

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**TRABZON İLİNDE MİDE KANSERLİ HASTALARININ EPİDEMİYOLOJİK**  
**ANALİZİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr.Şencay YILDIZ ŞAHİN**

**Trabzon-2015**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**TRABZON İLİNDE MİDE KANSERLİ HASTALARININ EPİDEMİYOLOJİK**  
**ANALİZİ**



**Uzmanlık Tezi**

**Dr.Şencay YILDIZ ŞAHİN**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Orhan ÖZGÜR**

**Trabzon-2015**



*Bu tezi, akademik tahsilimi her zaman ve koşulsuz destekleyen ve bu süreç içinde karşılaştığım her türlü zorluğa, maddi ve manevi dayanma gücü veren, hayattaki her şeyimi borçlu olduğum canım annem ve babama ithaf ederim.*

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Halil KAVGACI'ya ,

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Orhan ÖZGÜR' e,

Eğitimim süresince verdikleri destek ve eğitimime olan katkılarından dolayı tüm öğretim üyelerimize,

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan birlikte gülüp birlikte ağladığımız can dostum Dr.Esra KOÇ'a ve iç hastalıkları tıpta uzmanlık eğitimim süresince destekleriyle her zaman yanımda olan, iyi ve kötü anlarımı paylaştığım, kendilerinden çok şey öğrendiğim çok değerli arkadaşlarıma,

Bana hayat boyu hep destek olan ve her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan canım ablamlarım Ezc.Nurşen YILDIZ ve Uzm.Dr. Şenay YILDIZ'a ve

Beni yetiştiren hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, güçlü olmayı öğrendiğim annem Nurten YILDIZ ve babam Şenel YILDIZ 'a ve onunla sonsuz gurur duyduğum canım kardeşim Sıla YILDIZ 'a

Doyasıyla güldürdüğü için, yüreğimi ve dünyamı sevginin sıcaklığı ile doldurduğu için, eşim Nazım Onur ŞAHİN'e içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Şencay YILDIZ ŞAHİN

Trabzon, 2015

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mide Adenokarsinomu	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyopatogenez	5
2.1.3. Klinik Özellikler	11
2.1.4. Mide Kanserinde Sınıflamalar	11
2.1.5. Mide Kanserinde Yayılım	14
2.1.6. Mide Kanserinde Evreleme	15
2.1.7. Tanı	17
2.1.8. Prognoz	18
2.1.9. Tedavi	19
2.1.10. İzlem	19
2.2. Helikobakter Piloni	20
2.2.1. Tarihçe	20
2.2.2. Epidemiyoloji ve Prevalans	21
2.2.3. İnfeksiyonun Bulaşması	21
2.2.4. Morfolojik ve Fizyolojik Özellikleri	21
2.2.5. Biyokimyasal Özellikleri	21
2.2.6. Antijenik Yapı, Virulans ve Patojenite	22
2.2.7. Helikobakter Piloni'nin Tanısı	23

2.2.8. Helikobakter Piloni ile İlişkili Olan GİS Hastalıkları	24
2.2.8.1. Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı (GÖRH)	24
2.2.8.2. Gastrit	24
2.2.8.3. Mide Ülseri	25
2.2.8.4. Duodenal Ülser	25
2.2.8.5. Nonülser Dispepsi	26
2.2.8.6. Mide Kanseri	26
2.2.8.7. MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) Lenfoma	26
2.2.9. Helikobakter Piloni'nin Tedavi Endikasyonları	26
2.3. Helikobakter Piloni ve Mide Kanseri Arasındaki İlişki	27
2.3.1. Karsinogenezde Helikobakter Piloni'nin Rolü	29
2.3.2. Konağın İmmun Cevabı	30
2.3.3. Epitelin Yanıtı	31
2.3.4. Çevresel Faktörler	32
2.3.5. Diğer Faktörlerin Önemi	33
2.3.6. Aile Öyküsünün Rolü	34
2.3.7. Helikobakter Piloni Tedavisinin Mide Kanseri Riskine Etkisi	34
3. MATERYAL VE METOD	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	45
6. ÖZET	53
7. ABSTRACT	55
8. KAYNAKLAR	57

**TABLolar LİSTESİ****Sayfa No**

Tablo 1.	Uluslararası Kanseri Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan globacan 2012 verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk 5 kanser türünün dağılımı	4
Tablo 2.	Uluslararası Kanseri Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan globacan 2012 verilerine göre kadınlarda en sık görülen ilk 5 kanser türünün dağılımı	4
Tablo 3.	Mide kanserinde evreleme	16
Tablo 4.	Mide kanserinde prognostik faktörler	18
Tablo 5.	Hp'nin virulans ve patojenite özellikleri	23
Tablo 6.	Hp tanısı için invaziv ve non-invaziv testler	24
Tablo 7.	Gruplara ve cinsiyete göre yaş dağılımı	39
Tablo 8.	Hastaların epidemiyolojik özellikleri	40
Tablo 9.	Hastaların tanı anındaki evreleri	41
Tablo 10.	Hastaların TNM evresi ile tümör marker ilişkisi	41
Tablo 11.	Tümör histolojisi ile Helikobakter Piloni ilişkisi	42
Tablo 12.	Tümör histolojisi ile atrofik gastrit ve intestinal metaplazi ilişkisi	43
Tablo 13.	Hp negatif hastalarda mide tümör yerleşimi	43
Tablo 14.	Hp negatif saptanan hastalarda gruplar ile mide tümör lokalizasyonunun karşılaştırması	44

**ŞEKİLLER LİSTESİ**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1. İlerlemiş mide kanserinin makroskopik sınıflaması	12
Şekil 2. Hp ile enfeksiyon sonucu mide kanserine giden süreçteki mekanizmalar	28
Şekil 3. Hastaların cinsiyet dağılımı	38
Şekil 4. Hastaların kan grubu dağılımı	40
Şekil 5. Hastalardaki Hp sıklığı	42



**KISALTMALARLAR LİSTESİ**

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: Cancer Staging Manuel
Ark.	: Arkadaşları
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BMC	: The British Research Council
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA	: Kanser Antijen
Cag-A	: Cytotoxin Associated Gene-A
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
COX-2	: Siklojenaz-2
D. E. A	: Demir Eksikliği Anemisi
D. M	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBV	: Epstein Barr Virüs
ECL	: Enterokromafin Benzeri Hücre
EGC	: Erken Mide Kanseri
EMR	: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ErbB-2/B-3	: Epidermal Büyüme Faktörleri
EUS	: Endoskopik Ultrason
GİST	: Gastrointestinal Stromal Tümör
GÖRH	: Gastroözefageal Reflu Hastalığı
HLA	: Human Lökosit Antijen
Hp	: Helikobakter Piloni
HT	: Hipertansiyon
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (The International Agency for Research on Cancer )

ICAM-1	: Hücreler Arası Yapışma Molekülü-1
IL	: İnterlökin
ITP	: İdiopatik Trombositopenik Purpura
İNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
İPK	: İnterperitoneal Kemoterapi
JGCA	: Japanese Gastric Cancer Academy
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
LN	: Lenf Nodu
MALT	: Mucosa associated lymphoid tissue
MEN 1	: Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NET	: Nöroendokrin tümör
NK	: Doğal Katil Hücreleri
NSAID	: Nonsteroid antiinflatuar drug
PAI-2	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-2
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RT	: Radyoterapi
SVO	: Serebrovasküler olay
TGF-beta	: Transforming Growth Factor-beta
TNF-alfa	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
Vag-A	: Vakuol Yapıcı Sitokin
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ZES	: Zollinger Ellison Sendromu
5-FU	: 5-Fluorourasil

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mide kanserine ait ilk olguya M.Ö. 1660 yıllarında yazılan Ebers yazıtlarında rastlanmaktadır. Kanser insidansı ve mortalitesine yönelik yapılan ilk büyük istatistiksel analiz çalışmasında, kanserler içinde en sık mide kanserinin görüldüğü tespit edilmiştir (1760-1839 İtalya'da toplanan veriler kullanılarak yapılmıştır) [1-2].

Mide kanseri halen dünyada yaklaşık yılda bir milyon kişide görülen ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Mide kanserinin dağılımı coğrafik, etnik ve sosyo-ekonomik farklılıklar gösterir [2]. Mide kanser insidansı; Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika'da en yüksek iken, Kuzey Amerika'da ve Afrikada en düşüktür [3]. Mide kanserinin % 70 'inden fazlası, gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir [3]. Mide kanseri hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür.

Mide kanseri etyolojisinde birden fazla neden rol oynamaktadır. Olguların büyük çoğunluğunda Hp enfeksiyonunun kanser gelişimine katkısı söz konusu iken, diyet, yaşam tarzı, obezite, sigara içimi, genetik ve çevresel özellikler de mide kanseri gelişiminde rol almaktadır.

Mide kanseri dünyada en sık görülen kanserlerden biridir. Mide kanserinin dünyada görülme sıklığı son 50 yıl içerisinde azalma eğilimindedir [4-8]. Mide kanserinin sıklığı, distal mide kanser sıklığında azalma ile paralel olarak azalmıştır [2]. Buna karşılık mide kardial lokalizasyonlu kanserin görülme sıklığında belirgin bir artış olmuştur [9-11]. Kardial lokalizasyonlu mide kanserinin diğer bölgelerdeki kanserlerden farklı bir mekanizma ile oluştuğu ileri sürülmüştür [2].

Mide kanserinin epidemiyolojisinde yer alan etkenlerden biri de Hp'dir. 1990'lı yıllarda Hp enfeksiyonu ile mide kanseri arasındaki ilişki gösterilmiştir. 1994'de Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı Helikobakter Piloni'yi Grup 1 karsinogen olarak kabul etmiştir [12]. Hp kardial dışı kanserlerde, kardial kanserlerine göre daha sık bulunmaktadır [2]. Gelişmiş ülkelerde Hp prevalansının azalmasına paralel olarak kardial

2dışı mide kanser insidansı azalma gösterirken, mide kardia kanserlerinde artış görülmektedir [2].

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'na (The International Agency for Researc on Cancer) (IARC) göre mide kanseri dünyada en sık beşinci görülen kanser olup [21], cinslere göre dağılımı erkeklerde 4. en sık, bayanlarda ilk beş kanser içine girememektedir. Kansere bağlı ölümlerde 3. sıradadır [21]. Ülkemizde ise mide kanseri görülme sıklığı yönünden 6. sıradadır [21]. Cinslere göre bakacak olursak ; erkeklerde ve kadınlarda 5. sıradadır.

Çalışmamızın amacı mide adenokarsinomunun retrospektif analizinin yapılmasıdır. Bu doğrultuda çalışmada genel olarak mide adenokarsinomlarının epidemiyolojik olarak tanımlanması, bu epidemiyolojide özellikle helikobakter pilori enfeksiyonunun rolü, ayrıca mide adenokarsinomlarının histopatolojik sınıflandırılması yapılmış olup, klinik ve tanı bulguları değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mide Adenokarsinomu

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Mide kanserleri içinde en sık görülen kanser tipidir [14]. Mide kanseri dünya genelinde yaklaşık yılda 989,600 yeni vaka ve 738,000 ölüm ile kanserlerin yaklaşık % 8' ini oluşturan en sık kanserlerden biridir [3].

1980'li yıllara kadar mide kanseri, kansere bağlı en önemli ölüm nedeniyken, son yıllarda akciğer kanserinin sıklığı mide kanserini geçmiştir [15-16].

Dünyada mide kanserinin insidansı ve mortalitesi düşmesine rağmen en sık görülen kanserler arasında 5. sıradadır [21]. Dünyada yaşlı nüfusun artışına bağlı olarak mutlak yeni vaka sayısı artmaktadır [2]. Ayrıca tüm dünyada genç popülasyonda mide kanseri insidansı yükselişe geçmiştir [17]. Bu durum bize mide kanserinin gelecekte de kanser ve kansere bağlı ölümlerin önemli bir nedenini temsil etmeye devam edeceğini göstermektedir [2].

Mide kanserinin insidansı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir [2]. En yüksek insidans Doğu Asya, Orta Avrupa, Doğu Avrupa ve Güney Amerika'dadır [2]. En düşük insidans ise Batı, Kuzey, Güney Afrika'dadır [18-20]. Mide kanserinin % 70'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir [3,24 ]. Mide kanseri bütün ülkelerde, erkeklerde kadınlardan daha sık görülür [2].

Uluslararası göç edenlerde, özellikle ikinci ve üçüncü nesil göçmenlerde yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olarak mide kanseri görülme riski değişmektedir[2]. Yüksek riskli bölgeden düşük riskli bölgeye göç edenlerde mide kanseri riski yıllar içinde yavaş yavaş azalmaktadır [2]. Havai'de yaşayan Japonlarda insidans oranları; erkeklerde 24,3 , kadınlarda 11,1 iken, bu oranlar Japonya'da yaşayanlarda 3 kat daha fazladır [25]. ABD' ye göç eden Japonlarla yapılan çalışmalarda, çevresel faktörlere maruziyetin genetik

faktörlerden daha büyük bir etkiyle insidans ve mortalite oranlarını değiştirdiği görülmüştür [25, 26]. ABD’de doğan Japonların daha sonraki kuşaklarına bakıldığında, mortalite oranının giderek azaldığı ve ABD’liler ile aynı seviyeye indiği görülmüştür. [25, 26]. Yine bu durum bize, mide kanseri gelişiminde çevresel faktörlerin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir [2].

ABD’de distal lokalizasyonlu mide kanserinin insidansı azalırken, proksimal mide kanserinin insidansı sürekli olarak yükselmektedir [2]. Bu durum patojenik faktörlerdeki değişikliklere bağlı olabilir [2].

Türkiye’de mide kanserinin sık görüldüğü bölgeler; Orta, Kuzeydoğu ve Doğu Anadolu bölgesidir. Uluslararası kanser ajansı (IARC) 2012 verilerine göre erkeklerde mide kanseri dünyada 4. sırada, Türkiye’de erkeklerde ve kadınlarda 5. sıradadır (Tablo 1-2). Mide kanseri genellikle 40 yaşından sonra görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, ortalama görülme yaşı 59,4 olup bu hastaların %67,3’ü erkek, %32,7’sinin kadın olduğu saptanmıştır [27]. Ancak Çin gibi uzakdoğu ülkelerinde mide kanserinin başlangıç yaşının batı toplumlarına göre daha düşük olduğu görülmüştür.

**Tablo 1.** Uluslararası Kanser Ajansı(IARC) tarafından yayınlanan globacan 2012 verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk 5 kanser türünün dağılımı

	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24 ülke	AB (28 ülke)	ABD
1	Akciğer	Akciğer	Prostat	Prostat	Prostat
2	Prostat	Prostat	Akciğer	Akciğer	Akciğer
3	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4	Mesane	Mide	Mide	Mesane	Mesane
5	Mide	Karaciğer	Mesane	Böbrek	Böbrek

\* Türkiye Birleşik Veri Tabanı. 2011

**Tablo 2.** Uluslararası Kanser Ajansı(IARC) tarafından yayınlanan globacan 2012 verilerine göre kadınlarda en sık görülen ilk 5 kanser türünün dağılımı

	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24 ülke	AB (28 ülke)	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4	Uterus korpusu	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus korpusu	Tiroid
5	Mide	Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Uterus

\* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2011

Mide kanseri Lauren sınıflamasına göre, diffüz ve intestinal tip olmak üzere iki tipe ayrılır [28]. Bu tipler epidemiyoloji, etyoloji, patogenezi ve davranış açısından farklıdır [2].

İntestinal tip mide kanseri, erkeklerde ve ileri yaş gruplarda daha sık görülür [2]. İntestinal tip mide kanserinin ortalama görülme yaşı 55 civarında olup, erkek kadın oranı 2/1 dolayındadır. Diffüz tip mide kanseri ise genellikle daha genç yaşlarda, kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür [29]. Bazı çalışmalara göre diffüz tip mide kanseri, tüm mide kanserlerinin %30'unu oluşturmaktadır [29]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada Lauren sınıflamasına göre mide kanserli hastaların %64,9'unun intestinal tipte, %35,1'inin diffüz tipte olduğu ve en sık antrum yerleşimli olduğu görülmüştür [30].

Son elli yılda mide kanseri insidansına paralel olarak intestinal tip mide kanseri insidansında da düşüş olmuştur [2]. Ancak diffüz tipte daha az bir düşüş görülmüştür [2]. Sonuç olarak, yapılan son çalışmalara göre mide kanserinin yaklaşık %30'unu diffüz tip oluşturmaktadır [29]. Tüm dünyada mide kanser insidansının düşmesine rağmen, mide kardial lokalizasyonlu kanserin görülme insidansında belirgin bir artış olmuştur [9-11]. Ayrıca kardial lokalizasyonlu mide kanserinin midenin diğer bölgelerindeki kanserlerden daha farklı bir mekanizma ile oluştuğu ileri sürülmüştür [2]. Proksimal kanserler ve Barrett ile ilişkili özofagus adenokarsinomları ortak demografik ve patolojik özelliklere sahiptir [2]. Distal kanserler, gastritin ilerlemiş formu olan atrofi veya intestinal metaplazi ile karakterizedir, ancak proksimal kanserlerde bu formlar görülmez [2]. Ayrıca proksimal kanserler, distal kanserlere göre daha saldırgan olma eğilimindedir [2]. Kardial lokalizasyonlu mide kanseri distale göre, çevresel faktörler veya kimyasal karsinogenler (örneğin, sigara ve alkol) ile daha güçlü bir ilişki içindedir [31].

### 2.1.2. Etyopatogenez

**A. Diyet İle İlgili Faktörler:** Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar diyet ile mide kanseri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir [32]. Alkol ve turşu tüketiminin mide kanser gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu, bakliyat kullanımının koruyucu olduğu belirtilmiştir [33]. Kore'de 40 yaşından büyük 444.963 erkek 6 yıl boyunca takip edilmiş ve bu süreçte 14.109 kanser vakası tespit edilmiştir. Bu takip süresince yapılan analizler sonucunda günlük fiziksel aktivite yapan, sebzedden ve meyveden zengin beslenen gruplarda özellikle intestinal tip mide kanseri gelişme riskinin belirgin derecede düşük olduğu saptanmıştır [34]. Ayrıca doymuş yağ asitleri, kolesterol ve proteinden zengin beslenmenin mide kanseri riskini artırdığı, bitkisel gıdalarla beslenmenin ise mide kanser riskini azalttığı tespit edilmiştir [35 - 37].

**1. Nitrozo Bileşikler:** Nitrozo bileşiklerin nitrat kaynağı; sebzeler, patates, bazı peynirler ve tütülenmiş ettir. Özellikle mide pH'nın yükseldiği aklorhidri gibi durumlarda bakteriyel kolonizasyonun artmasına sekonder nitrozo bileşiklerin oluşumu artmaktadır. Bu ürünlerin mide kanser patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. İntestinal metaplazili, mide displazili ve mide kanserli hastalarda mide nitrit oranının artmış olduğu gözlenmiştir [38-41]. Nitrat bazlı gübre [38, 42, 43] ve nitrozo ürünler içeren tuzlanmış ürünlerin kullanımı ile mide kanser sıklığı arasında korelasyon saptanmıştır [35, 44]. Amerika'da yapılan bir çalışmada; 79 mide, 84 özefagus kanserli hasta ile 321 sağlıklı kontrol grubu diyet alışkanlıkları açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçta nitrat alımının ve nitrat içeren suların kullanımının mide kanser riskini arttırdığı tespit edilmiştir [45].

**2. Sebze-Meyve Tüketimi ve Vitaminler:** Epidemiyolojik çalışmalarda sebze, meyve ve vitamin A dan fakir; işlenmiş etten ve balıktan, yağda kızartılmış yiyeceklerden ve alkolden zengin diyetin mide kanser riskini arttırdığı saptanmıştır [46-48]. Yapılan bir çalışmada 244 mide kanserli hasta ile 645 kişilik kontrol grubu karşılaştırılmış ve serum karotenoid, retinol ve alfa tokoferol düzeyi yüksekliğinin, mide kanseri riskini azalttığı belirlenmiştir [49]. Turunçgilden fakir diyet ile mide kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir [50]. Meyve ve sebzelerin koruyucu etkisi içermiş olduğu vitamin C'ye bağlıdır. Çünkü vitamin C midede kanserojen kabul edilen nitrozo bileşiklerin oluşumunu önler. Pişirilmiş sebzelerde, pişirilmemiş sebzelerdeki gibi koruyucu etki gözlenmemektedir [51]. Diğer taraftan yapılan bir prospektif çalışmada lifli gıdaların diffüz tip mide kanserine karşı güçlü bir koruyucu etkisi olduğu ancak intestinal tip kanserlerde bu tür bir koruyuculuğun olmadığı tespit edilmiştir [52]. İran'da 217 mide kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada; kırmızı et tüketiminin mide kanser riskini arttırdığı; taze meyve ve taze balık tüketiminin ise azalttığı gösterilmiştir [53]. İtalya'da 230 mide kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada ise proteinden zengin beslenme, şeker, nişasta, hayvansal yağlar, doymuş yağ asitleri ve kolesterolün mide kanseri ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir [54]. Yapılan epidemiyolojik meta-analiz çalışmalarında mide kanser riski ile diyetteki folat düzeyi arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir [55].

**3. Çay-kahve:** Siyah çayın antioksidan etkisinin bulunması nedeniyle antikarsinogenik olabileceği ileri sürülmektedir [56]. Ayrıca çayda bulunan maddelerin; IL-8 ve NF-Kappa B salınımını ve aktivitesini inhibe ederek inflamasyonu ve karsinogenezi engellediği ileri sürülmektedir [57]. Yeşil çay tüketimi ile mide kanseri arasındaki ilişki tam bilinmemektedir. Riski azalttığını belirten yayınlar vardır [58]. Kahve tüketiminin



mide kanseri riskini azalttığı da ileri sürülmektedir [59]. Başka bir çalışmada ise kahve tüketimi ile mide kanseri arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir [60].

**4. Tuz:** Yüksek tuz alımının hayvanların mide mukozasında hasara yol açtığı ve karsinogeneze duyarlılığı artırdığı tespit edilmiştir [61-63]. 24 ülkede 39 popülasyonla yapılan bir çalışmada mide kanseri ile nitrat alımı ve tuz atılımı arasında korelasyon olduğu görülmüştür [64]. Yapılan diğer bir çalışmada ise yüksek oranda tuz alımı ile Hp enfeksiyonu ve atrofik gastrit gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir [65].

## **B. Kişisel Faktörler**

**1. Sigara Kullanımı:** Yapılan birçok çalışmada sigaranın mide kanser oluşumuna etkisi olduğu gösterilmiştir. Toplam 40 çalışmanın meta-analiz sonucunda sigara kullanımının mide kanser riskini yaklaşık olarak 1,5 ile 1,6 kat arttırdığı tahmin edilmektedir [66, 67]. Avrupada yapılan prospektif çalışmalarda da sigaranın önemli bir risk faktörü olduğu, sigaranın kesilmesinden 10 yıl sonra riskin azaldığı belirlenmiştir [68].

**2. Alkol Kullanımı:** Alkol tüketimi ile mide kanser riski arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir [69, 70]. Ancak Avrupa'da yapılan bir çalışmada şarap alımının koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür [69]. Bazı çalışmalarda da uzun süreli alkol ve sigara kullanımının mide kanser gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir [71].

**3. Kan Grubu:** Genetik faktörlerin rolü ilk defa kronik gastritli hastalarda kan gruplarıyla ilgili yapılan bir çalışma sonucunda saptanmıştır [72]. Yapılan çalışmalarda A kan grubuna sahip bireylerde mide kanser riskinin diğer kan grubundaki bireylere oranla %20 oranında daha fazla olduğu tespit edilmiştir [72, 73]. Bazı verilere göre A kan grubuna sahip hastalarla özellikle diffüz tip kanser arasında ilişki olduğu belirtilmektedir [74].

**4. Ailede Kanser Öyküsü:** Aile öyküsü olması mide kanseri için predispozan bir faktördür [75]. Zanghieri ve ark. aile öyküsünün mide kanseri gelişme riskini 3 kat arttırdığını bildirmişlerdir [77]. İtalya'da yapılan bir çalışmada 628 mide, 766 kolon, 456 rektum kanserli hasta ve 1766 kişilik kontrol grubu aile öyküsü varlığı açısından sorgulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda mide kanserli hastaların %8'inde aile öyküsü olduğu tespit edilmiştir [78].

**5. Reprodüktif Hormonlar:** Tüm popülasyonlarda mide kanseri erkeklerde daha sık gözlenmektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlarda daha az görülmesinin seks hormonlarının varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir [79]. Bu hipotezin temelinde, gebelik sürecinde östrojen ve progesteron konsantrasyonlarının

yükselmesi yatmaktadır [79-82]. Yapılan bir çalışmada menapoz yaşı küçük olanlarda, geç yaşta doğum yapanlarda ve intrauterin cihaz kullananlarda mide kanser riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir [83]. Bu hipoteze göre, kadınlardaki reproduktif hormonların mide kanser riskine karşı koruyucu bir rolü vardır. Literatürde geç menarş yaşının mide kanseri riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [82, 84]. Erken menapozun da seks hormonlarının azalmasına bağlı mide kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir [83]. Oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda mide kanseri riskinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük olduğu saptanmıştır [79-82, 85].

**6. Sosyoekonomik Düzey:** Düşük sosyoekonomik düzeydeki toplumlarda distal mide kanserleri yaklaşık olarak 2 kat daha fazla görülmektedir [4, 86-88]. Aksine yüksek sosyoekonomik düzeydeki toplumlarda proksimal mide kanseri daha sık görülmektedir [11]. 1994-2001 yılları arasında Van'da yapılan bir çalışmada 298 özefagus, 384 mide kanseri tanısı almış hastalar incelenmiş ve hastaların çoğunun (%90) sosyoekonomik düzeyinin düşük olduğu gözlenmiştir [89]. Mide kanserinin gelişiminde; düşük sosyoekonomik düzey, sigara kullanımı, aşırı sıcak çay içimi, tuzlanmış besinlerin kullanımı, taze meyve ve sebzeden fakir beslenme, zayıf hijyenik koşullar, aşırı sıcak yiyecekler ve kaynak suların kullanımı gibi faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir [90]. Literatürde ağız hijyeni ile oral kavite kanseri ve özefagus kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [91, 92]. Bazı meslek gruplarında mide kanserinin insidansı yüksektir. Örneğin; maden, kömür, tekstil, seramik, metal endüstrisi, boya sanayisi, kimyasal, lastik ve petrol sanayisi gibi iş kollarında çalışan işçilerin mideleri; asbest, poliaromatik hidrokarbon ve nitroz bileşenleri gibi karsinojenlere maruz kalmakta ve bu kişilerde kanser daha sık gelişmektedir [93].

**7. Genetik Faktörler:** Familial mide kanserli hastalarda mide kanseri gelişiminde predispozan bir lezyon olan kronik atrofik gastrit oluşumuna karşı genetik bir yatkınlık olduğu gösterilmiştir [94]. Fakat tek yumurta ikizlerinde mide kanseri gelişme riski aynı değildir [95]. Familial adenomatöz polipozis, Peutz Jeghers Sendromu ve Herediter nonpolipozis kolorektal kanser gibi sendromların mide kanseri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Mide kanserli hastalarda genetik bir yatkınlık olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [74, 96-98]. DNA'da germ hattı defekti sonucu oluşan Lynch Sendromu'nda (Familial Nonpolipozis Kolorektal Kanseri) mide kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir [99, 100]. E-Cadherin gen mutasyonlarının, diffüz tip mide kanserinin erken oluşumunda rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır [100].

Ailesel risk faktörleri Hp infeksiyonunun sık görülmesine yol açmaktadır [101]. Yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında Hp infeksiyonun tespit edildiği ailelerde mide kanser riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [102]. Erken ve ilerlemiş mide kanserli hastalarda yapılan genetik çalışmalar, üç ayrı karsinogenetik yolun varlığını düşündürmüştür [103].

- DNA hasarının tamirinde bozulma mikrosatellit instabilitesine yol açar. Mikrosatellit instabilitesi ile ilişkili kanserler kural olarak glandüler (intestinal) tipte olur ve metaplastik antral mukozadan kaynaklanır.
- p53 gen mutasyonu; displaziye, glandüler veya miks kanserlere ve diffüz kanserlere sebep olabilir.
- E-Cadherin geninde oluşan mutasyonlar, hücreler arası bağlantıların ve hücre polaritesinin kaybı ile diffüz ve mikst kanserlere neden olur [103].

**C. İyonize Radyasyon:** Yapılan bazı araştırmalarda iyonize radyasyonun mide kanser riskini 2-4 kat arttırdığı göstermiştir [105-106].

#### **D. Premalign Lezyonlar**

**1. Hp Gastriti:** Hp en önemli gastrit nedenidir. Hp'nin mide karsinogenezinde büyük bir etyolojik role sahip olduğu belirlenmiştir ve grup 1 karsinojen olarak kabul edilmiştir [104]. İntestinal tip kanserli vakaların çoğunda Hp tespit edilmiştir. Hp ile kronik infeksiyonun mide kanser riskini 2-3 kat arttırdığı tespit edilmiştir [104]. Hp infeksiyonu; atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve kansere kadar ilerleyebilen kronik gastritlere neden olur [99, 104].

**2. Kronik Otoimmün Atrofik Gastrit:** Atrofik gastrit; pariyetal ve ana hücrelerin kaybıyla giden glandüler epitelin ilerleyici atrofisidir. Kronik otoimmün atrofik gastritin (pernisiyöz anemi) mide kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bu grupta mide kanser sıklığı % 1-3 civarındadır. Atrofik gastrit aklorhidriye sebep olur. Bu da intragastrik pH artışına yol açarak bakteriyal kolonizasyonda artışa neden olur. Bakteriler diyetle alınan nitratları mide kanser gelişimine sebep olan nitrozo bileşiklerine çevirmektedir. Son kanıtlar kanser riskinin otoimmün gastrit varlığından kaynaklandığını işaret etmektedir. Atrofik gastrit prevalansının yüksek olduğu populasyonlarda mide kanser prevalansının da yüksek olduğu gözlenmiştir [108].

**3. İntestinal Metaplazi:** İntestinal metaplazi mukozada bulunan goblet hücrelerinin görülmesi ile karakterizedir. İntestinal metaplazi, atrofik gastritte oluşan yaygın ve kalıcı değişiktir. Midede en sık görülen metaplazi tipidir. Hp enfeksiyonu, safra reflüsü ve

radyasyona bağılı olarak da oluşabilmektedir [109, 110]. İntestinal metaplaziler mide kanser insidansının yüksek olduğu ülkelerde sık görülmektedir [111].

**4. Konjenital İmmün Yetmezlik Sendromu:** Mide kanseri, immün yetmezlik sendromu olan hastalarda genel popülasyona oranla daha fazla görülmektedir. Hastaların %9'unda görülen ve mide kanser gelişme riskinin en yüksek olduğu immün yetmezlik hastalığı, 'Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik' hastalığıdır.

**5. Hipertrofik Gastropati:** Hipertrofik gastropati (örneğin; Menetrier hastalığı) ve bir çok immün yetmezlik sendromunun mide kanseri ile ilişkisi olduğu bilinmektedir [112-113]. Ancak bu ilişkinin düzeyi tam bilinmemektedir.

**6. Parsiyel Gastrektomi Sonrası Gastrik Rezidü Doku:** Peptik ülser hastalığında parsiyel gastrektomi ve enterogastrik anastomoz sonrasında geriye kalan midede kanser riski yüksektir. Bu vakalar genel popülasyonla karşılaştırıldığında mide kanser riskinin 2 kat arttığı saptanmıştır. Özellikle mide cerrahisinden 15-20 yıl sonra mide kanser riskinin artmaya başladığı ve zamanla riskin daha da arttığı saptanmıştır [115-116].

**7. Mide Ülseri:** Benign mide ülseri ile mide kanseri arasında bir ilişki vardır. Bu muhtemelen Hp gibi ortak risk faktörlerine bağlıdır [117-120]. Yapılan bir çalışmada; özellikle persistan Hp enfeksiyonu olan ve midede yüksek derecede mukozal atrofi gelişen ileri yaşta peptik ülserli hastalarda mide kanser riskinin yüksek olduğu saptanmıştır [121].

**8. Gastrik Displazi:** Mide kanseri oluşumundaki rolü oldukça önemlidir. Erken mide kanserinde %40-100 ve ilerlemiş mide kanserinde %5-80 arasında rolü olduğu gösterilmiştir. Mide kanserli hastaların gastrektomi materyallerinde % 20-40 oranında saptanır [122]. Displaziden mide kanseri gelişme riski; hafif displazilerde %21, orta dereceli displazilerde %33, ciddi displazilerde % 57 olarak tahmin edilmektedir [123]. Gastrik displazi düşük dereceli (low grade) ve yüksek dereceli (high grade) olmak üzere ikiye ayrılır;

- **Düşük dereceli (Low grade) gastrik displazi:** Mide kanser gelişiminde düşük dereceli (low grade) gastrik displazinin önemi şüphelidir. Yapılan bir çok çalışma sonucunda vakaların %60-70'inin geri dönüşlü, %20-30'unun kalıcı bir lezyon oluşturduğu tespit edilmiştir [122].
- **Yüksek dereceli (high grade) gastrik displazi:** Yüksek dereceli displazi epitelyal hücrelerde şiddetli sitolojik anormalliklerin varlığı ile karakterize lezyonlardır. Displazi varlığı prekanseröz lezyon olması nedeniyle önemlidir. Yüksek dereceli displazinin tedavisi genellikle endoskopik yöntemle veya

cerrahi olarak uygulanan eksizyondur. Japon patologlar, batılı patologların yüksek dereceli (high grade) dediği çoğu vakaları adenokarsinom olarak değerlendirmişlerdir [124]. Japonya’da bu lezyonların tedavisi daha agresif şekilde yapılmaktadır.

**9. Mide Adenomları:** Mide adenomlarından kanser gelişme riski %5–15 arasındadır [125]. Mide adenomları prekanseröz kabul edildikleri için endoskopik olarak çıkarılmalı ve hasta takip programına alınmalıdır [126].

**10. Barrett Özefagus:** Gastroözefageal bileşke tümör riskinde artışa neden olur.

**11. Pernisiyöz Anemi:** 4517 pernisiyöz anemili hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 20 yıllık takibinde mide kanseri riskinin 3 kat arttığı bulunmuştur [148]. Özellikle intestinal tip mide kanseri gelişme riskini arttırmaktadır.

**12. EBV:** Bu virüsün en sık ilişkili olduğu kanser nazofarenks kanseridir. Kore’de yapılan bir çalışmada mide kanserli hastaların tümör hücrelerinin %13,5’inde EBV saptanmıştır [127]. Tüm dünyada EBV ilişkili mide kanserlerinin %5-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir [128].

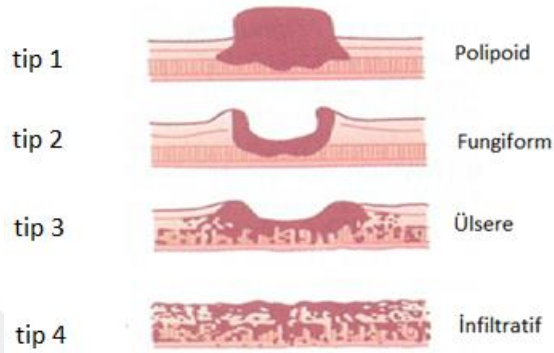
### 2.1.3. Klinik Özellikler

Erken mide kanseri, erken dönemde semptom vermemektedir. Bununla birlikte hastaların %50’sinde nonspesifik dispeptik semptomlar olabilir. Batı toplumunda yapılan bir çalışmada; dispepsi şikayeti ile başvuran ve endoskopik değerlendirme yapılan hastaların sadece %1,2’sinde mide kanseri olduğu saptanmıştır. Mide kanseri, genellikle geç döneme kadar asemptomatik seyreden sinsi bir hastalıktır. Tanı alındığında en sık görülen semptomlar kilo kaybı ve süreklilik gösteren karın ağrısıdır [130]. Kilo kaybı genellikle katabolizma artışına bağlı olmaktan ziyade yetersiz kalori alınımına bağlıdır. Bu hastalarda daha nadir olarak disfaji ve ülsera tümörlerin neden olabildiği kanamaya bağlı anemik semptomlar izlenmektedir [129, 130]. Bu semptomlar tanısız semptomlar değildir. Bundan dolayı mide kanserinin erken tanısında zorluklar söz konusudur .

### 2.1.4. Mide Kanserinde Sınıflamalar

Mide kanseri, klinik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak, yıllar içerisinde değişik biçimlerde sınıflandırılmıştır ;

**1. Makroskopik Görünümüne Göre Sınıflamalar:** Mide kanseri makroskopik görünümüne göre farklılık gösterir [131]. Mide kanseri, ilk defa makroskopik görünümüne göre 1926 yılında Borrmann tarafından sınıflandırılmıştır [132]. Borrmann, mide kanserini makroskopik görünümüne göre; Polipoid, Fungiform (ülserovejetan), Ülser ve İnfiltratif tip olmak üzere 4 gruba ayırmıştır (Şekil 1).



**Şekil 1.** İlerlemiş mide kanserinin makroskopik sınıflaması (Borrmann sınıflaması)

**2. Lokalizasyonlarına Göre Sınıflamalar:** Mide kanseri yerleşim yerine göre ikiye ayrılır ;

- Gastro-özefageal bölge ve kardiada oluşan kanserler: Proksimal mide kanseri
- Korpus ve antrumda oluşan kanserler: Distal mide kanseri

**3. İnvazyon Derinliğine Göre Sınıflamalar:** Mide kanserinin tedavisinin ve prognozunun belirlenmesi açısından yapılan en önemli sınıflama, invazyon derinliğine göre yapılan sınıflamasıdır. Mide kanseri invazyon derinliğine göre erken ve ilerlemiş mide kanseri olmak üzere 2 gruba ayrılır.

- **Erken mide kanseri:** Lenf nodu metastazına bakılmaksızın mukoza ve submukozaya sınırlanmış olan mide kanseridir [13]. Erken mide kanseri, ilk olarak Japonya'da mide kanseri için uygulanan büyük tarama programları sırasında tanımlanmıştır. Erken mide kanseri makroskopik görünümüne göre polipoid, yüzeyel, ülser olmak üzere 3 gruba ayrılır. Erken mide kanserlerinin yaklaşık %80'i yüzeyel tipte olup, diğerlerinin her biri %10 oranında bulunur. Erken mide kanseri genellikle ileri yaşta görülür. Erken mide kanserinde cerrahi prognoz çok iyidir. Bu vakalarda 5 yıllık sağkalım oranı %95'tir [124]. Birleşik devletlerde ise bu oran daha düşük olup %70 civarındadır [124]. Bu durum

Japonya ve Amerika'da kanser ve displazinin farklı tanımlanmasına, bunun sonucunda uygulanan farklı tedavi yaklaşımlarına bağlı olabilir [124].

- **İlerlemiş mide kanseri:** İlerlemiş mide kanseri; submukoza tabakasını aşmış, midenin muskularis eksterna tabakasını infiltre etmiş ve bu tabakayı aşmış kanserlerdir. Erkek kadın oranı 2/1 dolayındadır. Genellikle orta ve ileri yaştaki insanları etkileyen bir kanserdir [13]. Tüm mide kanserlerinin, erken lezyonlar şeklinde başlayıp zamanla ilerlediği düşünülmektedir.

#### 4. Mikroskopik Görünümüne Göre Sınıflandırma:

- **Lauren Klasifikasyonu (1965):** Lauren klasifikasyon sistemi; intestinal, diffüz ve mikst tip olmak üzere üç histolojik tip tanımlamıştır [28].
  - **İntestinal Tip Mide Kanseri:** Histolojik olarak; solid, tübüler ve papiller alanları olabilen ve iyi oluşmuş bir glandüler pattern ile karakterizedir. Erkeklerde ve yaşlılarda daha sık görülür. 5 yıllık sağkalım oranı %20 civarındadır. İntestinal tip mide kanserinin, intestinal metaplazi ve Hp enfeksiyonu ile arasında hemen hemen %100'lük bir ilişki bulunmuştur [133]. Diyet ve çevresel faktörlerin de intestinal tip mide kanserinin gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir [99, 104].
  - **Diffüz Tip Mide Kanseri:** Mide duvarında diffüz ve infiltratif bir büyüme patterni görülür [28]. Daha çok genç yaşlarda görülür. Erkek ve kadında görülme sıklığı eşittir [2]. Az differansiye hücreler sıklıkla taşlı yüzük hücre tipindedir. İntestinal metaplazi ve Hp enfeksiyonu ile daha düşük oranda bir ilişkiye sahiptir. Oluşumunda diyet ve çevresel faktörlerden ziyade genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Mide kanserinin bu tipinde 5 yıllık sağkalım oranı %10'dur.

Mide kanserinin %70'i intestinal tip ,%30'u ise diffüz tipten oluşmaktadır. Mide kanserinin %25'inde her iki tip özellikleri gözlenebilir. Bunların diffüz tip olarak sınıflandırılması önerilmiştir.

- **Who Klasifikasyonu (2000):** Histolojik değişkenliklerine rağmen genellikle dört paternden biri daha baskındır. Tanı baskın histolojik patern üzerinden belirlenmiştir [129].
  - **Tübüler Adenokanser:** Tümör; dilate, dallanan tübüller, asiniler ve solid yapılar şeklindedir, aynı zamanda papiller yapılar da eşlik edebilir.

- **Papiller Adenokanser:** Bunlar uzamış parmak benzeri uzantılar ile iyi differansiye olmuş karsinomlardır. Bazı tümörler tübüler differansiasyon (papillotübüler) gösterebilir.
- **Müsinöz Adenokanser:** Tümörün %50'sinden fazlasında ekstrasellüler müsin gölcükleri bulunmaktadır.
- **Taşlı Yüzük Hücreli Kanser:** Tümörün %50'sinden fazlası intrasitoplazmik müsin içeren malign hücreler içerir.
- **Differansiasyon Derecesine Göre Klasifikasyon:** Mide kanserleri; iyi , orta derecede , az differansiye veya indifferansiye olabilir [13]. İyi differansiye tümörler %95'den fazla oranda gland yapısı, orta derecede differansiye tümörler %50-95 arasında gland yapısı, az differansiye tümörler ise %5-50 arasında gland yapısı içerir.

### 2.1.5. Mide Kanserinde Yayılım

Mide kanseri, karakteristik olarak mukozadan submukozaya, muskularis propriaya, subserozal dokulara doğru lokal olarak ilerler. Çevre organlara, peritoneal kaviteye de yayılabilir [129]. İntramural olarak büyüyenler de bazen bütün mideyi tutabilmektedir. Kardial tümörlerinin başlangıcı mide veya özefagus olabilir ve bazen bunu ayırt etmek zordur. Mide kanseri bazen beklenmedik bulgular ile karşımıza gelebilir. Mide kanseri lenfatikler yoluyla sol supklaviküler lenf noduna (Virchow nodülü) yayılım yapabilir. Bazen de tümör subkutan nodül formunda, periumblikal bölgeye metastaz yapabilir. Bu nodül, lezyonu ilk bulan kişinin adı olan Sister Mary Joseph nodülü olarak adlandırılmıştır. Mide kanseri; duodenum, pankreas ve retroperitoneal bölgeye lokal invazyon yapabilir. Karaciğer tutulumu da sıktır. Karaciğer tutulumu diffüz veya multifokal olduğundan metastatik hastalığın ilk bulgusu karaciğerde ele gelen kitle olabilir. Sarılık ve karaciğer yetmezliği metastatik hastalığın terminal evresinde görülür [134]. Mide kanseri bazen periton yoluyla overlere yayılabilir (Krukenberg Tümörü) [135]. Periton yoluyla yayılarak rektal muayenede Douglas boşluğunda (Cul de sac) ele gelen kitle oluşumuna (Blumer's rafi) yol açabilir [136]. Asit, peritoneal karsinomatozisin ilk belirtisi olabilir.



### 2.1.6. Mide Kanserinde Evreleme

Mide kanserinin evrelemesi TNM sınıflandırılmasına göre yapılmıştır (Tablo 3).



**Tablo 3.** Mide kanserinde evreleme

<b>TNM Evrelemesi</b>			
<b>Primer Tümör (T)</b>			
Tx: Primer tümör saptanamadı			
T0: Primer tümöre ait bulgu yok			
Tis: Karsinoma in situ			
T1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza ve submukozayı tutmuştur			
T1a. Tümör lamina propria ya da muskularis mukoza tutmuştur			
T1b. Tümör submukozayı tutmuştur			
T2: Tümör muskularis propriayı tutmuştur			
T3: Tümör visseral periton ya da çevre yapıları tutmadan subserozayı tutmuştur			
T4: Tümör seroza (visseral periton) ya da çevre yapıları tutmuştur			
T4a. Tümör serozayı tutmuştur			
T4b. Tümör çevre yapıları tutmuştur			
<b>Bölgesel Lenf Nodları (N)</b>			
Nx: Bölgesel lenf nodları saptanamadı			
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok			
N1: 1-2 lenf nodu metastazı			
N2: 3-6 lenf nodu metastazı			
N3: >7 lenf nodu metastazı			
N3a. 7-15 lenf nodu metastazı			
N3b. >16 lenf nodu metastazı			
<b>Uzak Metastaz (M)</b>			
Mx: Uzak metastaz saptanamadı			
M0: Uzak metastaz yok			
M1: Uzak metastaz var			
<b>Evre Grupları</b>			
<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre IA</b>	T1	N0	M0
<b>Evre IB</b>	T1	N1	M0
	T2a	N0	M0
<b>Evre IIA</b>	T1	N2	M0
	T2a	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Evre IIB</b>	T1	N3	M0
	T2a	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
<b>Evre IIIA</b>	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
<b>Evre IIIB</b>	T3	N3	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N1	M0
	T4b	N0	M0
<b>Evre IIIC</b>	T4a	N3	M0
	T4b	N3	M0
	T4b	N2	M0
<b>Evre IV</b>	Herhangi T	Herhangi N	M1

AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc. [114]

### 2.1.7. Tanı

**A. Klinik Bulgular:** Mide kanseri genellikle ileri evrede klinik bulgu verir. Erken evre mide kanseri genellikle tarama programlarında ya da dispeptik yakınmalarla kliniğe başvuran hastalara yapılan endoskopik incelemeler sonrasında saptanmaktadır. Mide kanserinin lokalizasyonuna göre hastaların semptomları çeşitlilik gösterir. Kardial yerleşimli tümörler yutarken takılma hissi oluştururken, prepylorik yerleşimli tümörler ise daha çok bulantı, kusma yakınması oluşturur. Kilo kaybı ve iştahsızlık en çok görülen yakınmalardır. Hastaların ilk bulgusu hematemez, melena olabilir. İleri evre mide kanserinde en sık görülen fizik muayene bulgusu palpe edilebilen abdominal kitledir [130]. Bu bulgu tümörün ileri evrede olduğunu düşündürse de tek başına inoperabilite kriteri değildir. Asit saptanması durumunda peritoneal metastaz düşünülmelidir. Sol supraklavikular lenf noduna yayılımının saptanması (Virchow nodülü), göbeğin ve etraf derinin infiltrasyonu (Sister Mary Joseph nodülü), sol aksiller lenf bezi tutulumu (Irish nodülü), rektal tuşede Douglas çukurunda tümör saptanması (Blumer's shelf) ve kadınlarda overlerde tümör saptanması (Krukenberg tümörü) hastalığın ileri evrede olduğunun göstergesidir. Hastalarda nadiren malign gastrokolik fistüllere bağlı fekaloid kusmalar olabilir. Bu hastalarda daha çok kolonik düzeyde obstruksiyonlar vardır. Demir eksikliği anemisiyle birlikte veya olmaksızın gelişen gizli gastrointestinal kanamalar çok sık görülmez. Gastroözofajiyal bileşkenin kanserleri psödoakalazya sendromuna yol açabildiği için, ileri yaştaki akalazya hastalarının ayırıcı tanısında mutlaka dikkate alınmalıdır [140]. Özellikle proksimal mide kanserinde ve özefagogastrik bileşke kanserlerinde yutma güçlüğü daha sık gözlenir. Mide kanserine bağlı olarak gelişen paraneoplastik fenomene ait sistemik bulgular hastalığın başlangıcında nadir görülür. Bu hastalarda ani ortaya çıkan diffüz seboreik keratoz [141] ve akantozis nigrikans [142] paraneoplastik fenomene bağlı olarak ortaya çıkan cilt bulgularıdır. Bu bulgular mide kanseri için spesifik değildir. Bunun dışında mide kanserinde görülen diğer paraneoplastik anormallikler; mikroanjyopatik hemolitik anemi [143], membranöz nefropati [144] ve Trousseau sendromudur [145]. Bir vaka raporunda erken tanı konan mide kanseri olgusunda poliarteritis nodosa tek bulgu olarak saptanmıştır [146].

**B. Laboratuvar Bulguları:** Anemi sık görülebilen bir bulgudur. Gaytada gizli kanın pozitif olması erken tanı ve tedavide anlamlıdır. Elektrolit, serum albumin, karaciğer

fonksiyon testlerinde bozukluklara rastlanılabilir. Karsinoembriyojenik antijenin (CEA) yüksek olması da tanıda diğer bulgularla birlikte yardımcı olabilir.

**C. Endoskopi (Gastroskopi):** Primer tümör lokalizasyonunun belirlenmesinde ve doku tanısında en sensitif ve spesifik tanı yöntemi; üst endoskopi ve biyopsidir. Gastrointestinal yakınmaları olan hastalara üst endoskopi yapılması erken dönemde yakalanan mide kanserlerinin oranında artış sağlamaktadır. Endoskopik biopsi ile % 80-85 oranında doğru sonuç alınmaktadır. Fırçalama ile alınan materyal ile doğruluk oranı daha da yükselmektedir [147]. Her lezyondan en az 4-6 biyopsi alınmalıdır.

#### **D. Radyolojik Tanı Yöntemleri:**

1. Direkt Grafiler:
2. Baryumlu Grafiler
3. Bilgisayarlı Tomografi
4. Magnetik Rezonans Görüntüleme
5. Endoskopik Ultrasonografi

**E. Biyolojik Belirteçler:** Son on yıldır mide kanserinin erken tanısı için pek çok tümör belirleyici çalışılsa da sonuçlar başarılı değildir. Tümör antijenleri olan CEA, CA19-9, CA 72-4 ve CA 50 tanısız amaçla başarılı bulunmamıştır. CEA ve CA 19-9'un olguların ancak %30-40'ında da yüksek bulunması bunun göstergesidir [14].

#### **2.1.8. Mide Kanserinde Prognoz**

Mide kanserinde prognoz genellikle kötüdür. Japonya'da yapılan bir araştırmada 1000 vakalık bir seride 5 yıllık sağ kalım oranları ilerlemiş kanser için %46, erken kanser için %89 bulunmuştur. Mide kanserinde prognozu belirleyen bazı faktörler vardır (Tablo 4).

**Tablo 4.** Mide kanserinde prognostik faktörler

Yaş	İnflamatuar reaksiyon
Tümörün evresi	Perinöral invazyon
Mide içindeki lokalizasyon	Cerrahi sınır
Tm sınırları ve çapı	Bölgesel lenf nodu tutulumu
Mikroskopik tip ve grade	Cerrahinin tipi

### 2.1.9. Mide Kanserinde Tedavi

**A. Cerrahi Tedavi:** Erken evre (evre 1) mide kanserinin küratif tedavisi cerrahidir. En sık uygulanan yöntemler, radikal subtotal veya radikal total gastrektomidir. Radikal mide cerrahisinde lenfadenektomi yapılması standart yaklaşımdır. En az 15 lenf düğümünün çıkarılması gerekir. Evre 2-3 mide kanserleri için de standart tedavi gastrektomi ve lenfadenektomidir [14]. Evre 4 hastalarda ise cerrahi, sadece palyasyon ve pasaj sorunlarını gidermek için uygulanmaktadır [14].

**B. Medikal tedavi:** Mide kanserinde adjuvan tedavi konusunda fikir birliği oluşturan kanıta dayalı çalışmalar çok fazla değildir. Evre 1A hastalarda sadece takip önerilmektedir. Evre 1B'den 4A'ya kadar olan tüm hastalarda adjuvan radyoterapi ve kemoterapi birlikte yapılır. Metastatik hastalıkta, mide kanserli hastaların genelde iyi destek bakımla sağkalımı 3-6 aydır. Kemoterapi ile bu süre 9-11 aya kadar uzatılabilmektedir. Bu nedenle, kemoterapinin uygulanması standarttır; fakat hangi rejimin en iyi olduğu tartışmalıdır.

**C. Palyatif Tedaviler:** Kardia tıkanıklığına yol açan tümörlerde; endoskopik lazer tedavisi veya endoluminal stent yerleştirilmesi uygulanır. Stent yerleştirilmesi oldukça sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Korpusta obstruksiyon söz konusu ise mümkünse palyatif mide rezeksiyonu önerilmektedir. Antrum obstruksiyonunda ise gastrojejunostomi önerilir. Palyatif radyoterapi ise kanama, ağrı ve obstruksiyonda uygulanabilir [157].

### 2.1.10. İzlem

Mide kanserinin küratif rezeksiyonunu takiben ilk iki yıl boyunca hastaların her üç ayda bir kontrolü uygundur. Her kontrolde dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile beraber laboratuvar testleri (tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri) yapılmalıdır. Akciğer filmi her 6 ayda bir ve abdominopelvik BT ise ameliyattan 6 ay sonra ve 6 aydan sonra ise yılda bir kez çekilmelidir. Gastroskopi, subtotal gastrektomi geçirenlerde birinci yılın sonunda ve 4-5 yıl boyunca da her yıl yapılmalıdır. Protokollere bağlı tedavi alan hastalar daha sık evreleme işlemine tabi tutulabilir, fakat bunun hastanın sağkalımını etkilediği kanıtlanamamıştır.

## 2.2. Helikobakter Piloni

Hp, midenin antrum ve/veya korpus bölgelerinde, mukus tabakası içerisindeki glikozillenmiş yapılara bağlanarak kolonize olan bir bakteridir. Ancak kolonize olguların % 5-15'inde muhtemelen konağa ait sebeplerle mide mukus içerisinde mide epitel yüzeyine ve oksintik kanalların içerisine göç eder. Hp'nin mide mukoza yüzeyi ile teması sonucunda bir çok hücrenin (PMNL, B ve T lenfositler, histiyositler) oluşturduğu bir inflamasyon meydana gelir. Bu durum patolojik immun cevap oluşumuna ve oksintik kanallardaki pariyetal hücrelerde asit sekresyonunda düzensizliklere yol açar. Mide mukozasında akut inflamasyondan kansere kadar değişen lokal histopatolojik değişimlerin belirleyicisi; inflamatuvar cevabın ve asit sekresyonundaki düzensizliğin, şiddeti ve süresidir [158, 159].

### 2.2.1. Tarihçe

Mide ülseri 1586 yılında bir İtalyan doktor tarafından tanımlanmış ve 1688 yılında İsveçli Johannes von Muralt otopsiyle ilk duodenal ülseri rapor etmiştir [160]. 1875 yılında Bottcher ve Letture mide ülserli alanlarda bakteriyi keşfetmiş ve ilk hipotez olarak bakterinin ülseri neden olduğunu öne sürmüştür [161]. 1906'da insan midesinde ilk spiral bakteri gösterilmiş ve 9 yıl sonra midesinde spiral mikroorganizma olan hastalarda duodenal ülserasyon ve gastrit rapor edilmiştir [162]. 1975 yılında mide ülserasyonlu hastaların mide rezeksiyon örneklerinin %80'inde bakteri varlığı bildirilmiştir [163]. Gastrit yapan bu bakteriyle ilgili bilgiler 22 Ekim 1982'de Royal Australian College of Physicians Dergisinde ilk kez sunulmuş ve 1983 yılında yayımlanmıştır. Marshall ve Warren bu bakterinin peptik ülser ile kesin ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır [158]. 1984'de Hp enfeksiyonunun mide mukozasındaki enflamasyon ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır [164]. 1994'de Hp 1. derece karsinojen olarak tanınmış ve Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından gastrik ya da duodenal ülser ile birlikte Hp enfeksiyonu olan tüm hastalarda Hp'nin eradike edilmesinin gerekli olduğu belirtilmiştir [165,166]. Gastrit ve peptik ülserle ilişkili bu bakteriyi bulmak ve antibiyotikler ile tedavisini sağlamak Marshall ve Warren'e 2005 yılında fizyoloji ve tıp alanında Nobel Ödülünü kazandırmıştır [167].

### 2.2.2. Epidemiyoloji ve Prevalans

Hp halen tüm dünyada, insanların ortalama %50'sinin midesinde kolonizasyon göstermektedir. Ülkeler arasındaki gelişmişlik oranlarına ve yaşa göre Hp'nin mide mukozasındaki prevalansı ve insidansı değişiklik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde kişisel hijyenin artması ve yapılan başarılı eradikasyon çalışmaları ile %10-30'lara kadar geriletilmesine rağmen, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde %60-85 arasında değişen prevalansa sahiptir. Bu oran; Asya'da % 70-80, Afrika'da % 70-90, Kuzey Amerika'da % 30- 40, Güney Amerika'da % 80-90, Batı Avrupa'da % 30-50 ve Doğu Avrupa'da % 70 olarak bildirilmiştir [168, 169]. Ülkemizde yapılan araştırmalarda hastalığın prevalansının % 46-78 oranında olduğu ve yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir.

### 2.2.3. İnfeksiyonun Bulaşması

Hp infeksiyonlarında; düşük sosyo-ekonomik şartlar, kalabalık aile ortamı, yetersiz hijyen, anne-babanın bu bakteri ile infekte olması gibi ailesel faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir. Hp'nin su kaynaklı infeksiyonlarda görülmesi ve feçesten izole edilmesi fekal-oral yolla bulaşını doğrulamıştır. Hp'nin insan dışında doğal kaynağı veya taşıyıcısı bulunmamaktadır [169, 170].

### 2.2.4. Morfolojik ve Fizyolojik Özellikleri

Hp virgül, martı, "S" veya spiral şeklinde görülebilen, flagellası olan, son derece hareketli, sporsuz ve kapsülsüz, mikroaerofilik, gram negatif çomaktır [171].

### 2.2.5. Biyokimyasal Özellikleri

Hp laboratuvar ortamında; oksidaz, katalaz ve güçlü üreaz aktivitesi, nitratı redükte edememesi, sülfürlü bileşikler kullanarak H<sub>2</sub>S oluşturabilmesi, hippuratu hidrolize edememesi, nalidiksik aside dirençli, sefalotine duyarlı olması ile ayırt edilebilir [172].

### 2.2.6. Antijenik Yapı, Virulans ve Patojenite

Bakterinin patojenite özellikleri; konakçıda yerleşmesini sağlayan kolonizasyon faktörleri, kolonizasyonun devamı ve bakterinin yaşamını sağlayan devamlılık faktörleri, mide mukozasında hasar yaratan hastalık oluşturuvcu faktörleri ile ilişkilidir [173]. Sadece mide epitelinde kolonize olabilen Hp, metaplastik mide epitelinin varlığında özofagus ve duodenumda da yerleşebilir [174].

Hp'nin tam olarak hangi mekanizmalarla mide epitelinde hasar oluşturduğu anlaşılamamıştır. Mikroorganizma; sitotoksin, üreaz, müsinaz, lipaz, fosfolipaz A, hemolizin gibi bir çok enzim ve toksin salgılamaktadır. Ayrıca Hp'nin kişinin mukus bariyerini zayıflatan bir proteaz ve doku kültüründe hücrelerde vakuolizasyona neden olan bir sitotoksin salgıladığı da bilinmektedir (Vac A). Bu sitotoksin Hp vakalarının %60'ında gösterilebilen 87 DA (Dalton Angstrom) ağırlığında bir proteindir. 128 kDA ağırlığında bir başka protein ise Cytotoxin associated gene A (Cag A) olarak adlandırılmıştır [175]. Cag A proteini taşıyan suşların, Cag A taşımayanlara göre daha virulan oldukları bilinmektedir [176]. Bu iki protein ve onları kodlayan gen lokusları yanında İce A olarak isimlendirilen üçüncü bir genetik lokus da saptanmıştır [177]. Bu belirteçler, birbirlerinden bağımsız olmamakla birlikte farklı mide hastalıklarında risk derecesini yansıtabilmektedir. Gelecekte Hp genotiplerinin bilinmesi farklı hastalık gruplarında risk altında bulunan kişilerin saptanmasına olanak sağlayacaktır [178].

Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalar sonucunda bakterinin E. Coli'ye benzeyen yapışma ayakçıkları ve bazı adhezyon proteinleri ile hücre zarına yapışabildiği ve direkt mekanik etki ile hücre ayrışmasına yol açabildiği düşünülmüştür [179]. Son yıllarda infeksiyon sırasında ortaya çıkan iltihap ve iltihap medyatörlerinin hücresel hasarı oluşturduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır [180].



**Tablo 5.** Hp'nin virulans ve patojenite özellikleri [181]

Özellik	Etki
Spiral şekil	Mukus içinde motiliteyi sağlar
Flagella	Hareketin etkin oluşumunu sağlar
Lipopolisakkaridler GM3 gangliozid ve Lewis B antijenlerine özgül bağlanmayı sağlayarak	Midede mukus sekrete eden hücrelere selektif kolonizasyonu sağlar
Üreaz A ve B	Mide ortamda yaşamını sürdürmeye yardımcı olur
Katalaz	Mide ortamında ve fagositik vakuollerde yaşamaya yardımcı olur
Fosfolipaz A ve B	Mukusun epitelyal hücre membranının sindirimi, mukus ıslaklığının artışı sağlar
Proteaz	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukusun eriyebilirliğinin artışına neden olur
Vakuol yapıcı sitokin (Vac A)	Epitelyum hücre zararlanmasına neden olur
Düşük molekül ağırlıklı kemoakraktif proteinler (porinler)	Nötrofil ve mononükleer hücreleri kendine çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökinlerin salınmasını sağlar
Cag A (Cytotoxin Associated gen A)	Sitotoksin oluşumu ve peptik ülserle ilişkili olduğu düşünülüyor
Isı şok proteinleri (Hsp A ve B)	Otoimmünite

### 2.2.7. Helikobakter Pilonin Tanısı

Tanı için kullanılan testler iki grupta incelenir. İnvaziv testler; biyopsi materyalinin histolojik ve mikrobiyolojik incelemeleri, hızlı üreaz testi ve kültürde izolasyon içerir. Non–invaziv testler ise üre nefes testi, serolojik testler ve Hp dışkı antijen testidir [182-184].

**Tablo 6.** Hp tanısı için invaziv ve non-invaziv testler

	Sensitivite	Spesivite
<b>Non-invaziv testler</b>		
Serolojik testler	%85	%80
Üre nefes testi	%95	%100
Dışkıda antijen arayan testler	< %90	> %90
<b>İnvaziv testler</b>		
Histolojik inceleme	%85	> %95
Hızlı üreaz testi	%85	%85
Kültürde izolasyon	%85	%85
Moleküler testler	%92	%72

### 2.2.8. Helikobakter Piloni ile İlişkili Olan GİS Hastalıkları

Hp insanlarda midede kolonize olarak asemptomatik taşıyıcılık, nonülser dispepsi, kronik gastrit, atrofik gastrit, peptik ülser, malt lenfoma ve mide kanseri gibi gastroduedonal patolojilerden sorumlu bulunmuştur [185].

#### 2.2.8.1. Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı (GÖRH)

Batı toplumunda Hp enfeksiyonu sıklığındaki azalmayla birlikte GÖRH insidansının artmasının saptanması , Hp enfeksiyonunu GÖRH gelişimine karşı koruyucu rol oynayabileceği şeklinde bir düşüncenin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Sonuç olarak günümüzde kabul gören görüş GÖRH'ün şiddeti ile Hp varlığı arasında tersine bir ilişki olduğu şeklindedir.

#### 2.2.8.2. Gastrit

Gastrit, mide mukozanın kronik inflamasyonudur ve histolojik bir teşhistir. Akut gastrit; bazı zararlı maddeler ile (NSAİ, alkol, safra vs. ) mide mukozasının irritasyonu sonucu oluşur ve histolojik olarak oldukça ılımlıdır. Ancak Hp'nin akut enfeksiyonunda histolojik olarak belirgin bir inflamasyon vardır ve klinik olarak nadiren belirti vermektedir [186].

Farklı histopatolojik ve topografik özelliklere sahip gastrit ilk kez 1947 yılında akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır. 1983 yılında Hp'nin gastrit nedenlerinden birisi olduğu bulunduktan sonra etyolojiye yönelik sınıflandırmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu amaçla 1990 yılında Avusturalya Sydney'de bir grup gastropatolog toplanmış ve topografi, morfolojik ve etyolojik kriterler baz alınarak Sydney sınıflamasını hazırlamışlardır [187].

### **Sydney Sınıflaması**

**Endoskopik kriterler:** Eritematöz/eksudatif gastrit, süperfisyal gastrit, erozyone polipoid gastrit, atrofik gastrit, hemorajik gastrit, safra gastriti, yabancı cisime bağlı gastrit.

**Etyolojiye göre klasifikasyon:** Otoimmün gastrit (Tip A), bakteri ile ilişkili gastrit (Tip B), kemotoksik ajanlara bağlı gastrit (Tip C), farklı gastrit formları.

**Lokalizasyona bağlı gastritis:** Pangastrit, antral gastrit, korpus gastriti.

**Gastritin derecelendirilmesi (Hp aktivite, inflamasyon, atrofi, intestinal metaplazi varlığına göre):** Hafif, orta ve şiddetli derecede

**Histomorfolojik kriterler:** Akut, kronik, kronik-aktif gastrit.

Hp infeksiyonu klinikte en çok kronik gastrit şeklinde karşımıza çıkar ve sıklıkla asemptomatik süperfisyal gastrit şeklinde sonuçlanır. Kronik gastritin nedeni genellikle Hp infeksiyonudur ve infeksiyon tedavi ile kaybolur [188].

### **2.2.8.3. Mide Ülseri**

Mide ülseri, duodenal ülsere göre Hp'ye daha az oranda bağlıdır (% 50–80) Mide ülser patogeneğinde, duodenal ülserden farklı olarak, Hp dışındaki faktörler daha çok rol oynamaktadır [189].

### **2.2.8.4. Duodenal Ülser**

Duodenal ülserli hastaların %90'ından fazlasında Hp infeksiyonu bulunmaktadır. Araştırmalarda asit baskılayıcı tedavilere antibiyotik eklenmesi ile birlikte ülser iyileşmesinin hızlandığı ve Hp eradikasyonu yapıldığında daha az nüks görüldüğü bulunmuştur. Bu da Hp'nin duodenal ülser patogeneğindeki rolünü kesin olarak açıklamaktadır [186].

### 2.2.8.5. Nonülser Dispepsi

Üç hafta veya daha uzun süredir dispeptik semptomlar olmasına karşın endoskopik, radyolojik veya biyokimyasal olarak herhangi bir patolojinin bulunmaması halidir. Yakınmaların psikososyal faktörler, gastrointestinal hipersensitive, mide asit hipersekresyonu, Hp infeksiyonu ve gastroduodenal dismotilite sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Hp infeksiyonu yüksek oranda pozitif bulunmuştur [190].

### 2.2.8.6. Mide Kanseri

Mide kanser sıklığı yüksek olan popülasyonlarda, Hp infeksiyonu prevalansının da yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda; Hp infeksiyonu ile mide kanser mortalitesi arasında coğrafi bir uyum olduğu belirlenmiştir. Hp ile enfekte kişilerde mide kanser riski 3-6 kat artmıştır ve mide kanserli hastaların % 50'sinde Hp pozitifliği bulunmaktadır [191]. Prospektif çalışmalarda Hp'nin yaptığı kronik gastritin, atrofik gastrite ve intestinal metaplaziye doğru ilerlediği gözlenmiştir [192].

### 2.2.8.7. MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) Lenfoma

Mide lenfomalarının kaynağının çoğunu B lenfositler oluşturur ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması olarak adlandırılır. Hp infeksiyonu mide MALT lenfoma riskini anlamlı derecede artırmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar MALT lenfomalı hastaların % 98'inin Hp ile enfekte olduğunu göstermiştir [191]. Diğer taraftan düşük grade MALT lenfomalı hastalarda başarılı bir Hp eradikasyon programı sonrası, hastaların % 82'sinde tümörde gerileme sağlanmaktadır [193].

### 2.2.9. Helikobakter Piloni'nin Tedavi Endikasyonları

Maastricht III. Florence Consensus Report'u hazırlayan uzmanlar Hp testi pozitif olan tüm hastaların tedavi edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Hp eradikasyonu düşünülmüyorsa Hp testinin yapılmasına gerek olmadığı belirtilmiştir.

- **Kuvvetle tavsiye edilen (mutlak) endikasyonlar:**

1. Duodenal ülser veya mide ülseri

2. MALT lenfoma
3. Atrofik gastrit
4. Mide Ca rezeksiyonu
5. Birinci derece akrabasında mide kanseri öyküsü olanlar
6. Hastanın tedavi olmak istemesi

• **Hp eradikasyonu önerilebilen / önerilen durumlar:**

1. Dispepsili hastalar
2. Gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH)
3. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAII) kullanımı
4. İdyopatik trombositopenik purpura (ITP)
5. Sebebi açıklanamayan demir eksikliği anemisi
6. Tartışmalı olan diğer hastalıklar: Kronik bronşit, kolorektal kanser, kolonun adenomatöz polipi, idyopatik ürtiker, halitosis, glossit, lingual hiperplazi, rekürren aftöz stomatit, blefarit.

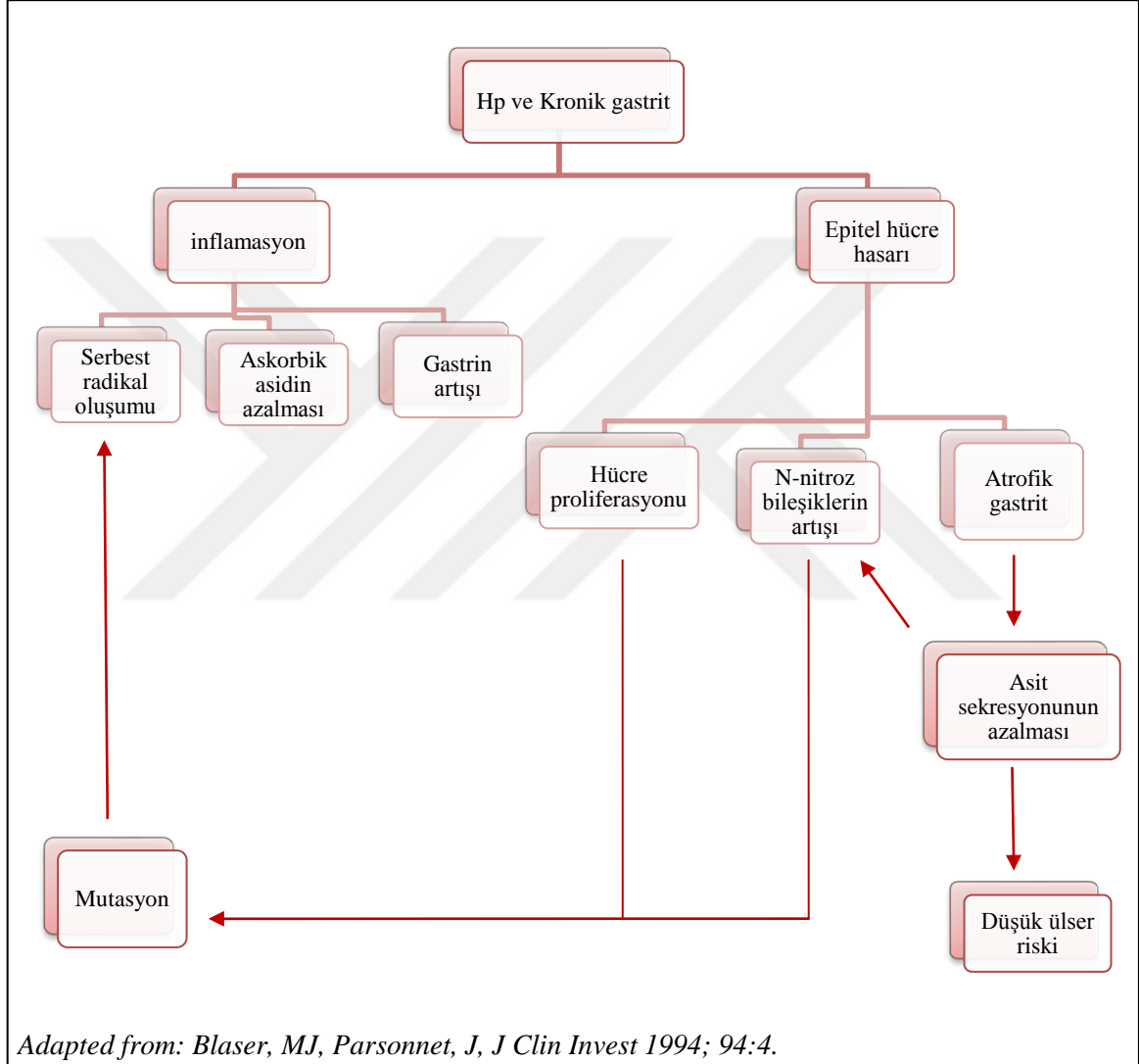
### **2.3. Helikobakter Piloni ve Mide Kanseri Arasındaki İlişki**

1980'lerde Hp keşfinden beri, bu gram-negatif spiral bakteri ve onunla ilişkili hastalıklar hakkında oldukça fazla bilgi elde edilmiştir [194]. 1994 yılında Sağlık Konsensus Konferansı Ulusal Enstitüleri (National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference ) Hp'yi mide ve duodenum ülserinin birinci nedeni olarak tanımıştır. 1994 'de Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Hp'yi Grup 1 karsinojen olarak kabul etmiştir [12]. Bu ilişkinin net olarak kanıtlanmasına rağmen, Hp ile infekte kişilerin yalnızca küçük bir bölümünde mide kanseri gelişmektedir.

Hp enfeksiyonunun etkileri bireyler arasında farklılık gösterir. Bunun nedeni genetik, çevresel ve bakteriyel etkenlerden kaynaklanmaktadır.

Mide kanseri dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerinden biridir [3]. 1930'larda Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık distal lokalizasyonlu kanserler görülmekte idi. Takip eden 70 yıl içinde özellikle distal kanserlerin azalmasına bağlı olarak mide kanser sıklığında düşme gözlenmiştir. Ancak son 50 yıl içinde de gastroözofajiyal bileşke ve proksimal mide kanseri insidansında artış görülmüştür [195, 11]. Bu gözlemler bize proksimal mide kanserinin distal mide kanserinden farklı bir patojeniteye sahip olduğunu göstermektedir [134].

Mide tümörlerinin % 90'ndan fazlasını adenokanserlar oluşturur ve bunlar da intestinal ve diffüz olmak üzere iki ayrı morfolojik tiptir. İntestinal tip mide kanseri oluşumunda sırasıyla; yüzeysel gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve kanser görülür (Şekil 2), [196]. Diffüz tip kanser oluşumunda benzer bir sıralama görülmemiştir.



**Şekil 2.** Hp ile enfeksiyon sonucu mide kanserine giden süreçteki mekanizmalar

Hp'nin kansere giden sürecinin erken evresinde; kronik aktif gastrit ve atrofik gastrit görülür [197, 198]. Hayvan modellerinde Hp enfeksiyonunun mide kanserine sebep olduğu gösterilmiştir [199]. Ayrıca, insanlarda yapılan bir dizi çalışma sonucunda Hp enfeksiyonu ile mide kanseri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir [200-202].

Epidemiyolojik çalışmalar Hp seropozitifliği ile mide kanseri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir. 1993'te Eurogast çalışma grubunun yaptığı ve 13 ülkeden 17 popülasyonun incelenmesi sonucunda; Hp enfeksiyonun çok yaygın olduğu bölgelerde mide kanser riskinin 6 kat artmış olduğu tespit edilmiştir [203]. Hawaii'de yaşayan Japonlarla yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, mide kanserli hastaların % 94 'ünde, kontrol grubunun % 76 'sında Hp seropozitifliği tespit edilmiştir [204].

Hp seropozitifliği ve mide kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen iki meta-analizli kohort ve vaka kontrol çalışmasında; Hp enfeksiyonunun mide kanseri gelişme riskini iki kat arttırdığı gösterilmiştir [200, 201].

Japonya'da 1526 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada, Hp ile kanser arasındaki ilişki araştırılmış ve hastaların 1246'sında (%81,6) Hp enfeksiyonu tespit edilmiştir. Hastaların bir yıl ve üç yıl sonra endoskopileri yapılarak biyopsileri alınmıştır. Hastalar ortalama 7.8 yıl takip edilmiş ve Hp ile enfekte 36 hastada (%2,9) mide kanseri geliştiği gözlenmiştir. Ayrıca Hp negatif hastaların hiçbirinde kanser görülmemiştir.

IARC (Uluslar Arası Kanser Araştırma Ajansı ), gelişmiş ülkelerde mide kanserli hastaların %36'sında ve gelişmekte olan ülkelerde %47'sinde Hp enfeksiyonunun bulunduğunu tahmin etmektedir. Tüm dünyada yılda yaklaşık 350,000 mide kanseri görülmektedir. 2008 yılında 12,7 milyon yeni kanser vakası olduğu ve bunların en az % 16'sının Hp enfeksiyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır [205].

Hp ve mide kanseri arasındaki ilişkinin kesin olarak bilinmesine rağmen, enfekte bireylerin sadece küçük bir kısmında mide kanseri gelişmektedir. Bunun nedeni; enfeksiyonun klinik sonucunda daha çok dış faktörlerin etkili olması ve bunlar içinde de özellikle çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir.

### 2.3.1. Karsinogenezde Hp'nin Rolü

Hp'nin karsinogenezdeki rolünü açıklamak için bir çok hipotez ileri sürülmüş, ancak kesin mekanizma tam olarak açıklanamamıştır [206] Günümüzde, bakteriyel özelliklerin, konakçı cevabının ve çevresel faktörlerin hep birlikte rol oynadığı düşünülmektedir.

- **Hp suşu çeşitliliği.** Hp suş çeşidinin, kanser veya ülser hastalığına dönüşümde esas belirleyici olabileceği düşünülmektedir.

### 2.3.2. Konağın İmmün Cevabı

Kronik olarak enfekte kişilerde konakçının genetiği; immün cevabı ve mide kanseri gelişimini etkiler.

- **Sitokin Polimorfizmleri:** Hp ile enfekte kişilerde IL-1 beta'nın ve diğer sitokinlerin belirli polimorfizmlerinin inflamatuvar yanıtı artırarak mide asit seviyesini azalttığı gösterilmiştir. Bu durumun sonucu olarak da atrofik gastrit ve kardial dışı mide kanserine karşı yatkınlık olduğu tespit edilmiştir [207-212]. Bir çalışmada 430 kontrol grubu ile 393 mide kanserli hastanın, IL-1 beta polimorfizmi karşılaştırılmıştır [207]. Bu çalışmada iki özel sitokin polimorfizmi (IL-1B-31T ve IL-1 RN \* 2) ile düşük asit salgılanması ve mide atrofisi arasında ilişkili olduğu bulunmuştur. Hp ile ilgili mide kanserlerinin %38'inde bu alellerin varlığı tespit edilmiştir. IL-1 beta, mide asit sekresyonunun güçlü bir önleyicisidir ve Hp ile regüle edilmektedir.

Başka bir çalışmada mide ve özofagus kanserli hastalarda çeşitli sitokin genlerinin polimorfizmleri karşılaştırılmıştır [208] Tümör nekroz faktör alfa'nın ve IL-10'un proinflamatuvar genotiplerinin non-kardia mide kanseri riskini iki kat artırdığı tespit edilmiştir.

Bu veriler sonucunda gen polimorfizminin ; Hp ile enfekte olan kişilerde sitokin salınımını, mide enflamasyonunu ve prekanseröz lezyonların gelişimini etkilediği düşünülmüştür.

- **Nötrofil Aktivasyonu:** İn vitro olarak gösterilen bir hipoteze göre, Hp enfeksiyonu tarafından uyarılan CD11a/CD18- ve CD11b/CD18-nötrofilleri, hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1) ile etkileşir ve bunun sonucunda nötrofiller enfeksiyon alanına göç eder ve yüzey epiteline yapışır. Bu nötrofiller daha sonra indüklenebilir nitrik oksit sentetazı üretir ve bu enzim de nitrik oksit ve reaktif oksijen metabolitlerini (süperoksit ve hidroksil iyonları gibi ) açığa çıkarır. Açığa çıkan bu moleküller DNA'da hasar yapar. Bunu mutasyon ve malign transformasyon takip eder. Hp epitel hücrelerinde oksidatif stresi indükler [213].



### 2.3.3. Epitelin Yanıtı

Hp'ye karşı gelişen immün cevap değişen oranlarda mide epitel hücresinde çoğalmayı ve ölümü indükler. Çeşitli sinyal yollarıyla hücre apoptoza, proliferasyona, farklılaşmaya ve otofajiye gider.

- **Apoptotik Yollar:** Karsinogenezde iki önemli süreç vardır; bunlar hücrenin apoptozu (programlanmış hücre ölümü) ve hiperproliferasyonudur [214]. Ciddi DNA hasarından sonra hücrenin apoptoza uğraması, mutasyona uğramış DNA'nın çoğalmasını önlemek için koruyucu bir mekanizmadır. Yıkım ve bezlerin kaybı apoptoz ile olur ve bunun sonucunda atrofik gastrit oluşur. Bu hipotez Hp ile enfekte kişilerde antral apoptoz oranının artmış olmasıyla [215, 216] ve eradikasyon tedavisi sonucu normale dönmesi ile desteklenmektedir [215]. Hp'nin hangi mekanizma ile apoptozu indüklediği tam olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada Hp'nin hem doğrudan ve hem de dolaylı mekanizmalarla apoptoza neden olduğunu ileri sürülmüştür [217]. Bunu izleyen çalışmalar, Hp'nin proinflamatuvar sitokinlerle (örneğin, tümör nekroz faktörü alfa) ile beraber epitel hücrelerini apoptoz için duyarlı hale getirdiğini göstermiştir. Hp, mide epitel hücrelerinde Fas reseptörünün ekspresyonunu artırır ve Fas ölüm reseptörü ile ilişkili bir sinyal mekanizması üzerinden apoptoza neden olabilir [218]. Proliferasyona uğrayan hücreler, apoptoza karşı dirençli olabilir. Bu durum hücre büyümesi ve ölüm arasındaki dengeyi hiperproliferasyon lehine bozar ve neoplazi oluşur [219]. Bir ortamda anti-apoptoz protein olan Bcl-2 nin artışı, mide displazinin kanıtıdır [220]. Bazı çalışmalarda da Hp'nin plazminojen aktivatör inhibitörünün (PAI) -2 ekspresyonunu arttırdığı ve PAI-2'nin apoptoza neden olduğu gösterilmiştir. PAI-2, mide kanserinde artar [221]. Epitel proliferasyonu ve apoptoz arasında eşitsizlik oluşması suç çeşidine de bağlı olabilir. CagA-enfekte hastalarda hiperproliferasyon olduğu ve apoptozun olmadığı görülmüştür [222].

- **Hücre Sinyal Yolları:** Bir çalışmada c-Src ve c-Abl kinazların sırayla CagA'yı fosforillelediği gösterilmiştir [223]. Bu iki fosforilasyonun aynı cagA molekülü üzerinde olması zorunlu değildir ancak CagA'nın biyolojik etkilerinin oluşması için gereklidir. Potansiyel olarak önemli bir gözlemde, mide kanserinin kaynağının o bölgedeki mide epitel hücreleri değil, Hp varlığında kemik iliğinden farklılaşarak oluşan mide epitel hücreleri olduğu gösterilmiştir [224]. Bu gözlem teyit edilirse, Hp kaynaklı mide kanseri tedavisinde olduğu gibi, kronik iltihap ile ilişkili diğer epitelyal kanser tedavilerinde de önemli etkiler olabileceği düşünülmektedir.

### 2.3.4. Çevresel Faktörler

- **Hp ve Diyet Arasındaki Etkileşim:** Tuzlu yiyecek tüketimi Hp enfeksiyonunun persistan olma olasılığını artırır [225, 226]. Ayrıca, vaka-kontrol çalışmalarında Hp enfeksiyonu ve tuzlu gıda alımının sinerjik etkileşim göstererek mide kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir [227, 228]. Hayvan çalışmaları da Hp enfeksiyonu ve çok tuzlu gıda alımının sinerjik bir etki ile mide kanserinin gelişmesini desteklediğini düşündürmektedir [229]. Moğol çöl sıçanları ile yapılan bir çalışmada, Hp enfeksiyonunun; proinflamatuvar medyatörlerin (indüklenebilir nitrik oksit sentetazın (iNOS) ve siklooksijenaz-2'nin (COX-2)) ekspresyonunu önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Mide kanserinde İNOS'un ve COX-2'nin aşırı ekspresyonunun varlığı gösterilmiştir [230-233]. Öte yandan, enfekte olmayan hayvanlarda bu proinflamatuvar mediatörlerin anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir [234].

Yapılan bazı çalışmalar Hp'nin diğer besinler ile etkileşim göstererek mide kanseri riskini artırabileceğini düşündürmektedir [235]. Kırmızı etin, işleme tabi tutulan etin veya endojen oluşan nitrozaminlerin sadece Hp ile enfekte olmuş hastalarda mide kanseri riski ile bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir. D vitamininin fazla sentezlenmesinin koruyucu olduğu ve D vitamini eksikliği ile Hp enfeksiyonu birlikteliğinin mide kanserine ilerleme riskini arttırdığı gösterilmiştir [236].

- **Hipoklorhidri ve Askorbik Asit:** Başka bir hipotezde de hipoklorhidri ve askorbik asitin mide kanserine giden süreçte farklı bir rolü olduğu ileri sürülmektedir (Şekil 2), [196].

Atrofik gastritten metaplaziye ilerleyen karsinogenez sürecinde parietal hücrelerin kaybı sonucu, asit sekresyonu azalır ve pH yükselir. Yüksek pH'da nitrat indirgeyen bakteriler midede çoğalır bunun sonucu nitrit form değiştirir. Değişen nitrit formu kanserojenlerle etkileşim oluşturan azot içeren bileşiklere dönüşür.

Aşağıdaki gözlemler mide kanseri patogenezinde askorbik asit eksikliğinin bir rolü olduğunu göstermektedir:

- Kronik gastrit varlığında mide suyunda askorbik asit düzeyi belirgin bir şekilde düşer, mide pH yükselir, bu durum Hp enfeksiyonunun kronik gastrit yaparak askorbik asit salgısını bozmasına bağlı olabilir [237].

- Kontrol grubu ile intestinal metaplazili hastalar karşılaştırıldığında, intestinal metaplazili hastalarda daha düşük seviyede askorbik asit düzeyi görülmüştür [238].
- Askorbik asitten düşük diyet, prekanseröz lezyonların ilerleyerek displaziye dönüşmesine ve kanser riskinde artışa neden olabilir [239]. Vaka-kontrol çalışmalarında askorbik asit alınması ile mide kanseri riskinde azalma olduğu bulunmuştur [240, 242].

- **Hemoglobin A1c:** Konağın sahip olduğu farklı özellikler Hp ile enfekte kişilerde mide kanseri gelişimine katkıda bulunabilir. Japonya'da 2603 kişiyi kapsayan bir çalışmada, HbA1c düzeylerine göre kişiler dört gruba ayrılmış ( $\leq 4.9$ , 5.0-5.9, 6.0-6.9 ve  $\geq 7.0$ ) ve prospektif olarak 14 yıl takip edilmiştir [242]. Takip sırasında, 97 kişide mide kanseri geliştiği görülmüştür. HbA1c düzeyi yüksek olanlarda mide kanseri insidansının yaşa ve cinsiyete göre iki kat arttığı görülmüştür. HbA1c düzeyi yüksek ( $\geq 6.0$ ) ve Hp ile enfekte olan kişilerde mide kanseri riskinin belirgin olarak arttığı görülmüştür. Kan şekeri yüksekliğinin mide kanseri riskini nasıl arttırdığı tam olarak bilinmemektedir, ancak diyabet olanlarda diğer kanserlerin riskinde de artış olduğu gösterilmiştir.

- **Obezite:** Obezitenin mide kardias kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [243, 244]. Bu ilişkinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak obez hastalarda Hp enfeksiyonunun yaygın olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hipergliseminin mide kanseri gelişme riskini artırdığı da düşünülmüştür [242]. Tüm bu çalışmalar Hp eradikasyonu ile birlikte, kilo kaybı ya da daha iyi glikemik kontrolün mide kanseri riskini azalttığını göstermektedir.

### 2.3.5. Diğer Faktörlerin Önemi

Aşağıdaki gözlemler mide kanserinin tek başına Hp enfeksiyonu ile izah edilemeyeceğini göstermiştir:

- Hp ile enfekte olmuş bireylerin sadece çok küçük bir bölümünde mide kanseri gelişmektedir.
- Hp prevalansının tüm dünyada benzer olmasına rağmen mide kanseri insidansı bölgesel değişiklik göstermektedir [134, 245].
- Mide kanseri riski, Hp ile ilişkili oluşan duodenum ülserli hastalarda artmamıştır. Aksine İsveç'te yapılan bir çalışmada mide veya duodenum ülseri

nedeniyle hastanede yatan hastalarda mide kanseri insidansının azaldığı görülmüştür. [246].

Hp kaynaklı duodenum ülserinin, mide kanserine karşı koruyucu özelliği nasıl sağladığı bilinmemektedir. Bunu açıklamak için bir teori geliştirilmiştir; karsinogenezin erken adımında oluşan atrofik gastritin [247], duodenal ülserden değil, Hp kaynaklı mide ülserinden oluştuğu düşünülmüştür. Konağın özellikleri Hp kaynaklı gastrik atrofiye yatkınlığı etkileyebilir. Bir çalışmada; HLA-DQA1 alelinin Hp ile ilişkili gastrik atrofiye ve mide kanserine karşı dirençte katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu durumun atrofik gastrit ve Hp enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi desteklediği düşünülmüştür [248].

Hp suşu çok çeşitlilik göstermektedir. DupA genine sahip Hp, duodenal ülser oluşumunu kolaylaştırır ve mide kanseri riskini azaltır [249]. Başka bir hipoteze göre, duodenum ülserinin askorbik asit düzeyini arttırarak mide kanserine karşı koruma sağladığı düşünülmüştür [250].

### **2.3.6. Aile Öyküsünün Rolü**

Aile öyküsünün varlığı mide kanser riskini 1,5-3 kat artırır [78, 251]. Aile öyküsünün Hp ile ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Bir vaka kontrol çalışmasında iki riskin birbirinden bağımsız olduğu öne sürülmüştür [102]. Ancak mide kanserli hastaların yakınlarının muhtemelen Hp ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Bu kişilerde asit salgısının düşük olması mide kanseri için bir risk faktörüdür [252].

### **2.3.7. Hp Tedavisinin Mide Kanseri Oluşum Riskine Etkisi**

Yüksek riskli toplumlarda Hp eradikasyonu mide kanseri riskini azaltır. Altı randomize çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde (mide kanseri insidansının yüksek olduğu bölgelerde) eradike edilmiş hastalarda mide kanseri (%1,6 ya karşı 2,4) önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur [253]. Çin'de yapılan bir meta-analiz çalışmasında, 3365 denek iki gruba ayrılmış, birine Hp eradikasyonu için iki hafta amoksisilin ve omeprazol verilmiş, diğer gruba plasebo verilmiştir [254]. Bu olgular 14,7 yıl izlenmiş ve sonunda eradikasyon yapılan hastalarda mide kanseri insidansında belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. 2004 yılında Tayvan'da Hp enfeksiyonunun kitlesel eradikasyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada, çalışmaya başlamadan beş yıl önceki dönemle karşılaştırma

yapılmış ve mide atrofisinde azalma varken, intestinal metaplazide azalma olmadığı görülmüştür [255]. Bununla ilişkili olarak mide kanseri ve peptik ülser hastalığında bir azalma görülmüş ancak özofajitte bir artış olduğu tespit edilmiştir.

Hp eradikasyonunun, mide kanseri riskini azalttığı bilinmektedir, ancak Hp'nin tarama ve tedavisinin yapılmasında bazı zorluklar vardır. Hp enfeksiyonunun dünyada prevalansı geniş olduğu için tarama ve tedavi maliyeti büyüktür. Bu konuyla ilgili olarak Amerika'da yaşayan Japonlar gibi özel seçilmiş bir grupla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 50 yaşından itibaren her yıl Hp serolojik olarak taranmıştır. Sonuçta kurtarılan her bir yaşam için harcanan tarama maliyetinin meme kanseri taramasından daha karlı olduğu görülmüştür [256]. Başka bir maliyet-etkinlik analizine göre, eğer bir toplum Hp ile hiç karşılaşmamışsa Hp tarama ve tedavisinin yapılmasının maliyet-etkinlik açısından zararlı olabileceği düşünülmüştür [257]. Önemli sağlık kuruluşlarının çoğu Hp taraması ve ortadan kaldırılmasına ilişkin klavuzlar yayınlamıştır. Örnek olarak; Asya-Pasifik klavuzları ve Avrupa klavuzları yüksek riskli toplumlarda popülasyon-bazlı taramaları desteklemiştir [258, 259]. Buna karşılık, Gastroenteroloji American College klavuzu yüksek riskli popülasyonları belirlemiştir ancak bunların taranması halen tartışmalıdır [260]. Günümüzde hala mide kanserinin yaygın görüldüğü bölgelerde, asemptomatik hastalarda Hp taramasını öneren yeterli veri yoktur.

### 3. MATERYAL ve METOD

Son on yılda Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi Anabilim dalı bünyesinde mide kanseri tanısı alan 100 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu olgularda yaş, cinsiyet, Tip2 DM, komorbid hastalıkları (E. Hipertansiyon, KOAH, KAH), eşlik eden diğer kanser türleri, tümör marker yüksekliği, TNM evreleri, histopatolojik tipleri, tümör lokalizasyonu, hastaların soygeçmişi, kan grupları, obezite, geçirilmiş mide ameliyat öyküsü, sigara içme öyküsü, alkol kullanma öyküsü ve ayrıca Hp pozitifliği, son 10 yılda Hp eradikasyon oranındaki değişiklikler ve bu durumun mide kanseri lokalizasyonuna etkisi incelenmiştir. Bu kriterler mide kanserli hastalarda son 10 yılda total olarak ayrıca ilk beş yıl (2004-2008) ve son beş yıl (2009-2013) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi.

Bu çalışma KTÜ Tıp Fakültesi etik kurul onayı alınarak yapılan retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Araştırmaya 18-70 yaşlar arasında bulunan ve 2004-2013 yılları arasında KTÜ Farabi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi ABD'na başvuran, tanı anında Hp bakılmış, tümör marker değeri olan, endoskopileri yapıp biyopsileri alınmış, biyopsi materyali patoloji laboratuvarına ulaşmış, patolojik incelemeleri yapılmış ve rapor edilmiş hastalardan oluşturuldu.

Olgularda yaş, cinsiyet, sigara, alkol kullanımı, obezite, kan grubu, tanı anındaki komorbid hastalıkları, geçirilmiş mide ameliyat öyküsü, lezyonun yerleşim yeri, ailede mide kanseri öyküsü gibi faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda ayrıca mide adenokanserli olgularımızda Hp pozitifliği, Hp ile adenokanser arasında ilişki olup olmadığı, Hp pozitifliğinin son 10 yıldaki oranları ve bunun mide kanser yerleşimine etkisi, Hp'nin kardial ve kardial dışı tümörlerdeki sıklığı, ilk 5 yıl ile son 5 yılda mide kanseri yerleşiminde değişim olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma 2004-2013 tarihleri arasında tespit edilmiş hastaların niteliksel verileri, sayı ve yüzde ile ölçümsel verileri, ortalama ve standart sapmaları hesaplanarak tanımlayıcı istatistikleri

yapılmıştır. Tanı anındaki risk faktörlerine göre vakaların karşılaştırılmasında ki kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.



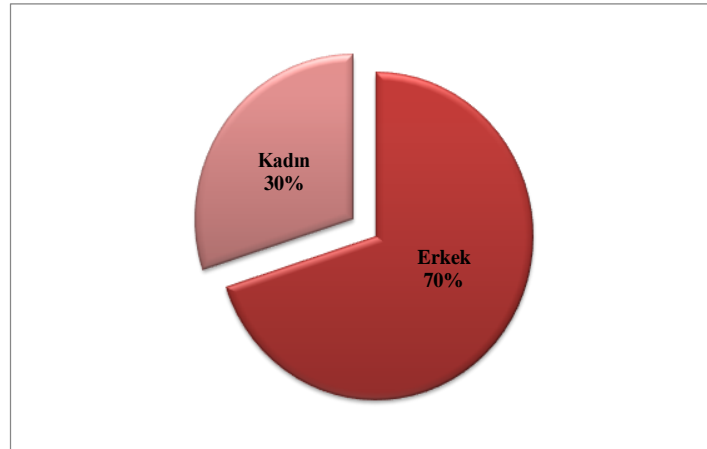
#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada son 10 yılda KTÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi ABD’da mide adenokanseri tespit edilen hastaların epidemiyolojik bulgularının (yaş, cinsiyet, risk faktörleri, tanı, evrelendirme, Hp pozitifliği...vb) değerlendirilmesi amaçlanmış olup hastaların klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi.

Son 10 yıldaki mide kanserli hastalar total olarak ve ilk beş yıl (2004-2008) - son beş yıl (2009-2013) olmak üzere ikiye ayrılarak epidemiyolojik özellikleri incelendi.

Hastalarda yaş, cinsiyet, Tip 2 DM, komorbid hastalıkları (KOA, KAH, E. Hipertansiyon), eşlik eden diğer kanser türleri, tümör belirteç yüksekliği, TNM evrelendirmeleri, histopatolojik tipleri, tümör lokalizasyonu, hastaların soygeçmişi, kan grupları, sigara içme, alkol kullanma öyküsü, obezite ve ayrıca Hp pozitifliği, Hp’nin eradikasyon oranları ve bu durumun lokalizasyona etkisi incelendi.

Çalışmamıza Hp bakılan 18-70 yaş arası 100 hasta alındı. Yaş ortalaması  $61,8 \pm 13,7$  olarak belirlendi. Hastaların %23’ü 50 yaşından küçük, %77’si 50 yaşından büyük olarak tespit edildi. Hastaların 30’u (%30) kadın ve 70’i (%70) erkek idi (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı



Kadınların yaş ortalaması  $61,1 \pm 13,6$  ve erkeklerin yaş ortalaması  $63,5 \pm 14,6$  olarak hesaplandı. İlk gruptaki (2004-2008 yılları arasındaki) hastaların yaş ortalaması 65,5 iken, ikinci gruptaki (2009-2013 yılları arasındaki) hastaların yaş ortalaması 58,2 olarak tespit edildi. İki grup karşılaştırıldığında mide kanseri görülme yaşının giderek azaldığı görüldü (Tablo 7).

**Tablo 7.** Gruplara ve cinsiyete göre yaş dağılımı

Gruplar ve Cinsiyet	Yaş Ortalamaları
1. Grup *	65. 5
2. Grup**	58. 2
Kadın	$61. 1 \pm 13. 6$
Erkek	$63. 5 \pm 14. 6$
Total	$61. 8 \pm 13. 7$

\* 1. Grup: 2004 – 2008 yılların arasında tanı alan hastalar

\*\* 2. Grup: 2009 – 2013 yılların arasında tanı alan hastalar

Hastalarımızın %29'unda DM varken, %71'inde olmadığı görüldü. Ayrıca %63'ünde komorbid hastalık (E. hipertansiyon, KOAH, KAH) var iken, %27'sinde olmadığı görüldü. Hastaların %12'sinde eşlik eden başka bir kanser olduğu, %88'inde olmadığı görüldü. %50 hastada ülser, %10 hastada ise geçirilmiş mide operasyonu öyküsü saptandı. %2 hastanın 1. derece akrabasında mide kanseri öyküsü, % 72 hastada sigara, %8 hastada ise alkol kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların eğitim durumları ise; % 36'sı eğitim almamış, %42'si ilkokul mezunu, %22 lise ve üstü eğitim almış hastalar olduğu görüldü. Hastaların %51'inde  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  olup, %49'unda ise  $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$  olarak tespit edildi (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hastaların epidemiyolojik özellikleri

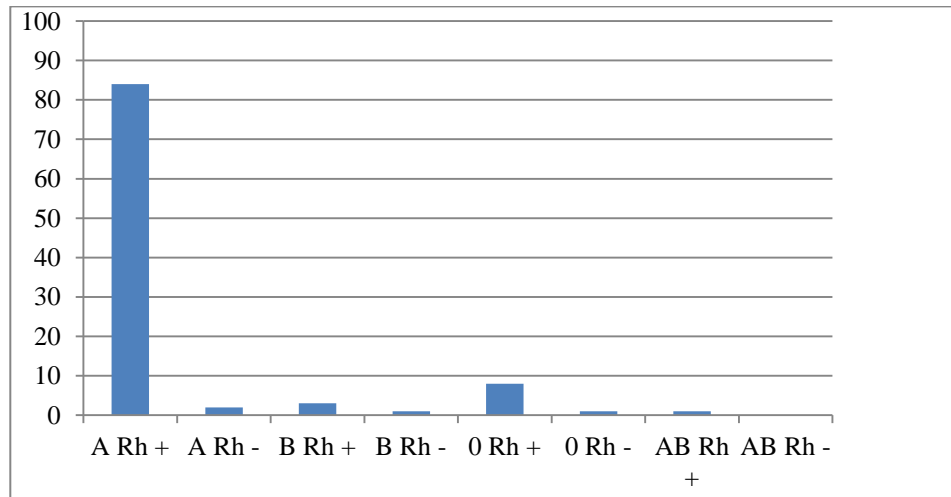
Epidemiyolojik özellikler	%	P değeri
Komorbid Hastalık	63	0,06
Diyabetes mellitus	29	0,5
Eşlik eden kanser öyküsü	12	0,1
Ülser	50	0,09
Gastrik cerrahi öyküsü	10	0,7
Aile öyküsü	2	0,9
Sigara	72	<b>0,01 **</b>
Alkol	8	0,7
<b>Eğitim düzeyi</b>		
Eğitim almayan	36	0,2
İlkokul	42	0,1
Lise ve üstü	22	0,5
Obezite ***	51	0,09

\* Komorbid hastalık:Esansiyel Hipertansiyon (HT), Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA), Koroner Arter Hastalığı (KAH)

\*\* p < 0,05 anlamlı

\*\*\* Beden Kitle İndeksi (BKİ)  $\geq 30$

Çalışmamızda mide kanserli hastaların kan gruplarına bakılarak sonuçları değerlendirildi. 100 hastanın %84'ü A Rh(+), %8'i 0 Rh(+), daha az sıklıkta A Rh(-), B Rh(+), 0 Rh(-), AB Rh(+) tespit edildi. AB Rh(-) hasta hiç görülmedi. Bu sonuçlara göre kanser tanısı konmuş hastalarımızda baskın kan grubu A Rh(+) bulundu (Şekil 4).

**Şekil 4.** Hastaların kan grubu dağılımı

Hastaların IA evresinde 3 kişi, IB evresinde 4 kişi, II evresinde 10 kişi, IIIA evresinde 6 kişi, IIIB evresinde 9 kişi, IV evrede 68 kişi olduğu tespit edildi. Bu verilere göre tanı anında hastaların çoğunun evre IV olduğu görüldü (Tablo 9). Hastaların tümör marker yüksekliği ve evresi karşılaştırıldığında; CEA ve CA19,9 değeri normal olan 39 hastanın 21 tanesi (%53,9) evre IA,IB,II,IIIA,IIIB olduğu, 18 tanesi (%46,1) evre IV olduğu bulundu. CEA ve CA19.9 değeri yüksek olan 61 hastanın 50 tanesi (%81,9) evre IV, 11 hastanın (%18,1) evre IA,IB,II,IIIA,IIIB olduğu görüldü. Evre IV ve diğer evrelerdeki hastaların CEA ve CA19.9 değerleri karşılaştırıldığında, evre IV grubu hastalarda tümör markerlarının daha yüksek olduğu ve bu sayısal verilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 10).

**Tablo 9.** Hastaların tanı anındaki evreleri

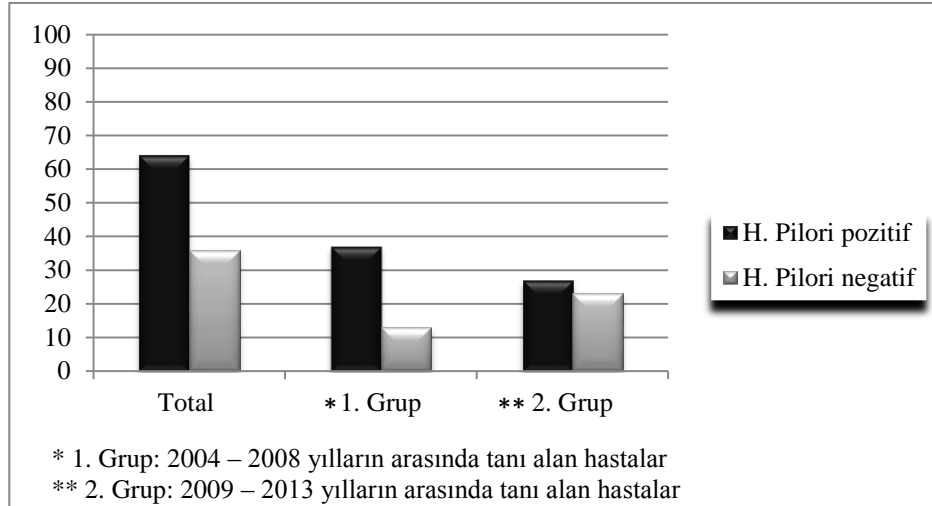
Evre	Hasta sayısı
IA	3
IB	4
II	10
IIIA	6
IIIB	9
IV	68
Toplam	100

**Tablo 10.** Hastaların TNM evresi ile tümör marker ilişkisi

		Tümör marker yüksekliği (CEA, CA 19. 9)		p değeri
		Normal	Yüksek	
Evre I-II-III	n	21	11	-
	%	53. 9	18. 1	
Evre IV	n	18	50	<b>0,001<sup>a</sup></b>
	%	46. 1	81. 9	
Toplam	n	39	61	

<sup>a</sup> p<0. 05 istatistiksel olarak anlamlı

Tanı alan 100 hastanın 64'ünde (%64) Hp pozitif ve 36'sında (%36) negatif olarak saptandı. Hp pozitifliğinin yıllar geçtikçe değişimine bakıldığında ; ilk gruptaki hastaların 37'sinde (%74) Hp pozitif, 13'ünde (%26) Hp negatif iken, ikinci gruptaki hastaların 27'sinde (%54) Hp pozitif, 23'ünde (%46) Hp negatif olarak saptandı. Bu iki grup değerlendirildiğinde Hp negatiflik yüzdesinin arttığı görüldü (Şekil 5).



**Şekil 5.** Hastalardaki Hp sıklığı

Hastaların %45'inin intestinal tipte olduğu ve %55'inin diffüz tipte olduğu görüldü. İlk grupta 30 hasta (%60) intestinal tipte ve 20 hasta (%40) diffüz tipte iken; ikinci grupta 15 hastanın (%30) intestinal tipte ve 35 hastanın (%70) diffüz tipte olduğu görüldü. Hastaların tümüne baktığımızda intestinal tip görülen 45 hastanın hepsinde Hp pozitif iken, diffüz tipli 55 hastanın 19'unda Hp'nin pozitif olduğu görüldü. İntestinal tip ile Hp pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Tümör histolojisi ile Helikobakter Piloni ilişkisi

Tümör histopatolojisi	Helikobakter Piloni		P değeri
	Var	Yok	
İntestinal tip	n:45	n:0	<b>0.01*</b>
Diffüz tip	n:19	n:36	

\*  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı

İlk grupta intestinal tip olan 30 hastanın hepsinde (%100) Hp pozitifken, diffüz tip olan 20 hastanın 7'sinde (%35) Hp pozitif saptandı. İkinci grupta intestinal tip olan 15 hastanın hepsinde (%100) Hp pozitifken, diffüz tip 35 hastanın 12'sinde (%34,3) hastada Hp pozitif saptandı. Her iki grupta da intestinal tip ile Hp pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p < 0,05$ ).

İlk grupta intestinal tip saptanan 30 hastanın 29'unda (%96,7) atrofik gastrit ve intestinal metaplazi varken, diffüz tip saptanan hastalarımızın ancak 4'ünde (%20) atrofik gastrit ve intestinal metaplazi saptandı. İkinci grupta intestinal tip görülen 15 hastanın

hepsinde atrofik gastrit ve intestinal metaplazi varken, diffüz tipteki hastalarımızın 10'unda (%28,6) atrofik gastrit ve intestinal metaplazi saptandı. Her iki grupta da intestinal tip ile atrofik gastrit- intestinal metaplazi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p < 0,01$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Tümör histolojisi ile atrofik gastrit ve intestinal metaplazi ilişkisi

Tümör histopatolojisi	Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi		P değeri
	Var	Yok	
İntestinal tip	n:44	n:1	<b>0,01*</b>
Diffüz tip	n:14	n:41	

\*  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı

Hastaların tümüne bakıldığında distal yerleşimli 66 hasta olduğu ve 59'unda (%89,4) Hp pozitifken, proksimal yerleşimli 34 hasta olduğu ve bunların 5'inde (%14,7) Hp'nin pozitif olduğu görüldü. Distal yerleşimli kanser ile Hp pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Mide tümör yerleşimi ile Helikobakter Piloni sıklığı

Mide tümör lokalizasyonu	Helikobakter Piloni		Total	P değeri
	Var	Yok		
Distal	59 (%89. 4)	7 (%10. 6)	66	<b>0. 01*</b>
Proksimal	5 (%14. 7)	29 (85. 2)	34	

\*  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı

İlk gruptaki Hp pozitif olan olguların %89,1'i distal yerleşimli, %10,9'u ise proksimal yerleşimli idi. İkinci grupta Hp pozitif olanların %96,3'ü distal yerleşimli, %3,7'si proksimal yerleşimli olarak saptandı. Her iki grupta da Hp pozitifliği ile distal yerleşimli kanser oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p < 0,01$ ).

İlk gruptaki Hp negatif olan olguların %61,5'i proksimal yerleşimli, % 38,5'i ise distal yerleşimli idi. İkinci grupta Hp negatif olanların %91,3'ü proksimal yerleşimli, %8,7'si distal yerleşimli olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında Hp negatif olan hastalarda proksimal yerleşimli kanser oluşum yüzdesinin arttığı tespit edildi ( $p = 0,06$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Hp negatif hastalarda mide tümör yerleşimi

Mide tümör lokalizasyonu	1. Grup* (n:13)	2. Grup** (n:23)
Distal	%38,5	%8,7
Proksimal	%61,5	%91,3

\* 1. Grup: 2004 – 2008 yılların arasında tanı alan hastalar

\*\* 2. Grup: 2009 – 2013 yılların arasında tanı alan hastalar

Hastaların tümüne bakıldığında distal yerleşimli kanser olgularının 43'ünün (%65) intestinal tipte, 23'ünün (%34,8) ise diffüz tipte olduğu görülmüştür. Distal yerleşimli kanser ile intestinal tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ).

İlk grupta distal yerleşimli olguların 28'inde (%73,3) intestinal tip, 10'unda (%26,3) ise diffüz tip adenokanser saptandı. İkinci grupta ise distal yerleşimli olguların 15'inde (%53,6) intestinal tip, 13'ünde (%46,4) diffüz tip adenokanser saptandı. Her iki grupta da distal yerleşimli kanser ile intestinal tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Dünyada yılda mide kanseri tanısı konan hasta sayısı 1 milyon dolayındadır. Bu hastaların yaklaşık %75'i kaybedilmektedir [261]. Mide kanserinin dünyada görülme sıklığı son 50 yılda azalma eğilimindedir [4-8]. Bu düşüşün nedeni tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak mide kanseri halen ciddi bir mortalite nedenidir. Tüm dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır [21]. Mide kanseri ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Ülkemizde ölüm nedenleri olarak; 1. sırada kardiyovasküler hastalıklar, 2. sırada ise kanser yer almaktadır.

Çalışmamızda son on yılda Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi Anabilim dalı bünyesinde mide kanseri tanısı alan 100 olgu geriye dönük olarak değerlendirdi. Bu olgularda yaş, cinsiyet, Tip2 DM, komorbid hastalıkları (E. Hipertansiyon, KOAH, KAH), eşlik eden diğer kanser türleri, tümör marker yüksekliği, TNM evreleri, histopatolojik tipleri, tümör lokalizasyonu, hastaların soygeçmişi, kan grupları, obezite, geçirilmiş mide ameliyat öyküsü, sigara içme öyküsü, alkol kullanma öyküsü ve ayrıca Hp pozitifliği, son 10 yılda Hp eradikasyon oranında artış ve bu durumun mide kanseri lokalizasyonuna etkisi incelenmiştir. Bu kriterler son 10 yıl içerisinde mide kanseri tanısı konan hastalarda gözden geçirildi. Ayrıca hastalar ilk beş yıl (2004-2008) ve son beş yıl (2009-2013) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yine bu kriterler bu iki grup hastada ayrıntılı olarak gözden geçirildi.

Araştırmaya 18-70 yaşlar arasında bulunan ve 2004-2013 yılları arasında KTÜ Farabi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi ABD'na başvuran, tanı anında Hp tetkiki yapılmış, tümör marker değeri olan, endoskopileri yapıp biyopsileri alınmış, biyopsi materyali patoloji laboratuvarına ulaşıp, patolojik incelemeleri yapılmış ve rapor edilmiş hastalardan oluşturuldu.

Mide kanseri ileri yaş gruplarında daha sık görülmektedir. Görülme sıklığı 50 yaşından sonra artmakta ve 60-70 yaşları arasında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır [262]. Ancak son yıllarda 40 yaşından genç hastalarda görülme sıklığı belirgin olarak artış

göstermiştir. Ortalama tanı yaşı Amerika'da 50 iken, ülkemizde 56 dolayındadır [261]. Çalışmamızdaki hasta grubunun ortalama yaşı 61,8 idi. Hastaların %23'ü 50 yaşından küçük, %77'si 50 yaşından büyük olarak tespit edildi. Bu sonuçlar literatürdeki çalışmalarla uyumlu bulundu. Ancak hastaları tanı konulan yıllara göre iki gruba ayırıp karşılaştırdığımızda; ilk gruptaki (2004-2008 yılları arasındaki) hastaların yaş ortalaması 65,5 iken, ikinci gruptaki (2009-2013 yılları arasındaki) hastaların yaş ortalaması 58,2 olarak tespit edildi. İki grup karşılaştırıldığında mide kanserinin görülme yaşının giderek küçüldüğü görüldü.

Tüm dünyada mide kanseri erkeklerde daha sık gözlenmektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak, kadınlarda daha az görülmesi seks hormonlarının varlığı (östrojen ve progesteron) ile izah edilmektedir [79]. Çalışmamızdaki 100 olgunun %70'i erkek, %30'u kadın cinsiyette ve erkek/kadın oranı 2,3/1 olarak saptanmış olup, erkeklerin ortalama yaşı  $63,5 \pm 14,0$ ; kadınların ise  $61,1 \pm 13,6$  olarak tespit edilmiştir.

Mide kanseri genellikle ileri evrede klinik bulgu verir. Mide kanserinin lokalizasyonuna göre hastaların semptomları çeşitlilik göstermektedir. Olgularımızda rastlanan en sık başvuru yakınmaları sırasıyla; karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı ve kusma idi. Kanser lokalizasyonu ile semptomlar arasındaki ilişkiye bakıldığında ise; özellikle özefagogastrik bileşkede mide kanseri bulunan hastalarda bulantı-kusma yakınmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlarımızın literatür bilgisi ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar sigara ile bir çok kanser türünün (örneğin; mide, ağız boşluğu, özefagus, larinks, mesane, böbrek, pankreas, serviks) ilişkili olduğunu göstermektedir [264]. Prospektif çalışmalar sigara kullanımının doza bağımlı olarak mide kanseri gelişim riskinde artış yaptığını ortaya koymuştur [265]. Mide kanserli hastaların %20'sinin sigara ile ilişkili olduğu ve sigaranın mide kanser riskini 1,5 kat arttırdığı gösterilmiştir. Sigara içimi ile mide kanseri oluşumu arasında ilişki olduğunu gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. Toplam 40 çalışmanın meta-analizi sonucunda sigara kullanımının mide kanser riskini yaklaşık olarak 1,5 ila 1,6 kat arttırdığı tespit edilmiştir [66,67]. Avrupada yapılan prospektif çalışmalarda da sigaranın önemli bir risk faktörü olduğu, sigaranın kesilmesinden 10 yıl sonra riskin azaldığı gösterilmiştir [68]. Yapılan başka bir çalışmada günde 20 adetten fazla sigara tüketiminin, hiç sigara kullanmayanlara göre mide kanser riskini 5 kat arttırdığı gösterilmiştir [266]. Literatürde, özellikle 50 yıldan uzun süre veya günde 30 adetten fazla sigara kullanımının mide kanser riskini belirgin olarak



arttırdığı tespit edilmiştir [151, 154, 155]. Japon erkekleri arasında yapılan bir başka çalışmada; mide kanseri ile sigara kullanımı ve Hp enfeksiyonu varlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. 1071 olgu 14 yıl boyunca izlenmiş ve bu iki faktörün mide kanseri gelişen olgularda %49,6 oranında birlikte bulunduğu görülmüştür [22]. Bizim çalışmamızda ise hastaların %72'sinin sigara kullandığı, %28'inin sigara alışkanlığı olmadığı saptanmış olup literatür ile uyumlu bulundu.

Alkol tüketimi ile mide kanseri arasında kesin bir ilişki ortaya konulamamıştır. Bu konudaki çalışmalar birbiriyle çelişmektedir. Alkolün mide kanserine neden olduğunu destekleyen yayınlar mevcuttur [267]. Ancak günlük düzenli şarap alımının koruyucu etkisi olduğunu savunan çalışmalar da vardır [268]. Kelley ve ark. 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada, mide kanserine yakalanma riskinin alkol içenlerde, içmeyenlere göre 2 kat fazla olduğunu göstermişlerdir [269]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada düzenli olarak alkol alan kadın ve erkeklerde mide kanseri gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir [270,271]. Bizim çalışmamızda, hastaların %8'inde alkol kullanım öyküsü olduğu öğrenildi. Ancak olguların büyük bir kısmında alkol kullanım bilgisine ulaşılamadığı için bu ilişki net olarak değerlendirilememiştir.

Aile hikayesi mide kanseri için predispozan bir faktördür. Mide kanseri oluşumunda genetik yatkınlığın etkili olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir [272]. Birinci derece akrabasında mide kanseri olan kişilerde kanser riski 3 kat artmış olarak bulunmuştur. Zanghieri ve ark. yaptıkları bir çalışmada aile öyküsünün mide kanseri riskini 3 kat arttırdığını tespit etmişlerdir [77]. İtalya'da yapılan başka bir çalışmada, 628 mide, 766 kolon, 456 rektum kanserli hasta ve 1766 kontrol grubu aile hikayesi yönünden sorgulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda mide kanserli hastaların %8'inde pozitif aile hikayesi olduğu tespit edilmiştir [78]. Bizim çalışmamızda ise %2 hastada pozitif aile öyküsü saptandı.

Genetik faktörlerin rolü ilk olarak kan grupları ve kronik gastrit ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. A kan grubuna sahip bireylerde diğer kan gruplarına göre % 20 daha fazla mide kanseri olduğu gösterilmiştir. A kan grubuna sahip bireylerde diffüz mide kanseri oluşumu için genetik yatkınlık olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %84'ünün kan grubu A olarak saptandı ve literatür ile uyumlu bulundu.

Artmış beden kitle indeksi, mide kanseri riskiyle ilişkilidir. 9492 mide kanserli vakanın incelendiği bir meta-analizde, beden kitle indeksinin 25'ten büyük olması ile mide kanser riskinin arttığı tespit edilmiştir [244]. Obezite kardial bölgesi mide kanserleri için

temel risk faktörlerinden biridir [273]. Obezite gastroözofajiyal reflü hastalığının oluşumunu kolaylaştırarak barrett özofagusu oluşum riskini artırır [274]. Barrett özofagus da gastroözofajiyal bileşke kanseri için prekürsor bir lezyondur [274]. İsveç'te yapılan bir çalışmada mide kardial kanser riski, nüfusun en kilolu ve en zayıf popülasyonlarında karşılaştırılmıştır. En kilolu olan grupta riskin 2-3 kat artmış olduğu gösterilmiştir [275]. Bizim çalışmamızda, mide kanserli hastaların daha düşük BKİ değerlerine sahip oldukları saptanmıştır. Bunun nedeni hastaların tanı anında evre IV (%52.3) mide kanseri olması ve kilo kayıpları (malnütrisyon) nedeniyle düşük BKİ değerlerine sahip olmalarıdır.

Yüksek kan şekeri düzeyi mide kanseri riskini artırır. Ayrıca diyabet hastalarında diğer kanserlerin riskinde de artış olduğu gösterilmiştir. 2603 Japonla yapılan bir çalışmada, HbA1c düzeylerine göre kişiler dört gruba ayrılmış ( $\leq 4.9$ , 5.0-5.9, 6.0-6.9 ve  $\geq 7.0$ ) ve prospektif olarak 14 yıl takip edilmiştir [242]. Takip sırasında, 97 kişide mide kanseri geliştiği görülmüştür. HbA1c düzeyi yüksek olanlarda mide kanserinin yaşa ve cinsiyete göre insidansının iki kat arttığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %29'unda DM varken, %71'inde olmadığı görüldü. Mide kanseri ile DM arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için ülkemizde prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kamer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 1996-2006 yılları arasında mide tümörü perforasyonu nedeniyle acil ameliyat edilen 24 hastanın verilerini retrospektif olarak incelemişlerdir [276]. Bu hastaların 14'ünde (%58,3) bir veya birden fazla yandaş hastalık belirlemişlerdir. Çalışmamızdaki hastaların %63'ünde yandaş hastalık mevcuttu. Bu yönden sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulundu.

Mide rezeksiyonlarından özellikle 15-20 yıl sonraki dönemde mide kanser riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu risk artışının olası nedeninin; alkalen safra ve pankreas salgısı regürjitasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir [277]. Çalışmamızda hastaların %10'unda geçirilmiş mide cerrahisi öyküsü mevcuttu.

Daha önceki çalışmalarda da bilindiği üzere tümör markerlarının mide kanseri tanısı koymada rolü olmadığı bilinmektedir. Öte yandan CEA ve CA19.9'un hücreler arası adezyonla ilişkili olduğu ve bu özelliğe sahip tümörlerin metastaz potansiyelinin yüksek olduğu bilinmektedir [149]. Byrne ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada mide kanserinde CA72-4'ün, CEA ve CA19-9'dan daha sensitif olduğunu ve hastalık evresini daha iyi yansıttığını bildirmişlerdir. Marrelli ve ark. CA 19-9, CEA, CA72-4'ün serum düzeylerinin mide kanserli hastalarda prognostik bilgi sağladığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda

literatür ile uyumlu olarak evre IV mide kanseri olan hastalarda tümör markerlarının daha yüksek olduğu ve aralarında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi.

Hp infeksiyonu ile mide kanseri arasında önemli bir ilişki olduğu ilk olarak epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiş ve Hp 1994 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından 1. grup karsinojen olarak sınıflandırılmıştır [278]. Hp pozitif kişilerde yaşam boyu mide kanseri gelişme riski %1-3 olarak bildirilmiştir [279]. Hp infeksiyonunu takiben mide kanser riski izlem süresi ile orantılı olarak artmakta ve süre 15 yılın üzerine çıkınca risk artışı normalin 9 katına çıkmaktadır [280].

Hp mide kanserlerinin %75'inden sorumlu tutulmakla beraber, infekte kişilerin yalnızca küçük bir bölümünde (%1-3) mide kanseri geliştiğinden, karsinogenezde oynadığı rol tam anlaşılmış değildir [279]. Koruyucu ve predispozan bir çok faktör tanımlanmıştır. HLA-DQA1\*0102 geninin varlığı, Hp'nin neden olduğu gastrik atrofi ve bunu izleyen neoplaziye karşı dirence katkıda bulunmaktadır [248]. IL-1 gen kümesi polimorfizmleri, mide sekresyonun güçlü bir inhibitörü olan IL-1 üretimini artırır. Bu artış hipoklorhidriye yol açarak Hp ile infekte kişilerde mide kanser riskini artırır [207]. Hp'nin cagA genini eksprese eden suşları daha ağır inflamasyona neden olur ve mide kanserli hastalarda daha fazla görülür. Seroepidemiolojik bir çalışmada cagA (+) suşlarla infekte hastalarda mide kanseri gelişme riskinin, infekte olmayanlara göre 5.8 kat yüksek olduğu bulunmuştur [281]. Bu ilişkiyi doğrulamayan çalışmalar da vardır. Almanya'da bir çalışmada cagA ve vacAsI m1 genotipi ile mide kanseri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur [282]. Portekiz'de yapılan başka bir çalışmada cag A ve vacA s1 Hp suşunun duodenum ülseri, mide ülseri ve mide kanseri ile, vacA m1 suşunun ise sadece mide ülseri ve mide kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur [283].

Kansere giden süreci başlatan faktörler içinde Hp'nin önemli bir rol oynadığı Dünya Sağlık Örgütü tarafından açıklanmıştır. Mide kanseri sıklığı yüksek olan toplumlarda Hp infeksiyonu sıklığı da fazladır [284, 285].

Hp'nin mide kanserine sebep olduğu yıllardır bilinmektedir. Japonya'da mide kanseri sıklığı Amerika'nın 8 katıdır. Japonya'da yapılan hayvan çalışmalarında uzun süreli Hp ile infeksiyon sonucunda mide kanseri geliştiği rapor edilmiştir [199, 286].

Kenya'da yapılan bir çalışmada [123], Hp'nin mide kanserine sebep olduğu ve Hp ile enfekte hastalara eradikasyon tedavisinin yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

Nomura A. ve ark. [204], Hp ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve mide kanser riskinin artışı Hp'nin önemli bir etken olduğunu tesbit etmişlerdir ( $p < 0,001$ ).

Son görüşlere göre Hp infeksiyonu mide kanser riskini arttırmaktadır. Ouakaa-Kchaou A. ve ark.'nın [287] yapmış oldukları bir çalışmada Hp ve mide kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Buna karşın Yalnız ve ark. [288] yaptıkları çalışmada mide kanserli hastalarda Hp pozitifliğini %66,7 ; asemptomatiklerde % 86,7 olarak bulmuşlar ve Hp infeksiyonu ile mide kanseri arasında ilişki saptamamışlardır.

Hp'nin mide kanserine yol açan olaylar zincirinde bir kofaktör olarak rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bu varsayımın sebeplerinden biri mide kanseri insidansının yüksek olduğu bölgelerde Hp prevalansının da yüksek olmasıdır [289].

Hp infeksiyonuyla ilişkili olarak mide kanser lokalizasyonunu analiz eden bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda Hp infeksiyonu; fundus, korpus ve antrumdaki mide kanserleriyle anlamlı düzeyde ilişkili bulunurken, kardial kanserleriyle ilişkili bulunmamıştır [283, 290]. Distal mide kanserlerinin %35-89'u doğrudan Hp ile ilişkilidir.

Ülkemizde Türkdoğan M.K. ve ark'ı [291] Van bölgesinde mide kanseri ile Hp arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve mide kanserli hastaların % 56,4'ünde, kontrol grubunun ise %36,6 Hp'yi pozitif olarak saptamışlardır. Ayrıca Hp pozitif tesbit edilen mide kanserli olgularda kanser lokalizasyonu; %33,4'ü kardial ve %66,6'sı antrum olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda mide kanseri ile Hp infeksiyonu arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Ülkemizde Koçkar ve ark. [292] mide kanser lokalizasyonu ile Hp arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Korpus ve antrum yerleşimli mide kanseri ile Hp pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir.

Cavaleiro-Pinto M. ve ark. [293] yaptıkları bir çalışmada ise, Hp pozitifliğini hem kardial hem de kardial dışı mide kanserlerinde yüksek olarak tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda mide kanserli hastaların 66'sı distal, 34'ü proksimal yerleşimliydi. Distal mide kanserli hastaların %89,4'ünde, proksimal yerleşimli hastaların %14,7'sinde Hp pozitif olarak tespit edildi. Distal yerleşimli kanser oluşumu ile Hp pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi. ( $p < 0,01$ )

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarla uyumlu olarak distal yerleşimli kanser ile Hp pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Son yıllarda mide kanserinin görülme sıklığı azalmıştır. Son 50 yılda dünyada mide kanserinin sıklığı distalde görülen kanser sıklığında azalma ile paralel olarak azalmıştır [294, 299]. Buna karşılık proksimal mide kanseri sıklığında belirgin bir artış olmuştur [195, 296-298]. Batıda ve Japonya'da Hp prevalansında önemli bir azalma görülmekle birlikte proksimal mide kanseri insidansında da önemli bir artış görülmüştür [299]. Proksimal mide kanser insidansının artışının nedeni bilinmemektedir ancak Hp prevalansının azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [299].

Mide kanseri insidansının en sık olduğu ülke 2000 yılından beri Kore'dir. Bu ülkede mide kanseri en sık ölüm nedenlerinden biridir [295]. Kore'de Hp enfeksiyonu sıklığı yüksek orandadır. Yine bu ülkede yapılan büyük hacimli bir çalışmada; proksimal ve distal mide kanserleri klinikopatolojik açıdan araştırılmıştır [299]. Bu çalışmada kardial adenokanser vakalarında Hp sıklığı distal adenokanser vakalarından daha düşük bulunmuştur [299].

Kronik Hp enfeksiyonu atrofik gastrite yol açmakta ve atrofik gastrit ise midede asit sekresyonunun azalmasına neden olmaktadır. Mide asit sekresyonunun azalması GÖRH için koruyucu rol oynamaktadır. Günümüzde sosyoekonomik koşullardaki iyileşme ve Hp eradikasyon tedavi sonuçlarının başarılı olması nedeniyle Hp enfeksiyonu sıklığı azalmıştır. Hp enfeksiyonu sıklığındaki azalma ile birlikte GÖRH ve komplikasyonlarda artış olduğu düşünülmektedir [300].

Kore'de Hp prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda son yıllarda Hp prevalansının giderek azaldığı tespit edilmiştir [301-303]. Çalışmamızdaki 100 hastanın 64'ünde (%64) Hp pozitif ve 36'sında (%36) Hp negatif saptandı. Hp enfeksiyonunun son 10 yıldaki sıklığındaki değişim gözden geçirildi. İlk beş yıldaki hastaların 37'sinde (%74) Hp pozitif, 13'ünde (%26) Hp negatif saptandı. İkinci beş yıldaki hastaların 27'sinde (%54) Hp pozitif, 23'ünde (%46) Hp negatif olarak tespit edildi. Bu iki gruptaki sonuçlar; Hp sıklığının yıllar içinde azaldığı şeklinde yorumlanabilir.

Kore'de Hp çalışma grubu 1998-2005 yılları arasında, Hp seroprevalansını araştıran bir çalışma yaptılar [302]. Bu çalışmada Hp enfeksiyonunun oranının 1998'de %66,9'dan, 2005 te %59,6'ya düştüğü tespit edildi [299]. Ayrıca bu çalışmada Kore'deki ulusal kanser merkezi; gastroözefajiyal bileşkedeki ve kardiadaki kanserlerin 1994-1997'de %3,7'den, 1998-2001'de % 3,9'a ve 2002-2005'te % 4,2'ye yükseldiğini tesbit etmişlerdir. Bu çalışmada Kore'de Hp prevalansında azalma ile birlikte proksimal mide kanserlerinin sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda birinci gruptaki Hp negatif hastaların %61,5'i proksimal yerleşimli, % 38,5'i distal yerleşimli idi. İkinci gruptaki Hp negatif hastaların %91,3'ü proksimal yerleşimli, %8,7'si ise distal yerleşimli idi. İki grup karşılaştırıldığı zaman Hp negatif hastalarda proksimal yerleşimli kanser oranının fazla olduğu tespit edilmiştir.

Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda Hp sıklığının giderek azaldığı ve bunun tersine proksimal kanser sıklığının giderek arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalar bizlere gelecekte tüm dünyada Hp sıklığının giderek azalmasına bağlı olarak mide kanserinin distalden proksimale doğru kayacağı şeklinde yorum yapmamıza neden olabilir.

Yapılan bazı çalışmalarda intestinal tip mide kanserinde yüksek oranda (%80-90) Hp pozitifliği saptanırken, diffüz tipte daha düşük (%30) bir oranda saptanmıştır. Aksine bazı diğer çalışmalarda intestinal ve diffüz tip mide kanserlerinde Hp pozitifliği benzer oranda saptanmıştır [23].

Craanen M.E. ve ark. [304] yaptıkları bir çalışmada, intestinal tip mide kanserinde Hp sıklığını %61,3 ve diffüz tipte % 54,5 olarak tesbit etmişlerdir. Meining A. ve ark.'nın [263] yaptıkları bir çalışmada ise hem intestinal tip hemde diffüz tip mide kanserlerinde Hp'yi anlamlı olarak pozitif tesbit etmişlerdir ( $p<0,001$ ).

Kaliforniya'da yapılan bir çalışmada intestinal tip mide kanserinde Hp pozitifliği % 89, diffüz tipte ise %31,8 bulunmuş ve Hp ile intestinal tip mide kanseri ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir [191].

Çalışmamızda intestinal tip mide kanserli hastalarda Hp pozitifliği % 100 iken, diffüz tipte ise % 34,5 bulunmuş ve Hp ile intestinal tip mide kanseri ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Bu yönüyle çalışmamız literatür ile uyumludur.

Mide kanseri etyolojisinde en çok suçlanan faktörlerin başında prekanseröz mide lezyonları gelmektedir. Epidemiyolojik ve patolojik çalışmalar sonucunda intestinal tip mide karsinogenezindeki olaylar dizisinin; kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve kanser şeklinde olduğu kabul edilmektedir.

Komoto ve ark. [305] yaptıkları bir çalışmada; diffüz-intestinal tip mide kanserli hastalarla ve kontrol grubunu atrofi ve intestinal metaplazi varlığı açısından karşılaştırmışlardır. Atrofi ve intestinal metaplaziyi intestinal tipte çok yüksek oranda , diffüz tip ve kontrol grubunda düşük oranda tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak intestinal tip mide kanseri ile atrofik gastrit-intestinal metaplazi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,01$ ).

## 6. ÖZET

### **Trabzon İlinde Mide Kanseri Hastalarının Epidemiyolojik Analizi**

Dünyada bir yıl içinde yeni mide kanseri tanısı konan hasta sayısı bir milyon dolayındadır. Tüm dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri arasında mide kanseri üçüncü sırada yer almaktadır. Mide kanseri ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada 2004-2013 yılları arasında K.T.Ü Tıp Fakültesi Farabi Hastanesine başvuran, mide kanseri tanısı konan 18-70 yaş aralığındaki hastaların retrospektif olarak epidemiyolojik bulgularının (yaş, cinsiyet, risk faktörleri, tanı anındaki evre...vb) incelenmesi hedeflendi. Çalışmamızda ayrıca Hp pozitifliği, son 10 yılda Hp eradikasyon oranındaki artış ve bu durumun mide kanser lokalizasyonuna etkisi incelendi. Hastalarımız 2004-2008 (ilk 5 yıl) ve 2009-2013 (son 5 yıl) yılları olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve gruplar arası kıyaslamalar yapıldı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre, mide kanseri sıklığı 50 yaşından sonra artmakta ve 50-60 yaşları arasında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Hastalarımızın %77'sinin 50 yaş üzerinde olduğu görülmüş olup, hastaların %68'inin evre IV'de olduğu tespit edilmiştir.

Hp ile mide kanseri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Hp distal yerleşimli tümörlerde proksimal yerleşimli tümörlere göre daha sık bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da Hp pozitifliği ile distal yerleşimli ve intestinal tip mide kanseri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve benzer şekilde, intestinal tip mide kanseri ile atrofik gastrit ve/veya intestinal metaplazi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu tespit ettik.

Yapılan çalışmalara göre, gelişmiş ülkelerde distal mide kanser insidansının Hp prevalansındaki azalmaya paralel olarak düştüğü buna karşılık proksimal mide kanserinin arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda Hp sıklığının yıllar içinde giderek azaldığı tespit edildi. Ayrıca, Hp negatif hastalarda proksimal yerleşimli mide kanser yüzdesinin giderek arttığı tespit edilmiştir.

Tüm dünyada Hp sıklığının giderek azalmasına bağlı olarak mide kanserinin distalden proksimale doğru kayacağı şeklinde öngörü yapılabilir. Çalışmamızdaki verilere göre Hp eradikasyonunun artmasıyla birlikte mide proksimal adenokanser vakalarında artış olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle Hp tedavi endikasyonlarının doğru belirlenmesi son derece önemlidir.

Çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması nedeniyle kesin ve net yorumlar yapmak mümkün değildir. Hp eradikasyonunun uzun dönem sonuçları ve mide kanseri ile ilişkilerini daha net ortaya koymak için prospektif ve randomize-kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varılmıştır.





## 7. ABSTRACT

### **Epidemiological Analysis of Patients with Gastric Cancer in Trabzon**

The number of newly diagnosed patients with gastric cancer is about one million per year in the world. Gastric cancer cause of death due to cancer is located in the second row at worldwide. Gastric cancer in our country continues to be a serious health problem.

In this study, we aimed to find out the epidemiological properties (age, sex, risk factors, stage at the time of diagnosis ... etc.) of patients aged between 18-70 years who diagnosed with gastric cancer retrospectively at Karadeniz Technical University Farabi Hospital between 2004-2013. Additionally, we examined the presence and the eradication rate of *Helicobacter pylori* (Hp) infection, and its effect on the localization of gastric cancer in the last 10 years. All patients were divided into two groups; between 2004-2008 (first 5 years) and 2009-2013 (last 5 years) and compared with each other.

According to our results, gastric cancer frequency increases after the age of 50 and has reached the highest level between 50-60 years. The percentage of patients over 50 years was 77% and 68% of all patients were found at stage IV disease.

There is a strong relationship between Hp infection and gastric cancer. Hp related gastric cancer is often located at the distal side of stomach than the proximal side. In our study, we found a statistically significant relationship between Hp positivity and the distally located, intestinal type gastric cancer. Similarly, we found a statistically significant relationship between intestinal type gastric cancer and atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia.

Studies show that the decrease of distal gastric cancer incidence was positively correlated with Hp prevalence whereas the incidence of proximal gastric cancer is increased in developed countries. We found that Hp frequency has decreased over the years. In addition, percentage of proximal cancer was found increasing at Hp negative patients in our study.

Depending on the increasing prevalence of Hp infection at worldwide, it can be predicted that gastric cancer localization will displace distal to proximal. According to the

data from our study, with the increase of gastric Hp eradication, it was observed increasement in the proximal adenocarcinoma. Therefore, it is very important to determine the indications of Hp eradication.

Due to the small number of patients and retrospectively data collection, it is not possible to make clear and explicit comments. Prospective, randomized-controlled studies are needed to demonstrare long-term results of Hp eradication and its relationship with gastric cancer.



## 8. KAYNAKLAR

1. Dinçtürk C. Tarihçe: Cerrahi Onkoloji Mide kanseri. Ankara, Türk tarih kurumu basımevi 1989; s: 9-10.
2. Chan AOO, Wong B, Epidemiology of gastric cancer. In: UpToDate (Accessed On September, 2014).
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69.
4. HAENSZEL W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. J Natl Cancer Inst 1958; 21:213.
5. Muñoz N, Asvall J. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway. Int J Cancer 1971; 8:144.
6. Hirayama T. Epidemiology of cancer of the stomach with special reference to its recent decrease in Japan. Cancer Res 1975; 35:3460.
7. Waterhouse, J, Muir C, Correa, P, et al, eds. Cancer incidence in five continents. Vol III. IARC Scientific Publication no. 15. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1976.
8. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? J Clin Gastroenterol 2012; 46:804.
9. Dupont JB Jr, Lee JR, Burton GR, Cohn I Jr. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. Cancer 1978; 41:941.
10. Kampschöer GH, Nakajima T, van de Velde CJ. Changing patterns in gastric adenocarcinoma. Br J Surg 1989; 76:914.
11. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. Br J Cancer 1990; 62:440.
12. Schistosomes, liver flukes and Helikobakter pilori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61:1.

13. David N. Lewin and Klaus J. Lewin. Malignant: Adenocarcinoma, Stomach In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editor. Modern Surgical Pathology 1 st ed. Saunders; 2003. p. 672- 680.
14. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V, Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol.* 2009;472:467-477.
15. Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett* 1998;227:102-103.
16. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55: 891-903.
17. Correa P. Gastric cancer: two epidemics? *Dig Dis Sci* 2011; 56:1585.
18. World Cancer Research Fund International. Second Expert Report Panel.
19. World Cancer Research Fund International. Continuous Update Project Panel.
20. T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı.
21. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in 2012.
22. Shikata K, Doi Y, Yonemoto K, Arima H, Ninomiya T, Kubo M, Tanizaki Y, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y. Population-based prospective study of the combined influence of cigarette smoking and Helicobacter pylori infection on gastric cancer incidence: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol.* 2008 Dec 15;168(12):1409-1415.
23. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J. et al: Helicobacter pylori in intestinal and diffuse type gastric adenocarcinoma. *J Natl Cancer Int* 83: 640, 1991.
24. WHO, Globocan 2008 project.
25. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40:42-43.
26. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49:969.
27. Yalçın Ş. Gastric Cancer in Turkey-A Bridge Between West and East *Gastrointest Cancer Res* 2009;3:29-32.
28. Lauren P. The Two Histological Main Types Of Gastric Carcinoma: Diffuse And So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt At A Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31-49.

29. Ikeda, Y, Mori, M, Kamakura, T, et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 72:424-426.
30. Yalçın S. Nutrition and gastric cancer in Turkey. *Nutr Cancer*. 2009; Nov;61: 900-902
31. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1984; 86:461.
32. Howson, CP, Hiyama, T, Wynder, EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986. p. 8-12.
33. Sumathi B, Ramalingam S, Navaneethan U, Jayanthi V. Risk factors for gastric cancer of South India. *Singapore Med J*. 2009;50:147-51.
34. Yun YH, Lim MK, Won YJ, Park SM, Chang YJ, Oh SW, Shin SA Dietary preference, physical activity, and cancer risk in men: national health insurance corporation study. *BMC Cancer*. 2008 Dec;11:8-10.
35. Bertuccio P, Edefonti V, Bravi F, Ferraroni M, Pelucchi C, Negri E, Decarli A, La Vecchia C. Nutrient dietary patterns and gastric cancer risk in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Nov;18:2882-2886.
36. Mayne ST and et all. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Oct;10(10):1055-1062.
37. Qiu JL, Chen K, Zheng JN, Wang JY, Zhang LJ, Sui LM. Nutritional factors and gastric cancer in Zhoushan Islands, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2004 Jun;25(6):487- 491.
38. Parsonnet, J. Helikobakter pilori and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:89-91.
39. Jones, SM, Davies, PW, Savage, A. Gastric-juice nitrite and gastric cancer. *Lancet* 1978; 1:1355-1356.
40. Stewart, HL. Experimental alimentary tract cancer. *Natl Cancer Inst Monogr* 1967; 25:199-200.
41. You, WC, Zhang, L, Yang, CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:47-49.
42. Schlag, P, Bockler, R, Ulrich, H, et al. Are nitrite and N-nitroso compounds in gastric juice risk factors for carcinoma in the operated stomach?. *Lancet* 1980; 1:727.-729.
43. Fraser, P, Chilvers, C, Beral, V, Hill, MJ. Nitrate and human cancer: a review of the evidence. *Int J Epidemiol* 1980; 9:3-6.

44. Kato, I, Tominaga, S, Ito, Y, et al. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83:1137-1139.
45. Ward MH, Heineman EF, Markin RS, Weisenburger DD. Adenocarcinoma of the stomach and esophagus and drinking water and dietary sources of nitrate and nitrite. *Int J Occup Environ Health*. 2008 Jul-Sep;14:193-197 .
46. Kono, S, Hirohata, T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:41-43.
47. Gonzalez, CA, Jakszyn, P, Pera, G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:345-347.
48. Nishimoto IN, Hamada GS, Kowalski LP et all. Risk factors for stomach cancer in Brazil (I): a case-control study among non-Japanese Brazilians in São Paulo. *Jpn J Clin Oncol*. 2002 Aug;32:277-83.
49. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Friesen M, Sabate J, Norat T, Slimani N et al. Plasma and dietary carotenoid, retinol and tocopherol levels and the risk of gastric adenocarcinomas in the European prospective investigation into cancer and nutrition. 2002; 12:9-11.
50. La Vecchia, C, Negri, E, Decarli, A, et al. A case-control study of diet and gastric cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 1987; 40:484-488.
51. Buiatti, E, Palli, D, Decarli, A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989; 44:611. -612.
52. M A, M, Pera, G, Agudo, A, et al. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 121:1618-1619.
53. Pourfarzi F, Whelan A, Kaldor J, Malekzadeh R. The role of diet and other environmental factors in the causation of gastric cancer in Iran--a population based study, *Int J Cancer*. 2009 Oct 15;125:1953-1960.
54. Lucenteforte E, Bosetti C, Gallus S, Bertuccio P, Pelucchi C, Tavani A, La Vecchia C, Negri E Macronutrients, fatty acids and cholesterol intake and stomach cancer risk. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20:1434-1438 .
55. Larsson, SC, Giovannucci, E, Wolk, A. Folate Intake, MTHFR Polymorphisms, and Risk of Esophageal, Gastric, and Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 131:1271-1272.
56. Beltz LA, Bayer DK, Moss AL, Simet IM. Mechanisms of cancer prevention by green and black tea polyphenols. *Anticancer Agents Med Chem*. 2006 Sep;6:389-406.
57. Guitierrez-Orozco F and et all. Green and Black Tea Inhibit Cytokine-Induced Il-8 Production and Secretion in AGS Gastric Cancer Cells via Inhibition of NF-kappaB Activity. *Planta Med*. 2010 May 26;120:149-153.

58. Weisburger, J. H. , Chung, F. L. Mechanism by chronic disease caused by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea polyphenols. *Food and Chemical Toxicology.* , 2002;40:1145-1154.
59. Inoue M and et all. Tea and coffee consumption and the risk of digestive tract cancers: data from a comparative case-referent study in Japan. *Cancer Causes Control.* 1998 Mar;9:209-216.
60. Botelho F, Lunet N, Barros H. Coffee and gastric cancer: systematic review and meta- analysis. *Cad Saude Publica.* 2006 May;22:889-900.
61. Tatematsu, M, Takahashi, M, Fukushima, S, et al. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4- nitroquinoline-1-oxide. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55:101-109.
62. Takahashi, M, Kokubo, T, Furukawa, F, et al. Effects of sodium chloride, saccharin, phenobarbital and aspirin on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro- N-nitrosoguanidine. *Gann* 1984; 75:494-498.
63. Hanawa, K, Yamada, S, Suzuki, H, et al. Effects of sodium chloride on gastric cancer induction by N-methyl-N-Nitro-N-nitrogoguanidine (MNNG) in rats. *Proceedings of the Thirty- ninth Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Tokyo: Japanese Cancer Association, 1980. p. 49-50.*
64. Joossens, JV, Hill, MJ, Elliott, P. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *Int J Epidemiol* 1996; 25:494-497.
65. Shikata, K, Kiyohara, Y, Kubo, M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* 2006; 119:196-198.
66. Tredaniel, J, Boffetta, P, Buiatti, E, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 72:565-568.
67. Freedman, ND, Abnet, CC, Leitzmann, MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007; 165:1424-1426.
68. Gonzalez, CA, Pera, G, Agudo, A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003; 107:629-631.
69. Barstad, B, Sorensen, TI, Tjonneland, A, Johansen, D. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14:239-240.
70. D'Avanzo, B, La Vecchia, C, Franceschi, S. Alcohol consumption and the risk of gastric cancer. *Nutr Cancer* 1994; 22:57-58.
71. Suwanrungruang K, Sriamporn S, Wiangnon S et all. Lifestyle-related risk factors for stomach cancer in northeast Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008 Jan-Mar; 9:71-75.

72. Hoskins, LC, Loux, HA, Britten, A, Zamcheck, N. Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N Engl J Med* 1965; 273:633-634.
73. Arid, I, Bentall, HH, Robert, JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953; p:799.
74. Langman, MJS. Genetic influences upon gastric cancer frequency. En: Reed PI, Hill MJ, ed. *Gastric carcinogenesis*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1988:81;456-458.
75. Wangensteen O. H. , Wangensteen S. D. , Dennis C. : History of gastric surgery: Glimpses into its early and more recent. Lloyk M. Nyhus, Christopher Wastell. (Ed) *Surgery of the stomach and duodenum, fourth edition*. Boston, Little, Brown and Company. 1986, p: 6-16.
76. Altuntaş Y. : İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Ed. Yenigün M., Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 2001, p:839-852.
77. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2 – year experience of a population –based registry. *Cancer*. 1990; 66:2047–2051.
78. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*. 1992 Jul 1;70:50-51.
79. Freedman ND and et al. The association of menstrual and reproductive factors with upper gastrointestinal tract cancers in the NIH-AARP cohort. *Cancer*. 2010 Mar 15;116(6):1572-1581.
80. Sakauchi F. Reproductive history and health screening for women and mortality in the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer (JACC). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007;8 Suppl:129-134.
81. Chandanos E, Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2008 Nov;44:2397-2403.
82. Frise S, Kreiger N, Gallinger S, Tomlinson G, Cotterchio M. Menstrual and reproductive risk factors and risk for gastric adenocarcinoma in women: findings from the canadian national enhanced cancer surveillance system. *Ann Epidemiol*. 2006 Dec;16:908-916.
83. Freedman, ND, Chow, WH, Gao, YT, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 2007; 56:1671.
84. Persson C, Inoue M, Sasazuki S, Kurahashi N, Iwasaki M, Ye W, Tsugane S; JPHC Study Group Female reproductive factors and the risk of gastric cancer in a large-scale population- based cohort study in Japan (JPHC study). *J Cancer Prev*. 2008 Aug;17:345-353.



85. La Vecchia C, D'Avanzo B, Franceschi S, Negri E, Parazzini F, Decarli A. Menstrual and reproductive factors and gastric-cancer risk in women. *Int J Cancer*. 1994 Dec;59:761-764.
86. Wynder, EL, Kmet, J, Dungal. N, et al. An epidemiologic investigation of gastric cancer. *Cancer* 1963; 16:1461-1468.
87. Berndt, H, Wildner, GP, Klein, K. Regional and social differences in cancer incidence of the digestive tract in the German Democratic Republic. *Neoplasma* 1968; 15:501-504.
88. Barker, DJ, Coggon, D, Osmond, C, Wickham, C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1990; 61:575-576.
89. Türkdogan MK, Akman N, Tuncer I, Uygan I, Kösem M, Ozel S, Kara K, Bozkurt S, Memik F. Epidemiological aspects of endemic upper gastrointestinal cancers in eastern Turkey. *Hepatogastroenterology*. 2005 Mar-Apr;52:496-500.
90. Gabriele Nagel, Jakob Linseisen, Hendriek C Boshuizen et all. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) *International Journal of Epidemiology* 2007;36:66-68.
91. Yoneda S and et all. Effects of oral care on development of oral mucositis and microorganisms in patients with esophageal cancer. *J Infect Dis*. 2007 Feb;60:23-28.
92. Guha N and et all. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. *Am J Epidemiol*. 2007 Nov 15;166:1159-1173.
93. Allum WH, Powell DJ, Mc Conkey CC. et al. Gastric Cancer: a 25 year- review. *Br J Surg* 1989;76: 535-540.
94. Bonney, GE, Elston, RC, Correa, P, et al. Genetic etiology of gastric carcinoma: I. Chronic atrophic gastritis. *Genet Epidemiol* 1986; 3:213-215.
95. Mueller A, O'Rourke J, Chu P, et al. Protective immunity against *Helicobacter* is characterized by a unique transcriptional signature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12289–12294.
96. Palli, D, Galli, M, Caporaso, NE, et al. Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:15-17.
97. Zhao, L, Blot, WJ, Liu, WD, et al. Familial predisposition to precancerous gastric lesions in a high-risk area of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:461-463.
98. Hemminki, K, Sundquist, J, Ji, J. Familial risk for gastric carcinoma: an updated study from Sweden. *Br J Cancer* 2007; 96:1272-1273.

99. Roger Der and Parakrama Chandrasoma. Gastric Neoplasms In: Parakrama Chandrasoma, editor. *Gastrointestinal Pathology* 1 st ed. Appliton and Lange; 1999;p 105-144.
100. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Biology of Tumor Growth, Neoplasia In: Frederick J Schoen, editor. *Robbin's Pathology* 5 th ed. W. B. Saunders ; 1992. Chapter 7, 293-296.
101. Dominici, P, Bellentani, S, Di Biase, AR, et al. Familial clustering of Helikobakter pilori infection: population based study. *BMJ* 1999; 319:537-538.
102. Brenner, H, Arndt, V, Sturmer, T, et al. Individual and joint contribution of family history and Helikobakter pilori infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 88:274-275.
103. E Solcia The role of H. Pylon infection in gastnc Pathology. *Rev Esp Pato!* vol 32, No 3: 265-266, 1999 key note lecture 4 from European Congress of Pathology Barcelona, Spain 1999.
104. Danesh J. Helikobakter pilori and gastic cancer, systematic review of epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:851-856.
105. Christian T. K. -H. Stadlander, John W. Waterbor. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999;20;2195-2207.
106. Gerardo Nardone. Role of Helikobakter pilori in Gastric Cancer. *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas*, volume 4, edited by M. A. Hayat. Elsevier Inc,2006;205-220.
107. Naumann M and Crabtree JE. Helikobakter pilori-induced epithelial cell signalling in gastric carcinogenesis. *TRENDS in Microbiology* 2004;12: 29- 36.
108. Genta, RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut* 1998; 43 Suppl 1:S35.
109. Sobala, GM, O'Connor, HJ, Dewar, EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46:235-238.
110. Watanabe, H. Experimentally induced intestinal metaplasia in Wistar rats by X-ray irradiation. *Gastroenterology* 1978; 75:796-798.
111. Correa, P, Cuello, C, Duque, E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 1970; 44:297-299.
112. Menetrier, P. Des polyadenomas gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac. *Arch Physiol Norm Pathol* 1888; 1:322-324.
113. Kinlen, LJ, Webster, ADB, Bird, AG, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinemia. *Lancet* 1985; 1:263-268.

114. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7<sup>th</sup>, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.117 .
115. You, WC, Blot, WJ, Li, JY, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res* 1993; 53:1317-1319.
116. Tersmette, AC, Offerhaus, GJ, Tersmette, KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: Detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990; 50:64-86.
117. Stalnikowicz, R, Benbassat, J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990; 150:20-22.
118. Ihre, BJ, Barr, H, Havermark, G. Ulcer-cancer of the stomach. A follow-up study of 473 cases of gastric ulcer. *Gastroenterologia* 1964; 102:78-79.
119. Hirohata, T. Mortality from gastric cancer and other causes after medical or surgical treatment for gastric ulcer. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41:895-896.
120. Rollag, A, Jacobsen, CD. Gastric ulcer and risk of cancer: A five-year follow-up study. *Acta Med Scand* 1984; 216:105-108.
121. Take, S, Mizuno, M, Ishiki, K, et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:10-37.
122. Take, S, Mizuno, M, Ishiki, K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17:21.
123. Mcfarlane GA and Munro A. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *British Journal of Surgery* 1997;84:1190- 1199.
124. Sclemper RJ, Itebashi M et. al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologist. *The LANCET* 1997;349:1725-1729.
125. David A. Owen. The stomach. *Sternberg's diagnostic Surgical. Pathology. Volume.* Edited by Stacey E. Mills. 2004;2: 1435–1474.
126. Bin Dong, Yu-Quan Xie, Ke Chen, Tao Wang, Wei Tang, Wei-Cheng You, Ji-You Li. Differences in biological fetures of gastric dysplasia, indefinite dysplasia, reactive hyperplasia and discriminant analysis of these lesions. *World J Gastroenterol* 2005;11:3595–3600.
127. Shin, WS, Kang, MW, Kang, JH, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:174-177.
128. Takada, K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53:255-256.

129. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Gulford P, Lambert R, Megraud F. Gastric Carcinoma. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, World Health Organization Classification of Tumours, Edited by Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen 2000 No:3, p: 37-66.
130. Wanebo, HJ, Kennedy, BJ, Chmiel, J, et al. Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583-584.
131. Rosai J. Carcinoma, Stomach. In: Rosai J, editor. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* 9 th ed. Mosby; 2004;32:662-772.
132. Borrmann R. Geschweslte des magens und duedonums: Handbuch der Spezieller Pathologiscshen Anotomie und Histologie. Henke F, Lubarsch (eds). Springer, Berlin 1926;20:864- 865.
133. Lauren PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of Intestinal and Diffuse Types of Gastric Carcinoma. *Cancer* 1993, Volume 71, No:10, 2926-2933.
134. Fuchs, CS, Mayer, RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 3:33-32.
135. Gilliland, R, Gill, PJ. Incidence of prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1992; 79:13-64.
136. Winne BURCHARD, BE. Blumer's shelf tümör with primary carcinoma of the lung. A case report. *J Int Coll Surg* 1965;44:477-479.
137. Sobin LH and Wittekin Ch. *UICC TNM classification of malignant tumours* Wiley-Liss: Newyork 1997.
138. Kranenbarg EK, Hermans J, Krieken JHJM van, Velde CJH van de. Evaluation of the 5th edition of tha TNM classification for gastric cancer: improved prognostic value. *British Journal of Cancer* 2001,84: 64-71.
139. Katai H, Yoshimura K, Maruyama K, Sasako M, Sano T. Evaluation of the new International Union Against Cancer TNM Staging for gastric carcinoma. *Cancer* 2000, 88: 1796-1800.
140. Kahrilas, PJ, Kishk, SM, Helm, JF, et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987; 82:439-440.
141. Dantzig, PI. Sign of Leser-Trelat. *Arch Dermatol* 1973; 108:700-702.
142. Brown, J, Winkelmann, RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47:33-35.
143. Antman, KH, Skarin, AT, Mayer, RJ, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: A review. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58:377-379.
144. Wakashin, M, Wakashin, Y, Lesato, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome: An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* 1980; 78:749-750.

145. Sack, GH, Levin, J, Bell, WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: Clinical, pathophysiologic and therapeutic features. *Medicine* 1977;56:1-2.
146. Poveda, F, Gonzalez-Garcia, J, Picazo, ML, et al. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. *J Intern Med* 1994; 236:679-680.
147. Wang, HH, Johansson, JG, Ducatman, BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. *Acta Cytol* 1991; 35:195-197.
148. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekblom A, Fraumeni JF Jr. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993 Feb 1;71(3):745-50.
149. Dr. Vedat Göral, Dr. Haluk Yeşilbağdan, Türkiye Klinikleri. Mide Kanserinde Yeni Bir Tümör Marker'ı olan CA 72. 4'ün yeri 2006;26:3-8.
150. Salaspuro M. Bacterocolonic pathway for ethanol oxidation: Characteristic and implications. *Ann Med* 1996;28: 195–200.
151. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008 Sep;19:689-701.
152. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, Ricciardi W. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tümöri*. 2009 Jan-Feb;95:13-22.
153. Sjødahl K, Lu Y, Nilsen TI, Ye W, Hveem K, Vatten L, Lagergren J. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007 Jan 1;120:128-32.
154. Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: case-control study from Moscow, Russia. *Cancer Causes Control*. 2000 Apr;11:363-71.
155. De Stefani E, Boffetta P, Carzoglio J, Mendilaharsu S, Deneo-Pellegrini H. Tobacco smoking and alcohol drinking as risk factors for stomach cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control*. 1998 May;9:321-9.
156. Lindblad M, Rodríguez LA, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2005 Apr;16:285-94.
157. Lau, M, Le, A, El-Serag, HB. Noncardia gastric adenocarcinoma remains an important and deadly cancer in the United States: secular trends in incidence and survival. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:248-250.
158. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984; 1:1311–1315.

159. Van Amsterdam K, Van Vliet AH, Kusters JG, Van der Ende A. Of microbe and man: determinants of Helikobakter pilori-related Diseases. *FEMS Microbiol Rev* 2006;30:131-156.
160. Khuori R, Frexinos J. *References des grandes etapes en hepatogastroenterologie*. Paris: Editions Louis Pariente, 1995.
161. Warren JR. Unidentified curved bacilli on mide epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*;1983:1273-1277.
162. Luck JM, Seth TN. The physiology of gastric urease. *Biochem J* 1925;19:357- 365.
163. Ster HW. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J Clin Pathol* 1975;28:639-646.
164. Blaser MJ. Helikobakter pilori and the pathogenesis of gastroduedonal inflammation. *J Infect Dis* 1990; 161:626-633.
165. World Health Organization. Infection with Helikobakter pilori in: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenesis risk to humans. Shistosomes, liver flukes and Helikobakter pilori. IARC Lyon: 1994;61:177-240.
166. NIH Consensus development panel on Helikobakter pilori in peptic ulcer disease. Helico bacter pilori in peptic ulcer disease. *JAMA*, 1994;272:65-69.
167. Megraud, F: A humble bacterium sweeps this year's Nobel Prize. *Cell*, 123:975- 976, 2005. 41.
168. Megraud F, Malfertheiner P, Morain C, Hungin A, Jones R, et al. Current concepts in the management of Helikobakter pilori infection-the Maastricht 2- 2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-180.
169. Goodman KJ. Transmission of helikobakter pilori among sibling. *Lancet*, 2000; 355:358-362.
170. Kauser F, Khan AA, Hussain MA, Carroll IM et al. The *cag* pathogenicity island of helikobakter pilori is disrupted in the majority of patient isolates from different human populations. *J Clin Microbiol* 2004; 42(11):5302-5308.
171. Briede JJ, Pot RGJ, Kuipers EJ et al. The Presence of the *cag* pathogenicity island is associated with increased superoxide anion radical scavenging activity by Helikobakter pilori. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 2005; 44:227-232.
172. Köksal F. Helikobakter pilori Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler. 3. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, 28 Haziran-01 Temmuz, Ankara, Program ve Bildiri Özet Kitabı, 2004. s: 99-111.
173. Peek R, Miller GG, Tham KT et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to CağA +Helikobakter pilori strains. *Lab Invest* 1995. 71:1237-1241 53.

174. Elitsur Y, Triest WE. Is duodenai gastric metaplasia a consequence of H. pilori infection m children? Am J Gastroenîerol vol 92 no 12 : 2216-2219; 1997.
175. Correa P, Fox C, Fontham E, Ruiz B, Lin Y, Zavala D. Helikobakter pilori and gastric carcinoma: Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. Cancer 66: 2569-74, 1990.
176. Blaser MJ, Kobayashi K, Clover TL, Cao P, Feurer D, Perez-Perez GI: Helikobakter pilori infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach. Int J Cancer 55: 71W-8(0)2, 1994.
177. Blaser MJ. H. Pylon and gastric diseases, science. medicine and future. BMJ, 316:1507-1510, 1998.
178. Rudi J, Rudy A, Maiwald M, Kuck D, Sieg A, Stremmel W. Direct determination of Helikobakter pilori vac A genotypes and cađ A gene in gastric biopstes and relationship to gastrointestinal disease. The Am J Gastroenterol vol:94 no:6, 1525-1531, 1999.
179. Wadström T, Hirno S, Boren T. Biochemical aspects of Heicobacter pilori colonization of the human gastric mucosa. Aiment Pharmacol Ther 10 (suppl 1): 17-27, 1996.
180. Crabtree JE. Gastric mucosal inflammatory responses to Helikobakter pilori. Aliment Pharmacol Ther 10 (suppl 1):29-37, 1996.
181. Brooks GF, Janet SB, Stephen AM, Jawetz M. Melinck&Adelberg's Medical Microbiology, 21. edition, Connecticut, Appleton & Lange 1995. p:242-243.
182. Yılmaz YA. Helikobakter pilori: mikrobiyolojik tanı yöntemleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:182-186.
183. Vaira D, Gatta L, Ricci C and Miglioli M. Review article. Diagnosis of Helikobakter pilori infection. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16(1):16-23.
184. Leodolter A, Wolle K, Malfertheiner P. Current standards in the diagnosis of helikobakter pilori infection. Digestive Diseases, 2001;19(2):116-122.
185. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiolgy of Helikobakter pilori. Gastroenterol Clin North Am. 1993; 22(1):15-19. 42.
186. Metz CD, Walsh HJ: Gastroduodenal ulcer disease and gastritis. In; Humes HD, DuPont HL, Gardner LB, eds. : Kelley's Textbook of Internal Medicine, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2000. p:629-643.
187. Massimo Rugge MD, Robert M, Genta MD. Staging and grading of cronic gastritis. Hum Pathol 2005;228-33.
188. Price AB The Sydney Sistem: histological division. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6:209-222.

189. Laine L. Helikobakter pilori, gastric ulcer and agents noxious to the gastric mucosa. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22(1): 117-125.
190. Altındış M, Özdemir M. Helikobakter pilori ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2003;2: 1-12.
191. J Parsonnet, GD Friedman, DP Vandersteen, Y Chang, JH Vogelman, N Orentreich, and RK Sibley. Helikobakter pilori infection and the risk of gastric carcinoma. *NEJM* 1991; 325:1127-1131.
192. Ernst J Kuipers, Guillermo I Pérez-Pérez, Stephan GM Meuwissen, Martin J Blaser. Helikobakter pilori and Atrophic Gastritis: Importance of the cagA Status. *Journal of the National Cancer Institute*, 1995; Vol. 87, No. 23, 1777- 1780.
193. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, & Stolte M. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helikobakter pilori infection. *MALT Lymphoma Study Group. Lancet* 1995; 345:1591-1594.
194. [www.uptodate.com/contents/association-between-helikobakter-pilori-infection-and-gastrointestinal-malignancy](http://www.uptodate.com/contents/association-between-helikobakter-pilori-infection-and-gastrointestinal-malignancy).
195. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265:1287.
196. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735.
197. Siurala M, Varis K, Wiljasalo M. Studies of patients with atrophic gastritis: a 10-15-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1966; 1:40.
198. Kimura K. Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology* 1972; 63:584.
199. Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al. Helikobakter pilori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115:642.
200. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helikobakter pilori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114:1169.
201. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of Helikobakter pilori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2373.
202. Persson C, Jia Y, Pettersson H, et al. H. pilori seropositivity before age 40 and subsequent risk of stomach cancer: a glimpse of the true relationship? *PLoS One* 2011; 6:e17404.



203. An international association between *Helikobakter pilori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993; 341:1359.
204. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. *Helikobakter pilori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325:1132.
205. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:607.
206. Crowe SE. *Helicobacter* infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:32.
207. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404:398.
208. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124:1193.
209. Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, El-Omar E, et al. Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer* 2005; 114:237.
210. Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, et al. Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology* 2002; 123:92.
211. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. The role of interleukin-1 polymorphisms in the pathogenesis of gastric cancer. *Nature* 2001; 412:99.
212. Lu W, Pan K, Zhang L, et al. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor {alpha} and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis* 2005; 26:631.
213. Ding SZ, Minohara Y, Fan XJ, et al. *Helikobakter pilori* infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2007; 75:4030.
214. Xia HH, Talley NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helikobakter pilori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:16.
215. Moss SF, Calam J, Agarwal B, et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helikobakter pilori*. *Gut* 1996; 38:498.
216. Jones NL, Shannon PT, Cutz E, et al. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *Helikobakter pilori* infection. *Am J Pathol* 1997; 151:1695.

217. Wagner S, Beil W, Westermann J, et al. Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helikobakter pilori*: offence for a major role of apoptosis. *Gastroenterology* 1997; 113:1836.
218. Jones NL, Day AS, Jennings HA, Sherman PM. *Helikobakter pilori* induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infect Immun* 1999; 67:4237.
219. Correa P, Miller MJ. *Helikobakter pilori* and gastric atrophy--cancer paradoxes. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1731.
220. Lauwers GY, Scott GV, Hendricks J. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. *Cancer* 1994; 73:2900.
221. Varro A, Noble PJ, Pritchard DM, et al. *Helikobakter pilori* induces plasminogen activator inhibitor 2 in gastric epithelial cells through nuclear factor-kappaB and RhoA: implications for invasion and apoptosis. *Cancer Res* 2004; 64:1695.
222. Peek RM Jr, Moss SF, Tham KT, et al. *Helikobakter pilori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:863.
223. Raju D, Hussey S, Ang M, et al. Vacuolating cytotoxin and variants in Atg16L1 that disrupt autophagy promote *Helikobakter pilori* infection in humans. *Gastroenterology* 2012; 142:1160.
224. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306:1568.
225. Tsugane S, Tei Y, Takahashi T, et al. Salty food intake and risk of *Helikobakter pilori* infection. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85:474.
226. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, et al. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helikobakter pilori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999; 59:4823.
227. Lee SA, Kang D, Shim KN, et al. Effect of diet and *Helikobakter pilori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol* 2003; 13:162.
228. Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, et al. Association of *Helikobakter pilori* infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 2004; 7:46.
229. Nozaki K, Shimizu N, Inada K, et al. Synergistic promoting effects of *Helikobakter pilori* infection and high-salt diet on gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93:1083.
230. Yu LZ, Gao HJ, Bai JF, et al. Expression of COX-2 proteins in gastric mucosal lesions. *World J Gastroenterol* 2004; 10:292.

231. van Rees BP, Saukkonen K, Ristimäki A, et al. Cyclooxygenase-2 expression during carcinogenesis in the human stomach. *J Pathol* 2002; 196:171.
232. Lim HY, Joo HJ, Choi JH, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6:519.
233. Kaise M, Miwa J, Suzuki N, et al. Inducible nitric oxide synthase gene promoter polymorphism is associated with increased gastric mRNA expression of inducible nitric oxide synthase and increased risk of gastric carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:139.
234. Toyoda T, Tsukamoto T, Hirano N, et al. Synergistic upregulation of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in gastric mucosa of Mongolian gerbils by a high-salt diet and *Helikobakter pilori* infection. *Histol Histopathol* 2008; 23:593.
235. González CA, López-Carrillo L. *Helikobakter pilori*, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:6.
236. Kwon HJ, Won YS, Nam KT, et al. Vitamin D<sub>3</sub> upregulated protein 1 deficiency promotes N-methyl-N-nitrosourea and *Helikobakter pilori*-induced gastric carcinogenesis in mice. *Gut* 2012; 61:53.
237. Sobala GM, Schorah CJ, Sanderson M, et al. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989; 97:357.
238. Plasma vitamin concentrations in patients with intestinal metaplasia and in controls. UK Subgroup of the ECP-EURONUT-IM Study Group. *Eur J Cancer Prev* 1992; 1:177.
239. You WC, Zhang L, Gail MH, et al. Gastric dysplasia and gastric cancer: *Helikobakter pilori*, serum vitamin C, and other risk factors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1607.
240. Block G. Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:270S.
241. Feiz HR, Mobarhan S. Does vitamin C intake slow the progression of gastric cancer in *Helikobakter pilori*-infected populations? *Nutr Rev* 2002; 60:34.
242. Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helikobakter pilori* infection: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2009; 136:1234.
243. Cho Y, Lee DH, Oh HS, et al. Higher prevalence of obesity in gastric cardia adenocarcinoma compared to gastric non-cardia adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2012; 57:2687.
244. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009; 45:2867.

245. Sierra R, Muñoz N, Peña AS, et al. Antibodies to *Helikobakter pilori* and pepsinogen levels in children from Costa Rica: comparison of two areas with different risks for stomach cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1:449.
246. Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335:242.
247. Tsugane S, Kabuto M, Imai H, et al. *Helikobakter pilori*, dietary factors, and atrophic gastritis in five Japanese populations with different gastric cancer mortality. *Cancer Causes Control* 1993; 4:297.
248. Azuma T, Ito S, Sato F, et al. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helikobakter pilori* infection. *Cancer* 1998; 82:1013.
249. Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helikobakter pilori*. *Gastroenterology* 2005; 128:833.
250. Rood JC, Ruiz B, Fontham ET, et al. *Helikobakter pilori*-associated gastritis and the ascorbic acid concentration in gastric juice. *Nutr Cancer* 1994; 22:65.
251. Inoue M, Tajima K, Yamamura Y, et al. Family history and subsite of gastric cancer: data from a case-referent study in Japan. *Int J Cancer* 1998; 76:801.
252. El-Omar EM, Oien K, Murray LS, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pilori*. *Gastroenterology* 2000; 118:22.
253. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helikobakter pilori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014; 348:g3174.
254. Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helikobakter pilori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:488.
255. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helikobakter pilori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013; 62:676.
256. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of *Helikobakter pilori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996; 348:150.
257. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, et al. Clinical and economic effects of population-based *Helikobakter pilori* screening to prevent gastric cancer. *Arch Intern Med* 1999; 159:142.

258. Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. Gastric Cancer Consensus conference recommends Helikobakter pilori screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:510.
259. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helikobakter pilori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646.
260. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helikobakter pilori infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808.
261. Dr.Mahmut Gümüő, Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics. Mide Kanseri Etyoloji ve Epidemiyolojisi 2012;5(3):1-5 .
262. Dr. Ziya Taner Özkeçeci, Dr. Rüçhan Bahadır Celep, Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics. Mide Kanseri Etyoloji ve Patogenez2013;6(3):10-4.
263. Meining A, Bayerdörffer E, Müller P, Miehlke S, Lehn N et al. Gastric carcinoma risk index in patients infected with Hlicobacter pilori. *Virchow Arch* 1998;432:311-314.
264. Holbrook JH. Nicotine addiction. In: Fauci AS, Martin JB, Braunwald E et al;eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th International ed. Vol 2. Health Professional Division, Mcgraw-Hill, 2516-9, 1998.
265. Koizumi Y, Tsubono Y, Nakaya N, Kuriyama S, Shibuya D, Matsuoka H, et al. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer* 2004;112(6):1049-55.
266. Sjhodal K, L. Y., Nilsen TI, et al. , Smoking and alcohol drinking inrelation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective chort study. *Int J Cancer* 2007; p. 120:128-32.
267. Franceschi S, La Vecchia C. Alcohol and the risk of cancers of the stomach and colon-rectum. *Dig Dis* 1994;12(5):276-89.
268. Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2000;95(12):3374-82.
269. Jon R. Kelley, John M. Duggan, Commentary, Gastric cancer epidemiology and risk factors, *Journal of Clinical Epidemiology*, 56: 1–9, 2003.
270. Memik F,Gulten M,Nak SG,Dolar E,Oztürk M,Karaaslan Y,et al. The epidemiyology of gastrointestinal cancer in Turkey:a rewiev of our accumulated experience. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996;15(2-4):209-13.
271. Sjødahi H, Lu, Y, Nilsen TI, Ye W,Hveem K, Vatten L, et al. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer:a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007;120(1).

272. Bani-Hani KE, Almasri NM, Khader YS, Sheyab FM, Karam HN. Combined evaluation of expressions of cyclin E and p53 proteins as prognostic factors for patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(4):1447-53.
273. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL, et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(2):150-5.
274. Clark GW, Smyrk TC, Burdiles P, Hoefft SF, Peters JH, Kiyabu M, et al. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia?. *Arch Surg* 1994;129(6):609-14.
275. Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130(11):883-90.
276. Kamer A et al. Outcomes of surgical therapy and prognostic factors in spontaneous gastric tumor perforation. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 15(6):571-578, 2009.
277. Neugut, A. I. , M. Hayek, and G. Howe, Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol*,1996: p. 23(3): p. 281-91.
278. Parsonnet J: Helicobacter pylori Infect Dis Clin of North Am 1998;12:185-97. gastric adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 83: 640, 1991.
279. Testino G, Cornaggia M, Valentini M: Helikobakter pilori pre-neoplastic changes, gastric cancer. A point of view. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999: 11:357-9.
280. Sepulveda AR, Graham DY: Role of Helikobakter pilori in gastric carcinogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:517-35.
281. Parsonnet J, Friedmann GD, Orentreich N et al: Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative Helikobakter pilori infection. *Gut* 1997;40:297-301.
282. Miehle S, Kirsch C. Agha-Amiri K, et al: The Helikobakter pilori vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany *Int J cancer* 2000,87. 322-7.
283. Figueiredo C. Van Doorn LJ, Nogueira C, et al: Helikobakter pilori genotypes are associated with clinical outcome in Portuguese patients and show a high prevalence of infections with multiple strains. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:128- 35. 47
284. Charles SF, Robert JM: Gastric carcinoma. *N Eng J Med* 1995;6:32-41. 43.
285. Faraji El, Frank BB: Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:499-516.
286. Honda S, Fujioka T, Tokieda M, et al. Development of helicobakter pilori - induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils *Cancer Res* 1998;58:4255-4259.

287. Ouakaa-Kchaou A, Elloumi H, Gargouri D, Kharrat J, Ghorbel A. Helikobakter pilori and gastric cancer. *Tunis Med* 2010;88:459-461.
288. Yalnız N, Uzun İsmail H, Bal K, Göksel S, Bagatur N. et al. Mide kanserli olgularda Helikobakter pilori sıklığı: histolojik serolojik çalışma. *Endoskopi Derg* 1996;1;5-11.
289. Safatle-Riberio AV, Riberio U, Clarke MR, Paulo S, Ishioka S et al. Relationship between persistence of Helikobakter pilori and dysplasia, intestinal metaplasia, atrophy, imflammation, and cell proliferation following partial gastrectomy. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 243-252. 46.
290. Siman JH. Forsgren A. Berglund G, et al: Association between Helikobakter pilori and gastric carcinoma in the city of Malmö,Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1215-21.
291. Türkdoğan M. K, Süleyman A, Mahmut İ, Hüsniye D, Emel A. et al. Helikobakter pilori infection in gastric carcinoma in the Van region of Turkey. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1999;1:36-39.
292. Koçkar CM, Çelik A, Koçkar O, Yazıcıoğlu K, Kutun S et al. Mide tümörlerinde lokalizasyon ve helicobakter pilori ilişkisi *Acta Onkologica Turcica* 2003;1- 2:037-039.
293. Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N, Barros H. Helikobakter pilori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011;22:375-387.
294. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56:106–30.
295. Lee HJ, Yang HK, Ahn YO. Gastric cancer in Korea. *Gastric Cancer.* 2002;5:177–82.
296. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74–108.
297. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin North Am.* 2002;11:235–56.
298. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.* 1998;83:2049–53.
299. Clinicopathological Features and Prognostic Factors of Proximal Gastric Carsinoma in a Population with High Helikobakter pilori Prevelence :A Single-Center, Large-Volume Study in KOREA:*Ann Surg Oncol* (2010)17:829-837.
300. Kuipers EJ. Review article: exploring the link between Helikobakter pilori and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(Suppl 1):3–11.
301. Lee SY, Park HS, Yu SK, et al. Decreasing prevalence of Helikobakter pilori infection: a 9-year observational study. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:630–3.

302. Yim JY, Kim N, Choi SH, et al. Seroprevalence of Helikobakter pilori in South Korea. *Helicobacter*. 2007;12:333–40.
303. Kim JH, Kim HY, Kim NY, et al. Seroepidemiological study of Helikobakter pilori infection in asymptomatic people in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:969–75.
304. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Tytgat GN. Helikobakter pilori and early gastric cancer. *An Int J Gastroenterol and Hepatol* 1994;35:1372-1374. 45.
305. Komoto K, Haruma K, Kamada T, et al. Helikobakter pilori infection and gastric neoplasia: correlations with histological gastritis and tumor histology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1271-1276.

