arasında mide duvar kalınlıklarının karşılaştırılması Tablo 2 de verildi,

Tablo 2:Gruplar arasında mide duvar kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması

		Grup 1 n:44	Grup 2 n:44	Grup 3 n:44	Genel n:132	p
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
Fundus	Makroskopik ölçüm	4,02 ± 0,94	4,1 ± 0,72	4,04 ± 0,63	4,05 ± 0,77	[1]0,854
	Mikroskopik ölçüm (en kalın kalınlık)	8,16 ± 2,35	8,18 ± 2,06	9,08 ± 2,75	8,47 ± 2,42	[1]0,130
	Mikroskopik ölçüm (en ince kalınlık)	4,23 ± 1,09	4,36 ± 1,03	4,43 ± 0,96	4,34 ± 1,02	[1]0,651
	Mukoza	0,99 ± 0,2	1,11 ± 0,33	1,02 ± 0,21	1,04 ± 0,26	[1]0,099
	Submukoza	5,05 ± 2,23	5,08 ± 1,99	6,02 ± 2,67	5,39 ± 2,34	[1]0,086
	Muskularis propria	1,68 ± 0,66	1,63 ± 0,6	1,79 ± 0,77	1,7 ± 0,68	[1]0,523
Korpus	Makroskopik ölçüm	4,75 ± 0,78	4,75 ± 0,79	4,72 ± 0,72	4,74 ± 0,76	[1]0,978

	Mikroskopik ölçüm (en kalın kalınlık)	10,89 ± 2,37	10,84 ± 2,4	11,86 ± 2,19	11,2 ± 2,35	[1]0,070
	Mikroskopik ölçüm (en ince kalınlık)	4,88 ± 1,01	4,82 ± 0,94	4,88 ± 0,99	4,86 ± 0,97	[1]0,946
	Mukoza	1,16 ± 0,26	1,19 ± 0,28	1,19 ± 0,21	1,18 ± 0,25	[1]0,819
	Submukoza	6,9 ± 2,34	6,91 ± 2,21	7,83 ± 2,19	7,21 ± 2,27	[1]0,087
	Muskularis propria	2,62 ± 0,75	2,52 ± 0,77	2,55 ± 0,68	2,56 ± 0,73	[1]0,787
Antrum	Makroskopik ölçüm	5,66 ± 0,94	5,37 ± 1,21	5,26 ± 0,79	5,43 ± 1	[1]0,159
	Mikroskopik ölçüm (en kalın kalınlık)	10,33 ± 1,96	9,58 ± 2,61	10,48 ± 2,44	10,13 ± 2,37	[1]0,158
	Mikroskopik ölçüm (en ince kalınlık)	5,86 ± 1,42	5,57 ± 1,56	5,34 ± 1,03	5,5 ± 1,36	[1]0,198
	Mukoza	1,15 ± 0,21	1,35 ± 0,28	1,16 ± 0,21	1,22 ± 0,25	[1]0,000*
	Submukoza	5,25 ± 2,07	4,47 ± 2,39	5,63 ± 2,57	5,11 ± 2,38	[1]0,065
	Muskularis propria	3,38 ± 1,13	3,39 ± 1,34	3,25 ± 0,94	3,34 ± 1,14	[1]0,813

Tüm değerler milimetre (mm) olarak verildi.

([1]Oneway Anova Test [2]Kruskal Wallis Test [3]Ki-Kare Test [4]Fisher Freeman Halton Test *$p < 0,05$)

Gruplar arasında fundus ve korpus ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, Grup 2' nin antrum mukoza değerleri, Grup 1 ve Grup 3' den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1 = 0,000$; $p_2 = 0,001$; $p < 0,05$). Grup 1 ve Grup 3 arasında antrum mukoza değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Çalışmaya alınan 132 hastanın hiçbirinde kanama, zımba hattından kaçak veya yara yeri enfeksiyonu izlenmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada morbid obez hastalarda LSG öncesi HP tedavisinin mide duvar kalınlığına etkisi ve cerrahinin erken dönem komplikasyonlarına etkisi araştırıldı. Buna göre HP mevcudiyetinin mide antrum mukoza tabakasında belirgin kalınlaşmaya sebep olduğu, tedavi ile birlikte bu tabakanın inceldiği ve kontrol grubu ile benzer kalınlıklara gerilediği saptandı. Ayrıca HP varlığı veya tedavisinin erken dönem komplikasyonlar üzerinde etkili olmadığı bulundu.

HP midede kolonize olma ve mideyi enfekte etme özelliklerine sahip gram negatif, hareketli bir bakteridir. Antrumu veya korpusu enfekte edebilmesine rağmen antrumda daha yoğun inflamasyona sebep olmaktadır. İnflamasyona bağlı olarak da; kronik gastrit, peptik ülser ve lenfoproliferatif hastalıklara sebep olabilmekte ve gastrik kanserler için majör risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya çapında erişkinlerde gastritin en sık nedeni HP ‘ dir (12 - 15, 80). Doolley ve ark, asemptomatik erişkinlerde HP prevelansını 32 % olarak tespit etmiştir (80). Kul ve ark, asemptomatik erişkinlerde HP prevelansını 43,3 % olarak saptamıştır (81).

Günümüzde HP varlığı, invaziv veya noninvaziv yöntemlerle ortaya konabilmektedir. Bu yöntemlerden bazıları; histolojik değerlendirme, üre nefes testi, çeşitli serum testleri ve dışkı antijen testidir. European HP Çalışma Grubu ‘ na göre HP tanısında üre nefes testi veya dışkı antijen testi kullanılması önerilmektedir (82, 83). Ancak morbid obezite cerrahisi öncesi rutin endoskopik değerlendirme yapan kliniklerde HP tanısı için hem gastritin direk olarak görülmesi hem de hızlı üreaz testi ile yüksek sensitif HP tanısı konulabilmesi nedeniyle endoskopik biyopsi ile tanı önerilebilir. Biz de çalışmamızda LSG öncesi rutin endoskopik biyopsi ile HP taraması uyguladık.

Dispepsi yakınması ile başvuran ve noninvaziv tanı testlerinde HP pozitif saptanan genç hastalara UGİSE yapılmadan HP eradikasyon tedavisi verilmesi maliyet açısından etkin bir yöntem olarak giderek artan sıklıkta uygulanmaktadır. Bu durum batılı ülkelerde HP eradikasyon tedavisinin en sık uygulandığı hasta grubu haline gelmiştir. Yine bu hasta grubunda uzun dönem PPİ kullanımıyla kıyaslandığında, HP eradikasyon tedavisinin

verilmesi hem maliyet hem de uzun dönem HP kaynaklı riskleri önlemede etkili bulunmuştur (84, 85).

Günümüzde HP eradikasyon tedavi şekilleri hızla gelişmektedir, Birinci basamak HP eradikasyon tedavisinde BTT ‘ nin 2 hafta süreyle uygulanması çoğunluk tarafından önerilmekteydi; ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda PPİ tabanlı ikili tedavinin 1 hafta süreyle verilmesi (PPİ + amoksisilin + klaritromisin) önerilmektedir (86 – 88). En güncel çalışmalarda ise PPİ ile kombine edilmiş dörtlü tedavi (PPİ + Bizmut + Amoksisilin + Klaritromisin); birinci ve ikinci basamak HP eradikasyon tedavisinde önerilen tedavi şeması olarak karşımıza çıkmaktadır (89 – 91). Literatürdeki güncel çalışmalara baktığımızda HP eradikasyonunda BTT ‘ nin 14 gün süreyle kullanımı sonrasındaki tedavi başarısı 93,7 % ile 88,7 % arasında tespit edilmiştir (92 – 94). Çalışmamızda HP eradikasyon tedavisi başlanan 50 hastanın 44’ ünde tedavi sonrası HP negatif olduğu görüldü ve tedavi başarısı 88 % olarak hesaplandı.

HP gastritinin en sık saptanan BT bulgusu, mide duvarındaki kalınlık artışı olarak tespit edilmiştir. Urban ve ark, biyopsi ile HP varlığı doğrulanmış 61 hastanın retrospektif BT görüntülerinde 31 % oranında mide patolojisi (68 % ‘ inde sirkumfarinsiyal antrum duvar kalınlaşması, 42 % ‘ sinde büyük kurvatur boyunca mide posterior duvar kalınlaşması) tespit edilmiştir (95).

LSG sonrası mide duvar kalınlığını ölçmek amacıyla yapılmış 50 hastalık bir çalışmada; cinsiyet ve örnek alınan mide bölgesinin mide duvar kalınlığına istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etki eden parametreler olduğu bulunmuştur (96). Diğer bir çalışmada; antrum kalınlığı 5,1 ± 0,6 mm, korpus kalınlığı 4,1 ± 0,6 mm, fundus kalınlığı 2,6 ± 0,5 mm olarak tespit edilmiş ve anterior duvarın posteriordan daha kalın olduğu bildirilmiştir (97). Rawlins ve ark ‘ nın çalışmasında ise farklı lokalizasyonlardaki ölçümlerin bu çalışmalar ile benzer olduğu; ancak erkeklerde ve süper obez (VKİ > 50 kg/m2) hastalarda antrum duvar kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kalın olduğu tespit edilmiştir (98). Bizim çalışmamızda; ortalama antrum duvar kalınlığı 5,5 ± 1,36 mm, ortalama korpus duvar kalınlığı 4,86 ± 0,97 mm, ortalama fundus duvar kalınlığı 4,34 ± 1,02 mm olarak saptandı; bunun yanında mide duvar kalınlığının cinsiyet veya VKİ ile ilişkisi saptanamadı. Bu çalışmada ölçülen mide duvar kalınlık değerlerinin

literatürden farklı olmasının sebebinin formalin fiksasyonu sonrası 20 % ‘ lere kadar oranda görülebilen shrinkage (çekilme) etkisi ve çalışma protokolümüzdeki gibi herhangi bir sıkıştırma işlemi uygulamadan ışık mikroskopu altında ölçüm yapılması olabileceğini düşünüyoruz (87, 96, 98, 99),

Morbid obez hastalarda preoperatif dönemde inflamatuar aktiviteye sahip HP ‘ ye bağlı kronik gastrit insidansı 33,3 % tespit edilmiştir (11). Son dönemde konvansiyonel Ultrasonografi kullanılarak yapılan çalışmalarda; HP ‘ ye bağlı kronik gastriti bulunan hastaların antrum kalınlıklarının diğer hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (100). Literatürde birçok çalışma bariatrik cerrahi öncesi HP eradikasyonunun sağlanmasını önermiştir (101, 102). Bunun nedeni; HP kaynaklı oluşabilecek kronik gastrit, peptik ülser ve gastrik malignensilerin bariatrik cerrahi sonrası tespitinin zor olmasıdır (103).

LSG operasyonlarından sonra ortaya çıkan komplikasyonlardan biri de kaçaktır. Peritonit, sepsis ve multiorgan yetmezliği gibi farklı prezentasyonları olan zımba hattı kaçaklarının insidansı 0 ile 5,7 % arasında bulunmuştur (6 – 8, 104, 105). Bu kaçakların yaklaşık 90 % ‘ ı zımba hattının proksimal bölgesinden olmaktadır (106). LSG sonrası kaçakların sebepleri arasında; lokal iskemi (107), intragastrik basıncın yükselmesi (108) veya zımba hattındaki bozukluklar gösterilmektedir (7, 87, 96 - 98).

Cerrahlar midenin değişik lokalizasyonlarında değişik zımba tiplerini kullanmaktadır ve bunu dokunun kalınlığını hissetmesine ve tecrübesine göre yapmaktadırlar. Pratikte kullanılan zımbaların uygun kullanım kalınlıklarının ve sayılarının yapılan çalışmalarda bulunan mide duvar kalınlıklarıyla tam olarak örtüşmediği görülmektedir. Bu durumun doku kalınlığıyla uyumsuz zımba kullanımına bağlı zımba hattı kaçaklarına sebep olabileceği belirtilmiştir (109). Geniş zımba kullanımının kanamaya veya yetersiz doku tutunmasına, dar zımba kullanımının ise yüksek zımba hattı basıncı ve iskemiye bağlı nekroz ve doku ayrışmasına sebep olabileceği saptanmıştır (10). Bu sebeplerden dolayı kaçağı önlemek için cerrah dokuya uygun kalınlıkta zımba tipini kullanmalıdır (96). Bu çalışmada hiçbir hastada kaçak saptanmadığından bu konuyla ilgili bir değerlendirme yapılamamıştır. Bu değerlendirmeyi yapmak için daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde HP pozitifliğinin erken dönem LSG komplikasyonlarına etkisini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen çalışmalar; bu çalışmaların tamamı HP pozitif ve negatif olan 2 grup arasında yapılmıştır (20, 110, 111). Ayrıca bu çalışmaların bir çoğu LSG sonrası çıkarılan mide piyesinde HP pozitifliğine göre hastaları gruplandıran retrospektif çalışmalardır. Bu çalışmaların sonucunda bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz gibi HP pozitifliğinin LSG erken dönem komplikasyonlarına etkisi olmadığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmanın literatürdeki diğer tüm çalışmalardan farkı HP eradikasyon tedavisi sonrası LSG yapılan ve mide piyesinde HP negatif saptanan bir tedavi grubunun olmasıdır. Ayrıca midenin 3 farklı anatomik bölgesinden tüm mide katmanlarının kalınlıkları mikroskop altında ölçülerek HP enfeksiyonunun hangi katmanı tuttuğunu incelemesi açısından da önemli bir çalışmadır.

SONUÇLAR

LSG ameliyatı öncesinde HP pozitif saptanan hastalarda mide antrum duvar kalınlığının HP negatif olan hastalardan daha fazla olduğunu ve preoperatif HP pozitif saptanıp eradikasyon tedavisi verilen hastalarda mide antrum duvar kalınlığının başlangıçta HP negatif olan hastalarla benzer kalınlıkta olduğunu saptadık. Ancak HP pozitif saptanması veya eradike edilmiş olması ile kanama, kaçak veya yara yeri enfeksiyonu gibi LSG' nin erken dönem komplikasyonlarına bir etkisi olmadığını saptadık. Bu veriler doğrultusunda; LSG öncesi HP eradikasyon tedavisinin mide duvarında incelme sağladığı, ancak bunun klinik sonuçlara bir etkisi bulunmadığından LSG öncesi HP eradikasyon tedavisinin gerekli olmadığı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. ***Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR, Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure, Surg Obes Relat Dis 2009; 5: 469-75,***
2. ***Buchwald H, Oein D, Metabolic/bariatric surgery worldwide, Obes surg 2011; 23: 427 36,***
3. ***Lazzati A, Guy-Lachuer R, Delaunay V, Szwarcensztein K, Azoulay D, Bariatric surgery trends in France: 2005–2011, Surg Obes Relat Dis 2014; 10 (2): 328-34,***
4. ***Reames BN, Finks JF, Bacal D, Carlin AM, Dimick JB, Changes in bariatric surgery procedure use in Michigan, 2006-2013, JAMA 2014; 312 (9): 959-61,***
5. ***Wayne J, English, MD, FACS, E,J, DeMaria, M,M, Hutter, S,N, Kothari, S,G, Mattar, S,A, Brethauer, J,M, Morton American Society for Metabolic and Bariatric Surgery 2018 estimate of metabolic and bariatric procedures performed in the United States, Surgery for Obesity and Related Diseases S1550-7289(19)31160-8,***
6. ***Rosenthal RJ, International Sleeve Gastrectomy Expert Panel, International Sleeve Gastrectomy Expert Panel Consensus Statement: best practice guidelines based on experience of >12,000 cases, Surg Obes Relat Dis, 2012;8(1):8–19,***
7. ***Aurora A, Khaitan L, Saber A, Sleeve gastrectomy and the risk of leak: a systematic analysis of 4,888 patients, Surg Endosc 2012; 26 (6): 1509-15,***
8. ***Knapps J, Ghanem M, Clements J, et al, A systematic review of staple-line reinforcement in laparoscopic sleeve gastrectomy, JSLS, 2013;17(3):390–9,***
9. ***Benedix F, Benedix D, Knoll C, et al, Are there risk factors that increase the rate of staple line leakage in patients undergoing primary sleeve gastrectomy for morbid obesity? Obes Surg,2014;24(10):1610–6,***

10. ***Baker RS, Foote J, Kemmeter P, et al, The science of stapling and leaks, Obes Surg, 2004;14(10):1290–8,***
11. ***Onzi TR, d'Acampora AJ, de Araújo FM, Baratieri R, Kremer G, Lyra HF Jr, et al, Gastric histopathology in laparoscopic sleeve gastrectomy: pre- and post-operative comparison, Obes Surg 2014;24:371–6, doi:10,1007/s11695-013-1107-8,***
12. ***Graham DY, Go MF, Helicobacter pylori: current status, Gastroenterology 1993; 105:279–282,***
13. ***Gelfand DW, Ott DJ, Helicobacter pylori and gastroduodenal diseases: a minör revolution for radiologists, AJR Am J Roentgenol 1997; 168:1421–1422,***
14. ***Pattison CP, Combs MJ, Marshall BJ, Helicobacter pylori and peptic ulcer disease: evolution to revolution to resolution, AJR Am J Roentgenol 1997; 168:1415– 1420,***
15. ***Correa P, Houghton JM, Carcinogenesis of Helicobacter pylori, Gastroenterology 2007; 133:659–672,***
16. ***Axon AT, Helicobacter pylori therapy: effect on peptic ulcer disease, J Gastroenterol Hepatol 1991; 6:131–137,***
17. ***Sapala JA,WoodMH, SapalaMA, et al,Marginal ulcer after gastric bypass: a prospective 3-year study of 173 patients, Obes Surg, 1998;8:505–16,***
18. ***Rasmussen JJ, Fuller W, Ali MR, Marginal ulceration after laparoscopic gastric bypass: an analysis of predisposing factors in 260 patients, Surg Endosc, 2007;21(7):1090–4,***
19. ***Keren D, Matter I, Rainis T, et al, Sleeve gastrectomy leads to helicobacter pylori eradication, Obes Surg, 2009;19:751–6,***
20. ***Andrew R, Brownlee1 & Erica Bromberg1 & Mitchell S, Roslin Outcomes in Patients with Helicobacter pylori Undergoing Laparoscopic Sleeve Gastrectomy obes surg doı 10,1007/s11695-015-1687-6,***
21. ***Mills SE, Histology for Pathologist, 4th edt, Philadelphia:Lippincot Williams&Wilkins 2012,***

22. Rosai J, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 10th edt, New York, Elsevier; 2011,

23. Orhan Kuran, Systema Digestorum- Sindirim Sistemi, Ventriculus Gaster-Mide, Sistematik Anatomi 1983:388-396,

24. Junqueira LC, Carneiro J, Temel Histoloji, Aytekin Y, Solakoğlu S Çev, Ed, 10, Baskı, İstanbul: Nobel tıp kitapevleri, 2003:299-307,

25. Altındiş M, Özdemir M, Helicobacter pylori ve tanısı, Kocatepe Tıp Dergisi 2003; 2: 1-12,

26. Marshall B, H, pylori 20 years on, Clin Med, 2002 Mar-Apr; 2(2): 147- 52,

27. Kadanalı A, Özkurt Z, Helicobacter pylori infeksiyonu: Epidemiyoloji, patogenez ve ilişkili hastalıkları, Klimik Dergisi 2004; 17(3): 146-50,

28. D'Elios MM, Amedei A, Del Prete G, Helicobacter pylori antigenspesific T-cell responses at gastric level in chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer and low-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, Microbes and İnfection 2003; 5: 723-30,

29. Akyön Y, Helicobacter pylori: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri, Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35(4): 182-86,

30. Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F, Diagnosis of Helicobacter pylori Infection, Helicobacter, 2005; 10 Suppl 1: 5-13,

31. Tokunaga Y, Shirahase H, Yamamoto E, Inao R, Hamaguchi S, Kanaji K, Kitaoka A, Yagi T, Tokuka A, Ohsumi K, Modified rapid urease test for Helicobacter pylori detection in relation to an immunohistochemical stain, J Gastroenterol Hepatol, 2000 Jun;15(6):617-21,

32. Makristathis A, Hirschl AM, Lehours P, Megraud F, Diagnosis of Helicobacter pylori infection, Helicobacter 2004; 9 Suppl 1: 7-14,

33. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Vaira D, Non-invasive techniques for the diagnosis of H, pylori infection, Clin Microbiol Infect 2003; 9: 489-96,

34. Megraud F, European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori, Comparison of non-invasive tests to detect Helicobacter pylori infection in

children and adolescents: results of a multicenter European study, J Pediatr, 2005 Feb; 146(2): 198-203,

35. *Everhart J E, Recent developments in the epidemiology of H, pylori, Gastroenterology clinics of North America 2000; 29: 559-79,*
36. *Metz CD, Walsh HJ: Gastroduodenal ulcer disease and gastritis, In; Humes HD, DuPont HL, Gardner LB, eds,: Kelley's Textbook of Internal Medicine, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2000, ch 107, pp 824-44,*
37. *Mulholland MW: Gastric neoplasms, In; Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, eds,: Greenfield's Surgery: Scientific Principles and Practice, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2006, ch 48, pp 723-63,*
38. *Del Valle J: Peptic Ulcer Disease and Related Disorders, In; Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, eds,: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edition, New York: Mc Graw Hill, 2005,, ch 274, pp 1746-807,*
39. *Malfertheirer P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D et al, Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report, Gut 2007; 56: 772-81,*
40. *Özden A: Mikrop ve Mide Hastalıkları Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayınları, 2004; 176-185,*
41. *Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY, Helicobacter pylori diagnosis and management, Gastroenterol Clin North Am 2006; 35: 229-47,*
42. *Gispert JP, Gonzalez L, Calvet X, Systematic rewiew and meta-analysis:proton pump inhibitör vs ranitidin bismuth citrate plus two antibiotics in HP eradication, Helicobacter 2005; 10:157,*
43. *Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, et al, Meta-analysis: duration of firstline proton pump inhibitör based triple therapy for Helicobacter pylori eradication, Am Intern Med 2007 ; 147: 553-62,*

44. Kadayifci A, Simsek H, Tatar G, Helicobacter Pylori eradikasyonunda etkili ve ekonomik bir yaklaşım: omeprazol ve ikili antibiyotik kombinasyonu, Turk J Gastroenterol 1996: 7: 228: 232,

45. Kadayifci A, Buyukhatipoglu H, Cemil Savas M, Simsek I, Eradication of Helicobacter pylori with triple therapy: on epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years, Clin Ther 2006 Nov; 28: 1960-6,

46. Laine L, Hunt R et al, Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth bis-calcitrate, metronidazole and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole,amoxicilin and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer patients: a prospective,randomized,multicenter,North American trial, Am J Gastroenterol 2003; 98: 562-7,

47. Vaira D, Zullo A, Vakil N ,et al, Sequential therapy versus standart triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial, Ann Inter Med, 2007; 146: 556-563,

48. Van der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, Tytget GN, Treatment of Helicobacter pylori infection: a review of the world literature, Helicobacter 1996; 1: 6- 19,

49. Osato MS, Reddy R, Reddy SG et al, Pattern of primary resistance of Helicobacter pylori to metronidazole and clarithromycin in the United States, Arch Intern Med 2001; 161: 1217-20,

50. Dore MP, Osato MS, Realdi G, Mura I, Graham DY, Amoksisilin tolerance in Helicobacter pylori, J Antimicrob Chemother 1999; 43: 47-54,

51. Owen RJ, Moleculer testing for antibiotic resistance in Helicobacter pylori, Gut 2002; 50: 285-289,

52. Garnits MM, Van Vliet AH, Kulpers EJ, Huster JG, Helicobacter pylori and antimicrobial resistance: moleculer mechanisms and clinical implications, Lancet Infect Dis, 2006; 6(11): 699-709,

53. Trieber CA, Taylor DE, Mutations in the 16 S rRNA genes of Helicobacter pylori mediate resistance to tetracycline, J Bacteriol 2002; 184(8): 2131-2140,

54. ***Hoffelner H, Rieder G, Haos R, Helicobacter pylori vaccine development: optimisation of strategies and importance of challenging strain and animal model, Int J Med Microbiol, 2008; 298:151-9***
55. ***Aktaş D, Öztürk FN, Kapan Y, Determination of the obesity prevalence and affecting risk factors, of eating habits among adolescents, TAF Prev Med Bull, 2015,***
56. ***http://www,who,int/mediacentre/factsheets/fs311/en/***
57. ***Çayır A, Atak N, Köse SK, Beslenme ve diyet kliniğine başvuranlarda obezite durumu ve etkili faktörlerin belirlenmesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2011,***
58. ***https://www,cdc,gov/nchs/fastats/obesity-overweight,htm***
59. ***Gallus S, Lugo A, Murisic B, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C, Overweight and obesity in 16 European countries,***
60. ***Yağmur, C, ve E, Güneş, 2010, Dengeli beslenme açısından Türkiye'de gıda üretimi ve tüketiminin irdelenmesi, VII, Ziraat Mühendisliği Teknik Kongresi, Ankara,***
61. ***Türkiyede Obezite Tedavisinde Obezite Cerrahisinin Yeri, Ankara: T,C, Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2014,***
62. ***Gülay H, Temel ve Sistemik Cerrahi, 1, basım, İzmir Güven Kitabevi, 2005***
63. ***Baştürk S, Sleeve gastrektominin orta ve uzun dönem sonuçları, obeziteye eşlik eden komorbiditelere Etkileri, Uzmanlık tezi, Pamukkale Üniversitesi, 2015,***
64. ***James, WP, What are health risks? The medical consequences of obesity and its health risks, Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998:106 (Suppl 2):1-6,***
65. ***Kenney WL, Humphrey RH, Bryant CX, Mahler DA, ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 5th edition, Baltimore, A Waverly Company: 53-63; 1995,***
66. ***Tamer K, Vücut Kompozisyonu, Sporda fiziksel-fizyolojik performansın ölçülmesi ve değerlendirilmesi, 2, baskı, Ankara, Bağırgan Yayımevi: 155-186; 2000,***

67. Özbey N, Kazancıoğlu R, Orhan Y, Şişman kadınlarda bel çevresi ve çeşitli risk faktörleri ile ilişkisi, İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 2000; 63 (2): 147-150,

68. Baysal A, Şişmanlık, Beslenme, 4,baskı, Ankara, Hatiboğlu Yayınevi: 463-469; 1997,

69. Ersoy R, Cakır B, Obesity, Turkish Medical Journal 2007, 1: 107-116,

70. Yüksel A, Bariatrik Cerrahi Operasyonu Geçiren Morbid Obez Bir Hastanın 3 Yıl Sonraki Beslenme Durumu: Olgu Sunumu, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2016; 1(1): 39-45,

71. Jones DB, Schneider BE, Surgical management of morbid obesity, Mastery of Surgery, 5, Edisyon, sayfa 963,

72. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, American Journal of Clinical Nutrition 1992;52(Suppl 2):615-619,

73. Sağlam F, Güven H, Obezitenin cerrahi tedavisi, Okmeydani Tip Derg, 2014; 30(1): 60-65,

74. Schirmer B, Schauer PR, The surgical management of obesity, Schwart's Principles of Surgery 2, 10th Edition; 1099-1136,

75. Zafer Ünsal Coşkun, Bariyatrik Cerrahi Sonrası Değişen Anatomi ve Komplikasyonların Değerlendirilmesinde Görüntüleme, Okmeydanı Tıp Dergisi 30(Ek sayı 1):66-71, 2014,

76. Richards WO, Morbid Obesity, Sabiston Textbook of Surgery, sayfa 1160-1187,

77. Akbulut GÇ, Özmen M, Besler T, Obezite eki, Bilim ve Teknik Dergisi, Mart 2017,

78. Melissas J, Daskalakis M, Koukouraki S, et al, Sleeve gastrectomy-a "food limiting" operation, Obes Surg 2008;18: 1251-1256,

79. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmuhler S, et al, Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin, Obes Surg 2010;20: 535-540,

80. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, et al, Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons, N Engl J Med 1989; 321:1562– 1566,

81. Sibel Kul, Burak Sert, Ahmet Sarı, Mehmet Arslan, Polat Koşucu, Ali Ahmetoğlu, Hasan Dinç Effect of subclinical Helicobacter pylori infection on gastric wall thickness: multislice CT evaluation Diagn Interv Radiol 2008; 14:138-142,

82. Malfertheiner P, Megraud F, O Morain C, et al, The European Helicobacter pylori Study Group (EHPSG), Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection- The Maastricht 2-2000 Consensus Report, Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:167–180,

83. Cirak MY, Akyon Y, Megraud F, Diagnosisof Helicobacter pylori, Helicobacter 2007; 12(suppl 1):4–9,

84. Delaney B, Moayyedi P, Deeks J, et al, The management of dyspepsia: a systematic review, Health Technol Assess 2000;4: 1–189,

85. Veldhuyzen van Zanten SJ, Flook N, Chiba N, et al, An evidencebased approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of Helicobacter pylori, Canadian Dyspepsia Working Group, CMAJ 2000;162(suppl 12):S3–S23,

86. European Helicobacter pylori Study Group, Current European concepts on the management of Helicobacter pylori infection, The Maastricht Consensus Report, Gut 1997;41:8–13,

87. Huang J, Hunt RH, The importance of clarithromycin dose in the management of Helicobacter pylori infection: a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxycillin or metronidazole, Aliment Pharmacol Ther 199913: 719–729,

88. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Garcia N, Lopez T, Roque M, Gabriel R, Pajares RM, Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxycillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of Helicobacter pylori, Aliment Pharmacol Ther 2000;14: 1319–1328,

89. Van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, Sluiter WJ, Kleibeuker JH, The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-Helicobacter pylori regimens: a meta-analysis, Am J Gastroenterol 1999;94:1751– 1759,

90. De Boer WA, Driessen WM, Potters VP, Tytgat GN, Randomized study comparing 1 with 2 weeks of quadruple therapy for eradicating Helicobacter pylori, Am J Gastroenterol 1994;89:1993– 1997,

91. Houben MH, Van Der Beek D, Hensen EF, Craen AJ, Rauws EA, Tytgat GN, A systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy—the impact of antimicrobial resistance on eradication rates, Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1047–1055,

92. Rodgers C, van Zanten SV, A meta-analysis of the success rate of Helicobacter pylori therapy in Canada, Can J Gastroenterol 2007;21(5):295–300.

93. Filipec Kanizaj T, Katicic M, Skurla B, Ticak M, Plecko V, Kalenic S, Helicobacter pylori eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens, Helicobacter 2009;14(1): 29–35.

94. Qinjuan Sun, Xiao Liang, Qing Zheng, Wenzhong Liu, Shudong Xiao, Weiqi Gu and Hong Lu High Efficacy of 14-Day Triple Therapy-Based, Bismuth-Containing Quadruple Therapy for Initial Helicobacter pylori Eradication Helicobacter ISSN 1523-5378.

95. Urban BA, Fishman EK, Hruban RH, Helicobacter pylori gastritis mimicking gastric carcinoma at CT evaluation, Radiology 1991; 179:689–691.

96. Elariny H, Gonzalez H, Wang B, Tissue thickness of human stomach measured on excised gastric specimens from obese patients, Surg Technol Int 2005; 14: 119-24.

97. Sergio Susmallian MD1, David Goitein MD4, Royi Barnea PhD3 and Asnat Raziel MD Correct Evaluation of Gastric Wall Thickness May Support a Change in Staplers' Size When Performing Sleeve Gastrectomy IMAJ 2017; 19: 351–354.

98. Rawlins L, Rawlins MP, Teel D, Human tissue thickness measurements from excised sleeve gastrectomy specimens, Surg Endosc 2014; 28: 811-4.

99. Mulisch M, Welsch U, editors, Romeis, Mikroskopische Technik, 18th ed, Heidelberg: Spektrum; 2010.

100. Yazar FM, Baykara M, Karaa ˘gaç M, Bülbülo ˘glu E, The role of conventional ultrasonography in the evaluation of antrum wall thickness in obese patients, Obes Surg 2016;26: 2995–3000.

101. Ramaswamy A, Lin E, Ramshaw BJ, et al, Early effects of Helicobacter pylori infection in patients undergoing bariatric surgery for morbid obesity, Arch Surg, 2004;139:1094–6.

102. Cordeiro F, Ferraz E, H, pylori and gastroplasty in the treatment of morbid obesity, Am J Gastroenterol, 2001;96:605–6.

103. Stellato TA, Crouse C, Hallowell PT, Bariatric surgery creating new challenges for the endoscopist, Gastrointest Endosc, 2003; 57:86–94.

104. Al Hajj GN, Haddad J, Preventing staple-line leak in sleeve gastrectomy: reinforcement with bovine pericardium vs oversewing, Obes Surg, 2013;23(11):1915–21.

105. Kassir R, Blanc P, Amor IB, et al, Division of the stomach and checking on haemostasis for performing sleeve gastrectomy, Points of controversy, Obes Surg, 2015;25(3):537–8.

106. Burgos AM, Braghetto I, Csendes A, et al, Gastric leak after laparoscopic-sleeve gastrectomy for obesity, Obes Surg 2009; 19: 1672-7.

107. Gagner M, Leaks after sleeve gastrectomy are associated with smaller bougies: prevention and treatment strategies, Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2010; 20 (3): 166-9.

108. Chiu S, Birch D, Shi X, Sharma AM, Karmali S, Effect of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux disease: a systematic review, Surg Obes Relat Dis 2011; 7 (4): 510-5.

109. Sakran N, Goitein D, Raziel A et al, Gastric leaks after sleeve gastrectomy a multicenter experience with 2,834 patients, Surg Endosc 2012; 27 (1): 240-5.

110. *Dean Keren & Ibrahim Matter & Tova Rainis &Omer Goldstein & Edy Stermer & Alexandra Lavy Sleeve Gastrectomy Leads to Helicobacter pylori Eradication OBES SURG (2009) 19: 751–756.*
111. *Gianluca Rossetti a, Francesco Moccia, Teresa Marra, Mattia Buonomo, Beniamino Pascotto, Angelo Pezzullo, Vincenzo Napolitano, Pietro Schettino, Manuela Avellino, Giovanni Conzo, Bruno Amato, Giovanni Docimo, Salvatore Tolone, Gianmattia Del Genio, Ludovico Docimo, Landino Fei Does Helicobacter pylori infection have influence on outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity? International Journal of Surgery xxx (2014).*