

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**LİKOPENİN MİDE NEOPLAZMLARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. GÜLÇİN CİHANGİROĞLU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İBRAHİM H. ÖZERCAN

ELAZIĞ-2008

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

.....Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŐEKKÜR

Patoloji eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İbrahim H. Özercan' a, Anabilim Dalımızın tüm değerli öğretim üyelerine, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, laboratuvar ve büro çalışanlarına, asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen eşime ve sevgili çocuklarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. Özet.....	1
2. Abstract.....	2
3. Giriş.....	3
3.1. Midenin Normal Yapısı.....	4
3.1.1 Embriyoloji.....	4
3.1.2. Anatomi.....	4
3.1.3. Fizyoloji.....	5
3.1.4. Histoloji.....	6
3.2. Mide Tümörleri.....	8
3.2.1. Benign Tümörler.....	8
3.2.1.1. Mide polipleri.....	8
3.2.2. Mide Karsinomu.....	10
3.2.2.1. Genel Özellikler.....	10
3.2.2.2. Epidemiyoloji.....	11
3.2.2.3. Etyoloji.....	12
3.2.2.4. Yerleşim.....	14
3.2.2.5. Klinik özellikler.....	14
3.2.2.6. Morfolojik Özellikler.....	15
3.2.2.6.1. Tübüler Adenokarsinomlar.....	16
3.2.2.6.2. Papiller Adenokarsinomlar.....	16
3.2.2.6.3. Müsinöz Adenokarsinomlar.....	16
3.2.2.6.4. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar.....	16
3.2.2.6.5. İntestinal karsinomlar.....	17
3.2.2.6.6. Diffüz karsinomlar.....	17
3.2.2.6.7. Ender varyantlar.....	17
3.2.2.7. Histokimyasal, İmmünohistokimyasal, Elektron Mikroskopik Özellikleri.....	17
3.2.2.8. Tümör yayılımı ve evreleme.....	19
3.2.2.9. Tedavi.....	20
3.2.2.10. Prognoz ve Prognostik Faktörler.....	20
3.2.2.11. Erken Mide Karsinomu.....	22
3.2.3. Midenin Endokrin Tümörleri.....	23

3.2.4. Mide Lenfomaları.....	26
3.2.4.1. MALT Lenfomalar.....	27
3.2.5. Midenin Mezenkimal Tümörleri.....	29
3.2.5.1. Gastrointestinal Stromal Tümörler.....	29
3.2.5.1.1. Genel, Klinik, Makroskopik Özellikler.....	31
3.2.5.1.2. Yayılım ve Metastaz.....	31
3.2.5.1.3. Tedavi.....	31
3.2.5.1.4. Prognoz.....	32
3.2.5.2. Diğer Mezenkimal Tümörler.....	33
3.2.6. Midenin Sekonder Tümörleri.....	34
4. Likopen.....	35
5. Gereç ve yöntem.....	39
6. Bulgular.....	42
7. Tartışma.....	49
8. Kaynaklar.....	55
9. Özgeçmiş.....	65

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1: Mide poliplerinin sınıflandırılması.....	8
Tablo 2: Mide karsinomu sınıflandırmaları.....	15
Tablo 3: Mide tümörlerinin TNM sınıflandırması.....	19
Tablo 4: GIST' lerin tümör boyutu ve mitoz sayısına dayanan risk kategorileri...32	
Tablo 5: Biyokimyasal parametrelerin sonuçları.....	42
Tablo 6: Histopatolojik değerlendirme sonuçları.....	45

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1: Plazma MDA değerleri.....	43
Şekil 2: Doku MDA değerleri.....	43
Şekil 3: Doku GSH-Px değerleri.....	44
Şekil 4: Doku SOD değerleri.....	44
Şekil 5: Doku katalaz değerleri.....	45
Şekil 6: Ön midede mikroinvazyon.....	46
Şekil 7: Glandüler midede şiddetli displazi.....	47
Şekil 8: Ön midede epitel hiperplazisi.....	47
Şekil 9: Ön midede papiller yapılar.....	48
Şekil 10: Glandüler midede hafif displazi.....	48

KISALTMALAR

BP: Benzopiren

HE: Hematoksilen Eozin

PAS-AB: Periodic acid Schiff + Alcian Blue

İHK: İmmünohistokimya

MDA: Malondialdehit

pMDA: Plazma Malondialdehit

dMDA: Doku Malondialdehit

SOD: Süperoksit Dismutaz

dSOD: Doku Süperoksit Dismutaz

GSH-Px: Glutatyon Peroksidaz

dGSH-Px: Doku Glutatyon Peroksidaz

CAT: Katalaz

dCAT: Doku Katalaz

ÖM: Ön mide

GM: Glandüler mide

1.ÖZET

Dünyada en sık görülen malign neoplazmlardan biri olan mide karsinomunun sıklığı, beslenme alışkanlıklarının değişmesiyle birlikte dünya çapında giderek azalmaktadır. Günümüzde antioksidanların kansere karşı koruyucu oldukları bilinmektedir. Likopen bu antioksidanlardan biridir. Çalışmamızın amacı, mide karsinogenezinde likopenin koruyucu etkisini araştırmaktır.

Ratlara benzopiren (BP) ve likopen gavaj yoluyla uygulandı. Her biri 10 rattan oluşan gruplar sırasıyla kontrol, BP, likopen kontrol, BP+likopen olarak belirlendi. 45 haftalık süre sonunda çalışma sonlandırıldı. Ratlar dekapite edilerek alınan kan ve doku örnekleri biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

BP grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, malondialdehitin (MDA) plazma ve doku düzeyleri (pMDA, dMDA) BP grubunda artmış ($p<0,001$), antioksidanlardan GSH-Px, SOD ve katalazın dokudaki düzeyleri azalmış bulundu ($p>0,05$). BP+likopen grubunda, BP grubuna göre pMDA ve dMDA değerleri azalmış ($p<0,05$), dokudaki GSH-Px, SOD ve katalaz değerleri artmış bulundu ($p>0,05$). Histopatolojik olarak, BP grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, BP grubunda ön midede mikroinvazyon ve glandüler midede şiddetli displazi ($p<0,001$), ön midede epitel hiperplazisi ve papiller yapılar ($p<0,05$) yanı sıra glandüler midede hafif displazi ($p>0,05$) bulundu. BP grubunda, BP+likopen grubuna göre ön midede mikroinvazyon ve glandüler midede şiddetli displazi artmış bulundu ($p<0,001$).

Sonuç olarak çalışmamız, mide karsinogenezinde BP' nin yol açtığı hasara karşı likopenin biyokimyasal ve histopatolojik düzeyde koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Mide neoplazmları, benzopiren, likopen.

1. ABSTRACT

The Effects of Lycopene on Gastric Neoplasms

Gastric carcinoma is one of the most common tumors in the world. Its incidence has been decreasing with changes in nutrition. Today it is known that the antioxidants are preventive agents against cancer. Lycopene is one of these antioxidants. Aim of the study is to research preventive effect of lycopene in gastric carcinogenesis.

Benzopyrene (BP) and lycopene were administered to rats via gastric gavage. Groups each of which consisted of ten rats were determined in order of control, BP, lycopene control and BP+lycopene. At the end of 45-week-period the study was completed. Decapitating the rats, blood and tissue samples obtained were examined biochemically and histopathologically.

When BP group was compared with control group, it was found that plasma and tissue levels (pMDA, tMDA) of malondialdehyde (MDA) had increased ($p < 0,001$), and the tissue levels of the antioxidants, GSH-Px, SOD and catalase had decreased ($p > 0,05$) in BP group. It was found that in the BP+lycopene group, compared with BP group, pMDA and tMDA levels had decreased ($p < 0,05$), in the tissue GSH-Px, SOD and catalase levels had increased ($p > 0,05$). Histopathologically, when BP group was compared with control group, in the BP group microinvasion in forestomach, high grade dysplasia in glandular stomach ($p < 0,001$), epithelial hyperplasia and papillary projections ($p < 0,05$) in forestomach, and also low grade dysplasia ($p > 0,05$) in glandular stomach were found. It was found when BP group compared with BP+lycopene group, in BP group microinvasion in forestomach and high grade dysplasia in glandular stomach had decreased ($p < 0,001$).

Consequently, our study suggests that lycopene has protective effect on biochemical and histopathological level against damage caused by BP during gastric carcinogenesis.

Key words: Gastric neoplasms, benzopyrene, lycopene.

3. GİRİŞ

Mide karsinomu, midenin en önemli ve en sık görülen malign tümörüdür (1-6). Dünyada 2. sıklıkta ortaya çıkmaktadır (1,2). Bununla birlikte son 60 yıl içerisinde çoğu ülkede, mide kanseri sıklığı ve mortalitesi giderek azalmıştır (1,2,7,8). Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha sık ve erkeklerde 2 kat daha fazladır (1,9).

Mide karsinomu gelişiminde suçlanan en önemli faktörlerden biri beslenmedir (1,2). Tütsülenmiş ve tuzlanmış gıdaların, nitratlarla kontamine suyun aşırı tüketimi yanı sıra taze sebze ve meyvelerin yeteri kadar tüketilmemesi riski artırmaktadır (1,2,10). N-nitrozo bileşikleri ve benzopiren gibi besinsel kanserojenlerin alınması, bu konuda önem taşımaktadır (1,2,7). Buna karşın, C vitamini, alfa tokoferol, beta karoten ve likopen gibi antioksidan içeren yeşil ve lifli sebzeler ile turunçgillerin tüketilmesi mide kanseri riskini azaltır (1,2). Mide karsinomu gelişiminde genetik faktörlerin üzerinde durulmakta ve A kan grubu olan kişilerin daha riskli oldukları belirtilmektedir (9,11). Lokal risk faktörlerinin başında Helikobakter pilori enfeksiyonunun yol açtığı kronik gastrit gelmektedir (1,2,11).

Prekürsör lezyonların başında gelen ve son yıllarda intraepitelyal neoplazi olarak da tanımlanan displazinin karsinom gelişimindeki yeri tartışılmazdır. Histolojik ve sitolojik değişikliklerin derecesine göre düşük ya da yüksek dereceli olarak sınıflandırılan displazide, yüksek dereceli olanlar % 80'lere varan oranda karsinoma dönüşür (2,9).

Diyet kaynaklı bir antioksidan olan likopen, son yıllarda insan sağlığına faydalı önemli bir kimyasal madde olarak ilgi çekmektedir. Meyve, sebze ve yeşil bitkilerde bulunan karotenoidlerin bir üyesidir. Likopen, bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentez edilirken hayvan ve insanlarda üretilmez (12). En iyi bilinen likopen kaynakları domates, domates ürünleri, karpuz, greyfurt ve kayısıdır (13-15). Likopenin biyolojik aktivitesinin antioksidan özelliğine bağlı olduğu bildirilmektedir (13). Epidemiyolojik çalışmalar meyve ve sebzeden zengin diyetin kanser ve diğer kronik hastalıkların riskini azalttığını göstermektedir (13,16). Likopenin prostat, meme, akciğer, sindirim sistemi, serviks, over ve pankreas kanserlerinin önlenmesinde rol oynadığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır (16,17). Ayrıca yapılan hayvan deneyleriyle akciğer (18,19), karaciğer (20), mesane (21) ve hamster yanak poşu kanserlerine (22) karşı likopenin benzer koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, besinlerde ve doğada bulunabilen bir kanserojen olan benzopirenele (23) midede oluşturulan hasara karşı likopenin koruyucu olup olmadığını hem biyokimyasal hem de histopatolojik olarak araştırmaktır.

3.1. MİDENİN NORMAL YAPISI

3.1.1. Embriyoloji

Mide ön barsağın distal kısmından gelişir (1,24,25). Özofagus, duodenum, karaciğer, safra sistemi ve pankreasta olduğu gibi primitif barsaktan gelişir (24). Embriyonal 4. haftada, özofagusun gelişmekte olduğu kısmın hemen altında, primitif barsak kanalının fuziform ufak bir şişkinliği şeklinde belirir. Bu dönemde dikey bir konumdadır. Daha sonra iki rotasyon hareketi yapan mide doğum sırasında gelişimini tamamlar.

Mide kasları, primitif barsak kanalının etrafında bulunan mezenkim dokusundan gelişirler. Kaslardan ilk önce sirküler, daha sonra longitudinal tabaka ve en son muskularis mukoza gelişir (26).

3.1.2. Anatomi

Mide 1200-1500 ml hacime sahip kase şeklinde bir organ olup zorlandığında kapasitesi 3000 ml' ye çıkar. Özofagusla birleşim yeri olan orta hattın hemen solundan duodenuma bağlandığı yer olan orta hattın sağına dek uzanır. Sağdaki konkaviteyi oluşturan içteki kavis küçük kurvatür olarak isimlendirilirken soldaki konveksite yani dıştaki kavis büyük kurvatürdür. Küçük kurvatürdeki bir açı olan insisura angularis, midenin duodenumla birleşmeden önceki daralan kısmına denk gelen noktadır. Midenin dış yüzeyi tamamen peritonla kaplıdır; büyük bir peritoneal katlantı olan omentum büyük kurvaturdan transvers kolona uzanır (1,9).

Mide anatomik olarak 5 bölgeye ayrılır: 1. Kardial, 2. Fundus, 3. Gövde (korpus), 4. Antrum, 5. Pilor (1,11).

Kardia, gastroözofagial bileşkenin hemen distalinde, midenin koni şeklindeki kısmının daralan bölümüdür. Fundus, mide proksimalinin kubbe biçimli kısmı olup gastroözofagial bileşkenin üst yan kısmında bulunur. Korpus ise insisura angularisin proksimalinde midenin geri kalan kısmını oluşturur. Bu açının distalinde kalan kısım antrumdur ve muskuler pilorik sfinkterle duodenumdan ayrılır (1,9).

Midenin arteriyel kan dolaşımı çölyak trunkustan çıkan hepatik ve splenik dalların da içinde yer aldığı çok sayıda arteriyel kan damarı tarafından gerçekleştirilir (11,24). Venöz kan dolaşımı proksimal kısımda inferior özofagial pleksusa, distalde

ise portal venöz sisteme boşalır. Midenin lenfatik damarları çok sayıdadır. Sağ, sol ve subpilorik lenf düğümleri yanı sıra parakardial, splenopankreatik ve gastroepiploik lenf düğümlerine drene olurlar (24).

Midenin parasempatik innervasyonu her iki vagus siniri tarafından gerçekleştirilir. Sempatik innervasyon çölyak pleksustan kaynaklanan çok sayıda küçük dallar aracılığıyla sağlanır (24).

3.1.3. Fizyoloji

Midenin fizyolojisi hipoklorik asit sekresyonu ile karakterizedir. Asit sekresyonu 3 fazda gerçekleşir:

1. Sefalik faz: Görme, tat, koku, çiğneme ve lezzetli gıdanın yutulmasıyla başlayan ve vagal aktivite aracılı fazdır.
2. Gastrik faz: Midenin gerilmesi, gerginlik reseptörlerinin uyarılmasına yol açar ve vagal uyarılar aracılık ederek antral bezlerdeki G hücrelerinden gastrin salınımı da gerçekleşir. Gastrin salınımı mide lümenindeki aminoasitler, peptitler ve olasılıkla vagal uyarı yoluyla başlatılır.
3. İntestinal faz: Sindirilmiş protein içeren gıdaların ince barsağa geçişiyle başlar, gastrin dışında bir takım polipeptitlerin işlevini içerir (1).

Parietal hücrelerde proton pompasını aktive eden için sinyaller:

-Sefalik-vagal ya da gastrik-vagal afferentlerden salınan asetilkolin, muskarin-3 kolinerjik reseptör yoluyla parietal hücreleri uyararak sitozolik Ca^{+2} düzeyinde artışa ve sonrasında proton pompasının aktivasyonuna neden olur.

-Gastrin, parietal hücrelerde sitozolik Ca^{+2} artışına neden olan bir gastrin reseptörünü aktive eder.

-Oksintik bezlerin enterokromaffin benzeri (ECL) hücreleri merkezi bir role sahiptir. Gastrin ve vagal afferentler ECL hücrelerinden histamin salınımını, dolayısıyla parietal hücrelerdeki H_2 reseptörlerini uyarır. Bu yolun proton pompasının aktivasyonunda en önemli yol olduğu düşünülmektedir.

Parietal hücrelerin yüzeyindeki bazı reseptörlerin aktivasyonu asit üretimini baskılar. Bunlar somatostatin, E serisi prostaglandinler ve epidermal büyüme faktörü reseptörleridir (1).

Mukozal koruma:

Hidrojen iyonunun mide lümenindeki konsantrasyon oranı, (maksimum sekresyonda) kan ve dokulardakinden 3 milyon kat daha fazladır. “Mukozal bariyer” mide mukozasını kendi kendini sindirmekten korur ve şunlardan oluşur:

1. Mukus sekresyonu
2. Bikarbonat sekresyonu
3. Epitelyal bariyer
4. Mukozal kan akımı
5. Prostaglandin sentezi.

Mukozal bariyer aşıldığında, muskularis mukoza hasarı sınırlar. Yüzeyel hasar mukozaya sınırlıdır ve saatler–günler içerisinde iyileşir. Hasar submukozaya ulaşmışsa tamamen iyileşmesi için haftalar gerekir (1).

Mide mukozasının bariyer ve sindirim fonksiyonuna ek olarak, mukozal endokrin hücreler aynı zamanda büyümenin düzenlenmesinde etkili hormonlar salgılar. Bu hormonlardan olan Ghrelin son yıllarda tanımlanmış, iştahı düzenleyen bir hormondur (1).

3.1.4. Histoloji

Sindirim sisteminin geri kalanına benzer şekilde mide duvarı mukoza, submukoza, muskularis propria ve serozadan oluşur. Midenin iç yüzeyinde kaba katlantılar bulunur. Bu mukoza ve submukoza katlantıları longitudinal olarak uzanırlar ve mide proksimalinde belirgin olup mide gerildiği zaman kaybolurlar. Mukozada ayrıca mozaik benzeri görünüme neden olan küçük kırışıklıklar da bulunur. Böylelikle mukoza milyonlarca girinti ya da çukurcuk nedeniyle noktasal görünüme sahiptir (1,9).

Normal mide mukozasında 2 kompartman bulunur: Yüzeyel foveolar (yaprak benzeri anlamındadır) kompartman ve derin glandüler kompartman(1,11). Foveolar bölüm mide boyunca nispeten uniformdur. Tersine glandüler bölüm, midenin değişik bölgelerinde kalınlık ve bez yapısı açısından farklılık gösterir (1,27). Foveolar kompartman tüm mukozal yüzeyi döşeyen yüzey epiteli hücrelerinden (foveolar hücreler) oluşur. Uzun kolumnar musin salgılayan foveolar hücreler, bazal yerleşimli nükleuslara sahiptir ve supranükleer bölgede çok sayıda, küçük, nispeten berrak müsin içeren granülleri vardır. Midedeki çukurcukların daha derin kısımlarında müköz boyun hücreleri olarak isimlendirilen müsin içeriği daha az olan hücreler bulunur ve bu hücrelerin hem yüzey epiteli hem de mide bezleri hücrelerinin öncülü olduğu düşünülmektedir (1,9,11). Mitoz bu bölgede oldukça sıktır. Midenin tüm mukozal yüzeyi her 2-6 günde bir tamamen yenilenir (1).

Glandüler kompartman anatomik bölgeler arasında farklılık gösteren mide bezlerinden oluşur (1,11):

Kardia bezleri, sadece mukus salgılayan hücreler içerir.

Oksintik (asit üreten) bezler, fundus ve gövdede bulunur. Parietal hücreler, esas hücreler ve dağınık halde endokrin hücreler içerir.

Antral veya pilorik bezler mukus salgılayan hücrelerle endokrin hücreler içerir.

Bu bezlerde bulunan esas hücre tipleri şunlardır (1,11):

Müköz hücreler, kardial ve antrumdaki bezlerde bulunur, mukus ve pepsinojen II salgırlar. Gövde ve fundustaki bezlerde bulunan müköz boyun hücreleri grup I ve II pepsinojenler ile mukus salgırlar.

Parietal hücreler, başlıca fundus ve korpustaki oksintik bezlerin üst yarısını döşer. Hematoksilin Eozin (HE) boyalı preparatlarda yoğun mitokondrilere bağlı olarak parlak eozinofilik görünürler. Parietal hücrelerin apikal membranı yaygın bir intraselüler kanaliküler sistem oluşturacak biçimde girintilere sahiptir. Dinlenme döneminde, proton pompası içeren veziküller kanaliküler sisteme yakın yerleşimlidir. Parietal hücrelerin uyarılması ile dakikalar içerisinde, veziküller kanaliküler sisteme atılır. Parietal hücreler aynı zamanda, duodenumda lümen içerisindeki vitamin B12'yi bağlayan intrinsik faktör salgırlar.

Esas hücreler, daha çok mide bezlerinin tabanında yoğunlaşmıştır ve proteolitik proenzimler olan pepsinojen I ve II sekresyonuna duyarlıdır. Bazofilik sitoplazmalarıyla dikkat çeken esas hücreler, ultrastrüktürel olarak yoğun granüllü endoplazmik retikulum, belirgin bir supranükleer golgi aygıtı ve çok sayıda apikal sekretuar granüllere sahip klasik protein sentezleyen hücrelerdir. Esas hücrelerin uyarılmasıyla pepsinojen içeren granüller ekzositozla salınır. Pepsinojenler mide içerisindeki düşük pH'da pepsine aktive olur, duodenuma geçişle pH 6'nın üzerinde inaktive olur.

Endokrin veya enteroendokrin hücreler, gastrik ve antral bezlerin epitelyal hücreleri arasında dağınık halde bulunur. Bu üçgen şekilli hücrelerin sitoplazmalarında bazalde yoğun küçük parlak eozinofilik granüller vardır. Bu hücreler ürünlerini dolaşıma salarak endokrin tarzda hareket eder ya da çevre dokuya salgı yaparak parakrin etki gösterir. Antrum mukozasındaki endokrin hücrelerin çoğu gastrin üreten G hücreleridir (1,27). Gövde kısmındaki mukozada endokrin hücreler, parietal hücrelerdeki histamin-2 reseptörlerine bağlanarak asit üretimini artıran histamin salgırlar. Bu hücreler aynı zamanda enterokromaffin benzeri (ECL) hücreler olarak isimlendirilir (1,27). D hücreleri (somatostatin salgırlar) ve X hücreleri

(endotelin salgılar) mide mukozasındaki diğer ECL hücrelerdir ve asit üretiminin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptirler (1,11).

3.2. MİDE TÜMÖRLERİ

Mide, sindirim sistemi içerisinde tümörlerin en sık geliştiği organlardan biridir. Mide tümörleri çoğunlukla epitelyal kaynaklı olmakla birlikte mezenkimal kaynaklı olanlar da azımsanmayacak sıklıkta ortaya çıkar. Her organda olduğu gibi mide tümörleri benign ve malign lezyonlar şeklinde sınıflandırılabilir.

3.2.1. Benign Tümörler

Midenin benign tümörleri denince öncelikle akla mide polipleri gelmekle birlikte midede mezenkimal kaynaklı benign tümörler de görülür.

3.2.1.1. Mide Polipleri

Tablo 1: Mide poliplerinin sınıflandırılması (28).

Nonneoplastik polipler	Neoplastik polipler	Polipoid yapıda çeşitli lezyonlar
<i>Hiperplastik</i>	Adenom	Ksantelazma
Genel (sporadik) tip	Karsinom	Lenfoid hiperplazi/lenfoma
Gastroenterostomi güdüğü	Karsinoidler	<i>Mezenkimal stromal tümörler</i>
Gastroenterostomi bileşkesi (reflü) polipleri	Fundus bezi polipleri	Gastrointestinal tümörler
<i>İnflamatuvar fibroid polip</i>		Düz kas tümörleri
<i>Hamartomatöz ve gelişimsel</i>		Glomus tümörü
Peutz-Jeghers		Nöral tümörler
Juvenil		Schwannom/nöroma
Myoepitelyal hamartom ve ektopik pankreas		Ganglionöroma
Heterotopik mide bezi polipleri		Granüler hücreli tümör
<i>Cronkhite-Canada sendromu</i>		<i>Diğer ender tümörler</i>
		Lipom/liposarkom
		Rabdomyosarkom ve fibröz histiositom
		<i>Vasküler</i>
		Hemanjiom/lenfanjiom
		Hemanjiosarkom-Kaposi sarkomu

Sindirim sisteminde polip terimi çevredeki mukoza seviyesinden yukarı doğru çıkıntı (kabarıklık) oluşturan herhangi bir nodül veya kitle için kullanılmaktadır. Terimin kullanımı genellikle mukozadan kaynaklanan kitle lezyonlarına sınırlı olmakla birlikte bazen submukozal bir lipom ya da leiomyom

kabarıklık yaparak polipoid bir lezyon oluşturabilir. Mide polipleri ender olup nonneoplastik veya neoplastik şekilde sınıflandırılır. Genellikle tesadüfen tespit edilmelerine karşın kan kaybından kaynaklanan dispepsi veya anemi gastrointestinal bir lezyon açısından araştırmaya yol açabilmektedir (1).

Morfoloji:

Mide poliplerinin % 90 kadarı nonneoplastiktir ve hiperplastik yapıdadır. Bu polipler değişen oranlarda hiperplastik yüzey epiteli (foveolar epitel) ve inflamatuvar hücre sayısında artış ile düz kas içeren lamina proprianın eşlik ettiği, kistik genişleme gösteren bezlerden oluşur. Yüzey epiteli erozyon ve inflamasyona yanıt olarak rejeneratif özelliğe sahip olabilir ancak gerçek displazi yoktur. Hiperplastik poliplerin çoğu küçük olup ortalama 1,4 cm çapında ve sapsızdır, genellikle antrumda yerleşir. Bazıları birkaç cm çapa ulaşabilir ve belirgin bir sapa sahiptir. Olguların yaklaşık % 20-25 kadarında multipl olabilirler ve bazen 20'den fazla polip gözlenir (1,27).

Midenin adenomu midedeki polipoid lezyonların % 5-10'unu oluşturur (1,2). Bu nedenle, adenomatöz polip olarak da tanımlanır. Adenom proliferatif displastik epitel içerir ve bundan dolayı malign potansiyele sahiptir. Mide adenomları sapsız ya da saplı olabilir. En sık yerleşim yeri antrumdur. Bu lezyonlar genellikle tektir ve tespit edilmeden önce 3-4 cm çapa ulaşabilirler. Kolonun tersine midedeki adenomatöz değişiklikler bir kitle lezyonu oluşturmaksızın mide mukozasında geniş bir bölgeyi kaplayabilir (1).

Diğer spesifik tip mide polipleri nispeten enderdir. Bunlar fundus bezlerinin polipleri, hamartomatöz Peutz-Jeghers polipleri ve juvenil poliplerdir. Fundus bezlerinin polipleri oksintik mukozadaki bezlerin zararsız bir kistik dilatasyonudur. Bu polipler genellikle sporadik olarak ortaya çıkar ancak familial adenomatöz polipozis sendromunda da gelişebilmektedir. İlginç bir şekilde fundus bezlerinin sporadik polipleri aynı zamanda β -katenin'de yüksek oranda mutasyonlarla birlikte görülür. Hamartomatöz polipler tek olabilirler. Ancak midedeki Peutz-Jeghers polipleri en sık Peutz-Jeghers sendromunun, juvenil polipler ise juvenil polipozis sendromunun bir parçası şeklinde ortaya çıkarlar (1,27).

İnflamatuvar fibroid polip (eozinofilik granülom), belirgin bir eozinofilik infiltrat ile birlikte inflame vaskülerize fibromuskuler dokudan oluşan, yüzeyi ince bir mukoza ile kaplı, iri submukozal büyüme şeklinde çarpıcı bir lezyondur (1,11). Bu polipler sindirim sisteminde herhangi bir yerde gelişebilir ancak en sık midenin

distalinde bulunurlar. Lümeneye doğru çıkıntı oluşturduğunda pilor kanalını tıkayabilir ve mide çıkışının akut tıkanması şeklinde aniden ortaya çıkar. Bunların kökeni bilinmemektedir. İnflamatuvar ya da neoplastik lezyonlar olup olmadıkları halen tartışmalıdır (1,27).

Klinik özellikler:

Hiperplastik polipler en sık kronik gastrit zemininde gelişir (1,11). Malign potansiyele sahip olmadıkları düşünülmektedir (1,27). Bununla birlikte, karsinom nedeniyle rezeke edilen midelerin yaklaşık % 20'sinde bulunmaktadır. Bu durum kronik inflamasyonlu mide mukozasının hem hiperplastik polip hem de malignite gelişimine yatkınlığına bağlıdır (1,11).

Kolonik eşdeğerleri gibi, mide adenomları yaşla birlikte, özellikle yaşamın 7. dekadında artar. Erkek kadın oranı 2/1'dir. Mide adenomlarının % 40 kadarı, özellikle büyük olanları, tanı esnasında bir karsinom odağı içermektedir. Komşu mide mukozasında kanser riski % 30 kadar yüksek olabilmektedir. Genellikle normal mukozadan gelişen kolon adenomlarından farklı olarak mide adenomları intestinal metaplaziyle birlikte kronik gastrit zemininden gelişir. Otoimmün gastrit de gastrik adenom oluşumuna yol açabilir (1,27).

3.2.2. Mide Karsinomu

3.2.2.1. Genel Özellikler

Mide mukozasının bez yönünde diferansiyasyon gösteren malign epitelyal tümördür. Etyolojisinde pek çok faktör yer alır. En sık olarak uzun süreli atrofik gastrit sonrası gelişir (2).

Mide karsinomu sıklığı dünya çapında giderek azalmaktadır (1,2,7,8). Bunun nedeni, beslenme değişikliğidir. Özellikle et ve balığın saklanması tuzdan kaçınılması, diğer besinlerle tuz alımının kısıtlanması ve pek çok ülkede yıl boyu taze sebze ve meyvelerin tüketilebilmesi önemli etkenler olarak görülmektedir. Mide kanserinin erken tanısındaki ilerlemeler sayesinde mortalite de azalmıştır (2).

Mide karsinomunun etyopatogenezinde çevresel faktörler önemli bir yere sahiptir. Ancak hastaların bir kısmında genetik eğilimin de önemli bir rol oynadığı konusunda kanıtlar çoğalmaktadır (11).

Helikobakter pilori (*H. pilori*) ile enfeksiyon, önemli bir prekürsör lezyon olan intestinal metaplazinin eşlik ettiği kronik atrofik gastrite yol açtığından, etyolojide yer almaktadır (1,2,11,27).

Pratik olarak tüm mide karsinomları foveolanın bazal hücrelerinden kaynaklanır. Olguların çoğunda displazi, karsinoma insitu ve yüzeysel karsinom öncesi zeminde intestinal metaplazi ile birlikte atrofik gastrit bulunur. Bazı olgularda heterotopik pankreas dokusundan veya mide duvarında yer alan farklı epitelle döşeli submukozal kistlerden kaynaklandığı belirtilmiştir ancak bu istisnai bir durumdur (11).

3.2.2.2. Epidemiyoloji:

Coğrafik dağılım: 1990 yılı itibarıyla mide kanseri dünyada 2. en sık kanserdir. Yılda 800.000 yeni olgunun ortaya çıktığı ve 650.000 kişinin ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir. Bunların % 60'ı gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkar. Doğu Asya, Güney Amerika ve Doğu Avrupa mide kanserinin en sık görüldüğü (>40/100.000, erkeklerde) bölgelerdir. Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ile Afrika ve Güneydoğu Asya'nın çoğu ülkelerinde oran düşüktür (<15/100.000). Japonya'daki sıklık oranlarıyla ABD'deki beyaz nüfus ve bazı Afrika ülkeleri kıyaslandığında, yaklaşık 20 kat fark bulunmaktadır. Yüksek riskli bölgelerde intestinal tip adenokarsinom baskınlığı bulunurken, düşük riskli bölgelerde diffüz tip göreceli olarak daha sıktır (2).

Son birkaç dekatta dünya çapında mide karsinomu sıklığı ve mortalite oranlarında düzenli bir düşüş gözlenmiştir (1,2,7,8), ancak esas olarak nüfusun yaşlanması nedeniyle yılda ortaya çıkan yeni olguların mutlak sayısı artmaktadır (2).

Yaş ve cinsiyete göre dağılım: Mide karsinomu olgularının çoğu 50 yaşın üstündedir ve 30 yaşın altında oldukça enderdir (2,11). İleri yaşlarda hem erkek hem de kadınlarda hızlı ve düzenli bir şekilde artar. İntestinal tip diffüz tipe göre yaşla birlikte daha fazla artar, erkeklerde daha sıktır. Diffüz karsinom daha genç bireyleri etkiler, başlıca kadınlarda görülür, kalıtsal özelliklere sahiptir ve olasılıkla çevresel faktörler de etkili olmaktadır (1,2,11,29,30).

3.2.2.3. Etiyoloji:

Diyet: Farklı toplumlardaki epidemiyolojik çalışmalar diyetin en önemli etken olduğunu göstermektedir. Bu özellikle intestinal tip karsinomlar için geçerlidir. Taze sebze ve meyvelerin yeterli tüketimi antioksidan etkileri nedeniyle riski azaltır. Askorbik asit, karotenoidler, folat ve tokoferollerin taze sebze ve meyvelerin içindeki aktif maddeler olduğu düşünülmektedir (1,2).

Tuz tüketimi ile mide karsinomu ve öncül lezyonların gelişme riski arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır (1,2,8). Tütsülenmiş et ya da balık, turşu ve şili biberleri gibi yiyecekler bazı toplumlarda riskin artmasına neden olmaktadır. (1,2). Benzopiren tütsülenmiş gıdalarda tespit edilen güçlü bir karsinojendir (1,7).

Alkol, tütün ve nitrozaminler ile inorganik tuzlara mesleki maruziyet birkaç toplumda çalışılmış ancak tutarlı sonuçlar elde edilememiştir (1,2).

Safra reflüsü: Safra reflüsünü artıran Billroth II operasyonundan 5-10 yıl sonra mide karsinomu riski artmaktadır (1,2).

H. pilori enfeksiyonu: Adenokarsinom epidemiyolojisindeki en önemli gelişme H. pilori enfeksiyonu ile ilişkisinin anlaşılmasıdır. Patolojik seviyede, H. pilorinin hem insanlarda hem de deney hayvanlarında adenokarsinom gelişimine yol açan mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve displazi gibi fenotipik değişiklikleri tetiklediği gösterilmiştir (1,2,11,31).

Mide kanseri gelişimi öncesinde, uzun yıllar süren prekanseröz bir durum mevcuttur ve srasıyla şu basamakları izler: Kronik gastrit, multifokal atrofi, intestinal metaplazi ve intraepitelyal neoplazi. Gastrit ve atrofi, mide asit salgısını bozar, mide pH' sı yükselir, flora değişir ve midede anaerobik bakterilerin çoğalmasına yol açar. Bu bakteriler yiyeceklerdeki nitratı nitrite çeviren, amin, amidler ve üreazla reaksiyona girme kapasitesine sahip moleküller olan, aktif redüktazları üretir. Sonuçta karsinojenik N-nitrozo bileşikleri açığa çıkar (2).

H. pilori bir mide patojeni gibi davranır ve kanser gelişiminin önemli basamaklarında yer alır. H. pilori kronik gastritin en sık etkenidir (2,27). Asit-pepsin salgısını azaltır, mide içerisindeki askorbik asit konsantrasyonlarını düşürerek antioksidan etkisini önler. Organizma normal mide epitelini kaplayan mukus tabakası içinde bulunur. Neoplazinin kaynaklandığı intestinal metaplazi alanlarında bulunmaz. Bundan dolayı H. pilorinin karsinojenik etkileri, eriyik haldeki (solubl) bakteriyel ürünler ya da enfeksiyona karşı gelişen inflamatuvar yanıt yoluyla, dolaylı olarak açığa çıkar (2).

Aşırı hücre çoğalması: Karsinogenez için gerekli olan hücre çoğalması DNA' yı hedef alan karsinojenlerin etkisini kolaylaştırır. Spontan mutasyonlar sonrasında neoplastik dönüşüm gelişir, ancak kanser oranlarında epidemik artışlara yol açıp açmadığı tartışmalıdır. Hücre artışı enfekte olmayan mideye göre H. pilori ile enfekte olanlarda daha yüksektir. H. pilorinin mide epitelindeki mutajenik etkisini destekler şekilde enfeksiyonun tedavisi sonrası hücre artışı önemli oranda yavaşlamaktadır.

Mide epiteliyle yakın komşuluk içerisindeki H. pilorinin kuvvetli üreaz aktivitesi aracılığıyla, hücre çoğalmasını uyaran bir madde olan amonyak, bol miktarda açığa çıkmaktadır (2).

Oksidatif stres: Gastrit, oksidan ve nitrik oksiti (NO) de içeren reaktif nitrojen intermediyerlerinin artmış yapımı ile ilişkilidir. Gastritte, NO sentazın indüklenebilir izotipinin ekspresyonunda artış bulunur (32). Bu izotip büyük miktarlarda, sürekli NO üretimine yol açar. NO mide boşluğunda enzimatik olmayan kaynaklardan da elde edilebilmektedir. Nitritin NO'ya asidifikasyonu reaktif nitrojen türlerini açığa çıkarır. Nitrozo bileşiklerinin mide karsinojenleri olduğu bilinmektedir (1,2,11).

Antioksidan etkilerin engellenmesi: Bir antioksidan olan askorbik asit mide boşluğundan kana bilinmeyen mekanizmalarla aktif olarak taşınmaktadır. Antikarsinojenik rolü, oksidatif DNA hasarının önlenmesi şeklindedir. H. pilori ile enfekte bireyler, enfekte olmayanlara kıyasla mide içerisinde daha düşük askorbik asit düzeyine sahiptir. H. pilori tedavisini takiben, mide içindeki askorbik asit konsantrasyonları enfekte olmayan bireylere benzer düzeylere yükselir (33).

DNA hasarı: Serbest radikaller, oksidanlar ve reaktif nitrojen türevlerinin hepsi DNA hasarına yol açar. Bunlar genellikle nokta mutasyonları oluşturur (2).

NO, DNA onarım proteini olan Fpg'nin aktivitesini etkileyerek DNA onarımını bozar. Bundan dolayı NO sadece DNA hasarına yol açmakla kalmaz aynı zamanda genetik mutasyonların oluşmasını önleyen onarım mekanizmalarını da bozar (2).

Bazı mide adenokarsinomu olguları EBV ile ilişkilidir; Japonya ve Avrupa'da sıklığı % 6-7, ABD'de % 16'dır. EBV erkeklerde daha sıktır. Tümörlerde lenfoepitelyoma benzeri bir görünüm kuraldır. Bu durumun bcl-2 ekspresyonu ve p53 birikiminden bağımsız, erken bir bulgu olduğu düşünülmektedir (11).

Mide kanserinin etyopatogenezinde yer aldığı düşünülen diğer faktörler; mide polipleri, Menetrier hastalığı, midenin peptik ülseri ve cerrahi sonrası kalan mide güdüğüdür (1,11,27).

3.2.2.4. Yerleşim

Mide kanserinin en sık yerleştiği bölge, midenin distal kısmını oluşturan antrum ve pilor bölgeleridir (1,2). Mide korpusundaki karsinomlar tipik olarak büyük ya da küçük kurvatur boyunca yerleşirler (2).

3.2.2.5. Klinik özellikler

Semptom ve bulgular: Erken mide kanseri sıklıkla herhangi bir semptomla neden olmaz (1,2). Bununla birlikte hastaların % 50 kadarında dispepsi gibi sindirim sistemi yakınmaları ortaya çıkabilir. İlerlemiş karsinomda devamlı ve yemek yemekle geçmeyen karın ağrısı mevcuttur. Ülsere tümörler, kanama ve hematemeze neden olabilirler. Mide çıkışında tıkanmaya yol açan tümörlerde kusma görülebilir. İştahsızlık ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar hastalığın yayıldığını düşündürür (2,11).

Erken semptomların olmaması mide kanseri tanısının gecikmesine neden olur. Bu yüzden mide tümörlü hastaların % 80-90'ı ileri evrede tespit edilirler. Mide kanserinin sık görüldüğü Japonya'da erişkin bireylerde kitle taraması teşvik edilmektedir. Mide malignitelerinin yaklaşık % 80'i bu tür tarama programlarıyla erken mide kanseri şeklinde tespit edilmektedir (2).

Bazen mide karsinomunun ilk bulgusu nodal, hepatik veya pulmoner bir metastazın belirlenmesi şeklindedir. Sol supraklavikuler bölgedeki tek nodal metastaz bazen Trousseau belirtisi ya da Virchow nodülü olarak isimlendirilir (11,27).

Görüntüleme ve endoskopi: Endoskopi mide kanseri için en duyarlı ve özgül tanısal test olarak bilinmektedir. Yüksek rezolüsyon endoskopiyle, erken mide kanserini düşündüren mukozal yüzeydeki hafif yapısal ve renk değişikliklerinin tespiti mümkündür. Buna rağmen erken mide karsinomu tanısı çok azdır (34). Mide duvarının infiltrasyonu (linitis plastica) endoskopik olarak görülemeyebilir. Mide duvarının esnekliğinde azalma olursa bu lezyondan kuşkululanabilir. Tanı için birden fazla, büyük biyopsilere gereksinim duyulabilir. Endoskopik ultrasonografi ile tümörün invazyon derinliği evrelendirilir (2).

Tespit edilmiş mide kanserlerinde, genellikle radyoloji gerekmez ancak bazı olgularda, endoskopik bulguları tamamlayabilir. Tedavi kararı öncesinde tümörün evrelendirilmesi amacıyla KC metastazı ve uzak lenf düğümlerinin tespiti için perkutanöz ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi kullanılır. Laparoskopik evrelendirme, asit yokluğunda peritoneal ekimin ekarte edilebilmesinde tek yoldur (2).

3.2.2.6. Morfolojik Özellikler

Makroskopi: Displazi, düz/yassı bir lezyon ya da polipoid büyüme şeklinde olabilir. Erken mide karsinomunun makroskopik tipinin belirlenmesinde kullanılan

kriterler endoskopidekilere benzerdir. İlerlemiş karsinomun makroskopik görünümü Borrmann sınıflamasının temelini oluşturur (2).

Ülsere tip II ve III sıktır. Diffüz (infiltratif) tümörler (tip IV) mukoza ve submukozada yüzeysel olarak yayılır ve yüzeysel ülserasyon olsun olmasın yassı, plak benzeri lezyonlar oluşturur. Yoğun infiltrasyonla birlikte, linitis plastica ya da “matara mide” ortaya çıkar. Müsinöz adenokarsinomlar parlak bir kesit yüzeyine ve jelatinöz görünümüne sahiptirler (2).

Mikroskopi: Mikroskopik olarak, hemen tüm mide karsinomları adenokarsinom tipindedir ve şu dört esas hücre tipinin bir veya birkaçından oluşurlar: foveolar hücreler, mukopeptik hücreler, intestinal kolumnar hücreler ve goblet hücreleri. Lauren tarafından tanımlandığı şekliyle intestinal (% 53) ve diffüz (% 33) olmak üzere 2 esas kategori bulunur, geriye kalanlar heterojen bir kompozisyon oluşturur (11,27).

Ming, Carniera ve Goseki gibi birkaç sınıflama sistemi önerilmiştir ancak bunlardan en sık kullanılanları DSÖ ve Lauren’ dir (1,2,11).

Mide karsinomları için önerilmiş olan en önemli sınıflandırmalar tablo 2’de listelendirilmiştir (11).

Tablo 2: Mide karsinomu sınıflandırmaları.

Lauren, 1965	Dünya Sağlık Örgütü, 2000
İntestinal	Adenokarsinom İntestinal tip Diffüz tip
Diffüz	Tübüler adenokarsinom Papiller adenokarsinom Müsinöz adenokarsinom Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom Adenoskuamöz karsinom Skvamöz hücreli karsinom Küçük hücreli karsinom İndiferansiye karsinom Diğerleri

DSÖ sınıflaması: Histolojik farklılıklarına karşın, genellikle 4 paternden biri hakimdir. Tanı baskın olan histolojik paterne dayalıdır.

3.2.2.6.1. Tübüler adenokarsinomlar

Bu tümörler değişik büyüklüklerde, genişlemiş ya da yarık benzeri ve dallanan tübül yapıları içerir. Tümör hücreleri kolumnar, kuboidaldir ya da lümen içerisindeki mûsin etkisiyle yassılaştırmıştır. Sitolojik atipinin derecesi düşükten yükseğe kadar değişir (35). Desmoplazinin derecesi değişir ve dikkat çekici olabilir (2).

3.2.2.6.2. Papiller adenokarsinomlar

Bu tümörler fibrovasküler bağ dokusu etrafında silindirik ya da küboidal hücrelerle döşeli, parmaklı çıkıntılardan oluşan iyi diferansiye karsinomlardır. Hücrelerde polarite kaybı yoktur. İnvazyon gösteren tümörün kenarı genellikle çevre yapılarından keskin sınırlarla ayrılır. Akut ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu bulunabilir (2).

3.2.2.6.3. Müsinöz adenokarsinomlar

Bu tümörler % 50'den fazla ekstraselüler mûsin gölcükleri içerir. İki temel büyüme paterni vardır: 1. Müsin salgılayan kolumnar epitelle döşeli bez yapıları, interstisyel mûsin ile bir arada bulunur. 2. Kordonlar ya da düzensiz hücre kümeleri mûsin gölcükleri içerisinde yüzerler.

Az sayıda hücre içeren müsinöz adenokarsinomların derecelendirilmesi doğru değildir (2).

3.2.2.6.4. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar

Tümörün % 50'den fazlası intrasitoplazmik mûsin içeren, tek ya da küçük gruplar halinde malign hücrelerden oluşur. Hücreler lamina propriada dağınık halde bulunurlar Taşlı yüzük hücreli tümörler dantel benzeri ya da ince trabeküler, glandüler paternler oluştur (2).

Taşlı yüzük hücreli karsinomlar infiltratifirler. Müsin boyaları (PAS, musikarmin ya da Alcian blue gibi özel boyalar) veya İHK, stroma içerisinde seyrek halde dağılmış tümör hücrelerinin tespitinde yardımcı olur (2).

Lauren sınıflaması: Lezyonlar iki temel tipte sınıflanır; intestinal ya da diffüz tip. Yaklaşık olarak eşit miktarlarda intestinal ve diffüz komponentleri içeren tümörler mikst karsinomlar olarak isimlendirilirler (2,11,27).

3.2.2.6.5. İntestinal karsinomlar

Tipik olarak intestinal metaplazi zemininden gelişirler (2,11). Bu tümörler iyi diferansiyeden orta derecede diferansiye tümörlere kadar değişen bez yapıları oluştururlar. Bazen sınıra yakın olarak az diferansiye alanlara rastlanır (2).

3.2.2.6.6. Diffüz karsinomlar

Az sayıda ya da hiç bez yapısı olmaksızın mide duvarını yaygın olarak tutan zayıf koheziv hücrelerden oluşurlar. Bu hücreler genellikle küçük ve yuvarlaktır; ya tek hücreler ya da dantelimsi bez benzeri ve retiküler yapılar şeklinde düzensiz kümeler oluştururlar. Bu tümörler DSÖ sınıflamasındaki taşlı yüzük hücreli tümörlere benzerler. Diffüz karsinomlarda mitoz sayısı intestinal tümörlere oranla daha azdır. Az miktarda interstisyel mûsin bulunabilir. Diffüz karsinomlarda desmoplazi daha belirgin, eşlik eden inflamasyon ise daha azdır (2).

3.2.2.6.7. Ender varyantlar

Adenoskuamöz karsinom: Bu tümör adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomun birleşiminden oluşur. İki komponent arasında geçişler bulunur. Bu iki komponent arasında farklı bir sınırdaki yer alan tümör collision (çarpışma) tümör olarak karşımıza çıkar. Benign görünümlü skuamöz metaplazi odakları içeren tümörler, skuamöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinomlar olarak adlandırılırlar (adenoakantom) (2).

Skuamöz hücreli karsinom: Saf skuamöz hücreli karsinom midede ender gelişir. Vücudun herhangi bir bölgesinden gelişen skuamöz hücreli karsinoma benzer (2).

İndiferansiye karsinom: Bu tümörler epitelyal fenotip dışında hiçbir diferansiyasyon özelliği göstermezler (2).

Diğer nadir tümörler: Mikst adenokarsinom-karsinoid (mikst ekzokrin-endokrin karsinom), küçük hücreli karsinom, parietal hücre karsinomu, koryokarsinom, endodermal sinüs tümörü, embriyonal karsinom, paneth hücresinden zengin adenokarsinom ve hepatoid adenokarsinomlardır (2,11,27).

3.2.2.7. Histokimyasal, İmmünohistokimyasal ve Elektron Mikroskopik Özellikler

Çoğu mide adenokarsinomlarının salgı ürünü (özellikle intestinal tipte) asit özellikte bir mukoid maddedir. Mayer's musikarmin, Alcian blue veya kolloid demir boya ile kolaylıkla saptanır ve intestinal tip mûsinlerle aynı özelliklere sahiptir. Bu

müsinlerin siyalidasyonu çok değişkendir ve histokimyasal ya da immünohistokimyasal olarak belirlenebilir. Diffüz tip karsinomda salgılanan müsin ve taşlı yüzük hücrelerin sitoplazmalarında bulunan müsin asidik ya da nötral tiptir, nötral tip olguların bazılarında çoğunluktadır (11).

İHK'sal düzeyde, eksprese edilen esas müsin tipleri intestinal tip için MUC1, diffüz tip için MUC5AC ve müsinöz tip için MUC2'dir. Müsinin tipi ve tümörün yerleşim yeri arasında da ilginç bir ilişki vardır; MUC2 kardial karsinomlarında daha yüksek oranda eksprese edilirken MUC5AC antrumdaki karsinomlarda yaygındır (11,27).

Diğer immün belirteçler açısından bakıldığında, mide adenokarsinomu hücrelerinin keratin, epitelyal membran antijen ve CEA ile etkileşimi kuraldır. Varolan keratinler genellikle basit epitel tipidir (düşük moleküler ağırlık), ancak bazen CK13 ve 16 gibi normal yassı epitelde görülen keratinler de saptanır. Mide karsinomunda CK7/CK20 ekspresyon paternleri oldukça değişkendir, yaklaşık olarak olguların % 70'inde CK7+, % 20'sinde CK20+'dır. Bazı olgularda (özellikle diffüz tipte) keratin ve vimentinin birlikte ekspresyonu söz konusudur (11).

Spesifik gastrik diferansiyasyonu işaret eden belirteçler pepsinojen I, pepsinojen II ve kimozen gibi gastrik proteazları içerir (11).

MI (bir müsin antijeni) ve katepsin D ve E ile immünoreaktivite olguların çoğunda foveolar hücreler yönünde diferansiyasyonu ortaya koyar (11).

Mide karsinomlarının yaklaşık 1/3'ünde saptanan lizozim reaktivitesi Paneth hücre diferansiyasyonunun başarısız bir ekspresyonu olabilir. Özellikle ileri evre tümörlerde alfa1-antitripsin, alfa1-antikimotripsin ve alfa2-makroglobulin ile İHK'sal pozitiflik de sıktır. Olguların yaklaşık % 10-50'sinde, az sayıda tümör hücresinde HCG ile reaktivite bulunur, bu tümörlerin mikroskopik görünümü genellikle diğerlerinden farklı değildir ve bundan dolayı tek başına veya adenokarsinomla ilişkili olarak, bu fenomenin ender bir antite olan mide koryokarsinomu şeklinde değerlendirilmemesi gerekir (11).

Mide karsinomu hücrelerinde İHK'sal olarak belirlenebilen diğer belirteçler; pankreatik sekretuar tripsin inhibitör (PSTI), laktoferrin, hormon reseptörleri, hormon reseptör ilişkili proteinler p52 ve ERD5, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve EGF reseptörü (tümör büyümesinde otokrin bir mekanizmanın varlığını düşündürür), immünglobulin ve sekretuar komponent, villin (firçamsı kenar mikrovilluslarının aksiyal mikrofilament bantlarıyla ilişkili bir hücre iskelet proteini), alfa-katenin

(özelleşmiş hücre bileşkelerinin bir astar proteini), süperoksit dismutaz ve aromataz enzimleri, CDw75 antijeni (müsinin siyalize bir karbonhidrat komponenti), CD44 (bir hücre adezyon molekülü), plasental alkalen fosfataz, HLA-DR antijeni (özellikle intestinal tip karsinomda), ve PTH-ilişkili protein (özellikle primer lezyon veya metastazlarda heterotopik ossifikasyon görülen olgularda). Laminin ve tip 4 kollajen gibi bazal membran komponentleri daha çok intestinal tip karsinomlar tarafından eksprese edilir (11).

AgNOR değerleri displaziye göre adenokarsinomda daha yüksektir ancak değerlerde çok fazla çakışma söz konusudur (11).

3.2.2.8. Tümör yayılımı ve evreleme

Mide karsinomları doğrudan yayılım, metastaz veya peritoneal ekim yoluyla yayılır. Tümörün doğrudan yayılımıyla komşu organlar tutulur. Duodenuma yayılan tümörler diffüz tiptir ve bu lezyonlarda serozal, lenfatik, vasküler invazyon ve lenf düğümü metastazı sıktır (2,27).

İntestinal tip karsinomlar KC'e kan yoluyla metastaz yaparken diffüz karsinomlar peritoneal yüzeye metastaz eğilimindedir. Transperitoneal ya da hematojen yayılım sonucu bilateral yaygın over tutulumu meydana gelir (Krukenberg tümörü) (2,27).

Patolojik evrelemenin yeterliliği ayıklanan bölgesel lenf düğümü sayısı ve bu lenf düğümlerinin yerleşimiyle orantılıdır. Sadece tümöre yakın lenf düğümleri değerlendirilirse kanserlerin çoğu yanlış tasnif edilir (2).

Tablo 3: Mide tümörlerinin TNM sınıflandırması (2).

T-Primer Tümör	N-Bölgesel lenf düğümleri	M-Uzak metastaz
TX-Primer tümör değerlendirilemiyor	NX-Bölgesel lenf lüğümleri değerlendirilemiyor	MX-Uzak metastaz değerlendirilemiyor
T0-Primer tümöre ait kanıt yok	N0-Bölgesel lenf düğümü metastazı yok	M0-Uzak metastaz yok
Tis-Karsinoma in situ:lamina propriaya invazyon olmaksızın intraepitelyal tümör varlığı	N1-1 ila 6 bölgesel lenf düğümünde metastaz	M1-Uzak metastaz varlığı
T1-Lamina propria ya da submukozada tümör invazyonu	N2-7 ila 15 bölgesel lenf düğümünde metastaz	
T2-Muskularis propria ya da subseroza da tümör invazyonu	N3-15' den fazla bölgesel lenf düğümünde metastaz	
T3-Tümör seroza (visseral periton) içerisine girmiş ancak komşu yapılarda invazyon yok		
T4-Komşu yapılarda tümör invazyonu		

	Primer Tümör	Lenf Düğümü	Metastaz
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Evre 3B	T3	N2	M0
Evre 4	T4	N2	M0
	T1, T2, T3	N1, N2, N3	M0
	herhangi bir T	herhangi bir N	M1

3.2.2.9. Tedavi

Gastrik karsinomun standart tedavisi gastrektomidir, cerrahinin boyutu büyük oranda tümör boyutu ve geriye kalan mukozanın durumuna bağlıdır. En sık uygulanan operasyonlar subtotal gastrektomi, radikal subtotal gastrektomi ve total gastrektomidir. Splenektomi bunlara sıklıkla eşlik eder ancak yaşama oranını artırdığına dair kanıt bulunmamaktadır. Total gastrektomi sonrası operasyona bağlı mortalite düşüktür ancak morbidite yüksek olarak devam eder. Bu operasyon en sık kardial ya da küçük kurvaturda yerleşen karsinomlar için uygulanır. Geriye kalanların büyük kısmında, ara sıra gastrik güdükte tümör nüksüne rağmen daha düşük morbidite nedeniyle en popüler uygulama subtotal rezeksiyondur. Gastrik karsinomun radyasyon tedavisine yanıtı çok azdır, aynı zamanda kemoterapiye nispeten hiç cevap vermez (11).

3.2.2.10. Prognoz ve Prognostik Faktörler

Mide karsinomunun prognozu genellikle oldukça kötüdür (11,25,27). Tüm hastalar için kabul edilen yaşam oranı % 4 ile % 13 arasındadır. Japonya ve İngiltere gibi ülkelerde oran çok daha iyidir. Fukuoka, Japonya’da 10.000 olgunun yer aldığı bir seride, 5 yıllık yaşam oranları ileri evre karsinom için % 46, “erken” karsinom için % 89’dur. Bu çarpıcı örneklerin olası açıklaması süperfisyel karsinomların daha sık olması, spesmenlerin çok daha titiz patolojik incelemesi, genişletilmiş lenf düğümü

disseksiyon performansı ve tümörlerin büyüme paternindeki intrinsik farklılıklar şeklindedir. Şiddetli displazi ve karsinom arasındaki ayırıcı tanıda Japon ve batılı otörler tarafından farklı kriterlerin kullanılması da bunların arasında sayılabilir (11).

Mide karsinomunun prognozu aşağıdaki pek çok faktörle ilişkilidir:

1. Hastanın yaşı: Gençlerdeki mide karsinomları genel olarak kötü prognozludur. Bu durum tanının gecikmesi ve diffüz olguların oranının bu yaş grubunda yüksek olmasına bağlıdır.
2. Tümörün evresi: Diğer çoğu tümörde olduğu gibi bu parametre en önemli olandır. İçerdiği özelliklerden biri invazyon derinliğidir. Bununla birlikte invazyon derinliği, lenf düğümlerinin durumundan bağımsız olarak yaşam süresi ile yakından ilişkilidir. Bu özellik doğrudan tümörün makroskopik görünümü ile ilgilidir. Polipoid, büyük intraluminal neoplazmlar, duvar içinde gelişen tümörlere göre çok daha az metastaz yapar. Serozal tutulum gösteren tümörlerde prognoz ile serozal invazyonun yüzey alanı arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir.
3. Midedeki yerleşim: 5 yıl yaşayan olguların % 80'inde lezyon midenin distal yarısındadır.
4. Tümör sınırları: İtme ya da genişleme tarzındaki sınırların varlığı iyi bir prognostik bulgudur. Oysa diffüz infiltrasyon düşük yaşam oranı ile ilişkilidir. Dolayısıyla Ming's sınıflamasında ekspansif büyüyen tip mide karsinomunun prognozu infiltratif tipten daha iyidir.
5. Tümör boyutu: Küçük boyutlu tümörler daha iyi prognozludur.
6. Mikroskopik tip ve derecelendirme: Lauren sınıflamasındaki intestinal tip tümörler diffüz tiplere göre nispeten daha iyi seyirli dirler (11,27). Her kategori içinde mikroskopik derecelendirme ve prognoz arasında genel olarak çok az uyum bulunmuştur. Bununla birlikte intraselüler müsin içeriği ve tübüler diferansiyasyonu birleştiren yeni bir derecelendirme sisteminin (Goseki derecelendirmesi) yaşam süresi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu düşünülmektedir.
7. İnflamatuar reaksiyon: Tümör ve normal doku arasında kalan alanda selüler bir infiltrat sıklıkla tümördeki dejeneratif değişikliklerle ilişkilidir ve iyi bir prognostik bulgudur. Bu aynı zamanda ileri evre kanserde bol miktarda S-100 protein pozitif Langerhans hücrelerinin varlığı için de iddia edilmektedir.
8. Perinöral invazyon: Perinöral invazyon gösteren tümörler negatif olgulara göre daha kötü prognoza sahiptir.

9. Cerrahi sınırlar: Eksizyon hattında tümör bulunduğunda erken dönemde nüks beklenir.
10. Bölgesel lenf düğümü tutulumu: Lenf düğümleri negatif hastaların % 50'sinden fazlasında 5 yıl boyunca sağkalım beklenebilir. Lenf düğümü tutulumu olduğunda % 10'un altına düşer. Tutulan lenf düğümü sayısı prognostik açıdan nodal evreden daha önemlidir.
11. Cerrahinin tipi: Subtotal gastrektomi daha sık uygulanır ancak en iyi sonuçlar radikal subtotal gastrektomi ile elde edilmektedir. Radikal lenfadenektomi standart lenfadenektomiye oranla daha iyi yaşam süresi sağlar.
12. DNA ploidi ve hücre proliferasyonu: Çok sayıda çalışma sonuçları flow sitometri ile DNA ploidi tayini ve çeşitli belirteçlerle (p105, PC10) hücre proliferasyon oranı tayininin mide karsinomu prognozunda güvenilir bir belirleyici olabileceğini öne sürmektedir.
13. c-erbB-2 proteini: Mide karsinomunda cerbB2 proteininin aşırı ekspresyonunun prognozla bağımsız bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur.
14. p53 proteini: İngiltere'de yapılan bir çalışmada, p53 gen ürününü aşırı eksprese eden mide karsinomları (olguların % 57'si) azalmış yaşam oranı ile ilişkilidir ancak p53 aşırı ekspresyon sıklığı tamamen aynı olan Almanya'daki bir seride bu şekilde bir ilişki bulunmamıştır.
15. Katepsinler: Katepsin D seviyelerindeki artış kötü prognozla ilişkilidir. Katepsin B ve L'nin yüksek ekspresyonu daha fazla invazyon ve metastaz yeteneğini gösterir.
16. p27Kip1 ekspresyonu: Bu siklin-bağımlı kinaz inhibitörünün düşük yaşam oranının bir göstergesi olduğu söylenmektedir.
17. Fhit: Ön çalışmalar Fhit protein kaybının bir kötü prognoz göstergesi olduğunu düşündürmektedir.
18. T antijeni: Bu kan mononükleer sistem prekürsörünün ekspresyonunun mide karsinomunda invazyon derinliği ve metastatik yayılımla uyumlu olduğu belirtilmektedir (11).

3.2.2.11. Erken Mide Karsinomu

Erken mide karsinomu lenf düğümlerinin durumuna bakılmaksızın mukoza ya da mukoza ve submukozaya sınırlı bir karsinomdur (1,2,11). Bu kavram lezyonun boyutu veya süresiyle değil derinliğiyle ilişkilidir. Bu antite için kullanılan diğer terimler yüzeysel, yüzeysel yayılan ve mikroinvaziv kanserdir. Bunlar ayrıca çok küçük

(<5mm) ve küçük (6-10mm) olmak üzere boyutlarına göre alt gruplara ayrılmaktadır. Mukozaya sınırlı ise intramukozal karsinom olarak bilinir ve şiddetli displazi-karsinoma insitudan ayrılması gerekir (11).

Çoğu erken karsinom olguları intestinal tiptedir ancak diffüz karsinom (hemen tümüyle taşlı yüzük hücrelerinden oluşan) ve müsinöz karsinomun erken formları da bulunabilir. Mikroskopik diferansiyasyon derecesi büyük oranda değişkenlik gösterir. Daha iyi diferansiye tipler daha vaskülarizedir ve kötü diferansiye tümörlere oranla H. pilori ile ilişkisi daha fazladır. Karsinomun zemininde bulunan derin mukozal komponentte sıklıkla bezlerde kistik dilatasyon görülür (11).

Stromal reaksiyonlar: Mide karsinomuna yanıt olarak oluşan 4 genel stromal reaksiyon vardır; belirgin desmoplazi, lenfositik infiltrasyon, stromal eozinofili ve granülomatöz reaksiyon. Granülomatöz reaksiyon tek ya da birleşen, küçük sarkoid benzeri granülomların varlığıyla karakterizedir ve mononükleer hücre infiltrasyonu eşlik eder. Lenfoid yanıt daha uzun yaşam süresiyle ilişkilidir (2).

Prekürsör lezyonlar: Kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi, intestinal tip adenokarsinom öncesinde ve/veya beraberinde bulunur. H. pilori ilişkili gastrit en sık öncül lezyondur. Otoimmün gastrit de artmış karsinom riskiyle ilişkilidir. Gastrit devam ederse, intestinal metaplaziyi takiben gastrik atrofi meydana gelir. Özellikle intestinal tip kanserler olmak üzere neoplazi şeklinde sonuçlanabilen bir seri değişiklik ortaya çıkar. Aksine diffüz mide kanserleri, midede intestinal metaplazili atrofik gastrit olmaksızın gelişir (2).

Lenf düğümü metastazı intramukozal tümörlerin yaklaşık % 5'inde, submukozaya invazyon gösteren tümörlerin % 10-20'sinde görülür (11).

Rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranı % 80-95 arasındadır ve lenf düğümü metastazı varlığında bile belirgin derecede yüksek kalmaya devam eder. Lokal nüks çok düşük olup lenf damarı invazyonu, ülserasyon ve tümör boyutu ile ilişkilidir. Kas tabakasına fokal invazyon gösteren erken mide karsinomlarının prognozu, gerçek süperfisyel tümörler ile invaziv tümörler arasında yer alır. Gastrektomi ile tedavi edilmeyen olgular ileri evre karsinoma ilerler (11).

3.2.3. Midenin Endokrin Tümörleri

Midenin endokrin tümörlerinin çoğu iyi diferansiye tümörlerdir. Korpus ya da fundustaki oksintik mukozadan kaynaklanan, fonksiyon göstermeyen, enterokromaffin benzeri (enterochromaffin-like; ECL) hücre karsinoidleridir (1,2).

Üç tip tanımlanmıştır: Tip I, otoimmün kronik atrofik gastritle ilişkilidir. Tip II, multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) ve Zollinger-Ellison sendromu (ZES) ile ilişkilidir. Tip III ise otoimmün kronik atrofik gastrit veya hipergastrinemiyle ilişkisiz olan sporadik tiptir (2,11,27).

Epidemiyoloji: Midenin endokrin tümörleri tüm sindirim sistemi karsinoidlerinin % 11-41'ini oluştururlar (2,27).

Yaş ve cinsiyete göre dağılım:

Tip I ECL hücre karsinoidleri midenin endokrin tümörlerinin % 74'ünü oluşturur ve kadınlarda sık görülür. Ortalama görülme yaşı, 63'tür.

Tip II ECL hücre karsinoidleri midenin tüm endokrin tümörlerinin % 6'sını oluşturur. Her iki cinsiyette eşit oranda görülür. Ortalama görülme yaşı, 50'dir.

Tip III ECL hücre karsinoidleri ise midenin tüm endokrin tümörlerinin % 13'ünü oluşturur ve erkeklerde sık görülür.

Küçük hücreli karsinom (kötü diferansiye endokrin karsinom), midenin endokrin tümörlerinin % 6'sını oluşturur ve erkeklerde siktir. Erkek/kadın oranı, 2/1'dir. Ortalama görülme yaşı, 63'tür.

Gastrin hücre tümörleri daha enderdir ve midenin tüm endokrin tümörlerinin % 1'ini oluşturur (2).

Etyoloji: Gastrin insanlarda ve deneysel olarak hayvanlarda ECL hücrelerine yönelik uyarıcı etki gösterir. Aklorhidri sonucu artan antral G hücreleri ya da gastrinomaya bağlı düzensiz hormon salınımı nedeniyle oluşan hipergastrinematik durumlar sıklıkla ECL hücre hiperplazisiyle ilişkilidir (2,27).

Otoimmün kronik atrofik gastrit, oksintik mukozanın parietal hücrelerine karşı oluşan antikolar nedeniyle ortaya çıkar (2,27).

Zollinger-Ellison sendromu (ZES), özellikle ince barsak ve pankreas yerleşimli gastrin üreten neoplazmların yol açtığı hipergastrinemi tablosudur.

MEN-I kalıtsal tümör sendromu, gastrinomaların da içinde yer aldığı farklı endokrin neoplazmlardan oluşur. ZES' in eşlik ettiği MEN-I hastalarında ECL hücre lezyonları genellikle displastik veya belirgin karsinoid özelliktedir (2).

Yerleşim: G hücreli tümörler antropilrik bölgede yerleşirken Tip I, II ve III ECL hücreli karsinoidler tümüyle fundus ve korpus mukozasında yerleşirler (2).

Klinik: ECL hücre karsinoidlerinin her üç tipi de iyi diferansiyedir.

Tip I ECL hücre karsinoidleri fundus ve korpus mukozasını tutan otoimmün kronik atrofik gastritle ilişkilidir (2,11). Hipergastrinemi veya antral G hücre

hiperplazisi otoimmün kronik atrofik gastritli olguların tümünde görülür. Karsinoid hastalarında ECL hücre hiperplazisi değişmeyen bir özelliktir ve displastik değişiklikler de sıktır. Bu tip karsinoidler karakteristik olarak küçük (çoğu 1 cm' nin altında), multipl ve multisentriktir (2).

Tip II ECL hücre karsinoidlerinde; hipertrofik, hipersekretuar gastropati ve dolaşımdaki yüksek gastrin düzeyleri kritik tanısal bulgudur. Tümünde tümör çevresindeki mukozada ECL hücre hiperplazisi ve/veya displazisi önemli bir bulgudur. Bu tip karsinoidler de genellikle birden fazla ve çoğu 1,5 cm'den küçüktür.

Tip III ECL hücre karsinoidleri hipergastrinemi veya otoimmün kronik atrofik gastritle ilişkili değildir. Genellikle tektir ve gastrit dışında anlamlı patolojik lezyon veya ECL hücre hiperplazisi içermeyen mide mukozasından kaynaklanırlar. Bu tip karsinoidler fonksiyon göstermediğinden endokrin semptomlar ortaya çıkmaz. Bununla birlikte kitle oluşturlar ve mide kanaması, tıkanması ya da metastaza yol açabilirler (2,27).

ECL hücreli olmayan mide karsinoidleri, ender tümörlerdir ve duodenal bir gastrinomaya bağlı oluşan ZES' le veya yüksek ACTH salınımına bağlı Cushing sendromu ile ortaya çıkarlar (2).

Makroskopi:

Tip I ECL hücre karsinoidleri genellikle mukoza veya submukozada iyi sınırlı polip ya da nodül görünümündedir. Bu lezyonların % 77'si 1 cm'den, % 97'si 1,5 cm'den küçüktür. Az bir kısmında muskularis propria tutulumu vardır (2).

Tip II ECL hücre karsinoidleri, mide duvarında kalınlaşmaya yol açar. % 75'i 1,5 cm' den küçük ancak Tip I' deki tümörlerden büyüktür (2).

Tip III ECL hücre karsinoidleri, genellikle tek ve % 33 olguda 2 cm'den büyüktür. Çoğunda muskularis propria veya seroza tutulumu vardır (2).

Histopatoloji:

Karsinoid tümör morfolojik olarak tüm endokrin sistemin iyi diferansiye bir neoplazmi şeklinde tanımlanır (2,11).

ECL hücre karsinoidleri: Tip I ve II ECL hücre karsinoidlerinin çoğu mikroböler-trabeküler yapıda küçük kümelerden oluşur. Hücreler eozinofilik sitoplazmalı, nükleolü belirsiz uniform nükleusludur. Mitoz yoktur ve damar invazyonu enderdir. Bu özelliklere sahip tümörler genellikle mukoza ve submukozaya sınırlı ve iyi huyludurlar. Tip III ECL hücre karsinoidleri genellikle daha saldırgandır (2,11). Bu tümörler histopatolojik olarak yuvarlak, iğsi ve

poligonal hücrelerden oluşan düzensiz ve büyük trabeküller, solid adalar yaparlar. Hücreler küçük nükleollü, düzensiz kromatin yapısına sahip, daha küçük hiperkromatik nükleusludur. Mitoz sayısı oldukça fazladır ve atipik mitozlara rastlanır. Lenfatik ve kan damarı invazyonu görülebilir. Nekroz enderdir.

Serotonin üreten enterokromaffin hücreli tümör, midede ender görülür. Sıkı paketlenmiş, küçük tümör hücrelerinden oluşan, genellikle çevrede palizat dizilim gösteren yuvarlak adalar şeklindedir.

Gastrin hücreli tümörler, çoğu iyi diferansiye ve küçük mukozal-submukozal nodüllerden oluşurlar. Uniform, dar sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu ince trabeküler yapı veya solid adalar bulunur.

Küçük hücreli karsinom (kötü diferansiye endokrin neoplazm), akciğerin küçük hücreli karsinomuna eşdeğerdir. Saldırgan davranışlı ve kötü huyludur.

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, trabeküller, rozet yapıları ve solid adalardan oluşur. Küçük hücreli karsinomun aksine hücreler daha geniş sitoplazmalı, veziküler nükleuslu ve belirgin nükleollüdür.

Mikst ekzokrin-endokrin karsinomlar, % 30'dan fazlası neoplastik endokrin hücrelerden oluşan midede ender görülen tümörlerdir (2).

3.2.4. Mide Lenfomaları

Primer mide lenfomaları mideden ve mideye komşu lenf düğümlerinden kaynaklanan lenfomalar olarak tanımlanır. Asıl kitle midede yer alıyorsa, bu bölgedeki lenfoma primer kabul edilir (2,27). Mide lenfomalarının büyük çoğunluğu yüksek dereceli B hücreli lenfomalardır. Bunların bazıları mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun (MALT) düşük dereceli lenfomalarının ilerlemesiyle gelişirler. Düşük dereceli lezyonlar hemen tümüyle B hücreli MALT lenfomalardır (1,2,11).

Epidemiyoloji:

Tüm non-Hodgkin lenfomaların (NHL) yaklaşık % 40'ı lenf düğümü dışındaki bölgelerden gelişir. Lenf düğümü dışında en sık görüldüğü yer, sindirim sistemidir. Lenfoma tüm mide malignitelerinin % 10 kadarını oluşturur (2,27).

Yaş ve cinsiyete göre dağılım: Her iki cinsiyette eşit oranda görülür. Her yaşta görülebilmesine karşın hastaların büyük çoğunluğu 50 yaşın üzerindedir (2,27).

Etyoloji:

H. pilori enfeksiyonu: Çalışmalarda düşük dereceli MALT lenfomaların H. pilori ile ilişkisinin % 62-77 arasında olduğu öne sürülmektedir. Düşük dereceli bir

komponent içeren yüksek dereceli lenfomalarda % 52-71 ve saf yüksek dereceli lenfomalarda % 25-38 H. pilori daha az sıklıkta görülür.

Mukoza ve submukozaya sınırlı olgularda organizmanın % 90 oranında bulunduğu gösterilmiştir. Derin submukoza tutulumunda bu oran % 76'ya düşmektedir. Submukozanın ötesine yayılan olguların sadece % 48'inde H. pilori bulunmaktadır.

İmmünsüpresyon: Hem konjenital hem de kazanılmış immün yetmezliği olan hastalarda lenfomalar mideden gelişebilir veya mideyi tutabilir. HIV'le enfekte hastalarda gelişen sindirim sistemi NHL'larının % 23 kadarı midede ortaya çıkar ve bunların büyük çoğunluğu B hücreli ya da Burkitt/Burkitt benzeri lenfomalardır (2).

Klinik özellikler:

Semptom ve bulgular: Düşük dereceli lenfomalı hastalarda sıklıkla uzun süredir devam eden dispepsi, bulantı ve kusma gibi nonspesifik bulgular mevcuttur. Yüksek dereceli lezyonlar epigastriumda ele gelen kitle ile ortaya çıkabilir ve kilo kaybı gibi şiddetli semptomlara yol açabilir.

Görüntüleme: Spiral BT ile düşük dereceli MALT lenfomaların % 81 kadarına tanı konulabilmektedir. Yüksek dereceli lenfomaların radyolojik özellikleri diffüz adenokarsinomayı taklit edebilir. Endoskopik US yöntemiyle mide duvarının lenfoma tutulumu ve yaygınlığı değerlendirilir.

Endoskopi: Bazı olgularda mide katlantılarında büyüme, gastrit, erozyon ve ülser görülür. Olguların bir kısmında hiperemi gibi çok az değişiklik olabileceği gibi, mukoza tümüyle normal görünümüne sahip olabilir. Yüksek dereceli lenfomada genellikle lezyonlar daha aşık olup ülser ve kitle bulunabilir. Lenfomayı karsinomdan endoskopik olarak ayırmak imkansızdır (2).

3.2.4.1. Malt Lenfomalar

Patogenez:

Normal mide mukozasında organize lenfoid doku yoktur (2,27). Ancak dağınık halde lenfosit ve plazma hücreleri bulunur. Primer mide lenfomasının gelişiminde ilk basamak, organize lenfoid dokunun ortaya çıkmasıdır (2). Çoğu olguda bu durum H. pilori enfeksiyonu ile ilişkilidir (2,11,27). Oluşan bu lenfoid doku B lenfositler tarafından epitelin infiltrasyonunu da içerecek şekilde MALT'ın tüm özelliklerini taşır (2).

Histopatoloji:

Lenfoma, normal MALT' a benzer ve hücre morfolojisi ile immünofenotipi özellikle marjinal zon B-hücreli lenfomayı andırır. Önceden var olan lenfoid folliküllerin arasında neoplastik hücre infiltrasyonu ortaya çıkar. Lezyon ilerledikçe, neoplastik hücreler lenfoid folliküllerin yapısını bozar hatta tümüyle ortadan kaldırır. Belli belirsiz bir nodüleriteden yaygın lenfomatöz infiltrata kadar değişen tablolar ortaya çıkabilir. Neoplastik hücrelerin morfolojisi aynı olguda bile değişken olabilmektedir. Karakteristik olarak hücreler soluk sitoplazmalı, düzensiz nükleuslu, orta büyüklükte hücrelerdir. Bu hücrelerin follikül merkezinin sentrositlerine olan benzerliği nedeniyle MALT lenfomaların neoplastik komponentine "sentrosit benzeri" hücreler (CCL) terimi kullanılmaktadır. Bazı olgularda CCL hücreleri, daha çok matür küçük B lenfositleri andırır. Bazılarında ise hücreler daha geniş, soluk sitoplazmalı ve belirgin hücre sınırlarından ötürü monositoid bir görünüme sahiptirler. Plazma hücre diferansiyasyonu tipiktir ve çok belirgin olabilmektedir. Dutcher cisimcikleri görülebilir. CCL hücreleri komşu mide bezlerine yayılır ve tahrip ederler. Böylece lenfoepitelyal lezyon oluşur (2,11). Lenfoepitelyal lezyon MALT lenfoma için tipiktir ve neoplastik lenfoid hücre kümelerinin bez epiteline infiltrasyonu olarak tanımlanır. Lenfoepitelyal lezyonda bez yapısında harabiyet yanı sıra epitelyal hücrelerde artmış eozinofiliyi de içeren morfolojik değişiklikler ortaya çıkar (2,27).

Mantle cell lenfoma (MCL): Midenin MCL'si tipik olarak sindirim sisteminin multipl lenfomatöz polipozisinin bir komponentidir. Morfolojik ve immünofenotipik olarak lenf düğümlerinin MCL'larından ayırdedilemez. Dar sitoplazmalı, düzensiz nükleuslu hücrelerden oluşan diffüz ve monoton bir infiltrasyon bulunur (2,27).

Diğer düşük dereceli B hücreli lenfomalar, çok enderdir ve genellikle lenf düğümlerindeki eş değerlerinden ayırt edilemezler (2).

Diffüz büyük B hücreli lenfoma: Bu lenfomalar morfolojik olarak lenf düğümlerinde gelişen diffüz büyük B hücreli lenfomalardan ayırdedilemezler. Veziküler nükleuslu ve belirgin nükleollü büyük hücrelerle infiltrasyon sonucu midenin bez yapısı tümüyle ortadan kalkar (2).

Burkitt lenfoma: Ender görülmesine karşın klasik Burkitt lenfoma midede gelişebilmektedir. Morfolojisi herhangi bir bölgedeki Burkitt lenfoma ile aynıdır. Küçük nükleollü, yuvarlak/oval nükleuslu, dar sitoplazmalı orta büyüklükteki hücrelerin oluşturduğu diffüz tabakalar mevcuttur. Bu hücre tabakaları içerisinde

bulunan çok sayıdaki makrofajlar “yıldızlı gökyüzü” manzarasına neden olur. Mitoz siktir ve apoptotik debris boldur (2,27).

T hücreli lenfoma: Midenin primer T hücreli lenfoması enderdir (2,27). Büyük çoğunluğu HTLV-1 enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde ortaya çıkar ve olasılıkla erişkin T hücreli lösemi/lenfomanın mide tutulumunu gösterir. Bu bölgelerde T hücreli mide lenfomalarının % 7 kadarını oluşturabilmektedir. Geriye kalanların çoğu lenf düğümlerindeki periferik T hücreli lenfomaya benzer. Ancak ara sıra midede NK hücreli lenfoma da görülmektedir. Son zamanlarda midenin bazı T hücreli lenfomalarının intraepitelyal T lenfosit diferansiyasyonu özelliklerini gösterdiği belirlenmiştir (2).

Hodgkin hastalığı: Hodgkin hastalığı sindirim sistemini tutabilir ancak bu durum genellikle nodal hastalığa sekonderdir. Midenin primer Hodgkin hastalığı çok enderdir (2,11,27).

3.2.5. Midenin Mezenkimal Tümörleri

Sindirim sisteminin mezenkimal neoplazmalarının çoğu gastrointestinal stromal tümör (GIST) ya da düz kas tümörleridir. Bunlar başlıca midede yerleşirler (1,2).

3.2.5.1. Gastrointestinal Stromal Tümörler

Stromal tümörler, midenin primer nonepitelyal neoplazmalarının büyük çoğunluğunu oluştururlar (11). GIST tanımlaması leiomyom ya da schwannom olmayan tümörler için kullanılan bir terimdir. GIST terimi günümüzde, sindirim sisteminin tüm mezenkimal tümörlerinin büyük çoğunluğunu oluşturan ve gastrointestinal pacemaker hücreleri olan interstisyel Cajal hücrelerinden kaynaklanan bir grup tümör için kullanılmaktadır (11,27). Bu tümörler önceden leiomyom, selüler leiomyom, leiomyoblastom ve leiomyosarkom olarak tanımlanan mide ve barsakların mezenkimal tümörlerinin çoğunu kapsar (2,36).

GIST' ler diferansiyasyon açısından belirgin bir çeşitlilik gösterir. Bu durum yorumlanmalarında oldukça karışıklığa yol açmaktadır. Uzun yıllar boyunca, düz kas kaynaklı işçi hücrelerden oluştuğu zaman leiomyosarkom ve leiomyom olarak, epitelooid hücrelerden oluştuğu zaman benign veya malign leiomyoblastom (veya epitelooid leiomyom ve leiomyosarkom) olarak tanımlanmışlardır (2,11). Son zamanlarda yapılan İHK'sal ve ultrastrüktürel çalışmalar çok daha karmaşık bir tablo ortaya koymuştur (11).

Fenotipik özelliklerine göre 4 esas kategoriye ayrılabilirler:

1. Düz kas hücreleri yönünde diferansiyasyon gösteren tümörler: İHK' sal olarak düz kas aktin, desmin, kalponin, kaldesmon ve/veya miyozin ekspresyonu ve ultrastrüktürel olarak pinositotik veziküller, subplazmalemmal yoğun lekeler ve fokal yoğun sitoplazmik mikroflamanların varlığı söz konusudur. Bu tümörler en geniş kategoriye oluşturur. Teorik olarak, muskularis propria, muskularis mukoza ya da damarlarla ilişkili düz kas hücrelerinden gelişebilirler.

2. Nöral elemanlar yönünde belirgin diferansiyasyon gösteren tümörler: Ultrastrüktürel incelemede başlıca nöral hücre benzeri özelliklerin varlığı belirlenmiştir (2,11). Bu özellikler otonomik myenterik pleksustaki nöral hücreler ve gastrointestinal otonomik sinir tümörleri (GANT'lar), myenterik plexus tümörleri veya plexosarkom olarak tanımlanan tümörlere benzetilmiştir. Ancak bu yorumlar konusunda İHK'sal destek yetersizdir. Nöroflamanlar, kromogranin, sinaptofizin ve Hu gibi nöral/nöroendokrin belirteçler genellikle bulunmaz. Bu kategoride uygun şekilde pozitif sonuçlar veren belirteçler daha az spesifik olan nöron spesifik enolaz, Leu-7 ve S-100 proteindir. Düz kas hücre diferansiyasyon belirteçleri negatif olan bu tümörler ikinci büyük kategoriye oluşturur. Midede schwannom olarak bildirilen ender olgularla ilişkisi açık değildir. Bir grup olarak GANT'lar schwann hücre kökeninden çok nöronal kökenle uyumlu ultrastrüktürel özellikler gösterir (2,11,27).

3. Düz kas ve nöral elemanlar yönünde ikili diferansiyasyon gösteren tümörler: Bu ailenin daha az sıklıkta görülen üyesidirler (11).

4. Bir hücre tipi yönünde diferansiyasyon göstermeyen tümörler: Üçüncü gruptakiler gibi ender görülürler. İlginç şekilde bu "bağımsız" kategorideki tümörlerin büyük kısmı CD34 ile immünreaksiyon gösterir (11).

GIST'lerin büyük çoğunluğuna CD117'nin (c-kit) somatik bir mutasyonu eşlik eder. CD117 bir tirozin kinaz reseptörüdür ve normal olarak interstisyel Cajal hücreleri, mast hücreleri ve germ hücreleri tarafından eksprese edilir. Bu mutasyon tanı esnasındaki hastanın yaşı, diferansiyasyonun yönü veya sitolojik özelliklerden bağımsız olarak ortaya çıkar. İğsi hücreli tümörler de epitelooid olanlara göre daha siktir ve GIST'lerin tanısının doğrulanmasında çok kullanışlı bir araçtır. Bazı otörler CD117 pozitifliğinin GIST tanısında kesin bir gereklilik olduğunu ileri sürmektedir. Ancak CD117 negatif GIST'ler ve CD117 kuvvetli pozitif GIST olmayan mezenkimal tümörler de vardır (2,11,27).

3.2.5.1.1. Genel, Klinik ve Makroskopik Özellikler

Bazı GIST olguları Recklinghausen hastalığı bulunan hastalarda ortaya çıkar. Diğer olgular pulmoner kondroma ve ekstraadrenal paragangliomaları da içeren Carney triadı içinde gelişir. Bu tümörler karakteristik olarak çok sayıda ve epiteloïd morfolojiye sahiptir. Carney triadı dışında paraganglioma ve midedeki GIST’le karakterize ailesel bir sendrom da tanımlanmıştır (11,27).

Nöral özellikler taşıyan GIST’ler (“GANT”lar) bazen sindirim kanalı boyunca çok sayıda tümörler şeklinde bulunur (11).

Klinik olarak GIST’lerin büyük kısmı erişkinlerde ortaya çıkar ancak çocuklar ve yeni doğanlarda da tanımlanmıştır. Çocuklarda görülenler sıklıkla maligndir. Midedeki GIST’lere eşlik eden en sık semptomlar karın ağrısı ve melenadır (11).

Midedeki GIST’ler % 40 oranında korpusta, % 25 oranında antrumda yerleşirler. % 20 pilor yakınında yerleşir ancak tıkanma enderdir. Yaklaşık % 60’ı submukozaldır ve lümeneye doğru büyür. Malign tümörlerde daha sık olmak üzere zamanla santral ülserasyon gelişir ve hematemeze yol açabilir. Tümörün düzgün sınırı ve santral niş oldukça karakteristik bir radyografik görünüme sebep olur. Tümörlerin yaklaşık % 30’u subserozal, % 10’u intramuraldır. Makroskopik olarak iyi sınırlı olup kesit yüzeyi düzgün, lobüler veya helezonik görünümündedir. Tümör mideyi sararsa kardial veya pilorda kum saati belirtisi ortaya çıkabilir. Belirgin fibrohyalin alanlar bulunabilir ve bu alanlar zamanla kalsifiye olabilir (2,11).

3.2.5.1.2. Yayılım ve Metastaz

Malign GIST’ler en sık karaciğer, periton ve akciğerlere metastaz yapar. Bu metastazlar primer tümörün çıkarılmasından 30 yıl sonra bile ortaya çıkabilir (11).

3.2.5.1.3. Tedavi

GIST’lerin esas tedavisi tümörün ekzizyonudur. Yerleşim yeri ve boyutuna bağlı olarak parsiyel, subtotal veya total gastrektomi uygulanabilir. Lenf düğümü metastazı çok ender olduğu için lenf düğümü alanlarının geniş rezeksiyonu gerekmez.

Bu tümörlerin CD117 mutasyonu varlığı ve tipine bağlı olarak tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilata (STI571; Gleevac; Glivec) olan duyarlılığının keşfi tedavide belirgin bir gelişime sebep olmuştur. Solid tümörlerin medikal tedavisiyle şimdiye dek hiç elde edilemeyen görkemli sonuçlar sağlanmıştır (11).

3.3.5.4. Prognoz

Midedeki GIST'lerin leiomyosarkomlar olarak sınıflandırıldığı eski bir seride 5 yıllık yaşam oranı % 56 olarak bildirilmiştir (11).

Uzun bir süredir standart kriterler olan tümör boyutu, mitoz sayısı, hiperselülarite, nekroz, hemoraji, invazyon derinliği ve metastazın bu tümörlerde prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (2,11,27). Bunlardan mitoz sayısının daha güçlü bir prognostik faktör olduğu ispatlanmıştır. Bazı otörler bu tümörlerin risk gruplarına ayırımında tümör boyutu ve mitoz sayısını birlikte ele almayı tercih etmişlerdir. Son zamanlarda bir grup patoloğun bu yaklaşımla benimsedikleri sınıflama Tablo 4'te gösterilmiştir (11).

Tablo 4. GIST'lerin tümör boyutu ve mitoz sayısına dayanan risk kategorileri.

Risk	Boyut (cm)	Mitoz sayısı (50 BBA başına)
<i>Çok düşük</i>	<2	<5
<i>Düşük</i>	2-5	<5
<i>Orta</i>	<5	6-10
	5-10	<5
<i>Yüksek</i>	>5	>5
	>10	herhangi
	herhangi	>10

Mitoz sayısı ile PCNA indeksi arasında ve PCNA veya Ki-67 (MIB-1) indeksi ile prognoz arasında iyi bir uyum vardır (11).

Tümör yerleşimi ve malignleşme arasında istatistiksel bir ilişki bulunmaktadır. Midedeki tümörler iyi seyirliken barsakta yerleşenlerde bunun tam tersi söz konusudur (11).

Epiteloid hücrelerden oluşan tümörler için saldırgan davranışı işaret eden özellikler; proksimal ön duvar yerleşimi, tümör hücrelerinin küçük boyutlu olması, alveolar yapı ve retikülin liflerinin az olmasıdır (11).

Malignleşme ve diferansiyasyon tipi arasında da bir ilişkinin bulunduğu düşünülmektedir. Nöral tip diferansiyasyon gösteren tümörler, ikili düz kas ve nöral diferansiyasyon gösteren ve örneğin sadece vimentin pozitif tümörler saldırgan davranışlıdır. CD44 ekspresyonunun kaybı da kötü klinik gidişle ilişkilidir (11).

Flow sitometri ile belirlenen DNA ploidinin prognostik değer açısından bilgi sağlayabileceği iddia edilmiştir. Ayrıca prognoz ve aşağıdaki parametreler arasında ilişki olduğu dūřunılmektedir: Apoptoz (TUNEL tekniği ve bcl-2 boyaması ile olülen), 1p36'da heterozigosite kaybı, "sekonder" sitogenetik aberasyonların ysek düzeyi, telomeraz aktivitesi ve c-myc ekspresyonu (11).

CD117 mutasyonu tipi ve malignleşme arasında olası bir ilişki olduğu dūřunılmektedir. Ancak henüz böyle bir ilişki kanıtlanamamıştır (CD117 mutasyonunun varlığı ve tipinin belirlenmesi medikal cevabın öngörülmesi açısından önem taşır) (11).

3.2.5.2. Diğer Mezenkimal Tümörler

Gastrointestinal otonomik sinir tümörleri (GANT): GANT ya da eski adıyla pleksosarkom ultrastrüktürel olarak otonomik nöron özelliği gösteren mezenkimal tümörlerdir. Histolojik olarak, bu tümörler iğsi hücreli ve epitelooid patern gösterirler (2,11,27).

Leiomyom ve leiomyosarkom: Midenin gerçek leiomyom ve leiomyosarkomu oldukça enderdir. Leiomyomlar düşük ya da orta derecede hcreselliğe sahip, şişkin, iğsi hücrelerden oluşur. Mitoz varsa bile az saydadır. Odaksal nükleer atipi bulunabilir. Hücreler eozinofilik ve fibriler sitoplazmalıdır. Leiomyosarkomlar histolojik ve İHK'sal olarak düz kas diferansiyasyonu gösteren tümörlerdir. Genellikle yaşlı bireylerde görülür ve ysek dereceli tümörlerdir (2).

Glomus tümörü: Periferik yumuşak dokunun glomus tümörüne benzer lezyonlar, kk intramural kitleler şeklinde mide antrumunda ortaya çıkarlar. Bu lezyonlar 1-4 cm çapında olup ortalama çapları 2 cm' dir. Yaşlı bireylerde (ortalama 6. dekat) ve her iki cinsiyette eşit oranda görülmekte ve 1/3'  ülser, 1/3'  kanama ile ortaya çıkmaktadır. Geri kalanı ise asemptomatiktir. Sıklıkla hiperplastik düz kas ile çevrilidir. Tümör hücreleri kk, nükleuslar uniformdur. Mitoz yoktur (2).

Schwannom: Bu lezyonlar sindirim sisteminde ender görülür ve en sık midede yerleşirler. Başlıca yaşlı erişkinlerde ortaya çıkarlar (ortalama 58 yaş). Makroskopik ve klinik olarak GIST'lere benzerler (2,11). Schwannomlar genellikle sağlam mukozayla kaplıdır ve en çok muskularis propriayı tutarlar. Tümör apı ortalama 3 cm'dir. Histolojik olarak sindirim sistemi schwannomları iğsi hücreli paterne sahiptir ve selüler schwannoma benzer şekilde hafif nükleer palizat dizilim gösterirler. Tümör stromasında dağınık halde lenfositler bulunur. Tümör manşet tarzında lenfoid doku ile çevrilidir (2,27).

Lipom: Olgun yağ dokusundan oluşan lipomlar midede görülebilirler. Tipik olarak mide lümenine doğru çıkıntı yaparlar (2,11).

Granüler hücreli tümör: Periferik yumuşak dokudakilere benzer lezyonlar bazen midede görülebilirler. Küçük submukozal nodüller şeklinde ortaya çıkarlar (2,11). Daha nadiren intramural ya da subserozal kitleler oluştururlar. Bu lezyonlar orta yaşta görülürler. Eşlik eden mide ülseri semptomları sıktır (2).

Kaposi sarkomu: Kaposi sarkomu midede mukozal bir lezyon şeklinde ya da daha nadiren mural bir kitle şeklinde genellikle HIV pozitif hastalarda ortaya çıkar (2).

3.2.6. Midenin Sekonder Tümörleri

Mide dışındaki bir neoplazmdan kaynaklanan ya da midenin herhangi bir bölgesindeki primer tümörden farklı tümörlerdir (2).

Mideye metastaz enderdir (1,2). Bir çalışmada mideye metastaz oranı % 1,28 olarak bildirilmiştir (2).

Klinik özellikler:

Midesinde metastaz olan hastaların % 50 kadarında sindirim sistemi semptomları ortaya çıkabilir. Kanama ve karın ağrısı en sık klinik özelliklerdir. Kusma ve iştahsızlık görülebilir.

Mideye metastaz en sık olarak primer meme kanserinden gelişir. Bunu melanom ve akciğer kanseri izler. Sindirim sisteminin diğer bölgelerinde ortaya çıkan karsinomlar da mideye metastaz yapabilir. Over, testis, karaciğer, kolon ve parotis kaynaklı tümörler mideye daha az metastaz yapar.

Vücudun herhangi bir bölgesinde yer alan kanser hematogen yayılımla mideye metastaz yapabilir. Pankreas, özofagus ve safra kesesi tümörleri doğrudan ya da lenfatikler aracılığıyla mideye yayılabilirler. Overin adenokarsinomları periton ve lenfatikler yoluyla mideye metastaz yapabilmektedir (2).

Midedeki metastaz ülser, linitis plastika ya da polip şeklinde ortaya çıkar.

Midedeki metastazların histopatolojisi primer kanserine benzerdir (2).

4. LİKOPEN

Bitkisel antioksidanların iki önemli sınıfı karotenoidler ve polifenollerdir (13). Doğada 600'den fazla karotenoid bulunur, bunlardan 40 kadarı tipik bir insan diyetinde mevcuttur ve yaklaşık 20'si kan ve dokularda tespit edilmiştir (12,37). Karotenoidlerin antioksidan özellikleri reaktif oksijen türevlerini yakalama yeteneğine bağlıdır (13).

Diyet kaynaklı bir antioksidan olan likopen, son yıllarda insan sağlığına yararlı önemli bir bitkisel kimyasal olarak oldukça ilgi çekmektedir. Likopen meyve, sebze ve yeşil bitkilerde bulunan karotenoid bileşikleri ailesinin üyesidir. Bitkilerde bu bileşikler fotosentetik mekanizmanın bir parçasıdır ve sarı, turuncu ve kırmızı renkli meyve-sebzelerin renginden sorumludur. Bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentez edilirken hayvan ve insanlarda üretilmezler. A vitamininin diyetdeki önemli kaynaklarını oluştururlar ve aynı zamanda mükemmel antioksidanlardır (12).

Likopen suda erimeyen lipofilik bir bileşiktir. Görülebilir düzeyde ışığı absorbe eden kırmızı bir pigmenttir. Çizgisel bir doğru şeklinde düzenlenmiş 11 konjuge ve 2 nonkonjuge çift bağ içeren bir açık zincir hidrokarbondur. Diğer karotenoidlerde olduğu gibi, likopendeki çift bağlar ışık, termal enerji ve kimyasal reaksiyonlarla trans'dan mono veya poli-cis izomerlere izomerizasyona uğrayabilir (13).

Likopenin biyolojik aktivitesinin başlıca antioksidan özelliklerine dayandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte gap junction iletişimi kolaylaştırmak (38-40), immün sistemin uyarılması (40,41-43), endokrin aracılı yollar (40,42) ve hücre döngüsünün düzenlenmesi gibi diğer mekanizmalar da öne sürülmüştür.

Diyetteki likopen kaynakları kırmızı renkli meyve ve sebzelerdir. Bununla birlikte tüm kırmızı renkli bitkiler likopen içermezler (13). En iyi bilinen likopen kaynakları domates, işlenmiş domates ürünleri, karpuz, pembe greyfurt ve kayısıdır (13-15). Likopen domateste en bol bulunan karotenoiddir ve içerisinde bulunan pigmentlerin yaklaşık olarak % 80-90'ını oluşturur. Taze domateste likopen miktarı tür, olgunluk ve meyvenin olgunlaştığı çevresel koşullara bağlıdır (44).

Likopen insan vücudunda yaygın olarak dağılmıştır ve serumda bulunan asıl karotenoidlerden biridir. Karaciğer, böbrek, adrenal bezler, testis, over ve prostat gibi farklı dokularda da bulunur (45,46). Plazma ve dokulardaki likopen düzeyleri diyetle alımını yansıtır. Bir çalışmada, 2 hafta boyunca domatesiz diyet tüketen kobaylarda likopen seviyelerinin önemli ölçüde düştüğü tespit edilmiştir (47).

Alınan likopen diyetdeki lipid miçellerine katılır ve barsak mukozasından pasif difüzyon yoluyla emilir. Daha sonra şilomikronlara dahil olur ve karaciğere taşınmak üzere lenfatik sisteme salınır. Farklı organlara dağılımı plazma içerisindeki lipoproteinler tarafından sağlanır (48). Likopenin lipofilik doğasından ötürü serum fraksiyonlarından HDL' de değil, LDL ve VLDL' de konsantre olduğu belirlenmiştir (47,49). Likopen emildikten sonra çeşitli organlara taşınır ve dokularda birikir. Likopen testis, karaciğer, prostat ve adrenal bezlerde en yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Likopen ve oksidasyon ürünleri insan sütü ve diğer vücut sıvılarında mevcuttur (50). Likopenin biyoyararlanımının değerlendirilmesinde plazma ve serum düzeylerinin kullanılmasına karşılık vücuttaki likopen durumunun değerlendirilmesinde adipoz dokunun daha iyi olduğu ileri sürülmektedir (51).

İnsanlarda likopen emilimi % 10-30 oranındadır, geri kalanı vücuttan atılır. Yaş, cinsiyet, hormonal durum, vücut kitlesi, kan yağ seviyeleri, sigara, alkol ve yiyeceklerdeki diğer karotenoidlerin varlığı gibi pek çok biyolojik ve yaşam faktörleri, diyetdeki likopenin emilimini etkiler (52-54). Kadın ve erkek arasında kan likopen seviyeleri açısından önemli oranda fark yoktur (55,56). Yağda pişirilmiş domates tüketimi eşit miktardaki domates suyuna göre, serum likopen seviyelerini 3 kat daha fazla artırır (53). Başka bir çalışmada domates salçasındaki likopenin taze domatese göre biyoyararlanımının 3,8 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (57,58).

Likopen plazmada yaklaşık 2-3 günlük yarılanma ömrüne sahip, en baskın karotenoiddir (13).

Doğal ve sentetik likopenin güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla çalışmalar yapılmıştır (59-61). Bu çalışmalarda domates suyu, domates sosu şeklinde alınan likopen düzeyleri değerlendirilmiş ve sağlıklı insanlarda 5-75 mg/gün diyete ilave olarak uygulanmış, sonuçta likopen tüketiminin hiçbir olumsuz etkisi gözlenmemiştir (47). Başka bir çalışmada (61) her biri yaklaşık % 10 oranında likopen içeren 2 sentetik kristalin likopen kaynağı ratlarda denenmiş ve 13 hafta boyunca 3000 mg/kg vücut ağırlığı/gün düzeylerinde alınan test ürünlerinin kullanımı sonrası hiçbir olumsuz etki görülmemiştir. İki jenerasyon rat çalışmasında hiçbir teratojenik etki gözlenmemiştir (62).

Likopenin antikarsinojenik ve antiaterojenik aktivitelerinin açıklanmasında iki esas hipotez öne sürülmüştür, *oksidatif ve oksidatif olmayan mekanizmalar*. Likopenin antioksidan özellikleri, biyolojik etkileri içerisinde esas araştırma konusunu oluşturmaktadır. Bir antioksidan olarak etki gösterirken reaktif oksijen türevlerini

yakalar, oksidatif stres yanı sıra lipid, protein ve DNA' yı içeren selüler komponentlerin hasarını azaltır (63). Kardiovasküler hastalıklar, kanser ve osteoporoz gibi kronik hastalıkların gelişiminde güçlü bir antioksidan etki göstererek bu hastalıkların riskini azaltabilir.

Oksidatif olmayan mekanizmalar ise şunlardır: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) sinyal iletiminin baskılanması, interlökin-6 (IL-6) ekspresyonunun, androjen sinyal iletiminin, gap junction iletişiminin ve immün cevabın düzenlenmesi, oksidatif hasara karşı savunma genlerinin ve faz II ilaç metabolizmasında görevli enzimlerin uyarılması (40-63).

Likopen kardiovasküler hastalık riskinin azaltması ile ilişkili olabilecek olan HMG-CoA redüktazı inhibe ederek hipokolesterolemik bir ajan olarak da etki eder (64).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda meyve ve sebzeden zengin diyetin kanser ve diğer kronik hastalıkların riskini azalttığı bildirilmektedir (16,65). Domates ve domates ürünlerinden zengin Akdeniz diyeti bu bölgede kanser sıklığının azalmasından sorumlu olabilir (65). Epidemiyolojik çalışmalarda serum ve doku likopen seviyeleri prostat kanseri, meme, serviks ve over kanserleri, mide kolon ve rektum gibi sindirim sistemi kanserleri ve akciğer kanseri riskiyle ters ilişkilidir (16,17,66).

En çok prostat kanserinin önlenmesinde likopenin rolü hakkında çalışmalar yapılmıştır. Likopeni destekleyen kanıtlar doku kültürü, hayvan, epidemiyolojik ve insan deneysel çalışmalarında ortaya konmuştur (52,67-69). Prostat kanserine ek olarak, likopenin aynı zamanda meme, akciğer, sindirim sistemi, servikal, over ve pankreas kanserlerinin de önlenmesinde rol oynadığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır (16,17). Bu kanserlerin önlenmesinde de likopenin rolünü destekleyen esas kanıtlar hücre kültürü, hayvan ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiştir (70-72). Bir çalışmada (73), likopen HL-60 promyelositik lösemi hücrelerinde hücre siklus ilerleyişi ve diferansiyasyonunu azaltmıştır. Likopen, oral kanser hücreleri (74,75) ve hepatoma hücrelerinin (76) çoğalması ve diferansiyasyonu üzerinde benzer inhibitör etki göstermektedir.

Hayvan modelleri *invivo* likopenin biyokimyasal sonuçlarının incelenmesinde, şaşırtıcı değişkenlerin minimumda tutulabileceği kontrollü bir çevresel ortamda mükemmel sistemler temin eder. Likopenin hem radioprotektif hem de antibakteriyel etkileri laboratuvar farelerinin kullanımıyla neredeyse 40 yıl önce tespit edilmiştir (13).

Diğer hayvan çalışmalarında akciğer (18,19), karaciğer (20), mesane (21) ve hamster yanak poşu kanserlerine (22) likopenin benzer koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalar kardiovasküler hastalık sıklığı ile domates ve likopen alımı arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (51,77). Domates ve domates ürünleri kaynaklı likopen ve diğer karotenoidlerden zengin Akdeniz diyetleri arterioskleroz ve kardiovasküler hastalıkların az görülmesinden sorumludur.

Son zamanlara kadar kanser ve diğer kronik hastalıkların riskinin azaltılmasında likopenin rolünü destekleyen kanıtlar epidemiyolojik gözlemlere dayandırılmıştır. Bu çalışmalar insan sağlığı açısından likopenin yararlı olduğunu öne süren inandırıcı kanıtlar sağlamakla birlikte aynı zamanda en iyi göstergedir (13).

Doğal olarak ortaya çıkan en güçlü antioksidanlardan biri olan likopen bu hastalıkların riskinin azaltılmasında etkili olabilmektedir. Günümüzde likopenin kardiovasküler hastalıklar, osteoporoz, hipertansiyon, erkek infertilitesi, makular dejenerasyon ve inflamasyonla ilişkili hastalıklar gibi diğer hastalıklardaki olası rolü araştırılmaktadır. Likopenin biyolojik rolü ile ilgili hala cevaplanmamış pek çok soru bulunmaktadır. Bununla birlikte, bugünkü kanıtlara dayanarak sağlıklı bir diyetin parçası olarak likopen kaynaklarını kullanmak uygun olacaktır (13).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden temin edilen Spargue-Dawney cinsi 40 adet rat çalışmaya alındı. 2,5 aylık ratların ortalama ağırlıkları 157 (123 ile 174 gr arası) gr' dı. Ratlar çalışma süresince 12 saat ışık/karanlık siklusunun sağlandığı, ısı (23-25⁰C) ve nemin kontrol edildiği ortamda muhafaza edildi.

Ratlar her biri 10 rattan oluşan 4 eşit gruba ayrıldı:

1. grup: Kontrol grubu ratlara deney süresince yalnızca standart rat yemi ve çeşme suyu verildi.

2. grup: Benzopiren (BP) grubu ratlara 1 mg BP 100 mikroL mısırözü yağı içerisinde haftada 2 kez olmak üzere gastrik gavaj yoluyla verildi.

3. grup: Likopen kontrol grubu ratlara haftada 3 kez, 72 saat arayla 10 mg/kg likopen gastrik gavajla verildi.

4. grup: BP + likopen grubu ratlara ise haftada 2 kez BP ile haftada 3 kez, 72 saat arayla 10 mg/kg likopen verildi.

Çalışma 45 haftalık bir sürenin sonunda tamamlandı. Ratlar bir gecelik açlığı takiben dekapite edildi. Biyokimyasal değerlendirme için kan ve taze doku örnekleri alındı. Ratların kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alındı. Kanlardan 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar bekletilmeden ependorf tüplere aktarıldı. Değerlendirilme aşamasına kadar -20 °C' de saklandı. Mideye ait doku örnekleri biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler için iki parçaya ayrıldı. Çalışma esnasında dondurulmuş mide dokusu çözülerek izotonik NaCl ile yıkandı ve kurutma kağıdına serilerek kendi halinde kurumaya bırakıldı. Dokuların yaş ağırlıkları tartılarak kaydedildi. Soğukluğu muhafaza edilen dokular bir bistüri yardımıyla küçük parçalara ayrıldı ve cam tüplere aktarıldı. Dokuların üzerine soğuk 2 ml Tris-HCl tamponu eklendi (pH 7.4, 0.2 M Tris-HCl tamponu). Çalışmanın tüm aşamalarında bu tampon kullanıldı. Daha sonra dokular Ultra Turrax T25 Basic (Almanya) homojenizatöründe 16.000 devir/dakika hızda 2 dakika süreyle homojenize edildi. Homojenat üzerine 4 ml daha tampon eklendi ve 1 dakika süreyle tekrar homojenize edilerek süre 3 dakikaya tamamlandı. Elde edilen homojenatların bir kısmı vortekslendikten sonra ependorf tüplere aktarıldı ve bu homojenatlar; 45 dakika süreyle 3500 g' de + 6 °C soğutmalı santrifüjde, santrifüj edilerek süpernatant elde edildi.

Serum malondialdehid (pMDA) düzeyi ölçümü: Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehid (MDA) tayini Satoh ve Yagi' den (78) modifiye edilen bir

yöntemle spektrofotometrik olarak Shimadzu UV-1201 spektrofotometresi kullanılarak yapıldı.

Plazmada bulunan lipid peroksidasyonunun sekonder ürünü olan MDA'nın, aerobik şartlarda, pH'nın 3.4 olduğu bir ortamda tiyobarbutirik asit (TBA) ile 95°C'de inkübasyonu sonucu oluşturduğu pembe renkli kompleksteki pembe rengin 532 nm' de spektrofotometrik olarak ölçümü ile miktarı saptandı. Sonuçlar nmol/ml olarak verildi.

Mide dokusunun malondialdehit (dMDA) düzeyi ölçümü: Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA tayini Ohkawa (79) tarafından belirlenen yöntemle spektrofotometrik olarak yapıldı. Dokuda lipid peroksidasyonunun tayini pH'nın 3,5 olduğu ve aerobik şartlar altında, tiyobarbitürik asit (TBA) ile doku homojenatının kaynar su banyosunda 1 saat inkübasyonu sonucu oluşan pembe renkli kompleksin 532 nm' de spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanır. Sonuçlar nmol/mg protein olarak verildi.

Mide dokusu süperoksit dismutaz (dSOD) aktivitesinin ölçümü: SOD aktivitesi Sun ve arkadaşlarının metodu (80) ile Durak ve arkadaşlarının (81) yapmış olduğu modifikasyona göre tayin edildi. Ortamda bulunan SOD enzimi, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksit radikallerini etkisizleştirerek, NBT' nin redüksiyonunu önlemekte ve NBT' nin redüksiyonu ile ortaya çıkan, 560 nm' de maksimum absorbans veren renkli formazon oluşumunu inhibe etmektedir. Bir SOD ünitesi; NBT redüksiyonunu % 50 oranında inhibe eden enzim aktivitesidir. Sonuçlar U/mg protein olarak verildi.

Mide dokusu glutatyon peroksidaz (dGSH-Px) aktivitesinin ölçümü: GSH-Px aktivitesi; GSH-Px aktivitesinin, glutatyon redüktaz tarafından NADPH' in oksidasyonu ile birleştirildiği Paglia Valentine metodu (82) kullanılarak ölçüldü. Redükte NADP (NADPH), 340 nm' de maksimum absorbans gösteren bir maddedir. NADP glutatyon redüktaz. katalizi devam ettikçe, ortamdaki NADPH miktarı giderek azalacak ve buna paralel olarak 340 nm' de absorbans azalması meydana gelecektir. Absorbanstaki bu azalma hızı, ortamdaki glutatyon peroksidaz aktivitesi ile doğru orantılıdır. Sonuçlar U/mg protein olarak verildi.

Mide dokusu katalaz (dCAT) aktivitesinin ölçümü: Katalaz aktivitesi Aebi metoduna (83) göre çalışıldı. Hidrojen peroksit (H₂O₂) 240 nm' de maksimum absorbans verir. Deney ortamına ilave edilen H₂O₂ katalaz tarafından su ve oksijene parçalanarak kendini ultraviyole spektrumda absorbans

azalması şeklinde göstermektedir. Absorbanstaki azalma CAT enziminin aktivitesi ile doğru orantılıdır. Sonuçlar U/mg protein olarak verildi.

Doku homojenatları, süpernatantları, ekstraktlarındaki protein miktarının tayini: Homojenatlarda, süpernatantlarda ve ekstraktlarındaki protein miktarı Lowry metoduna (84) göre tayin edildi. Bu yöntemde, alkali çözeltide bakır-protein kompleksi oluşarak fosfomolibdat-fosfotungstat reaktifini (Folin-Ciocalteu-Fenol reaktifi) redükler ve koyu mavi bir renk oluşur. Burada rengin koyuluğu ortamdaki protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Oluşan mavi renk spektrofotometrik olarak 650-700 nm köre karşı okunarak değerlendirildi.

Histopatolojik inceleme için ön mide ve glandüler mideyi içerecek biçimde alınan doku örnekleri 1 gece % 10'luk formalinde tespit edildi. Ertesi gün kasetlenen örneklerle, Shandon Excelsior ES doku takip cihazında, yaklaşık olarak 12 saat süreyle formaldehit, alkol, ksilol ve parafin serisi takibi uygulandı. Takipten çıkarılan doku örneklerinin üzerine Themo Wax dispenser cihazında 60°C'de eritilmiş haldeki parafin dökülerek örnekler bloklandı. Parafin bloklar haline getirilen örneklerden Leica RM 2255 cihazında 3-5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Lam üzerine alınan bu örnekler deparafinize edildi. Hematoksilen-Eozin (HE) ve Periodic acid Schiff + Alcian Blue (PAS-AB) ile boyandı. Daha sonra Olympus BX50 ışık mikroskopunda değerlendirildi. Mikroskopik inceleme esnasında ön mide ve glandüler midede invaziv tümör, displazi ve yüzey epitelindeki değişiklikler (epitel hiperplazisi ve papiller yapılar) araştırıldı. Midede tespit edilen displaziler, DSÖ' nün kriterleri (2) göz önüne alınarak hafif ve şiddetli olmak üzere derecelendirildi.

Elde edilen biyokimyasal ve histopatolojik bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS 12 programı kullanılarak yapıldı ve Tukey B, Scheffe, NPar ile Mann-Whitney testleri uygulandı.

6. BULGULAR

Benzopirenle oluşturulan mide neoplazmları üzerinde likopenin etkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışma sonucunda elde edilen biyokimyasal ve histopatolojik bulgular aşağıda gösterilmiştir (Tablo 5,6).

6.1. BİYOKİMYASAL BULGULAR.

Çalışma gruplarına ait biyokimyasal parametrelerin sonuçları tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Biyokimyasal parametrelerin sonuçları.

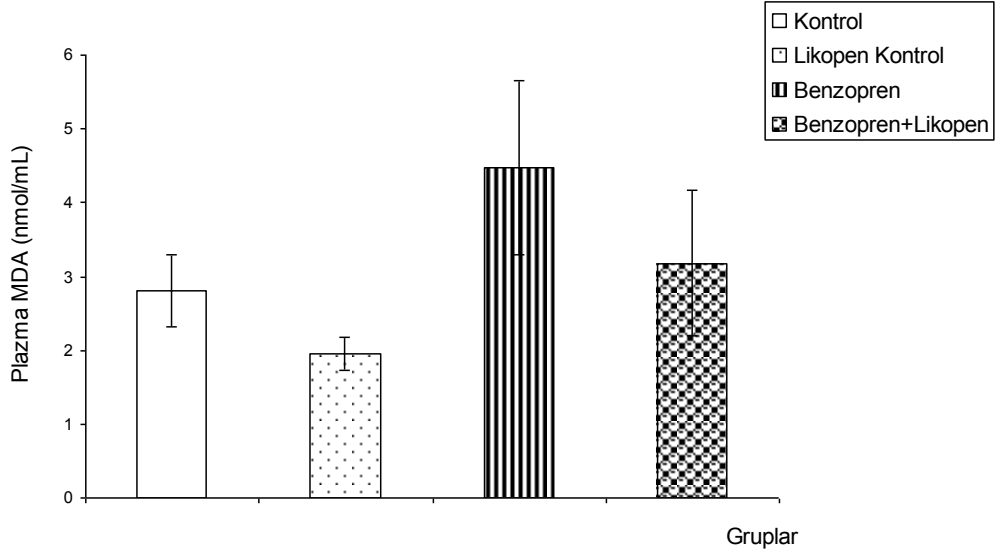
	<i>Kontrol (grup 1)</i>	<i>Benzopiren (grup 2)</i>	<i>Likopen kontrol (grup 3)</i>	<i>BP+likopen (grup 4)</i>	<i>p</i>
pMDA	2,81±0,49	4,48±1,18	1,94±0,23	3,1±0,98	p<0,001; G 1-2. p<0,01; G 2-3. p<0,05; G 2-4
dMDA	15,05±0,26	31,74±10,28	20,46±4,53	21,24±5,30	p<0,001; G 1-2. p<0,05; G 2-3, G 2-4.
dGSH-Px	0,82±0,04	0,73±0,17	0,96±0,17	0,87±0,15	p<0,05; G 2-3.
dSOD	15,36±2,77	14,93±1,01	18,39±3,00	15,15±1,59	p<0,05; G 2-3.
dCAT	0,21±0,07	0,10±0,04	0,34±0,24	0,12±0,09	p<0,05; G 2-3, G 3-4.

BP: Benzopiren, **G:** Grup, **pMDA:** plazma malondialdehit, **dMDA:** doku malondialdehit, **dGSH-Px:** doku glutatyon peroksidaz, **dSOD:** doku süperoksit dismutaz, **dCAT:** doku katalaz.

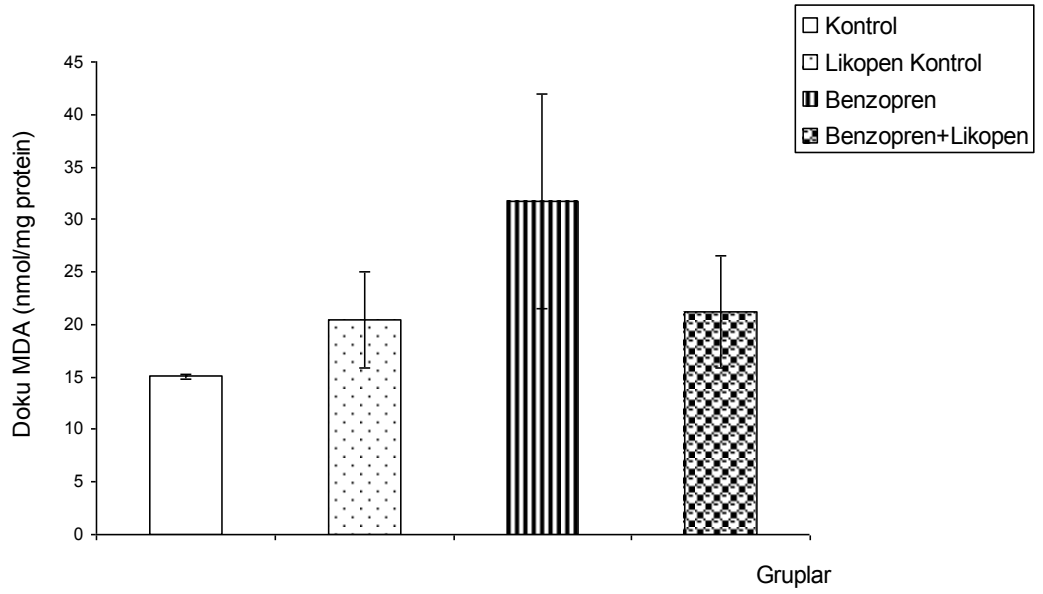
BP grubu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, MDA’ nın doku ve plazma düzeyleri istatistiksel olarak oldukça anlamlı derecede artmış bulundu ($p<0.001$). Yine BP grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında GSH-Px, SOD, katalaz gibi antioksidan maddelerin dokudaki değerleri azalmış olarak bulundu. Ancak değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

BP ve BP+likopen grupları karşılaştırıldığında, BP verilen gruptaki artmış pMDA değeri, BP+likopen grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak bulundu ($p<0.05$). Aynı şekilde dMDA düzeyi BP+likopen grubunda anlamlı derecede azalmıştı ($p<0.05$). Antioksidanların dokudaki değerleri, yani dGSH-Px, dSOD ve dCAT düzeyleri, BP+likopen grubunda artmış olarak bulundu. Ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

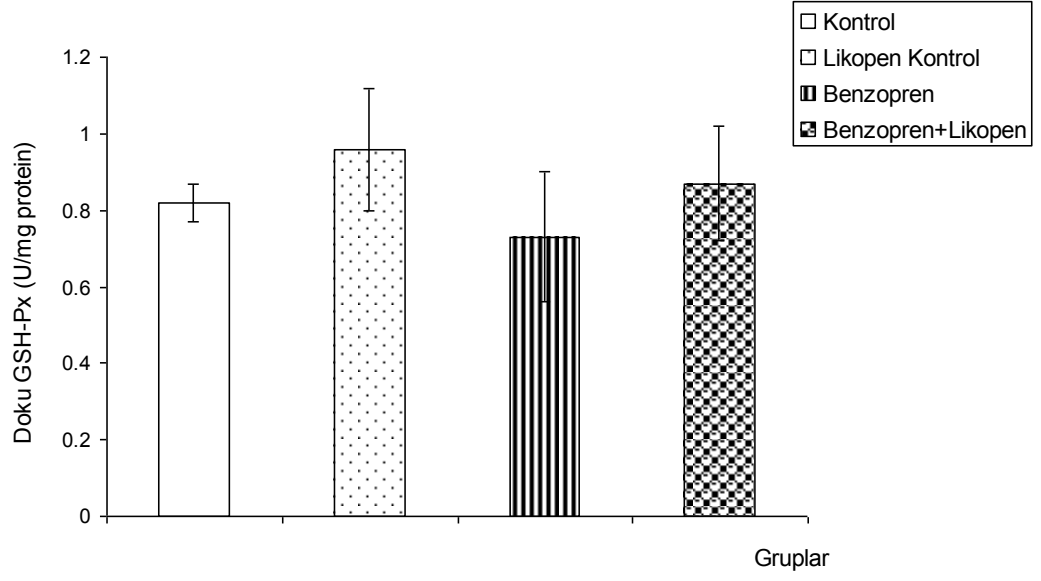
Likopen kontrol grubundaki dMDA, dGSH-Px, dSOD ve dCAT değerleri kontrol grubuna göre artmakla beraber istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ($p>0.05$).



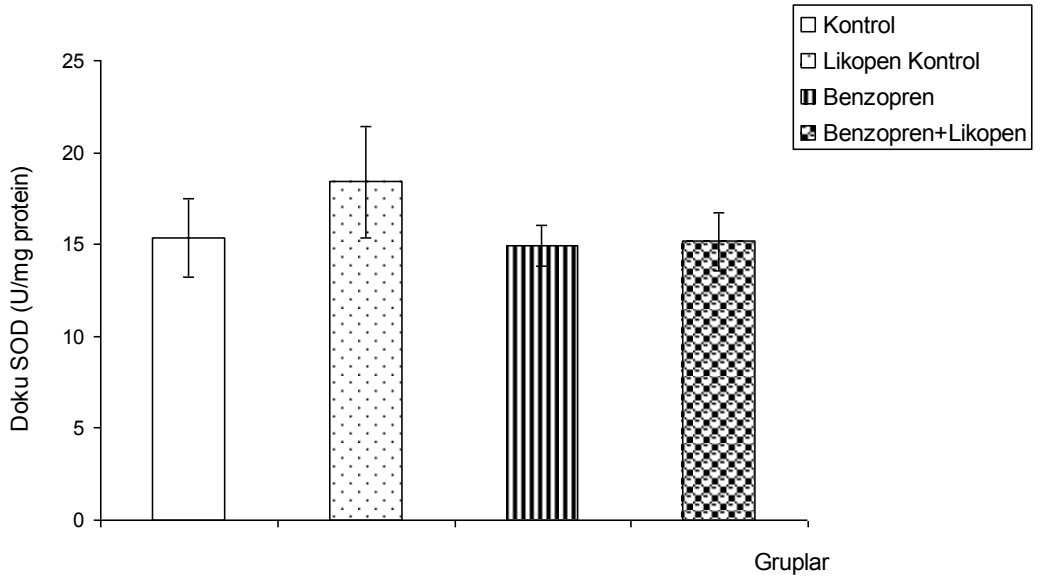
Şekil 1: Plazma MDA değerleri ($p < 0.05$ Grup 2-4, $p < 0.001$ Grup 1-3, 2-3).



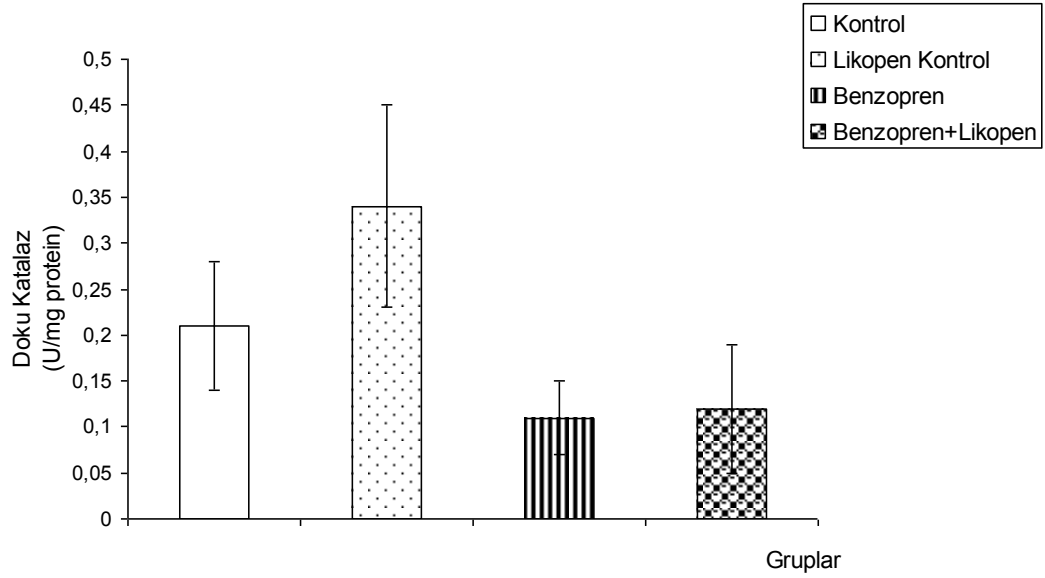
Şekil 2: Doku MDA değerleri ($p < 0.01$ Grup 2-3, 3-4, $p < 0.001$ Grup 1-3).



Şekil 3: Doku GSH-Px değerleri ($p < 0.05$ Grup 2-3).



Şekil 4: Doku SOD değerleri ($p < 0.05$ Grup 1-3, Grup 2-3, Grup 3-4).



Şekil 5: Doku katalaz değerleri ($p<0.001$ Grup 2-3, $p<0.01$ Grup 3-4).

6.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Çalışma gruplarına ait histopatolojik değerlendirme sonuçları tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Histopatolojik değerlendirme sonuçları.

	<i>Kontrol</i> (Grup 1)	<i>BP</i> (Grup 2)	<i>Likopen</i> <i>kontrol</i> (Grup 3)	<i>BP+likopen</i> (Grup4)	<i>p</i>
ÖM;epitel hiperplazisi+ papilleryapılar	0.30±0.48	1.00±0.00	0.20±0.42	0.40±0.52	$p<0.05$; G1-2, G2-3, G2-4.
ÖM; mikroinvazyon	0.00±0.00	0.80±0.42	0.00±0.00	0.00±0.00	$p<0.001$; G1-2, G2-3, G2-4.
GM;hafif displazi	0.20±0.42	0.10±0.32	0.70±0.48	0.40±0.52	–
GM;şiddetli displazi	0.00±0.00	0.60±0.52	0.00±0.00	0.00±0.00	$p<0.001$; G1-2, G2-3, G2-4.

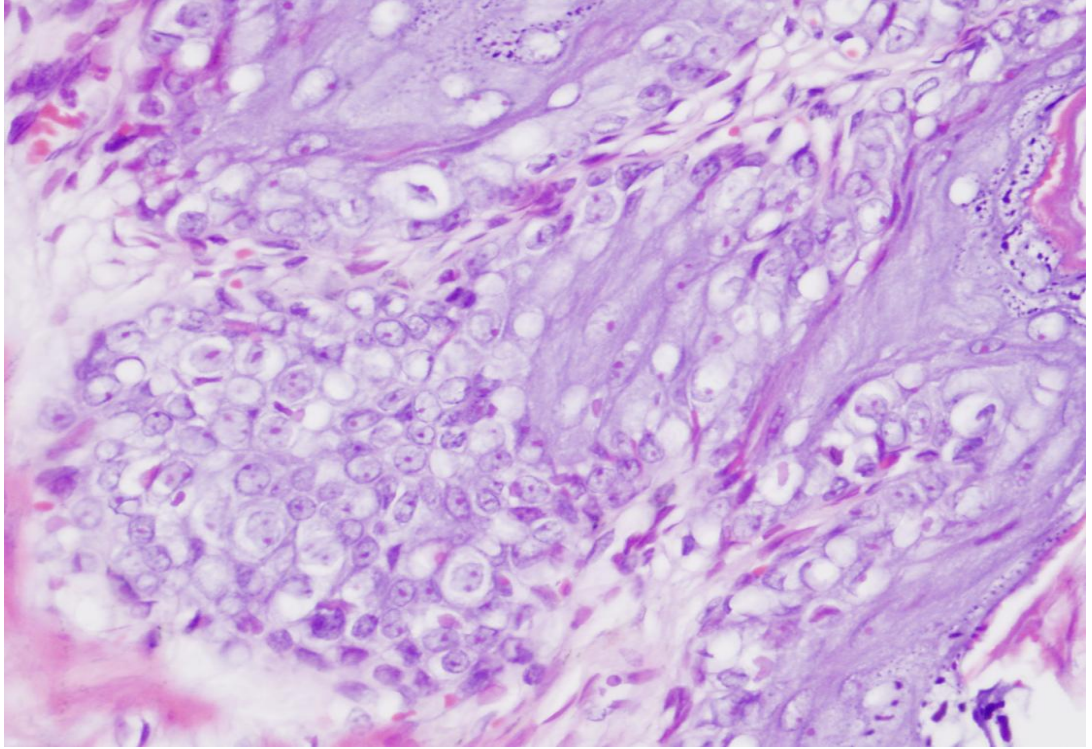
BP: Benzopiren, **G:** Grup, **ÖM:** Ön mide, **GM:** Glandüler mide.

BP grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ön midede mikroinvazyon ve glandüler midede şiddetli displazi bulguları BP grubunda istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir farklılık göstermekteydi ($p<0,001$) (Şekil 1,2). Aynı şekilde ön midede epitel hiperplazisi ve papiller yapılar BP grubunda belirgin şekilde artmış bulundu ve değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Şekil 3,4). Glandüler

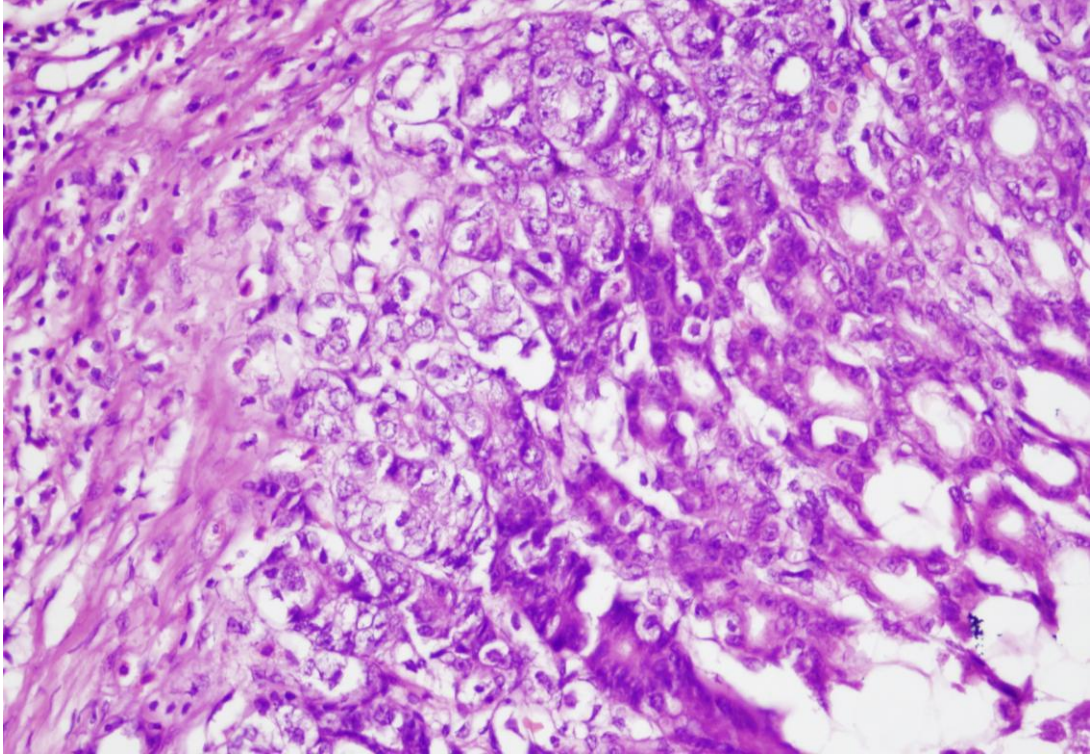
midedeki hafif displazi (Şekil 5) ise BP grubunda artmış olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

BP grubuyla likopen kontrol grubu karşılaştırıldığında, ön midede mikroinvazyon ve glandüler midede şiddetli displazi, BP grubunda oldukça belirgindi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

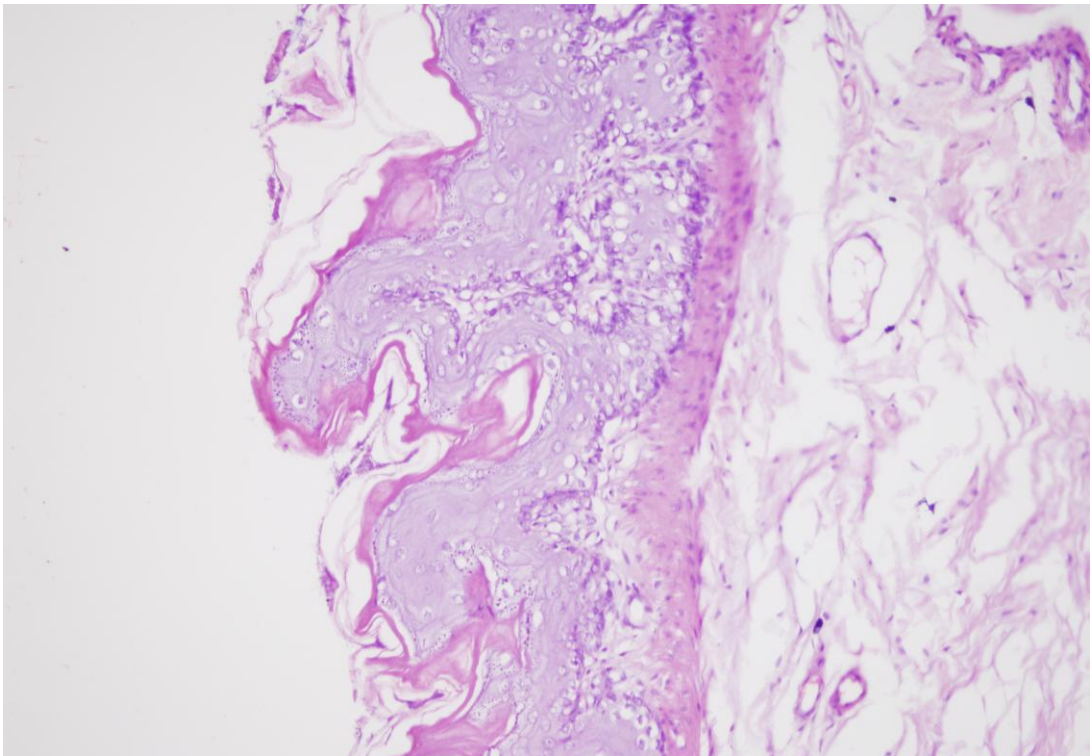
BP grubuyla BP+likopen grubu karşılaştırıldığında ise BP grubunda ön midede mikroinvazyon ve glandüler midede şiddetli displazi artmıştı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Benzer şekilde ön midede epitel hiperplazisi ve papiller yapılar BP grubunda artmış olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).



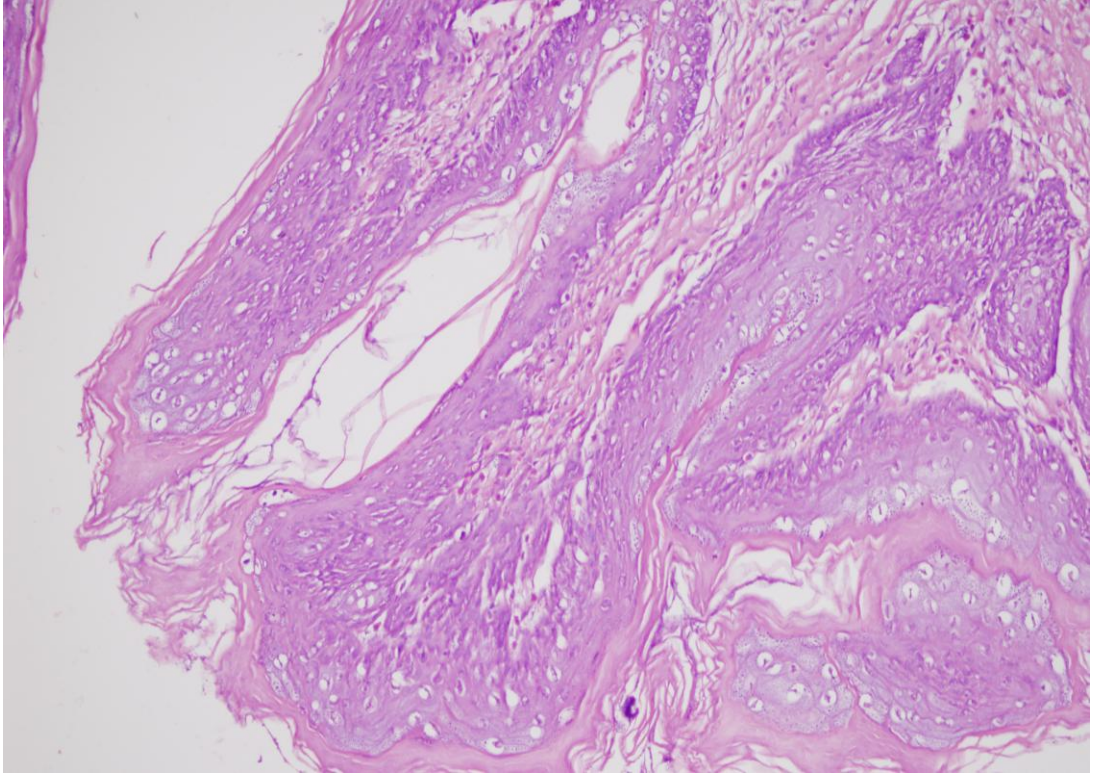
Şekil 6: Ön midede mikroinvazyon (HEX400).



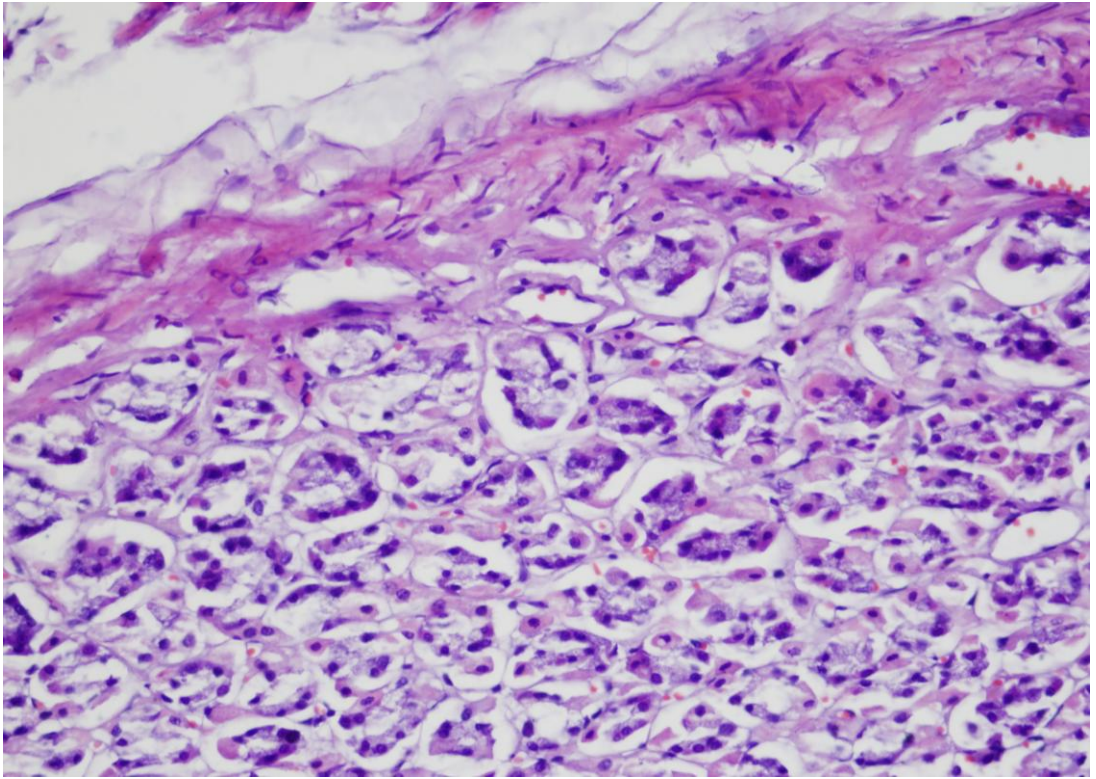
Şekil 7: Glandüler midede şiddetli displazi (HEX400).



Şekil 8: Ön midede epitel hiperplazisi (HEX100).



Şekil 9: Ön midede papiller yapılar (HEX200).



Şekil 10: Glandüler midede hafif displazi (HEX200).

7. TARTIŞMA

Dünyada en sık görülen malign neoplazmlardan biri mide karsinomudur (1-6,9). Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar tütülenmiş ve tuzlanmış gıdaların çok miktarda, taze sebze ve meyvelerin az miktarda tüketilmesi gibi beslenme faktörlerinin mide kanseri etyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (1,2,10). Bundan dolayı mide kanseri riskinin azaltılmasında, beslenmenin oldukça önemli bir yeri vardır. Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan elde edilen sonuçlar, mide kanseri açısından yüksek risk altındaki kişilerin antioksidan kullanımının artırılmasıyla korunabileceğini doğrulamaktadır (85).

Tümör oluşumu ya da karsinogenezis kanser gelişimine yol açan başlıca karsinojenlerin etkisiyle oluşan çok basamaklı bir olaydır (86). Son birkaç yıldaki kapsamlı çalışmalarda, belirli meyve ve sebzelerin düzenli tüketimiyle bazı kanserlerin gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir. Hastalıkları önlemek amacıyla kullanılan genistein, resveratrol, diallil sülfid, S-allil sistein, allisin, likopen, kapsaisin, curcumin, 6-gingerol, ellagik asit, ursolik asit, silimarin, anetol, katekinler ve ögenol gibi kimyasal ajanlar, meyve ve sebze kaynaklı bitkisel kimyasallardır (81). Kanser hücrelerinin çoğalmasını, büyüme faktörü sinyal iletim yollarını, NF-κB, AP-1 ve JAK-STAT aktivasyon yollarını, angiogenez ve siklooksijenaz-2' yi, antiapoptotik proteinlerin ekspresyonunu baskılamaları ve apoptozu uyarmaları nedeniyle bu ajanlar, terapötik değere sahip olabilirler. Yakın dönemde bu ajanların kanser tedavisi alan hastalarda kemoterapi ve radyoterapiye karşı gelişen direnci önleyici etkileri de bulunmuştur. Böylece bu ajanların günümüzdeki kanser tedavilerine ilave olarak kullanılabilirliği ortaya çıkmıştır (87).

Dorai ve Aggarwal (87), hastalıkları önleyici kimyasal ajanların sadece kanser oluşumunun önlenmesinde ya da kanserden korunmada değil, aynı zamanda kanser tedavisinde de kullanılabilirliği konusunda kanıtlar ortaya koymuşlardır. Koruyucu kimyasal ajanların çoğu farmakolojik olarak güvenilir olmalarından dolayı, kemoterapötik ajanların daha düşük dozlarda daha güçlü etki göstermelerini sağlar ve bu nedenle kemoterapiden kaynaklanan toksisitenin en aza indirilmesi amacıyla, bu her iki grup ajan birlikte kullanılabilirler.

Birçok epidemiyolojik çalışmada meyve ve sebzeden zengin diyetin insanlardaki kalp hastalıkları ve kanser riskini azalttığının belirlendiği bildirilmiştir (88). Karotenoidler, meyve ve sebzelerin faydalı etkilerinden sorumlu bitkisel kimyasallardandır (89). Bunlar meyve ve sebzelerin doğal sarı, turuncu ve kırmızı

rengini oluşturan, yağda eriyebilen 600'den fazla pigmentten oluşan bir gruptur. Likopen bu karotenoidlerden biridir ve başlıca domates ile domates ürünlerinde bulunur (90).

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda domates ve domates ürünlerinin yüksek oranda tüketilmesinin kardiovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu ve prostat, meme, akciğer ve sindirim sistemi kanserlerinde riski azaltabildiği belirtilmiştir (52).

İtalya' da yapılan kontrollü bir olgu çalışmasının sonucunda (toplam 2706 ağız boşluğu, farinks, özofagus, mide, kolon ve rektum kanseri olgusu), domates ve domatesten üretilen gıdaların yüksek oranda tüketilmesinin özellikle mide, kolon ve rektum olmak üzere, sindirim sistemine ait kanserleri azalttığı bildirilmiştir (91). Likopenin kansere karşı koruyucu etkisi, epidemiyolojik kanıtlar dışında bazı hayvan deneyleri ve doku/hücre kültürü çalışmalarıyla da gösterilmiştir. Levy ve arkadaşları (92) bir hücre kültürü çalışmasında insan endometriyum, meme ve akciğer kanseri hücrelerini kullanarak likopenin antiproliferatif özelliklerini araştırıp α ve β karotenle kıyaslamışlardır. Sonuçlar, likopenin endometriyum, meme ve akciğer kanserinde malign hücrelerin büyümesini baskıladığını ve bu etkisinin α ve β karotenin büyüme üzerindeki baskılayıcı etkilerine göre çok daha fazla olduğunu göstermiştir. Yine bu konu ile ilgili olarak Dae ve arkadaşları (93) tarafından yapılan çalışmada, likopenin erkek farelerde akciğer kanserine karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir (14).

Likopenin koruyucu biyolojik etkilerinin pek çoğunun oksidatif hasara karşı olduğu öne sürülmektedir (94). İn vivo çalışmalar likopenin etkili bir serbest oksijen bağlayıcısı olduğunu göstermiştir (95). Mide karsinogenezinde önemli bir etyolojik ajan olan Helikobakter pilori enfeksiyonundan kaynaklanan oksidatif yüke bağlı etkinin likopen tarafından azaltılması önemli bir özellik olarak belirlenmiştir (96).

Likopenin başlıca antioksidan özelliklerine bağlı etkileri dışında, hücrelerin sinyal iletimi, hormonal ve immün duyarlılığı ve metabolizması üzerine olan etkilerinden de söz edilmektedir. Bununla birlikte halen üzerinde uzlaşılmış açıklayıcı bir mekanizma bulunmamaktadır (97,98).

Koruyucu kimyasal ajanların pek çoğu antikarsinojenik etkilerini apoptozu indükleyerek göstermektedir (99). Apoptoz pek çok farklı sinyal iletim yolu içeren ve hücre ölümünde çok sayıda değişiklikle sonuçlanan karmaşık bir olaydır. Apoptotik mekanizma anti- ve pro-apoptotik proteinlerin dengesindeki bir bozukluk sonucu tetiklenmektedir. Antiapoptotik mekanizmaların karsinogenezdeki rolü nedeniyle, apoptoz indüksiyonu kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurmak için

kullanılabilecek aktif stratejilerden biridir (100). Antioksidan özelliklere sahip bitkisel kimyasallar apoptoz indüksiyonu ve kanseri önleyici potansiyelleri açısından araştırılmaktadır. Likopen farmakolojik olarak güçlü antimitojenik ve antitümörjenik özellikleri olan aktif bir bileşik olarak bilinmektedir (42,101). Velmurugan ve arkadaşları (102) yaptıkları çalışma sonucunda, likopenin aynı zamanda apoptoz indüksiyonuna yol açtığına dair kanıtlar ortaya koymakta ve bunun, likopenin antineoplastik ve antiproliferatif aktivitelerini açıklayabilecek mekanizmalardan biri olduğunu öne sürmektedir.

Reaktif oksijen türevleri ve biyomoleküllerin oksidatif hasarının, kanser ve kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı ve bu hastalıkların ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla reaktif oksijen türevlerini inaktive eden ve oksidatif hasardan koruma sağlayan diyetdeki antioksidanların önemli “koruyucu” stratejik moleküller olduğu belirtilmektedir (103).

Hem in vitro hem de in vivo olarak likopenin oksidatif stresi azalttığı ve kansere karşı koruyucu etki gösterdiği belirlenmiştir (42,104). Nonprotein bir thiol olan glutatyon, reaktif oksijen türevlerine karşı koruyucu etkisi olan ve toksik ajanlara maruz kalındığında karaciğeri olduğu kadar mide mukozasının bütünlüğünün korunmasında da rol oynayan hücresel bir redüktandır. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon redüktaz (GR) ile birlikte glutatyon; serbest radikaller, hidrojen peroksitler ve toksik bileşenlerin zararlı etkilerine karşı koruyucu özellik taşırlar (105,106). GSH ve GSH bağımlı enzimler olan GSH-Px, GST ve GR kan düzeyleri, antioksidan ve detoksifikasyon özellikleri nedeniyle kimyasal ajanlarla hastalıkların önlenmesi konusunda kullanışlı biyolojik belirleyicilerdir (107,108). Velmurugan ve arkadaşlarının (109) bir başka çalışmasında likopenin GSH-bağımlı antioksidanların belirgin şekilde artışına yol açtığı bildirilmiştir. Etkili bir serbest oksijen bağlayıcısı olan likopenin, hayvan modellerinde GSH-Px, GST ve GR gibi antioksidanları ve ilaçları metabolize eden enzimlerin aktivitelerini artırdığı belirtilmiştir (110,111). Çalışmamıza ait biyokimyasal bulgular da aynı doğrultuda olup likopenin GSH-Px, SOD ve katalaz gibi antioksidanların dokudaki düzeylerini artırdığını göstermektedir.

Likopenin kandaki yüksek konsantrasyonunun prostat kanseri (16,66,112,113), sindirim sistemi kanserleri (91,114,115), pankreas kanseri (116), servikal intraepitelyal neoplazi (117) ve miyokard enfarktüsü riskini azalttığı belirtilmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda domates ve likopenin sindirim sistemi kanserlerine karşı koruyucu olduğu bildirilmesine karşın, mide karsinogenezinde likopenin antikarsinojenik potansiyelini destekleyen az sayıda deneysel kanıt bulunmaktadır (96). Velmurugan ve arkadaşlarının (96) yaptığı bir çalışmada 3 hafta boyunca haftada 2 kez N-metil-N' -nitro-N-nitrozoguanidin ve satüre sodyum klorid (MNNG + S-NaCl) verilen rat grubunda, mide kanseri gelişim oranı % 100 olarak bulunurken kontrol grubu ve MNNG + S-NaCl ile birlikte likopen verilen grupta hiçbir malign neoplazm gözlenmediği bildirilmiştir.

Benzopiren (BP) besinlerde, çalışma ortamında ve doğada bulunabilen, iyi bilinen bir karsinojendir (23). BP biyolojik sistemlerde mutajenik ve karsinojenik etkisini açığa çıkarmadan önce, reaktif ara formlar oluşturmak üzere metabolik aktivasyona uğrar (118). BP metabolitlerinden BP kinonlarının oksidanlarla tetiklenen doku hasarı ve kanın hemoliziyle ilişkili olduğu bilinmektedir. BP akciğer, meme, özofagus ve deri gibi organ ve dokularda çeşitli tümörlere neden olabilmektedir. BP' nin farelerde aplastik anemi ve lösemiyle ilişkili hematotoksitesi bulunduğu gösterilmiştir (23). Bu nedenlerden ötürü lipid peroksit ürünleri ve antioksidan enzim aktiviteleri, BP' nin metabolik süreci boyunca rat kanında incelenebilmektedir. Kim ve arkadaşlarının (119) çalışmasında BP uygulanan ratlarda serumda MDA düzeylerinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Çalışmamıza ait biyokimyasal bulgular BP' nin, hem plazma hem de dokuda bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerini önemli oranda artırdığını ortaya koymaktadır. Bizim sonuçlarımız, BP kinonlarının redoks siklusu esnasında açığa çıkan reaktif oksijen türevlerinin membran lipidleriyle etkileşime girebileceği ve bu nedenle doğrudan BP kinonları oluşumuyla ilişkili olarak lipid peroksidasyonunu tetikleyebileceği düşüncesini desteklemektedir. Bununla birlikte BP' den kaynaklanan kinon ara ürünlerinin lipidlerin peroksidasyonunu doğrudan etkileyip etkilemediği ya da BP' nin oksidasyonu süreciyle lipid peroksitlerinin ilişkili olup olmadığı henüz daha açıklığa kavuşturulamamıştır (119).

Hsu ve arkadaşlarının (120) domates salçasının antioksidan mekanizması üzerine yaptıkları çalışmada, diyete domates salçası ilave edilen grupta plazma MDA düzeyinde önemli oranda azalma yanısıra yüksek konsantrasyonlardaki domates salçasıyla, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinde belirgin artış saptanmış, ancak SOD aktivitesinde önemli bir değişiklik bulunamamıştır. Bu sonuçlar domates ürünlerinin düzenli olarak tüketilmesinin lipid peroksidasyonuna karşı koruyuculuğu

hakkında son zamanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlarla aynı doğrultudadır (121).

Ratlarda BP' nin karsinojenik etkisinin asıl hedefi ön mide, dolaylı etkilenen bölge ise glandüler mide olarak tanımlanmıştır (122). Bu nedenle çalışmamızda midenin her iki komponenti histopatolojik olarak değerlendirilmiş olup glandüler midenin de BP' nin etkisine karşı azımsanmayacak ölçüde duyarlı olduğu belirlenmiştir. Jassim ve arkadaşları (122) yaptıkları çalışmada 10 haftalık dişi farelere oral olarak BP uygulamışlar (2 hafta boyunca, haftada 2 kez olmak üzere 6 mg dozunda), 28. haftanın sonunda mide lümenini dolduran ve ön mideden kaynaklanan büyük mantarsı tümör kitleleri oluştuğunu bildirmişlerdir. Bu tümörler araştırmacılar tarafından infiltratif, keratinize iyi-orta derecede diferansiye skuamöz hücreli karsinom olarak tanımlanmıştır. Glandüler mideden kaynaklanan herhangi bir tümöre rastlanmamıştır. Oysa ki çalışmamızda çok daha uzun süreyle ve gavaj yoluyla mideye BP vermemize rağmen ön midede mikroinvazyon dışında kitle oluşturacak düzeyde bir değişiklik belirlenemedi. Bae ve arkadaşlarının (6) çalışmasında ise Wattenberg (123) tarafından tanımlanan ve bizim de çalışmamızda kullandığımız prosedüre göre bir ön mide karsinogenez modelinde; (dişi farelere 4 hafta boyunca 1 mg BP 100 µl mısırözü yağında çözülerek haftada 2 kez gavaj yoluyla verilmiş ve BP' nin ilk dozundan 8-12 hafta sonra) mide mukozasında belirgin hiperplazi ve "prekanseroz lezyonlar" olarak tanımlanan birkaç papillom tespit edilmiştir. Çalışmamıza ait histopatolojik bulgular da bu çalışmayla benzer şekilde özellikler göstermekte olup ön midede mikroinvazyon ve papillom, glandüler midede ise şiddetli displazi bulguları belirlendi. Wu ve arkadaşlarının (124) çalışmasında Wattenberg prosedürüne dayanılarak BP' le indüklenen ön mide tümör modelinde 11. haftanın sonunda mide mukozasında hiperplazi ve sadece birkaç papillom, 16. haftada farelerin tümünde papillomlar baskın özellikte ve % 19,9 oranında skuamöz hücreli karsinom (SCC) görülürken 29. haftada % 70,4 oranında SCC tespit edilmiştir. Midede gelişen bu tümörlerden büyük çaplıların vejetatif, daha küçük olanların ise papillom benzeri oldukları, sadece birkaç tümörün ülser benzeri kaviteler oluşturduğu belirtilmiştir. Aynı yöntemi kullanmamıza rağmen 45 hafta süren çalışmamızın sonunda, Wu ve arkadaşlarının çalışmasında sözü edilen tipteki neoplazik gelişmelere ve skuamöz hücreli karsinoma rastlanmadı. Chen ve arkadaşlarının (125) çalışmasında ise yine aynı yöntemle tümör oluşum oranı % 100 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda önceden bahsedildiği gibi, ön midede

yüzeyi döşeyen çok katlı yassı epitelde hiperplazi ve papiller yapılar yanı sıra mikroinvazyon, glandüler midede ise şiddetli displazi geliştiği gözlemlendi.

Geçmişte olduğu kadar günümüzde de likopen içeren meyve ve sebzeler güvenilir biçimde tüketilmektedir. Yapılan çalışmalarda, aşırı dozda hiçbir olumsuz ve teratojenik etkiye yol açmayan likopenin sağlık açısından oldukça önem taşıdığını vurgulamak gerekir (47,61,62,103). Ülkemizde başta domates ve domates ürünleri olmak üzere, likopen içeren taze sebze ve meyvelerin her mevsimde bol miktarda bulunması büyük bir şans olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak çalışmamız likopenin BP' le indüklenen mide neoplazileri üzerinde önleyici etkisinin olduğu ve likopenin neoplazi gelişiminde koruyucu olabileceği görüşünü desteklemektedir. Ancak likopenin sağlığa etkileri konusunda hala öğrenilecek pek çok şey vardır ve kansere karşı koruyucu rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için farklı dozların uygulandığı çok sayıda çalışmaya gereksinim vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (editors) 7th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders, 2005:797-875.
2. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. Hamilton SR, Aaltonen LA (editors) Lyon: IARC Press, 2000.
3. Sethi S, Annamma MO, Preetha K. Study of gastric carcinomas with special reference to intestinal metaplasia. Indian J Pathol Microbiol 1999;42:73-79.
4. Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJH. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. Ann Oncol 2003;14:31-36.
5. Nørsett KG, Laegreid A, Midelfart H, Yadetiea F, Erlandsena SE, Falkmerc S et al. Gene expression based classification of gastric carcinoma. Cancer Lett 2004;210:227-237.
6. Bae JS, Jang KH, Yim H, Park SC, Jin HK. Inhibitory effects of polysaccharides isolated from *Phellinus gilvus* on benzo(a)pyrene induced forestomach carcinogenesis in mice. World J Gastroenterol 2005;11: 577-579.
7. Rubin E, Palazzo JP. The Gastrointestinal Tract. In: Rubin' s Pathology Clinicopathologic Foundations of Medicine. Rubin E (editor) 4th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins, 2005:661-740.
8. Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO (editors) 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.
9. Dursun A. Mide Hastalıkları. Temel Patoloji. Kuzey GM (editör). Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2007;415-427.
10. Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogens. Carcinogenesis 2000;21:387-395.
11. Rosai J (editor). Rosai and Ackerman' s Surgical Pathology. 9th ed. St. Louis: Mosby-Year book, 2004:615-871.
12. Paiva S, Ressel R. Beta carotene and other carotenoids as antioxidants. J Am Coll Nutr 1999;18:426-433.
13. Rao AV, Ray MR, Rao LG. Lycopene. Advances In Food and Nutrition Research 2006; 51:99-164.
14. Omoni AO, Aluko RE. The anticarcinogenic and anti-atherogenic effects of lycopene:a review. Trends in Food Science and Technology. 2005;16:344-350.

15. Giovannucci E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Experimental Biology and Medicine* 2002;227:852-859.
16. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:317–331.
17. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:391-398.
18. Kim JM, Takasuka N, Kim JM, Sekine K, Ota T, Asamoto M et al. Chemoprevention by lycopene of mouse lung neoplasia after combined initiation treatment with DEN, MNU and DMH. *Cancer Lett* 1997;120:15-22.
19. Kim DJ, Takasuka N, Nishino H, Tsuda H. Chemoprevention of lung cancer by lycopene. *Biofactors* 2000;13:95–102.
20. Gradelet S, LeBon AM, Berges R, Suschetet M, Astorg P. Dietary carotenoids inhibit aflatoxin B1-induced liver preneoplastic foci and DNA damage in rats: Role of modulation of aflatoxin B1 metabolism. *Carcinogenesis* 1998;19:403-411.
21. Okajima E, Tsutsumi M, Ozono S, Akai H, Denda A, Nishino H et al. Inhibitory effect of tomato juice on rat urinary bladder carcinogenesis after N-butyl-N-(4hydroxybutyl) nitrosamine initiation. *Jpn J Cancer Res* 1998;89:22-26.
22. Bhuvaneswari V, Velmurugan B, Nagini S. Induction of glutathione-dependent hepatic biotransformation enzymes by lycopene in the hamster cheek pouch carcinogenesis model. *J Biochem Mol Biol Biophys* 2002;6:257-260.
23. Shabad LM. Carcinogenic action of polycyclic hydrocarbons in animals and in man. *IARC Sci Publ* 1997;16:257-269.
24. Lechago J, Genta RM. Stomach and duodenum. In: Anderson' s Pathology. Damjanov I, Linder J (editors) 10th ed. St. Louis: Mosby-Year book, 1996:1661-1707.
25. Carter RF. The Stomach. In: Gastrointestinal and Oesophageal Pathology. Whitehead R (editor) 2nd ed. New York: Longman Group Limited, 1995:283-288.
26. Kayalı H. İnsan Embriyolojisi. 2. baskı, İstanbul, Güven Yayıncılık San. ve Tic. A.Ş, 1982:161-162.
27. Owen DA. The Stomach. In: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH (editors) 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004:1435-1475.
28. Park DY, Lauwers GY. Gastric Polyps Classification and Management. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:633-639.

29. Shiao YH, Bovo D, Guido M, Capella C, Cassaro M, Busatto G et al. Microsatellite instability and/or loss of heterozygosity in young gastric cancer patients in Italy. *Int J Cancer* 1999;82:59-62.
30. Rugge M, Busatto G, Cassaro M, Shiao YH, Russo V, Leandro G et al. Patients younger than 40 years with gastric carcinoma: *Helicobacter pylori* genotype and associated gastritis phenotype. *Cancer*. 1999;85:2506-11.
31. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. Comment in: *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology*. 1998;115:780-3.
32. Mannick EE, Bravo LE, Zarama G, Realpe JL, Zhang XJ, Ruiz B et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res*. 1996;56:3238-43.
33. Rood JC, Ruiz B, Fontham ET, Malcom GT, Hunter FM, Sobhan M et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and the ascorbic acid concentration in gastric juice. *Nutr Cancer*. 1994;22:65-72.
34. Hosokawa O, Tsuda S, Kidani E, Watanabe K, Tanigawa Y, Shirasaki S et al. Diagnosis of gastric cancer up to three years after negative upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy*. 1998;30:669-74.
35. Endoh Y, Tamura G, Motoyama T, Ajioka Y, Watanabe H. Well-differentiated adenocarcinoma mimicking complete-type intestinal metaplasia in the stomach. *Hum Pathol*. 1999;30:826-32.
36. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*. 1999;30:1213-20.
37. Agarwal S, Rao AV. Carotenoids and chronic diseases. *Drug Metabol Drug Interact* 2000;17:189-210.
38. Aust O, Ale-Agha N, Zhang L, Wollersen H, Sies H, Stahl W. Lycopene oxidation product enhances gap junction communication. *Food Chem Toxicol* 2003;41:1399-1407).
39. Heber D. Mechanisms of action of lycopene:Overview. In: *Lycopene and the Prevention of Chronic Diseases*. Rao AV, Heber D (editors) Scotland:Caledonian Science Press 2002;1:41-42.
40. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: Modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 2004;430:127-134.
41. Chew B, Park J. Carotenoid action on immune response. *J. Nutr*. 2004;134:257-261.

42. Heber D, Lu Q-L. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med* 2002;227:920–923.
43. Kim GY, Kim JH, Ahn SC, Lee HJ, Moom DO, Lee CM et al. Lycopene suppresses the lipopolysaccharide-induced phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells through inhibition of mutogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappaB. *Immunology* 2004;113:203–211.
44. Shi J. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2000;40:1-42.
45. Agarwal S, Rao VA. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ* 2000;163:739-744.
46. Cohen L. A review of animal model studies of tomato carotenoids, lycopene, and cancer chemoprevention. *Experimental Biology and Medicine* 2002;227:864-868.
47. Rao AV, Agarwal S. Bioavailability and in vivo antioxidant properties of lycopene from tomato products and their possible role in the prevention of cancer. *Nutr Cancer* 1998;31:199–203.
48. Parker RS. Absorption, metabolism and transport of carotenoids. *Faseb J* 1996;10:542–551.
49. Stahl W, Sies H. Lycopene: A biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys* 1996;336:1–9.
50. Khachik F, Spangler CJ, Smith JC, Jr Canfield LM, Steck A, Pfander H. Identification, quantification, and relative concentrations of carotenoids and their metabolites in human milk and serum. *Anal Chem* 1997;69:1873–1881.
51. Kohlmeier L, Kark JD, Gomez-Garcia E, Martin BC, Steck SE, Kardinaal AFM et al. Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC study. *Am J Epidemiol* 1997;146:618–626.
52. Rao AV, Agarwal S. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: A review. *Nutr Res* 1999;19:305–323.
53. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992;122:2161–2166.
54. Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr* 1996;63:559–565.
55. Brady WE, Mares-Perlman JA, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M. Human serum carotenoid concentrations are related to physiologic and lifestyle factors. *J Nutr* 1997;126:129–137.

56. Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Rojas-Hidalgo E. Seasonal and sex related variations in six serum carotenoids, retinol and a-tocopherol. *Am J Clin Nutr* 1994;60:106–110.
57. Gärtner C, Stahl W, Sies H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr* 1997;66:116–122.
58. Rao AV, Shen HL. Effect of low dose lycopene intake on lycopene bioavailability and oxidative stress. *Nutr Res* 2002;22:1125–1131.
59. Jonker D, Kuper C, Fraile N, Estrella A, Rodriguez O. Ninety-day oral toxicity study of lycopene from *Blakeslea trispora* in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 2003;37:396–406.
60. Matulka R, Hood A, Griffiths J. Safety evaluation of a natural tomato oleoresin extract derived from food-processing tomatoes. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004;39:390–402.
61. Mellert W, Deckardt K, Gembardt C, Schulte S, Van Ravenzwaay, B. Thirteen-week oral toxicity study of synthetic lycopene products in rats. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1581-1588.
62. McClain R, Bausch J. Summary of safety studies conducted with synthetic lycopene. *Regul Pharmacol Toxicol* 2003;37:274-285.
63. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ* 2000;163:739-744.
64. Fuhrman B, Elis A, Aviram M. Hypocholesterolemic effect of lycopene and b-carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophage. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;233:658-662.
65. LaVecchia C. Mediterranean epidemiological evidence on tomatoes and the prevention of digestive tract cancers. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;218:125-128.
66. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1767-1776.
67. Hall A. Liarozole amplifies retinoid-induced apoptosis in human prostate cancer cells. *Anticancer Drugs* 1996;7:12–20.
68. Kotake-Nasra E, Kushiro M, Zhang H, Sugawara T, Miyashita K, Nagao A. Carotenoids affect proliferation of human prostate cancer cells. *J Nutr* 2001;131:3303-3306.
69. Kim L, Rao AV, Rao LG. Effect of lycopene on prostate LNCaP cancer cells in culture. *J Med Food* 2002;5:181-187.

70. Karas M, Amir H, Fishman D, Danilenko M, Segal S, Nahum A et al. Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells. *Nutr. Cancer* 2000;36:101-111.
71. Nagasawa H, Mitamura T, Sakamoto S, Yamamoto K. Effects of lycopene on spontaneous mammary tumor development in SHN virgin mice. *Anticancer Res* 1995;15:1173-1178.
72. Sharoni Y, Giron E, Rise M, Levy J. Effects of lycopene-enriched tomato oleoresin on 7,12-dimethyl-benz[a]anthracene-induced rat mammary tumors. *Cancer Detect Prev* 1997;21:118-123.
73. Amir H, Karas M, Giat J, Danilenko M, Levy R, Yermiahu T et al. Lycopene and 1,25(OH)₂D₃ cooperate in the inhibition of cell cycle progression and induction of HL-60 leukemic cells. *Nutr Cancer* 1999;33:105-112.
74. Livny O, Kaplan I, Reifen R, Polak-Charcon S, Madar Z, Schwartz B. Lycopene inhibits proliferation and enhances gap-junction communication of KB-1 human oral tumor cells. *J Nutr* 2002;132:3754-3759.
75. Livny O, Kaplan I, Reifen R, Polak-Charcon S, Madar Z, Schwartz B. Oral cancer cells differ from normal oral epithelial cells in tissue like organization and in response to lycopene treatment: An organotypic cell culture study. *Nutr Cancer* 2003;47:195-209.
76. Kozuki Y, Miura Y, Yagasaki K. Inhibitory effects of carotenoids on the invasion of rat ascites hepatoma cells in culture. *Cancer Lett* 2000;151:111-115.
77. Arab L, Steck S. Lycopene and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1691-1695.
78. Yagi K. Assay for blood plasma or serum. *Methods Enzymol* 1984;105:328–331.
79. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;2:351–358.
80. Sun Y, Oberley LW, Ying L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497-500.
81. Durak I, Yurtarlan Z, Canpolat O, Akyol O. A methodological approach to superoxide dismutase activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium reduction. *Clin Chim Acta* 1993;214:103-4.
82. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70:158-69.
83. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-6.

84. Lowry OH, Rosgrohough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193:265-275.
85. Wang GQ, Dawsey SM, Li JY. Effects of vitamin/mineral supplementation of the prevalence of histological dysplasia and early cancer of the esophagus and stomach: results from the general population trials in Linxian, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;2:161-166.
86. Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. *Nev Engl J Med* 2002;347:1593-1603.
87. Dorai T, Aggarwal BB. Role of chemopreventive agents in cancer therapy. *Cancer Letters* 2004;215:129-140.
88. Dewanto V, Wu X, Adom KK, Liu RH. Thermal processing enhances the nutritional value of tomatoes by increasing total antioxidant activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2002;50:3010-3014.
89. Khachik F, Carvalho L, Bernstein PS, Muir GJ, Zhao D, Katz NB. Chemistry, distribution, and metabolism of tomato carotenoids and their impact on human health. *Exp Biol Med* 2002;227:845-851.
90. Baysal T, Ersus S, Starmans DAJ. Supercritical CO₂ extraction of b-carotene and lycopene from tomato paste waste. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2000;28:5507-5511.
91. Franceschi S, Bidoli E, LaVeccia C, Talamini R, D'Avanzo B, Negri E. Tomatoes and risk of digestive tract cancers. *International Journal of Cancer* 1994;59:181-184.
92. Levy J, Bosin E, Feldman B, Giat Y, Miinster A, Danilenko M, et al. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either a-carotene or b-carotene. *Nutr Cancer* 1995;24:257-266.
93. Kim DJ, Takasuka N, Kim JM, Sekine K, Ota T, Asamoto M et al. Chemoprevention by lycopene of mouse lung neoplasia after combined initiation treatment with DEN, MNU and DMH. *Cancer Lett* 1997;120:15-22.
94. Mortensen A, Sibsted LH. Relative stability of carotenoid radical cations and homologue tocopheroxyl radicals. A real time kinetic study of antioxidant hierarchy. *FEBS Lett* 1997;417:261-266.
95. Miller NJ, Sampson J, Candeias LP, Bramley PM, Rice-Evans CA. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS Lett* 1996;384:240-246.

96. Velmurugan B, Bhuvanewari V, Burra UK, Nagini S. Prevention of N-methyl-N' -nitro-N-nitrosoguanidine and saturated sodium chloride-induced gastric carcinogenesis in Wistar rats by lycopene. *European J Cancer Prevention* 2002;11:19-26.
97. Rao AV, Agarwal S. Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. *J Am Coll Nutr* 2000;19:563-569.
98. Blum A, Monir M, Wirsansky I, Ben-Arzi S. The beneficial effects of tomatoes. *European J Internal Medicine* 2005;16:402-404.
99. Steele VE. Current mechanistic approaches to the chemoprevention of cancer. *J Biochem Mol Biol* 2003;36:78-81.
100. Sun SY, Hail N, Lotan R. Apoptosis as a novel target for cancer chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:662-672.
101. Kik C, Kahane R, Gebhardt R. Garlic and health. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:57-65.
102. Velmurugan B, Mani A, Nagini S. Combination of S-allylcysteine and lycopene induces apoptosis by modulating Bcl-2, Bax, Bim and caspases during experimental gastric carcinogenesis. *European J Cancer Prevention* 2005;14:387-393.
103. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2004;58:100-110.
104. Cohen LA. A review of animal model studies of tomato carotenoids, lycopene and cancer chemoprevention. *Exp Biol Med* 2002;227:864-868.
105. Goldin E, Ardite E, Elizalde JI, Odriozola A, Panes J, Pique JM, et al. Gastric mucosal damage in experimental diabetes in rats: role of endogenous glutathione. *Gastroenterology* 1997;112:855-863.
106. Lu SC. Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies. *FASEB J* 1999;13:1169-1173.
107. Ketterer B. Protective role of glutathione and glutathione transferases in mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res* 1988;202:343-361.
108. Balasenthil S, Arivazhagan S, Nagini S. Garlic enhances circulatory antioxidants during 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *J Ethnopharmacol* 2000;72:429-433.
109. Velmurugan B, Mohan KC, Abraham SK, Nagini S. Combination of S-allylcysteine and lycopene protects against N-methyl-N' -nitro-N-nitrosoguanidine-induced genotoxicity and oxidative stress in mice. *Nutrition Research* 2005;25:577-586.

110. Breinholt V, Lauridsen ST, Daneshvar B, Jakobsen J. Dose-response effects of lycopene on selected drug metabolizing and antioxidant enzymes in the rat. *Cancer Lett* 2000;154:201-210.
111. Krinsky NI. Actions of carotenoids in biological systems *Annu Rev Nutr* 1993;13:561-587.
112. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, Willett WC, Sacks FM, Hennekens CH, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 1999;59:1225-1230.
113. Liu QY, Hhung JC, Heber D, Go VL, Reuter VE, Cordon-Cardo C, et al. Inverse associations between plasma lycopene and other carotenoids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:749-756.
114. Tsugane S, Tsuda N, Gey F, Watanabe S. Cross-sectional study with multiple measurements of biological markers for assessing stomach cancer risks at the population level. *Environ Health Perspect* 1992;98:207-210.
115. De Stefani E, Oreggia F, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Mendilaharsu M. Tomatoes, Tomato rich foods, lycopene and cancer of the upper aerodigestive tract: a case control in Uruguay. *Oral Oncol* 2000;36:47-53.
116. Burney PG, Comstock GW, Morris JS. Serologic precursors of cancer: serum micronutrients and the subsequent risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr* 1989;49:895-900.
117. VanEenwyk J, Davis FG, Bowen PE. Dietary and serum carotenoids and cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1991;48:34-38.
118. Gelboin HV. Benzo[a]pyrene metabolism, activation and carcinogenesis: role of regulation of mixed-function oxidases and related enzymes. *Physiol Rev* 1980;60:1107-1166.
119. Kim HS, Kwack SJ, Lee BM. Lipid peroxidation, antioxidant enzymes, and benzo(a)pyrene-quinones in the blood of rats treated with benzo(a)pyrene. *Chemico-Biological Interactions* 2000;127:139-150.
120. Hsu YM, Lai CH, Chang CY, Fan CT, Chen CT, Wu CH. Characterizing the Lipid-Lowering Effects and Antioxidant Mechanisms of Tomato Paste. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008;72:677-685.
121. Visioli F, Riso P, Grande S, Galli C, Porrini M. Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation. *Eur J Nutr* 2003;42:201-206.

122. Jassim AD, Sparnins VL, Wattenberg LW. Long term effects of benzo(a)pyrene on the activity of NAD(P)H:Quinone Reductase in the forestomach and glandular stomach of ICR/Ha mice. *Cancer Research* 1990; 50: 2064-67.
123. Wattenberg LW, Coccia JB, Lam LK. Inhibitory effects of phenolic compounds on benzo(a)pyrene-induced neoplasia. *Cancer Res* 1980; 40: 2820-2823.
124. Wu K, Shan YJ, Zhao Y, Yu JW, Liu BH. Inhibitory effects of RRR- α -tocopheryl succinate on benzo(a)pyrene (B(a)P) induced forestomach carcinogenesis in female mice. *World J Gastroenterol* 2001;1:60-65.
125. Chen BQ, Xue YB, Liu JR, Yang YM, Zheng YM, Wang XL, Liu RH. Inhibition of conjugated linoleic acid on mouse forestomach neoplasia induced benzo(a)pyrene and chemopreventive mechanism. *World J Gastroenterol*. 2003; 9: 44-9.

9. ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Eğirdir' de doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Isparta' da tamamladım. 1988 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi' ne başladım ve 1995 yılında mezun oldum. Yaklaşık olarak 8 yıl pratisyen hekimlik yaptıktan sonra Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak 2003 yılı Temmuz ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen eğitimime devam etmekteyim. Evliyim ve 2 çocuk annesiyim.