

Dispepsili Hastalarda *H. pylori* ve Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Silva POLAT SARI¹, Aliye SOYLU², Kıvanç Derya PEKER²,
Hakan YIRGIN³, Özer AKGÜL⁴, Burcu SAPMAZ⁴,
Gökhan Tolga ADAŞ², Yaşar Ali ÖNER⁴, Zeynep Çiğdem KAYACAN⁴,
Reyhan ÇALIŞKAN⁴

Öz

Amaç: Çalışmamızda, dispepsi tanısı almış hastaların biyopsi materyallerinde Sydney Sınıflama Sistemine göre *H. pylori* ve histopatolojik değişikliklerin tespit edilmesi ve bu parametrelerin *H. pylori* ile birlikteliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Dispeptik şikayetlerle başvuran ve endoskopi endikasyonu olan 88 hastadan antrum ve korpus biyopsi örnekleri alınarak gastrik mukozada meydana gelen değişiklikler Sydney sınıflama sistemine göre (*H. pylori*, kronik enflamasyon, PNL aktivitesi, atrofi, intestinal metaplazi) değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan biyopsi örneklerinde *H. pylori* 88 hastanın 46'sında (%52,3) pozitif iken, 76'sında (%86,3) kronik enflamasyon, 54'ünde (%61,3) PNL aktivasyonu, 8'inde (%9,1) atrofi, 12'sinde (%13,6) intestinal metaplazi saptandı. Çalışmaya alınan *H. pylori* ile enfekte olan 46 hastadan 45'inde (%97,8) kronik enflamasyon, 42'sinde (%91,3), PNL aktivasyonu, 6'sında (%13) atrofi ve 8'inde (%17,4) intestinal metaplazi görülürken, *H. pylori* ile enfekte olmayan 42 hastanın 31'inde (%73,8) kronik enflamasyon, 12'sinde (%28,6) PNL aktivasyonu, 2'sinde (%4,8) atrofi ve 4'ünde (%9,5) intestinal metaplazi saptandı.

Sonuçlar: *H. pylori* ve mide kanseri ilişkisinde hastalığın öncüsü olabilen bu lezyonların erken dönemde tanımlanmasının hastalığın takip ve tedavisi açısından önemli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, ülkemizde yaygın olarak bulunan *H. pylori* enfeksiyonunun Sydney sınıflaması ile saptanan pre-kanseröz değişikliklerle birlikte değerlendirilmesinin önemli olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Sydney sınıflama sistemi, *H. pylori*, Dispepsi

¹İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Küçükçekmece, İstanbul, Türkiye.

²T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Bakırköy, İstanbul, Türkiye.

³T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Küçükçekmece, İstanbul, Türkiye.

⁴İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Küçükçekmece, İstanbul, Türkiye.

Yazışma Adresi: M.Sci. Silva POLAT SARI İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Beşyol Mah. İnönü Cad. No:38 Küçükçekmece, İstanbul, Türkiye. Tel: +90 444 14 28-28502 Faks:+90 212 425 57 59 E-mail: silvapolat@aydin.edu.tr <https://orcid.org/0000-0001-6985-0562>

Geliş Tarihi: 8 Ağustos 2019 Kabul Tarihi: 11 Ekim 2019

Evaluation of *H. pylori* and histopathological findings in patients with dyspepsia

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine *H. pylori* and histopathological changes in the biopsy materials of patients with dyspepsia according to the Sydney classification system and to evaluate the association of these parameters with *H. pylori*.

Materials and Methods: Antrum and corpus biopsy from 88 dyspeptic and having endoscopy indications patients were included in this study. The possible changes in gastric mucosa were evaluated according to Sydney classification system in terms of *H. pylori*, chronic inflammation, PNL activity, atrophy and intestinal metaplasia.

Results: Forty-six (52.3%) biopsy specimens were detected positive for *H. pylori*. Chronic inflammation, PNL activation, atrophy and intestinal metaplasia were found in 76 (86.3%), 54 (61.3%), 8 (9.1%) and 12 (13.6%) patients, respectively. Furthermore, chronic inflammation, PNL activation, atrophy and intestinal metaplasia were found in 45 (97.8%) and 31 (73.8%); 42 (91.3%) and 12 (28.6%); 6 (13%) and 2 (4.8%); 8 (17.4%) and 4 (9.5%) in 46 *H. pylori* positive and 42 *H. pylori* negative patients, respectively.

Conclusions: Early diagnosis of *H. pylori* and gastric cancer related lesions is known to be important for the prognosis of the disease. Therefore, it is thought that it may be important to elucidate the prevalence of *H. pylori* infection with pre-cancerous changes by Sydney classification system.

Keywords: Sydney classification system, *H. pylori*, Dyspepsia

Giriş

Helicobacter pylori (*H. pylori*) mide mukozasına yerleşen hareketli, spiral şekilli, mikroaerofilik Gram negatif bir çomaktır. Genellikle erken çocukluk döneminde kazanılan ve yaşam boyu devam eden *H. pylori* enfeksiyonu dünya nüfusunun yarısından fazlasında görülmektedir. Midedeki asidik ortam ve kalın münin tabakasına rağmen flajella, üreaz enzimi ve çeşitli adhezinleri sayesinde *H. pylori* midede antrum ve korpusta ayrıca duodenumda kolonize olur. Bu kolonizasyon sonucunda *H. pylori* özellikle gastrit, gastrik ve duodenal ülser, gastrik kanser ve MALT lenfomaya neden olur ve Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından sınıf I karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (1, 2).

1990 yılında mide biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesine standart bir yaklaşım sağlamak açısından Sydney Sınıflama Sistemi geliştirilmiştir. Bu sisteme göre; gastrik mukozada görülebilen kronik enflamasyon, polimorf nüveli lökosit (PNL) aktivasyonu, atrofi, intestinal metaplazi ve *H. pylori* yoğunluğu gibi beş ana histopatolojik özellik derecelendirilmiştir (3). Normal gastrik mukoza, yalnızca tek tek dağılmış birkaç mononükleer inflamatuvar hücre içerirken lamina propria

plazma hücrelerinin ve lenfositlerin artışı kronik enflamasyonun göstergesidir. Nötrofil yoğunluğu ise *H. pylori* enfeksiyonunun yoğunluğu ve mukozal hasarın genişliği ile koreledir. Gastrik mukozanın atrofi, ciddi mukozal hasarın sonucu oluşur ve glandular dokunun kaybı olarak tanımlanır. İntestinal metaplazi ise atrofi gelişen mide mukoza epitelinin intestinal epitel ile yer değiştirmesidir ve kronik gastritlerde yaygın olarak görülür (4).

Yapılan çeşitli çalışmalarda *H. pylori*'ye bağlı gelişen kronik gastritin gastrik karsinomunun öncülü olarak kabul edilen intestinal metaplazi ve atrofik gastrite doğru ilerlediği, intestinal metaplazi ve displazi görülme sıklığının arttığı gözlemlenmiştir (5). Kronik *H. pylori* enfeksiyonu olan kişilerde aktif gastrit esnasında asit sekrete eden bezlerde zaman içinde gelişen atrofi yerini fibrozise ve intestinal metaplaziye bırakarak bu ortamda displazi ve kanser gelişir (6).

Çalışmamızda, dispeptik şikayetleri olan hastalarda Sydney Sınıflamasına göre *H. pylori* ve histopatolojik değişiklikler tespit edilerek bu parametrelerin *H. pylori* ile birlikteliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 2019-Ekim 2019 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji birimine dispeptik şikayetlerle başvuran ve endoskopi endikasyonu olan hastalar arasından; 18 yaş ve üzeri, mide operasyonu geçirmemiş, *H. pylori* eradikasyon tedavisi almamış, son 2 hafta içerisinde herhangi bir antibiyotik ya da antisekretuar ilaç, bizmut tuzları veya sükralfat kullanmamış olan, kanama ve pıhtılaşma bozuklukları hikayesi olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Endoskopi sırasında antrum ve korpus biyopsi örnekleri alınarak histopatolojik tanı için 10 mL %10 formalinde tespit edildi. Rutin doku takip işlemleri yapıldıktan sonra parafin blok haline getirilen dokulardan mikrotom ile 4-6µm'lik kesitler alındı. Kesitlerin histopatolojik bulguları ve *H. pylori* varlığını değerlendirmek üzere hematoksilin-eozin ve Giemsa boyaları ile boyandı. PNL aktivasyonu, *H. pylori* aktivitesi, kronik enflamasyon, intestinal metaplazi, atrofi varlığı Sydney sınıflamasına göre derecelendirildi (Tablo 1).

Çalışma protokolü, İstanbul Aydın Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Kurulu tarafından 2019/82 Karar No ile onaylandı ve tüm hastalar çalışmaya onam verdi.

Araştırma, İstanbul Aydın Üniversitesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında yapılan öğrenci uygulamalarında 2017-2018 ve 2018-2019 yılları arasında kullanılan kimyasal ve medikal sarf malzeme miktarları üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 18 ile 77 arasında değişmekte idi. Çalışma grubunda bulunan 88 hastanın 53'ü (%60.2) kadın, 35'i (%39.8) erkek idi. Alınan biyopsi örneklerinde *H. pylori* 88 hastanın 46'sında (%52.3) pozitif iken, kadın hastaların 25'inde (%47.2), erkek hastaların ise 21'inde (%60) pozitif olarak bulundu. Hastaların tamamında histopatolojik bulgular incelendiğinde 88 hastanın 76'sında (%86.3) kronik enflamasyon, 54'ünde (%61.3) PNL aktivasyonu, 8'inde (%9.1) atrofi, 12'sinde (%13.6) intestinal metaplazi saptandı (Tablo 2).

Tablo1. Sydney Sınıflaması

Özellik	Tanımlama	Derecelendirme
Kronik inflamasyon	Lamina propriada plazma hücrelerinin ve lenfositlerin artışı	Hafif, orta veya şiddetli artış
PNL aktivitesi	Lamina propriada nötrofilik infiltrasyon	Yüzey epiteli ve çukurlarda nötrofil infiltrasyonu 1/3'den daha az ise hafif, 1/3-2/3 ise orta, 2/3'den fazla ise şiddetli
Atrofi	Antrum veya korpustan doku kaybı	Hafif, orta, şiddetli
İntestinal metaplazi	Epitelin intestinal metaplazisi	Dokunun 1/3'ünden daha az ise hafif, 1/3-2/3 ise orta, 2/3'den fazla ise şiddetli
<i>H.pylori</i>	<i>H.pylori</i> yoğunluğu	Mukoza yüzeyinin 1/3'ünden daha azında tek tek ya da gruplar halinde ise hafif , 1/3-2/3 ise orta , 2/3'den daha fazla büyük gruplar halinde ise şiddetli kolonizasyon

Tablo2. Sydney Sınıflamasına Göre Histopatolojik Bulgular

	<i>H.pylori</i>	PNL Aktivitesi	Enflamasyon	Atrofi	İntestinal Metaplazi
Pozitif	46 (%52.3)	54 (%61.3)	76 (%86.3)	8 (%9.1)	12 (%13.6)
Negatif	42 (%47.7)	34 (%38.7)	12 (%13.7)	80 (%90.1)	76 (%86.4)
Toplam	88	88	88	88	88

Çalışmaya alınan *H. pylori* ile enfekte olan 46 hastadan 45'inde (%97.8) kronik enflamasyon, 42'sinde (%91.3) PNL aktivasyonu, 6'sında (%13) atrofi ve 8'inde (%17.4) intestinal metaplazi görülürken, *H. pylori* ile enfekte olmayan 42 hastanın

31'inde (%73.8) kronik enflamasyon, 12'sinde (%28.6) PNL aktivasyonu, 2'sinde (%4.8) atrofi ve 4'ünde (%9.5) intestinal metaplazi saptandı. *H.pylori* varlığı ve histopatolojik bulgular Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. *H. pylori* pozitif ve negatif olan hastalarda histopatolojik bulgular

	PNL aktivitesi	Enflamasyon	Atrofi	İntestinal Metaplazi
<i>H. pylori</i> + (n=46)	42 (% 93.4)	45 (% 97.8)	6 (% 13)	8 (% 17.4)
<i>H. pylori</i> – (n=42)	12 (% 26.2)	31 (% 73.8)	2 (% 4.8)	4 (% 9.5)
Toplam	54	76	8	12

Tartışma

Helicobacter pylori'nin gastrik mukozadaki persistan kolonizasyonu kronik aktif gastrit, peptik ülser, gastrik kanser ve MALT lenfoma gelişmesinde primer risk faktörüdür (7). *H. pylori*'nin enfekte ettiği pek çok kişide asemptomatik enfeksiyon şeklinde de görülebilir. Bu nedenle gastrik kanser gelişmesinde sadece bakterinin virülansı yeterli olmaz, konağın genetik yatkınlığı, immün yanıt, enfeksiyonun edinilme yaşı, beslenme, çevresel faktörler birlikte rol alır (8,9).

H. pylori ile ilişkili gastroduodenal hastalıkların oluşmasındaki mekanizma net olmamakla birlikte kemoatraktan ve proenflamatuar sitokinlerin etkisiyle dokuda enflamasyon ve hasar gelişmesi en önemli faktör olarak rol alır (10). *H. pylori*

enfeksiyonuyla birlikte lamina propriada T lenfositlerin, plazma hücrelerinin, makrofajların, mononükleer fagositlerin ve nötrofillerin gastrik mukozaya infiltrasyonu olarak proenflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin indüklenmesi ile inflammatuar yanıt aktive olur. İnflamatuar hücrelerden salınan reaktif oksijen radikalleri *H. pylori* enfeksiyonu sonucunda meydana gelen patolojik değişikliklere neden olan gastrik epitel hasarına yol açar (11,12).

H. pylori'nin gastrik mukozaya persistan kolonizasyonuna bağlı olarak gastrit ve ülser gelişirken, aynı zamanda hastaların % 1'inde süperfisyel atrofik gastrit gelişerek lökositlerin lamina propriya üzerinde birikmesi sonucu hücrelerde hasar oluşur ve zamanla mide kanseri

gelişir (9). *H. pylori*'nin cagPAI ve vacA genleri gastrik mukozaya kolonizasyonun ardından gastrik patolojilerin ortaya çıkmasında önemli rol alır (13). Özellikle cagPAI'yi taşıyan kökenlerin gastrik enflamasyonu indüklemesi ve hücre iskeletinde değişiklikler ile gastrik mukozada metaplazi ile ilişkili olarak gastrik karsinogenezde güçlü bir risk faktörü olduğu bilinir (14).

Gastrik hücrelerde gelişen enflamasyon ve değişikliklerin histolojik olarak yorumlanabilmesi için kullanılan Sydney sınıflama ve derecelendirme sistemine göre 5 ana histolojik özellik (kronik enflamasyon, nötrofil aktivitesi, glandüler atrofi, intestinal metaplazi ve *H. pylori* yoğunluğu) değerlendirilir (15, 16). Çalışmamızda *H. pylori* ile enfekte ve enfekte olmayan gastrit tanılı hastaların gastrik biyopsi örnekleri Sydney sistemi ile değerlendirilerek *H. pylori* ile histopatolojik bulgular karşılaştırıldı. Sydney sınıflamasındaki ana özelliklere göre *H. pylori* %52.3, kronik enflamasyon %86.3, aktivasyon %61.3 atrofi %9.1 ve intestinal metaplazi %13.6 oranında saptandı. *H. pylori* ile enfekte olan ve olmayan hastalarda bu özelliklerin varlığına bakıldığında; *H. pylori* ile enfekte olan hastalarda kronik enflamasyon %97.8, PNL aktivasyonu %91.3, atrofi %13 ve intestinal metaplazi %17.4 oranında görülürken, *H. pylori* ile enfekte olmayan hastalarda kronik enflamasyon %73.8, PNL aktivasyonu %28.6, atrofi %4.8 ve intestinal metaplazi %9.5 oranında belirlendi.

2012 yılında Bursa'dan bildirilen bir çalışmada kronik gastritli hastalarda *H. pylori* %24.7, kronik enflamasyon %100, akut enflamasyon %26, atrofi %70, intestinal metaplazi %30 oranında bildirilmiştir (17). Yılmaz ve ark'nın dispeptik şikayetleri olan hastalarla yaptıkları çalışmada ise *H. pylori* %76.7, atrofik değişiklikler %41.1, intestinal metaplazi %43.8 oranında bildirilirken, *H. pylori* pozitif olan hastalarda intestinal metaplazi %44.6 ve atrofi %35.7 iken, *H. pylori* negatif hastalarda intestinal metaplazi %23.5 ve atrofi %58.8 oranında saptanmıştır (18). Aygün ve ark'nın dispeptik şikayetleri olan hastalarla yaptıkları çalışmalarında; hastaların %66.7'sinde *Helicobacter pylori* saptanırken, kronik gastrit %78.6, atrofi

%3.4, intestinal metaplazi ise %11.5 oranında bildirilmiştir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastalarda intestinal metaplazi %9.8 ve atrofi %3 iken, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olmayan hastalarda intestinal metaplazi %1.7 ve atrofi %0.4 oranında saptandığı bildirilmiştir (19).

2018 yılında Bandırma'dan bildirilen bir çalışmada *H. pylori* %46.5, enflamasyon %99.8, nötrofil aktivitesi %50, atrofi %4.6, intestinal metaplazi %18.7 oranında bildirilmiştir (20). Araştırmacılar *H. pylori* ile bu parametrelerin ilişkisini değerlendirerek *H. pylori* pozitif hastalarda enflamasyonu %100, nötrofil aktivitesini %79.9, atrofiyi %3.8, intestinal metaplazi %21.7 oranında saptamışlardır (20). Üreyen ve ark'nın 2018 yılında yaptıkları çalışmalarında *H. pylori* saptadıkları hastaların %45.9'unda kronik gastrit, %40.5'inde kronik aktif gastrit, %5.4'ünde intestinal metaplazi bildirilmiştir (21). Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ülkemiz genelinde bildirilen oranlarla uyumluluk gösterirken, farklılıkların bölgesel olarak değişebilen yemek kültürü ve beslenme alışkanlıkları, *H. pylori* enfeksiyonu ve kökenleri gibi çeşitli faktörlere bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; *H. pylori* ve mide kanseri ilişkisinde hastalığın öncüsü olabilen bu lezyonların erken dönemde tanımlanmasının hastalığın takip ve tedavisi açısından önemli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, ülkemizde yaygın olarak bulunan *H. pylori* enfeksiyonunun Sydney sınıflaması ile saptanan pre-kanseröz değişikliklerle birlikte değerlendirilmesinin önemli olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002;2:1643-7.
2. Johnson EM, Gaddy JA, Cover TL. Alterations in *Helicobacter pylori* triggered by contact with gastric epithelial cells. *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2:17.

3. Dixon MF, Genta R, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-8.
4. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Histological classification of gastritis and *Helicobacter pylori* infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis. *Helicobacter*. 1997;2(Suppl 1):17-24.
5. Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: Importance of the cagA status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(23):1777-1780.
6. Karasu Z, Akarca US. *Helicobacter pylori* ve gastrik kanser patogenezindeki rolü. *Güncel Gastroenteroloji* 2000;4(1):8-21.
7. Makola Di Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:548-58.
8. Parsonnet J. Bacterial infection as a cause of cancer. *Environ Health Perspect*. 1995;103(Suppl 8):263-8.
9. Matysiak-Budnik T, Mégraud F. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2006;42(6):708-16.
10. Bartchewsky WJ, Martini R, Masiero M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on IL-8, IL-1beta and COX-2 expression in patients with chronic gastritis and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(2):153-61.
11. Ramarao N, Gray-Owen SD, Meyer TF. *Helicobacter pylori* induces but survives the extracellular release of oxygen radicals from professional phagocytes using its catalase activity. *Mol Microbiol*. 2000;38(1):103-13.
12. Wu MS, Lin JT, Hsu PN, et al. Preferential induction of transforming growth factor-beta production in gastric epithelial cells and monocytes by *Helicobacter pylori* soluble proteins. *J Infect Dis*. 2007;196(9):1386-93.
13. Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, et al. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J Infect Dis*. 1996;173(5):1171-5.
14. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* cagA protein. *Nat Rev Cancer* 2004;4(9):688-94.
15. Misiewicz JJ. The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6(3): 207-8.
16. Price AB. The Sydney System: Histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6(3):209-22.
17. Uğraş N, Yerci Ö. Mide biyopsilerinde Sydney Sınıflamasına göre histolojik değerlendirme ve yaş gruplarına göre kronik gastritte mukozal histolojik bulguların karşılaştırılması. *Çağdaş Tıp Dergisi* 2012;2(3):173-178.
18. Aygün C, Demirci E, Çayırıcı M. Dispeptik yakınmalar ile başvuran hastalarda mide kanseri öncü lezyonlarının görülme sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi* 2010;37(1):25-29.
19. Yılmaz Ş, Dursun M, Canoruç F, et al. *Helicobacter pylori* ile atrofik gastrit, otoimmünite ve intestinal metaplazi arasındaki ilişki. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol*. 2003;14(3):177-81
20. Akay T. Retrospective examination of the results of gastroscopy in Bandırma State Hospital in terms of *Helicobacter pylori* and Sydney Classification. *Clinical and Experimental Health Sciences* 2018;8(1):19-24.
21. Bakırcı Üreyen S, Efe C, Nasıroğlu İmga N, et al. *Helicobacter pylori* cagA IgG pozitifliğinin gastrointestinal yakınmalar ve histopatolojik bulgular ile ilişkisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2018;17: 98-103.