

**T.C.
Sağlık Bakanlığı
İstanbul Eğitim Hastanesi
II.Genel Cerrahi Kliniği
Şef: Op.Dr. Arslan KAYGUSUZ**

HİSTOLOJİK OLARAK MİDE KANSERİ İLE HELİCOBACTER PYLORİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

(Uzmanlık tezi)

DR. Aziz ARI

İstanbul 2006

Dört yıllık asistanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen başta başhekimimiz Op.Dr. Özgür YİĞİT'e,

Şefimiz Op.Dr. Aslan KAYGUSUZ'a, şef vekilimiz Op.Dr. Mustafa ŞENER'e,

Uzman doktorlarımızdan Op.Dr. Hasan BEKTAŞ'a, Op.Dr. Nurhan GÖZCÜ'ye, Op.Dr. Mehmet Emin GÜNEŞ'e, Op.Dr. Feyzullah ERSÖZ'e, Op.Dr. Binnur KARAGÖZ'e, Op.Dr. Serkan SARI'ya ve bütün asistan arkadaşlarıma katkılarından dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
TARİHÇE	3
MİDENİN EMBRİYOLOJİSİ.....	4
CERRAHİ ANATOMİ	5
MİDENİN LENF KANALLARI VE LENF BEZLERİ.....	7
ETYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	9
H.PYLORİ'NİN TARİHÇESİ VE ETKİ MEKANİZMASI	16
H.PYLORİ TANI YÖNTEMLERİ.....	22
GASTRİK KANSER- H.PYLORİ İLİŞKİSİ.....	24
ONKOGENLER, BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE H. PYLORİ.....	27
MATERYAL VE METOD	32
BULGULAR	33
TARTIŞMA	37
SONUÇ.....	42
ÖZET	43
SUMMARY	44
KAYNAKLAR.....	45

GİRİŞ

Helikobakter pylori 1983'de kültüre edildikten ve tanımlandıktan hemen sonra üst gastrointestinal sistem hastalıkları ile ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Kronik gastritli hastaların % 80'inden fazlasında ve duodenal ülserli hastaların % 95-100'ünde saptanması, bakterinin eradikasyonundan sonra gastritin düzelmesi, duodenal ülser rekürrensini çok belirgin azalması, bu hastalıklarla ilişkisini kesinleştirmiştir.

İlk yıllarda mide kanserli olgularda kanser dokusu üzerinden alınan örneklerde bu konuyu destekler özellikle sonuçlar elde edilememiştir, ancak serolojik çalışmalar birikip, kanser riski yüksek olan bölgelerde H.pylori infeksiyonun yaygın olduğu anlaşılınca tekrar çalışmalar yoğunlaşmıştır. 1989'dan itibaren bu ilişkiyi destekler özellikle yayınlar giderek artmıştır. 1994'de IARC (International Agency for Research on Cancer) girişimi ile, 11 ülkenin deneyimli kanser uzmanlarının eldeki verileri değerlendirerek yaptıkları toplantı sonunda H.pylori'nin insan midesi için karsinojen olduğuna karar verilmiştir

Bu konuyu desteklemeyen çalışmalar ve görüşler azımsanmayacak kadar fazladır. Kesin sonuçlar bakteri eradikasyonunun kolay ve uzun bir süre sağlanması veya aşı ile bu infeksiyondan korunma başarıldığında, mide kanserinde belirgin azalma olursa alınacaktır.

Kanser tipi ve bakteri ilişkisini araştıran ilk çalışmalarda H.pylori infeksiyonunun intestinal tip mide kanserlerinde, diffüz tip mide kanserlerine göre daha sık bulunduğu bildirilmektedir. Bu nedenle H.pylori ve kanser konusunda geliştirilen ilk hipotezde bu bakterinin neden olduğu kronik gastritin zamanla atrofik gastrite, intestinal ve metaplazi ve displazilere yol açarak karsinogenezde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Son bir çalışmada ise H.pylori infeksiyonu diffüz tip mide kanserli hastalarda daha yüksek oranda bildirilmektedir.

Bu alışma mide kanserli olgularımızda H.pylori infeksiyonu sıklığını kontrol grubu ile karşılaştırarak H.pylori, mide kanseri ilişkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Çalışmada H.pylori tanısında histolojik sonuçlar değerlendirilmiştir. Ayrıca kanser lokalizasyonu ve tipleri ile de H.pylori infeksiyonu ilişkisi araştırılmıştır...

TARİHÇE

Mide kanseri muhtemelen insanoğlunun eski çağlardan bu yana yakalandığı bir hastalıktır. Ancak midenin geniş lümenli bir organ olması ve bu nedenle semptomlarının çok ileri devrelere kadar baskılanabilmesi, mide kanserinin tanısını, tedavisini ve hakkındaki bilimsel gelişmeleri geciktirmiştir. İlk olası mide kanseri olgusuna M.Ö. 1660 yıllarında yazılan George Ebers yazıtlarında rastlanmaktadır .

M.Ö. dördüncü asırda Yunanistan'da yaşamış olan Hipokrat, -kanser hastalığının davranışını yengece benzetererek, yengeç anlamına gelen 'karkinos' kelimesini ilk kez kullanan bilgidir .Mide kanserinin tanımına benzer ilk bulgulara ise onbirinci asırda yazılmış olan İbn-i Sina Tıp Ansiklopedisinde rastlanmaktadır.

1774 yılında Lyon üniversitesi doktorlarından Pyrile'nin "Dissertatio Academica De Cancro" başlıklı makalesi modern onkolojinin habercisi oldu. Ancak 1835 yılında Dr. Cruveilhier, midenin selim ve habis ülserlerinin tanımını yapıncaya kadar, mide kanserleri hakkında ciddi bir bilgi yoktu.

Cruveilhier'in mide kanserinin anatomik tanımı ve 1839 yılında Bayle'nin mide kanserinin klinik tablosunu tarif etmesi bu konuda yeni bir dönemi başlatmış olmakla birlikte, mide kanserinin resmi hikayesi bundan tam 40 yıl sonra, 9 Nisan 1879'da Fransız cerrah Jules Emile Pean'ın mide kanseri nedeniyle ilk mide rezeksiyonunu yapmasıyla başladı. Hasta postoperatif beşinci gün öldü. 6 Kasım 1880'de Ludwig R.Von Rydgier mide kanseri nedeniyle ikinci kez mide rezeksiyonu yaptı. Bu hasta ise ameliyat gecesi öldü. Nihayet 22 Ocak 1881 günü Viyanalı cerrah Theodor Billroth mide kanserli hastasına subtotal rezeksiyon ve gastroduodenostomi ameliyatını ilk kez başarıyla yaptı. Billroth, anastomozu daha sonraları gastrojejunostomi şeklinde de yaptı ve 14 yıl içinde vaka sayısını 257'ye çıkardı. Literatüre subtotal gastrektomi sonrası gastroduodenostomi Billrot I, subtotal gastrektomi ve gastrojejunostomi ise Billroth II ameliyatı olarak yerleşti.

1897 yılında 32 yaşındaki Zürihli cerrah Kari Schlatter ilk total gastrektomiyi gerçekleştirdi. Schalatter'in başarısının dünyada duyulması ile total gastrektomi

değişik tekniklerle yapılmaya başlandı. San Fransisko'dan Dr.Brigham ve Boston'dan Dr.Richardson total gastrektomiye başarı ile gerçekleştirdiler. Türk Cerrahlardan M.Kemal Öke 1925 yılında pilor tümörü için gastrektomi olgusunu yayınladı. Dr.Burhanettin Toker 1930 yılında, Dr.Cafer Kankat 1937 yılında, Dr Kazım İsmail Gürkan 1941 yılında, ve Dr.Bedii Gorbon 1951 yılında mide kanserinde gastrektomi ile ilgili sonuçlarını yayınlarak mide cerrahisinin ülkemizde gelişmesine katkıda bulunmuşlardı.

Son yüzyılda özellikle Japonlar mide kanseri konusunda çok uğraş vermiş olup bu hastalığın tedavisinde ve erken teşhisinde dünyayı şaşırtacak kadar ilerlemeler sağlamışlar ve liderliği ele geçirmişlerdir. İlk mide kanseri araştırma grubunu Japonlar oluşturmuştur. Japon Mide Kanseri Araştırma Grubu 2001 yılında mide kanseri hastalarında uygulanacak rehberler yayınladılar ve bu rehberler, batılı cerrahlar tarafından da kabul edildi. Böylece mide kanserinde uygulanacak tedavi konusunda dünyada ortak bir dil oluştu.

1967 yılında Uluslararası Kansere Karşı Birlik (UIAC) tarafından TNM evreleme sistemi kabul edildi. Yaklaşık 30 yıllık kullanımdan sonra 1997 yılında revizyona tabi tutulan TNM evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır.

MİDENİN EMBRİYOLOJİSİ

Embriyonun embriyonik foregutü yaşamın birinci ayında tamamen faringiyaldir. Sonra kaudal kısmın uzaması ile gelecekteki özofagus ve hemen onun bitişiğinde mide oluşur. Beşinci haftada embriyo 4-5 mm boyunda iken, gelecekteki mide bölgesinde genişleme meydana gelir .Genişlemiş boru şeklindeki mide, ön ve arka mezenterler tarafından yerinde asılı tutulur. Altıncı ve yedinci haftalarda arka mezenterik kenarın ön mezenterik kenara göre daha hızlı büyümesi, midenin dönmesine ve yatay konuma geçmesine yol açar. Böylece; arka mezenterik kenar sola ve aşağı ilerleyerek büyük kurvaturu, ön mezenterik kenar yukarı ve sağa dönerek küçük kurvaturu oluşturur. Buna bağlı olarak özofagusun sol ve sağ yanında seyreden nervus vaguslar yer değiştirerek sol vagus öne, sağ vagus arkaya geçer. Ön mezenter küçük omentumu, arka mezen-ter de büyük omentumu meydana getirir.

CERRAHİ ANATOMİ

Özofagus ile duodenum arasında yer alan mide; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Mide, yukarıda alt özofagiyal sfinkter, aşağıda ise pilor sfinkteri olmak üzere iki sfinkter ile kontrol altına alınmıştır. Alt özofagiyal sfinkter, kardiyanın hemen üzerindeki yüksek basınç bölgesinden oluşan gerçek bir sfinkter mekanizmasına sahiptir. Dinlenme halinde iken kapalıdır. Yukarıdan peristaltik dalga geldiği zaman açılarak, yutulan gıda veya salgının mideye girmesine izin verir. Yüksek basınç bölgesi, hem yutma hem de dinlenme esnasında mide içeriğinin özofagusa kaçışını önler. Pilorik sfinkter, gerçek bir sfinkter olmadığı halde tam bir sfinkter gibi çalışır. Pilor bölgesindeki düz kas adalesinin yoğunlaşması ile oluşmuştur. Mide içeriği kimus haline gelmeden duodenuma geçemez. Pilor hem midenin boşalmasını düzenler hem de duodenumdaki içeriğin mideye kaçışını önler.

Midenin Yapısı

Mide duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propriya, subseroza ve seroza olmak üzere beş tabakadan oluşur

Mukoza; yüzey epiteli, bez epiteli, ince düz kas liflerinden ibaret olan muskularis mukoza ve bağ dokusu elemanları ile elastik liflerden oluşan lamina propriyayı kapsar. Yüzey epiteli tek katlı uzun kolumnar tip olup midenin iç yüzünü tamamen örter. Yüzey epiteli kardiya bölgesinde özofagusun çok katlı squamöz epiteli ile düzensiz ve zikzaklı bir sınır yapar. Bu sınıra skuamokolumnar bileşke, gastroözofagiyal bileşke veya Z-çizgisi denir. Pilorda ise mide mukozası ince barsak mukozası ile devam eder.

Mide mukoza hücrelerinin % 44' ünü esas hücreler, % 40'ını mukus hücreleri, % 13'ünü pariyetal hücreler ve % 3'ünü endokrin hücreler oluşturmaktadır.

Submukoza gevşek bağ dokusu elemanları, elastik lifler, geniş bir damar, sinir ve lenfatik ağdan oluşmaktadır. Anastomoz açısından en güçlü tabaka submukozadır.

Muskularis propriya (müsküler tabaka) dışta longitüdinal, ortada sirküler ve ite oblik Şekilde dizilen  kas tabakası halindedir. Midenin st kısımlarında her üç tabaka da mevcuttur. Korpusda ise i ve dış kaslar zayıflar. Sadece orta tabakayı oluşturan sirküler kas lifleri mideyi tamamen sarar. Bu sirküler lifler antrumda ve pilorda daha da kuvvetlenerek pilorik sfinkteri oluşturur. Antrumda yemeklerin öğütülmesi, karıştırılması ve gıda parçacıklarının duodenuma kontrollü geçişi bu sayede gerçekleşir. Otonomik motor aktiviteyi düzenleyen pace maker hücreleri olan Cajal'ın intertisyel hücreleri muskularis propriyadaki kas hücreleri ile sinir sonlanmaları arasında kontak görevi görürler. Bu hücreler myenterik pleksus ve sirküler kas içinde yer alırlar. Mideyi saran sirküler lifler duodenumda devam etmez. Midenin sirküler adaleleri duodenumun sirküler adalelerinden ince fibröz bir bağ dokusu ile ayrılır. Subseroza kas tabakası ile seroza arasındaki fibro-adipöz dokudan oluşan tabakadır. Seroza tabakasını visseral periton oluşturur.

Midenin Arterleri

Mide, kan damarları açısından zengin bir organdır. Tüm arterleri lyak trunkusdan çıkar. Yaklaşık 1 cm uzunluğunda olan lyak trunkusun çapı ortalama 1-2 cm'dir. Sol gastrik arter, splenik arter ve ana hepatik arter olmak üzere üç dala ayrılır.

Midenin arterleri esas itibariyle sol gastrik arter (a.gastrica sinistra), sağ gastrik arter (a.gastrica dekstra), sol gastroepiployik arter (a.gastroepiploica sinistra), sağ gastroepiployik arter (a.gastroepiploica dekstra) ve kısa gastrik arterler (a.gastricae breves)

Mide Venleri

Mide venleri genellikle arterlere eşlik eder ve midede arterlere benzer dağılım gösterirler. Sol gastrik ven (v.gastrica sinistra), sağ gastrik ven (v.gastrica dekstra), sol gastroepiployik ven (v.gastroepiploica sinistra), sağ gastroepiployik ven (v.gastroepiploica dekstra) ve kısa gastrik venler (v.gastricae breves)

MİDENİN LENF KANALLARI VE LENF BEZLERİ

Mukozada başlayan lenfatik damarlar önce submuköz lenfatik ağlarını, sonra adale tabakasını delerek subseröz ağlarını ve serozayı da delerek mide dışı lenf yollarını meydana getirirler. Mide dışı lenf yolları mide arterlerine komşu olarak seyreder. Mide dışı lenfatik kanallar hemen midenin yakın çevresindeki lenf bezlerine, oradan mide arterleri etrafındaki lenf bezlerine, daha sonra çölyak ve en sonunda aort çevresindeki lenf bezlerine ulaşır. Midenin üst kısmı ve kardiyanın submukozal lenf ağı ile Özofagusun alt kısmının submukozal lenf ağı arasında yaygın anastomozlar mevcuttur. Buna karşılık Antrum ve pilor bölgesindeki submukozal ağ duodenumda devam etmez. Mide proksimal kanserleri submukozal yayılım ile özofagusu tutarken antrum tümörleri duodenuma ilerleyemezler. Duodenumun tutulması bazen subseröz lenfatik ağ yolu ile gerçekleşebilir.

Perigastrik Lenf Bezleri

Perigastrik lenf bezleri N1 grubu olarak adlandırılmaktadır. Bunlar Japon literatürüne göre 1 'den 6'ya kadar olan lenf bezleridir (**Sağ parakardiyal lenf bezleri (1)**): Kardiyanın sağ tarafındaki lenf bezleridir. Sol gastrik arterin kardiyözofagiyal dalının çıkış yerinden özofagiyal hiyatusa kadar olan bölgede bulunurlar. **Sol parakardiyal lenf bezleri (2)** : Kardiyanın sol tarafında bulunan ve inferiyor frenik arterin kardiyözofagiyal dalı etrafında yerleşen lenf bezleridir. **Küçük kurvatur lenf bezleri (3)**: Küçük kurvaturda bulunan, sol gastrik arterin mideye giden dalları ile sağ gastrik arterin mideye giden dalları çevresindeki lenf bezleridir. **Büyük kurvatur lenf bezleri (4)**: Kısa gastrik damarlar, sol gastroepiploik arter ve sağ gastroepiploik arterin pilorik dalının distalinde kalan bölgede yerleşik lenf bezleridir **Suprapiloric lenf bezleri (5)**: Sağ gastrik arterin kökündeki ve mideye giden birinci dalı çevresindeki lenf bezleridir. **İnfrapiloric lenf bezleri (6)**: Pilonun büyük kurvatur tarafında sağ gastroepiploik arterin kökündeki ve pilorik dalı çevresindeki lenf bezleridir.

Perivasküler Lenf Bezleri

Perivasküler lenf bezleri N2 grubu lenf bezleri olarak adlandırılmaktadır. Bunlar 7'den 11'e kadar olan lenf bezleridir **Sol gastrik arter lenf bezleri (7)**: Sol

gastrik arterin kökü ile kardiyoözofagiyal ve distal dallarını verdiği çatallanma yeri arasında olan lenf bezleridir. **Hepatik arter lenf bezleri (8)**: Ana hepatik arterin çıkış yeri ile gastroduodenal dalını verdiği yer arasında kalan lenf bezleridir.. **Çölyak lenf bezleri (9)** :Çölyak trunkusun üzerindeki tüm lenf bezleridir. **Splenik hilus lenf bezleri (10)**: Dalak hilusundaki lenf bezleridir.. **Splenik arter lenf bezleri (11)**: Splenik arter çevresindeki lenf bezleridir. Pankreas kuyruğunun sonuna kadar olan lenf bezleri bu gruba dahildir.

Midenin Diğer Lenf Bezleri

Perivasküler lenf bezlerinden daha ilerdeki lenf bezleridir. 12, 13, 14, 15 ve 16 no'lu lenf bezlerini kapsar. **Hepatoduodenal ligament lenf bezleri (12)**:Hepatoduodenal ligament içinde bulunan lenf bezleridir. **Retropankreatik lenf bezleri (13)**: Pankreas başının arka yüzünde, üst ve alt pankreatiko-duodenal arterler çevresindeki lenf bezleridir. **Mezenterik kök lenf bezleri (14)** : Mezenterik ven çevresindeki ve superiyor mezenterik arter kökü çevresindeki lenf bezleridir. **Orta kolik arter lenf bezleri (15)** : Transvers mezokolon içindeki lenf bezleridir. Bu lenf bezlerini çıkarmak için transvers kolon rezeksiyonu gerekir. **Paraaortik lenf bezleri (16)**: Paraaortik lenf bezleri abdominal aortun çevresinde ve yukarıda aortik hiyatus, sağ tarafta vena kava, sol taraf-ta spermatik (ovariyen) ven ve en altta aortik bifürkas-yon arasında kalan bölgede yerleşik lenf bezleridir.

Midenin Sinirleri

Midenin innervasyonu sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla olur. Parasempatik lifleri vagal sinirden, sempatik sinir lifleri çölyak plexusundan gelir. Sol vagusun dalları torakal özofagusun ön yüzünde, sağ vagus dalları ise arka yüzünde dağılılarak ön ve arka özofagiyal plexusları oluştururlar. Bu plexustan yeniden doğan ön ve arka vaguslar özofagusa komşu olarak seyreder ve özofagiyal hiyatusun batına girerler.

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Mide kanserinin potansiyel etyolojileri tartışıldığında, bu kanserin farklı epidemiyolojik ve prognostik özellikler gösteren iki ayrı patolojik antiteye ayrılabilceği vurgulanmalıdır. Lauren sınıflamasına göre mide adenokarsinomları histolojik olarak intestinal ve diffüz tip gastrik kanser olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.⁽⁸⁷⁾ İntestinal tip, primer olarak midenin distal bölümünü tutan ve intestinal bezlere benzeyen tübüler yapılardan oluşmuş kitlesel tümörlerle kendini gösterir. Epidemiyolojik olarak intestinal tip kanser, çevresel ve diyetel faktörlerle belirgin şekilde ilişkilidir. Mide kanseri yönünden yüksek riskli bölgelerde görülen başlıca mide kanseri türü olup, progresif multifokal atrofik gastrit ve intestinal metaplazi süreçlerinden geçerek ortaya çıkmaktadır. Yaşlı bireylerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük popülasyonda daha sıklıkla görülür. Erkek/kadın oranı 2/1 olup, görülme sıklığı 7. dekada doruğa ulaşmaktadır.^(29,50)

Mide duvarını infiltre eden ve kalınlaştıran diffüz tip kanser ise glanduler ya da düktüler yapı oluşturmaksızın birbirlerinden ayrı duran, çoğunluğu müsinöz tipte (taşlı yüzük hücreleri) malign hücre tabakalarından oluşmuştur. Diffüz tip kanser, intestinal tipin tersine midenin proksimalinde yerleşme eğilimi göstermektedir.⁽²⁹⁾ Dünyanın her yerinde aynı sıklıkta bulunup, çevresel faktörlerden belirgin bir etkilenme gözlenmeyen bu kanser sıklıkla aile içi bir dağılım göstermektedir. İntestinal tipe göre daha genç yaşta ortaya çıkan diffüz tip kanserde yaş ortalaması 48 olarak tanımlanmıştır.⁽²²⁾ Kadınlarla erkekler arasında bu tip kansere yakalanma oranı birbirine yakın olup kadınlarda hafifçe daha sıklıkla görülmektedir. Diferansiyasyon derecesi düşük olduğu için, intestinal forma kıyasla daha kötü bir prognoza sahiptir. Non-metaplazik mide mukozasında gelişen displazinin diffüz tip kanser için öncü lezyon olabileceği ileri sürülmüş olmakla birlikte, bu tip kanserde tanımlanmış bir öncü lezyonun bulunmadığı düşünülmektedir.⁽⁵³⁾ Yüksek riskli popülasyonlarda intestinal tipin insidensi diffüz tipten daha fazla olmakla birlikte, düşük riskli bölgelerde her iki tip kanserin insidensleri birbirine yakındır.⁽⁸⁶⁾ Her iki tip kanser de güçlü bir şekilde *Helicobacter pylori* (H. pylori) ile ilişkilidir. Diffüz tip kanserin aktif inflamasyonun doğrudan bir sonucu olduğu, intestinal tip kanserin gelişiminde ise gastrik epitelin intestinal metaplaziye uğramış olması gerekliliği

öngörülmektedir. Bu durumda erişkinlerde H. Pylori eradikasyonunun diffüz kanser riskini hemen azaltabileceği, intestinal tip kanserde ise, intestinal metaplazi gibi ileri bir prekanseröz aşamaya gelinmişse bakterinin yok edilmesinin daha düşük düzeyde bir önleyici etki gösterebileceği düşünülmektedir. ⁽⁵⁾

Distal mide kanserlerinin tersine, kardiya ve gastroözofageal bileşke kanserleri, sosyoekonomik düzeyi yüksek popülasyonda daha yaygın görülmektedir. Günümüzde gelişmiş ülkelerde distal tip mide kanserlerinin insidensinde gözlenen belirgin azalmanın tersine, proksimal mide ve gastroözofageal bileşke kanserlerinin insidensinde artış saptanmaktadır.⁽³¹⁾ Epidemiyolojik veriler, yalnızca kardia dışı kanserlerin H. pylori ile bağlantılı olduğunu, kardia kanserlerinin ise bu infeksiyonla ne pozitif ne de negatif bir ilişki sergilediğini göstermiştir.^(14,7,81) Histolojik olarak görünüşleri benzer olabilmesine rağmen, bu iki farklı anatomik bölgenin kanserlerinin etyolojik faktörleri ve olasılıkla da patogenezinin farklı olduğu düşünülmektedir. ⁽⁸²⁾

Cinsiyet

Mide kanseri hemen hemen tüm ülkelerde erkeklerde kadınlara oranla 1.2-2.5 kat daha fazla görülmektedir. İntestinal tipte bu oran 2/1 iken, diffüz tipte ise erkek kadın oranı eşittir. Bu erkek baskınlığı mide kanser insidensinin yüksek veya düşük olduğu tüm ülkeler için geçerlidir. ^(85,114)

Genetik

Kan grubu A olan kişilerde diğer kan gruplarına sahip kişilere göre mide kanser riski daha yüksektir. Bu özellikle diffüz tip için geçerlidir. Bunun aile hikayesi ve taşınan onkojen genlerle ilgili olduğu sanılmaktadır. Buna karşın identikal ikizlerde gastrik adenokarsinoma gelişme riski aynı değildir. ⁽⁸⁵⁾

Sosyoekonomik durum

Midede kanser gelişme riski, düşük sosyo ekonomik ülkelerde gelişmiş ülkelere göre iki misli daha fazladır. Bu daha çok intestinal tip için geçerlidir. ABD'de siyahlarda gastrik kanser riskinin beyazlara göre iki misli yüksek olmasının düşük sosyoekonomik duruma bağlı olduğu ileri sürülmektedir.⁽⁹²⁾

Diyet

Beslenme ile mide kanseri arasında direkt ve önemli bir ilişki vardır. Mide kanserlerinin aşırı tuzlu beslenme ile ilişkili olduğu ve taze sebze - meyve ile beslenmenin de koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.⁽⁷⁸⁾ Gıdalarla alınan nitrat ve nitritlerin midede intestinal metaplaziye yol açarak mide kanseri oluşturdukları deneysel olarak gösterilmiştir. Gıdalarla bu zararlı maddelerin alınımının önlenmesi, özellikle yüksek riskli bölgelerde önleyici bir tedbir olabilir. Bol sebze ve meyve ile beslenenlerde kanserin gelişme oranı düşmektedir. Az tüketenlerde ise mide kanser oranının yüksek olduğu bildirilmektedir.^(30,78)

Yine diyet bazında yüksek oranda karbonhidrat alımının da mide kanseri gelişimine katkı sağladığı vurgulanmaktadır.

Sigara

Sigara içimi ile ilgili veriler çelişkilidir. Bir kısım araştırmacılar sigaranın mide kanserini arttırdığını ve bunun doza bağlı olduğunu, bir kısım araştırmacılar dozla ilgisi olmadığını belirtirken yine bazı araştırmacılar da sigara ile mide kanseri arasında ilişki olmadığını belirtmektedirler.⁽¹⁶³⁾

Meslek

Bazı meslek ve iş kollarında mide kanser insidensi yüksektir. Bu meslekler maden, kömür, tekstil, seramik, metal endüstrisi, boya sanayisi, kimyasal, lastik ve petrol sanayisi gibi iş kollarında çalışan işçilerin mideleri, asbest, poliaromatik hidrokarbon ve nitroz komponentleri gibi karsinogenlere maruz kalmakta ve karsinogenlerin etkisi ile bu kişilerin midelerinde kanser gelişmektedir.⁽²⁾

Radyasyon

Radyasyonun mide kanseri oluşturucu etkisi olduğu sanılmaktadır. Hodgkin hastalığı nedeniyle radyoterapi alan çocuklarda 12-14 yıl sonra mide kanseri gelişmiştir.⁽¹⁵⁹⁾

Helicobacter pylori gastriti

Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında, Helicobacter pylorinin özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde karsinojen bir bakteri olduğunu kabul etmiştir.⁽¹¹⁶⁾ H. pylori pozitif olanlarda mide kanseri 3-6 misli daha fazladır. Atrofik gastritlilerin % 15'inde 15 yıl içinde mide kanseri gelişebilmektedir. Bu nedenle atrofik gastrit prevalansının yüksek olduğu bölgelerde mide kanser prevalansı da yüksektir. H. pylori gastrik asit sekresyonunu arttırarak gastrite ve ülserle neden olan bir bakteridir. Hastaların % 1'inde ise, ciddi süperfizyel atrofik gastrit gelişerek asit azlığı olur. Bu yüzeysel gastrit, lökositlerin lamina propriya üzerinde birikmesine ve özellikle glandların boyun epitelinin lökositik invazyonuna yol açar. Sonuç olarak hücrelerin DNA'sında genomik hasar oluşmakta ve zamanla mide kanseri gelişmektedir.⁽¹⁷⁰⁾

Multifokal atrofik gastrit

Epidemiyolojik olarak önemli bir faktör de multifokal atrofik gastrittir. Multifokal atrofik gastrit genellikle H. pylori, aşırı tuz alımı, nitrat alımı, sigara, taze meyve ve sebzeden fakir beslenme ile birlikte dir.^(78,131) Yüksek riskli grupta H. pylori insidansı % 75'e vardığı halde kanser görölme riski % 5'den azdır. Bu sonuç kanser gelişiminde H. pylorinin tek başına rol oynamadığını göstermektedir.⁽¹³²⁾ Multifokal gastrit zemininde gelişen kanser tipi intestinal tiptir ve gelişmekte olan ülkelerle de sayılan risk faktörlerinin azalmasına paralel olarak insidansı hızla düşmektedir.⁽⁵⁸⁾

Epstein-Barr virüs infeksiyonu

Mide kanseri saptanan kişilerde Epstein-Barr virüsü (EBV) antikorları saptanması dikkati çekmiştir. Yapılan bir çalışmada; EBV antikorları pozitif olan

sağlıklı kişilerin, EBV negatif olanlara göre mide kanserine yakalanma riski yaklaşık 4 kat fazla bulunmuştur. ⁽⁹⁴⁾ EBV virüsü ile infekte mide kanserlerindeki lenfosit ve özellike aktif T-hücre infiltrasyonu bu kanserlerin lenfomadan ayırımını güçleştirmektedir. ⁽¹¹⁵⁾

TABLO 1. İntestinal ve diffüz tip mide kanserlerinin özellikleri.

Özellikler	İntestinal tip	Diffüz tip
Patoloji	Lüminal kitle veya ülserasyon oluşturacak şekilde mide duvarında kitle -Bez benzeri tübüler yapılar	Infiltrasyon ve mide duvarında kalınlaşma -Ayrı ayrı duran, bağlantısız hücreler, sıklıkla taşlı yüzük hücreleri görülür.
Öncü lezyon	Multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi	Tanımlanmamış
Yaş	7.dekad	5.dekad
Erkek /kadın oranı	2/1	1 /1
Çevresel faktörlerle ilişki (mide kanseri için yüksek riskli bölgeler, diyet, sigara, kanserojenler)	Belirgin	Yok
Helicobacter pylori	İlişkili	İlişkili
Ailesel kümelenme	Belirgin değil Mide	Çok belirgin
Lokalizasyon / Prognoz	Distali / Daha iyi sağkalım	Mide proksimali / Genellikle kötü

TABLO 2. Mide kanserinde risk faktörleri

Genetik ve moleküler biyoloji

- Herediter mide kanseri
- Herediter non-polipozis kolorektal kanser birlikteliği
- Familial adenomatöz polipozis koli ve mide kanseri birlikteliği
- Li- Fraumeni sendromu
- A kan grubu
- Genetik anormallikler ve moleküler biyoloji

Çevresel faktörler:

- Helicobacter pylori infeksiyonu
- Diyet: Aşırı tuz alımı (tuzlu, turşulu yiyecekler), nitrat/nitrit, N-nitrozo bileşikleri, heterosiklik aminler, diyetle taze meyve, sebze, A ve C vitamin eksikliği, dondurulmuş gıdalar
- Yaşanılan fiziksel çevre
- Düşük sosyoekonomik durum
- Sigara içimi
- Meslek
- Epstein-Barr virüs infeksiyonu
- Radyasyona *maruz* kalma

Predispozan durumlar

- Kronik gastrit, özellikle atrofik gastrit (intestinal metaplazi eşliğinde veya olmaksızın)
- Pernisiyöz anemi
- İntestinal metaplazi
- Gastrik adenomatöz polip (>2 cm)
- Post-gastrektomi remnant mide
- Gastrik epitelyal displazi
- Menetrier hastalığı (hipertrofik gastropati)
- Kronik gastrik ülser
- Barrett özofagusu (kardia ve gastroözofageal bileşke kanserleri)

H.PYLORI'NİN TARİHÇESİ

1983'de Barry Marshall ve Robin Warren tarafından mide biopsi örneklerinde H.Pylori'nin üretildiğinin bildirilmesine dek, bazı hayvan çalışmalarında spiral bakterilerin saptanmasına karşın, birçok araştırmacı tarafından asit ortamı nedeni ile steril kabul edilen midede, bakteriyel çalışmalar gözardı edilmiştir.⁽¹⁰⁴⁾

Midedeki bakteriyel çalışmaların tarihine bakıldığında ilk kez 1893'de köpek midesinde, 1896'da ise fare ve kedi midesinde spiral şeklinde mikroorganizmaların varlığı bildirilmiştir. 1906'da Krenitz, insanlarda benzer mikroorganizmalar tanımlamış, mide kanserli hastaların mide içeriklerinde bakteri bulunduğunu belirtmiştir. 1938'de Donges, otopsilerden aldığı mide içeriklerinde bu bakterinin sıklığını %43 olarak saptamış, ancak mide hastalıkları ile ilişkisini bulamamıştır. 1940'larda Freedburg ve Barron ülser veya kanser nedeni ile parsiyel mide rezeksiyonu yapılan 35 hastadan 13'ünde spiral bakteri saptamışlardır. H.Pylori'nin salgıladığı üreaz enzimini ise ilk kez 1924 yılında Luck ve Seth tanımlamıştır. 1955'de Kornberg ve Davies, gastrik üreaz aktivitesinin genelde korpusa lokalize ve bakteriye kaynaklı olduğunu göstermişlerdir. 1975'de Steer ve Collin-Jones, mide ülserli hastaların mide mukozalarından alınan biopsilerde, mukus tabakası altında bakteri varlığını göstermişler, bu bakterinin mukozal direnci kırarak ülser neden olabileceğini belirtmişlerdir. Fakat bakteriyi kültüre edemedikleri için konu tartışmalı olarak kalmıştır.⁽³⁴⁾ 1980'li yıllarda Warren⁽¹⁰³⁾, Avustralya'da aktif gastritli 135 hastanın mide mukozasında, Campilobakter Jejuni benzeri kıvrımlı spiral basili gözlemiş, 1982'de ise Warren ve Marshall, standart Campilobakter kültür ortamına ve seçici olmayan besiyerlerine antral biopsi örneklerini ekerek bakteriyi izole etmeyi başarmıştır.^(103,104) Önceleri Campilobakter benzeri mikroorganizmalar olarak isimlendirilen bakteri, daha sonra öncelikle antrumda yerleşmesi nedeni ile Campilobakter Pylori adını almış ancak enzimatik ve fonksiyonel açıdan farklı özelliklerinin saptanması sonrasında helikal görünümünden dolayı Helikobakter Pylori adını almıştır.⁽³⁴⁾

Mikrobiyolojik Özellikleri

H.Pylori, gram (-), unipolar, kıvrımlı veya spiral, hareketli, kunt ve yuvarlak uçlu, 4-6 unipolar kirpiğe sahip, mikroaerofilik, 0.5-1 mikrometre genişliğinde 2.5-4 mikrometre boyunda bir bakteridir. H.Pylori, canlıda spiral şekillidir. Üremesi için uygun olmayan koşullarda ise yuvarlak, düzensiz çubuk şeklinde görülür. Campilobakterlerin tersine flageli kılıflıdır ve distalde yine Campilobakterlerde görülmeyen uç şişkinlikler ve disklere sahiptir. H.Pylori'nin, hücre duvarı 12-15 nm çapında altünitelerden oluşmaktadır. (54) Bakteriler üreaz, katalaz ve oksidaz (+) dirler. Zorunlu mikroaerofildirler. H.Pylorinin üremesi için ortama eklenen karbondioksit yanında optimal oksijen konsantrasyonu % 2-8 dir. (54)

H.Pylori enerjisini muhtemelen aminoasit ve yağların metabolizmasından sağlamaktadır. (54)

H.Pylori'yi doku kesitleri ve yayma preparasyonlarda görüntüleyebilmek amacı ile, hematoksilen -eosinin yanısıra, Warthin-Starry gümüş boyası, akridin oranj, gram boyama ve giemsa kullanılmaktadır. Bakteriler dokuda mukus altında, epitel hücrelerinin yüzeyinde ve lümende görülürler. (54)

Epidemiyoloji

H.Pylori enfeksiyonu dünyada sık olarak gözlenmektedir. Duodenal ülserli hastaların %95 inde, gastrik ülserlilerin ise %70-80'inde saptanmıştır. Ülseri olmayan dispepsili hastalarda oran %50 dir. H.Pylori taşıyan hastalarda peptik ülser riski taşımayanlara göre yüksektir. Benzer şekilde mide kanseri ve lenfomalara %90 oranında H.Pylorinin eşlik ettiği gözlenmiştir (48). Genel olarak H.Pylori yalnızca insanlar için patojendir. H.Pylori enfeksiyonu birincil olarak çocukluk çağında edinilmekte, ancak seroprevalansı yaşla birlikte artmaktadır. H.Pylori'ye rastlanma oranı sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha yüksek bulunmuştur. Batılı ülkelerde 40 yaşın altındaki kişilerin %20'si, 60 yaş üzerindekiilerin de %50'si H.Pylori ile enfektedir. 20 yaşın altındakilerde prevalans %20'nin altındadır.

Gelişmekte olan ülkelerde ise prevalans %80'e ulaşmaktadır. ⁽¹⁰⁶⁾

Buna göre sosyoekonomik durum, genetik özellikler, hijyen durumu, aile içi yaşam alışkanlıkları H.Pylori'nin farklı popülasyonlardaki dağılımını yakından etkilemektedir.H.Pylori'nin eşler arasında geçişi olasıdır, fakat seksüel aktivite bir risk faktörü değildir. Endoskopistler, üst gastrointestinal sistem salgıları ile temas eden sağlık personeli, diş hekimleri risk gruplarını oluşturur⁽¹⁰⁶⁾.Yapılan bazı çalışmalarda bakteri dental plak ve tükürükten izole edilmiştir. Bu bulgular bakterinin oral geçişini göstermektedir. Bununla birlikte H.Pylori'nin feçesten üretilmesi fekal-oral geçişi de doğrulamaktadır. ⁽¹⁰⁶⁾

Patogenez

Bakterinin patojenite özellikleri, konakçıda yerleşmesini sağlayan kolonizasyon faktörleri, kolonizasyonun devamı ve bakterinin yaşamını sağlayan devamlılık faktörleri, mide mukozasında hasar yaratan hastalık oluşturuvcu faktörler ile ilişkilidir. ⁽¹³²⁾ Sadece mide epitelinde kolonize olabilen H.Pylori, metaplastik mide epitelinin varlığında özofagus ve duodenumda da yerleşebilir. ⁽³⁵⁾

H.Pylori'nin tam olarak hangi mekanizmalarla mide epitelinde zarar oluşturduğu anlaşılamamıştır. Mikroorganizma, sitotoksin, üreaz, müsinaz, lipaz, fosfolipaz A, hemolizin gibi bir çok enzim ve toksin salgılamaktadır. Organizmanın ayrıca kişinin mukus bariyerini zayıflatan bir proteaz ve doku kültüründe hücrelerde vakuolizasyona neden olan bir sitotoksin salgıladığı da bilinmektedir (Vac A). Bu sitotoksin H.Pylori vakalarının %60'ında gösterilebilen 87 DA (Dalton Angstrom) ağırlığında bir proteindir. 128 kDA ağırlığında bir başka protein ise Cytotoxin associated gene A (Cağ A) olarak adlandırılmıştır. ⁽¹⁹⁾ Cağ A proteini taşıyan suşların, Cağ A taşımayanlara göre daha virulan oldukları bilinmektedir.⁽¹⁰⁾ Bu iki protein ve onları kodlayan gen lokusları yanında İce A olarak isimlendirilen üçüncü bir genetik lokus da saptanmıştır⁽⁹⁾. Bu belirteçler, birbirlerinden bağımsız olmamakla birlikte farklı mide hastalıklarında risk derecesini yansıtabilmektedir. Gelecekte H.Pylori genotiplerinin bilinmesi farklı hastalık gruplarında risk altında bulunan kişilerin saptanmasına olanak sağlayacaktır. ⁽¹³⁹⁾

Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalar sonucunda bakterinin E. Coli'ye benzeyen yapışma ayakçıkları ve bazı adhezyon proteinleri ile hücre zarına yapışabildiği ve direkt mekanik etki ile hücre ayrışmasına yol açabildiği düşünülmüştür.⁽¹⁶⁸⁾ Son yıllarda infeksiyon sırasında ortaya çıkan iltihap ve iltihap medyatörlerinin hücresel zararı oluşturduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır.⁽²⁵⁾

Patogenetik Mekanizmalar:

Spiral şekil, flagel ve motilite: H.Pylori flagelleri sayesinde sahip olduğu hareket yeteneği ve spiral şekli nedeni ile kolaylıkla mukus tabakasını delip altına geçebilir. H.Pylori'nin hareketliliği en önemli virulans faktörü olarak karşımıza çıkar. Domuzlarda yapılan çalışmalarda en virulan suşların en hareketli suşlar olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde flageli olmayan mutant suşların virulan olmadığı saptanmıştır.⁽⁵⁴⁾

Spesifik fosfolipidlere bağlanma: Mukus tabakasının penetrasyonunu takiben, organizmalar burada bulunan fosfatidiletanolamin, gangliozid GM3 ve O kan grubu taşıyan kişilerde bulunan LewisX antijeni gibi özel bazı fosfolipidlere bağlanarak mukus sekrete eden epitelyal hücrelerin arasındaki sıkı bileşmelerde selektif olarak kolonize olurlar.⁽¹⁰⁰⁾

Üreaz: H.Pylori üreaz enzimi 550 kDA ağırlığında heksametik bir moleküldür.Ürenin amonyum iyonu ve suya hidrolizini sağlar. Üreaz enzimi, mide mukozasında konağın direnç mekanizmalarını ortadan kaldırarak (Enzim bazik bir ortam oluşturarak bakterinin midenin asit ortamından korunmasını sağlar. Ayrıca bu bazik ortam negatif feed-back etkiyi ortadan kaldırarak, G hücrelerinden Gastrin salınımını uyarır ve artan asit sekresyonu ile gastrit oluşumuna katkıda bulunur.⁽³²⁾) yada direkt ve immünolojik yollar ile hasar oluşturur.⁽¹¹⁰⁾

Tablo : Üreaz ve doku zarar

Direkt doku zararı

Amonyum hidroksiti oluşumu

Monokloramin oluşumu

İmmünolojik doku zararı

Polimorf nüveli lökosit ve mononükleer hücre aktivasyonu

Sitokin sekresyonu

Reaktif oksijen radikalleri

Lökositler üzerinde kemotaktik etki

Katalaz: H.Pylori katalaz enzimi sayesinde nötrofillerde biriken reaktif oksijen metabolitlerinin toksik etkisinden korunur .⁽¹¹⁸⁾

Fosfolipaz ve Proteaz: Epitelyal hücre membranları ve mukus tabakasının sindirimini sağlanması yanında mukus çözünürlüğünü arttırlar.⁽¹¹⁸⁾

Isı şoku proteinleri: H.Pylori, iki ısı şoku proteini sentezler. Bunlar, HspA ve HspB olarak adlandırılır. Bu proteinler H.Pylori'nin patogenezi ve immünolojisinde rol oynamaktadır. Prokaryot ve ökaryotlarda bulunan yüksek düzeyde korunmuş ATP'ye bağımlı proteaz ailesini oluştururlar.⁽⁷²⁾

Vac A (Vacuolating cytotoxin) ve Cağ A (Cytotoxin- associated protein): H.Pylori ile ilişkili çok sayıda virülans faktörü yanında klinik tablo ile yakın ilişki gösteren iki loküs saptanmıştır .⁽¹²⁶⁾

Cağ A geni 40 Kb'lık Cağ patojenik adacığının (PAI) bir parçası olan, fonksiyonu bilinmeyen büyük (120-140 kD) immunodominant bir proteini (Cağ A) kodlar. Bu alan kromozomun geri kalan kısmından farklı bir yapılanmaya sahiptir ve en az 22 gen içerir. Bu genlerden birkaçının inaktivasyonu, kültüre edilmiş epitelyal hücrelerde Cağ A (+) suşlarca uyarılan iltihabi yanıtı ortadan kaldırmaktadır. Cağ A üretmeyen suşlarda genellikle tüm Cağ PAI bulunmaz.⁽¹²⁶⁾

Batılı ülkelerde fonksiyonel dispepsili hastaların %60-70'inde, peptik ülser (PUD)'li hastaların ise tamamında Cağ A (+) H.Pylori'nin kölenize olduğu gösterilmiştir⁽¹³²⁾. Ayrıca Cağ PAI, ön planda ağır aktif gastrit ve kanser vakalarından izole edilen H.Pylori suşlarında saptanmıştır .⁽¹²⁶⁾

Vac A sitotoksini kültüre memeli hücrelerinde vakuollenmeye neden olur .

Hayvan modellerinde saf toksinin gastrik epitelyal hasar ve mukozal ülserasyona neden olduğu saptanmıştır. H.Pylori türlerinin tamamının Vac A geni içermesine karşılık, bunların yalnızca %30-60'i ölçülebilir sitotoksin aktivitesine sahiptir⁽¹²⁶⁾. Batı ülkelerinde PUD'li hastalardan izole edilen H.Pylori'lerin %60-70'i sitotoksin aktivitesi gösterirken, fonksiyonel dispepsi (FD) hastalarında bu oran %30-50 dir⁽¹³²⁾. İnsandan elde edilen H.Pylori izolatlarında VacA geni analizleri iki sinyal sekansı, s1 (s1a ve s1b olarak iki alt gruba da ayrılabilir) ve s2 ve iki orta bölge tipinin (m1 ve m2) varlığını ortaya çıkarmıştır. ABD 'de yapılan bazı çalışmalarda Vac A'nın s1a alleleline sahip H.Pylori suşlarının s1b ve s2 allellere göre artmış toksin aktivitesi gösterdiği, bu nedenle gastrik iltihap ve PUD ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁾. Benzer şekilde orta bölge m1 alleli, m2 alleleline göre daha yüksek toksin seviyesi ve ağır epitel hasarı oluşturma potansiyeline sahiptir.⁽⁴⁾

Otoimmunité: Mikroorganizmaya ait bir proteini tanıyan mukozal T hücreleri ve H.Pylori ile gastrik hücreler arasındaki immünolojik çapraz reaksiyon patogenezde immun mekanizmaların önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir .

İmmun Yanıt: Uzun yıllar, hatta yaşam boyu varlığını sürdürebilen H.Pylori, hem humoral hem de hücrel immün yanıtı neden olur. H.Pylori antijenlerine karşı hem dolanan hem de mukozal antikorlar oluşur. Mukozal antikorlar H.Pylori infeksiyonunun daha duyarlı göstergeleridir⁽²⁷⁾ .

H.Pylori infeksiyonu konakta bir dizi sistemik spesifik ve nonspesifik yanıt oluşmasına neden olur. Bakteriye karşı başlıca nonspesifik savunma mekanizmaları mukus, sindirim enzimleri, lizozim, laktoferrin ve ağız boşluğu ile midedeki diğer antimikrobiyal komponentlerdir⁽²⁷⁾ .

H.Pylori ile kolonizasyonu takiben, bakterinin salgıladığı kemotaktik proteinlerin de etkisi ile çok sayıda nötrofil ve lenfosit enfekte alana toplanır. Mononükleer hücreler interiökin (IL-2, IL-6, IL8), tümör nekroz faktör (TNF) ve serbest oksijen radikalleri salgılar.⁽³⁸⁾ Nötrofillerden de serbest oksijen radikalleri sekrete edilir ancak bakteri, sahip olduğu süperoksit dismutaz ve katalaz enzim aktivitesi ile bu maddelerin toksik etkisinden korunur.⁽³⁸⁾

H.Pylori ile infekte hastaların lamina propria tabakasını infiltre eden plazma hücreleri Ig G, Ig A ve Ig M sekrete ederler . Ig M ilk oluşan antikordur, birkaç ay içinde azalır, daha sonra Ig A ve Ig G üretilir. Ig M antikorları akut enfeksiyonda, reenfeksiyonda ve süperenfeksiyonda bulunur. Ig G daha spesifik ve kronik enfeksiyonda daha baskındır. Ig A epitelyal hücrelerden lümene, sekretuar komponentleri eklendikten sonra dimerler halinde sekrete edilir. Ig A titresi enfeksiyonu takiben kısa sürede azaldığı için,yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonun göstergesi olabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hücre kültürlerinde oluşan bu antikorlar, geçirilmiş H.Pylori enfeksiyonunun tanınmasında kullanılmaktadır.⁽¹⁰²⁾

H.PYLORİ TANI YÖNTEMLERİ

H.Pylori'nin tanısı için kullanılan testleri başlıca iki grupta toplayabiliriz. 1- İnvaziv testler 2-Non invaziv testler

İnvaziv testler:

1- Hızlı üreaz testi:

Endoskopik biopsi örneklerinde, bakterinin üreaz aktivitesinden yararlanılarak yapılan bir testtir. Ortamda bulunan ürenin, bakteri tarafından amonyağa çevrilmesi ile değişen ortam pH sınırını renkli bir belirteç ile gösterilmesi esasına dayanır. CLO test ilk kullanıma çıkan üreaz testidir. Bugün kullanılan hızlı üreaz testi %85'in üzerinde duyarlılık ve %95'in üzerinde özgüllük değerlerine sahiptir.⁽¹⁵⁾

2- Histolojik inceleme: H.Pylori, mide mukozasında yaygın olarak yerleşmesine karşın yamalı bir dağılım gösterir. Bu nedenle endoskopik biopsi örneklerinin alındığı alan ayrıca öneme sahiptir. Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda biopsilerin korpus ve antrumun ortaları ile bu iki alanın küçük ve büyük kurvatura yakın bölümlerinden alınması gerekliliği üzerinde durulmaktadır.⁽¹⁴⁶⁾ . Histopatolojik inceleme %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir .⁽¹⁵⁾

3- Kültür:

Kültür, histopatoloji ile birlikte en iyi tanı yöntemlerinden biridir. H.Pylori için uygun besiyerleri kanlı açar,  okolatalı açar, Columbia besi yeri, Skirrov besi yeri ve Tayer- Martin besi yeridir. H.Pylori'nin üremesi için en uygun ortam ılık, nemli, mikroaerofilik bir çevredir. Kültürün duyarlılığı %70-95, özgüllüğü ise %100 olarak bildirilmektedir .⁽¹⁵⁾

4- Polimeraz zincir reaksiyonu ve moleküler tipleme:

Mukoza biopsi  rneklerinin PCR ile incelenmesi maliyetinin yüksek olması ve koşulların zorluğu nedeni ile bugün daha çok araştırmaya yönelik «f çalışmalarda kullanılan bir yöntemdir. Biopsi örneklerinde, mide sıvısında ve M» dışkida PCR ile H.Pylori tesbit edilebilir. Yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü %95'in üzerindedir .⁽⁴²⁾

Moleküler tiplemde kullanılan teknikler arasında PCR-RFLP (kısıtlayıcı parçacık uzunluk polimorfizmi), yüksek yinelenebilirlik özelliği nedeni ile en yararlı yöntemlerden biridir. Esas olarak üreaz genleri kullanılmıştır.⁽⁴²⁾

Non invaziv testler

1- Seroloji

Kronik H.Pylori infeksiyonu Ig G ve Ig A sekresyonu ile karakterize bir dizi lokal ve sistemik immün reaksiyona yol açar. İnfeksiyonun varlığını araŗtırmada daha çok Ig G tayini tercih edilir. Antikor düzeyini kantitatif olarak değerlendirmek için ELİSA, kalitatif değerlendirme için ise diğer immunoassay yöntemlerinden yararlanılır .⁽¹²⁴⁾

2- Üre-Nefes testi

Non invaziv, hızlı ve kolay bir testtir. Radyoaktif karbon ile işaretili üre ağızdan verilir. Bir saat içinde nefesle atılan işaretilenmiş karbondioksit (CO2) tespit edilir.Spesifitesi % 95 ve sensivitesi %85 tir.⁽¹⁵⁾

GASTRİK KANSER- H.PYLORİ İLİŞKİSİ

H.Pylori infeksiyonu ile kronik gastrit ve ülser arasındaki ilişki bildirildikten sonra gastrik kanser ile ilgili çalışmalar yoğunluk kazanmıştır, 1965 yılında Lauren mide karsinomunu, birbirlerinden yalnızca morfolojik özellikleri ile değil aynı zamanda klinik ve epidemiyolojik karakterleri açısından da farklılık gösteren iki gruba ayırmıştır, intestinal tip ve diffüz tip. İntestinal metaplazi ve gastrik karsinom arasındaki ilişki kesin olarak saptanamamakla birlikte çoğu araştırmacı tarafından, intestinal tip mide karsinomlarının, intestinal metaplazi zemininden, diffüz tip karsinomların ise prekürsör bir lezyon olmaksızın, normal mukozadan kaynaklandığı görüşü kabul görmektedir.⁽²⁸⁾ Yapılan bazı histopatolojik çalışmalara göre kronik aktif gastrit ile başlayarak, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi ile karsinoma uzanan süreç 16-24 yıl gibi uzun sürede gerçekleşmektedir.⁽²⁸⁾

Kanser gelişiminde ana etkenin infeksiyonun edinildiği yaş olduğu ve karsinogenez için uzun bir indüksiyon zamanı gerektiğini düşündüren sonuçlar vardır. Kuipers ve ark. uzun süren H.Pylori infeksiyonunun kanser gelişiminde önemli bir risk faktörü olan, atrofi ve intestinal metaplaziye yol açtığını göstermişlerdir. Correa⁽²²⁾, H.Pylori'nin gastrit, intestinal metaplazi ve sonra mide kanseri için önemli bir risk faktörü olduğunu vurgulamıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada genç yaştaki mide kanserlilerde H.Pylori ile güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiş, yaşın ilerlemesi ile antikolar azaldığından H.Pylori'nin saptanamadığı öne sürülmüştür.⁽¹⁰⁾

Histolojik olarak intestinal tip mide karsinomunun prevalansının üçüncü Dünya ülkelerinde H.Pylori ile birlikte artış gösterdiği epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmektedir. Bununla birlikte H.Pylori (+) ligi ile karsinomun histolojik alt tipi arasında bağlantı olmadığı da bildirilmiştir.⁽¹⁷⁴⁾ . Değişik çalışmalarda H.pylori antikolarlarının mide kanseri vakalarında kontrol grubuna oranla, anlamlı olarak yüksek bulunması önemli bir bulgudur. Kan örneklerinin alınması ile mide kanseri tanısı arasındaki zamanı Parsonnet 14.2, Nomura 19-22 yıl olarak bildirmektedir.⁽¹²⁸⁾ . Formann kontrollerde %47, mide kanserlilerde %69, Parsonnet,

kontrollerde %61, mide kanserlilerde %84, Nomura, kontrollerde %76, mide kanserlilerde %94 oranında H. Pylori antikoru tesbit etmiştir^(48,122,128). Eurogast çalışma grubu, H.Pylori (+) olan grupta, karsinom gelişme riskinin, H.Pylori (-) olanlara oranla 6 kat arttığını göstermiştir⁽⁹⁾. H.Pylori seropozitifliği ve bakterinin kolonize olduğu mide mukoza örneklerinin histopatolojik incelenmesine dayanan çalışmalar H. Pylori'nin mide kanseri gelişimindeki rolüne ilişkin güçlü kanıtlar ortaya koymaktadır.⁽⁹⁾

H.Pylori ile kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve gastrik asit sekresyonundaki bozukluk ilişkili bulunmuştur⁽⁹³⁾. H.Pylori, üreaz enzimi aracılığı ile lokal pH artışına neden olur. Bu lokal pH değişikliği Gastrin üzerindeki feed back engellemenin kalkması için yeterli olabilir⁽¹⁴¹⁾. H.Pylori infeksiyonu kan Gastrin düzeyini yükseltir⁽¹⁴¹⁾. Bakteri, antral mukozada G ve/veya D hücreleri, oksintik mukozada ise parietal hücreler üzerinde direkt yada indirekt (infeksiyona karşı gelişen iltihabi yanıtı bağlı) yollarla etkili olarak asit sekresyonunu bozar⁽¹⁴¹⁾. Asit salgısının azalması, diyetle bulunan nitratların N-nitroso bileşiklerine dönüşümüne ve mide ortamında oksidasyon-redüksiyon dengesinin bozulması ile mide mukozasında oksidatif zarara yol açar.⁽¹⁴¹⁾

Normal mide, bir konsantrasyon gradientine karşı lümene, nitrit ve reaktif oksijen metabolitlerinin güçlü bir inhibitörü olan askorbik asit salgılar⁽¹⁵⁵⁾. Houben ve Stockbrügger atrofik gastrit gelişen bölgede, midede askorbik asit düzeylerinin düşmesi, intestinal metaplazi ve N-nitroso bileşiklerinin göreceli katkılarını incelemişlerdir⁽⁶⁴⁾. H.Pylori infeksiyonunun midenin askorbik asit salgısını azalttığı, midedeki tüm serbest C vitamininin, inaktif dehidroaskorbik asit şeklinde bulunduğu gösterilmiştir. Ek olarak gastrit ve metaplazi ile birlikte mukus üretimindeki değişiklikler, karsinogenez veya luminal faktörlere mukozal yatkınlığı arttırabilirler. Bütün bu karsinogenik faktörler H.Pylori'nin neden olduğu epitel hücre proliferasyonu ile birleştiğinde karsinogenez için gerekli zeminin oluştuğu düşünülmektedir.⁽⁶⁴⁾ H.Pylori ile mide mukozasının kolonizasyonu hemen her zaman lokal iltihap ile sonuçlanır. Kalıcı iltihap ise atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve distal yerleşimli mide kanseri riskini arttırır.⁽¹³⁰⁾ H.Pylori infeksiyonunun

tüm dünyada yaygın olması ve çok fazla sayıda insanı etkilemesine karşın, infekte hastaların ancak küçük bir bölümünde mide kanseri gelişmesi, özel bakteriye! ürünlerin salınmasına, konağın bakteriye cevabındaki farklılıklara ya da konak ve bakteri arasındaki etkileşim farklılıklarına bağlı olabilir.⁽¹³²⁾ .

Çag adacığı içeren suşların mide mukozasında daha güçlü iltihaba neden olmasının yanısıra, daha fazla epitel zararına, dolayısıyla da daha çok hücre proliferasyonuna yol açtığı saptanmıştır.⁽¹³²⁾ Benzer şekilde TNF-a, IL-1 ve IL-8 gibi sitokinler epitel proliferasyonunu arttırır.⁽¹³²⁾ Direkt H.Pylori yada üreaz enziminin bağlanması ile proliferatif aktiviteyi arttıran MHC genotipindeki değışkenlik de proliferatif yanıt farklılıklarını açıklayıcı olabilir.⁽¹³²⁾ .

Kanserlerin zemininde yatan hücrese! değışiklikler ve bu değışiklikleri oluşturan biyolojik süreçler uzun zaman önce patolojinin ilgi alanına girmiştir. Deneysel bir sürecin bugünkü noktasında araştırmacıların ilgisi iki yöne kanalize olmuştur: Genler ve hücredeki efektör moleküller. Onkogen ve hücre büyüme faktörleri gibi bir takım moleküler yapılar bir çok hücrenin normal yapısında bulunurlar. Bunlarda meydana gelebilecek mutasyonlar veya dışı vurumlarındaki artış tümör oluşum sürecine katkıda bulunur. Diğeryandan tümör baskılayıcı özellikte bir takım genlerin de bulunduğu ve mutasyonlar sonucu bunların da tümör oluşumunda rol oynayabilecekleri uzun süredir bilinmektedir.⁽³⁹⁾ .

Erken ve ilerlemiş mide kanserinde yapılan genetik çalışmalar, üç ayrı karsinogenetik yolun varlığını düşündürmüştür.⁽⁴⁰⁾ .

a) DNA hasarının tamirinde bozulma mikrosatellit instabilitesine neden olur. Mikrosatellit instabilitesi ile ilişkili kanserler kural olarak glanduler (intestinal) tipte olup, metaplastik antral mukozadan kaynaklanır. Mikrosatellit odakçıkları, içinde sitozinadenin dinükleotid tekrarlarının da bulunduğu , basit tekrarlayan dizilerdir.⁽¹⁴⁷⁾ Bazı kanserlerde DNA çiftlenmesi sırasında, bu dinükleotid tekrarları, mikrosateilit odakçıklarında genlere eklenir yada silinir. Bu genetik değışiklik replikasyon kusuru "replication error" (RER) olarak isimlendirilir. Mikrosateilit instabilitesi sıklıkla transforming growth factor (TGF) II reseptörü, insulin-like growth factor (IGF) II reseptörü veya proapoptotik BAX genini içerir.

b) p53 geni mutasyonu, displazi, glandüler veya miksj kanserler ile diffüz kansere neden olabilir.

c) Cadherin E geninde oluşan mutasyonlar, hücreler arası bağlantıların glandüler yapı ve hücre polaritesinin kaybı ile diffüz ve mikst kanserlere neden olur⁽⁴⁰⁾.

Tanımlanan diğer genetik değişiklikler, örneğin 18q21 (DCC/DPC geni), 11q22-23 (ATM geni), 7q31 (c-met geni) veya 21q21-22 bölgelerinde heterozigosite kaybı, trofik faktörler ve bu faktörlerin reseptörlerinin aşın dışı vurumu, ön planda ilerlemiş kanserde görülür. Bazen erken kanser ile de birlikte olabilir⁽⁴⁰⁾. Displastik değişiklikler ve erken kanserdeki genetik değişiklikler ile H. Pylori infeksiyonu ilişkisi konusunda ise sahip olunan bilgi henüz yeterli değildir⁽⁴⁰⁾.

ONKOGENLER, BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE H. PYLORİ

H:pylori'nin oluşturduğu multifokal atrofik gastrit tablosu, bez kaybı ve doku kitlesinin azalması ile karakterize olmasına karşın, yapılan kinetik çalışmalarda hücre döngüsünün arttığı gösterilmiştir⁽⁴³⁾. H.Pylori infeksiyonu ve epitelyal hücre proliferasyonu konulu çoğu çalışma, H.Pylori (+) ve (-) mide mukoza örneklerinde Ki-67, in vitro BrdU veya H3 timidin ile replikasyon zonunun genişlemesinin gösterilmesi esasına dayanır.⁽⁶²⁾ Artmış hücre proliferasyonu, aynı zamanda diferansiyasyon yeteneğinin kaybını yansıtan bazı fetal antijenler ve tümör antijenlerinin dışavurumu ile birliktelik gösterir.⁽¹⁷⁶⁾

P53: p53 geni 17. Kromozomun kısa kolunda bulunur. Normal yapıdaki bir p53 geni hücre biyolojisinde, hücre siklus düzenlenmesindeki rolü nedeni ile önemli bir yer tutmaktadır. P53, DNA replikasyonunu frenleyici, apoptozu arttırıcı etkiye sahiptir. P53 kaybı, onun tarafından kodlanan proteinin, anormal hücre büyümesini ortadan kaldıran etkisinin de kaybolmasına neden olacaktır. Mutasyon ve allel kayıpları ile, fonksiyonel olarak inaktif bir forma dönüşmesi bir çok malignitede rol oynamasına neden olur⁽¹⁵⁵⁾. P53 ve tümörler

arasındaki ilişki hakkında, birbirleri ile çelişen görüşler mevcuttur. Aynı durum, mide kanserleri ile p53 ilişkisi hakkında da geçerlidir.⁽¹⁵⁵⁾ Kimi araştırmacılara göre mide kanserine ait klinikopatolojik parametreler ile p53 dışavurumu arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Bu konudaki en yaygın görüş, intestinal tiplerde diffüz tip kanserlere göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı p53 pozitifliğinin bulunmasıdır.⁽⁵¹⁾ Yapılan bir çalışmada erken mide karsinomlarında, intestinal tipte, diffüz tipe oranla daha yüksek oranda p53 pozitifliği bulunmuş, ilerlemiş kanserlerde ise bu tür bir fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada diffüz, ilerlemiş mide kanserleri, diffüz erken mide kanserlerinden yüksek p53 oranları ile belirgin bir biçimde ayrılmaktadır. Bu bulgular p53 mutasyonlarının, intestinal tip kanserlerde erken dönemde rol oynadığı, diffüz kanserlerde ise bir progresyon göstergesi olabileceği düşüncesini doğrulamaktadır.⁽¹⁷⁷⁾

Diğer taraftan çalışmalarına erken mide kanserlerini almamış olan Starzynska ve Sasano, intestinal ve diffüz tip kanserler arasında p53 pozitifliği açısından fark bulamamışlardır.⁽¹⁵⁶⁾ Motojima ise intestinal ve diffüz tip olarak ayırmaksızın değerlendirdiği çalışmasında ilerlemiş kanserlerde erken kanserlere göre anlamlı p53 pozitifliğinin bulunduğunu bildirmiştir.⁽¹¹²⁾

Bazı yayınlarda p53'ün kanser oluşumunda erken dönemde rol oynayıp oynamadığı kavramına farklı bir açıdan yaklaşmış, karsinoma komşu displastik hücrelerde p53 pozitifliği görüldüğü ve bunun da p53'ün tümör gelişimine erken dönemdeki katkısını gösterdiği öne sürülmüştür.⁽⁶⁵⁾ Bununla birlikte kimi araştırmacılar karsinoma komşu alanlarda ne normal mukozada, ne de displastik yada metaplastik hücrelerde p53 boyanması görmediklerini bildirmektedirler.⁽¹⁵⁶⁾ H.Pylori infeksiyonu ile p53 ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda, p53 ekspresyonunun, gastrik pitin regeneratif zonunda, normal mukozaya oranla artmış olduğu gösterilmiştir. İnkomplet intestinal metaplazili bezlerin proliferatif ve apoptotik alanlarında p53 immunoreaktivitesi ve mRNA saptanmıştır. H.pylori eradikasyonunu takiben ise p53 immunoreaktivitesi normal mukoza değerlerine geri dönmektedir.⁽⁶²⁾

DNA zararı oluşturduğu bilinen H.Pylori ilişkili gastrit, muhtemelen p53 mutasyonlarını da içeren genetik kusurlara neden olarak, intestinal tip kanserlerin

oluşumunda rol oynamaktadır.⁽⁶²⁾

P53 dışavurumlarında saptanan bu farklı sonuçlar hakkında çeşitli açıklamalar getirilmeye çalışılmıştır. Sasano kendi oranlarının farklılığının iki sebepten ileri gelebileceğini öne sürmüştür.⁽¹⁴⁵⁾ Ya üzerinde çalışılan insan popülasyonunun farklı olmasından yada kullanılan antikorların farklı oluşundan. Her iki varsayım da doğruluk ihtimali olmakla birlikte p53 araştırmalarının güvenilirliğini etkileyen çok daha çarpıcı gerçekler vardır: P53 onkogeni yarılanma ömrü oldukça kısa olan bir moleküler yapıdır. Bu yüzden immunhistokimyasal olarak tetkik edilemez. Eğer bu gende "missense" tarzı mutasyonlar gerçekleşirse, genin yarılanma ömrü uzayarak, stabil hale gelecek, immunhistokimyasal olarak tetkik edilebilirliği artacaktır.

Bahsettiğimiz tüm bu çalışmalarda mutant stabil p53'ün gözlemlendiği varsayılmıştır. Oysa;⁽³⁹⁾

a) p53 üzerinde oluşabilecek "nonsense" mutasyonlar, "missense" mutasyonlara göre daha az oranda tesbit edilebilir niteliktedir.⁽¹⁶⁹⁾

b) Mutasyonlar dışında, birtakım viral gen ürünleri ve hücre proteinleri de p53'ü stabilize edebilirler.⁽⁵⁹⁾

c) Gende mutasyon yerine delesyon yani silinme olursa mevcut patolojik duruma karşın immunhistokimyasal olarak herhangi bir bulgu elde edilemeyebilir.

d) Hiç bir mutasyon ve delesyon olmadığı halde, normal yapıdaki genin aşırı dışavurumu hücre içinde immunhistokimyasal olarak tesbit edilebilir seviyeye ulaşabilir.⁽⁸⁾

Tüm bu tehlikelerin üstüne bir de bazı p53 antikorlarının normal ve mutant genleri birarada boyayabilme özelliğini eklersek p53 immunhistokimyası tam bir kaosa dönüşmektedir.⁽⁸⁾ Delesyonları saptayamayacak olan PCR yöntemi için de aynı durum geçerlidir.⁽³⁹⁾

Kısacası p53 mide tümörleri ile muhtemelen ilişkili olduğu düşüncesini uyandırmakta ancak çok tartışmalı bulguları bünyesinde barındırmaktadır.

Ki-67: Ki-67 proliferasyon alan hücrelerde bulunan, hücre siklusunun özellikle geç G₁, S, M fazlarında izlenen 395 ve 345 kd ağırlığında iki molekülden oluşan bir non histon proteindir. G₀ ve geç G₁ fazında bulunan hücrelerde ise Ki-67 dışavurumu görülmez. En yüksek dışavurum değerleri ise G₂ ve S fazlarında görülür. Ki-67'nin gerçek fonksiyonu bilinmemekle birlikte, hücre siklusu boyunca dışavurumu, hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığını düşündürmektedir.⁽⁶¹⁾ . Meme, kolorektal kanserler ve prostat kanserleri gibi çeşitli organ kanserlerinde prognoz ile yakın ilişkili bulunmuştur.⁽⁶¹⁾ . Mide kanserlerinde yapılan bazı çalışmalarda ilerlemiş kanserde, Ki-67 immunoreaktivitesi, erken kanserlere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.⁽¹⁴⁵⁾ . Ek olarak Ki-67 immunoreaktivitesi, mide kanserlerinin invazyon derinliği, lenfatik ve kan damarı invazyonu gibi önemli prognostik parametreleri ile paralellik göstermektedir.⁽⁷⁰⁾ İgarashi, tümörün invazyon derinliği ile Ki-67 değerleri arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmasında erken ve ilerlemiş mide kanseri arasında anlamlı farklılık saptamıştır, bununla birlikte aynı çalışmada erken ve ilerlemiş kanserlerde lenf düğümü metastazları ve Ki-67 değerleri arasında ilişki bulunmamıştır.⁽⁶⁷⁾ .

Bcl-2: Kromozom 18'de yerleşmiş bulunan bcl-2 protoonkogeni, programlı hücre ölümünün (apoptoz) inhibisyonu işlevini görmektedir. İlk olarak foliküler ve difüz B hücreli lenfomalarda (14; 18) translokasyonu birlikteliği ile tanımlanmıştır. Daha sonraları küçük hücreli akciğer karsinomlarında da aşırı bcl-2 dışavurumu bildirilmiştir. Lenfomalarda bildirilen aşırı dışavurumun, bcl-2 geninin, Ig H geniyle olan bitişik pozisyonundan ileri geldiği düşünülmüştür.⁽¹⁶⁴⁾ . Daha sonraları gastrointestinal kanalda, bu genin proliferatif zon hücrelerinde immunhistokimyasal pozitifliği saptanmış, ancak bu bulgu proliferasyon yeteneğinin korunmasına bağlanmıştır.⁽⁹⁰⁾ . Mide epitel displazileri ve kronik atrofik gastritlerde bcl-2 dışavurumu saptanmıştır.⁽⁹³⁾ . Displazilerde atrofik gastritlere göre daha yüksek izlenen bu oran, p53'ün displazilerdeki yüksek dışavurumu ile birleştirilince araştırmacıları, bcl-2 fonksiyonunun hücre immatüritesi ile bir bağlantısı olabileceği düşüncesine götürmüştür.⁽⁸⁸⁾ . Bu görüşe göre bcl-2 apoptozu engelleyerek hücre

yaşamını uzatmakta, bu da hücrenin p53 gibi saldırgan faktörler karşısında daha kırılabilir olmasına yol açmaktadır. Böylece doğan displazi, karsinom gelişiminde, erken basamak rolünü oynamaktadır. Nitekim mide karsinomlarında da bcl-2 geni araştırılmış, çalışmalardan bir kısmında bu bulguyu destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır. Bu bulgulara göre, mide karsinomlarında bcl-2 dışavurumu %18-%72 arasında değişmektedir⁽⁸⁸⁾. İntestinal tip mide kanserlerinde bcl-2 protein dışavurumu %88 gibi yüksek bir oran gösterirken, difüz tipte %7 gibi bir oranla karşılaşılmaktadır.⁽⁸⁸⁾ Bununla birlikte bcl-2 dışavurumu ile klinik tümör evresi, lenf düğümü tutulumu ve yaşam süreleri arasında dikkati çeken bir bağlantı saptanamamıştır⁽⁸⁸⁾. Tüm bu bulgulara göre bcl-2 mide karsinomunun erken gelişim evrelerinde ve fenotipik farklılaşmalarında rol oynamakta ancak, tümörün ilerlemesi ile ilişki göstermemektedir.⁽⁸⁸⁾

PCNA: PCNA (Proliferating cell nuclear antigen), geç G₁ ve S fazlarında sentezlenen nükleer bir proteindir. H.Pylori infeksiyonunun neden olduğu kronik aktif gastrit PCNA pozitif hücre sayısının belirgin artışı ile karakterizedir. PCNA pozitifliği, prekanseröz bir lezyon olan komplet İntestinal metaplazide en belirgindir.⁽¹²⁶⁾

E-Cadherin: Son yıllarda sıkça üzerinde durulan, hücre-bazal membran ve hücre-hücre adhezyonundan sorumlu bir proteindir. Tümörlerde E-cadherin proteini kaybı göreceli selim tümörlerin invaziv, metastatik tümörlere hızlı progresyonuna neden olur. E-cadherin geninde oluşabilecek mutasyonlar, kötü diferansiyasyon, difüz tümörlere zemin oluşturur⁽⁵⁷⁾. H.Pylori infeksiyonu E-cadherin proteini kaybı ile yakın ilişki göstermektedir.⁽¹⁶⁰⁾

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 2003-2005 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Hastanesi Endoskopi Ünitesinde teşhis konulan ve Genel Cerrahi servisinde opere edilen 60 olgu alındı.

Kişilerin başlıca yakınmaları ve süresi, çay, sigara alkol alışkanlıkları, aile öyküsü, geçirilmiş mide ameliyatı sorgulandı.

Öpere edilen vakalarda tümörün lokalizasyonu, makroskopik görünümü, histolojisi, yaygınlığı saptandı. Diğer olgularda ise tam ve tümörün lokalizasyonu, şekli ve yayılımı için endoskopi, biyopsi ve tomografi incelemelerinden yararlandı.

Operasyonda rezeksiyon uygulananlarda hem tümörden hem de çevre mukozadan alınan kesitler önce %10 luk Formaldehitte fixe edildi. Sonra Parafine gömülü bloklar haline getirildi ve 4-5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Konvansiyonel yöntemlerle önce Hematoksilen-Eozin ile boyanarak histolojik inceleme yapıldı. Ayrıca çevre mukozadan alınan örnekler modifiye Gimsa ile boyanarak H.pylori araştırıldı. Rezeksiyon uygulanan 40 olguda tümör tiplmesi Lauren sınıflamasına göre

- a) İntestinal tip
- b) Diffüz tip
- c) Mikst tip olarak değerlendirildi.

Kontrol grubu olarak İstanbul Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi Polikliniğine başvuran ve üst gastrointestinal sisteme ait yakınması olmayan 15 kişiye Endoskopi Ünitesinde özofagogastroduodenaskopi yapıldı. Mide antrumundan alınan en az 2 adet biyopsi materyali % 10 formol içinde parafin kesit için İstanbul Eğitim Hastanesi Patoloji Araştırma Laboratuvarına gönderildi. Burada histolojik kesitler H.pylori varlığı göstermek için Gimsa boyası, gastrit varlığını göstermek içinde H.Eozin ile boyanarak incelendi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan mide kanserli 60 olgunun 36'ı (% 60) erkek, 24'si (% 40) kadındı. Yaşları 26-80 arasında olup ortalaması 60.8 ± 14.5 idi. Kadınların yaşları 26-77 arasında olup yaş ortalaması 57.5 ± 15.5 , erkeklerin yaşları 38-80 arasında olup yaş ortalaması 62.7 ± 10.8 idi

Vakalarda belirgin semptom ağrı olup 46'ünde (% 76.7) mevcut iken 14'sinde (% 23.3) yoktu. Hastaların 28'ünde (% 40.7) ağrının süresi 3 ay veya daha kısa idi. 10 (% 16.7) olguda ise ağrı yakınması 6 aydan beri mevcuttu. Belirgin kilo kaybı 36 (% 60) olguda vardı. Bir ayda 5 kilonun üzerinde kilo kaybı 16 olguda bulundu. Diğerlerinde ise 6 ay içinde 10 kg. ve üzerinde kilo kaybı mevcuttu. Dispeptik yakınmalar 34 (% 56.7) olguda saptandı.

Sigara alışkanlığı 20'sinde (% 33.3), alkol alışkanlığı 4'ünde (% 6.7) saptandı. Yine 4 (% 6.7) olguda duodenum ülseri için vagotomi ameliyat anamnezi varken, 2 (% 3.3) olguda da ailede (babada) mide kanseri anamnezi vardı.

Tümör lokalizasyonu, 32 (% 53.3) olguda antrumda, 20 (% 33.3) olguda antrum-korpusta, 4 (% 6.7) olguda korpusta, 4 (% 6.7) olguda kardiya da saptandı (Tablo 1).

Tablo 1: Gastrik Kanserin anatomik lokalizasyona göre dağılımı.

	n	%
Antrum	32	53.3
Antrum-Korpus	20	33.3
Korpus	4	6.7
Kardiya	4	6.7
Toplam	60	100

Tümör tipi, rezeksiyon uygulanan 40 (% 66.7) olguda incelendi. Intestinal tip 18'ünde (% 45), diffüz tip 18'ünde (% 45), mikst tip ise 4'sin-de (% 10) olguda saptandı.

Tümör tipi ile kanser lokalizasyonu karşılaştırıldığında sadece antrum tutulumu olan hasta sayısı 32 (% 50.3) idi. Bunların 10'i (% 30.1) inoperabl olup tümör tipleni yapılabilen 22 (% 69.9) hasta mevcuttu. Bu hastalarda da 12'sinde (% 54.5) intestinal tip, 6'ünde (% 27.2) diffüz tip, 4'sinde (% 18.3) ise mikst tip mide kanseri saptandı.

Korpus ve antrum tutulumu olan 20 (% 33.3) hastanın 10'i (% 50) inoperabl idi. İncelenen 10 (% 50) hastanın 10'inde (% 100) diffüz tip mide kanseri mevcuttu. Korpus tutulumu olan 4 (% 6.7) olgudan 2'si (% 50) intestinal tip, 2'si (% 50) diffüz tip mide kanseri bulundu. Kardiya tutulumu 4 (% 6.7) olgunun 4'sinde de (% 100) intestinal tip mide kanseri saptandı.

TNM evrelendirmesine göre 12 (% 40) olguda Evre I, 8 (% 26,6) olguda Evre II, 6 (% 20) olguda Evre III, 4 (% 13.4) olguda Evre IV saptandı (Tablo 2).

Tablo 2: Gastrik Kanserin TNM evrelendirmesine göre dağılımı.

	n	%
Evre I	16	26.6
Evre II	8	13.4
Evre III	12	20
Evre IV	4	6.7
Toplam	40	100

Rezeksiyon uygulanan 40 olguda tümöre komşu dokuda histolojik olarak H.pylori varlığı 28'de (%70) saptandı. Bütün olgular birlikte değerlendirildiğinde(60 hastada)H.pilori enfeksiyonu 40 (% 66.7) hastada tespit edildi.

Tümör tiplerine göre H.pylori enfeksiyon sıklığı Tablo 3'te gösterilmiştir. Değerlendirmeye rezeke edilen 40 hasta alındı.

Tablo 3: Tümör tiplerine göre H.pylori enfeksiyon sıklığı

	H.Pylori (+)	%
İntestinal (18 olgu)	10	55.6
Diffüz (18 olgu)	14	77.8
Mikst (4 olgu)	4	100

$$X^2=2.01P=0.36$$

İntestinal tip ile diffüz tip karşılaştırıldığında, diffüz tipte H.pylori enfeksiyonu daha yüksek görünmekte isede istatistiki olarak anlamlılık bulunamadı.

Histolojik olarak H.pylori enfeksiyonu saptanan 40 (% 66.7) olguda tümör lokalizasyonuna göre dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Tümörün lokalizasyonuna göre H.pylori enfeksiyon dağılımı.

	Sayı	H.pylori (+)	%
Antrum	32	22	68.8
Antrum + Korpus	20	10	50
Toplam	52	32	61.5
Korpus	4	4	100
Kardiya	4	4	100

Sadece antrum tutulumu olan kanserlilerde H.pylori (+) ligi % 68.8 iken antrum ve korpusun birlikte tutulduğu olgularda oran % 50 idi. Bu durumda antrumuda içeren tümör vakaları 32 (% 86.6) olup H.pilori sıklığı % 61.5 bulundu. Kardiya ve korpusta lokalize tümör olguları oldukça az sayıda idi ve bütün vakalarda H.pylori (+) saptandı. Kardiya ve korpusta lokalize tümör sayısı az olduğu için istatistiki analiz yapılamadı.

Rezeke edilen 40 olguda tümör tipi ile vakalardaki cins dağılımı ve yaş ortalamaları Tablo 5'te karşılaştırıldı.

Tablo 5: Tümör tipi ile rezeke edilen 40 olguda cinslere göre dağılımı ve yaş ortalaması.

Tümör Tipi	Erkek	%	Yaş Ört.	Kadın	%	Yaş Ört.	Toplam
İntestinal	8	40	69.5	12	60	74.1	20
Diffüz	12	75	59.3	4	25	43	16
Mikst	4	100	68.5	-	-		4
Toplam	24			16			40

$$X^2=3.75$$

$$P=0.15$$

Buna göre tümörün tipi ile olgularda cinslere göre dağılımı arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı.

Kontrol grubu olarak alınan 15 olgunun yaşları 15 - 52 arasında olup yaş ortalaması = 30.1 + 7.6 idi. Olgulardan 6'sı kadın 9'u ise erkekti. Bunlarda histolojik olarak H.pylori varlığı araştırıldı. 11 olguda (%73.3) H.pylori (+) bulundu. H.pylori(+) olanların hepsinde kronik aktif gastritte vardı. Gastritlerin 8'i diffüz, 2'si yüzeysel, 1'i atrofik idi

Histolojik olarak yapılan kanserli ve kontrol grubundaki bu çalışmada H.pylori (+)'liği gruplar arasında pek fark olmadığı görüldü. **Sonuç olarak mide kanseri ile H.pylori arasında istatistiki bir fark bulunamadı.**

TARTIŞMA

Helicobacter pylori infeksiyonu ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar; epidemiyolojik, gastrit-prekanser-kanser dizisinin morfolojik özellikleri ve karsinogenezin moleküler mekanizmaları ile ilgili olmak üzere üç başlık altında toplanabilir.

H.pylori infeksiyonu ile mide kanseri arasında önemli bir ilişki olduğu ilk olarak epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiş ve H.pylori 1994 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından 1. grup karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. ⁽¹²⁷⁾H.pylori pozitif kişilerde yaşam boyu mide kanseri gelişme riski %1-3 olarak bildirilmiştir.⁽¹⁶¹⁾ H.pylori infeksiyonunu takiben gastrik kanser riski izlem süresi ile orantılı olarak artmakta ve süre 15 yılın üzerine çıkınca risk artışı normalin 9 katına çıkmaktadır. ⁽¹⁴⁸⁾

H.pylori mide kanserlerinin %75'inden sorumlu tutulmakla beraber, infekte kişilerin yalnızca küçük bir bölümünde (%1-3) mide kanseri geliştiğinden, gastrik karsinogenezde oynadığı rol tam anlaşılmış değildir.⁽¹⁶¹⁾ Koruyucu ve predispozan birçok faktör tanımlanmıştır. HLA-DQA1*0102 geninin varlığı, H.pylorinin neden olduğu gastrik atrofi ve izleyen neoplaziye karşı dirençte katkıda bulunmaktadır.⁽⁶⁾ İnterlökin 1 (IL-1) gen kümesi polimorfizmleri gastrik sekresyonun güçlü inhibitörü IL-1 üretimini arttırdığından hipoklorhidriye yol açarak H.pylori ile infekte kişilerde mide kanseri riskini artırmaktadır.⁽³⁶⁾ H.pylorinin cagA genini eksprese eden suşları daha ağır inflamasyona yol açabilir ve mide kanserli hastalarda daha yaygın olabilir. Seroepidemiolojik bir çalışmada cagA (+) suşlarla infekte hastalarda mide kanseri gelişme riskinin, infekte olmayanlara göre 5.8 kat yüksek olduğu bulunmuştur.⁽¹²⁹⁾ Bu ilişkiyi doğrulamayan çalışmalar da vardır.Almanya'da bir çalışmada cagA ve vacAs1 m1 genotipi ile gastrik kanser arasında anlamlı derecede ilişki bulunmuştur.⁽¹⁰⁷⁾ Portekiz'de yapılan başka bir çalışmada cağ A ve vacA s 1 H.pylori suşu duodenum ülseri, gastrik ülser ve gastrik kanserle, vacA m1 suşu sadece gastrik ülser ve gastrik kanserle ilişkili bulunmuştur. ⁽⁴⁴⁾ H.pylori infeksiyonuyla ilişkili olarak mide tümörü lokalizasyonunu analiz eden bazı çalışmalarda fundus, korpus ve antrumdaki mide kanseriyle H.pylori infeksiyonu anlamlı düzeyde ilişkili

bulunurken, kardiyadaki tümörler için ilişki bulunamamıştır. (44,150) Distal mide kanserlerinin %35-89'u doğrudan H.pylori ile ilişkilidir. Risk artışı kadınlarda ve siyah ırkta daha belirgindir⁽⁵⁰⁾. Çalışmaların çoğunda intestinal ve diffüz tip kanserlerde H.pylori seroprevalansı arasında fark olmadığı belirtilirken, intestinal tipte (%80-90), diffüz tip kanserlere (%30) göre anlamlı derecede yüksek oranlar saptayan çalışmalar da vardır. (128)

H.pylori infeksiyonundan mide karsinomasma giden süreçle ilgili olarak, öne sürülen 3 mekanizma vardır. (18,72)

1. H.pylori mukozal hücre proliferasyonunu arttırmaktadır. Bu proliferasyon, H.pylori ile infekte mukozada nükleoler organize edici bölgeler (NOR) ve proliferen olan hücre nükleer antijeninin (PCNA) yüksek oranda ekspresyon edilmesiyle gösterilmiştir. H.pylori eradike edildiğinde hücre proliferasyon belirleyicileri gerilemektedir. Bu mitojenik etki, intraluminal amonyaktan kaynaklanan hücre proliferasyonunu stimüle ettiği bilinen bir bileşik olan üreaz üretimine bağlıdır. Artmış hücre proliferasyonu, karsinojenik ajanlar tarafından oluşturulan mutasyon riskinde artışa sebep olur.

2. C vitamini normal koşullarda midede bulunan bir vitamindir. H.pylori infeksiyonu gastrik luminal C vitamini konsantrasyonunda düşüşe yol açar. Bu durum H.pylori eradike edildiğinde düzelir. C vitamini, midedeki nitritlerin karsinojenik nitrozo bileşiklerine dönüşmesini azaltan bir antioksidandır. Antioksidanlar aynı zamanda DNA'da oksidatif hasar oluşmasını da engellerler.

3. H.pylori infeksiyonunda mukoza ve gastrik lümende nötrofil artışı olur. Nötrofiller, karsinogenezde rolü olan oksijen bazlı serbest radikallerin bilinen bir kaynağıdır. H.pylori infeksiyonu, gastrik mukozada uzamış nötrofil infiltrasyonunun en sık görülen sebebidir.

Serolojik, histolojik ve mikrobiyolojik yöntemler kullanılarak yapılan değişik çalışmalarda, gastrik kanserli hastalarda H.pylori infeksiyonu prevalansının %21-100 oranında bulunduğu gösterilmiştir⁽⁶⁰⁾. Prevalans yüzdesinin bu kadar geniş bir aralık oluşturmasının nedeni, çalışılan toplumdaki sosyoekonomik durum, diyet ve

çevresel faktörlerle ilişkili olabileceği gibi, kullanılan laboratuvar yöntemlerinin niteliği de önem taşımaktadır. Brezilya'da yapılan bir çalışmada total gastrektomi yapılan mide kanserli 40 hastada, hemen operasyon sonrası, 4 farklı mide bölgesinden en az üçer kesit alınarak histolojik, kültür, üreaz ve smear incelemesi yapılmış ve en az bir testte H.pylori saptama oranı %82.5 olarak bulunmuştur. ⁽¹²¹⁾ Halbuki bu yöntemlerin her biri için tek tek H.pylori pozitifliği saptama oranı çok daha düşük olmuştur. Aynı araştırmacılar retrospektif olarak 67 gastrik karsinomalı hastanın histolojik preparatlarını incelediklerinde yalnızca 20 (%30) olguda H.pylori saptamıştır. Tümörün çok yaygın oluşu, intestinal metaplazili ve displazili alanlar H.pylorinin kolonizasyonu için pek uygun olmayan alanlardır. Bu tip patolojik değişikliklerin olduğu midelerde, H.pylori varsa bile, oldukça az sayıda bulunmaktadır ve saptanması güçlük yaratmaktadır. H.pylorinin kesin tespiti için, günümüzde rutin kullanılan yöntemler göz önüne alındığında, tek bir yöntemin yeterli olmayabileceği anlaşılmaktadır.

H.pylori ile infekte kişilerin tamamına yakınında gastrit tablosu gelişmesine karşın, hastaların çoğu asemptomatik kalmakta ancak bir grubunda ülser ve küçük bir grupta da kanser gelişmektedir. Klinik tablodaki bu farklılıkların nedeni henüz yeterince net olarak anlaşılamamaktadır.

H.pylori ve mide kanseri ilişkisini araştıran çalışmalar 3 farklı grupta toplanabilir. Birinci grup epidemiyolojik çalışmalar olup kanser riski farklı bölgelerde H.pylori enfeksiyonu prevalansı araştırılmıştır. ^(19,45,46)

İkinci grupta yıllar önce alınıp, serumları saklanan kişilerin daha sonraki yıllarda mide kanseri gelişenlerinde ve mide kanseri bulunmayanlarında bu ilk serumlarda H.pyloriye karşı antikor varlığı araştırılmış ve karşılaştırılmıştır. ^(46,131)

Üçüncü grup çalışmalarda ise mide kanseri tanısı konduğu sırada H.pylori enfeksiyonunun durumu araştırılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır ^(3,9). Bu son tip çalışmalarda H.pylori enfeksiyonunun tanısı için farklı yöntemler kullanılmıştır. Bir grubunda tanıda histolojik yöntem uygulanmıştır. Bu tip çalışmalarda birbirinden çok farklı sonuçlar alınmıştır. Nedeni de H.pylori saptanması için bazılarında tümör dokusundan, bazılarında da çevre mide mukozasından örneklerin alınmasıdır.

H.pylori tümör dokusunda, displazi ve yaygın intestinal metaplazi bulunan mukozada kolonize olamamaktadır.

Son yıllarda mide kanserli olgularda H.pylori infeksiyonunun tanısında serolojik yöntem tercih edilmeye başlamıştır. Atrofik gastrit ve intestinal metaplazili hastalarda histolojik ve serolojik yöntemin karşılaştırıldığı bir çalışmada histolojik olarak H.pylori pozitifliği % 33 bulunurken serolojik olarak % 86 saptanmıştır⁽⁷⁴⁾. Mide kanserli olgularda özellikle intestinal tip mide kanserinde tümöre komşu dokuda atrofi ve intestinal metaplazi oldukça sık rastlanan değişikliklerdir. Bu nedenle değil tümör dokusunda, çevre dokuda bile çalışılrsa histolojik olarak yanlış negatiflik fazla olacaktır.⁽¹⁾

Ama seroloji (-), histoloji (+) kişilerin bulunması ticari kitlelerle yapılan çalışmalarda yanlış negatif sonuçların da gözardı edilmemesi gerektiğinde ortaya koymaktadır. ELISA ile yapılan bir çalışmada serolojinin sensitivitesi % 88, spesifitesi de % 12 olarak bildirilmektedir.⁽¹⁶²⁾

H.pylori ve mide kanserogenezi konusunda çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Kanser tipi ve H.pylori infeksiyonu ile ilgili çalışmalarda başlangıçta intestinal tip mide kanserli hastalarda H.pylori infeksiyonu ve tümör çevresindeki dokuda atrofi ve intestinal metaplazi sık bulunduğu için bu hipotezlerden en benimseneni Correa'nın⁽¹⁹⁾ modeli olmuştur. Bu modele göre: H.pylori eradike edilmedikçe süre giden infeksiyonun kronik yüzeysel gastrit → kronik atrofik gastrit → asid sekresyonunun azalması → intragastrik bakteri popülasyonunun artması → kanserojen etkileri kanıtlanmış N - nitroso bileşiklerinin artması → intestinal metaplazi, displazi ve kanser gelişmesi şeklinde kısaca şematize edilebilir.

Çalışmamızda tümör tipi ile H.pylori ilişkisi araştırıldığında intestinal tip mide kanserinde H.pylori pozitifliği % 55.6, diffüz tipte ise % 77.8 bulunmuştur. Kaliforniya'da yapılan bir çalışmada intestinal mide kanserinde H.pylori pozitifliği % 89, diffüz tipte ise % 31.8 bulunmuş ve H.pylori ile intestinal tip mide kanseri ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir.⁽¹³¹⁾ Hollanda'da yapılan bir başka çalışmada ise H.pylori pozitifliği intestinal tipte % 60, diffüz tipte ise % 46

saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır. (99)

Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ve H.pylori ilişkisi araştırılmış fakat anlamlılık kurulamamıştır. 4 (iki) kardiya tümörlü olgumuzda da H.pylori pozitif bulunmuştur. Talley'in çalışmasında kardiya tümörleri ile H.pylori ilişkisi kurulamamıştır⁽¹⁶⁴⁾. Rudı ve arkadaşları ise kardiya kanserlerinde de H.pylori pozitifliğini antrum ve korpus lokalizasyonlu tümörlere yakın bulmuşlardır. (140)

Mide kanserli olgularımızda H.pylori pozitifliği kontrol grubumuzdan düşük bulunmuştur. Bu durumda bu çalışma ile H.pylori ve mide kanseri ilişkisi kurulamaz. Literatürler gözden geçirildiğinde H.pylori, mide kanseri ilişkisini araştıran ve çalışmamıza benzer çalışmalarda bu ilişkiyi destekleyen sonuçların yanında anlamlı bulunmadığı çalışmaların azımsanmıyacak kadar fazla olduğu görülmektedir.^(10.96.140) .H.pylori, mide kanseri ilişkisini destekleyen epidemiyolojik çalışmaların arasında en geniş olanı Forman'ın Çin'de 46 farklı kırsal bölgeyi kapsayanıdır. H.pilori prevalansı yüksek bölgelerde mide kanserinden ölüm, düşük olan bölgelerden 20 kat fazla bulunmuştur⁽⁴⁷⁾. Destekler sonuç Correa'mn çalışmasında da verilmektedir. (19)

Kolombiya'da H.pylori prevalansı düşük ve yüksek olan 2 şehir karşılaştırılmış, mide kanserinden ölüm yüksek olan şehirde 4 kat fazla bulunmuştur⁽⁴⁵⁾. 1993'te Eurogast çalışma grubunun yaptığı ve 13 ülkeden 17 popülasyonun incelenmesi sonucunda H.pilori infeksiyonun çok yaygın olduğu bölgelerde ortalama 6 kat artmış kanser riski bildirilmektedir⁽⁴⁶⁾. Ayrıca Afrika'dan gelen çeşitli yayınlarda H.pilori infeksiyonu % 85 gibi değerlerde ve özellikle erken çocukluk döneminde bildirilmesine rağmen mide kanseri Afrika'da nadirdir⁽¹⁶⁴⁾. Verilerin toplanmasındaki eksiklikte bu durumdan sorumlu olabilir. Aynı durum ülkemizde de söz konusudur. H.pylori infeksiyonunun ülkemizdeki yaygınlığına rağmen bildirilen mide kanserinden ölüm oranları çok düşüktür. (125)

SONUÇ

H.pylori infeksiyonunun çok yaygın olduğu ÷lkemizde H.pylori infeksiyonu ile mide kanseri arasında ilişki kurmak güçtür.H.pylori infeksiyonu hem intestinal hem de diffüz tip mide kanserli olgularımıza eşlik etmektedir ve diffüz tip mide kanserli olgularımızda H.pylori infeksiyonu daha yüksek orandadır.

ÖZET

Son görüşlere göre H.pylori infeksiyonu mide kanser riskini artırmaktadır. Bu ilişkiyi incelemek amacı ile 60 mide kanserli ve 15 asemptomatik kişi çalışmaya alındı. H.pylori infeksiyonu tanısı için histoloji kullanıldı. Histolojik inceleme asemptomatiklerde antral biyopsilerle, rezeksiyon uygulananlarda tümörsüz dokudan alınan örneklerde yapıldı.

Tümör tiplemesinde Lauren klasifikasyonuna uyuldu.H.pylori infeksiyonu diffüz tip mide kanserlerine % 77.8, intestinal tip mide kanserlerine % 55.6 oranında eşlik etmekte idi.

H.pylori infeksiyonu mide kanserli hastalarda % 66.7 (40/60) asemptomatiklerde % 73.3(11/15) saptandı.

Sonuç

H.pylori infeksiyonu ile mide kanseri ve tipleri arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı.

SUMMARY

According to the recent opinions Helicobacter pylori infection increases the risk of gastric carcinoma. To detect this relationship we studied 60 gastric cancer patients and 15 asymptomatics. For the diagnosis of H.pylori infection, histology was used. Histologic examination for H.pylori infection was done with antral biopsies in asymptomatics, and tumor free tissues who under-gone resection.

Lauren classification was used for typing cancer. H.pylori positivity was detected in diffuse type gastric carcinoma with 77.8 %, in intestinal type gastric carcinoma with 55.6 %.

H.pylori infection was 66.7 % (40 of 60) in gastric cancer patients, 73.3 % (11 of 15) in asymptomatics.

Conclusions

No relation was found between H.pylori infection and gastric carcinoma and types of gastric carcinoma.

KAYNAKLAR

1. Akbayr N, Cevit R, Eğilmez R. Gastrik Kanserlerde Helicobacter pylori. histolojik tip. lokalizasyon ve metaplazi arasındaki ilişkiler. Endoskopi 2002;13:49-54.
2. Allum WH, Powell DJ, Mc Conkey CC.et al. Gastric Cancer: a 25 year- review. Br J Surg 1989;76: 535-540.
3. Asaka M, Kimura T, Kudo M et al. Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterol 102: 760-6, 1992.
4. Atherton JC, Peek R M, Tham KT Clinical and pathologica! importance of heterogeneity in vac A, the vacuolating cytotoxin gene of Helicobacter Pylori. Gastroenterology 112:92-99, 1997
5. Axon A. Review article: gastric cancer and Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(Suppl. 4):83-88.
6. Azuma T, Ito S, şato F. et al: The role of the HLA-DQA1 gene resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by Helicobacter pylori infection. Cancer 1998; 82:1013 -18.
7. Bagatur NY: H.Pylori eradikasyonunun MALT üzerine etkisinin değerlendirilmesi İ.Ü C.T.F İç hastalıkları ABD Gastroenteroloji bilim dalı yan dal uzmanlık tezi 1997.
8. Battifora H: p53 immunohistochemistry: A word of caution (ed) Hum Pathol 25:435^36,1994.
9. Blaser MJ. H.Pylon and gastric diseases, science. medicine and future. BMJ, 316:1507-1510, 1998.
10. Blaser MJ, Kobayashi K, Clover TL, Cao P, Feurer D, Perez-Perez GI: Helicobacter pylori infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach. Int J Cancer 55: 7IW-8()2, 1994.
11. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991;265:1287-1289
12. Buruk F, Berberoglu U,Pal I,et al: Gastric cancer and Helicobacter pylori infection. Br J Surg 1993; 80:378-9.
13. Cahili RJ, sant S: Helicobacter pylori and increased epithelial cell proliferation: a risk factor for cancer. Eu J Gastroenterol Hepatol. 6: 1123-27, 1994.
14. Chen JY,Lü WW. Analysis of years follow up Information of malignant tümör in industrial system of Guangzhou.Aİ Zheng 2002 Nov;21(11):1254-8.

15. Chey WD, Murthy U, Toskes P, Carpenter S et al. The ¹³C-Urea Blood test accurately detects H.Pylori infection: A United States, multicenter trial Am J Gastroenterol 94 (6): 1522-1525, 1999.
16. Ciclitirra PJ, Macartney JC, Evan G: Expression of c-myc in nonmalignant and premalignant gastrointestinal disorders. J Pathol 151: 293-296, 1987.
17. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res 48; 3554-3560, 1988.
18. Correa P: Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. Am J Surg Pathol. 1995;19:37-43.
19. Correa P, Fox C, Fontham E, Ruiz B, Lin Y, Zavala D. Helicobacter pylori and gastric carcinoma: Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. Cancer 66: 2569-74, 1990.
20. Correa P: Precursors of gastric and esophageal cancer. Cancer 50: 2554-2565, 1982.
21. Correa P- Chronic gastritis: A clinicopathological classification. Am J Gastroenterol 83:504-509.1988.
22. Correa P. Clinical implications of recent development in gastric cancer pathology and epidemiology. Semin Oncol 1985;12:2-10.
23. Correa P. How does Helicobacter pylori infection increase gastric Cancer risk Eup J Gastroenterol Hepatol 6: 1117-8, 1994.
24. Court BWM, Doll R: mortality from cancer and other causes after radiation for ankylosing spondylitis. BMJ 1965;2:1327-1332
25. Crabtree JE. Gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter Pylori. Aliment Pharmacol Ther 10 (suppl 1):29-37, 1996.
26. Crabtree JE, Sholcross TM, Wyatt JI. Mucosal humoral immune response to H.Pylori in patients with duodenitis. Dig Dis Sci 44:768-771,1991.
27. Crabtree JE, Taylor JO, Wyatt JI, Heatley RV. Mucosal IgA recognition of H.Pylori 120 kDa protein, peptic ulceration and gastric pathology. Lancet 338:332-335,1991.
28. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GNJ Intestinal metaplasia and H.Pylori: An endoscopic bioptic study of the gastric antrum Gut 33:16-20, 1992.
29. Crawford JM. Gastric carcinoma. in: Cotran RS, Kumar V. Collins T, eds. Cotran: Robbins pathologic basis of disease. 6. th ed. WB Saunders: Philadelphia, 1999:798-802.
30. Demirer TJ. F.Uzunalimoğlu O, Küçük O. Diet and Stomach cancer incidence.A case-control study in Turkey.Cancer Inst.1990;65:2344-48.

31. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni Jr. JF. Changing patterns in the incidence of oesophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-2053.
32. Did EJ, Hail LR, Romero A. An explanation for enhanced gastric response to meal in patients with H. Pylori infection. *Gastroenterology* 106 (suppl 2):70, 1994.
33. DİE Ölüm istatistikleri 1999
34. Dooley CP. Background and historical considerations of Helicobacter Pylori. *Gastroenterol Cim North Am.* 22(1):1-19, 1993.
35. Elitsur Y, Triest WE. Is duodenal gastric metaplasia a consequence of H.Pylori infection in children? *Am J Gastroenterol* vol 92 no 12 : 2216-2219; 1997.
36. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
37. El-Rifai W, Frierson Jr. HF, Moskaluk CA, et al. Genetic differences between adenocarcinomas arising in Barrett's esophagus and gastric mucosa. *Gastroenterology* 2001 ;121:592-598.
38. Ernst PB, Jin Y, Reyes VE, Crowe SE. The role of local immune response in the pathogenesis of peptic ulcer formation. *Scand J Gastroenterol* , 29 (205): 22-28, 1994.
39. Ersoy G: Mide karsinomlarında Epstein-Barr virüs varlığının in situ hibridizasyon yöntemi ile araştırılması; p53 ve EBV ekspresyonlarının histopatolojik özelliklerle ilişkisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji ABD tezi Sayfa 24, 1999
40. E Solcia. The role of H. Pylori infection in gastric Pathology. *Rev Esp Patol* vol 32, No 3: 265-266, 1999 key note lecture 4 from European Congress of Pathology Barcelona , Spain 1999.
41. Esteves J, Fidalgo P, Tendeiro T, Chagas C, Ferra A, Nobre Leitao C, et al: Anti-Helicobacter pylori antibodies prevalence and gastric adenocarcinoma in Portugal: report of a case Control Study. *Eur J Cancer Prev* 2: 377-80, 1993.
42. Evans DG, Evans DJ, Lampert HC, Graham DY. Restriction fragment length polymorphism in the adhesin gene hpa A of H.Pylori. *Am J Gastroenterol* 90:1282-1288, 1995.
43. Fan XG, Kelleher D, Fan XJ, Xia HX, Keeling PWN: H.Pylori increases proliferation of gastric epithelial. *Gut* 38:19-22, 1996.
44. Figueiredo C, Van Doorn LJ, Nogueira C, et al: Helicobacter pylori genotypes are associated with clinical outcome in Portuguese patients and show a high prevalence of infections with multiple strains. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:128-35.

45. Forman D. The Eurogast Study Grup et al. An International Association And Gastric Cancer. Lancet; 1359-h5. -{} May 1993.
46. Forman D, Newel DG, Fullerton F, et al: Association between infection with H.Pylori and risk of gastnc cancer: Evidence from a prospective investigation . Brit Med J: 302: 1300-1305, 1991
47. Forman D, Sitas F, Newell DG, Stacey AR. Boreham J, Peto R, et al: Geographic association of Helicobacter pylori antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural china. Int J Cancer, 46: 608-611, 1990.
48. Forman D Prevalance of H.pylori infection in gastric cancer. Alimentary Pharmacol Ther 9 (suppl 2): 71 -76, 1995.
49. Fox JG, Correa P, Taylor NS, et al. Carnpvlobacter pylori-associated gastritis and immune response in a pupolation at increased risk of gastric Carcinoma-Ani J Gastroenterol. 84: 775, L989,
50. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Eng J Med 1995:333:32-41.
51. Fukunaga M, Monden T, Nakanishi H, et al: Immunohistochemical study p53 in gastric carctnoma. Am J Clin Pathol 101:177-180, 1994.
52. Gastrointestinal Physiology Working Group: Helicobacter pylori and gastritis in Peruvian Patients: Relationship to socioeconomic level, age, and sex. Arn J Gastroenterol 85: 819, 1990.
53. Ghandur-Mnaymeh L, Paz J, Roldan E, et al. Dysplasia of non- metaplastic gastric mucosa. A proposal for its classification and its possible relationship to diffuse type gastric carcinoma. Am J Pathol 1988:12:96-114.
54. Goodwin CS. Worsley BW. Mtcrobiology of H.Pylori. Gastroenterol Clin North Am 22(1) :15-19, 1993.
55. Graham DY, Lew GM, Klein PD. Effect of treatment of H.Pylori infection and the long term recurrence of gastnc and duodenal ulcer. A randomized controlled study. Ann Int Med 116:705-708, 1992.
56. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, et al. The association of Helicobacter pylori with gastric cancer and ather preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. Cancer in press.
57. Guilford P: E-cadherin down regulation in cancer: fuel on the fire. Mol Med Today 5:4, 172-177, 1999.
58. Haenszel W , Kurihara M. Segi M t al. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. J Natl Cancer Inst.1972:49:969-988
59. Hill PA, Lane DP: p53 in tümör pathology: can we trust immunohistochemistry? J Pathol. 172: 1-4, 1994.

60. Hanson LE, Engstrand L, Nyren O, et al. Helicobacter pylori infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993;105: 1098-103.
61. Heindreich A, Schenkman N, Sesterhenn I, et al: Immunohistochemical expression of Ki-67 to predict lymph node involvement in clinical stage I non seminomatous germ cell tumors. *J Urology* 158: 620-625, 1997.
62. Hibi K, Mitomi H, Kotzumi W, Tanabe S, Saigenji K, Okayasu I: Enhanced cellular proliferation and p53 accumulation in gastric mucosa chronically infected with H. Pylori. *Am J Clin Pathol*, 108. 26-34, 1997.
63. Holcombe C, Omotara BA- Eldridge J, Jones DM: H. pylori, the most Common bacterial infection in Africa: a random serological study. *Am J Gastroenterol* 87: 2S-3U. 1992.
64. Houben GMP, Stockbrugger RW: Bacteria in etiopathogenesis of gastric cancer. A review. *Scand J Gastroenterol*; suppl 212:13-18, 1995.
65. Hurlimann J, Saraga EP: Expression of p53 protein in gastric carcinomas: Association with histologic subtype and prognosis. *Am J Surg Pathol* 18 (12) :1247-1253, 1994.
66. Igarashi N, Takahashi M, Ohkubo H, et al: Predictive value of Ki-67, p53 protein and DNA content in the diagnosis of gastric carcinoma. *Cancer* 86: 1449-1454, 1999.
67. Igarashi H, Takahashi S, Ishivama N, Nakamura K, Masubuchi N, Saito S, et al: Is Helicobacter pylori a causal agent in gastric Carcinoma? (abstract). *Irish J Med Sci* 161 (Suppl 10): 69, 1992.
68. International Agency for Research on Cancer: Anonymous live flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon France: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
69. Jones NL, Shannon PT, Cutz E, Yeger H, Sherman PM: Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of H. Pylori infection. *Am J Pathol* 151:1695-1703, 1997.
70. Kakeji Y, Korenaga D, Tsujitani S, et al: Predictive value of Ki-67 and Argrophilic nucleolar organizer region staining for lymph node metastasis in gastric cancer *Cancer Research* 51: 3503-3506, 1991.
71. Kang HC, Chung IS: Helicobacter pylori infection and gastric adeno-carcinoma in Korea: prevalence and distribution of Helicobacter pylori in resected specimen of gastric cancer. *J Cath Med Coll* 45: 849-62, 1992.
72. Kansau I, Labigne A. Heat shock proteins of H. Pylon: *Aliment Pharmacol Ther* 10 (suppl 1) : 51-56. 1996
73. Karasu Z, Akarca US: Helicobacter pylori ve gastrik kanser patogenezindeki

rolü.Güncel Gastroenteroloji 2000:4/1:8-21.

74. Karnes VE, Samloff IM, Siurala M. Positive serum antibody and negative tissue staining for Helicobacter pylori in subjects with atrophic body gastritis. Gastroenterology 101:167-74. II) 1991.

75. KIDEM izmir kanser izlem ve denetim merkezi 2000

76. Koh J, Wang TC. Tumors of the stomach. in: Feldman M, Scharschmidt BF. Sleisenger MH, eds. Gastrointestinal and Liver Disease. 7 edn. WB Saunders: Philadelphia. 2002:829-844.

77. Kong JY, Wee A, Matti MV et al. Helicobacter pylori and gastritis in patients with peptic ulcer and non ulcer dyspepsia: ethnic differences in Singapore. Gut 31: 850-3, 1990.

78. Kono S, Hiroto T : Nutrition and stomach cancer. Cancer Causes Control 1996.7: 41-55

79. Korsmeyer SJ: Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. Blood 80:879-886, 1992

80. Kosunen T, Seppala K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of decreasing Ig G, Ig A and Ig M antibody titers after eradication of H. Pylori Lancet 339:893-899,1992.

81. Kuipers EJ, Gracia-Casanova M, Pena AS, Pals G, van Kamp G, Kurz-Pohlman E, et al: Helicobacter pylori serology in patients with gastric carcinoma. Scand J Gastroenterol 28: 433-37, 1993.

82. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pera AJ et al Long term sequelae of H.Pylori gastritis. Lancet 345:1525-1528, 1995.

83. Kutlay J, Aydınтуğ S: Semptomatik ve Asemptomatik Hastalarda Helicobacter pylori Prevalansı. Türk Gastroenteroloji Dergisi Cilt: 4 Sayı: 2 Sayfa: 292-5, 1993.

84. Kyrilagkisis I, Karamanolis DG: Premalignant lesions and conditions for gastric adenocarcinoma: Diagnosis,management and surveillance guidelines. Hepatogastroenterology 2003;50:592-600.

85. Landis SH.Murray T.Bolden S,Wingo PA: Cancer statistics,1999.Cancer J Clin 1999.49:78-80

86. Lauren P, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. Cancer 1993;71 ;2926-2933.

87. Lauren R. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma: An attempt at a histoclinical classification. Apta Pathol Microbiol Scand 1965;64:31-49.

88. Lauwers GY, Scott GV, Hendricks J et al: Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. *Cancer* 73: 2900-2904, 1994.
89. Lauwers GY, Scott GV, Karpeh MS: Immunohistochemical evaluation of bcl-2 protein expression in gastric adenocarcinomas. *Cancer* 75: 2209-2213, 1995.
90. Le Brun DP, Warnke RA, Cleary ML; Expression of bcl-2 in fetal tissues suggests a role in morphogenesis. *Am J Pathol* 142: 743-753, 1993.
91. Lee P, Mori T, Fujimoto N, Nakamura T, Masuzami M, Kosagi G: Relationships of AFP producing cells in gastric cancer, hepatocellular cancer and fetal tissue . Lehmann FG (ed) *Carcinoembryonic Proteins Vol 2*; 373-378 Elsevier/ North Holland Biomedical press, 1979.
92. Leonarda LGundersonJohn H.Donohue,Patrick A.Burch.Clinical oncology,2nd ed.2000).
93. Levi S, Beardshail K, Haddad G, Playford R, Ghosh P, Çalam J: C.Pylori and duodenal ulcers : The Gastin link. *Lancet* 1:1167-1168, 1989.
94. Levine PH, Stemmermann GN, Lennette ET et al. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1995,60:642-644
95. Lichtenstein P, Holm N. Verkasalo P. et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark. and Finland. *N Engl J Med* 2000:343:78-85.
96. Lin J-T, Wang J-T, Wu M-S, Lee TK- Chen C-J: Helicobacter pylori infection in a randomly Selected population, healthy volunteers, and patients with gastric ulcer and gastric adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 28: 1067-72, 1993.
97. Lin JT, Wang LY, Wang JT, Wang TH, Yang CS, Chen CJ: Weak association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk: Epidemiologic evidence from Taiwan (abstract). *Gastroenterology*, 107: A421, 1993.
98. Locke RG, Talley NJ. Carpenter HA. et al. Change in site- and histology-specific incidence of gastric cancer during a 50-year period. *Gastroenterology* 1995:109:1750-1758.
99. Loffeld RJLF, Williem I, Flending SA, Arando JW. H.Pylori and gastric carcinoma . *Histopathology* 17:537-541, 1990.
100. Logan RPH. Adherence of Helicobacter Pylori *Aliment Pharmacol Ther* 10 (suppl 1):3-15, 1996.
101. Fuchs CS, Mayer RJ : Gastric carcinoma. *N.Engl.J Med* 1995,333:32-41.
102. Marshall BJ. Helicobacter Pylon: *Ann Gastroenterol* 86:116-126, 1994.

103. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1:1273-1275, 1983.
104. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* : 1311-1314, 1984.
105. Mc Cool KEL, El Omar E: H.Pylori and disturbance of gastric function associated with duodenal ulcer disease and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol (suppl 215)*; 318: 32-37, 1996.
106. Megraud F. Epidemiology of H.Pylori infection. *Gastroenterol Clin North Am* 22(1):73-88, 1993.
107. Miehke S, Kirsch C, Agha-Amiri K, et al: The Helicobacter pylori vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int J Cancer* 2000, 87:322-7.
108. Miglio F, Miglioli M, Mazzeo V, Holton J, Mule P, Menegatti M, et al: Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastric Carcinoma (abstract.). *Irish J Med Sci* 161 (Suppl 10): 70, 1992.
109. Ming SC, Goldman H (ed): *Gastrointestinal Tumors*. WB Saunders Company Philadelphia: 584-617, 1992.
110. Mobley HLT. The role of H.Pylori urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration: *Aliment Pharmacol Ther* 10 (suppl. 1): 57-64, 1996.
111. Mohar A, Ley C, Guarner J, et al: High frequency of precancerous lesions of gastric cancer associated with Helicobacter pylori and response to treatment, in Chiapas, Mexico. *Gac. Med Mex* 2002; 138(5):405-10.
112. Motojima K, Furui J, Kohara N, et al: Expression of p53 in gastric carcinoma is not independently prognostic. *Surgery* 116: 890-895, 1994.
113. Munoz N, Connelly R. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in the United States. *Int J Cancer* 8: 158-164, 1971.
114. Munoz N, Coirea P, Cuello C, Duque E. Histologic types gastric cancer in high and low risk areas. *Int J Cancer* 3: 809-818, 1968.
115. Nakamura S, Deki T, Yao T, et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Cancer* 1994, 73:2239-2249.
116. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of Helicobacter pylori infection and duration of remission of low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89:1350-55
117. Nevalainen T and Jarvi OH : Ultrastructure of intestinal and diffuse type gastric adenocarcinoma. *J Pathol* 1977; 122:129-136
118. Nilius M, Malfertheiner P. Helicobacter Pylori enzymes: *Aliment Pharmacol*

Ther 10 (suppl 1) : 65-71, 1996

119. Nitti D, Farini K, Grassi F et al: CEA in gastric juice collected during endoscopy. *Cancer* 52:2334-2337, 1983.

120. Noguchi M, Hirohashi S, Shimosato Y, Thor A, Schlom J, Tsunokawa et al: Histologic demonstration of antigens reactive with anti p-21 ras monoclonal antibody (RAP-5) in human stomach cancers. *J Natl Cancer Inst* 77:379-385, 1980.

121. Nogueira AM, Ribeiro GM, Rodrigues MA, et al: Prevalence of H.pylori in Brazilian patients with gastric carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1993; 100:263-9.

122. Nomura A, Stemmerman GN, Chyou P, et al. H.Pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 325:1332- 1336, 1991.

123. Nomura, A., Stemmermann, G.N., Chyou, P-H, Mato, I., Perez-Perez, G.I.B, Blaser, M.J. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese-Americans in Hawaii. *N.Engl. J.Med.* 325: 1132, 1991.

124. Osawa H, Inoue F, Yoshido Y: Inverse relation of serum H.Pylori antibody titres and extent of intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 49: 112-115, 1996,

125. Özden A, Dumlu Ş, Dönderci Ö, Çetinkaya H, Soylu K . H.Pylori infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi *Gastroenteroloji* 3 (4): 664-668, 1992.

126. Pan Z. Van der Hulst RWM. Tytgat GNJ, Dankert J, Van der Ende A. Relation between Vac A subtypes, cytotoxin activity and disease in Helicobacter Pylori - infected patients from the Netherlands. *The Am J Gastroenterol* vol:94 no 6 ,1517-1521, 1999.

127. Parsonnet J: Helicobacter pylori *Infect Dis Clin of North Am* 1998;12:185-97.

128. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J. et al: Helicobacter pylori in intestinal and diffuse type gastric adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 83: 640, 1991.

129. Parsonnet J, Friedmann GD, Orentreich N et al: Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative Helicobacter pylori infection. *Gut* 1997;40:297-301.

130. Parsonnet J, Friedmann GD, Vandersteen DP, Cheng Y. H.Pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 325:1127-1131, 1992.

131. Parsonnett, J., Friedman, G.D., Vandessteen, D.P., Chang, Y., Vogelman, J.H., Orentreich, N., and Sibley, R.K. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 325: 1127, 1991.

132. Peek R, Miller GG, Tham KT et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to CagA +Helicobacter pylori strains. *Lab Invest* 1995;71:1237-1241

133. Peek RM, Blaser MJ, Mays DJ, et al: H.Pylori strain spesific genotypes and modulation of the gastric epithelial celi cycle. *Cancer Research*, 59: 6124- 6131, 1999.
134. Perez-Perez GI, Bhat N, Baensbauer J, et al: Country specific constancy by age in cagA proportion of Helicobacter pylori infections. *Int J Cancer* 1997;72:453-6.
135. Recavarren-Arce S, Leon-Barua R, Çok J, et al. Helicobacter pylori and progressive gastric pathology that predisposes to gastric cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 181: 51, 1991.
136. Robert ME, Wienstein WM H.Pylori associated gastric pathology. *Gastroenteroi Clin North Am* 22 (1):59-72, 1993.
137. Robey-Cafferty SS, Ro JY, Cleary KR: The prevalence of Campylobacter pylori in gastric biopsies from cancer patients. *Mod Pathol* 2:473, 1989.
138. Rood JC, Ruiz B, Fonham ETH, et al: Helicobacter pylori associated gastritis and the ascorbic acid concentration in gastric juice. *Nutrition and Cancer* 1994;22: 65-72.
139. Rudi J, Rudy A, Maiwald M, Kuck D, Sieg A, Stremmel W. Direct determination of Helicobacter Pylori vac A genotypes and cağ A gene in gastric biopstes and relationship to gastrointestinal disease. *The Am J Gastroenterol* vol:94 no:6, 1525-1531, 1999.
140. Rudi J, Müller M; Lack of Association of Helicobacter pylori seroprevalence and Gastric Cancer in a Population with Low Gastric Cancer Incidence. *Scand J Gastroenterol* 30: 958-63, 1995.
141. Ruiz B, Correa P, Fonham ETH, Ramaknshnan T. Antral atrophy, Helicobacîer Pylon, colonization and gastric pH. *Am J Clin Pathol*, 105:96- 101. 1996.74
142. Sano T. Sasako M. Green tea and gastic cancer. *N Engl J Med* 2001,344:675-676.
143. Sasaki I, Yao T, Nawaîa H, Tsuneyoshi M: Minute gasîhc carcinoma of differentiated type with special reference to the significance of intestinal metaplasia, proliferative zone and p53 protein during tümör development. *Cancer* 85 1719-1729, 1999.
144. Sasaki N, Nomura K, Yamada Y, Tajima T, Shoji N, Handa N. H.Pyiori and early gastnc cancer, relation to atrophic gastntis in background gastnc mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 5: S 123-126. 1993. 9-The Eurogast Study Group An International association between H.Pylori infection and gastric cancer *Lancet* 341 1359-1362, 1993
145. Sasano H, Date F, İmatani A, et al: Double immunostaining for c-erb-B2 and p53 in human stomach cancer . *Hum Pathol* 25: 584-589, 1993
146. Satoh K, Kimura K, Yusht T, et al. Distribution of infiamation and atrophy in the

stomach of H.Pylori (+) and patients with chronic gastritis. Am J Gastroenterol 91 (5): 963-969, 1996.

147. Semba S, Yokozaki H, Yamamoto S et al: Microsatellite instability in Scharah GJ, Sobola GM, Sanderson M et al: Gastric juice ascorbic acid effects of disease and implication for gastric carcinogenesis. Am J Clin Nutr; 53(suppl 1): 2875-2939, 1991.

148. Sepulveda AR, Graham DY: Role of Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. Gastroenterol Clin North Am 2002;31:517-35.

149. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ : Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. mortality 1950-1985: part 2. cancer mortality based on the recently revised doses. Radiat Res 1990, 121:120-141

150. Siman JH, Forsgren A, Berglund G, et al: Association between Helicobacter pylori and gastric carcinoma in the city of Malmö, Sweden. Scand J Gastroenterol 1997;32:1215-21.

151. Sipponen P Helicobacter Pylori infection A Common Worldwide Environmental Risk Factor for Gastric Cancer? Endoscopy 24: 424-7, 1992.

152. Sipponen P, Hyvarinen H Role of H. Pylori in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. Scand J Gastroenterol 28 suppl 196: 3-6, 1993.

153. Sipponen P, Kosunen TU, Valle J, Riihela M, Seppala K. Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in gastric cancer. J Clin Pathol 45: 319-23, 1992.

154. Soll AH: Gastric, duodenal and stress ulcer. Gastrointestinal disease. Ed, Sleisenger MH, Fortran JJ 5m. Ed, WB Saunders company, Philadelphia: 580- 620, 1993.

155. Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A, et al: The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: oncogenes, tumor suppressor genes and growth factors. Hum Pathol 25:968-81, 1994.

156. Starzynska T, Markiewski M, Domagala W, et al: The clinical significance of p53 accumulation in gastric carcinoma. Cancer 77: 2005-2012. 1996

157. Staszewski J, Mc Cali MG, Stenhouse NS. Cancer mortality in 1962-66 among Polish migrants to Australia. Br J Cancer 1971, 25:599-610

158. Talley NJ, Zinsmeister Ar, Weaver A, Di Magno EP, Carpenter FIA, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Gastric adenocarcinoma and Helicobacter pylori infection. J Natl Cancer Inst. 83:1734-39, 1991.

159. Tarbil NJ, Gelber RD, Weinstein HJ : sex differences in second cancer after Hodgkin's disease in childhood. Lancet 1993, 341 : 1428-1430

160. Terres AM, Pajares JM, OToole D, Ahern S, Kelleher D: H. Pylori infection is associated with down regulation of E-cadherin, a molecule involved in epithelial cells

adhesion and proliferation control. *J Clin Pathol* 51:5, 410-412, 1998.

161. Testino G, Cornaggia M, Valentini M: *Helicobacter pylori* pre-neoplastic changes, gastric cancer. A point of view. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:357-9.

162. Tham T.C.K. Mc Laughlin N. Possible role of *Helicobacter pylori* serology in reducing endoscopy workload. *Postgraduate Medical Journal* Volume 70, No: 829 November 809-812 (Review), 1994.

163. Tredaniel J, Boffetta P. Buiatti E et al: Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J cancer* 1997;72:565-573

164. Tsujimoto Y. Finger LR, Yunis J: Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science* 226:1097-1099. 1984.

165. Uemura N. Okamoto S, Yamamoto S, et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *New Engl J Med* 2001;345:784-9.

166. Van der Hulst RWM, Van der Ende A, Dekken F. The influence of *H. Pylori* eradication on gastritis, intestinal metaplasia and atrophy in relation to cagA : A prospective one year followup study. *Gastroenterology* :113:25-30, 1997.

167. Veenendaal RA- Pena AS- Meijer JL. Long-term serological surveillance after treatment of *Helicobacter pylori* infection *Gut* 32: 1291-4, 1991.

168. Wadström T, Hirno S, Boren T. Biochemical aspects of *Helicobacter Pylori* colonization of the human gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 10 (suppl 1): 17-27, 1996.

169. Wagata T. Shigabaki I. Imamura M, et al: Loss of 17p, mutation of the p53 gene and overexpression p53 protein in esophageal squamous carcinomas. *Cancer Res* 53:846-850, 1993.

170. Wagner S, Beil W, Westermann J et al. Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997.113: 1836 - 1847

171. Watanabe H, Jass JS, Sobim LH: WHO histological typing of esophageal and gastric tumours. 2nd Edition. New York: Springer-Verlag, 1990:19-20

172. Watanabe H, Takahashi T, Okamoto T et al : Effects of sodium chloride and ethanol on stomach tumorigenesis in A/J rats treated N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Jpn J Cancer Res* 1992, 83:588-593.

173. Webb P M, Ross R, Yuan J-M, Newell D. Guo YT, Forman D: Association between *Helicobacter pylori* infection, lifestyle and the risk of gastric carcinoma in China. Meeting on *Helicobacter pylori*: Basic Mechanisms to Clinical Cure, Amelia Klaid, November [abstract PO 29], 1993.

174. Wee A, Kang JY, Ten M H. *Pylori* and gastric cancer: correlation with gastritis, intestinal metaplasia and tumor histology. *Gut* 33:1029-1032, 1992.

175. Weinstein WM. Gastritis and Gastropathies .Gastrointestinal Disease Edt. Sleisenger MH, Fordtran JJ 5th edition , WB Saunders Company, Philadelphia 1:545-571, 1993.

176. Whitehead R: Gastrointestinal and esophageal pathology 2nd. Edition , Churchill Livingstone, Edinburgh UK: 496-497, 1995.

177. Wu MS, Shun CTT Wang HP, et al: Genetic alterations in gastric cancer: Relation to histological subtypes, tumor stage and H.Pylori infection. Gastroenterology 112: 1457-1465, 1997.

178. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, et al. Expression of cytokine mRNA in gastric mucosa with H.Pylori infection. Scand J Gastroenterol 30:1153- 1159, 1995.