

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MİDENİN NEOPLASTİK VE NONNEOPLASTİK LEZYONLARINDA
RETİNOBLASTOM EKSPRESYONU VE TELOMERAZ
AKTİVASYONUNUN İMMÜNHİSTOKİMYASAL OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Gülay ŞİMŞEK
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2008

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MİDENİN NEOPLASTİK VE NONNEOPLASTİK LEZYONLARINDA
RETİNOBLASTOM EKSPRESYONU VE TELOMERAZ
AKTİVASYONUNUN İMMÜNHİSTOKİMYASAL OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Gülay ŞİMŞEK
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. D.Sema ARICI

SİVAS
2008

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLOLAR	x
ŞEKİLLER VE RESİMLER	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1 Mide embriyolojisi	3
2.2 Mide anatomisi	5
2.3 Mide histolojisi	8
2.4 Mide fizyolojisi	11
2.5 Gastrit	12
2.6 Prekanseroz Değişiklikler	6
2.6.1. Atrofi	16
2.6.2.İntestinal Metaplazi	17
2.6.3.Displazi	18
2.7 Mide adenokarsinomu	20
2.7.1. Prognostik Faktörler	26
2.8 Hücre siklusu, karsinogenez ve gen ürünleri	29
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	38
TARTIŞMA	67
SONUÇ VE ÖNERİLER	84
KAYNAKLAR	87

TEŞEKKÜR

Bu çalışma süresince her çeşit yardım, uyarı ve yapıcı eleştirileri ile araştırmanın planlanmasında, yürütülmesinde ve değerlendirilmesinde büyük emeği geçen değerli hocam ve tez danışmanım **Sayın Prof. Dr. Sema ARICI**'ya, öneri ve eleştirileriyle büyük yardımlarını gördüğüm değerli hocalarım **Prof. Dr. Fahrettin GÖZE**, **Prof. Dr. Reyhan EĞİLMEZ**, **Prof.Dr. Şahande ELAGÖZ**, **Doç. Dr. Esin YILDIZ**, **Yrd.Doç.Dr. Ersin TUNCER** ve **Yrd.Doç.Dr. Hatice ÖZER**'e istatistiki değerlendirmeler için **Prof.Dr. Ali ÇETİN**'e, asistan arkadaşlarıma, laboratuvar teknisyenlerine, beni her zaman destekleyen eşim **Mutlu** ile sevgili oğlum **Ahmet Şafak** ve kızım **Zeynep**'e ve desteklerinden dolayı **Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Komisyon Başkanlığı**'na teşekkür ederim.

Bu Proje Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı Tarafından T-296 Numaralı Tıpta Uzmanlık Projesi Olarak Desteklenmiştir.

ÖZET

**MİDENİN NEOPLASTİK VE NONNEOPLASTİK LEZYONLARINDA
RETİNOBLASTOM EKSPRESYONU VE TELOMERAZ AKTİVİTELERİNİN
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Mide adenokarsinomu tüm dünyada sık görülen malign tümörlerden biridir ve önemli mortalite nedenidir. Retinoblastom(Rb) ilk tanımlanan tümör baskılayıcı gendir. Nükleusta 13q14 bölgesinde lokalizedir. İnsan hücrelerinde RB geni inhibe olduğunda hücrenin bölünmesi sağlanmakta ve hücrede malign değişim olmaktadır. Telomeraz enzimi ribonükleoproteinden oluşan ve revers transkriptaz olarak görev yapan bir enzimdir. Tümörlerde telomerlerin stabilizasyonundan, bu şekilde de tümör hücrelerinin ölümsüzlüğü ve sınırsız çoğalma kapasitesinden sorumludurlar.

Bu çalışmada, midenin adenokarsinom ve çeşitli prekanseröz lezyonlarında Rb ekspresyonu ile telomeraz aktivasyonunun değerlendirilmesi yoluyla bu antikörlerin Kronik Gastrit (KG)'den karsinoma varan süreçte tümör gelişimi ve progresyonundaki rolleri ile birbirleri ile etkileşimi araştırıldı. Ayrıca mide kanserlerindeki çeşitli prognostik faktörler ile olan korelasyonları değerlendirildi.

Adenokarsinom ve kanser çevresi değişiklik olarak kronik gastrit, intestinal metaplazi (İM), atrofi, düşük dereceli displazi (DDD) ve yüksek dereceli displazi (YDD) alanları içeren toplam 59 olguya ait gastrektomi materyali çalışmaya dahil edildi. Rb ve Telomeraz antikörleri ile immünohistokimyasal inceleme yapıldı. Olgular, pozitif ve negatif boyanma özelliğine göre gruplandırıldı.

Rb ekspresyonu adenokarsinomda KG ve atrofiye göre anlamlı derecede yüksek tesbit edilirken adenokarsinom ile İM, DDD ve YDD arasında anlamlı fark bulunamadı. Telomeraz aktivasyonu ise adenokarsinomda KG, İM, atrofi ve DDDden anlamlı derecede yüksek tesbit edilirken adenokarsinom ile YDD arasında anlamlı fark bulunamadı. Her iki antikörle da tümöre ait Lauren histolojik tip, grade, seroza invazyonu, damar invazyonu, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazını içeren prognostik faktörler arasında korelasyon kurulamadı.

Sonuç olarak Rb ekspresyonu ve telomeraz aktivasyonunun midede karsinogenez sürecinde önemli rollerinin olabileceği ve muhtemelen birbirleri ile etkileşim içerisinde rol aldıkları düşünüldü. Rutinde displazi ve karsinom tanısında Hematoksilen Eozin (H&E) boyasına yardımcı metod olarak Rb ekspresyonunun belirlenmesinin kullanılabilmesi için daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu ancak telomeraz aktivitesinin belirlenmesinin ise kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Adenokarsinom, Kronik Gastrit, İntestinal Metaplazi, Atrofi, Düşük Dereceli Displazi, Yüksek Dereceli Displazi, Retinoblastom, Telomeraz

SUMMARY
IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF RETINOBLASTOM
EXPRESSION AND TELOMERASE ACTIVITY IN GASTRIC
NEOPLASTIC AND GASTRIC NONNEOPLASTIC LESIONS

Adenocarcinoma of the stomach is one of the most common malign tumors and causes of the mortality throughout the world. Retinoblastoma is the first defined tumor suppressor gene. It is localised in 13q14 region in the nucleus. In the human cell, when the RB gene is inhibited the cell undergoes multiplication and also a malignant conversion may occur. Telomerase enzyme is composed of ribonucleoprotein and acts as reverse transcriptase. In case of the tumors it is responsible from stabilisation of the telomeres and so unlimited multiplication capacity.

In the present study by evaluating the role and interaction of Rb gene expression and telomerase gene activation in precancerous lesions and adenocarcinomas of the stomach, the roles and interactions of these genes in a pathway from chronic gastritis(CG) to adenocarcinoma were examined. The relations between these genes and many prognostic factors were evaluated also.

In the present study 59 adenocarcinomas cases with peritumoral areas of chronic gastritis, intestinal metaplasia(IM), atrophy, low grade displasia(LGD), high grade displasia(HGD) were examined. Immunohistochemical examination was done by using Rb and telomerase antibodies. Cases were grouped according to positive and negative staining properties.

Rb expression was found to be significantly higher in adenocarcinoma when compared with CG and atrophy but no difference was found when compared with IM, LGD and HGD. In case of telomerase expression the expressions in adenocarcinoma were significantly higher than CG, IM, atrophy and LGD cases but not different from HGD.. None of the antibodies provided a correlation with tumoral prognostic factors such as Lauren histological type, grade, serosal invasion, vascular invasion, perineural invasion, and lymph node metastasis.

As a result Rb and telomerase activations were supposed to have important roles in gastric carcinogenesis and may interact with each other It was also concluded

that expression of telomerase activity might be used as a helper method to H&E staining in diagnosis of displasia and adenocarcinoma in daily routine practice but the validity of Rb expression in this practice was still found as not satisfactory, so the activity and the role of Rb gene in gastric carcinogenesis is needed to be evaluated in larger series.

Key words: Adenocarcinoma, Chronic Gastritis, Intestinal Metaplasia, Atrophy, Low Grade Displasia, High Grade Displasia, Retinoblastoma, Telomerase

SİMGELER VE KISALTMALAR

AB: Alcien Blue

APC : Adenomatosis Poliposis Coli

Ark: Arkadaşları

BabA : Blood group antigen binding Adhesin

BBA: Büyük Büyütme Alanı

cagA : cytotoxin-associated A

DCC : Deleted Colon Cancer

DDD: Düşük Dereceli Displazi

Dİ: Damar İnvazyonu

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EC: Enterochromaffin

ECL : Enterochromaffin-like

GF : Growth Factor

HID: Hihg Iron Diamine

hTRT : human Telomerase Reverse Transcriptase

IARC : International Agency for Research on Cancer

iceA : induced by contact epithelium

İM: İntestinal Metaplazi

iNOS : induced Nitric Oxide Species

KAG: Kronik Atrofik Gastrit

KG: Kronik Gastrit

LNM: Lenf Nodu İnvazyonu

MAG : Multifokal Atrofik Gastrit

MSI : mikrosatellit instabilite

NF 1 : Nörofibromin 1

NF-κB : Nuclear Factor- κB

PAS : Periodic Acid Schiff

PBS: Phosphate Buffer Saline

PCR : Polymerase Chain Reaction

Pİ: Perinöral İnvazyon

Rb : Retinoblastoma

pRb: Retinoblastoma proteini

sbk : siklin bağımlı kinaz

Sİ: Seroza İnvazyonu

TBP: Trans Bağlayıcı Protein

TERC: Telomer RNA bileşeni

TERT: Telomer Revers Transkriptaz

TGF β : Transforming Growth Factor beta

vacA : vacuolating cytotoxin A

YDD: Yüksek Dereceli Displazi

TABLOLAR

	<u>SAYFA</u>
Tablo-2.7.1 Mide karsinomlarında majör histopatolojik sınıflandırmalar.	26
Tablo 2.7.1.1 Mide adenokarsinomlarında AJCC TNM sınıflaması..	27
Tablo-4.1. Olguların sahip oldukları prognostik faktörler.....	41
Tablo 4.2. Tümörlerin gradelerine göre Rb boyanma özellikleri.....	44
Tablo 4.3. Tümörlerde prognostik faktörlere göre Rb boyanma özellikleri...	46
Tablo-4.4 Olgularda lezyonların Rb ile boyanma özelliklerine göre kıyaslamalı p değerleri (-/+)	48
Tablo4.5. Mide kanseri ve eşlik eden lezyonların Rb boyanma özellikleri	48
Tablo 4.6. Tümörlerde gradelerine göre telomeraz boyanma özellikleri. .	51
Tablo 4.7. Tümörlerde prognostik faktörlere göre telomeraz boyanma özellikleri.....	53
Tablo 4.8. Telomeraz ile boyanma durumlarına göre olgular arasındaki kıyaslamalı p değerleri.....	54
Tablo 4.9. Tümör ve tümöre eşlik eden lezyonların Telomeraz boyanma özellikleri.....	55

ŞEKİLLER VE RESİMLER

SAYFA

Şekil 2.1.1. Dört (A, B) ve altı (C, D) haftalık embriyoda mide ve abdominal organların gelişimi.	4
Şekil-2.2.1.Mide anatomisi.....	8
Şekil-2.3.1.Mide histolojisi.....	11
Şekil 2.5.1.H.pylori ile mide karsinogenezi arasındaki ilişki.....	16
Şekil-2.7.1. İntestinal tip mide kanserinin gelişiminin şematik gösterimi.....	21
Şekil 2.7.2. Erken mide karsinomunun makroskopik tipleri.....	23
Şekil 2.7.3 İlerlemiş mide adenokarsinomunda Bormann sınıflaması.....	24
Şekil-2.8.1. Hücre siklusunun evreleri ve siklusu etkileyen faktörler.....	30
Şekil 4.1. Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı.....	38
Şekil 4.2. Olguların gradelerine göre dağılımı.....	39
Şekil 4.3. Tümörlere ait çeşitli prognostik faktörler.....	39
Şekil 4.4. Adenokarsinoma eşlik eden lezyonların sıklığı.....	40
Şekil 4.5. Tümörlerin Histolojik tiplerine göre Rb boyanma özellikleri..	43
Şekil 4.6. Tümörlerin gradelerine göre Rb boyanma özellikleri...	45
Şekil 4.7. Mide kanseri ve eşlik eden prekanseröz lezyonların Rb boyanma özellikleri	49
Şekil 4.8. Mide tümörlerinde histolojik tiplerine göre telomeraz boyanma özellikleri	50
Şekil 4.9. Tümörlerde gradelerine göre telomeraz boyanma özellikleri..	51
Şekil 4.10. Tümör ve tümöre eşlik eden lezyonların telomeraz boyanma özellikleri	55
Resim 4.1: KG'de (+) Rb ekspresyonu	57
Resim-4.2. İM'de (+) Rb ekspresyonu	57

Resim-4.3. DDD'de (+) Rb ekspresyonu	58
Resim-4.4. YDD'de (++) Rb ekspresyonu	58
Resim-4.5. Grade 1 Adenokarsinomda (+) Rb ekspresyonu.....	59
Resim-4.6. Grade 1 Adenokarsinomda (++) Rb ekspresyonu.....	59
Resim-4.7. Grade 2 Adenokarsinomda (+) Rb ekspresyonu....	60
Resim-4.8. Grade 2 (++)Adenokarsinomda Rb ekspresyonu.....	60
Resim-4.9. Grade 3 Adenokarsinomda (++) Rb ekspresyonu.....	61
Resim-4.10. Grade 3 Adenokarsinomda (++) Rb ekspresyonu.....	61
Resim-4.11. KG'de (+) telomeraz ekspresyonu.....	62
Resim-4.12. İM'de (+) telomeraz ekspresyonu.....	62
Resim-4.13. DDD'de (+) telomeraz ekspresyonu	63
Resim-4.14. YDD'de (+) telomeraz ekspresyonu.....	63
Resim-4.15. Grade 1 Adenokarsinomda (++)telomeraz ekspresyonu..	64
Resim-4.16. Grade 2 Adenokarsinomda (+) telomeraz ekspresyonu...	64
Resim-4.17. Grade 2 Adenokarsinomda (+) telomeraz ekspresyonu..	65
Resim-4.18. Grade 3 Adenokarsinomda (+) telomeraz ekspresyonu..	65
Resim-4.14. Grade 3 Adenokarsinomda (+) telomeraz ekspresyonu..	66

GİRİŞ VE AMAÇ

Midenin adenokarsinomları mide mukozasının malign epitelyal tümörleridir. Tüm dünyada sık görülen malign tümörlerden biridir ve önemli mortalite nedenidir. İnsidansı ve mortalitesi bakımından toplumdan topluma değişkenlik gösterir (1-6).

Mide adenokarsinomunun erken tanısı, etyolojisi ve patogeneze yönelik çalışmalar, son yıllarda hız kazanmıştır. Öncelikle endoskopik biyopsi tekniğinin geliştirilmesi ve insidansın oldukça yüksek olduğu Japonya gibi bazı ülkelerde bu yöntemle gerçekleştirilen tarama programlarının etkinleştirilmesi sonucunda erken dönemde tanı koyabilmek ayrıca prekanseröz lezyonların erken dönemde tanınabilmesi ve tedavileri mümkün olmaktadır (7). Mide adenokarsinomunun prekanseröz lezyonlarının başlıcaları kronik atrofik gastrit (KAG), intestinal metaplazi (İM) ve displazidir (6).

Mide adenokarsinomunun etyopatogenezinde pek çok olay rol oynamaktadır. Etiyolojik faktörler başlıca çevresel faktörler, diyet, *Helicobacter pylori*'ye bağlı kronik gastrit (KG), multipl onkogenler ve tümör supresör genler ile ilgili değişimlerdir(1-3). Bunlar arasında en yaygın ve önlenebilir olan etyolojik ajan *H.pylori*'dir. *H.pylori*'nin karsinojenik etkisi organizmanın sahip olduğu virulans özellikleri yanı sıra, midede oluşturduğu inflamatuvar hasar ve bunun sonucunda gelişen immün yanıt ile ilişkilidir (3,8-11). *H.pylori* mide mukozasında sırasıyla atrofi, İM ve displaziye neden olarak mide adenokarsinomuna yol açmaktadır (12,13). Her ne kadar bu denli yaygın bir infeksiyöz ajan olsa da, infekte olan tüm bireylerde adenokarsinom gelişmemesi *H.pylori*'nin mide adenokarsinomu oluşumundaki multifaktöriyel sürecin yalnızca bir parçası olduğunu göstermektedir.

Mide adenokarsinomunun etyopatogeneze yönelik çalışmalar bazı onkogen ve tümör supresör genler ile ilgili çalışmalarla hız kazanmıştır. Bu genlerden en fazla üzerinde durulanlar p53, siklin D1, E kaderin, c-met, c-erb-B2'dir. Özellikle bir tümör supresör gen olan p53'ün mide adenokarsinomu gelişimindeki rolü iyi bilinmektedir (3,14). Son zamanlarda ise bu araştırmaların bazıları da bir tümör supresör gen olan Rb ve hücrelerin ölümsüzlüğünü sağlayan Telomeraz aktivitesi üzerinde yoğunlaşmıştır.

Retinoblastom (Rb) ilk tanımlanan tümör supresör gendir. Nükleusta lokalizedir.13q14 bölgesinde bulunmaktadır. İnsan hücresinde Rb geni inhibe

olduğunda hücrenin bölünmesi sağlanmakta ve hücrede malign değişim olmaktadır. Mide tümörleri de dahil olmak üzere pek çok tümörde Rb geninde oluşan inhibisyon ve sonuçta da Rb protein kaybı olduğu bildirilmektedir (15-22).

Telomeraz enzimi ribonükleoproteinden oluşan ve revers transkriptaz olarak görev yapan bir enzimdir. Normal vücut hücrelerinde telomeraz aktivitesi saptanmaz iken çeşitli tümörlerde %90'a varan oranlarda telomeraz aktivitesi saptanabilmektedir (23-28). Telomeraz tümörlerde telomerlerin stabilizasyonundan, bu şekilde de tümör hücrelerinin ölümsüzlüğü ve sınırsız çoğalma kapasitesinden sorumludur (23,29). Yapılan çalışmalarda mide tümörleri de dahil olmak üzere pek çok tümörün gelişiminde Telomeraz reaktivasyonunun rolü olduğu gösterilmiştir (16,30-45)

Bu çalışma mide adenokarsinomlarında, KG, İM, KAG ve displazilerde, bir tümör supresör gen olan Rb geni ekspresyonunu ve hücrelerde ölümsüzlüğü sağlayan Telomeraz aktivitesini araştırmak üzere planlanmıştır. Varılacak sonuçlar ışığında bu antikörlerin KG'den karsinoma kadar varan süreçte tümör gelişimi ve progresyonundaki rollerinin ve birbirleri ile etkileşiminin araştırılması hedeflenmiştir. Ayrıca mide kanserlerindeki çeşitli prognostik faktörler ile olan korelasyonları araştırılacaktır.

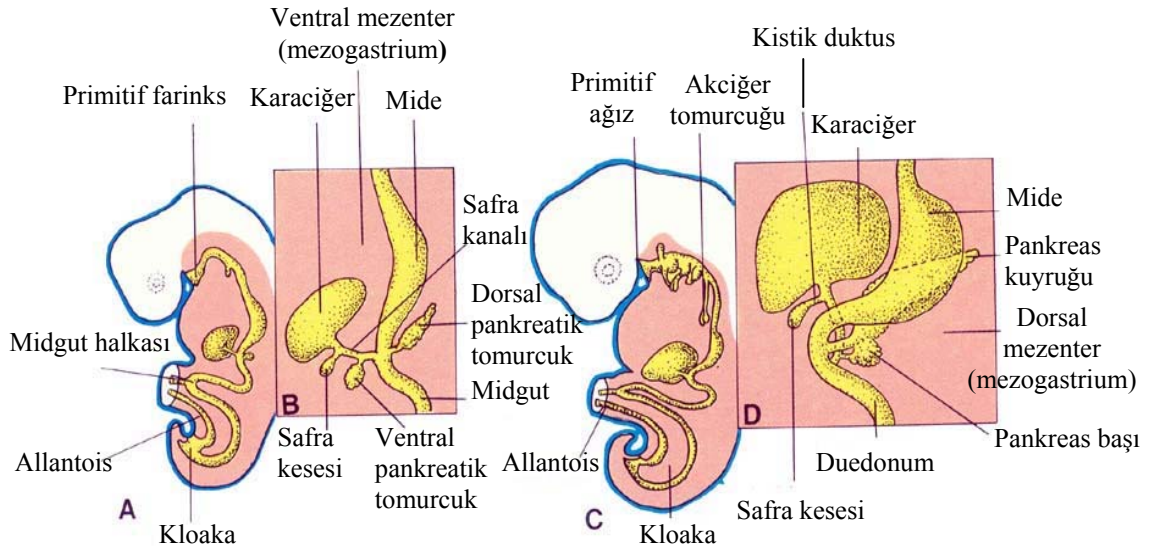
GENEL BİLGİLER

2.1 MİDE EMBRİYOLOJİSİ

Gastrointestinal sistemde bulunan organların epiteli endodermden gelişir. İlk primitif barsak oluşumu embriyonun sefalokaudal ve lateral yönde katlanmasıyla ve endoderm ile döşeli boşluğun bir kısmının embriyonun içine alınması ile başlar. Primitif barsak, embriyonun sefalik ve kaudal kısımlarında, sırasıyla önbarsak (foregut) ve sonbarsak (hindgut) adı verilen kör sonlanan bir tüp oluşturur (46). Mide gelişimin dördüncü haftasında önbarsağın fuziform genişlemesi şeklinde belirir. Önce boyun bölgesinde ortaya çıkar ve daha sonraki sekiz hafta boyunca abdominal bölgeye iner (Şekil-2.1.1). Genişleyen torasik organlar mide ve duodenumu aşağı doğru iterler. Yedinci ve sekizinci fetal haftalarda, duodenum kendi "C" şeklini alır ve gastrik kurvatur gelişir. Midenin dorsal kısmı kendiliğinden sola rotasyon yapar. Midenin şekli ve pozisyonu, duvarının farklı bölümlerindeki farklı büyüme hızı ve çevresindeki organların pozisyonlarında meydana gelen değişiklikler sonucu önemli ölçüde farklılık gösterir (2).

Mide uzun eksenini etrafında saat yönünde 90 derece dönerek sol tarafı öne ve sağ tarafı da arkaya bakar hale gelir. Bu dönüş sırasında midenin arka duvarı, ön duvardan daha hızlı büyür ve bu olay büyük ve küçük kurvaturların oluşumuyla sonuçlanır. Dokuzuncu haftada midenin üst kısmında bir divertikül ortaya çıkar ve büyük kurvaturün yapısına katılarak büyük kurvaturün genişlemesine katkıda bulunur (2).

Midenin sefalik ve kaudal uçları, başlangıçta orta hatta yer alırsa da, gelişimin daha ileri evrelerinde midenin ön-arka eksen etrafında dönmesiyle, kaudal veya pilorik parça sağa ve yukarı doğru, sefalik veya kardiak bölüm de sola ve hafifçe aşağı doğru yer değiştirir. Mide böylece son şeklini alır ve uzun eksenini sol üstten sağ alta doğru uzandır (2,46,47).



Şekil-2.1.1. Dört (A, B) ve altı (C, D) haftalık embriyoda mide ve abdominal organların gelişimi. (Moore KL. Digestive system. In:Essentials of human embriology. Hong Kong. Blackwell Scientific Publications.1988; 103-110)

Embriyolojik gelişim sürecinde mide lümeninin oluşumu epiteldeki değişim ile gerçekleşir. Mide başlangıçta stratifiye ya da psödostratifiye epitel ile örtülüdür. Daha sonra bu epitel küboidal epitel ile yer değiştirir. Sekresyon arttıkça damlacıklar ve vakuoller birleşerek mide lümenini oluşturur. Mide mukozasında ilk diferansiye olan hücre tipi mukus boyun hücreleridir. Bu hücreler diğer hücre tipleri için progenitör hücrelerdir. Gastrik pitler beşinci ve yedinci haftalar arasında ortaya çıkar. Başlangıçta sayıca az olan gastrik pitlerin, sonradan özellikle küçük kurvatur bölgesinde olmak üzere sayıları artar. Gastrik glandlar ise onbirinci ve ondördüncü haftalar arasında belirginleşir ve doğuma kadar olan dönemde dallanmalar göstererek sürekli bir gelişim sürecine girerler (46,48).

2.2 MİDE ANATOMİSİ

Mide, gastrointestinal sistemin ikinci kısmını oluşturur ve normalde 1200-1500 ml'lik bir hacme sahip olan, ancak dolu iken 3000 ml hacme ulaşabilen sakküler yapıda, intraperitoneal bir organdır. Üst sınırı, orta hattın solunda özefagusun alt ucundaki Z çizgisinde (11. vertebra hizası) iken, alt sınırı orta hattı sağa doğru katederek, birinci lumbar vertebranın hemen sağında duodenumda yer alır. Özefagusa açıldığı bölgeye kardiak açıklık, duodenuma açıldığı bölgeye ise pilorik açıklık adı verilir. Midenin büyük kurvatür ve küçük kurvatür olmak üzere iki kurvatürü vardır. Büyük kurvatür, gastroözefageal bileşkedен duodenuma kadar uzanır, konveks şekillidir ve midenin inferior sınırını oluşturur. Küçük kurvatür ise konkav şekilli olup, midenin üst sınırını oluşturur. Büyük kurvatür, küçük kurvatüre göre daha hareketlidir ve altta gerçek pelvise kadar uzanabilir (2,3,48,49).

Mide normalde "J" harfi şeklinde olmakla birlikte, şekli ve büyüklüğü doluluk derecesine göre değişkenlik gösterir. Anterior yüzü abdominal duvar ve karaciğerin sol lobunun inferioruna, posterior yüzü ise pankreas, splenik damarlar, sol böbrek ve sol adrenal glanda komşudur. Superior konkav küçük kurvatür, küçük omentum ve hepatogastrik ligament ile karaciğerin inferior kısmına tutunur. Büyük kurvatürün kaudal kısmına büyük omentum tutunur. Mide fundusu, sol diyaframın kubbesi ve büyük omentumun da tutunduğu gastrosplenik ligament aracılığıyla dalakla ilişkedir (2,48,49).

Mide anatomik olarak; kardia, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere 5 kısma ayrılır. Kardia dar, makroskopik anlamda net olarak belirgin olmayan ancak histolojik olarak kardiak glandların varlığı ile karakterli bir bölgedir. Yaklaşık 0.5 ile 3 cm arasında değişen bir genişliğe sahip olup gastroözefageal bileşkenin hemen distalinde yer alır. Kardia özefagusu mide fundusundan, büyük kurvatürü de küçük kurvatürden ayırır. Fundus, proksimal midenin kubbe şeklindeki kısmıdır ve gastroözefageal bileşkeye göre süperolateraldedir. Fundus, en iyi mide genişlediğinde görülür. Korpus, midenin üçte ikilik en büyük kısmını oluşturur ve incisura angularisin proksimalindeki bölümdür. Mide korpusunun karakteristik yapısı, ruga adı verilen çok sayıda longitudinal, gri-pembe mukozal katlantılar içermesidir.

Antrum, midenin pilorik sfinkterin proksimalindeki ve incisura angularisin distalindeki kısmını meydana getirir. Bu üçgen şeklindeki zon küçük kurvatürde büyük kurvatüre göre daha uzun bir alanda uzanır. Küçük kurvatür boyunca olan uzunluğu, pilorun 5 cm proksimalinden kardiyaya kadar uzanan bir değişkenlik gösterir. Mide büyük kurvatür boyunca açıldığında antrum, apeksi büyük kurvatür üzerinde, kolları pilorun yaklaşık 6 cm uzağında büyük kurvatür üzerinde yer alan “V” şeklinde bir bölge olarak görülür. Pilor midenin en distal tübüler kısmıdır ve pilorik sfinkteri oluşturan oldukça kalın, distal musküler tabakaya sahiptir. Musküler pilorik sfinkter sayesinde duodenumdan ayrılır (2,3,48,49).

Midenin arterial kan akımı diyaframın hemen altında yer alan çölyak arterden başlar. Çölyak arter 1-2 cm uzunluğunda olup, her biri mide kan akımını destekleyen sol gastrik, ana hepatik ve splenik arter dallarını verir. Sol gastrik arterin dalları küçük kurvatür boyunca midenin anterior ve posterior yüzlerini besler. Çölyak arterin en büyük dalı olan splenik arter ise fundusu besleyen küçük dallar verir. Çölyak arterin bir diğer dalı olan sağ gastrik arter küçük kurvatür boyunca ilerleyerek distal mideye kan desteği verir. Büyük kurvatürün üst kısmı splenik arterden köken alan sol epiploik arter, distal kısmı ise hepatik arterin gastroduedonal dalından köken alan sağ epiploik arter tarafından beslenir. Süperior mezenterik arter de bir dalı olan pankreatikoduedonal arter aracılığı ile midenin kanlanması küçük bir rol alır (2,48,49).

Venöz kan akımı ise, portal sistem aracılığı ile karaciğere doğrudur. Sağ ve sol gastrik venler küçük kurvatürü drene eder. Sol gastrik ven, küçük kurvatürün anterior ve posterior yüzlerinden kaynaklanır ve portal vene dökülür. Midenin antropilorik bölgesinin anterior ve posterior yüzlerini drene eden dallar, sağ gastrik veni oluşturur ve bu ven de direkt portal vene katılır. Midenin inferior bölümünün anterior ve posterior yüzlerinden gelen venöz akım sağ epiploik vene dökülür. Splenik venin başlangıcı olan sol epiploik ven de midenin büyük kurvatürünü drene eder. Midenin bu denli yoğun kanlanması nedeniyle mide infarktüsleri çok sık görülmezken, kanamalar ise yaşamı tehdit edici boyutlardadır (2,48,49).

Midenin lenfatikleri genellikle arter ve venler ile birlikte dağılım gösterir. Mide duvarından gelen lenfatikler küçük ve büyük kurvatürler, kardial ve splenik hilusdaki çok sayıda lenf nodlarından oluşan bir zincire drene olur. Her biri kendi

lenf nodu grubuna sahip olan dört ayrı drenaj alanı bulunmaktadır. En büyük drenaj alanını oluşturan alt özefagus ve küçük kurvatürün büyük kısmından gelen lenfatikler sol gastrik lenf nodlarına drene olur. Pilor sağ gastrik ve hepatik lenf nodlarına drene olur. Kardiayı drene eden lenfatikler perikardial lenf nodlarına ve çölyak lenf nodlarına katılır. Büyük kurvatürün proksimal kısmı pankreatikosplenik lenf nodlarına, distal kısmı ise büyük omentumdaki sağ gastroepiploik lenf nodlarına ve pankreas başındaki pilorik lenf nodlarına drene olur. Küçük kurvatürün pilorik kısmının lenf akımı ise sağ gastrik lenf nodlarına katılır (2,48,49).

Midenin sinirsel uyarımı, otonomik sinir sisteminin sempatik ve parasempatik komponentleri ile peptiderjik sinir sistemi tarafından gerçekleştirilir. Sempatik uyarım, spinal kordun T6-T8 segmentlerinin anterior spinal sinir köklerinin lateral boynuz hücrelerinin aksonlarından preganglionik lifler halinde başlar. Bu lifler çölyak gangliona gelir ve buradan postganglionik lifler çıkar. Postganglionik lifler sol gastrik, hepatik ve splenik arterleri çevreleyen sinir pleksusları şeklinde mideye ulaşır. Ayrıca sağ ve sol frenik sinirlerden de sempatik uyarımlar gelir. Sempatik uyarım afferent yollar ile ağrıyı iletir ve ayrıca sfinktere motor lifler verir. Midenin parasempatik uyarımı vagus ve dalları tarafından gerçekleştirilir. Vagal preganglionik innervasyon medulladaki vagusun dorsal motor nükleusundan ve nükleus retroambiguusdan başlar. Afferent lifler de aynı nükleusda sonlanır (2,48,49).

yüzeydeki mukus hücrelerini, aşağı doğru göç ederek de derin bölgedeki glandüler hücre tiplerini yenilerler (2,48,51).

Derin ya da glandüler bölgede üç tip gastrik gland bulunur.1) Fundik glandlar, 2) Kardiak glandlar, 3) Antral yada pilorik glandlar. Kardiak ve antral glandlar birbirlerine çok benzerler. Kıvrıntılı, nadiren dallanmalar gösteren mukus salgılayan kardiak glandlar, midenin 5 ile 40 mm proksimalinde yer alır. Kardial ve antrumdaki gastrik pitler mukozal kalınlığın yaklaşık %50 sini oluşturur. Her iki gland da sınırları çok belirgin olmayan, nötral musin içeren köpüksü veziküler sitoplazmaya sahiptir. Kardiak glandların bir karakteristiği olarak nadiren atenuë epitel ile döşeli kist yapıları bulunabilir. Pilorik ya da antral glandlar ise dört tip hücre içerir. Bunlar, nötral musin salgılayan uzun kolumnar hücreler, gastrin sekresyonu yapan G hücreleri ve parietal ve asıl hücrelerdir. Parietal hücreler fetal yaşam boyunca antrumda bulunurlar. Hamileliğin üçüncü trimester'ı sırasında genellikle kaybolmalarına rağmen toplumun % 20 'sinde tamamen kaybolmazlar. Sonuç olarak erişkinlerin % 20 'sinde parietal hücreler tek tek veya küçük gruplar halinde pilorik mukozada bulunabilir. (2,48,50,51).

Kardiak ve antral glandların tersine gastrik ya da oksintik glandlar dallanmayan, düz bir yapıdadır. Parietal ya da oksintik hücreler özellikle midenin korpus ve fundus kısımlarında yoğunlukta olan iri, piramidal şekilli, santral tek ya da iki nükleuslu ve yoğun endoplazmik retikulum ve mitokondri içeriği nedeniyle koyu eozinofilik boyanan sitoplazmaya sahip hücrelerdir. Mukus boyun hücreleri gastrik glandların orta ve üst kısımlarındaki boyun ve isthmus kısımlarında yer alırlar. Özellikle kardial ve antrumda daha fazladırlar. Bu hücreler parietal hücreler arasında dağılmış olup, foveolar epitel ile devamlılık gösterirler ancak, daha az miktarda sitoplazmik müsin içerirler. Mukus boyun hücreleri, boyun bölgesindeki mitotik aktivite gösteren andiferansiye kök hücrelerinden farklılaşırlar. Uzun, düzensiz şekilli, bazal nükleuslu ve asit glikoprotein salgılayan hücrelerdir ve H&E. kesitlerinde farkedilmeleri zordur. PAS boyası ile görülebilirler. Asıl fonksiyonları mukozanın proliferasyonu ve rejenerasyonudur. Esas (Chief) ya da Zimojen hücreler ise gastrik glandların en derin kısmında yer alan, pepsinojen içeren zimojen granülleri nedeniyle kaba granüllü, zengin ribozomal içeriği nedeniyle de soluk gri-mavi bazofilik sitoplazmalı, bir ya da birkaç nükleuslu alçak kolumnar hücrelerdir ve

ekzositoz yoluyla pepsinojen I ve II ile lipaz salgırlarlar. Esas hücreler daha çok fundus ve korpusda çoğunluktadır. Endokrin hücreler mide mukozasının önemli hücresel komponentlerinden olup tüm mide mukozasında dağılmışlardır. En az yedi tip endokrin hücre bulunmaktadır. Bunlar kübik ya da kısa kolumnar hücrelerdir ve serotonin salgılayan enterokromaffin (EC) hücreler, histamin salgılayan enterokromaffin benzeri (ECL) hücreler, somatostatin salgılayan D hücreleri, gastrin salgılayan G hücreleri ile D1, P, X hücrelerinden oluşurlar. ECL, G ve D hücreleri endokrin hücre kitlesinin % 75' inden daha fazlasını oluştururlar. Antrumda ve pilorda endokrin hücre popülasyonunun çoğunluğunu G hücreleri oluştururken, fundus mukozasında baskın endokrin hücre tipi ECL hücrelerdir. Endokrin hücreler ya sekresyonlarını kana bıraktıkları endokrin yolla ya da sekresyonlarını çevre dokuya bıraktıkları parakrin yolla işlev görürler (2,48,50,51).

Lamina prorianın görevi yüzeydeki gastrik pitler ve glandları desteklemektir. Lamina propria arada seyrek kollajen ve elastik liflerin de bulunduğu ince retikülin liflerinden oluşur ve kapiller damarlar, non-myeleinize sinir lifleri ve endokrin hücreler içerir. Lamina proprianın hücresel komponentini fibroblastlar, histiyositler, plazma hücreleri, özellikle Ig A sentezleyen lenfositler ve az miktarda polimorfonükleer lökositler ile mast hücreleri oluşturur. Submukoza, çok sayıda elastik lif içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. Submukozada arteriyel, venöz ve kapiller pleksuslar yanı sıra Meissner sinir pleksusu da yer almaktadır (2,48,50,51).

Muskularis mukoza, lamina propria içine kas lifleri göndererek glandların sekresyonlarını boşaltmasını sağlayan iki ya da üç katlı kas liflerinden oluşan bir tabaka olup bazal membranın hemen altında yer alır (2,48,50,51).

Midede muskularis propria, gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinden farklılık gösteren bir yapıya sahiptir. Dışta longitudinal, ortada sirküler ve en içte oblik yapıda olmak üzere üç katmandan oluşur. Sirküler ve longitudinal tabakalar arasında Auerbach sinir pleksusu yer alır (2,48,50,51).

Adventisya mide duvarının en dış katmanı olup, müköler tabakanın eksternal katmanına yapışık, birbirlerine gevşek bir biçimde tutunmuş fibroblastlar, matriks içine gömülü kollajen lifleri ile değişken oranlarda adipositlerden oluşur. Adventisyada çok sayıda büyük kan damarı ve lenfatik damarlar ile sinirler bulunur ve gastrointestinal sistemin majör arterial ve venöz desteği bu bölgede yer alır.

Adventisyanın en dış tabakası mezotelyum adı verilen tek tabakalı yassı epitel ile döşelidir. Bu epitel periton kavitesini içten örten ve gasrointestinal sistemin mezenterik kısmını dıştan örterek karın duvarına yapıştıran epitel ile aynıdır. Mezotelyum ile kaplı adventisyaya seroza adı verilir (2,48,50,51).



Şekil-2.3.1.Mide histolojisi

2.4 MİDE FİZYOLOJİSİ

Mide fizyolojisinin en belirleyici özelliği hidroklorik asit sekresyonudur. Bu sekresyon üç fazda gerçekleşir. Sefalik faz; görme, tatma, koklama, çiğneme ve yutma ile başlar ve vagus siniri tarafından kontrol edilir. Gastrik faz; midenin distansiyonu sonucu mekanik reseptörlerin uyarılması ile başlar ve antrumdaki G hücrelerinden gastrin salınımı ve vagal uyarılar ile yürütülür. İntestinal faz ise, sindirilmiş protein içeren yiyeceklerin proksimal ince barsağa geçişi ile başlar ve bu fazı gastrinden başka bir polipeptid kontrol eder (2,3,48).

Bu aşamalar esnasında, asit salgılayan parietal hücrelerin uyarımı farklı yollarla gerçekleşir. Sefalik ve gastrik fazlardaki vagal uyarım sonucu muskarinik tip kolinerjik reseptörlerden salgılanan asetilkolin, parietal hücreleri direkt olarak uyarır. Gastrinin salınımı da parietal hücrelerdeki gastrin reseptörlerinde uyarıma neden olur. Ayrıca oksintik glandların bir endokrin hücresi olan ECL hücreleri, vagal

uyarım ve gastrin uyarımı sonucunda histamin salgılar ve parietal hücrelerdeki H₂ reseptörleri uyarılır (2,3).

Maksimum sekresyon anında mide lümenindeki hidrojen iyonu konsantrasyonu kandaki ve dokudaki değerin tam üç milyon katıdır. Bu durumda mukozal bariyerin varlığı, midenin otosindiriminin önlenmesi için önemlidir. Mide hasarını önleyen dört ana mekanizma vardır. Bunlar; mukus sekresyonu, bikarbonat sekresyonu, epitelyal bariyer ve mukozal kan akımıdır. Mide ve duodenum mukozası yüzeyinde bulunan ince mukus tabakası, hidrojen iyonu için suyun dörtte biri oranında bir difüzyon katsayısı oluşturur. Bu sayede asit ve pepsin içeren sıvı yüzey epitel hücreleri ile temas etmeden yüzey mukus tabakasını hızla geçerek gastrik glandlardan lümen içine girer. Hem mide hem de duodenumdaki yüzey epitel hücreleri, mukus tabakasının hemen altındaki alana pH'ı nötralize eden bikarbonat iyonları salgılayarak yüzey epitel hücrelerinin hasara uğramasını engeller. Epitelyal bariyer aşamasında hücreler arasındaki sıkı bağlantılar, hidrojen iyonlarının geri difüzyonuna bir bariyer oluşturur. Epitelyal hücre hasarı olduğunda yeni hücreler basal membrandan hızla geçip hasarlı hücrelerin yerini alarak epitelyal bariyerin devamlılığı sağlanır. Mukozal kan akımının zenginliği, mukoza epiteline oksijen, bikarbonat ve besin desteği sağlayarak ve geri difüzyona uğramış hidrojen iyonlarını ortamdaki uzaklaştırarak epitel işlevinin devamlılığında rol oynar. Bunların dışında herhangi bir mukoza hasarında, muskularis mukozanın da hasarın derinleşip ilerlemesini önleyen önemli bir rolü vardır. Yüzeysel hasarlar saatler ve günler içinde onarılırken, submukozaya kadar ilerlemiş olan hasarların onarımı için haftalar gerekebilir. Mide mukozasını koruyan bu faktörlerin herhangi bir nedenle işlevini yitirmesi sonucu mide epitel hasarı ve gastrit ortaya çıkar. İlginç olarak, bu koruyucu etmenlerin çalışması sinerjistik olduğu gibi, fonksiyon bozukluğu da sinerjistik bir etki ile hasara neden olur (2,3,48).

2.5 GASTRİT

Gastritler en basit tanımıyla mide mukozasının inflamasyonudur. Gastritin patogenezi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, etiyolojisinde çok sayıda etken bulunmaktadır. Bunlar arasında başta *H.pylori* infeksiyonu olmak üzere

otoimmünite, safra ve alkali sekresyonların reflüsü, kronik alkolizm, hipersekresyon, diyet, ilerlemiş yaş ve sigara kullanımı, steroidler ve steroid dışı antiinflamatuvarların yoğun kullanımı, yoğun sigara içimi, kokain kullanımı, kanser kemoterapötiklerinin kullanımı, üremi, Salmonella gibi mikroorganizmaların sistemik infeksiyonları, aşırı stres yaratan durumlar (travma, yanık, cerrahi v.b), merkezi sinir sistemi hasarları, iskemi ve şok, koroziv madde alımı, gastrik radyasyon ve donma, mekanik travma (nazogastrik tüp v.b) ve distal gastrektomi sayılabilir (2,3,10,14,52-55). Önce fiberoptik biyopsi yöntemlerinin geliştirilmesi daha sonra da *H.pylori*'nin keşfi ile birlikte gastritlerin etiyojisine ve sınıflamasına yönelik bilgilerde köklü değişiklikler ortaya çıkmıştır (52).

Gastritler akut ve kronik olmak üzere iki ana kategoride ele alınmaktadır (10,56). Akut gastrit genellikle kalıcı olmayan, akut bir mukozal inflamatuvar olaydır (3). Akut gastrit terimi, sıklıkla akut ve aktif terimlerinin birbirine karıştırılması nedeniyle tartışmalı olmakla birlikte, bazı otörlere göre rutin biyopsi spesmenlerinde akut gastritlerde iki ana kategori göz önüne alınmaktadır: a) Akut kimyasal ya da iritan madde maruziyetine bağlı akut hemorajik ya da eroziv gastrit b) Akut *H.pylori* gastriti. Ancak *H.pylori* infeksiyonlarının akut evresinde genellikle biyopsi alınmadığı ve bu konuda yeterince yayın ve veri olmadığı belirtilmektedir. Akut gastritin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (3,10,48,52).

Akut gastritlerin histopatolojisi hastalığın şiddetine ve etyolojisine göre değişiklikler göstermektedir. Genel olarak en hafif tipinde yüzey epiteli normal görünümde olmakla birlikte, yüzey epiteli hücreleri arasında ve yer yer epitel hücreleri ile glandlar içinde nötrofiller, lamina propriada hafif vasküler konjesyon ve orta derecede ödem izlenir. Bazal membranın üzerinde nötrofillerin görülmesi normal bir bulgu olmadığı için, bu durum akut inflamasyon tanısını anlamlı kılar. Daha şiddetli formlarında erken evrede lamina propriada fibrinöz eksuda, ödem ve kanamalar, geç evrede mukozada erezyon ve nekroz görülür. Erezyon ve kanamanın birlikteliği akut eroziv gastrit olarak adlandırılır. En ileri evrede ise serozaya kadar mide duvarını penetre eden ülserler gelişir (2,3,10,14,52,55).

Kronik Gastrit (KG), midede genellikle mukozal erozyonlar olmaksızın, kronik inflamasyon, mukozal atrofi ya da İntestinal Metaplazi (İM) ile karakterlidir. (2,3,10,14,52-56). 1988-1992 yılları arasında değişik araştırmacılar tarafından

KG'ler için farklı sınıflamalar ortaya konmuştur. 1990 yılında Sydney'de yapılan Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde özellikle KG'lerin sınıflaması ve derecelendirmesine yönelik kriterler belirlenmiştir. Sonuçta ortaya çıkan Sydney sistemi hem endoskopik hem de histolojik kriterler taşımaktadır. Bu sınıflandırma sisteminin histolojik boyutu, KG'lerin histopatolojik görünümünü topoğrafik, morfolojik ve etyolojik anlamda bir şemada birleştirilerek belirgin değerlendirme kriterleri ortaya koymuştur. 1994 yılında ABD'de Teksas eyaletinin Houston kentinde Sydney sınıflandırması tekrar gözden geçirilerek güncellenmiş ve şu anda kullanılmakta olan "Güncelleştirilmiş Sydney Sınıflaması" ortaya konmuştur. Bu sınıflamada KG tipleri non-atrofik, atrofik, enfeksiyöz, non-enfeksiyöz, granümatöz, eozinofilik ve diğer tipler (kimyasal, radyasyon, lenfositik) şeklinde gruplandırılmıştır (10,48,52).

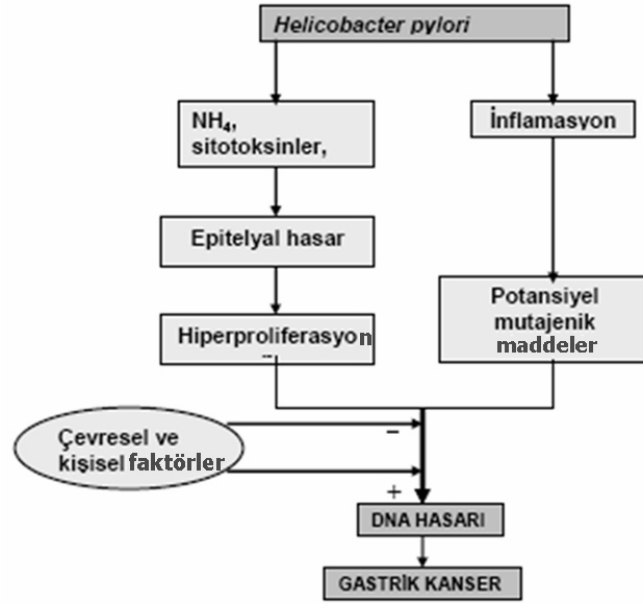
Non- atrofik KG, etyolojisi *H.pylori* infeksiyonu olan dünyadaki en yaygın KG tipidir. Hastaların primer yakınmaları çoğunlukla dispepsidir. *H.pylori* öncelikle antrumda yerleşir; ancak gastrik mukozanın tümünü de tutabilir. Antral *H.pylori* varlığında genellikle kardiada da *H.pylori* izlenir ve her iki bölgedeki *H.pylori* yoğunluğu genellikle aynıdır. *H.pylori* genellikle mide mukozasının mukus tabakasında, yüzey epitel hücrelerinde ve interselüler boşlukta kolonize olur. Erken evrede inflamasyon özellikle antrumun küçük kurvatür tarafında yüzeysel mide mukozasında iken, geç dönemde daha yaygın ve diffüz bir hal alarak korpus ve kardiaya yayılır. Gastrik glandların boyun bölgesinde mitotik figürlerde artış, yüzey epitel hücreleri ile bazı gastrik glandlarda iri hiperkromatik nükleuslar ve artmış N/S oranı ile karakterli rejeneratif değişiklikler ile yüzey epitel hücrelerinin goblet hücreleri ile yer değiştirmesi sonucu oluşan İM alanları da görülebilir. Lamina propriadaki inflamasyon, sıkça glandlara ve hatta muskularis mukozaya kadar yayılabilir. Bu derin yayılım, hastalığın şiddetinin de bir göstergesi olabilir. Derin dokuya transmukozal yayılım gösteren inflamasyon ve lenfoid folliküller, sonuçta bu alanlardaki glandların birbirinden ayrılmasına ve harabiyetine neden olabilir ki, glandların kaybı ile sonuçlanan bu sürecin sonunda ortaya çıkan lezyon glanduler atrofidir (2,3,14,48,52).

Kronik Atrofik Gastritler (KAG) ise otoimmün ve multifokal atrofik gastrit (MAG) olarak iki ayrı grupta incelenir. Otoimmün KAG, tip A KAG olarak da bilinir ve tüm KGlerin %10'undan azını oluşturur. Bu hastalarda, parietal hücre membranına, intrinsik faktöre ve gastrin reseptörlerine karşı antikolar vardır. Şiddetli olgularda intrinsik faktöre karşı oluşan antikolar nedeniyle, vitamin B12 absorpsiyonunun da bozulması sonucu pernisiyöz anemi gelişir. Otoimmün KAG'de, mukozada lenfositler ve plazma hücrelerinden zengin mononükleer inflamasyon, hastalığın şiddetiyle orantılı olarak parietal ve esas hücrelerde kayıp ile oksintik mukozanın total ya da totale yakın kaybı ile karakterli atrofi izlenir. Bu olgularda karsinoid tümör gelişimi izlenebilir. Otoimmün KAG'de, şiddetli İM sonucunda %1-3 olguda mide adenokarsinomu gelişimi bildirilmiştir. Otoimmün gastritlerin Hashimoto tiroiditi ve Addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklarla birlikteliği de bulunmaktadır (2,3,10,14,48,55).

Multifokal atrofik gastrit (MAG) Tip B KAG olarak da bilinir. KAG'lerin en sık görülen tipidir ve *H.pylori* ile ilişkilidir. Olguların hemen hemen tamamında *H.pylori* mevcuttur. MAG mide adenokarsinomlarının en yaygın prekürsör lezyonu olarak bilinmektedir. Lezyon ilk olarak küçük kurvatürde antrum ve korpus bileşkesinden başlar. Histopatolojik olarak, MAG'de yüzeysel gastrit, rejeneratif epitelyal değişiklikler, gland kaybı, İM ve erezyonlar izlenir (2,10).

İnfeksiyöz gastritler, bakteriyel, viral, fungal ve parazitik etkenli midenin inflamatuvar hastalıklarıdır. Bunların dışındaki gastrit türleri ise; granümatöz gastrit, eozinofilik gastrit, kimyasal ya da reaktif gastrit, radyasyon gastriti ve lenfositik gastritlerdir (2,3,10,48,52).

Sydney sistemi dışında 2005 yılında Genta ve ark. tarafından Genta sınıflaması geliştirilmiştir. Genta sınıflamasında KG'lerde antrum ve korpusdaki kronik inflamasyonun şiddetine bağlı olarak gradelendirmeye ve atrofinin şiddetine bağlı olarak da evrelemeye gidilmiştir. Bu sınıflamaya göre atrofi İM'li ve İM'siz olarak ayrılmaktadır. Ancak bu sınıflamayı uygulayabilmek için antrum büyük kurvatür, antrum küçük kurvatür, korpus büyük kurvatür, korpus küçük kurvatür, insisura angularis olmak üzere 5 bölgeden biyopsi alınıp ayrı ayrı kodlanması gerekmektedir. Bu da sınıflamanın uygulanabilirliğini önemli ölçüde kısıtlamaktadır (57). *H.pylori*'nin mide karsinogenezindeki rolü şekil 2.5.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5.1.H.pylori ile mide karsinogenezi arasındaki ilişki(12)

2.6 PREKANSERÖZ DEĞİŞİKLİKLER

2.6.1 Atrofi

Midede atrofi özel glandüler dokunun kaybıdır. Atrofi sonucunda mukozanın kalınlığı incilir. Şiddetli ve uzamış inflamasyona bağlı gelişen mukozal hasar sonucunda oluşur. Antral mukozadaki atrofi, normalde alt antral mukozanın kesitinde üç dört sıralı dizilime sahip glanduların iki ya da daha az sıralı dizilime inmesi ile saptanabilir. Glandüler dokunun yerini fibröz doku veya metaplastik doku alır. Biyopside İM'nin görülmesi atrofi tanımı için güvenilir bir bulgudur (52,57). Antral mukozadaki şiddetli atrofi genellikle İM ile birlikte ve intestinal tip mide kanseri gelişim riski belirgin olarak artmıştır. Oksintik mukoza atrofisi ise, somatostatin-gastrin aksında bozukluk, asit sekresyonunda kayıp, hipoklorhidri İM ve mide adenokarsinomu ile sonuçlanabilir (52,57). H.pylori gastritlerinde izlenen atrofilerde, inflamasyona bağlı olan ve tedavi sonucu fibrozis ve metaplazi gelişmeden bakteri eradikasyonunun gerçekleştiği durumlarda, atrofinin geri dönüşlü olduğu, ancak fibrozis ve metaplazi gelişmişse atrofinin geri dönüşsüz olduğu belirtilmektedir (53).

Mide atrofisi ve İM gelişimi sırasında azalan parietal hücreler tarafından yeniden büyüme ve proliferasyon için birtakım gastrik progenitör maddeler salgılanır. Bunun sonucunda da proliferasyon artar ve andiferansiye progenitörler birikir. Sonic Hedgehog (SHH) bunlardan biridir. Embriyogenezis sırasında gastrik hücrelerin büyümesinde ve fonksiyonlarını düzenlemede çok önemli bir rolü vardır. Kronik inflamasyona bağlı parietal hücre kaybı olan kişilerde bu madde eksik olacağı için atrofi ve zamanla İM gelişir (58).

2.6.2 İntestinal Metaplazi

İM, midenin epitelyal hücrelerinin mukozal hasara karşı gösterdikleri bir reaksiyondur. Genellikle pit'lerde gelişir ve intestinal epitelin özellikleri görülür. Paneth ve goblet hücreleri gibi diferansiye hücreler ile gelişimin değişik evrelerindeki fırçamsı kenara sahip absorbtif hücreler görülür (59).

İM ya morfolojik özelliklerine göre ya da hücrelerin içerdiği müsin tipine göre tanınır ve sınıflandırılır. Mukoza goblet, paneth ve absorbtif hücreleri içeriyorsa ve ince barsak epiteline benziyorsa matür veya komplet metaplazi denir. Mukoza rezidüel müsin üretmeyen hücrelerden veya müsin üreten foveolar hücrelerden oluşuyorsa inkomplet veya immatür metaplazi olarak isimlendirilir (59,60).

İM goblet ve kolumnar hücrelerin müsin içeriğine göre de 3 tipte incelenir.

Tip 1- Matür tip, İM: Normal ince barsak epiteline benzer. Absorbtif hücrelerin iyi gelişmiş mikrovillusları vardır. Disakkaridaz ve peptidaz gibi sindirim enzimlerini ve alkalin fosfataz içerir. Goblet hücreleri sialomüsin sekrete ederler (59). Sialomüsin PAS/Alcien blue pH 2.5 ile mavi renkte boyanır (56). Bu tipte kanser gelişim riski düşüktür (59). İmmünohistokimyasal olarak MUC 2 intestinal tip müsinin varlığı ve MUC 1, MUC 5AC ve MUC 6'nın azlığı veya yokluğu ile karakterizedir (14).

Tip 2- Nötral müsin veya siyalomüsin içeren gastrik tip kolumnar hücreler ile siyalomüsin içeren goblet hücreleri karışık olarak bulunur. Sülfomüsin bulunmaz (52,56,59)

Tip 3- İmmatür, Kolonik tip metaplazi olarak tanımlanır. Uzun kolumnar hücreler ile dōşeli kıvrımlanmış ve dallanan kriptler ile karakterlidir. Bu kolumnar hücreler Sülfomüsin sekrete ederler. Arada ise siyalomüsin ve sülfomüsin içeren Goblet

hücreleri vardır (52,56,59). Sülfomüsin, HID (High Iron Diamine) /AB ile HID pozitif siyah kahverenginde boyanır. Siyalomüsin ise AB ile mavi boyanır. Aradaki kolumnar intermediate hücrelerde ise HID pozitif sülfomüsin bulunmaktadır (56). Bu tipte yapısal distorsiyon çok belirgindir. Kolumnar hücreler ile döşeli dallanan ve kıvrımlanan kripterler vardır. Hücreler büyük, irregüler ve hiperkromatik nükleuslara sahiptirler. Bu görünümüyle DDD ile karıştırılabilir. Bu tip İM'de kanser gelişim riski yüksektir (52,59). Ayrıca özellikle kolonik tip olmak üzere İM'de yapısal bozulma (dallanma, kıvrımlanma, anastomozlaşma veya pleksiform yapı) ne kadar belirgin ise prekanseröz olma özelliği de o kadar fazladır (61).

2.6.3 Displazi

Midede displazi, mide mukozasının atipik ve malignleşme potansiyeli taşıyan değişikliği olarak değerlendirilmektedir. Midede displazi ilk kez tümürlü gastrektomi materyallerinde çevre mukozanın incelenmesi ile tanımlanmıştır. Nakamura ve ark. ilk kez 1966'da atipik mide epitelinin kriterlerini belirlemişlerdir. Bu değişiklikleri benign, borderline ve karsinom olarak sınıflamışlardır (62). Son yıllarda bu lezyonun güncellik kazanmasının nedeni, fleksibl endoskopların tüm dünyada kullanımı ile mide kanseri tanısında yeni ufuklar açması, mukoza ve submukozada sınırlı kalan erken mide kanserinin tanısını artırmasıdır (63).

Displazi tanısı koymaktaki en büyük sorun, kronik mukozal irritasyon zemininde bulunan rejeneratif hiperplazi ile ayrımının zor olmasıdır. Rejeneratif hiperplazi basit ve atipik olarak ikiye ayrılır. Basit hiperplazide hücreler immatür, müsenden fakir ve bazofilik sitoplazmalı ancak uniform görünümündedir. Nükleuslar hiperkromatiktir, bazal veya santral yerleşimli olabilir. Psödostrafikasyon yoktur veya çok azdır. Yüzeye doğru matürasyon ve farklılaşma izlenir. Glandlarda genişleme ve yüzeye doğru papiller gelişim görülebilir. Atipik hiperplazide ise basit hiperplaziye göre daha fazla psödostratifikasyon ve yapısal düzensizlik, daha az farklılaşma ve diferansiyasyon izlenir (63).

Mide displazileri adenomatöz displazi, hiperplastik displazi ve tübüler boyun displazisi olmak üzere üç ana bölümde incelenebilir (63). Tüm displaziler de histolojik (yapısal ve sitolojik) anormalliğin derecesine göre düşük dereceli displazi

(DDD) ve yüksek dereceli displazi (YDD) olarak iki grupta incelenir (59,63). Displazilerde genel olarak hücre büyüklüğünde, konfigürasyonunda ve oryantasyonundaki bozuklukla birlikte hücre proliferasyonunda artış oluşur. Mukus sekresyonu korunmuş veya kaybolmuş olabilir. Nükleositoplazmik oran artmıştır. Nükleer polarite kaybı ve psödostratifikasyon vardır. Mitoz çok sayıdadır ve bazen atipik mitozlar da görülebilir. Displastik hücreler yüzey epiteline kadar uzanır. Bu özellik nonneoplastik lezyonlarda yoktur (60,63). Yapısal anormallikler ise hücresel kalabalıklaşma, intraluminal katlanmalar, glandüler dallanma ve tomurcuklanmadır (14,60,63). DDD'nin inflamasyona bağlı rejeneratif atipiden ayrılması zordur. Genellikle mukozanın üst kısmında görülür. Küçük dallanmalar gösteren basit displastik tübüller ile karakterlidir. Hücreler uzamıştır; sigara şeklindedir. Hiperkromatik nükleusları ve belirgin olmayan küçük bir nükleollerini vardır; ancak bazal nükleer polariteleri korunmuştur. Mitoz genellikle az sayıdadır (59,62,63). DDD, YDD'ye ilerleyebilir (59,63). YDD pit ve glandlarda yapısal bozulma ile birlikte veya yapısal bozulma olmadan belirgin sitolojik atipi ile karakterlidir. Sitolojik özellikleri şunlardır; hücrelerin nükleusları büyümüştür, yuvarlak veya oval şekillidir. Nükleus genellikle vezikülerdir ve irregüler kromatin kümeleşmesi vardır. Büyük ve irregüler bir nükleolü vardır. Nükleus / sitoplazma oranı belirgin olarak artmıştır, polarite kaybı ve hücrelerin bazal tabakaya olan dik dizilimlerindeki bozukluk belirgindir. Yapısal anormallikler ise; glandlarda uzama, kompleks dallanma ve kribriform yapıların gelişimi ile karakterlidir (59,60,62).

Mide biyopsilerinin değerlendirilmesi ve displazilerin derecelendirilmesi için çeşitli sistemler geliştirilmiştir. Viyana ve Padova sınıflamaları bunlardan en sık kullanılanlarıdır. Viyana ve Padova sınıflamaları Japonlar tarafından tasarlanan 5 basamaklı bir sisteme dayalıdır ve bu sistemler belirgin benzerlikler gösterirler. Viyana sınıflaması ek olarak tedaviye yönelik öneriler de sunmaktadır. Padova sınıflaması mide biyopsilerini 5 ana grupta toplar.

- 1.Displazi yok
- 2.Displazi için kesin tanımlayıcı bulgular yok
- 3.Non invaziv neoplazi var:
 - a.DDD
 - b.YDD

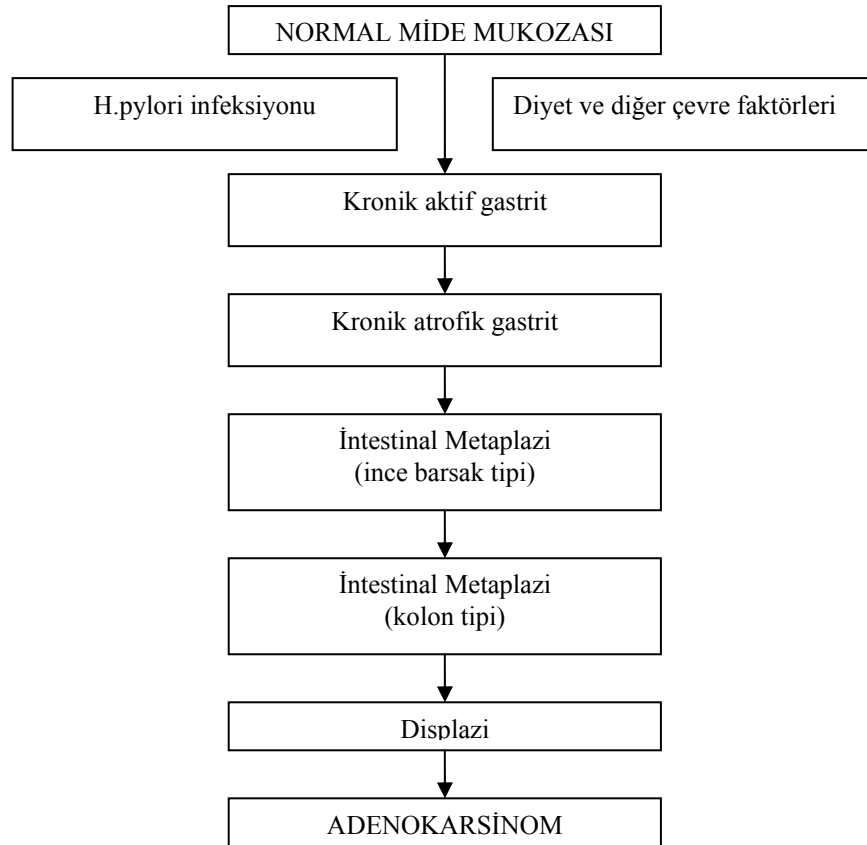
- 4.İnvaziv karsinom için şüpheli
- 5.İnvaziv karsinom (60,63)

2.7 MİDE ADENOKARSİNOMU

Midede adenokarsinom en sık görülen malign tümördür. Patogenezinde çevresel faktörler çok önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca genetik yatkınlığın da mide karsinomu gelişiminde önemli bir rolü vardır (2,3,14). Adenokarsinomlar, dünyanın her yerinde görülmekle birlikte, Japonya, Şili, Çin, Portekiz ve Rusya'daki insidansı ABD, İngiltere, Kanada Avustralya ve Fransa'daki insidansın dört ile altı katı daha fazladır (1-3,14). Ülkemizde ise bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte dördüncü sıklıkta görülen kanser tipidir (4). 1999 yılında Sümer ve ark. Sivas kanser kayıt merkezinin verilerini değerlendirmişler ve mide adenokarsinomlarının, Sivas ilindeki kanser olguları arasında hem erkeklerde, hem de kadınlarda %15.8 lik görülme sıklığı ile ilk sırada yer aldığını tesbit etmişlerdir (64). Eğilmez ve ark.'nın çalışmasında ise, 1992 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen tüm malign olgular arasında mide kanserlerinin, deri ve mesane kanserlerinden sonra üçüncü sırada yer aldığı, bu olguların da, %95.3'ünün histopatolojik tipinin adenokarsinom olduğu bildirilmiştir (65).

Mide adenokarsinomlarının etyolojisinde temel olarak üç ana etken göze çarpmaktadır. Bunlar çevresel, konağa ait ve genetik faktörlerdir. Çevresel nedenler arasında diyet ilk sıradadır. Diyette yüksek tuz miktarı, N-nitrozo bileşikleri ve benzopiren gibi karsinojen ajanların varlığı özellikle önemlidir. Yiyeceklerin buzdolabında saklanması yerine konserve, dumanlama ya da tuzlama yoluyla saklanması, içme sularının nitratlarla kontaminasyonu, taze sebze ve meyve tüketimi ile askorbik asit (vitamin C), α -tokoferol (vitamin E) ve beta karoten alımının yetersiz olması, diyete bağlı risk faktörlerini oluşturur. Sigara kullanımı da mide adenokarsinomu için risk oranını 1.5-3 kat artırmaktadır. Düşük sosyoekonomik düzeydeki toplumlarda görülme sıklığı daha fazladır. Bu bulgular patogenezde çevresel faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir (1-3,14,66).

Konağa ait faktörler arasında; *H.pylori* infeksiyonu, otoimmün KAG, safra reflüsüne bağlı olan ya da KG olgularındaki İM ve mukozal atrofiler mide karsinomu açısından risk oluşturan lezyonlardır. Mide adenomları ve displastik epitelyal lezyonlar da mide adenokarsinomu gelişiminde prekürsör lezyonlardır (2,5,11,14,67-81). Adenokarsinom gelişiminde konağa ait faktörlerin rolü Şekil-2.7.1’de gösterilmiştir.



Şekil-2.7.1. İntestinal tip mide kanserinin gelişiminin şematik gösterimi.(72) (Eğilmez R, Bekar E. Mide kanserinin prekürsör lezyonları. Türk Neoplazi Dergisi 1997; 5 (2): 105-111)

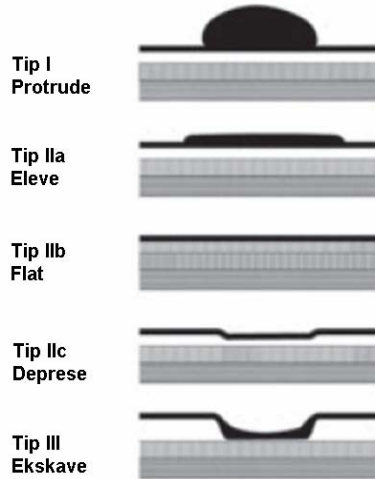
Mide adenokarsinomlarının görülme sıklığını artıran genetik risk faktörleri arasında kan grubunun A olması, ailede mide adenokarsinomu öyküsünün bulunması ve herediter nonpolipozis kolon kanseri sendromu sayılabilir. Ayrıca bazı genç hastalarda diğer malignitelerde uygulanan radyoterapi ve kemoterapi sonrası mide adenokarsinomu gelişimi de bildirilmiştir. Bazı mide adenokarsinomu olguları da Epstein-Barr Virüsü (EBV) ile ilişkilidir. EBV ile ilişkili adenokarsinom olguları insidansı Japonya ve Avrupa’da %6-7, Amerika’da %16 dır (1-3).

Mide adenokarsinomu genellikle gelişiminin son dönemlerine kadar asemptomatik seyreden sinsi bir hastalıktır. Hastalardaki bulgular çoğunlukla kilo kaybı, karın ağrısı, iştahsızlık, kusma, barsak fonksiyonlarında değişiklikler, disfaji, anemi ve kanama gibi non-spesifik bulgulardan öteye geçmez. Bu nedenle mide adenokarsinomunun erken tanısı oldukça zordur. Ancak endoskopik yöntemlerin gelişmesi sonucunda, Japonya gibi endoskopik tarama programlarının uygulandığı ülkelerde mide adenokarsinomunun erken tanı oranları %35'e kadar yükselmiştir (2,3,14).

Mide adenokarsinomları en sık antropilorik bölgede ve küçük kurvaturda yerleşirler. Tümörlerin yaklaşık %50-55'i antrum, %20-25'i korpus ve %15-20'si kardiada yerleşirler. Adenokarsinomlar küçük kurvaturü %40, büyük kurvaturü %12 oranında tutarlar. Ancak son yıllarda antral bölgede yerleşen kanserler azalırken kardiada yerleşen kanserlerde artış olmuştur. Kardia kanserleri farklı biyolojik özellikler göstermektedir ve daha kötü prognozludur. Etyolojik faktörleri de antral bölgenin karsinomundan daha farklıdır. Obezite, yüksek vücut kitle indeksi, alkol ve sigara kullanımı kardiak bölgenin kanserlerinde risk faktörü olarak tanımlanmamıştır. Ayrıca *H.pylori* ve gastroözefageal reflü hastalığının da patogenezdaki rolü tartışmalıdır. Ancak İM bu olguların yaklaşık olarak %70'inde mevcuttur (2,3,14,48). Anatomik, davranışsal ve farklı patogenetik mekanizmalar nedeni ile International Gastric Cancer Association mide tümörlerini farklı bir şekilde sınıflamıştır. Bu sınıflamaya göre Tip 1 tümörler distal özefagusta, Tip2 tümörler kardiada, Tip 3 tümörler subkardiak mide mukozasında görülmektedir.

İnvazyon derecesine göre mide kanserleri başlıca erken ve ilerlemiş mide kanseri olarak sınıflanır. Erken mide karsinomu lenfatik veya hematojen metastaz olup olmadığına dikkat etmeksizin mukoza ve submukozada sınırlı tümörler olarak adlandırılmaktadır (2,3,14,56). Endoskopik yöntemlerin ilerlemesi ile erken karsinomun tesbit edilme oranı giderek artmaktadır. Bu oran Batı serilerinde %15-21 arasında değişirken Japonyada %50 civarındadır. Erken mide karsinomunun ilerlemiş mide karsinomuna ilerlemesi ortalama olarak 6-88 ay sürmektedir (2,14). Erken mide karsinomları 50 yaşın üzerindeki erkeklerde daha sık görülür. Genellikle asemptomatiktir veya peptik ülserin semptomlarını taklit eder. Çoğu 2-5 cm. çapındadır ve küçük kurvaturde lokalizedir. Hastaların %3-13'ünde multipl odak

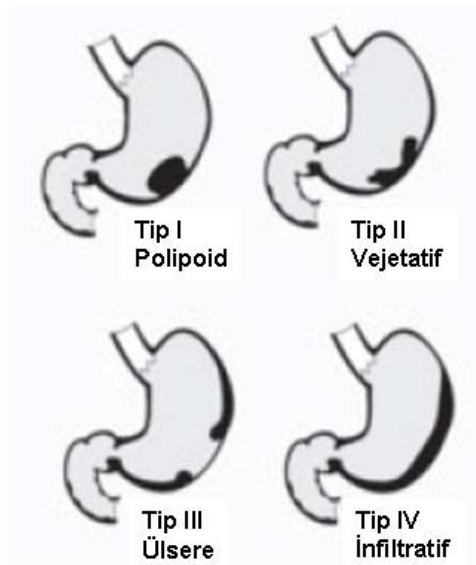
bulunur ve bu kötü prognoz ile birlikte. Erken mide karsinomunun 2 varyantı vardır. Birincisi çok küçük (Minute) varyanttır ve 5 mm.'den daha küçük çaptadır. Genellikle mukozada sınırlıdır. İkinci tip yüzeysel yayılan tiptir. Burada tümör hücreleri çok geniş bir alana yayılırlar ve büyük ülserasyonlar ile karakterlidir (2,3,14). Erken mide karsinomu endoskopik olarak 3 farklı şekilde görülebilir. Tip I kabarıklık, Tip II yüzeysel ve Tip III çökük tiplerdir. Ayrıca Tip II de kendi arasında 3 farklı tipe ayrılır. Tip IIa eleve tip, Tip IIb düz (flat) tip ve Tip IIc deprese tiptir. En sık görülen tip ise Tip IIc' dir. Erken mide karsinomu histolojik olarak genellikle iyi diferansiye adenokarsinom şeklindedir. Bu durumda bazen displaziden ayırmak zor olabilir. Erken mide karsinomunun prognozu mükemmeldir. Beş yıllık yaşam %90'dan daha fazladır. Tümörün büyüklüğü ve invazyon derinliği en önemli iki prognostik faktördür. Lenf nodu metastazının varlığı ise prognozda önemli bir diğer faktördür (2,3,14). İntramukozal karsinomlarda lenf nodu metastaz olasılığı %0-4 arasındadır. Lenf nodu metastazı olmayanlarda 5 yıllık sağ kalım %94 iken, lenf nodu metastazı olanlarda bu oran % 90'a düşmektedir. Submukozal invazyonlu grupta ise lenf nodu metastazı olasılığı %15'dir. Lenf nodu metastazı olan olgularda 5 yıllık sağkalım %80'e düşmektedir (2,3,14). Erken mide karsinomunun mikroskopik tipleri şekil 2.7.2 de gösterilmektedir.



Şekil 2.7.2. Erken mide karsinomunun makroskopik tipleri (6)

İlerlemiş mide karsinomu terimi mükülaris propriaya kadar invazyon yapmış tümörler için kullanılır. Klinik olarak peptik ülser bulgularının yanı sıra anemi, kilo kaybı, hematemez ve mide çıkışı obstrüksiyonu bulguları olabilir. Çoğu 2-6 cm. çaplarındadır. İlerlemiş mide adenokarsinomları, makroskopik görünümleri

itibariyle Tip I (polipoid), Tip II (vejetatif ya da fungating), Tip III (ülser) ve Tip IV (infiltratif) olmak üzere Bormann tarafından tanımlanan dört ayrı paterne sahiptir. Bu paternler Şekil 2.7.3' de gösterilmektedir. Tip IV midenin tamamını tuttuğu zaman linitis plastika olarak da bilinir. En sık görülen tip, tip II'dir. Ancak, tümörlerde bu paternlerin birden fazlasını birarada görmek de mümkündür (2,14). Pilor yerleşimli adenokarsinomlarda cerrahi aşamasında submukoza ve daha alt katmanların tutulumu, antrum yerleşimli kanserlere göre daha sıktır. Tümörün salgıladığı müsin miktarı ve desmoplastik reaksiyona göre tümör balık eti kıvamında, fibrotik ya da jelatinöz parlak bir makroskopik görünüme sahip olabilir (2,3,14). Histopatolojik görünümleri itibariyle mide karsinomları oldukça heterojen bir grup oluştururlar. Mide mukozasının kompleks hücresel bir yapıya sahip olması, müköz boyun hücrelerinin iki yönlü farklılaşma göstermesi ve değişik İM tiplerinin varlığı tümörün hücresel bakımdan heterojen bir yapıda olmasına neden olur. Mikroskopik olarak çoğu kolon adenokarsinomuna benzeyen neoplastik intestinal glandlardan oluşan adenokarsinom yapısındadır ve mide duvarını penetre eden bir büyüme paterni gösterir. Adenokarsinomlar foveolar, mukopeptik, intestinal kolumnar ve goblet hücreleri olmak üzere dört ana hücre tipinden oluşurlar (2,3,14).



Şekil 2.7.3 İlerlemiş mide adenokarsinomunda Bormann sınıflaması (6)

Mide karsinomlarında değişik histopatolojik sınıflamalar geliştirilmiştir. Bunlardan günümüzde en yaygın kullanılanı DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflamasıdır. DSÖ sınıflamasında midenin malign epitelyal tümörleri histopatolojik

özelliklerine göre adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, andiferansiye karsinom ve anklasifiye karsinom olarak ayrılır. Adenokarsinomlar ayrıca histopatolojik özelliklerine göre papiller, tübüler, müsinoz ve taşlı yüzük hücreli alt tiplerine; diferansiyasyon derecesine göre ise iyi, orta ve kötü derecede diferansiye şeklinde alt gruplara ayrılır (2,6).

Lauren sınıflaması genellikle tümörün gelişme paterni ile ilgilidir. Buna göre mide adenokarsinomları yapısal özelliklerine göre intestinal ve diffüz tip olarak iki ana gruba ayrılır. Ayrıca her ikisinin karma özelliklerini taşıyan ve anklasifiye veya mikst tip olarak adlandırılan üçüncü bir tip daha vardır. İntestinal tip adenokarsinomun metaplastik mukoza epitelinden köken aldığı düşünülmektedir. İyi diferansiye formunda fırçamsı kenara sahip absorbtif hücreler ve goblet hücreleri içeren glandüler yapılar, kötü diferansiye formunda ise daha çok solid alanlar izlenir. Diffüz tip klasik terminolojide “linitis plastica” olarak bilinir. Yeni terminolojideki adı ise “taşlı yüzük hücreli karsinom”dur. Histopatolojik olarak yaygın fibrozis ve inflamasyon gösteren stromada bazen geniş ekstrasitoplazmik müsinoz gölcükleri arasında yer alan, kohezyon kaybı gösteren tek tek ya da küçük gruplar halinde büyük intrasitoplazmik müsinoz vakuelleri ile bu vakuollerin periferine ittiği hiperkromatik nükleuslu taşlı yüzük hücrelerinden oluşur (1,2,14).

Ming ise mide kanserlerine getirdiği ayrı bir sınıflama sisteminde tümörü histolojik kriterlere göre değil, davranış özelliklerine göre ekspansif ve infiltratif olmak üzere iki ana kategoriye ayırmıştır. Tümör sınırları etrafındaki lenfositik infiltrasyonu da hafif, orta ve şiddetli olarak üç ayrı morfolojide incelemiştir (2). Mide adenokarsinomlarında kullanılan sınıflamalar Tablo-2.7.1’de gösterilmiştir.

DSÖ	Lauren	Ming
Papiller	Diffüz	Ekspansif
Tübüler	İntestinal	İnfiltratif
Müsinöz	Anklasifiye	
Taşlı yüzük hücreli		

Tablo-2.7.1 Mide adenokarsinomlarında majör histopatolojik sınıflandırmalar (Fenoglio CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Gastrointestinal pathology an atlas and text Stomach. New York: Raven Press 1999; 133-274.)

Mide adenokarsinomlarının genel olarak prognozları kötüdür. Amerika Birleşik Devletlerinde ortalama 5 yıllık yaşam süresi %4 ile %13 arasında değişmekte iken Japonya ve İngiltere gibi bazı ülkelerde ise yaşam süresi biraz daha uzundur (14). Mide adenokarsinomlarında hastanın tedavisinin planlanması ve takibi için prognostik faktörlerin çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Prognozu belirleyen pek çok faktör vardır.

2.7.1 Prognostik Faktörler

1.Tümör Evresi: Mide karsinomlarında en önemli prognostik faktördür. İnvazyon derinliği arttıkça metastaz oranı artmaktadır. Erken mide karsinomunda ortalama 5 yıllık sağ kalım %80-90 iken ilerlemiş mide karsinomunda ise bu oran yaklaşık %10-20'dir. Seroza invazyonu sağkalımı kötü yönde etkilemektedir.

Mide karsinomlarının patolojik evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM evrelemesi kullanılmaktadır. Tablo 2.7.1.1'de bu evreleme sistemi gösterilmektedir.

Primer tümör T

Tx: Primer tümör değerlendirilemeyebilir

T0: Primer tümörün bulguları yok

Tis: İn situ kanser: İntraepitelyal tümör, lamina propriaya invazyon yok

T1: Tümör lamina propriaya veya submukozaya invaze

T2: Tümör mükölaris propriaya veya subserozaya invaze

T3: Tümör serozaya (viseral periton) invaze ancak çevre yapılarına invazyon yok

T4: Tümör çevre yapılarına invaze

Bölgesel lenf bezi tutulumu

Nx: Bölgesel lenf bezi değerlendirilemeyebilir

NO: Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1: 1-6 bölgesel lenf nodunda metastaz mevcut

N2: 7-15 bölgesel lenf nodunda metastaz mevcut

N3: 15'den daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

Uzak metastaz

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemeyebilir

MO: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Tablo 2.7.1.1 Mide adenokarsinomlarında AJCC TNM sınıflaması

2.Lenf nodu metastazı: Sağkalım lenf nodu metastazı olmayanlarda %50 iken lenf nodu metastazı olanlarda ise % 10'a düşmektedir. Tümör evresi düşük tümörlerde lenf nodunda mikrometastazların varlığı bağımsız prognostik faktördür.

3.Midedeki lokalizasyon: Distal yerleşimli olanlar proksimalde yerleşenlere göre daha iyi prognozludur.

4.Tümör sınırları: Ekspansif olanlar infiltratif olanlara göre daha iyi prognozludur.

5.Tümör çapı: Genellikle küçük çaplı tümörlerin daha iyi prognozlu olduğu düşünülmekte ise de herhangi bir sınır değeri belirlenememiştir.

6.Mikroskopik tip ve grade: Lauren sınıflamasına göre intestinal tip difüz tipe göre daha iyi prognozludur. Tümör gradei ile prognoz arasında ise hafif derecede korelasyon tesbit edilmiştir.

7.Perinöral invazyon: Kötü prognoz ile birlikte dir.

8.Cerrahi girişimin tipi: Radikal subtotal gastrektomili olgular ve standart lenfadenektomiye ek olarak radikal lenfadenektomi uygulanan olguların daha iyi gidişli olduğu bildirilmektedir.

9.Yaş: Genç hastalarda prognoz daha kötüdür.

10.İnflamatuvar reaksiyon: Tümör hücreleri arasında inflamatuvar hücrelerin varlığı dejeneratif bir bulgudur ve daha iyi prognoz ile birlikte.

11.DNA ploidi varlığında ve hücre proliferasyonu yüksek olduğunda prognoz daha kötüdür.

12.c-erbB-2 proteini: c-erbB-2 proteininin tesbiti kötü prognozu gösteren bağımsız bir faktördür.

13.p53 proteini: Bazı çalışmalara göre kötü prognozu gösterirken bazı çalışmalara göre ise prognoz ile ilişkisi yoktur.

14.Katepsinler: Katepsin D kötü prognoz ile birlikte iken Katepsin B ve L tümörün invazyon ve metastaz kapasitesini artırmaktadır.

15.p27 Kip1 ekspresyonu: Azalmış yaşam süresinin göstergesidir.

16.Fhit protein: Fhit proteinindeki kayıp kötü prognoz göstergesidir.

17.T antijen: T antijen ekspresyonu mide karsinomlarında invazyon derinliği ve metastatik yayılım ile koreledir (14).

Mide karsinomunun erken tanısı ile prognoz mükemmel olabilmektedir. Yine preneoplastik lezyonların henüz kanserleşmeden yakalanması erken tedaviye olanak sağlamaktadır. Bu nedenle preneoplastik lezyonların ve erken evredeki invazyonun tesbit edilebilmesi için çeşitli moleküler ve immünohistokimyasal çalışmalar yapılmaktadır. Bu sayede; rejeneratif hiperplazi ve displazi ayrımının yapılabilmesi, invazyonun erken düzeyde iken tanınabilmesi, tümörlerin agresifliği ve metastaz potansiyelinin belirlenebilmesi yanı sıra yaşam süresinin tesbit edilebilmesi mümkün olabilmektedir (82).

Kanserlerin temelinde letal olmayan genetik hasar yatar. Bu genetik hasarın oluşması ile kanser oluşması arasında multistep olayların gerçekleşmesi söz konusudur. Bu gelişim sürecinde bazı onkogenler, tümör süpresör genler ve apoptozisi regüle eden genler etkilenir. Karsinogenez basamaklarında önemli olan

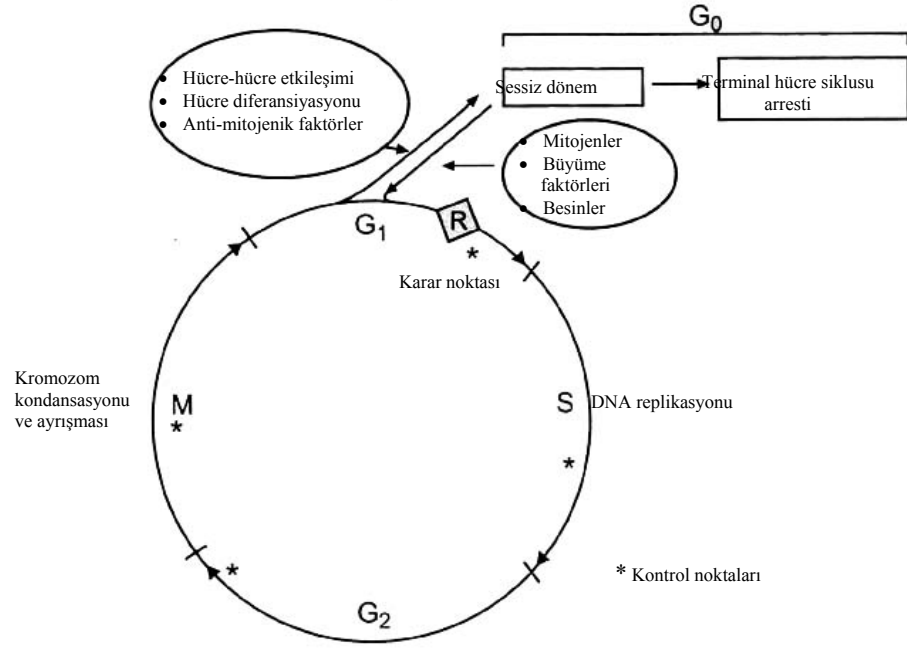
tüm bu sürecin anlaşılabilmesi, hücrelerin normal yaşam siklusunun bilinmesi ile mümkündür (3,56).

2.8 HÜCRE SIKLUSU, KARSİNOGENEZ VE GEN ÜRÜNLERİ:

Malign tümörler, büyüme ve malign davranışlarını belirleyen bazı karakteristik özellikleri paylaşırlar. İster kalıtsal isterse çevresel etkenlerin oluşturduğu değişiklikler sonucunda olsun temelde hücrenin genetik materyalini ilgilendirdiği için kanser genetik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Karsinogenezdeki temel mekanizmaların özünde hücrelerdeki öldürücü olmayan genetik zedelenme bulunur. Bu zedelenme öncelikle hücre proliferasyonunu indükleyen genlerde aktivasyon, hücre proliferasyonunu baskılayan genlerde inaktivasyon ve apoptozisi ilgilendiren genler ile DNA tamir genlerinde değişiklikler şeklinde olabilir (56).

Hücrenin kendi kopyalarını yapabilme özelliği yaşamın sürekliliğinin önemli bir komponentidir. Bu komplike olayın gerçekleşmesinde çok sayıda intra ve ekstraselüler sinyaller işleme katılır. Bir hücrede değişim ve hücrenel farklılaşma, bazı küçük genetik ve epigenetik değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır ancak bu değişiklikler belirli bir düzende ve kontrol altında gerçekleşmelidir (29).

Çoğalan bir memeli hücresinde tüm genetik yapının replikasyonu ve hücrenin genetik olarak eş iki hücreye bölünmesi G1 (proliferatif), S (DNA sentezi), G2 (premitotik), M (mitotik) fazları olarak bilinen dört ayrı hücre siklus fazında gerçekleşir. Hücre siklusu ve etkileyen faktörler Şekil-2.8.1'de verilmiştir. Prolifere olan hücreler için bir alternatif daha vardır ki, o alternatif de G0 (quiescent phase: stabil faz) fazıdır. G0 fazı hücrenin proliferasyon göstermediği anda içinde bulunduğu fazdır. Hücre eğer G1 fazına girmezse G0 fazında kalır. G0 fazına geçiş hücrenel gelişimde önemli bir karar basamağıdır. G0 fazına geçiş geri dönüşlü olabileceği gibi geri dönüşsüz de olabilir (29).



Şekil-2.8.1. Hücre siklusunun evreleri ve siklusu etkileyen faktörler. (De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer Principles And Practise Of Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 91-110)

Hücre siklusu, başlangıcı ekstrasellüler uyarılara dayanan, kompleks intrasellüler ve ekstrasellüler moleküler mekanizmalar arası etkileşimler sonucu gerçekleşen bir olaylar bütünüdür. Hedef hücre, gelen sinyalleri yüzeyindeki, sitoplazmasındaki ya da nükleusundaki reseptörleri aracılığı ile algılar. Bir reseptör proteini özel bir ligand için bağlanma kapasitesine sahiptir ve sonuçta oluşan reseptör-ligand kompleksi özel hücresel yanıtı oluşturur (3).

Hücre yüzeyinde üç ana reseptör sınıfı vardır. Hücre yüzeyindeki bu reseptörler tarafından algılanan ekstrasellüler sinyaller, intrasellüler sinyallere dönüşür ve sonrasında da spesifik hücresel yanıt oluşur. Bu zincirleme reaksiyonun oluşumunu sinyal ileti sistemi sağlar. Sinyal iletim sistemleri tipik olarak ardışık protein kinazların oluşturduğu bir ağdır (3).

Sinyal ileti sistemleri bilgiyi spesifik gen ekspresyonları düzenlemelerinin gerçekleştirildiği nükleusa taşır. Bu düzenleme sıklıkla genlerin transkripsiyonu düzeyinde gerçekleşir ve bu transkripsiyonu düzenleyen faktörlere “transkripsiyon faktörleri” denir. Transkripsiyon faktörleri DNA bağlanması ve transkripsiyonal

düzenleme için gerekli iki bölüm içeren spesifik modüler bir yapıya sahiptirler (3,29).

Hücre siklusunun değişik fazlarını kontrol eden önemli genler ve gen ürünü proteinler vardır. Bunlar protoonkogenler, tümör supresör genler ve apoptozisi kontrol eden genlerdir. Genetik hasarın üç temel hedefi bu genlerdir (3).

Protoonkogenler, hücrenin büyüme mekanizmaları ile ilişkili genlerdir. Protoonkogenler; hücre yüzeyinde etkili olanlar, uyarı iletim sisteminde etkili olanlar ve nükleusta lokalize olanlar olmak üzere üç ayrı grupta incelenirler. Hücre yüzeyinde etkili olan protoonkogenlerden en önemlisi büyüme faktörleridir (GF). Sitoplazmadaki uyarı iletim sisteminde bulunan protoonkogenlerden en iyi bilineni “ras” dir. Nükleusta lokalize protoonkogenler de myc, myb, jun ve fos genleridir (3).

Tümör supresör genlerin görevleri tümör oluşumunu engellemek değil, hücre büyümesini kontrol etmektir. Tümör supresör genler de, protoonkogenler gibi hücre yüzeyinde, sitoplazmada ve nükleusta yer alırlar. Hücre yüzeyinde yer alan tümör supresör genler Transforming Growth Faktör beta (TGF- β), Cadherin, Deleted Colon Cancer (DCC) genidir. Sitoplazmada yer alan ve uyarı iletim sistemini regüle eden tümör supresör genler ise Nörofibromin-1 (NF-1) ve Adenomatosis Poliposis Coli (APC) genleridir. Nükleusta lokalize tümör supresör genler ise Retinoblastoma (Rb), p53 ve Wilms tümör genleridir (3,29,30).

RB geni ilk bulunan tümör supresör genidir (37). Hücre siklusunda çok önemli bir rolü vardır. Tüm hücrelerde bulunur. Aktif ve inaktif formu vardır. Aktif formunda hücre siklusunda G1'den S'e geçişi engeller. Hücre, büyüme faktörleri ile uyarılınca RB inaktive olur ve hücre S fazına girerek bölünmeye başlar (83,84).

RB geni 13q14 kromozomu üzerinde yerleşmiştir. 180 kb'lik bir alan kaplamakta ve 27 ekzondan oluşmaktadır. Bu gen 4.8 kb' lik bir mRNA üretir. Bu mRNA, 928 amino asitlik bir protein olan Rb proteinine aracılık eder. pRb de paket protein ailesinden olup 105 kb' lik bir nükleer proteindir (83). Aynı zamanda Rb1, N terminal bölgesinde santral A ve B domain'leri ve C terminal domain olmak üzere üç farklı domain ihtiva eder. Bu üç domain'in ana fonksiyonları; büyümenin düzenlenmesi, hücre farklılaşması, viral ve selüler proteinlerin interaksiyonu ve transkripsiyonel regulasyondur (83,84). pRb biyolojik etkisini transkripsiyon seviyesinde hem pozitif, hem de negatif regülasyonla düzenler. Pozitif gen

regülasyonu hücrelerin farklılaşması ile bağlantılıdır. Transkripsiyon seviyesinde baskılama hücre döngüsünün inhibisyonuna yol açar. E2F familyası spesifik bir DNA sekansına sahip olup transkripsiyon faktörlerine bağlanarak hücre regülasyon döngüsünde bir çok genin ekspresyon seviyesini ve zamanlamasını düzenler. Bilinen 6 E2F familya üyelerinden beşi, C- terminal transaktivasyon domain'inin içine gömülmüş bir şekilde pRb bağlayıcı bir protein motifine sahiptir (83).

pRb, transkripsiyonu çeşitli mekanizmalarla baskılar. Bu mekanizmalar;

1) pRb, E2F'nin Trans-bağlayıcı-protein (TBP) interaksiyonunu önler, yani kompatativ aktivasyon domainini baskılar.

2) pRb, E2F tarafından bir kez promotora bağlanınca, sürekli olarak diğer aktivatör domain'lerine bağlanır. Böylece iki aktivatör aynı zamanda baskılanır.

3) E2F/pRb kompleksi, pRb bölgesinde bağlanma olmasa bile diğer aktivatörleri engeller. Yani bu tip direkt veya aktif baskılamaya pRb aracılık eder. E2F nin fonksiyonu yoktur. pRb' nin bu fonksiyonuna bir veya daha fazla supresör eşlik eder (83).

RB1 geninin Rb proteini, nükleusta yer almaktadır ve dinlenme fazındaki G₀ veya G₁ hücrelerinde fosforile olmamış haldedir. pRb, siklin D-cdk4/t ve siklin E-cdk tarafından fosforile olur. Erken G₁ fazında hipofosforile olmuş pRb, M fazında yeniden ortaya çıkar. Hipofosforile olmuş pRb, G₁ fazında hedef proteinlere bağlanır ve siklus durur. pRb'nin hiperfosforile formu yani serin ve treonin bölgesinden fosforile olmuş formu ise geç G₁ fazı dahil S, G₂ ve M fazlarında mevcuttur. pRb'nin fosforile olmasının G₁ fazındaki duraklamayı ortadan kaldırdığı sanılıyor (83). Çünkü fosforile olmuş pRb, ilişkili olduğu E2F2 ve HDACs ile artık interaksiyona giremez ve DNA sentezinin S fazında gerekli gen transkripsiyonunu aktive eder. Bu esnada yine E2F siklin E ve A ekspresyonunu artırarak pRb nin fosforilasyonunu tamamlamasını sağlar. Rb proteini olmazsa hücreler sürekli S fazına girerler ve malign transformasyon başlar (83). Yapılan çalışmalarda pek çok insan tümöründe pRb kaybı gösterilmiştir (15-20).

Telomerler kromozomun her iki ucunda yerleşmişlerdir. İnsan telomerleri çeşitli telomer bağlantı proteinleri ile birbirine bağlanmış olan uzun ve tekrarlayıcı nitelikteki TTAGGG alt birimlerinden oluşur. İnsanda somatik hücreler belirli sayıdaki çoğalmadan sonra yaşlanma dönemine girerek sessizliğe bürünürler. Bu

noktaya varıncaya kadar her bölünme işleminden sonra kromozomların uç bölgelerinde yer alan telomerlerin boyları kısalmır. Çok sayıdaki bölünmenin ardından telomerin boyu kritik bir noktaya erişir. Bu noktada ya hücre bölünmesi duracaktır ya da hücre ölümü oluşacaktır. Eğer hücre bu karar noktasını atlatıp kontrolden çıkarsa kromozomun stabilitesi bozulup iki uç arasında kromozom erimesi ortaya çıkacaktır. Bu da hücre ölümüne katkıda bulunan önemli bir etmendir (23,29).

Yapılan çalışmalarda telomerin bütünlüğünün ve fonksiyonunun en azından üç faktöre gereksinim duyduğu saptanmıştır:

1. TTAGGG dizgesinde minimum bir uzunluk,
2. Telomerin kendi üstüne dönerek oluşturduğu halkasal yapının bütünlüğü,
3. Telomer bağlantı proteinlerinin regülasyonu.

Başlıca iki tür telomer bağlantı proteini bulunmaktadır: TRF1 ve TRF2.

Yapılan çalışmalar hücre içindeki TRF1 miktarının telomer uzunluğunu etkilediğini göstermiştir. Vahşi tip TRF1'in etkinliğinin artışı telomerin uzunluğunu kısaltırken, mutant tip TRF'in etkinlik artışı Telomerazın aktivasyonu yoluyla telomer uzunluğunu artırmaktadır. TRF2 ise kromozomun stabilizasyonunda önemli bir rol oynar. Mutant TRF2 nin aşırı aktivitesinin telomere bağlı olan TRF2'nin kaybına yol açtığı ve sonuçta bölünmenin durduğu saptanmıştır. TRF2' nin düzenleyici fonksiyonu Telomerazdan bağımsız olarak gerçekleşmektedir (29).

Telomeraz enzimi revers transkriptaz olarak görev yapan bir ribonükleoproteinden oluşan bir enzimdir ve telomerin uzunluğunu ayarlayan en önemli pozitif düzenleyicidir. Enzimin iki ana bileşeni bulunur: TERC (telomer RNA bileşeni) ve TERT (telomer revers transkriptaz). Normal somatik hücrelerde Telomeraz aktivitesi hemen hemen hiç yoktur. Ancak deri, lenfosit ve endometrium gibi mitotik olarak aktif hücrelerde düşük düzeyde Telomeraz aktivitesi saptanmıştır. Kanser hücrelerinin ise yaklaşık %90'ında kısa telomer ve yüksek Telomeraz aktivitesi vardır (23,29). Çeşitli tipte kanser hücrelerinde normal somatik hücrelerde bulunmayan bir Telomeraz aktivitesi, Telomeraz aktivitesinin saptanamadığı tümörlerde ise başka telomer uzama mekanizmaları bildirilmektedir. Böylece tümör hücreleri daha uzun yaşama ve daha çok bölünme şansına sahip olabilmektedir (23,56).

hTERT Telomeraz aktivitesinin düzenlenmesinde en önemli faktördür. Normalde telomerler bir tür tümör baskılayıcı mekanizma gibi davranarak hücrenin bölünme kapasitesini sınırlandırır. Hücre bölünmesinin birbiri ardısıra olmasıyla birlikte telomer de kısaltmaya başlar ve kritik bir uzunluğa düştüğünde hücre durulup apoptozise giden yollar aktive olurlar. Tümör hücrelerinde ise telomerler giderek daha da kısalır ve Telomeraz aktivasyonu hızlanır. Böylece telomerler sabit bir uzunlukta kalırlar. Telomerler stabilize olduğunda da tümör hücresi ölümsüzleşir ve sınırsız bir şekilde çoğalırlar (23,29).

Bu genel bilgiler ışığında bu çalışma, adenokarsinom tanısı alarak gastrektomi uygulanan olgularda adenokarsinom alanı ile kanser çevresinde görülebilen KG yanı sıra prekanseröz lezyon olarak tanımlanan atrofi, İM ve displazi alanlarında Telomeraz aktivitesi ve Rb geni ekspresyonlarının değerlendirilmesi ve KG'den karsinoma giden süreçte tümör gelişimi ve progresyonundaki rollerini araştırmak üzere planlandı. Ayrıca Telomeraz aktivitesi ve Rb geni ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyon ile olguların yaşam süreleri üzerindeki etkileri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan 1 Ocak 2001 - 31 Aralık 2006 tarihleri arasında gelen ve adenokarsinom tanısı alan total ve subtotal gastrektomi materyali arasından seçilen 59 olgu dahil edildi. Gastrektomi materyallerinden hazırlanmış olan H.E. boyanan preparatlar önceki tanılarına bakılmaksızın tekrar değerlendirildi. Çalışmaya adenokarsinom içeren alanlar yanı sıra tümör çevresinde izlenen değişikliklerden; KG, atrofi, İM, DDD ve YDD'den bir veya birkaçını içeren bloklar dahil edildi.

Olgular Lauren sınıflamasına göre intestinal ve difüz tip olmak üzere sınıflandırıldı. Diferansiyasyonlarına göre ayrıldığında ise %95'den daha fazla gland içeren tümörler Grade1, %50-95 gland içeren tümörler Grade2, %5-50 gland içeren tümörler ise Grade3 olarak kabul edildi (59). Tümörün prognostik belirleyicilerinden seroza invazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazının varlığı değerlendirildi. Gastrit alanları güncelleştirilmiş Sydney sınıflamasına göre değerlendirildi (52). Buna göre olgular, *H.pylori* varlığı, mononükleer infiltrasyon, mukozal atrofi ve İM varlığı açısından incelendi. Kesitlerde *H.pylori*'nin saptanması için Toluidin-O, İM'nin saptanması için PAS-AB histokimyasal boyaları kullanıldı. Displazi alanları YDD ve DDD olmak üzere değerlendirildi.

Tümör ve tümör çevresi değişiklikleri içeren H.E. preparatlara ait parafin bloklardan adhesivli lamlara immünohistokimyasal boyama için 4 µm kalınlığında kesitler hazırlandı. Olgulara immünohistokimyasal olarak Rb (Mouse Monoclonal Antibody RbAb-1, Lab Vision Clone 1F8 USA 2007) ve Telomeraz (Rabbit Polyclonal Antibody, Lab Vision USA 2007) antikorları uygulandı. İmmünohistokimyasal yöntem olarak Avidin-Biyotin-Peroksidaz (ABP) yöntemi uygulandı.

Boyama yöntemi:

- 1- Boyama işlemi nemlendirilmiş, ısısı 24° C'ye kadar çıkarılmış, ıslak zeminli bir ortamda uygulandı. Formalinle fikse edilen ve parafine gömülü bloklardan 5µm kalınlığında hazırlanan doku kesitleri önce 65° C'de 1 saat etüvde

tutulup bir gece oda ısısında bekletildikten sonra 50° C’de 30 dakika süreyle ksilende deparafinize edildi. Bu sırada su dolu bir kap mikrodalga fırında 20 dakika ısıtılarak sıcak, nemli bir ortam oluşturuldu. Bu işlemden sonra dokular sırayla 5’er dakika 80°, 90° ve 96°’lik alkollerden geçirilerek dehidrate edildi.

- 2- Dokular dehidrasyon işleminden sonra sırasıyla distile suda ve PBS (Phosphate Buffer Saline) solüsyonunda 5’er dakika yıkandıktan sonra antijen geri kazanımı için % 3 lük H₂O₂ solüsyonunda 5 dakika bekletildi.
- 3- 10 dakika PBS solüsyonunda tutulduktan sonra dokudaki antijen geri kazanımını etkinleştirmek için Rb ve Telomeraz antikoru ile boyanacak kesitler mikrodalga fırında pH değeri 9 olan EDTA Buffer içinde 40 dakika yüksek ısıda kaynatıldı. Sonrasında 20 dakika aynı solüsyon içerisinde oda sıcaklığında tutuldu.
- 4- 10 dakika PBS solüsyonunda tutulduktan sonra immünohistokimyasal boyamaya geçildi.
- 5- İmmün boyamada önce H₂O₂ ile oda ısısında 20 dakika inkübasyon uygulandı ve takiben 10 dakika PBS te tutuldu.
- 6- Kullanıma hazır Rb ve Telomeraz antikorumları ile oda ısısında 60 dakika inkübasyon yapıldı. Takiben 10 dakika PBS te tutuldu.
- 7- Bağlayıcı solüsyon (Link) ile 20 dakika oda ısısında inkübasyon yapıldı. Takiben 10 dakika PBS te tutuldu.
- 8- Streptavidin-Peroksidaz (Label) ile 20 dakika oda ısısında inkübasyon yapıldı ve 10 dakika PBS uygulandı.
- 9- Son olarak substrat kromojen karışımı ile renklendirme işlemi yapıldı. Bunun için bir damla AEC kromojen ile 2 ml H₂O₂’li substrat tamponu karışımından oluşan dilüsyon ile hazırlanan solüsyon ile 10 dakika oda ısısında inkübasyon işlemi yapıldı.
- 10- Zıt boyama için bir dakika süreyle Mayer’in Hematoksileni’nin kullanıma hazır formu uygulandı. Takiben distile sudan geçirildi. Doku kurutuldu ve gliserin jel kullanılarak lamel ile kapatıldı.
- 11- İmmünohistokimya boyalarının pozitif kontrollerinde Rb ve Telomeraz antikoru için kolon karsinom olgusundan hazırlanan kesitler kullanıldı.

Ayrıca Telomeraz lenfositlerde de pozitif boyandığı için lenfositler *internal kontrol* olarak kullanıldı.

Değerlendirme:

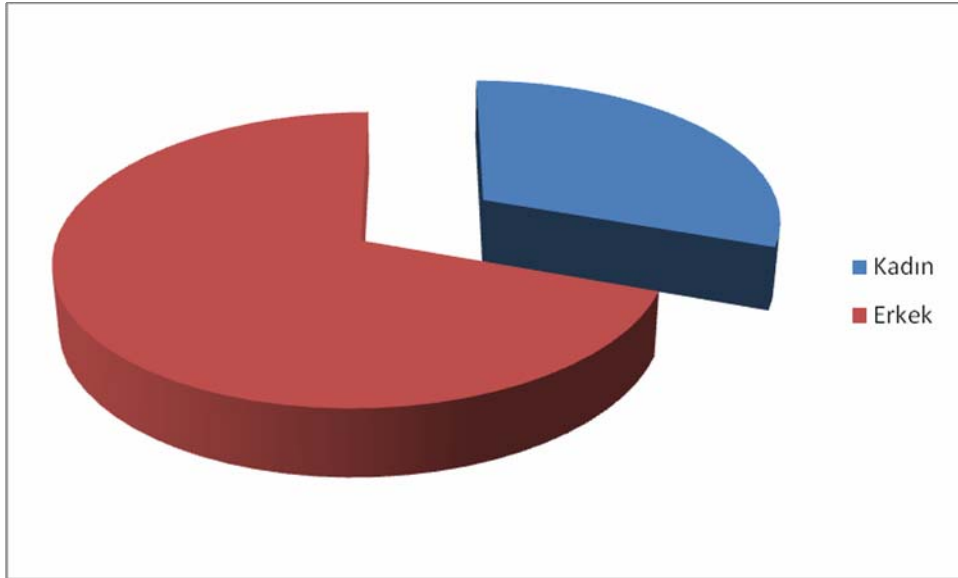
Adenokarsinom ve çevresinde izlenen değişiklikler immünohistokimyasal boyanma özelliklerine göre ayrı ayrı değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyanma sonucunda Rb ve Telomeraz'ın nükleer ekspresyonları semikantitatif olarak değerlendirilirken sitoplazmik boyanmalar kabul edilmedi. Nükleer immünohistokimyasal boyanmalar; öncelikle %1 ve üzeri hücre boyandıysa pozitif olarak değerlendirilirken hiç boyanma olmaması hali negatif olarak değerlendirildi. Pozitif boyanma şiddeti de daha sonra kendi içinde, %1-50 hücrede boyanma varsa (+), %50-75 hücrede boyanma varsa (++) ve %75'den fazla hücrede boyanma varsa (+++) olarak değerlendirildi (20,32,85). Ancak her gruba düşen olgu sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirmenin daha sağlıklı yapılabilmesi amacıyla (++) ve (+++) grupları birleştirilerek %50'den fazla boyanma (++) olarak kabul edildi. Elde edilen veriler kullanılan her bir antikor için istatistiksel incelemeye alındı.

Çalışmanın verileri SPSS (Version 16.0) programı ile değerlendirildi. Çalışmada immünohistokimyasal boyanmalar yönünden her bir çalışma grubu için elde edilen veriler diğer gruplar ile karşılaştırıldı. Ayrıca, uygulanan immünohistokimyasal boyaların da birbirleri ile korelasyonu istatistiksel olarak incelendi. İstatistiksel analiz, tablolarda sayı ve yüzde olarak belirtilen verilerin uygunluk durumlarına göre, "Khi-kare" (X^2) testi, Kaplan Mayer testi ve Spearman korelasyon testi kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analizlerde 0.05 den küçük p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya total veya subtotal gastrektomi uygulanan ve adenokarsinom tanısı alan 59 olgu dahil edildi. 59 olgunun 21'i kadın (%35), 38'i ise erkek (%65) idi. En genç hasta 41, en yaşlı hasta 80 yaşında olup ortalama yaş 64.2 idi. Lauren'e göre sınıflandırıldığında olguların 17'si (%28.8) difüz tip, 42'si (%71.2) ise intestinal tipte idi. Diferansiyasyonlarına göre ise mide tümörlerinin 9'u (%15) G1, 26'sı (%44) G2, 24'ü (%41) ise G3 idi. 59 olgunun 52'sinde (%88.1) seroza invazyonu, 39'unda (%66.1) damar invazyonu, 28'inde (%47.5) perinöral invazyon, 35'inde (%59.3) lenf nodu metastazı tesbit edildi. Bu 59 olgunun hepsinde tümör çevresi değişiklik olarak eşlik eden KG (%100), 43'ünde (%73) İM, 51'inde (%86) atrofi, 19'unda (%33) DDD ve 21'inde de (%36.5) YDD mevcuttu. 47 (%79) olguda *H.pylori* infeksiyonu mevcut olup, 12 (%21) olguda izlenmedi.

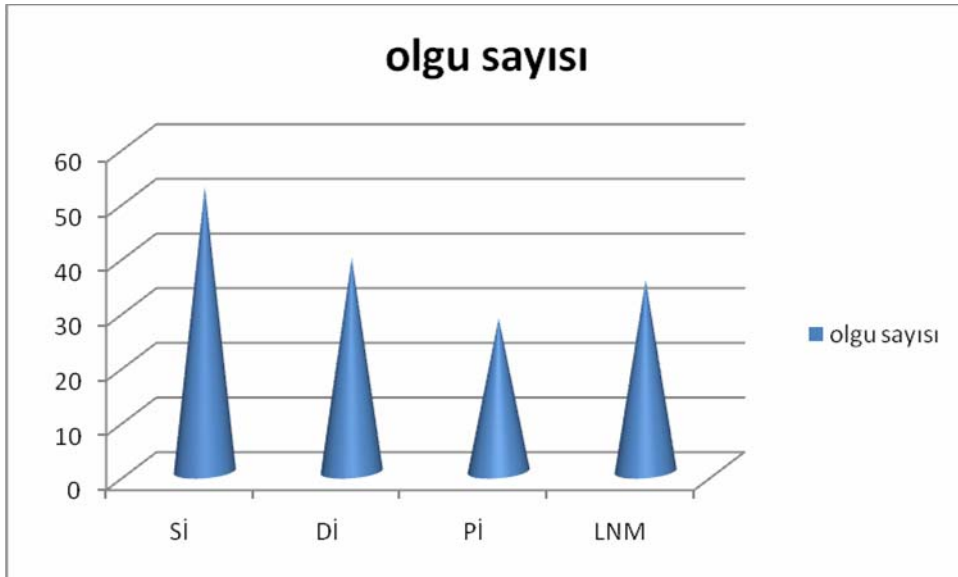
Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı şekil 4.1'de, grade'lerine göre dağılımı şekil 4.2'de, damar invazyonu, seroza invazyonu, perinöral invazyon ve lenf nodu metastaz durumları şekil 4.3'de verilmiştir. Olgularda tümöre eşlik eden lezyonların sıklığı ise şekil 4.4'de verilmiştir.



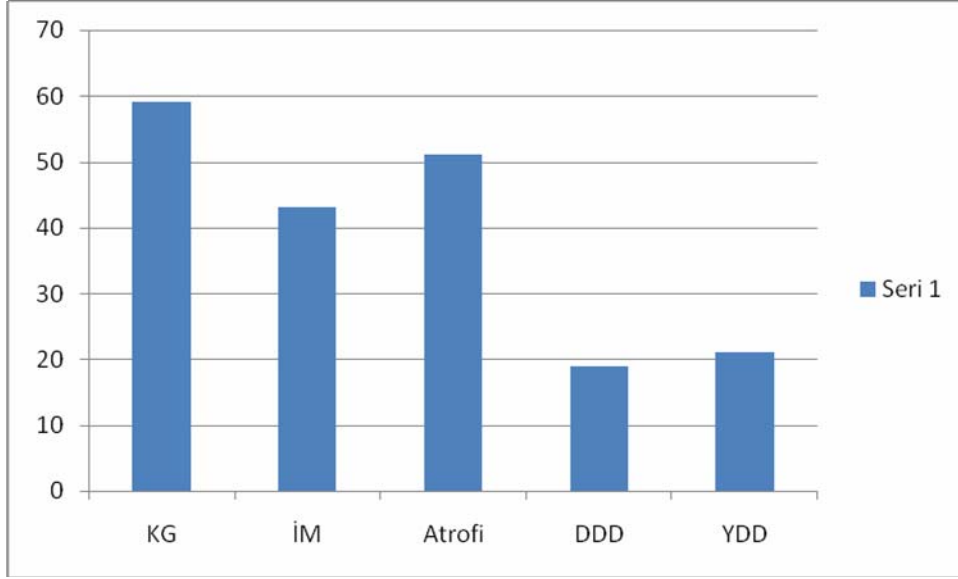
Şekil 4.1. Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı



Şekil 4.2. Olguların gradelerine göre dağılımı



Şekil 4.3. Tümörlere ait çeşitli prognostik faktörler



Şekil 4.4. Adenokarsinoma eşlik eden lezyonların sıklığı

Adenokarsinom olgularının sahip oldukları grade, perinöral invazyon, damar invazyonu, seroza invazyonu, lenf nodu metastazı gibi prognostik faktörlerle ilgili veriler tablo 4.1.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Olguların sahip oldukları prognostik faktörler

Olgu	Grade	Pİ	Dİ	Sİ	LNМ
1	3	-	+	+	+
2	3	+	-	+	+
3	2	-	+	+	-
4	3	+	-	-	-
5	2	+	-	+	+
6	2	-	+	+	-
7	2	+	+	+	+
8	3	-	-	-	-
9	1	+	+	+	-
10	1	-	+	+	+
11	1	-	-	+	-
12	1	+	+	+	+
13	2	-	-	+	-
14	2	-	+	-	-
15	3	-	+	+	+
16	1	-	+	+	-
17	2	-	+	+	+
18	1	-	-	+	-
19	2	+	-	+	+
20	3	+	+	+	+
21	2	-	-	-	+
22	3	-	-	-	-
23	3	+	+	+	+
24	3	+	+	+	+
25	3	-	-	+	+
26	2	-	+	+	-
27	2	+	-	+	-
28	3	-	+	+	+
29	3	+	+	+	+

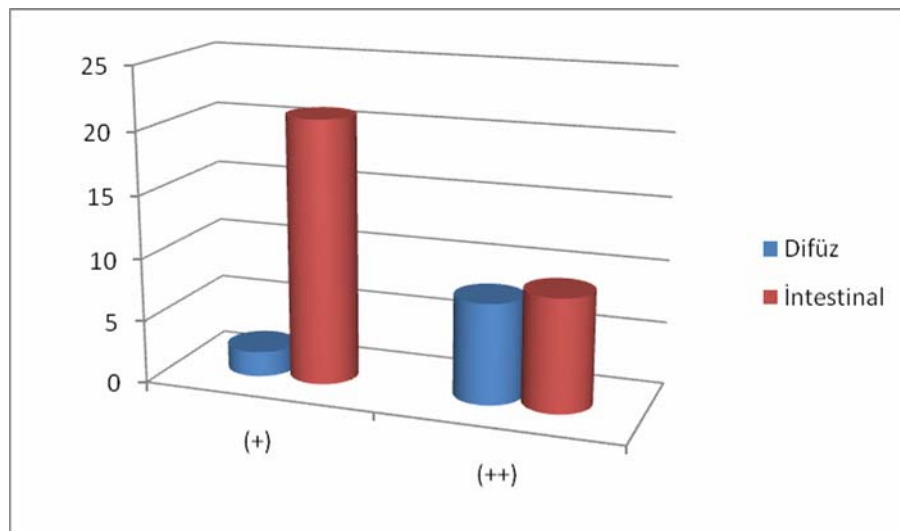
30	2	-	+	+	+
31	3	+	+	+	+
32	2	-	+	+	+
33	1	-	-	-	-
34	2	-	+	+	+
35	2	-	+	+	+
36	3	+	+	+	+
37	2	-	+	+	+
38	2	-	-	+	-
39	3	-	-	+	-
40	1	+	+	-	-
41	2	+	+	+	+
42	3	-	-	+	+
43	1	+	-	+	-
44	2	+	+	+	-
45	3	-	+	+	+
46	2	+	+	+	+
47	3	+	+	+	+
48	3	-	+	+	-
49	3	+	+	+	+
50	3	-	-	-	-
51	2	+	+	+	+
52	2	+	+	+	+
53	2	-	-	+	+
54	3	+	+	+	+
55	2	-	+	+	-
56	2	+	+	+	-
57	2	-	-	+	-
58	3	+	+	+	+
59	3	+	+	+	+

Tablo 4.1. devam Olguların sahip oldukları prognostik faktörler

Mide adenokarsinomu ve çevresinde izlenen lezyonların immünohistokimyasal olarak boyanma özellikleri değerlendirildiğinde şu sonuçlar alındı:

Rb için değerlendirildiğinde; Tümörde 40 (%68) olguda Rb ile pozitif boyanma izlenirken 19 olguda (%32) izlenmedi. Pozitif boyanan olguların 23'ünde (%39) %50'den az (+), 17'sinde (%29) ise %50'den fazla (++) boyanma mevcuttu.

Tümörlerde Rb'un boyanma özellikleri Lauren histolojik tipe göre değerlendirildiğinde difüz tip olan 17 olgunun 10'u (%58.8) pozitif boyandı. Pozitif boyanan 10 olgunun 2'si (+) (%11.7), 8'i (%47.1) ise (++) boyandı. 7 (%41.2) olguda ise boyanma izlenmedi. İntestinal tip olan 42 olgunun 30'unda (%71.4) pozitif boyanma izlendi. Pozitif boyanan olguların 21'inde (%50) (+), 9'unda (21.4) ise (++) boyanma izlendi. 12 (%28.6) olguda ise boyanma görülmedi. Difüz ve intestinal tip tümörlerde Rb ile boyanan ve boyanmayan olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamaz iken ($p>0.05$), pozitif boyanan olgular kendi içinde değerlendirildiğinde ise difüz tipte anlamlı olarak (++) boyanmanın daha fazla olduğu görüldü ($p<0.05$). Histolojik tiplerine göre Rb boyanma özellikleri şekil 4.5.'de gösterilmiştir.



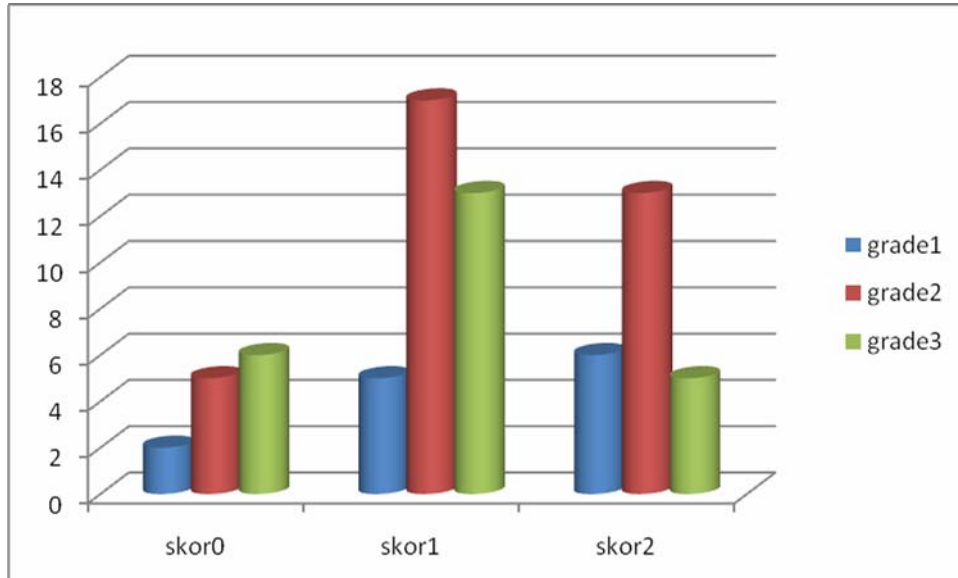
Şekil 4.5. Histolojik tiplerine göre Rb boyanma özellikleri

Rb boyanma özellikleri ile grade, seroza invazyonu, damar invazyonu, perinöral invazyon ve lenf bezi metastazı gibi prognostik faktörler karşılaştırıldı:

Grade'lerine göre Rb boyanma özellikleri değerlendirildiğinde; Grade 1 olan 9 olgunun 6'sında (%67) Rb ile boyanma izlenirken 3'ünde (%33) izlenmedi. Pozitif boyanan olguların 4'ü (%45) (+), 2'si (%22) ise (++) boyandı. Grade 2 olan 26 olgunun 19'unda (%73) Rb ile boyanma izlenirken 7'sinde (%27) izlenmedi. Pozitif boyanan olguların 12'si (%46) (+), 7'si ise (%27) (++) boyandı. Grade 3 olan 24 olgunun 15'inde (%62) Rb ile boyanma izlenirken 9'unda (%38) izlenmedi. Pozitif boyanan olguların 7'si (%29) (+), 8'i (%33) ise (++) boyandı. Tümörün grade'lerine göre Rb boyanma özellikleri karşılaştırıldığında gradeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Tümörlerde gradelerine göre Rb boyanma özellikleri Tablo 4.2' de ve şekil 4.6'da gösterilmiştir.

Rb	Grade			Toplam
	1 n %	2 n %	3 n %	
0	3 %33	7 %27	9 %38	19
1	4 %45	12 %46	7 %29	23
2	2 %22	7 %27	8 %33	17
Toplam	9 %100	26 %100	24 %100	59

Tablo 4.2.Tümörlerin gradelerine göre Rb boyanma özellikleri



Şekil 4.6. Tümörlerin gradelerine göre Rb boyanma özellikleri

Seroza invazyonu bulunan 52 olgunun 35'inde (%67.3) Rb ile pozitif boyanma görülürken 17'sinde (%32.8) boyanma görülmedi. Pozitif boyanan olguların 21'i (%40.2) (+), 14'ü (%27) ise (++) boyandı. Seroza invazyonu bulunmayan 7 olgunun 5'inde (%71.4) Rb ile boyanma görülürken 2'sinde (%28.6) görülmedi. Pozitif boyanan olguların 2'si (%28.6) (+), 3'ü (%42.8) ise (++) boyandı. Seroza invazyonu olan ve olmayan olgular arasında Rb boyanma özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Damar invazyonu olan 39 olgudan 25'inde (%64.1) Rb ile pozitif boyanma görülürken 14'ünde (%35.9) boyanma görülmedi. Pozitif boyanan olguların 16'sı (%41) (+), 9'u (%23.1) ise (++) boyandı. Damar invazyonu olmayan 20 hastadan 15'inde (%75) Rb ile pozitif boyanma görülürken 5'inde (%25) boyanma görülmedi. Boyanan olguların 7'si (%35) (+), 8'i (%40) ise (++) boyandı. Damar invazyonu olan ve olmayan olgular arasında Rb boyanma özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Perinöral invazyonu olan 28 olgudan 16'sında (%57.1) Rb ile pozitif boyanma görülürken 12'sinde (%42.9) görülmedi. Pozitif boyanan 16 olgudan 10'u (%35.7) (+), 6'sı (%21.4) ise (++) boyandı. Perinöral invazyon olmayan 31 hastadan 24'ünde (%77.4) Rb ile pozitif boyanma görülürken 7'sinde (%26.6) boyanma

görülmedi. Pozitif boyanan olguların 13'ü (%41.9) (+), 11'i (%35.5) ise (++) boyandı. Perinöral invazyonu olan ve olmayan olgular arasında Rb boyanma özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Lenf bezi metastazı olan 35 olgunun 23'ünde (%65.8) Rb ile pozitif boyanma görülürken 12'sinde (%34.2) görülmedi. Pozitif boyanan olguların 15'i (%42.8) (+), 8'i (%23) ise (++) boyandı. Lenf bezi metastazı olmayan 24 olgunun 17'sinde (%70.8) Rb ile pozitif boyanma görülürken 7'sinde (%29.2) görülmedi. Pozitif boyanan olguların 8'i (%33.3) (+), 9'u (%37.5) ise (++) boyandı. Lenf bezi metastazı olan ve olmayan olgular arasında Rb boyanma özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Mide tümörlerinde seroza invazyonu, damar invazyonu, perinöral invazyon, ve lenf nodu metastazı gibi prognostik faktörlere göre Rb boyanma özellikleri Tablo 4.3.'de sunulmuştur.

Rb	Sİ				Dİ				Pİ				LNM			
	Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	17	32,8	2	28,6	14	35,9	5	25	12	42,9	7	26,6	12	34,2	7	29,2
1	21	40,2	2	28,6	16	41	7	35	10	35,7	13	41,9	15	42,8	8	33,3
2	14	27	3	42,8	9	23,1	8	40	6	21,4	11	35,5	8	23	9	37,5
Toplam	52	100	7	100	39	100	20	100	28	100	31	100	35	100	24	100

Tablo 4.3. Tümörlerde prognostik faktörlere göre Rb boyanma özellikleri

Tümör çevresinde izlenen değişikliklerin Rb ile boyanma özellikleri değerlendirildi; KG'de 12 (%20) olguda boyanma görülürken 47 (%80) olguda görülmedi. KG'de pozitif boyanan 12 olgunun 10'unda (%17) (+), 2'sinde (%3) ise (++) boyanma izlendi. İM'de 21 (%49) olguda boyanma görülürken 22 (%51) olguda görülmedi. İM'de pozitif boyanan 21 olgunun 19'unda (%44) (+), 2'sinde (%5) ise (++) boyanma izlendi. Atrofide 24 (%48) olguda boyanma görülürken 27 (%52) olguda görülmedi. Atrofide pozitif boyanan 24 olgunun 22'sinde (%44) (+), 2'sinde (%4) ise (++) boyanma izlendi. DDD'de 11 (%58) olguda boyanma görülürken 8 (%42) olguda görülmedi. DDD'de pozitif boyanan 11 olgunun 10'unda (%52) (+), 1'inde (%6) ise (++) boyanma izlendi. YDD'de 14 (%67) olguda boyanma görülürken 7 (%33) olguda görülmedi. YDD'de pozitif boyanan 14 olgunun 11'inde (%52) (+), 3'ünde (%15) ise (++) boyanma izlendi.

Tümör ile tümör çevresinde izlenen değişikliklerin Rb ile boyanma durumları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde tümör ile KG ve atrofi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p < 0.05$), tümör ile İM, DDD ve YDD arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Tümöre eşlik eden diğer lezyonlar birbirleri ile karşılaştırıldıklarında; KG ile İM, atrofi, DDD ve YDD arasında Rb ile boyanıp boyanmama yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). KG'de Rb ile pozitif boyanma oranı İM, atrofi, DDD ve YDD'deki pozitif boyanma oranından anlamlı olarak daha düşüktü. İntestinal metaplazi, atrofi, DDD ve YDD arasında ise anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tümör ve tümör çevresindeki lezyonlarda Rb antikoruna ile boyanma özelliklerinin birbirleri ile kıyaslamalı p değerleri Tablo 4.4.'de sunuldu.

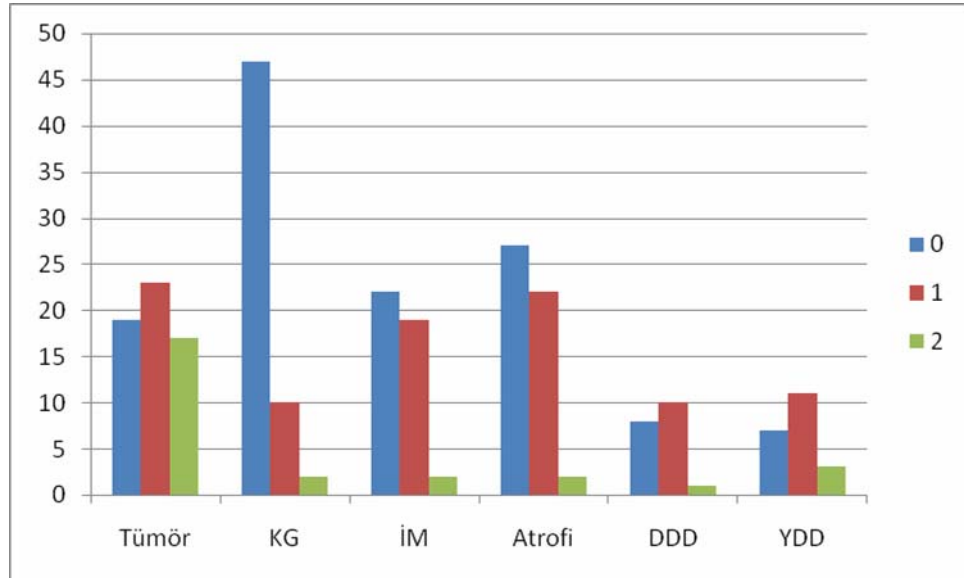
	Tümör	KG	İM	Atrofi	DDD	YDD
Tümör		P<0.05	p>0.05	P<0.05	p>0.05	p>0.05
KG			P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05
İM				p>0.05	p>0.05	p>0.05
Atrofi					p>0.05	p>0.05
DDD						p>0.05
YDD						

Tablo 4.4. Olgularda lezyonların Rb antikoru ile boyanma özelliklerine göre kıyaslamalı p değerleri (-/+)

Tümör ve eşlik eden KG, İM, atrofi, DDD ve YDD tipindeki lezyonların Rb boyanma özellikleri Tablo 4.5' de ve Şekil 4.7'de sunuldu.

	Rb boyanma skorları					
	0		1		2	
	n	%	n	%	n	%
Tümör	19	(%32)	23	(%40)	17	(%29)
KG	47	(%80)	10	(%17)	2	(%3)
İM	22	(%51)	19	(%44)	2	(%5)
Atrofi	27	(%52)	22	(%44)	2	(%4)
DDD	8	(%42)	10	(%52)	1	(%6)
YDD	7	(%33)	11	(%52)	3	(%15)

Tablo4.5. Mide kanseri ve eşlik eden lezyonların Rb boyanma özellikleri



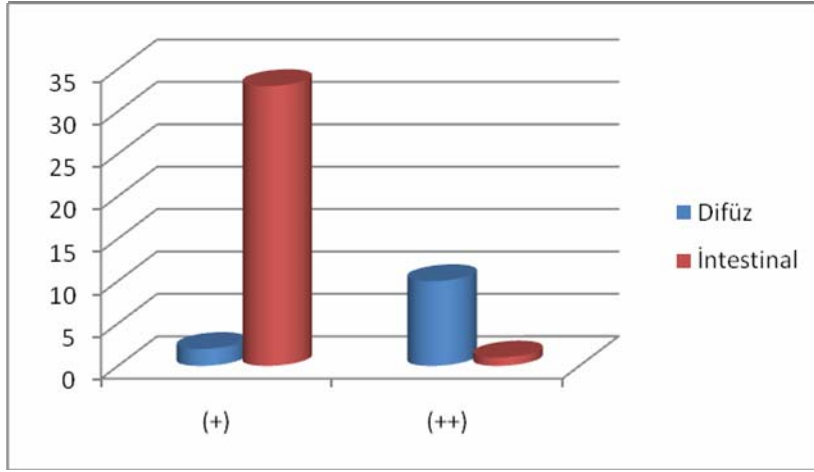
Şekil 4.7. Mide kanseri ve eşlik eden prekanseröz lezyonların Rb boyanma özellikleri.

Tümörde 47 (%79.6) olguda *H.pylori* infeksiyonu mevcut olup 12 (%20.4) olguda yoktu. *H.pylori* infeksiyonu olan 47 olgunun 34'ünde (%72.3) Rb ile pozitif boyanma görülmüş olup 13'ünde (%27.7) görülmedi. Boyanan olguların 19'u (%40.4) (+), 15'i (%31.9) ise (++) idi. *H.pylori* infeksiyonu mevcut olmayan 12 olgunun 6'sında (%50) Rb ile pozitif boyanma görülmüş olup 6'sında (%50) görülmedi. Boyanan olguların 4'ü (%33.3) (+), 2'si (%16.7) ise (++) idi. Tümörde Rb boyanma özellikleri ile *H.pylori*'nin korelasyonu Spearman'ın korelasyon testi ile incelendi. Rb boyanma özellikleri ile *H.pylori* arasında pozitif hafif dereceli korelasyon bulundu ($\rho=0.195$). Ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.140$).

Olgular Telomeraz için değerlendirildiğinde; Tümör grubunda 46 (%78) olguda Telomeraz ile boyanma izlenirken 13(%22) olguda boyanma izlenmedi. Pozitif boyanan olguların 35'inde (%59) %50'den az (+), 11'inde (%19) ise %50'den fazla (++) boyanma görüldü.

Tümörde Telomeraz boyanma paterni Lauren histolojik tipe göre değerlendirildiğinde difüz tip olan 17 olgunun 12'si (%70.6) pozitif boyandı. Pozitif

boyanan 12 olgunun 2'si (%11.8) (+), 10'u (%58.8) ise (++) boyandı. 5 (%29.4) olguda ise Telomeraz ile boyanma izlenmedi. İntestinal tip olan 42 olgunun 34'ünde (%81) pozitif boyanma mevcut olup pozitif boyanan olguların 33'ünde (%78.6) (+), 1'inde (%2.4) ise (++) boyanma izlendi. Difüz ve intestinal tip tümörlerde Telomeraz ile boyanan ve boyanmayan olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamaz iken ($p>0.05$), pozitif boyanan olgular kendi içinde değerlendirildiğinde ise difüz tipte anlamlı derecede yüksek (++) boyanma olduğu görüldü ($p<0.05$). Difüz ve intestinal tip tümörlerde Telomeraz ile (+) ve (++) boyanma özellikleri şekil 4.8.'da gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Mide tümörlerinde histolojik tiplerine göre Telomeraz boyanma özellikleri

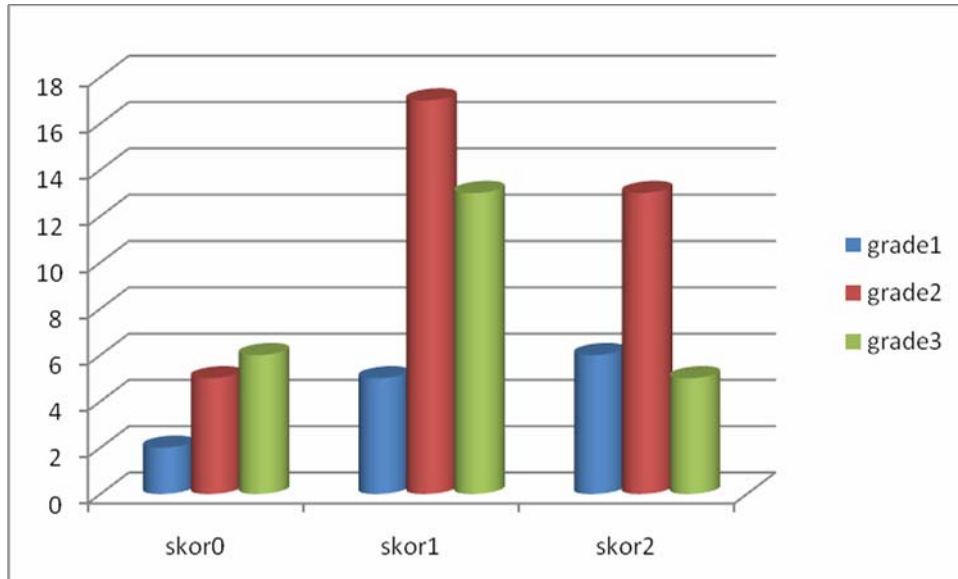
Telomeraz boyanma özellikleri ile grade, seroza invazyonu, damar invazyonu, perinöral invazyon ve lenf bezi metastazı gibi prognostik faktörler karşılaştırıldı.

Grade'lerine göre Telomeraz boyanma özellikleri değerlendirildiğinde; Grade 1 olan 9 olgunun 7'sinde (%78) boyanma izlenirken 2'sinde (%22) boyanma görülmedi. Pozitif boyanan 7 olgunun 5'inde (%56) (+), 2'sinde (%22) (++) boyanma görüldü. Grade 2 olan 26 olgunun 21'inde (%81) boyanma izlenirken 5 (%19) olguda boyanma izlenmedi. Pozitif boyanan 21 olgunun 17'sinde (%65) (+), 4'ünde (%16) (++) boyanma görüldü. Grade 3 olan 24 olgunun 18'inde (%75) boyanma izlenirken 6 (%25) olguda boyanma izlenmedi. Pozitif boyanan 18 olgunun

13'ünde (%54) (+), 5'inde (%21) (++) boyanma görüldü. Tümörün gradeleri ile Telomerazın pozitif boyanma özellikleri kıyaslandığında gradeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Tümörlerde gradelerine göre Telomeraz boyanma özellikleri Tablo 4.6'da ve Şekil 4.9' da gösterilmiştir.

	Grade						Toplam
	1		2		3		
Telomeraz	n	%	n	%	n	%	
0	2	%22	5	%19	6	%25	13
1	5	%56	17	%65	13	%54	35
2	2	%22	4	%16	5	%21	11
Toplam	9	%100	26	%100	24	%100	59

Tablo 4.6. Tümörlerde gradelerine göre Telomeraz boyanma özellikleri



Şekil 4.9. Tümörlerde gradelerine göre Telomeraz boyanma özellikleri

Tümörde seroza invazyonu olan 52 olgunun 40'ında (%76.9) Telomeraz ile boyanma görülürken 12'sinde (%23.1) görülmedi. Pozitif boyanan olguların 30'unda (%57.7) (+), 10'unda (%19.2) (++) boyanma mevcuttu. Seroza invazyonu olmayan

7 olgunun 6'sında (%85.7) boyanma görülürken 1'inde (%14.3) görülmedi. Pozitif boyanan olguların 5'i (%71.4) (+), 1'i (%14.3) ise (++) boyandı. Seroza invazyonu olan ve olmayan olgular arasında Telomeraz boyanma özelliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tümörde damar invazyonu olan 39 olgunun 32'sinde (%82) Telomeraz ile boyanma görülürken 7'sinde (%18) görülmedi. Pozitif boyanan 32 olgunun 23'ü (%59) (+), 9'u (%23) ise (++) boyandı. Damar invazyonu olmayan 20 olgunun 14'ünde (%70) Telomeraz ile boyanma görülürken 6'sında (%30) görülmedi. Pozitif boyanan 14 olgunun 12'si (%60) (+), 2'si (%10) ise (++) boyandı. Damar invazyonu olan ve olmayan olgular arasında Telomeraz boyanma özelliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tümörde perinöral invazyonu olan 28 olgunun 22'sinde (%78.5) Telomeraz ile boyanma görülürken 6 (%21.5) olguda görülmedi. Telomeraz ile pozitif boyanan 22 olgunun 17'sinde (%60.7) (+) 5'inde (%17.8) ise (++) boyanma mevcuttu. Perinöral invazyonu olmayan 31 olgunun 24'ünde (%77.4) Telomeraz ile boyanma görülürken 7 (%22.6) olguda görülmedi. Pozitif boyanma görülen 24 olgunun 18'inde (%58) (+), 6'sında (%19.4) ise (++) boyanma mevcuttu. Perinöral invazyonu olan ve olmayan olgular arasında Telomeraz boyanma özelliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tümörde lenf bezi metastazı olan 35 olgunun 27'sinde (%77.1) Telomeraz ile boyanma görülürken 8'inde (%22.9) görülmedi. Pozitif boyanan 27 olgunun 22'sinde (%62.8) (+), 5'inde (%14.3) ise (++) boyanma mevcuttu. Lenf bezi metastazı olmayan 24 olgunun 19'unda (%79.2) Telomeraz ile boyanma görülürken 5'inde (%20.8) görülmedi. Pozitif boyanan 19 olgunun 13'ünde (%54.2) (+), 6'sında (%25) ise (++) boyanma mevcuttu. Lenf bezi metastazı olan ve olmayan olgular arasında Telomeraz boyanma özelliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tümörde seroza invazyonu, damar invazyonu, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda Telomeraz boyanma özellikleri Tablo4.7' de verilmiştir.

Telomeraz	Sİ				Dİ				Pİ				LNM			
	Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok		Var		Yok	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	12	23,1	1	14,3	7	18	6	30	6	21,5	7	22,6	8	22,9	5	20,8
1	30	57,7	5	71,4	23	59	12	60	17	60,7	18	58	22	62,8	13	54,2
2	10	19,2	1	14,3	9	23	2	10	5	17,8	6	19,4	5	14,3	6	25
Toplam	52	100	7	100	39	100	20	100	28	100	31	100	35	100	24	100

Tablo 4.7. Tümörlerde prognostik faktörlere göre Telomeraz boyanma özellikleri

Tümör çevresindeki lezyonların Telomeraz boyanma özellikleri değerlendirildi; KG’de 15 (%25) olguda boyanma görülürken 44 (%75) olguda görülmedi. KG’de pozitif boyanan 15 olgunun 14’ünde (%23) (+), 1’inde (%2) ise (++) boyanma izlendi. İM’de 15 (%35) olguda boyanma görülürken 28 (%65) olguda görülmedi. İM’de pozitif boyanan 15 olgunun hepsi (+) olup (++) boyanma izlenmedi. Atrofide 21 (%43) olguda boyanma görülürken 30 (%57) olguda görülmedi. Atrofide pozitif boyanan 21 olgunun hepsi (+) olup (++) boyanma izlenmedi. DDD’de 9 (%48) olguda boyanma görülürken 10 (%52) olguda görülmedi. DDD’de pozitif boyanan 9 olgunun hepsi (+) olup (++) boyanma izlenmedi. YDD’de 12 (%58) olguda boyanma görülürken 9 (%42) olguda görülmedi. YDD’de pozitif boyanan 12 olgunun hepsi (+) olup (++) boyanma izlenmedi.

Tümör ile tümör çevresinde izlenen değişikliklerin Telomeraz ile pozitif boyanma durumları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında tümör ile KG, İM, atrofi, DDD arasında anlamlı fark bulunurken ($p < 0.05$), tümör ile YDD arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Tümöre eşlik eden diğer lezyonlar birbirleri ile karşılaştırıldıklarında; KG ile YDD'nin pozitif boyanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p < 0.05$), KG, İM, atrofi, DDD'nin pozitif boyanma oranları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Tümör ve tümör çevresinde izlenen değişikliklerin Telomeraz ile boyanma özelliklerinin birbirleri ile kıyaslamalı p değerleri tablo 4.8' de sunuldu.

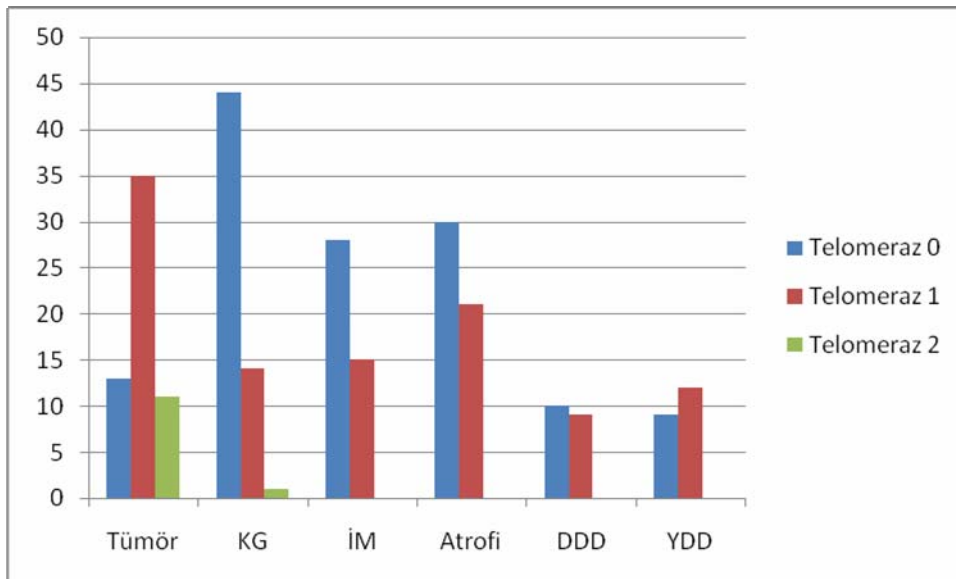
	Tümör	KG	İM	Atrofi	DDD	YDD
Tümör		P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	p>0.05
KG			p>0.05	p>0.05	p>0.05	P<0.05
İM				p>0.05	p>0.05	p>0.05
Atrofi					p>0.05	p>0.05
DDD						p>0.05
YDD						

Tablo 4.8. Telomeraz ile boyanma durumlarına göre olgular arasındaki kıyaslamalı p değerleri

Tümör ve tümöre eşlik eden KG, İM, atrofi, DDD ve YDD tipindeki lezyonların Telomeraz boyanma özellikleri Tablo 4.9'da ve şekil 4.10'da sunuldu.

	Telomeraz boyanma skorları					
	0		1		2	
	n	%	n	%	n	%
Tümör	13	(%22)	35	(%59)	11	(%19)
KG	44	(%75)	14	(%23)	1	(%2)
İntestinal metaplazi	28	(%65)	15	(%35)	0	(%0)
Atrofi	30	(%57)	21	(%43)	0	(%0)
DDD	10	(%52)	9	(%48)	0	(%0)
YDD	9	(%42)	12	(%58)	0	(%0)

Tablo4.9. Tümör ve tümöre eşlik eden lezyonların Telomeraz boyanma özellikleri.

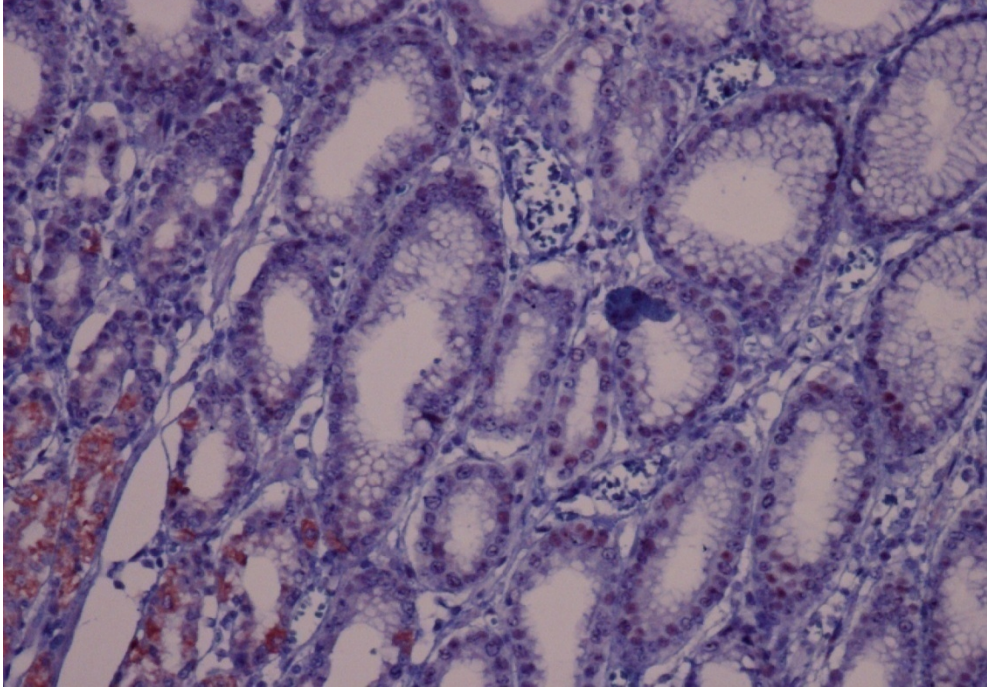


Şekil 4.10. Tümör ve tümöre eşlik eden lezyonların Telomeraz boyanma özellikleri

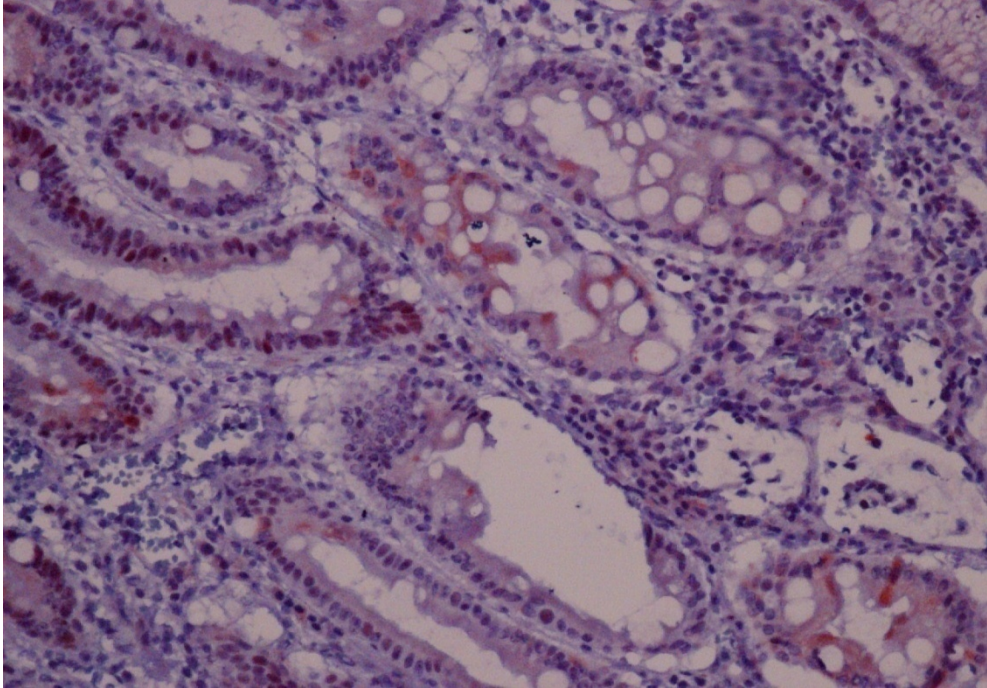
Tümörde 47 (%79.6) olguda *H.pylori* infeksiyonu mevcut olup 12 (%20.4) olguda yoktu. *H.pylori* infeksiyonu olan 47 olgunun 35'inde (%74.5) Telomeraz ile pozitif boyanma görülmüş olup 12'sinde (%25.5) görülmedi. Telomeraz ile boyanan

35 olgunun 25'i (%53.2) (+), 10'u (%21.3) ise (++) idi. *H.pylori* infeksiyonu mevcut olmayan 12 olgunun 11'inde (%91.7) Telomeraz ile pozitif boyanma görülmüş olup 1'inde (%8.3) görülmedi. Telomeraz ile pozitif boyanan 11 olgunun 10'u (%83.4) (+), 1'i ise (%8.3) (++) idi. Tümörlerde Telomeraz boyanma özellikleri ile *H.pylori* infeksiyonu arasındaki korelasyon Spearman'ın korelasyon testi ile incelendi. Telomeraz boyanma özellikleri ile *H.pylori* infeksiyonu arasında negatif orta derecede korelasyon bulundu ($\rho=0.31$). Ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.816$).

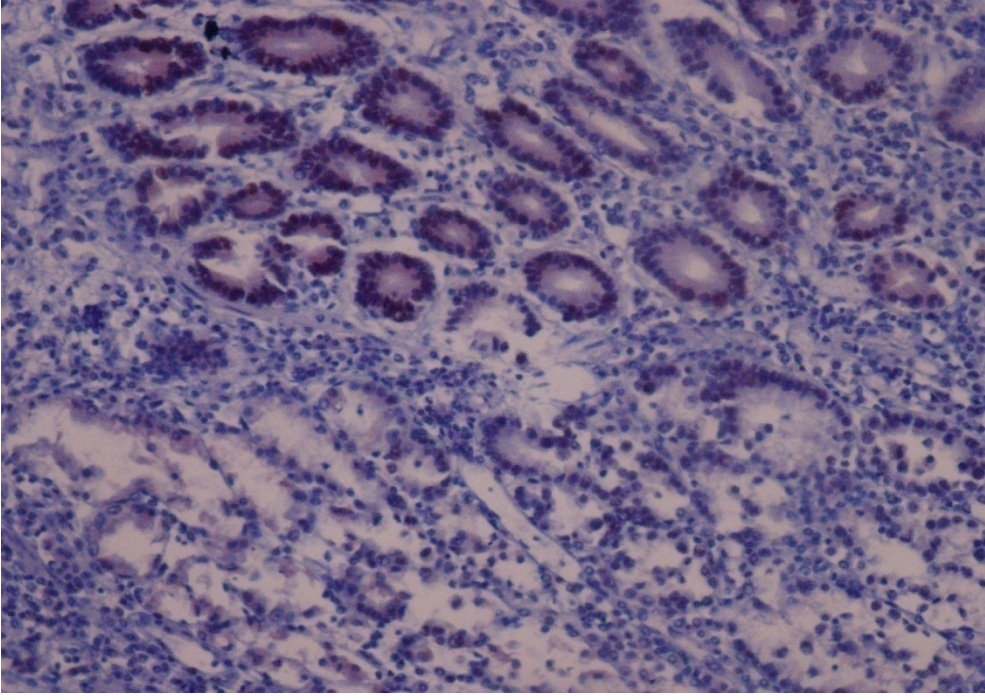
Tümörde Telomeraz ile pozitif boyanan 46 olgunun 34'ünde Rb ile de pozitif boyanma izlendi. 15 olguda hem Telomeraz hem de Rb ile (+) boyanma izlenirken 6 olguda her ikisi ile de (++) boyanma izlendi. Telomeraz ile (+) boyanan 8 olguda Rb ile (++) boyanma görülürken (++) boyanan 5 olguda Rb ile (+) boyanma görüldü. 7 olguda ise hem Rb ile hem de Telomeraz ile boyanma görülmedi. Tümör dokusunda Telomerazın boyanma özellikleri ile Rb'un boyanma özellikleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelendi. Tümör dokusunun Telomeraz ve Rb boyanma özellikleri arasında pozitif orta derecede korelasyon ($r=0.34;p<0.05$) bulundu.



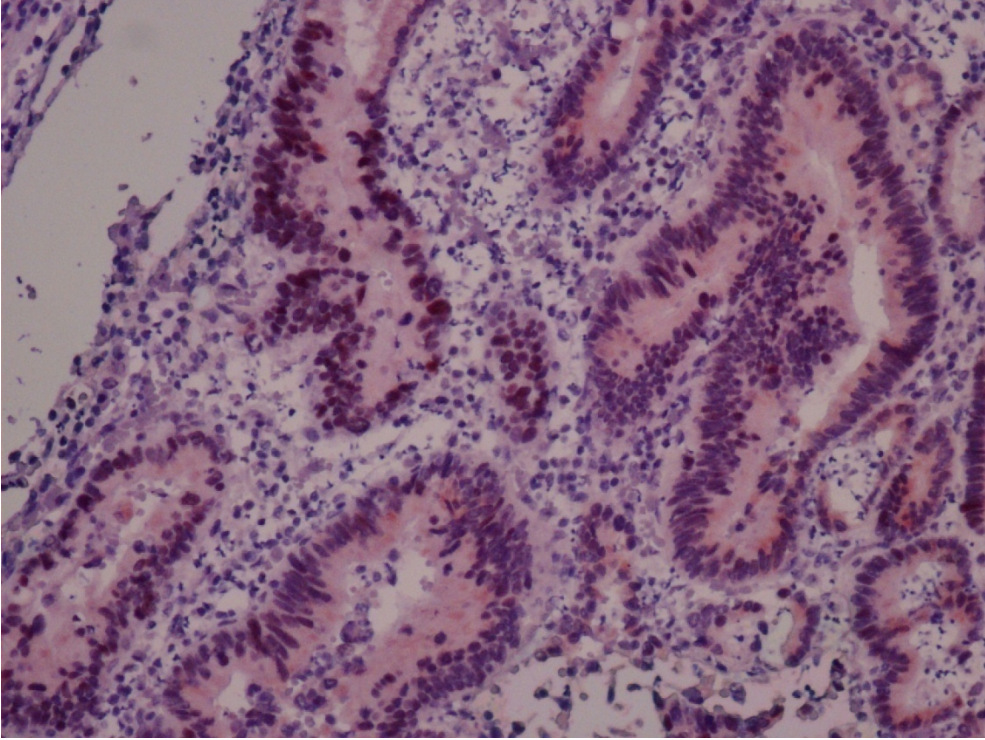
Resim-4.1. KG'de (+) Rb ekspresyonu (İHK X200)



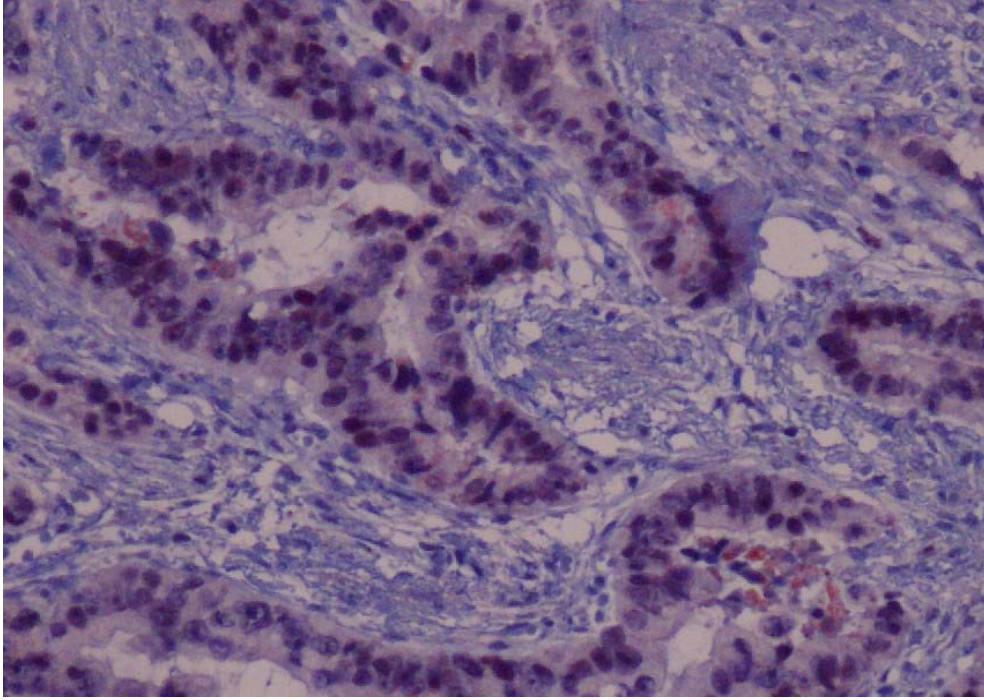
Resim-4.2. İM'de (+) Rb ekspresyonu (İHK X200)



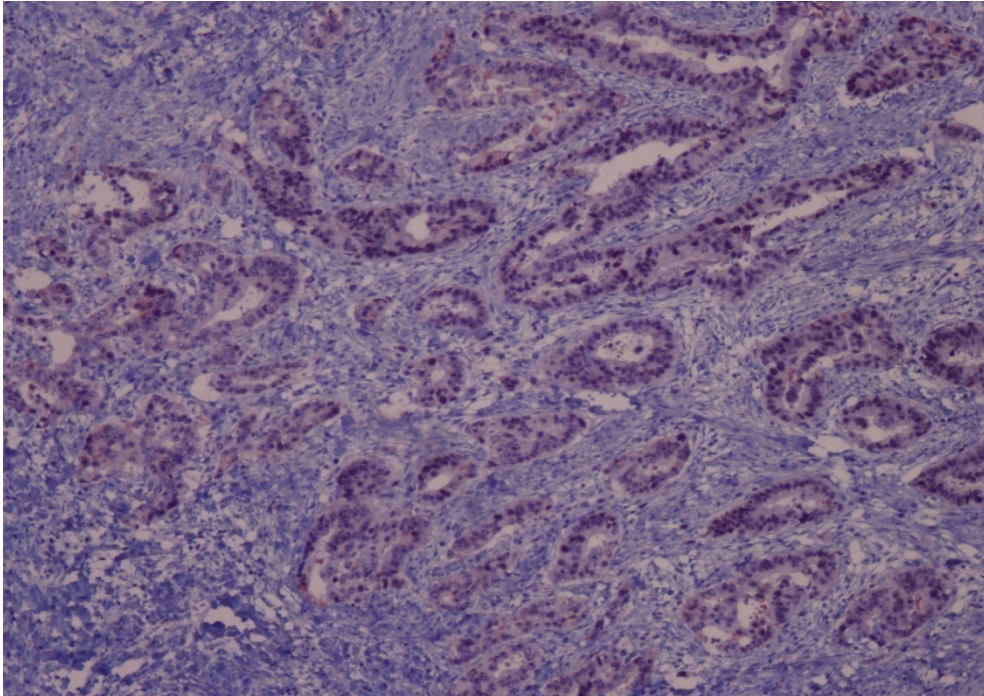
Resim-4.3. DDD'de (+) Rb ekspresyonu (İHK X100)



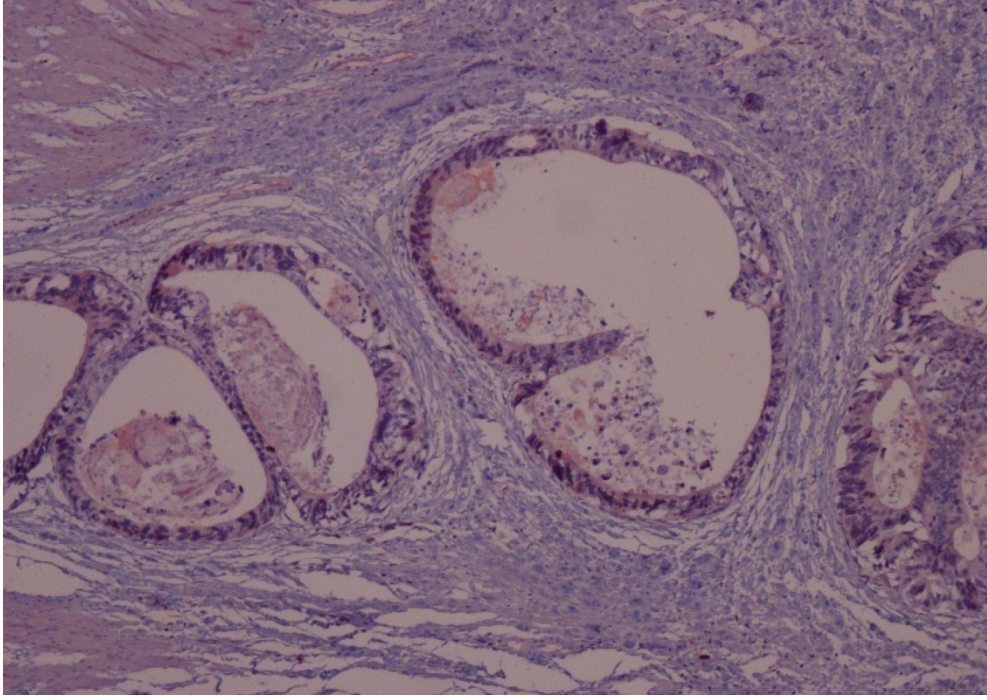
Resim-4.4. YDD'de (++) Rb ekspresyonu (İHK X200)



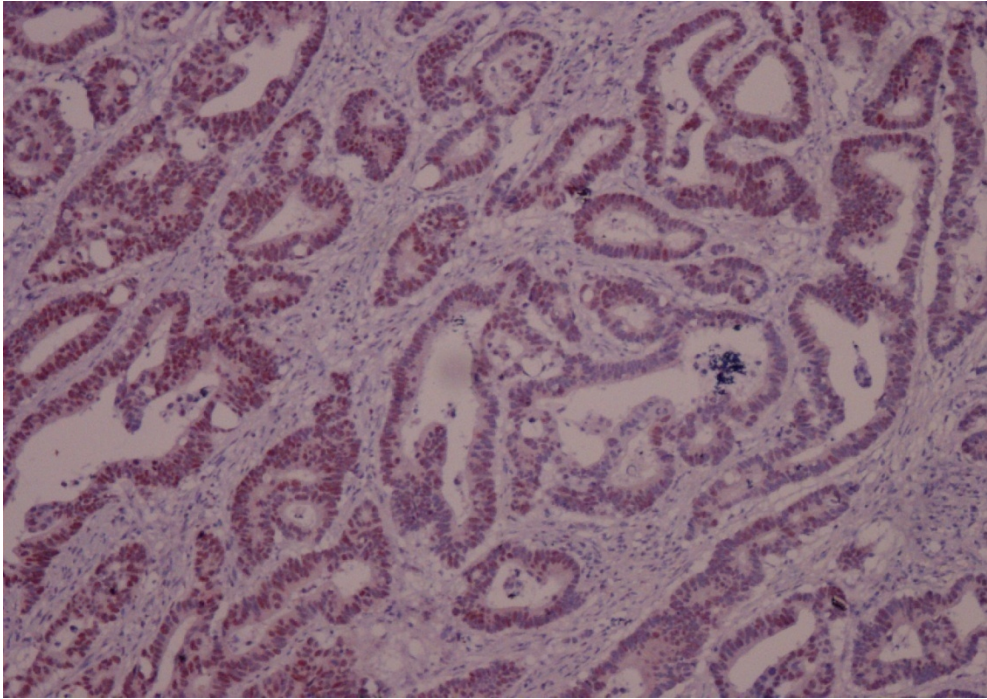
Resim-4.5.Grade 1 Adenokarsinomda (+) Rb ekspresyonu (İHK X400)



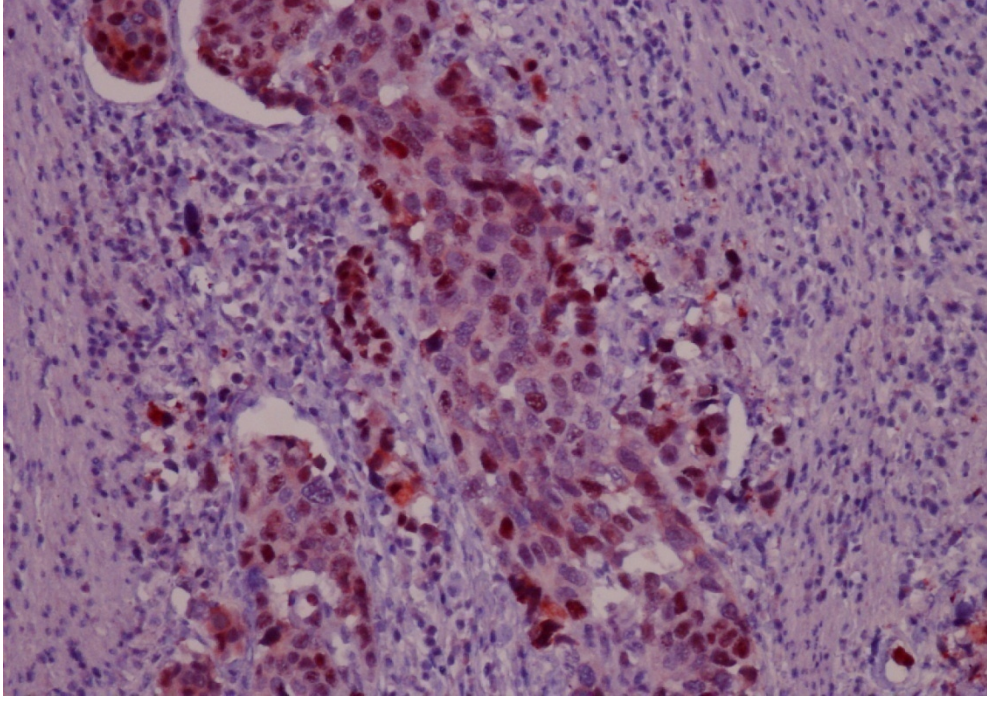
Resim-4.6. Grade 1 Adenokarsinomda (++) Rb ekspresyonu (İHK X100)



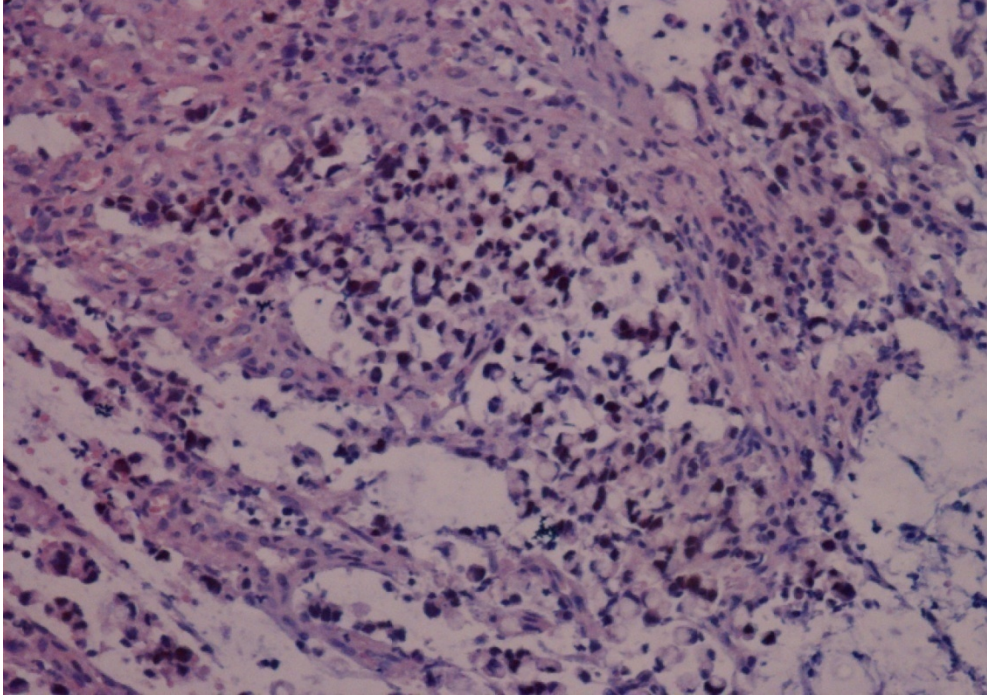
Resim-4.7. Grade 2 Adenokarsinomda (+) Rb ekspresyonu (İHK X200)



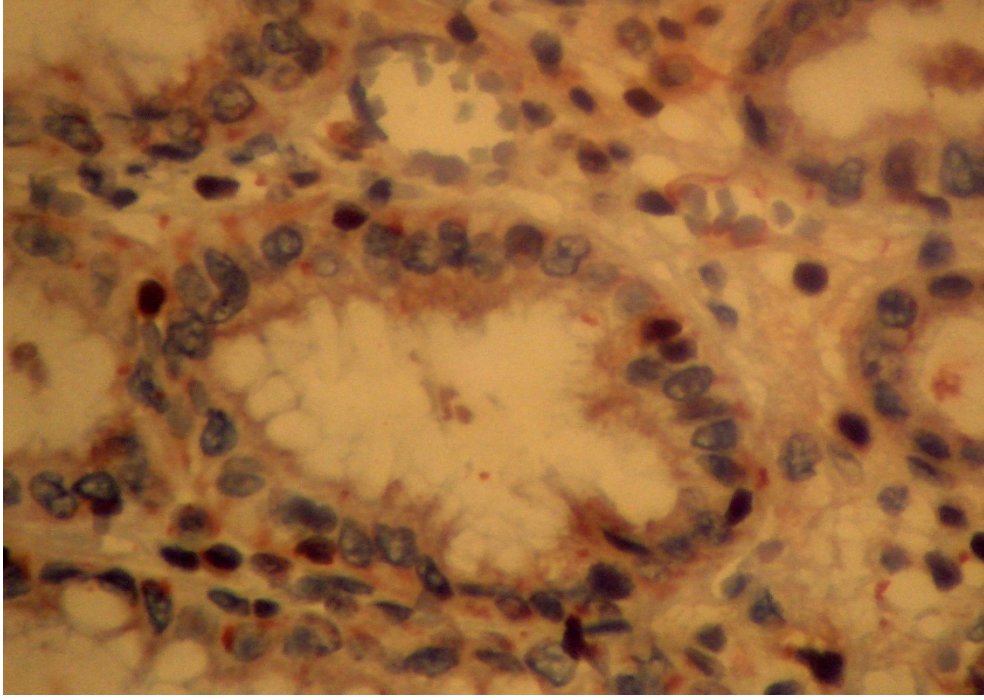
Resim-4.8. Grade 2 (++)Adenokarsinomda Rb ekspresyonu (İHK X100)



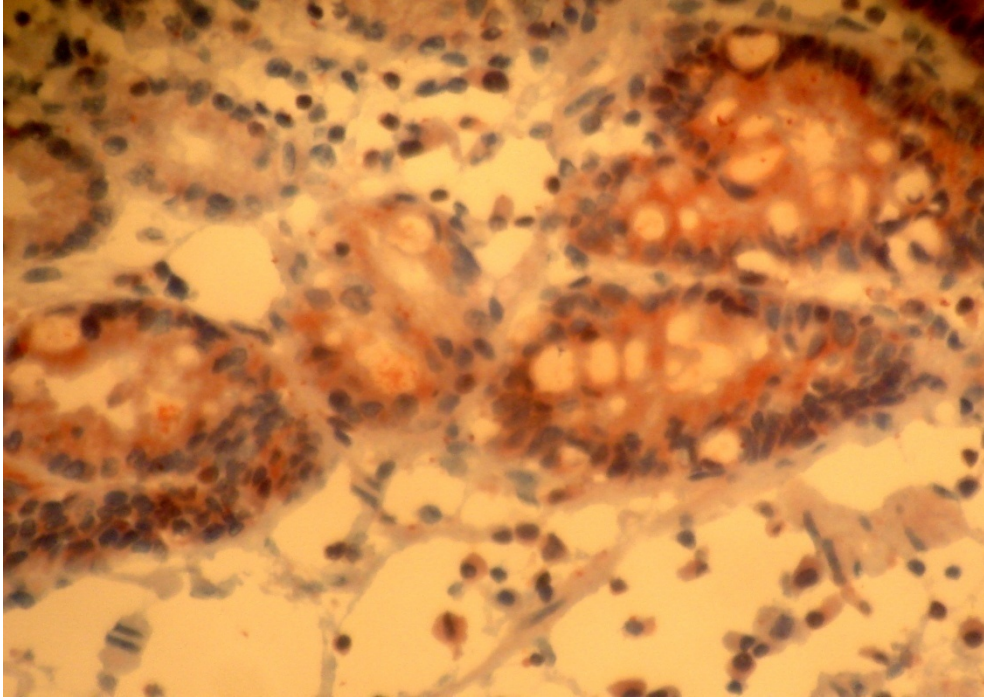
Resim-4.9. Grade 3 Adenokarsinomda (++) Rb ekspresyonu (İHK X400)



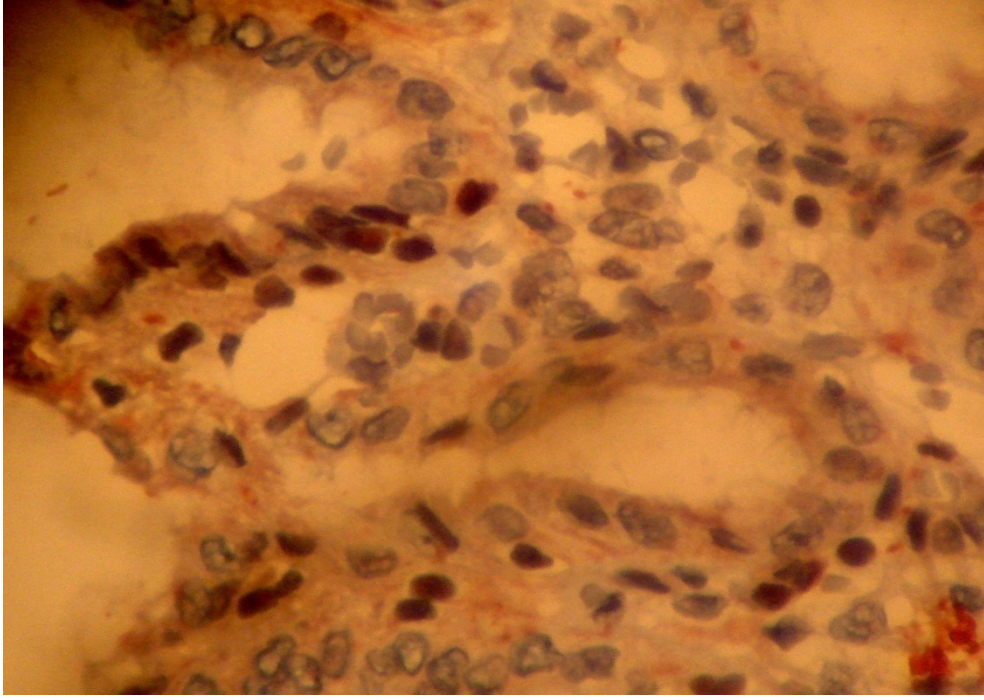
Resim-4.10. Grade 3 Adenokarsinomda (++) Rb ekspresyonu (İHK X200)



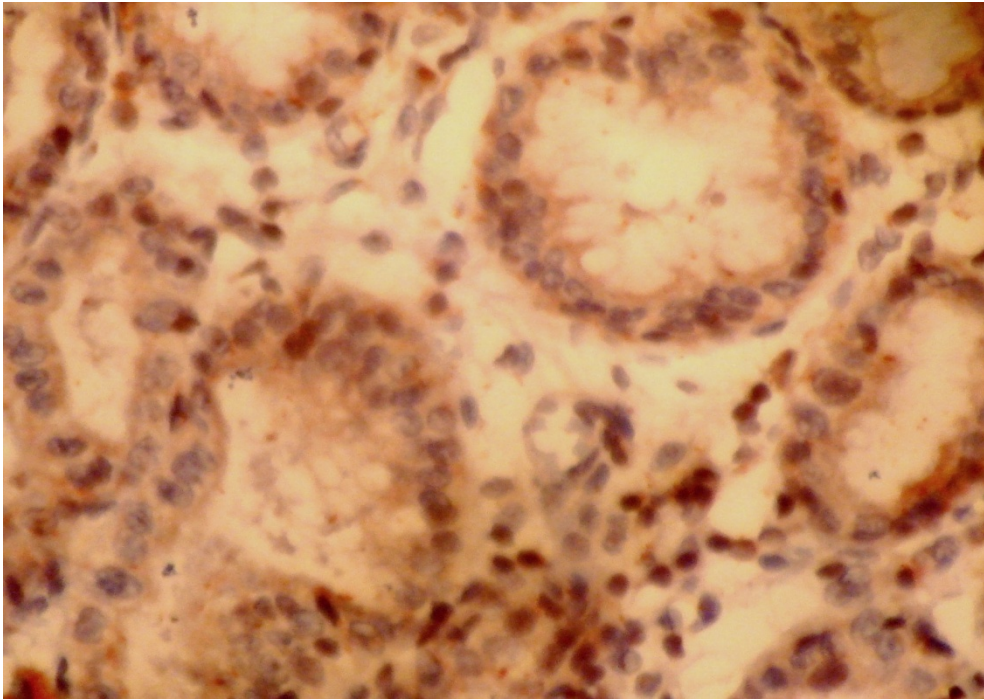
Resim-4.11. KG'de (+) Telomeraz ekspresyonu (İHK X400)



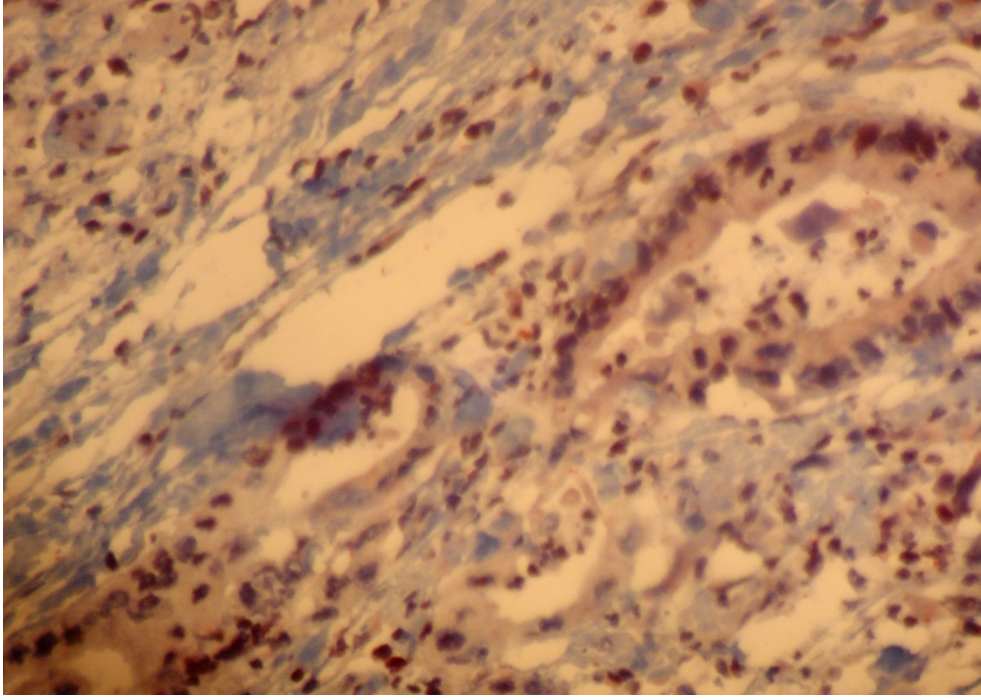
Resim-4.12. İM'de (+) Telomeraz ekspresyonu (İHK X200)



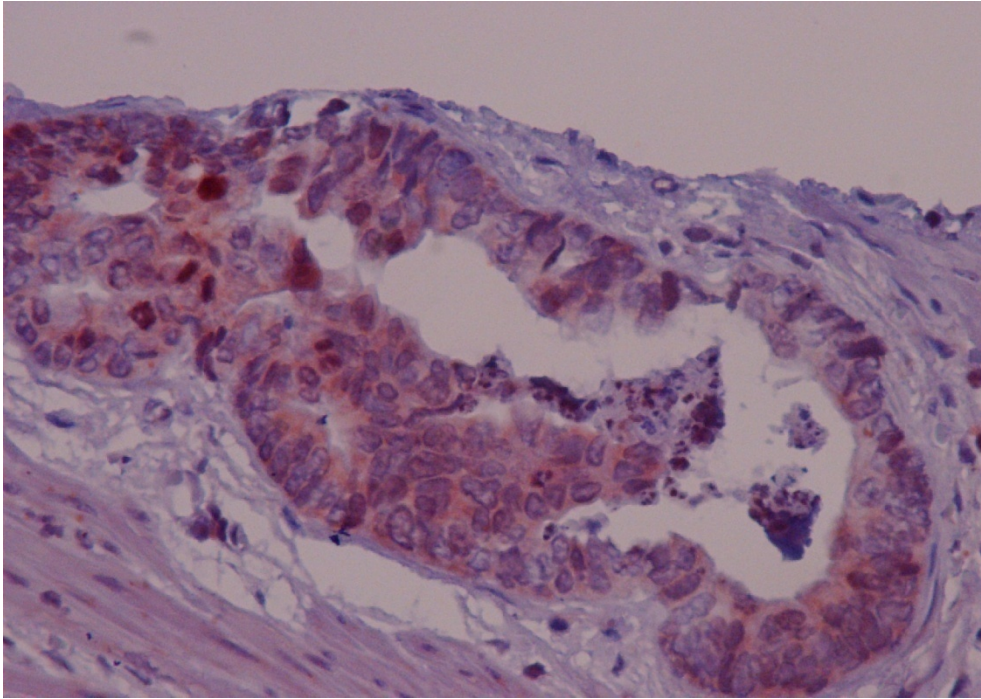
Resim-4.13. DDD'de (+) Telomeraz ekspresyonu (İHK X200)



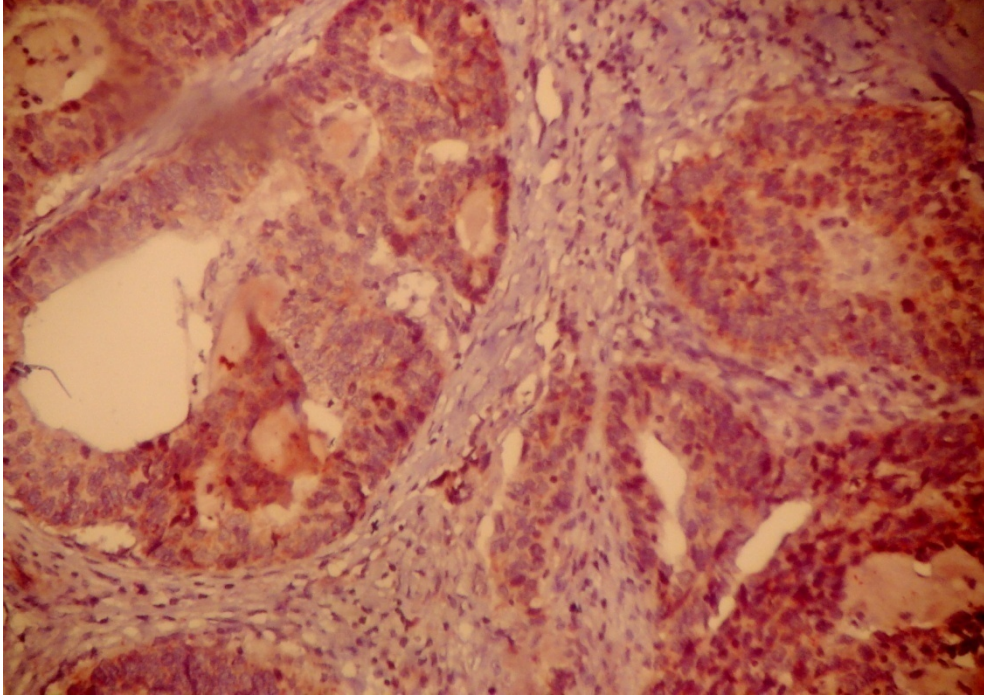
Resim-4.14. YDD'de (+) Telomeraz ekspresyonu (İHK X200)



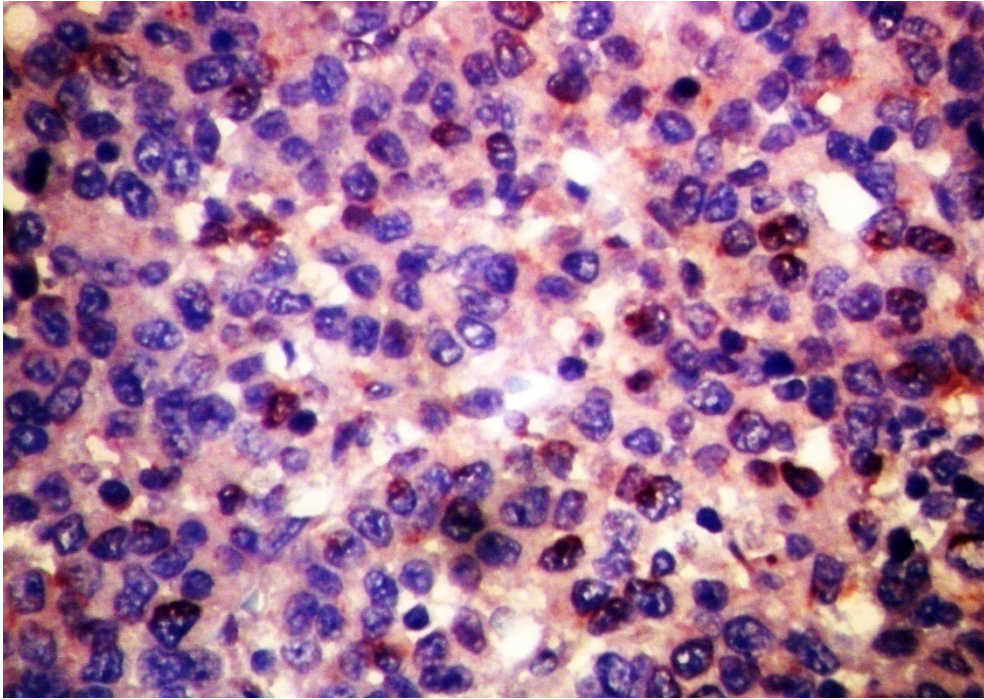
Resim-4.15.Grade 1 Adenokarsinomda (++)Telomeraz ekspresyonu
(İHK X200)



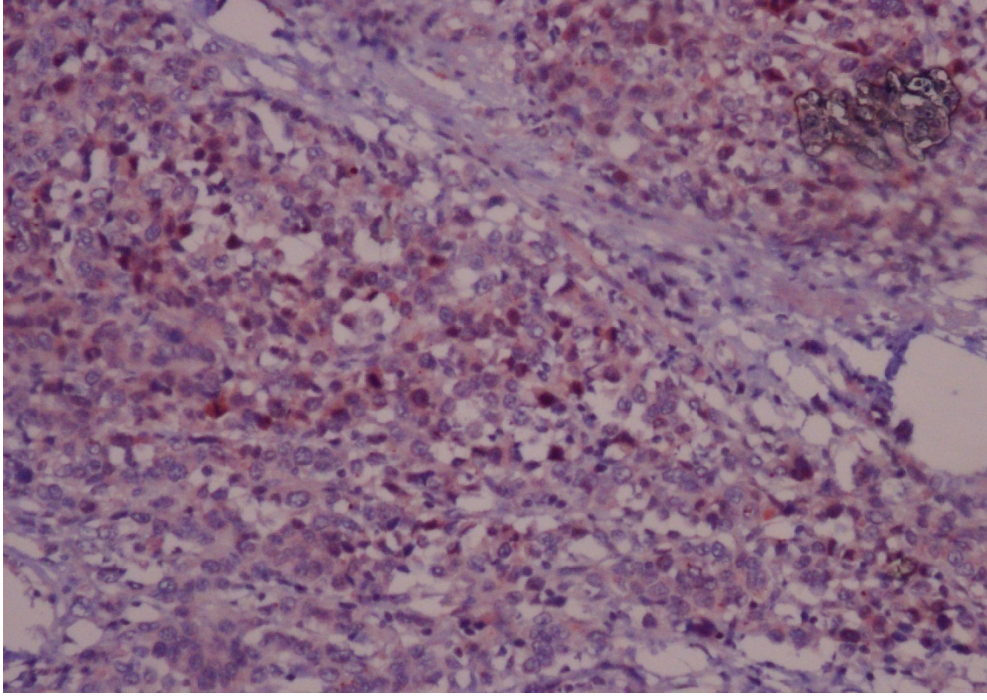
Resim-4.16.Grade 2 Adenokarsinomda (+) Telomeraz ekspresyonu
(İHK X400)



Resim-4.17.Grade 2 Adenokarsinomda (+) Telomeraz ekspresyonu
(İHK X200)



Resim-4.18.Grade 3 Adenokarsinomda (+) Telomeraz ekspresyonu
(İHK X400)



Resim-4.14.Grade 3 Adenokarsinomda (+) Telomeraz ekspresyonu
(İHK X100)

TARTIŞMA

Mide tümörleri içinde adenokarsinomlar en önemlileri ve en sık görülenleridir (%90-95). Daha sonra ise sırasıyla lenfomalar (%4), karsinoidler (%3) ve stromal tümörler (%2) görülür. Mide adenokarsinomu dünyada en sık görülen tümörlerden biridir. Amerika Birleşik Devletlerinde tüm kanser ölümlerinin %3'ünden sorumludur ve ölüme en sık neden olan kanserler arasındadır. 5 yıllık yaşam oranı %10'dan daha düşüktür (2,3,14). İnsidansı hem değişik ülkelerde hem de ülke içindeki değişik bölgelerde farklılık gösterir (1-3,14). Japonya, Şili, İtalya, Çin, Portekiz ve Rusya'da insidansı yüksektir. Yüksek riskli bölgelerde yaşayanlar düşük riskli bölgelere göç ettikleri zaman özellikle ilk nesilde yüksek riskin sürdüğü, sonraki nesillerde riskin azaldığı tespit edilmiştir (1,2). Mide adenokarsinomu insidansı ve mortalitesi yaş ile artış gösterir. Genç yaşta erkek/kadın oranı 1/1 iken ileri yaşlarda oran 2/1'e çıkar. Görülme yaşı ise genellikle 6. ve 7. dekadlardır (1-3,14,56).

Çalışmada mide adenokarsinomu tanısı alan 59 olgunun 21'i kadın, 38'i ise erkek idi. Bu bulgu genel olarak literatürde belirtilen erkek/kadın oranı ile uyumlu idi. En genç hasta 41, en yaşlı hasta 80 yaşında olup ortalama yaş 64.2 idi. Bu bulgu da literatürde bildirilen ortalama yaş (6-7 dekat) ile uyumlu idi.

Mide adenokarsinomunun etyolojisi çevresel etkenler ve konağa ait faktörler olmak üzere 2 grupta incelenir. Çevresel etkenler arasında diyet, sigara ve düşük sosyoekonomik durum gibi nedenler rol oynarken konağa ait faktörler arasında *H.pylori* ve EBV enfeksiyonlarının rolü olduğu bildirilmektedir. Bunların dışında genetik yatkınlığın da önemi vurgulanmaktadır (1-3,14). Ancak tüm bu faktörler arasında *H.pylori* enfeksiyonuna bağlı KG mide adenokarsinomunun en sık risk faktörlerinden biridir (3,14,56). DSÖ'nün 1994 yılındaki değerlendirmesinde, *H.pylori* mide kanseri için I. derece karsinojen kabul edilmiştir (12). *H.pylori*'nin, midede mukozanın kronik aktif inflamasyonundan adenokarsinoma ve lenfomaya kadar uzanan, geniş bir spektruma sahip pek çok lezyondan sorumlu olduğu bilinmektedir (70). *H.pylori*'nin gerek organizmanın varlığından kaynaklanan direkt etkileri, gerekse neden olduğu inflamatuvar olay yoluyla indirekt etkileri sonucunda gastrik lezyonların oluşumuna zemin hazırladığı düşünülmektedir (8,9). *H.pylori*'nin

cagA, vacA, iceA ve Lewis antijeni gibi virulans faktörlerini taşıyan türlerinin, inflamasyon şiddetini artırarak, daha ciddi hücre hasarına neden olduğu da bilinmektedir (1,8,9,19,34,35,48,86). *H.pylori* daha çok intestinal tip mide kansinoma neden olmaktadır. Çünkü intestinal tip mide kansinomunun atrofik gastrit ve İM gibi prekanseröz lezyonları vardır. Correa'nın hipotezinde de bu gösterilmiştir. Bu hipotezde *H.pylori* enfeksiyonu sırasıyla KG'e, atrofik gastrite, İM'ye, displaziye ilerlemekte ve sonuçta da mide kansinomu gelişmektedir şeklinde açıklanmıştır. Ancak *H.pylori*'nin kansinogeneze nasıl bir rol oynadığı tam olarak belirlenememiştir (12,87-89). *H.pylori*'nin gösterilen en önemli etkilerinden birisi de mide epitel hücrelerinin döngüsünü değiştirmesidir ve bu değişim sonucunda mide kansinomu riskinin arttığı kabul edilmektedir. Hücre döngüsündeki değişiklik, artmış apoptosis ve proliferasyon şeklindedir. *H.pylori*'nin hücre döngüsüne etkisi birkaç şekilde açıklanmaktadır. Bunlardan ilki *H.pylori*'nin neden olduğu kronik inflamasyon sonucunda ortamda artan serbest oksijen radikallerinin meydana getirdiği DNA hasarı ve sonuçta hücre ölümü olmasıdır. İkinci açıklamaya göre *H.pylori*'nin hücrelerle direkt kontakt kurması sonucu hücre ölümünün meydana gelmesidir. Üçüncü görüşe göre ise *H.pylori*'nin toksinleri aracılığı ile doku hasarı oluşmakta ve bu da hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır. Buradaki ölümlerin tamamına yakını apoptosisle olmaktadır. Sonuçta mide epitelinde hiperproliferatif bir durum oluşmaktadır. Hiperproliferasyonun malignite gelişimine en önemli katkılarından biri; artan proliferasyon ile DNA onarım süresinin kısalmasıdır. *H.pylori* ile ilgili üzerinde durulan noktalardan biri de *H.pylori*'nin neden olduğu kronik enflamasyon sonucu ortamda artan serbest oksijen radikallerinin DNA hasarına neden olarak kansinogeneze katkıda bulunmasıdır (12,90).

Gastritler özellikle kronik formlarında görülen İM, atrofi ve displazi gibi preneoplastik mukozal değişikliklerin ve kansinojenik bir ajan olduğu kesin olarak kabul edilen *H.pylori*'nin varlığı nedeniyle mide adenokarsinomunun patogenezinde önemli bir risk faktörü oluştururlar (1,8,9,10,13,27,31,53,70,71). Çeşitli çalışmalarda tümörlere eşlik eden *H.pylori* sıklığı %80-90 oranında bildirilmektedir (13,88,91).

Çalışmada 59 adenokarsinom olgusunun hepsinde eşlik eden KG izlendi. Ayrıca adenokarsinom tanısı alan 59 olgunun 47'sinde (%79) *H.pylori* enfeksiyonu

mevcut olup, 12'sinde (%20) izlenmedi. Bu oran çeşitli çalışmalarda bildirilen oran ile uyumludur (13,88,91).

Mide adenokarsinomu patogeneğinde çeşitli prekanseröz değişiklikler tanımlanmıştır. Bunlar KAG, İM ve displazidir. Gastrektomi materyallerinde adenokarsinom çevresinde KG ile bu prekanseröz değişikliklerden biri, birkaçı veya hepsi bulunabilmektedir.

İM kronik inflamasyona ve hasara cevap olarak mide epitelinin yerini kolon veya ince barsak epitelinin almasıdır. Genellikle prekanseröz bir değişiklik olarak kabul edilmesi ile birlikte parakanseröz bir değişiklik olarak da düşünülmektedir. Mide adenokarsinomu patogeneğinde önemli rolü vardır. Distal mide adenokarsinomlarına kardiyak adenokarsinomlarından daha fazla İM eşlik etmektedir (92). Yapılan bir çalışmada kardiyada yerleşen adenokarsinoma %44.9 oranında İM eşlik ederken distal mide adenokarsinomlarına %80.64 oranında eşlik etmektedir(92). Çalışmada 59 olgunun 43'ünde İM izlendi. Bu sıklık literatürde bildirilen sıklık ile uyumlu idi. Ayrıca *H.pylori* infeksiyonu olan olgularda İM daha sık oranda görülmektedir (90). Çalışmada İM izlenen 43 olgunun 37'sinde *H.pylori* infeksiyonu izlenmekte idi.

Atrofi midenin değişik bölümlerinde normalde olması gereken bezlerin kaybı ve bunların yerini başka doku ve bezlerin almasıdır. Bunlar, ekstrasellüler matriks, fibroblast, kollajen, psödopilorik ya da intestinal bezlerdir. Atrofik gastritin iki önemli nedeni otoimmünite ve *H.pylori* gastritidir. *H.pylori* gastritinde kronik ve şiddetli hasar ve inflamasyon sonucunda atrofi oluşur. Atrofik gastrit İM alanlarıyla sıklıkla birlikte ve mide kanseri yönünden artmış risk taşır. Atrofik gastrit mide kanseri riskini yaklaşık olarak 10 kat artırır (93). Çalışmada 59 mide adenokarsinom olgusunun 51'inde tümör çevresi değişiklik olarak atrofi izlendi. Bu 51 olgunun 43'ün de de *H.pylori* infeksiyonu mevcuttu.

Displazi noninvaziv neoplastik değişimdir (59,62). Pratikte mide mukozasının atipik ve malignleşme potansiyeli taşıyan değişikliği olarak değerlendirilebilir ve midenin karsinom gelişimi ile en yakın bağlantılı olan lezyonudur. Düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere iki tipi vardır. DDD daha çok gerilemekte veya sebat etmekte iken YDD karsinoma ilerlemektedir (93). Genel popülasyonda midede displazinin sıklığı tam olarak belirlenememiştir. Bu lezyonun prevalansı coğrafi

olarak farklılıklar gösterir. Batılı toplumlarda %0.5 ile %3 arasında değişen bu oran yüksek riskli toplumlarda %10-20'ye ulaşmaktadır (63). Genelde YDD'si bulunan hastalar DDD'si olanlara göre daha yaşlıdır. Ancak mide kanserli ve YDD'li hastalarda belirgin bir yaş farkı yoktur (63). Lezyon topografik lokalizasyon olarak en sık antrumda küçük kurvaturda görülür, endoskopik olarak ise özellik göstermeyen mukozada, yangılı düzensiz mukozada, ülser alanında ya da poliplerde izlenebilir. Ancak en sık adenomlar ile birlikte görülür (62,63).

Displazi daha çok uzun süren kronik irritasyona uğramış mukozada gelişir (63). Midenin proliferatif aktivitesi en yüksek olan bölgesi glandüler boyun bölgesidir. Bu bölgedeki kök hücrelerin bölünmesi ile oluşan hücreler mide yüzeyine doğru ilerledikçe maturasyon kazanır. Kronik mukozal irritasyon yüzeydeki hücrelerde hasara neden oldukça bu bölgedeki mitotik aktivite artar glandüler boyun bölgesi genişleyerek yüzeye doğru yer değiştirir, sonuç olarak yüzeydeki hücrelerin matürasyonu azalır. Özetle kronik mukozal hasarlanma zemininden gelişen displazilerin glandüler boyun bölgesinden başlamaları ve irritasyonun şiddeti arttıkça yüzeyi tutmaları beklenir (63).

Displazinin karsinoma eşlik etme oranı ise yapılan çeşitli çalışmalara göre %5-80 arasında değişmektedir (93). Çalışmada kanser çevresi değişiklik olarak 19 (%32.2) olguda DDD, 21 (%35.6) olguda ise YDD izlendi.

Mide adenokarsinomunun patogenezinde hücrelerdeki çeşitli genetik bozulmalar rol almaktadır. Bu genler arasında en sık görülenler ve üzerinde çalışılanlar tümör supresör genlerden p53, APC, DCC, protoonkogenlerden K-sam amplifikasyonu, Tirozin kinaz reseptör genlerindeki çeşitli bozulmalar, K-ras mutasyonu, c-erb-B2 amplifikasyonu, metastaz kapasitesi ile ilgili genlerden Kaderin Katenin, CD44 ile ayrıca Siklin D1 ve siklin E amplifikasyonları rol oynamaktadır (14,94). Son zamanlarda ise bir tümör supresör gen olan Rb ekspresyonu ve hücrelerin ölümsüzlüğünden sorumlu Telomeraz aktivasyonu ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır (15-20, 31-40,95).

RB ilk tanımlanan tümör supresör genidir (84). RB geni 13q14 bölgesinde bulunmaktadır. Normalde RB geninin kodladığı Rb proteinleri (pRb), fosforlanarak hücre içi E2F proteini (pE2F) gibi transkripsiyonel faktörlerin artmasına neden olur. pE2F ile Rb proteini bağlanarak hücrenin G1kontrol noktasında siklusu durdurur. RB

geninde kayıp veya mutasyon olması durumunda, ya pRb fonksiyon görmeyecek veya pRb nin uygunsuz fosforlanması olacaktır. Bu durumda pRb ile pE2F birbirine bağlanamayacağından, hücrenin S fazına geçmesi için gerekli E2F proteinleri gibi transkripsiyonel faktörlerin artmasına neden olur (83,96,97). İnsan hücresinde RB geni inhibe olduğunda hücrenin bölünmesi sağlanmakta ve hücrede malign değişim oluşmaktadır (98). Rb fonksiyon kaybı olduğunda hücrenin proliferatif kontrolü de kaybolur çünkü Rb normalde hücre büyümesini ve tümörogenezi suprese eder. Bu nedenle Rb proteininin fonksiyonlarını kontrol eden faktörlerin tesbit edilmesi hücre siklus kontrolünün ve onkogenesinin anlaşılabilmesine olanak sağlayacaktır (99). Literatürde çeşitli insan tümörlerinde RB geni ile ilgili yapılmış pek çok çalışma vardır. Yapılan çalışmalarda RB gen disregülasyonu, çeşitli sarkomlar, hepatom, lösemi, özefagus, meme, mesane, prostat ve akciğer kanserleri gibi pek çok insan kanserlerinde gösterilmiştir (21,100-103).

Naoki Hashimoto ve arkadaşları özefagus yassı hücreli karsinomlarında p53 ve Rb ekspresyonlarını araştırmışlardır. Çalışmaya alınan 73 hastanın 71'inde Rb protein ekspresyonu tesbit edilmiştir. Ancak tümörün invazyon derinliği ile Rb protein ekspresyonunun ters orantılı olduğu izlenmiştir (21). Tiroidin foliküler lezyonlarında Rb ekspresyonunu araştıran bir çalışmada foliküler karsinomların tamamında Rb ekspresyonu tesbit edilirken nodüler hiperplazilerin ise %47.1'inde tesbit edilmiştir (101). Yine küçük hücreli akciğer karsinomlarının hemen hemen hepsinde Rb protein kaybı izlenirken küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının ise sadece %10-30'unda saptanmıştır (102). Literatürde osteosarkomlar ile ilgili çalışmalarda Rb geninde oluşan alterasyonların kötü prognoz ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Tokatlı F ve ark'nın yaptıkları çalışmada yüksek gradeli osteosarkomların yaklaşık %40'ında Rb geninde değişim olduğu tesbit edilirken düşük dereceli osteosarkomlarda ise hiç tesbit edilmemiştir (103). Meme karsinomlarında yapılan bir çalışmada ise Rb protein ekspresyonunun memenin proliferatif aktivitesi, tümör büyüklüğü, nükleer ve histolojik grade ile korele olduğu belirtilmiştir (100). Ayrıca Rb1 geninin inaktivasyonu astrositom progresyonunda rol oynayan patogenetik mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (97).

Mide kanserlerinde ise RB gen değişiklikleri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Çeşitli çalışmalarda mide tümörlerinde Rb ekspresyonunda azalma tesbit edilirken

diğer bazı çalışmalarda ise tümörlerde Rb ekspresyonunda artış tesbit edilmiştir (15-20). Nan-Hua Chou ve ark. yaptıkları çalışmada toplam 91 mide adenokarsinomunda değişmiş Rb protein ekspresyonunu araştırmışlar ve 59 olguda değişmiş Rb protein ekspresyonunu tesbit etmişlerdir (20). Song HS ve arkadaşları adenokarsinom tanısı almış 736 mide rezeksiyon materyalinde p53 ve Rb Protein ekspresyonunu araştırmışlardır. Tümörlerin %40.1'inde p53'ü %25'den fazla %43.7'sinde de Rb protein ekspresyonunu (++) olarak tesbit etmişlerdir (18).

Mide adenokarsinomlarında Rb ekspresyonunu tümörün difüz ve intestinal tip olmasına göre değerlendiren fazla çalışma bulunamadı. Mattar R ve ark. 22 mide kanseri olgusunda PCR ile Rb, ACC, DCC ve p53 gen ekspresyonlarını çalışmışlardır. Rb protein kaybını yalnızca intestinal tip mide karsinomlarında (%23) saptarken p53 ekspresyonunu hem intestinal hem de difüz tip mide karsinomlarında tesbit etmişlerdir (22). Bir başka çalışmada ise difüz ve intestinal tip mide karsinomları arasında Rb ekspresyonu bakımından bir fark olmadığı belirtilmiştir (20).

Çalışmada Rb ekspresyonu hem intestinal hem de difüz tip adenokarsinomlarda tesbit edildi. Bu bulgu Mattar R ve ark'na zıt olarak Rb geninde oluşan bir mutasyonun hem intestinal hem de difüz tip mide adenokarsinomunun patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca Rb ile pozitif boyanma oranı açısından intestinal ve difüz tipler arasında anlamlı bir fark bulunamaz iken pozitif boyanan olgular kendi içinde değerlendirildiğinde difüz tipte (++) boyanma oranının anlamlı derecede daha yüksek izlenmesi, daha agresiv davrandığı bilinen difüz tip adenokarsinomlarda Rb ile daha yüksek boyanma skoru elde edilmesi tek başına bir faktör olmasa bile tümörün agresiv davranışında rolü olabileceğini akla getirmektedir.

Rb protein ekspresyonunun değişik karsinomlardaki prognostik değeri üzerine çalışmalar yapılmıştır. Örneğin mesane karsinomu ve küçük hücreli akciğer karsinomunda önemli bir prognostik belirleyici olduğu bulunmuştur. Düşük Rb protein ekspresyonu önemli derecede kötü prognoz ile birlikte. Kolorektal karsinomlarda ise Rb protein ekspresyonunun prognozla ilişkisi tesbit edilmemiştir (20). Ayrıca yüksek dereceli osteosarkomlarda Rb ekspresyonu tesbit edilirken düşük dereceli osteosarkomlarda tesbit edilmemiştir (103). Naoki Hashimoto ve arkadaşları

yaptıkları çalışmada özefagus yassı hücreli karsinomunda Rb gen ekspresyonunu ve prognoz ile ilişkisini incelemişlerdir. Lenf nodu metastazı olan ve ilerlemiş olgularda Rb gen ekspresyonunu daha az bulmuş ve Rb gen ekspresyonu arttıkça prognozun daha iyi olacağını bildirmişlerdir (21).

Mide tümörlerinde Rb boyanma paterni ile tümör gradei arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar sınırlıdır. Nan-Hua Chou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Rb protein ekspresyonu ile tümör gradei arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır (20). Çalışmada Rb ekspresyonu ile tümörlerin grade'leri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Rb ekspresyonunu tümör grade'i dışında tümörün invazyon derinliği, damar invazyonu, perinöral invazyon, lenf bezi metastazı gibi prognostik parametreler ile karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Nan -Hua Chou ve ark. 91 mide kanseri olgusunda değişmiş Rb protein ekspresyonunu immünohistokimyasal olarak araştırmışlar ve Rb protein ekspresyonunu tümörün invazyon derinliği ile ters orantılı bulmuşlardır. Yani tümörün invazyon derinliği arttıkça Rb protein ekspresyon oranı azalmaktadır. Yaş, cinsiyet tümörün yerleşim yeri, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ile ise korelasyon kurulamamıştır. Sonuç olarak da Rb protein ekspresyonunun invazyon derecesi ile korele olduğunu ancak bağımsız bir prognostik faktör olmadığını belirtmişlerdir. Bu bulgular ile değişmiş Rb protein ekspresyonunun midede karsinogenezin ilk aşamalarında etkili olduğu ve tümör ilerledikçe de ekspresyonun azaldığı sonucuna varmışlardır (20).

Feakins RM. ve ark. yaptıkları çalışmada adenokarsinom tanısı almış 67 gastrektomi materyalinde ve bu hastalara ait 40 metastatik lenf nodunda Rb protein ekspresyonunu araştırmışlardır ve tümörlerin %33'ünde Rb protein kaybı olduğunu tesbit etmişlerdir. Rb protein kaybını metastatik lenf nodlarında primer tümöre göre daha yüksek olarak (Rb ekspresyonu metastazda daha düşük) tesbit etmişlerdir. Yine Rb protein ekspresyonu ne kadar düşük ise prognozun o kadar kötü olduğunu ve yaşam süresinin de o kadar kısa olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak da mide kanseri gelişiminde Rb genindeki bir mutasyonun çok önemli rolü olduğunu ve bunun kötü prognoz ile birlikte olduğunu vurgulamışlardır (17).

Song HS ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Rb ekspresyonu ile tümörün invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı arasında ilişki kuramamışlardır. Sonuç

olarak da tümörün evresi, boyutu, hastanın yaşı ve Rb protein ekspresyonlarını birbirlerinden bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirmişlerdir (18). Gulmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Rb ekspresyonu ile tümörün evresi ve diğer klinik parametreler arasında ilişki kurulamamıştır (19).

Çalışmada Rb ekspresyonu ile perinöral invazyon, seroza invazyonu, damar invazyonu, lenf bezi metastazi gibi diğer prognostik parametreler arasında korelasyon kurulamadı. Bu bulgu Gulmann ve arkadaşları, Roger M. ve arkadaşları, Song HS ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur. Bu sonuçlar Rb genindeki bir bozulmanın karsinogenezin erken evrelerinde rol aldığını ancak prognoz üzerinde fazla rolü olmadığını düşündürmektedir.

Literatürde mide adenokarsinomlarında adenokarsinom alanı ile adenokarsinom çevresinde izlenen çeşitli lezyonlar arasında Rb ekspresyonu arasındaki farklılığı araştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir. Bazı çalışmalarda normal mide mukozasında en yüksek oranda Rb ekspresyonu tesbit edilirken diğer bazı çalışmalarda ise normal mukozada en az tümörde ise en yüksek oranda Rb ekspresyonu tesbit edilmiştir (15-17,19).

Gulmann ve ark'nın yaptığı çalışmada mide adenokarsinomlarını içeren rezeksiyon materyallerinde tümör ve tümör olmayan dokularda, normal mide mukozası ve İM içeren biyopsi materyallerinde, p16 ve Rb protein ekspresyonunu incelemişlerdir. Antrumda normal mide mukozası-İM- tümör içermeyen rezeksiyon materyali-tümör dokusuna gittikçe p16 ekspresyonu artarken Rb ekspresyonu azalmaktadır. Proksimal tümörlerde ise p16'nın farklı dokular arasında herhangi bir fark göstermemesine rağmen Rb protein ekspresyonunun en yüksek normal dokuda olduğu en düşük ise tümörde saptandığı belirtilmektedir. Ancak bu fark belirgin değildir (19). Bir başka çalışmada ise mide karsinomu, DDD ve YDD, Tip I-II İM, Tip III İM ve KG olgularını içeren toplam 272 olguda Rb, P53, hTERT mRNA, c-myc ve bcl-2 ekspresyonları incelenmiş ve KG'den karsinoma giden süreçte bu genlerdeki bozulmanın rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada karsinom olgularında İM, displazi ve KG olgularına göre tüm genlerin daha yüksek oranda eksprese edildiği saptanmıştır (16).

CHENG Tie- Hua ve ark. yaptıkları çalışmada mide tümörü ve prekürsör lezyonlarından displastik mukoza ve İM içeren mukozada Rb, P16 ve siklin D1

ekspresyonlarını ve bunların klinik parametreler ile ilişkisini araştırmışlardır. p16 ve Rb protein ekspresyonunu normal mukozada en fazla ve metaplazi-displazi ve kansere gittikçe azalmış olarak tesbit etmişlerdir (15). Feakins RM ve ark yaptıkları çalışmada 67 mide karsinomu olan olguda ve bu olgulara ait 40 metastatik lenf nodunda Rb protein, p16 ve siklin D1 ekspresyonlarını immünohistokimyasal olarak araştırmışlardır. Kanserlerde siklinD1 overekspresyonunu, pRb ve p16 da ise kayıp olduğunu tesbit etmişlerdir (17).

Çalışmada en yüksek boyanma oranı tümörde daha sonra ise sırasıyla YDD, DDD, İM, atrofi ve en düşük oranda da KG'de izlendi. Bu bulgular Song HS ve arkadaşları (18), Jing Lan ve arkadaşlarının(16) sonuçları ile uyumludur. Gulmann ve arkadaşlarının (19), CHENG Tie- Hua ve arkadaşlarının(15), Roger M. ve arkadaşlarının(17) sonuçları ile çelişkilidir. Rb ekspresyon oranının en yüksek tümörde daha sonra ise sırasıyla YDD, DDD, İM, atrofi ve en düşük oranda da KG'de izlenmesi midede adenokarsinom patogenezinde Rb genindeki mutasyonun KG'den başlayarak adenokarsinoma ilerleyen süreçte önemli rolü olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde mide adenokarsinomlarında Rb ekspresyonu ile *H.pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulundu. Jing Lan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada *H.pylori* ile enfekte olan hastalarda gerek prekanseröz lezyonlarda gerekse adenokarsinom olgularında daha yüksek oranda Rb ekspresyonu tesbit etmişlerdir (16).

Çalışmada Rb boyanma özelliği ile *H.pylori* enfeksiyonu arasında pozitif hafif dereceli korelasyon bulunmasına rağmen bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni vaka sayısının az olması olabilir veya tümörlerde Rb ekspresyonu *H.pylori* enfeksiyonundan bağımsız bir şekilde karsinogeneze neden olmaktadır.

Telomerler kromozomun her iki ucunda yerleşen uzun ve tekrarlayıcı nitelikteki TTAGGG alt birimlerinden oluşurlar. Telomeraz enzimi revers transkriptaz olarak görev yapan bir ribonükleoproteinden oluşan bir enzimdir ve telomerin uzunluğunu ayarlayan en önemli pozitif düzenleyicidir. Normal somatik hücrelerde Telomeraz aktivitesi hemen hemen hiç yokken çeşitli kanserlerde ise yaklaşık %90 oranında yüksek Telomeraz aktivitesi saptanmıştır (29,86). Son

zamanlarda yapılan çalışmalarda Telomeraz aktivasyonunun çoğu insan tümörlerinin gelişiminde çok önemli ve mecburi bir adım olduğu gösterilmiştir (30,86). Normalde telomerler bir tür tümör baskılayıcı mekanizma gibi davranarak hücrenin bölünme kapasitesini sınırlandırır. Hücre bölünmesinin birbiri ardısına olmasıyla birlikte telomer de kısalmaya başlar ve kritik bir uzunluğa düştüğünde hücre apoptozise gider. Tümör hücrelerinde ise telomerler giderek daha da kısalır ve Telomeraz aktivasyonu hızlanır. Böylece telomerler sabit bir uzunlukta kalırlar. Telomerler stabilize olduğunda da tümör hücresi ölümsüzleşir ve sınırsız bir şekilde çoğalırlar (29,86).

Literatürde çeşitli tümörlerde Telomeraz aktivitesi ile ilgili yapılmış pek çok çalışma vardır. Nowak J ve ark. çalışmalarında özellikle mide ve kolonda Telomeraz aktivitesini göstermişler ve tümörlerin hemen hemen hepsinde Telomeraz aktivasyonunun olduğunu ve iyi bir tümör belirleyici olduğunu belirtmişlerdir (45). Beyin tümörlerinde yapılan bir çalışmada yaklaşık %63 oranında Telomeraz reaktivasyonu tesbit edilmiştir (104). Medulloblastomlar ile ilgili bir çalışmada ise Telomeraz aktivasyonunun kötü klinik davranış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(105). Yine Elkak A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme tümörlerinde Telomeraz aktivasyonu tesbit edilmiş ve bunun kötü klinik davranış ile birlikte olduğu belirtilmiştir(106). Brittney-Shea Herbert ve ark. yaptıkları çalışmada meme tümörlerinde %90 oranında Telomeraz aktivitesi saptamışlar ve meme kanserlerinin tedavisinde antiTelomeraz tedavisinin kullanılabileceğini savunmuşlardır (107). Bir başka çalışmada ise mesane kanseri olan hastalarda idrarda ve mesane yıkama sıvısındaki hücrelerde Telomeraz aktivitesinin gösterilmesinin kanser tanısında ve prognozu belirlemede kullanılabileceği belirtilmiştir (108). Ayrıca hepatoselüler karsinom (30,109), beyin (34,105,109), meme (34,106,107,110,111), over (112), mesane (108), böbrek, akciğer, pankreas, hematolojik maligniteler (34), özefagus (109,113,114), yumuşak doku sarkomları (115), osteosarkom (116), Mezotelyoma (117), prostat (118) gibi pek çok organ tümörlerinde Telomeraz aktivitesi saptanmıştır.

Ayrıca mide tümörlerinde Telomeraz aktivitesini araştıran çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların hepsinde kanserde yüksek oranda Telomeraz aktivitesi saptanmıştır (16,31-37,39-43,85,86,95,119).

Literatürde mide tümörünün Lauren histolojik tipi ile Telomeraz boyanmasını karşılaştıran az sayıda çalışma bulundu. Kaori Suzuki ve ark'nın yaptığı çalışmada difüz ve intestinal tip tümörler arasında hTERT ekspresyonu yönünden bir fark olmadığı görülmüştür(31). Bir başka çalışmada da Telomeraz aktivitesinin tümörün histolojik tiplerine göre herhangi bir fark göstermediği gösterilmiştir (37). Çalışmada intestinal ve difüz tip mide adenokarsinomları arasında pozitif boyanma oranı açısından fark bulunamaz iken pozitif boyanan olguların boyanma şiddetleri arasında önemli fark bulundu. İntestinal tip adenokarsinoma göre difüz tip adenokarsinoma anlamlı derecede yüksek (++) boyanma olduğu tesbit edildi. Difüz tip mide adenokarsinomlarında daha yüksek oranda (++) boyanma görülmesi daha agresiv davranan difüz tip karsinomlarda Telomeraz aktivasyonunun rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Mide adenokarsinomlarında Telomeraz aktivasyonu ile tümör gradei arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda Telomeraz aktivasyonu ile tümör gradei arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Wei Wang ve ark. yaptıkları çalışmada mide adenokarsinomunun gradeinin arttıkça hem hTERT mRNA hem de hTERT protein ekspresyonunun arttığını tesbit etmişlerdir (32). Ayrıca benzer diğer çalışmalarda da tümör grade'i arttıkça Telomeraz aktivitesinin de arttığı tesbit edilmiştir ve Telomeraz aktivasyonunun karsinogenezin erken evrelerinde rol aldığı ayrıca daha sonraki evrelerde de tümörün malign potansiyelini belirleyen bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (38,120). Bu düşünceye zıt olarak ise yapılan bazı çalışmalarda Telomeraz aktivasyonunun tümör gradeine göre farklılık göstermediği tesbit edilmiştir. Kaori Suzuki ve ark. yaptıkları çalışmada prekanseröz lezyonlara göre adenokarsinomda önemli derecede yüksek hTERT ekspresyonu tesbit ederken farklı gradelerdeki adenokarsinom olguları arasında hTERT ekspresyonu açısından bir fark tesbit etmemişlerdir (31). Yine benzer şekilde yapılan diğer bazı çalışmalarda da tümör gradei ile Telomeraz aktivitesi arasında herhangi bir korelasyon kurulamamıştır. Bu bulgular ile Telomeraz aktivasyonunun midede karsinogenezin erken evrelerinde rol aldığı fakat daha sonra tümörün ilerlemesi, agresiv davranışı gibi özelliklerinin gelişmesinde ise rolünün olmadığı savunulmuştur (34,36,40,43,95,121).

Çalışmada Telomeraz aktivasyonu ile grade arasında herhangi bir korelasyon kurulamadı. Bu bulgu ile Kaori Suzuki ve arkadaşlarının ve benzer sonuçları elde eden diğer çalışmacıların iddia ettikleri gibi Telomeraz aktivitesinin daha çok karsinogenezin erken evrelerinde etkili olduğu düşünülmüştür.

Yapılan çeşitli çalışmalarda mide tümörlerinde Telomeraz boyanma skoru ile seroza invazyonu, damar invazyonu, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı gibi çeşitli klinikopatolojik parametreler arasında korelasyon kurulmaya çalışılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (31,32,34-37,40,43,95,120-122).

Wei Wang ve ark. ile benzer sonuçlara ulaşan bazı çalışmacılar Telomeraz aktivitesi ile tümöre ait lenf nodu metastazı, klinik evre ve invazyon derinliği gibi prognostik faktörleri arasında pozitif korelasyon tesbit etmişlerdir ve Telomeraz aktivitesinin tümörün agresifliğini belirleyen bir faktör olduğunu iddia etmişlerdir (32,120,122). Okusa Y ve arkadaşları da Telomeraz aktivitesi ile tümörün çeşitli prognostik faktörleri arasında korelasyon olduğunu tesbit etmiş ve özellikle preoperatif olarak Telomeraz aktivitesinin saptanmasının tümörün evresinin ve invaziv karakterinin saptanmasında yol gösterici olacağını belirtmişlerdir (123). Kaori Suzuki ve ark., Shunsuke Katayama ve ark. ve daha birçok araştırmacı ise çalışmalarında Telomeraz aktivitesi ile yaş, cinsiyet, invazyon derinliği, damar invazyonu ve diğer klinikopatolojik parametreler arasında herhangi bir korelasyon kuramamışlar ve tıpkı tümörün gradei ile olan ilişkiye benzer bir şekilde Telomeraz aktivitesinin karsinogenezin erken aşamalarında etkili olduğu ancak daha sonraki aşamalarında ise bir rolünün olmadığı belirtilmiştir (31,34-37,40,43,95,121)

Çalışmada Telomeraz boyanma skoru ile perinöral invazyon, seroza invazyonu, damar invazyonu, lenf bezi metastazı gibi diğer prognostik parametreler arasında korelasyon kurulamadı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu bulgu ile Telomeraz aktivasyonunun tümörün erken dönemlerinde rolü olduğu ancak prognostik faktörler ile ilişkisinin olmadığı düşünülmüştür.

Mide adenokarsinomlarında tümör ile KG ve çeşitli prekanseröz lezyonlar arasında Telomeraz aktivasyonundaki farklılıkları araştıran çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tüm çalışmalarda KG'den kansere gittikçe Telomeraz aktivasyonunda artış tesbit edilmiş ve bu nedenle Telomeraz aktivasyonunun tümör

gelişiminin erken evrelerinde rol aldığı ortak bir şekilde belirtilmiştir (31,34-37,40,43,95,121) .

Gao F. ve ark. 42 mide kanseri olgusunda kanser alanları ile kanser çevresi dokuda Telomeraz aktivitesini PCR metodu ile araştırmışlardır. Kırkiki olgudan; kanser alanlarında 37 olguda Telomeraz aktivitesini saptarken kanser çevresi dokuda 2 olguda Telomeraz aktivitesi saptamışlardır. Bu sonuçlar ile Telomeraz aktivitesinin mide kanseri tanısında güvenilir bir belirleyici olarak kullanılabileceğini iddia etmişlerdir (33). Yapılan bir başka çalışmada ise 53 mide kanseri ve kanser olmayan dokuda Telomeraz aktivitesi ölçülmüş ve kanser dokularında kanser olmayan dokulara göre anlamlı düzeyde yüksek Telomeraz aktivitesi saptanmıştır (35). G. Gümüş-Akay ve ark. 43 mide tümörü ve tümör çevresi dokuda TRAP metodu ile Telomeraz aktivitesini ölçmüşler ve tümörde tümör çevresi normal mide mukozasına göre anlamlı derecede yüksek Telomeraz aktivitesi tesbit etmişlerdir (40). Buna benzer bir çalışmada da 35 mide kanseri ve kanser çevresi normal dokuda hTERT mRNA ekspresyonu incelenmiş ve kanserde çevredeki kanser olmayan dokuya göre anlamlı derecede yüksek oranda hTERT mRNA ekspresyonu tesbit edilmiştir (38). Bir başka çalışmada ise Kuniyasu H ve arkadaşları 26 mide tümörü ve tümör çevresindeki nontümöral mukozada hTERT mRNA ekspresyonu yanısıra Telomeraz aktivitesini de araştırmışlardır. Tümörde yüksek oranda hTERT mRNA ekspresyonu ve benzer oranda da Telomeraz aktivitesi tesbit etmişlerdir. Nontümöral mukozada da tümörden daha düşük olmakla birlikte özellikle İM alanlarında hTERT mRNA ekspresyonu tesbit etmişlerdir (39).

Kaori Suzuki ve ark. yaptıkları çalışmada mide kanseri, KG, İM, displazi olgularında PCR yöntemi ile hTERT mRNA ölçümü yapmışlar, sonuçta kanser olgularının % 89'unda, KG'lerin %23'ünde, İM içeren KG'lerin %47'sinde hTERT mRNA ekspresyonunu tesbit etmişlerdir (31). Kırk bir mide kanseri,15 displazi, 23 İM, 10 normal mide mukozasını içeren bir başka çalışmada da p53, hTERT mRNA ve hTERT protein ekspresyonu incelenmiştir. Hem p53, hem hTERT mRNA, hem de hTERT protein ekspresyonu normal mukozadan kansere gittikçe yükselen oranlarda tesbit edilmiş ve sonuç olarak da hTERT ekspresyonunun mide karsinogenezisinin erken evrelerinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (32). Yapılan çeşitli çalışmalarda da mide kanseri, displazi, İM, KAG ve normal mide

mukozasında Telomeraz aktivitesi araştırılmıştır. Tüm çalışmalarda ortak olarak kanser olgularında prekanseröz olgulara göre anlamlı derecede yüksek Telomeraz aktivitesi saptanmıştır (36,37,42,43,95).

Jing Lan ve ark. mide karsinomu, KG, İM ve displazide Rb ekspresyonu ve Telomeraz aktivitesini araştırmışlardır. Hem Rb ekspresyonunu hem de Telomeraz aktivitesini KG'den tümöre gittikçe artan oranlarda tesbit etmişlerdir. Ayrıca her grubu kendi aralarında *H.pylori* pozitif ve negatif olarak ayırmışlardır. Tüm gruplarda *H.pylori* pozitif olanlarda negatif olanlardan daha yüksek oranlarda Rb ekspresyonu ve Telomeraz aktivitesi saptamışlar ve sonuç olarak *H.pylori* infeksiyonunun p53-Rb tümör supresör sisteminde bozukluğa ve Telomeraz reaktivasyonuna neden olarak mide karsinomu gelişiminde çok önemli bir rol oynadığını bildirmişlerdir (16).

Hidetoshi Tahara ve ark. yaptıkları çalışmada 20 mide kanseri, 20 kolorektal kanser, 10 kolorektal tübüler adenom, 13 İM ve 2 mide adenomu ve normal mide ve kolorektal mukozada Telomeraz aktivitesini TRAP metodu ile ölçmüşlerdir. Mide kanserinde %85, kolorektal kanserde %95, kolorektal tübüler adenomda %100, İM'de %23, mide adenomunda %50 oranında Telomeraz aktivitesi saptanırken normal mide ve kolorektal mukozada hiç Telomeraz aktivitesi saptanamamıştır. Bu sonuçlara göre Telomeraz aktivitesinin karsinogenezin erken evrelerinde olduğu ve kanser tanısında güvenilir bir belirleyici olduğu belirtilmiştir (41). Yapılan bir başka çalışmada ise mide ve kolon tümörlerinde ve bunların prekanseröz lezyonlarından olan adenom ve hiperplastik poliplerde Telomeraz aktivitesi TRAP metodu ile ölçülmüştür. Sonuçta hem midede hem kolonda poliplere oranla tümörlerde anlamlı derecede yüksek Telomeraz aktivitesi saptanmış ve Telomeraz aktivitesinin preoperatif kanser tanısında güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (34). Yine Rathi ve ark. yaptıkları çalışmada 85 mide kanseri, adenom ve normal veya rejeneratif mide mukozasında (ülser, hiperplastik polip) hTR ekspresyonunu araştırmışlardır. Kanserde en yüksek oranda ve difüz olarak hTR ekspresyonu tesbit ederken rejeneratif durumlarda ise en düşük oranda ve bazal tabakada sınırlı olarak tesbit etmişlerdir. Adenomlarda da hafif fakat daha difüz olarak tesbit edilmiştir (44). Buna benzer bir başka çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır. Mide karsinomu, normal mide mukozası, adenom ve ülser dokusunda

Telomeraz aktivitesi araştırılmış olup tümörde yüksek oranda (%86.2) adenomda ve ülserde ise daha az oranda Telomeraz aktivitesi saptanır iken normal mide mukozasında ise hiç saptanmamıştır (121).

Çalışmada literatürdeki pek çok çalışma ile uyumlu olarak en fazla tümör grubunda Telomeraz aktivasyonu tesbit edilirken tümörü sıklık sırasına göre YDD, DDD, atrofi, İM ve KG takip etmekte idi. Tümördeki Telomeraz aktivitesi YDD dışındaki prekanseröz lezyonlardan ve KG'den anlamlı derecede daha yüksek idi. Bu bulgular ile Telomeraz aktivasyonun midede karsinogenezin ilk aşamalarında etkili olduğu ve Telomeraz aktivasyonunun belirlenmesinin kanser tanısında H&E boyamaya yardımcı bir metod olarak kullanılabilceği düşünülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda KG'lerde hiç Telomeraz aktivitesi tesbit edilemez iken (36,37,41,95,121) bazı çalışmalarda ise tesbit edilmiştir (31,32,40,42). Çalışmada kanser çevresi değişiklik olarak KG'i olan 15 olguda Telomeraz aktivasyonu mevcuttu. Bu bulgu da mide adenokarsinomlarında Telomeraz aktivasyonunun karsinogenezin erken evrelerinde rol aldığını desteklemektedir.

Literatürde mide adenokarsinomlarında *H.pylori* pozitifliği ile Telomeraz aktivasyonunu karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Zhang GX ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada mide adenokarsinomunda, İM'li KAG'de ve KG'de *H.pylori* enfeksiyonu olan ve olmayan gruplarda Telomeraz aktivasyonu araştırılmıştır. Her grupta *H.pylori* enfeksiyonu mevcut olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek Telomeraz aktivitesi tesbit edilmiş ve *H.pylori* enfeksiyonunun Telomeraz aktivasyonuna yol açabileceği iddia edilmiştir (42). Kuniyasu H ve arkadaşları da yaptıkları çalışma sonucunda *H.pylori* enfeksiyonunun İM'de Telomeraz aktivasyonuna yol açabileceğini belirtmişlerdir (39). Benzer bir şekilde Jing Lan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da *H.pylori* enfeksiyonunun p53-Rb tümör supresör sisteminde bozukluğa ve Telomeraz reaktivasyonuna neden olarak mide karsinomu gelişiminde çok önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (16).

Çalışmada Telomeraz boyanma özelliği ile *H.pylori* pozitifliği arasında negatif orta derecede korelasyon bulunmasına rağmen bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni olarak çalışmaya dahil edilen tüm olguların adenokarsinom olgusu olması ve çoğunda da *H.pylori* enfeksiyonunun bulunması olabilir. Ayrıca çalışmadaki olgu sayısının az olması yanı sıra karsinogenezde

H.pylori'nin rolü ile Telomeraz aktivitesinin rolünün farklı aşamalardan geçmesi de düşünülebilir.

Literatürde hem Telomeraz aktivitesini hem de Rb ekspresyonunu birlikte değerlendiren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Jing Lan ve ark. yaptıkları çalışmada hem Rb ekspresyonunu hem de Telomeraz aktivasyonunu adenokarsinomlarda prekanseröz lezyonlara göre anlamlı derecede daha yüksek tesbit etmişler ve tümör gelişiminde önce p53-Rb tümör supresör sisteminde bozukluğun ve ardından da Telomeraz reaktivasyonunun oluştuğunu belirtmişlerdir (16). C. Gulmann ve ark. ise normal mide mukozasından tümöre gittikçe Telomeraz aktivitesinde artış saptarken Rb protein ekspresyonunda ise azalma tesbit etmişlerdir ve Telomeraz reaktivitesinin Rb protein inaktivasyonuna neden olabileceğini belirtmişlerdir (85).

Çalışmada Rb ekspresyonu KG, atrofi, İM, DDD, YDD ve adenokarsinomda gittikçe artan oranlarda tesbit edilmiş, telomeraz aktivasyonu ise KG, İM, atrofi, DDD, YDD ve adenokarsinom sırasıyla gittikçe artan oranlarda tesbit edilmiştir. Ayrıca tümör dokusunda Rb ekspresyonu ile telomeraz aktivasyonu arasında pozitif orta derecede korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu Jing Lan ve arkadaşlarının sonuçları ile benzer olduğu için çalışma sonucu, mide karsinogenezinde Rb genindeki değişiklik ile Telomeraz reaktivasyonunun birbirleriyle ilişkili bir şekilde etkili olduklarını düşündürmektedir.

Sonuç olarak Rb ekspresyonu ve Telomeraz aktivasyonunun KG'den İM, atrofi, DDD, YDD ve adenokarsinoma ilerleyen karsinogenez sürecinde önemli rollerinin olabileceği tesbit edildi. Hem Telomeraz aktivitesinin, hem de Rb ekspresyonunun karsinogenezin erken evrelerinden başlayarak adenokarsinom gelişiminde birbirleri ile etkileşim içerisinde rol aldıkları düşünüldü. Tümördeki Rb ekspresyonunun KG ve atrofiye göre anlamlı derecede yüksek olup tümörle YDD, DDD ve İM arasında fark olmaması tümör tanısında Rb ekspresyonu düzeyinin kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Ancak KG'deki düşük orandaki Rb ekspresyonu rejeneratif atipi ile displazi ayırımında yardımcı metod olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Telomeraz aktivasyonu KG ve tümör çevresi değişikliklerde de tesbit edilebilmesine rağmen tümöre oranla anlamlı derecede daha düşük oranda tesbit edilmiştir. Karsinom ile YDD arasında Telomeraz aktivitesi yönünden anlamlı fark bulunamamasına karşın diğer prekanseröz lezyonlarla farklılık göstermesi

nedeniyle Telomerazın yardımcı metod olarak kanser ve displazi tanısında kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak her iki antikorun da rutinde güvenle kullanılabilmesi için geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya adenokarsinom tanısı konularak gastrektomi uygulanan ve adenokarsinom çevresinde KG ile prekanseröz değişiklik olarak İM, atrofi, DDD ve YDD lezyonlarından bir veya birkaçını içeren 59 olgu dahil edildi. Toplam 59 olguya ait parafin bloklarından hazırlanan kesitler immünohistokimyasal olarak Avidin-Biotin-Peroksidaz yöntemi ile Rb ve Telomeraz antikoru ile boyandı. Işık mikroskopunda incelenen Rb ve Telomeraz'ın ekspresyon düzeyleri, adenokarsinom, KG, İM, atrofi, DDD ve YDD içeren alanlarda ayrı ayrı değerlendirildi ve birbirleriyle karşılaştırıldı. Aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Çalışmada 59 adenokarsinom olgusunun 38'i erkek (%65), 21'i kadın (%35) idi.
2. Çalışmaya alınan en genç olgu 41, en yaşlı olgu 80 yaşında olup olguların yaş ortalaması 64,2 idi.
3. Çalışmadaki 59 adenokarsinom olgusunun 42'si (%71.2) intestinal tip 17'si (%28.8) ise difüz tipte idi.
4. Olgular diferansiyasyonlarına göre sınıflandırıldıklarında 9'u (%15) G1, 26'sı (%44) G2 ve 24'ü (%41) ise G3 idi.
5. 59 olgunun 52'sinde (%88.1) seroza invazyonu, 39'unda (%66.1) damar invazyonu, 28'inde (%47.5) perinöral invazyon ve 35'inde de (%59.3) lenf nodu metastazı izlendi.
6. Tümör çevresi değişiklik olarak 59 olgunun hepsinde(%100) eşlik eden KG, 43'ünde (%73) İM, 51'inde (%86) atrofi, 19'unda (%33) DDD ve 21'inde de (%36.5) YDD mevcuttu.
7. 47 (%79) olguda *H.pylori* enfeksiyonu mevcut olup 12 (%21)olguda izlenmedi.
8. Tümörlerin Lauren histolojik tiplerine göre Rb boyanma paterni değerlendirildiğinde Rb ile boyanıp boyanmama yönünden difüz ve intestinal tipler arasında anlamlı fark bulunamaz iken pozitif boyanan olgular arasında difüz tipte anlamlı derecede fazla (++) boyanma izlendi.
9. Tümörlerin gradelerine göre Rb boyanma paterni açısından anlamlı fark bulunamadı.

10. Seroza invazyonu, perinöral invazyon, damar invazyonu, lenf bezi metastazı gibi prognostik parametrelere göre Rb boyanma paterni açısından anlamlı fark bulunamadı.
11. Rb ekspresyonu en fazla adenokarsinom alanlarında (%68) en az ise KG alanlarında (%20) izlendi. Rb ekspresyonu adenokarsinomda KG ve atrofiye göre anlamlı derecede yüksek tesbit edilirken ($p<0.05$), adenokarsinom ile İM, DDD ve YDD arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).
12. Adenokarsinoma eşlik eden lezyonlar, Rb ekspresyonu yönünden kendi içinde değerlendirildiğinde KG'in pozitif boyanma oranı İM, atrofi, DDD ve YDD'den anlamlı derecede düşük bulunurken ($p<0.05$); İM, atrofi, DDD ve YDD arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).
13. Çalışmada Rb boyanma özelliği ile *H.pylori* infeksiyonu arasında pozitif hafif dereceli korelasyon bulunmasına rağmen bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).
14. Tümörlerin Lauren histolojik tiplerine göre Telomeraz boyanma paterni değerlendirildiğinde Telomeraz ile boyanıp boyanmama yönünden difüz ve intestinal tipler arasında anlamlı fark bulunamaz iken pozitif boyanan olgular arasında difüz tipte intestinal tipe göre anlamlı derecede fazla (++) boyanma izlendi.
15. Tümörlerin gradelerine göre Telomeraz boyanma paterni açısından anlamlı fark bulunamadı.
16. Seroza invazyonu, perinöral invazyon, damar invazyonu, lenf bezi metastazı gibi prognostik parametrelere göre Telomeraz boyanma paterni açısından anlamlı fark bulunamadı.
17. Telomeraz aktivasyonu en fazla adenokarsinom alanlarında (%78), en az ise KG alanlarında (%25) tesbit edildi. Telomeraz aktivasyonu adenokarsinomda KG, İM, atrofi ve DDD'den anlamlı derecede yüksek tesbit edilirken ($p<0.05$), adenokarsinom ile YDD arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).
18. Adenokarsinoma eşlik eden lezyonlar, Telomeraz aktivitesi yönünden kendi içinde değerlendirildiğinde KG'in pozitif boyanma oranı YDD'den anlamlı derecede düşük bulunurken ($p<0.05$); KG, İM, atrofi ve DDD arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

19. Adenokarsinoma eşlik eden lezyonlar içinde KG olan 1 olgu dışında (++) boyanma izlenmedi.
20. Çalışmada Telomeraz boyanma skoru ile *H.pylori* arasında negatif orta derecede korelasyon bulunmasına rağmen bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).
21. Adenokarsinomda Rb ve Telomerazın birlikte ekspresyonu pozitif orta derecede korele idi.
22. Sonuç olarak Rb ekspresyonu ve Telomeraz aktivasyonunun midede karsinogenez sürecinde önemli rollerinin olabileceği düşünöldü. Rutinde displazi ve karsinom tanısında immunohistokimyasal olarak Rb ekspresyonunun ve Telomeraz aktivitesinin belirlenmesinin H&E kesitlere destek olarak kullanılabilmesi için daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Christian TK, Stadländer H, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999; 20: 2195-2207
2. Fenoglio CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. *Gastrointestinal pathology an atlas and text: Stomach*. New York: Raven Press 1999; 133-274.
3. Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. *Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. St. Louis: The CV Mosby Company 1999; 775-843.
4. Eğilmez R, Arıcı S, Aker H. Mide kanserleri. *Türk Neoplazi Dergisi* 1995; 3: 67-71.
5. Arıcı DS, Elagöz Ş, Eğilmez R. Mide kanserinde çevre değişiklikleri. *Türk Neoplazi Dergisi* 1998; 6: 19-22.
6. Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System in World Health Organization Classification of Tumours, Tumours of the Stomach*, IARC PressLyon, 2000,3: 42-67
7. Imatani A, Sasano H, Asaki S, Toyota T, Saito M, Masuda T, Nagura H. Analysis of p53 abnormalities in endoscopic gastric biopsies. *Anticancer Res* 1996; 16: 2049-2056.
8. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rew* 1997; 10: 720-741.
9. Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 649-670.
10. Appelman HD. Gastritis: Terminology, etiology and clinicopathological correlations. *Hum/ Pathol* 1994; 25: 1006-1018.
11. Stolte M, Meining A. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *The Oncologist* 1998; 3: 124-128.

12. Demiray M, Manavoğlu O. Helicobacter pylori ve Gastrik Karsinogenez Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2003;29 (2):29-33.
13. Karahan N, Bircan S, Kapucuoğlu N, Başpınar Ş, Çandır Ö, Uskun E. Isparta bölgesinde mide kanserli hastalarda H.pylori sıklığı. S.D.Ü. Tıp Fak.Dergisi 2005;12(2): 30-33
14. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology: Gastrointestinal tract. 8th ed. St Louis: The CV Mosby Company 1996; 589-800.
15. Cheng TH et. al. Expression of p16, Cyclin D1 and Rb Protein in Gastric Carcinoma and Premalignant lesions. Scholar ilib. cn / I-zgazyj. 2003.01
16. Lan J, Xiong YY, Lin YX, Wang BC, Gong LL, Xu HS, Guo GS H.pylori infection generated gastric cancer through p53-Rb tumor-suppressor system mutation and telomerase reactivation. World J Gastroenterol 2003 Jan 15;9(1):54-58
17. Feakins RM, Nickols CD, Bidd H, Walton SJ. Abnormal Expression of pRb, p16, and Cyclin D1 in Gastric Adenocarcinoma and Its Lymph Node Metastases: Relationship With Pathological Features and Survival. Hum. Pathol., Vol.34: No.12
18. Song HS, Kim IH, Sohn SS, Kwon KY, Lee WS. Prognostic significance of immunohistochemical expression of p53 and retinoblastoma gene protein (pRB) in curatively resected gastric cancer. Korean J Intern Med. 2005 Mar;20(1):1-7
19. Gulmann C, Hegarty H, Grace A, Leader M, Patchett S, Kay E. Differences in proximal (cardia) versus distal (antral) gastric carcinogenesis via retinoblastoma pathway. World J Gastroenterol 2004 January 1;10(1):17-21
20. Nan-Hua Chou, Hui-Chun Chen, Nan-Song Chou, Ping-I Hsu, Hui-Hwa Tseng. Expression of altered retinoblastoma protein inversely correlates with tumor invasion in gastric carcinoma. World J Gastroenterol 2006 November 28; 12(44): 7188-7191
21. Hashimoto N, Tachibana M, Yoshimura H and Nagasue N. Expression of p53 and Rb Proteins in Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Their

- Relationship With Clinicopathologic Characteristics. *Ann. Surg. Oncol.* 1999, 6(5):489–494
22. Mattar R. et al. p53 and Rb tumor suppressor gene alterations in gastric cancer. *Rev/ Hosp/ Clín/ Fac/ Med/ San Paulo* 59(4):172-180, 2004.
 23. Lin Kah Vai. Telomeres, Telomerase, and Tumorigenesis -- A Review. *MedGenMed.* 2004; 6(3): 19.
 24. Dhaene K, Marck E.V. Parwaresch R. Telomeres, telomerase and cancer: an update. *Virchows Arch* (2000) 437:1–16
 25. Hiyama E, Hiyama K. Telomerase detection in the diagnosis and prognosis of cancer. *Cytotechnol* 2004, 45: 61–74.
 26. Ramakrishnan S et al. Characterization of human telomerase complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 September 16; 94(19): 10075–10079.
 27. Engeldhardt M, Martens UM. The implication of telomerase activity and telomere stability for replicative aging and cellular immortality (Review). *Oncol Rep.* 1998 Sep-Oct; 5(5):1043-52.
 28. Altshuler M.L, Severin S.E, Glukhov A.I. The Tumor Cell and Telomerase. *Biochemistry (Moscow)*, Vol. 68, No. 12, 2003, pp. 1275-1283.
 29. Telomerler, Telomerazlar ve tümöröenezis. *Editörden; Onko* 2007, 7:2-5
 30. Chen C.J et al. Modulation of human telomerase reverse transcriptase in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004 March 1; 10(5):638-642
 31. Suzuki K et al. Expression of human telomerase catalytic subunit gene in cancerous and precancerous gastric condition. *J Gastroenterol hepatol.* (2000) 15, 744-751.
 32. Wang W, Luo H.S, Yu B.P. Expression of NF-kB and human telomerase reverse transcriptase in gastric cancer and precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2004; 10(2):177-181.
 33. Gao F, Gao F, Zhang W, Jing S, Liu Y, Zhang B. Detection of telomerase activity in gastric cancer and adjacent tissues. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 1999 Aug; 21(4):298-301. (Abstract)

34. Katayama S, Shiota G, Oshimura M, Kawasaki H. Clinical usefulness of telomerase activity and telomere length in the preoperative diagnosis of gastric and colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* (1999) 125:405-410.
35. Miyachi K, Fujita M, Tanaka N, Sasaki K. Correlation between telomerase activity and telomeric-repeat binding factors in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002 Jun;21(2):269-75
36. Xi -Xian Yao, Lei Yin, Zhong-Cheng Sun. The expression of hTERT mRNA and cellular immunity ingastric cancer and precancerosis. *World J Gastroenterol* 2002;8(4):586-590
37. Jong H.S et al. Up-Regulation of Human Telomerase Catalytic Subunit during Gastric Carcinogenesis. *Cancer* August 15, 1999; Vol 86: Number 4
38. Li-Hua Hu, Feng-Hua Chen, Yi-Rong Li, Lin Wang. Real-time determination of human telomerase reverse transcriptase mRNA in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10(23):3514-3517
39. Kuniyasu H et al. Expression of human telomerase RNA is an early event of stomach carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res*. 1997 Feb;88(2):103-7. (Abstract)
40. G. Gümüş-Akay et al. Telomerase activity could be used as a marker for neoplastic transformation in gastric adenocarcinoma: but it does not have a prognostic significance. *Genet/ Mol/ Res/ 6* (1): 41-49 (2007)
41. Tahara H et al. Telomerase Activity in Preneoplastic and Neoplastic gastric and Colorectal Lesions. *Clin Cancer Res*. November 1995,Vol. 1, 1245-1251,
42. Zhang GX, Zhao ZQ, Gu YH, Xu SF, Zhang HJ. Coordinated expression of c-Myc and telomerase activity in H.pylori infected gastric diseases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2003 Sep;42(9):618-20. (Abstract)
43. Yang S, Fang D, Luo Y. Telomerase activity in gastric cancer and premalignant lesions: determination and its clinical significance. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1998 Mar;78(3):207-9. (Abstract)

44. Rathi A, Hur K, Gazdar AF, Bae JS, Jang JJ, Kim DY. Telomerase RNA expression during progression of gastric cancer. *Hum Pathol.* 1999 Nov;30(11):1302-8. (Abstract)
45. Nowak J, Januszkiewicz D, Lewandowski K, Nowicka-Kujawska K, Pernak M, Rembowska J et al, Activity and expression of human telomerase in normal and malignant cells in gastric and colon cancer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Jan;15(1):75-80.
46. Sadler TW. Longman's medical embryology: Alimentary tract. 7th ed. Baltimore, Maryland: Williams-Wilkins 1995; 231-259.
47. Moore KL. Digestive system. In: Essentials of human embryology. Hong Kong. Blackwell Scientific Publications. 1988; 103-110.
48. Tuncer E. Midenin Neoplastik ve Nonneoplastik Lezyonlarında p53, p21WAF1/CIP1 ve cyclin D1 Ekspresyonunun araştırılması ve H.pylori ile ilişkilerinin incelenmesi (Uzmanlık Tezi). Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; 2003
49. Van De Graaf KM, Fox SI. Digestive system. In: Concepts of human anatomy 4th ed. Dubuque. Wm.C.Brown Publishers. 1995: 764-807.
50. Stevens A, James L. Histology: Alimentary Tract. 1st ed. London: Gower Medical Publishing, 1992; 157-164.
51. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji: Sindirim Kanalı. 7. nci baskı. İstanbul: Barış Kitabevi, 1993; 346-356.
52. Dixon MF, Genta MR, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.
53. Genta RM. Review article: gastric atrophy and atrophic gastritis-nebulous concepts in search of a definition. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 17-23.
54. Andrew A, Wyatt JI, Dixon MF. Observer variation in the assessment of chronic gastritis according to the Sydney system. *Histopathol* 1994; 25: 317-322.

55. Hamilton SR, Farber JL, Rubin E. The Gastrointestinal Tract In: Rubin E. Farber JL, eds. Pathology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1999: 669-755.
56. Dursun A. Mide Hastalıkları; Gamze Mocan Kuzey (Editör) Temel Patoloji, Güneş Kitabevi 2007, 415-425
57. Massimo Rugge MD, Robert M. Genta MD. Staging and grading of chronic gastritis. Hum Pathol (2005) 36, 228– 233
58. Fox J.G, Wang T.C, Inflammation, atrophy, and gastric cancer. J Clin Invest. 2007 January 2; 117(1): 60–69.
59. David Lewin, Klaus J.Lewin, Stomach; İn Noel Weidner editor.Modern Surgical Pathology 2003,Elsevier Science USA, 668-714
60. Rugge M, Correa P, Dixon M.F, Hattori T, Leandro G, Lewin K et al. Gastric Dysplasia The Padova International Classification. Am Surg Pathol 24(2): 167-176,2000.
61. Gastric Cancer and Intestinal Metaplasia, Editorial. Hum Pathol,July 1999,Vol 30, (7): 733.
62. Goldstein N.S, Lewin K.J. Gastric Epiteial Dysplasia and Adenom: Historical Review and Histological Criteria for Grading. Hum Pathol 1997,28(2),127-131.
63. Gürbüz Y.Mide mukozasının displazik değişikliklerine yaklaşım. Türk Patoloji Dergisi 2005.21(1-2):34-38.
64. Sümer H. Özdemir L, Koçoęlu G, Polat HH. Sivas ili kanser kayıt merkezi verilerinin değerlendirilmesi. Türk Neoplazi Dergisi 1999; 7: 29-32.
65. Eğilmez R, Düzcan E. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda kanser sıklığı üzerine bir çalışma. Türk Neoplazi Dergisi 1992; 1: 37-42.
66. Corraera P, Malcom G, Schmidt B, Fonham E, Ruiz B, Bravo JC, Bravo LE, Zarama G, Realpe JL. Review article: antioxidant micronutrients and gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 73-82.

67. Cahil RJ, Kilgallen C, Beattie S, Hamilton H, O'Morain C. Gastric epithelial cell kinetics in the progression from normal mucosa to gastric carcinoma. *Gut* 1996; 38: 177-181.
68. Polat A, Cinel L, Dusmez D, Aydın O, Egilmez R. Expression of cell-cycle related proteins in *Helicobacter pylori* gastritis and association with gastric carcinoma. *Neoplasma* 2002; 49: 95-100.
69. Massimo Rugge MD, Robert M. Genta MD. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* (2005) 36, 228– 233
70. Fox J.G, Wang T.C, Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest.* 2007 January 2; 117(1): 60–69.
71. David Lewin, Klaus J.Lewin, Stomach; In Noel Weidner editor. *Modern Surgical Pathology* 2003, Elsevier Science USA, 668-714
72. Eğılmez R, Bekar E. Mide kanserinin prekürsör lezyonları. *Türk Neoplazi Dergisi* 1997; 5: 105-111.
73. Wu MS, Shun CT, Lee WC, Chen CJ, Wang HP, Lee WJ, Sheu JC, Lin JT. Overexpression of p53 in different subtypes of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 971-973.
74. Shiao YH, Rugge M, Correa P, Lehmann HP, Scheer WD. p53 Alteration in gastric precancerous lesions. *Am J Pathol* 1994;144: 511-517.
75. Joypaul BV, Newman EL, Hopwood D, Grant A, Qureshi S, Lane DP, Cuschieri A. Expression of p53 protein in normal dysplastic and malignant gastric mucosa: An immunohistochemical study. *J Pathol* 1993; 170: 279-283.
76. Kim YH, Kim NG, Lim JG, Park C, Kim H. Chromosomal alterations in paired gastric adenomas and carcinomas. *Am J Pathol* 2001; 158: 655-662.
77. Imatani A, Sasano H, Yabuki N, Kato K, Ohara S, Asaki S, Toyota T, Nagura H. In situ analysis of tissue dynamics and p53 expression in human gastric mucosa. *J. Pathol* 1996; 179: 39-42.
78. Feng CW, Wang LD, Jiao LH, Liu B, Zheng S, Xie XJ. Expression of p53, inducible nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in gastric

- precancerous and cancerous lesions: correlation with clinical features. *BMC Cancer* 2002 29; 2: 8.
79. Chung YJ, Song JM, Lee JY, Jung YT, Seo EJ, Choi SW, Rhyu MG. Microsatellit instability-associated mutations associate preferentially with the intestinal type of primary gastric carcinomas in a high risk population. *Cancer Res* 1996; 56: 4662-4665.
 80. Sepulveda AR, Wu L, Ota H, Gutierrez O, Kim JG, Genta RM, Graham DY. Molecular identification of main cellular lineages as a tool for the classification of gastric cancer. *Hum Pathol* 2000; 31: 566-574.
 81. Esteves MI, Schrenzel MD, Marini RP, Taylor NS, Xu S, Hagen S, Feng Y, Shen Z, Fox JG. *Helicobacter pylori* gastritis in cats with long-term natural infection as a model of human disease. *Am J Pathol* 2000; 156: 709-721
 82. Wright P.A, Quirke P, Attanoos R, Williams G.T. Molecular Pathology of Gastric Carcinoma. *Hum Pathol* 1992,23(8),848-859.
 83. Aydın s, Çaylak E, Yıldırım S, Kılıç N, Erman F, Kabakuş N. Retinoblastom yatkınlık geni ve retinoblastom. *T Klin Tıp Bilimleri* 2004, 24:173-177.
 84. Yan X, Zhao X, Qian M, Guo N, Gong X and Zhu X. Characterization and gene structure of a novel retinoblastoma-protein-associated protein similar to the transcription regulator TFII-I. *Biochem. J.* (2000) 345, 749-757.
 85. Gulmanna, Lantuejoul S, Grace A, Leader M, Patchett S, Kay E. Telomerase activity in proximal and distal gastric neoplastic and preneoplastic lesions using immunohistochemical detection of HTERT. *Digestive Liver Dis* 37 (2005) 439–445.
 86. Dikmen Z.G, Dikmen E, Doğan P. Kanserde telomeraza yönelik tedavi stratejileri. *Hacettepe Tıp dergisi* 2006; 37:49-55
 87. Vieth M, Stolte M. Elevated risk for gastric adenocarcinoma can be predicted from histomorphology. *World J Gastroenterol* 2006 October 14;12(38): 6109-6114.

88. Pasechnikov V D, Chukov S Z, Kotelevets S M, Mostovov A N, Mernova V P, Polyakova M B. Possibility of non-invasive diagnosis of gastric mucosal precancerous changes. *World J Gastroenterol* 2004 November 1;10(21):3146-3150.
89. Zhang C, Yamada N, WuYL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005 February 14 ;11(6):791-796 .
90. Atik E, Kantarçeken B, Bülbüloğlu E, Çetinkaya A. Helicobacter pylori pozitif ve negatif hastalarda intestinal metaplazi ve displazi sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2005; 4 (3): 168-171.
91. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. Helicobacterpylori Infection in Intestinal- and Diffuse-Type Gastric Adenocarcinomas. *J Nat Cancer Institute* 1991, Vol. 83, No. 9, 640-643.
92. Gao SG, Wang LD, Fan ZM, Li JL, He X, Guo RF. Histochemical studies on intestinal metaplasia adjacent to gastric cardia adenocarcinoma in subjects at high-incidence area in Henan, north China. *World J Gastroenterol* 2005 August 14;11(30):4634-4637.
93. Uygun A, Arslan M. Midenin Mukozal Lezyonları ve Takip Prensipleri. *Güncel Gastroenteroloji* 2004, 8(1):12-20.
94. Chan AO, Luk JM, Hui WM, Lam SK. Molecular biology of gastric carcinoma: from laboratory to bedside. *J Gastroenterol Hepatol* (1999),14:1150-1160.
95. Yang S. M et al. Alterations of telomerase activity and terminal restriction fragment in gastric cancer and its premalignant lesions. *J Gastroenterol Hepatol* (2001) 16, 876–882
96. Buchmann A.M, Swaminathan S, Thimmapaya B. Regulation of Cellular Genes in a Chromosomal Context by the Retinoblastoma Tumor Suppressor Protein. *Mol Cell Biol* 1998;18 (8): 4565-4576.
97. Durmaz R. Gliom gelişimi ve değişimine moleküler bir bakış. *Türk Nöroşirurji Derneği Nöro-onkoloji grubu. Bülten*3, Haziran 2004:3-8

98. Turgut B, Demir T, Çeliker Ü. Oftalmolojide Apoptoz. Fırat Tıp Dergisi 2006, 11(1): 006-011.
99. Woitach JT, Zhang M, Niu CH, Thorgeirsson SS. A retinoblastoma-binding protein that affects cell-cycle control and confers transforming ability. *Nat Genet* 1998 Aug;19(4):371-4.
100. Ceccarelli C, Santini D, Chieco P, Taffurelli M, Gamberini M, Pileri SA, Marrano D. Retinoblastoma (RB1) gene product expression in breast carcinoma. Correlation with Ki-67 growth fraction and biopathological profile. *J Clin Pathol.* 1998 Nov;51(11):818-24.
101. Ferenc T, Lewiński A, Lange D, Niewiadomska H, Sygut J, Sporny S et al. Analysis of cyclin D1 and retinoblastoma protein immunoreactivity in follicular thyroid tumors. *Pol J Pathol.* 2005;56(1):27-35.(Abstract)
102. Köktürk N, Kırıçoğlu CE, Öztürk C. Akciğer Kanseri Moleküler Biyolojisi. *Solunum* 2003,5(3): 127-138.
103. Tokatlı F, Alas RC, Altaner Ş, Pala F, Uygun K, Uzal C, Yalnız E. An analysis of genetic transmission in father and son with osteosarcoma. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2006;40(5):407-410.
104. Cabuy E, de Ridder L. Telomerase activity and expression of telomerase reverse transcriptase correlated with cell proliferation in meningiomas and malignant brain tumors in vivo. *Virchows Arch.* 2001 Aug;4et(2):176-84.(Abstract).
105. Fan X, Yunyue W, Kratz J, Brat DJ, Robitaille Y, Moghrabi A. hTERT Gene Amplification and Increased mRNA Expression in Central Nervous System Embryonal Tumors. *Am J Pathol*, Vol. 162, No. 6, June 2003.
106. Elkak A, Mokbel R, Wilson C, Jiang WG, Newbold RF, Mokbel K. hTERT mRNA expression is associated with a poor clinical outcome in human breast cancer. *Anticancer Res.* 2006 Nov-Dec;26(6C):4901-4.(Abstract)
107. Herbert BS, Wright WE and Shay JW. Telomerase and breast cancer. *Breast Cancer Res* 2001, 3:146–149.

108. Fedriga R, Gunelli R, Nanni O, Bacci F, Amadori D and D Calistri. Telomerase Activity Detected by Quantitative Assay in Bladder Carcinoma and Exfoliated Cells in Urine. *Neoplasia*. 2001 September; 3(5): 446–450.
109. Chen CJ, Tsai NM, Liu YC, Hsieh F, Yen CY and Harn HJ. Telomerase activity in human hepatocellular carcinoma: parallel correlation with human telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA isoform expression but not with cell cycle modulators or c-Myc expression. *EJSO* 2002; 28: 225–234.
110. Elkak AE, Meligonis G, Salhab M, Mitchell B, Blake JRS, Newbold RF, Mokbel K. hTERT protein expression is independent of clinicopathological parameters and c-Myc protein expression in human breast cancer. *J Carcinogenesis* 2005, 4:17.
111. Kirkpatrick KL, Clark G, Ghilchick M, Newbold RF, Mokbel K. HTERT mRNA expression correlates with telomerase activity in human breast cancer. *EJSO* 2003; 29: 321-326.
112. Counter CM, Hirte HW, Bachetti SB, Harley CB. Telomerase activity in human ovarian carcinoma. *Proc. Nati. Acad. Sci. USA* 1994, Vol. 91: 2900-2904
113. Tominaga T, Kashimura H, Suzuki K, Nakahara A, Tanaka N, Noguchi M. Telomerase activity and expression of human telomerase catalytic subunit gene in esophageal tissues. *J Gastroenterol* 2002; 37:418–427.
114. Barclay JY, Morris A, Nwokolo CU. Telomerase, hTERT and splice variants in Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb;17(2):221-7. (Abstract).
115. Tomoda R, Seto M, Tsumuki H, K Iida, Yamazaki T, Sonoda J et al. Telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase mRNA expression are correlated with clinical aggressiveness in soft tissue tumors. *Cancer* 2002; 95(5):1127 – 1133.(Abstract).
116. Bilgiç B. Osteosarkomda Telomeraz ve Ki-67 ekspresyonu (35 vakada klinikopatolojik inceleme). *Türk Patoloji Dergisi* 2003; 19 (1-2): 17-21.

117. Caglar Cakır Ç, Gulluoglu M, Yilmazbayhan D. Cell proliferation rate and telomerase activity in the differential diagnosis between benign and malignant mesothelial proliferations. *Pathology*2006; 38 (1) :10-15. (Abstract).
118. Paradis V, Dargere D, Laurenda I, Benoit G, Vidaud M, Jardin A, Bedossa P. Expressin of the RNA component of human Telomerase (hTR) in prostate cancer, prostatic intraepithelial neoplasia and normal prostat tissue. *J Pathol* 189: 213–218 (1999).
119. Hu LH, Chen FH, Li YR, Wang L. Real-time determination of human telomerase reverse transcriptase mRNA in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10(23):3514-3517.
120. Yoo J, Park SY, Kang SJ, Kim BK, Shim SI, Kang CS. Expression of telomerase activity, human telomerase RNA, and telomerase reverse transcriptase in gastric adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2003 Jul;16(7):700-7.(Abstract).
121. Zhang WH, Ma JP, Peng JS, Gao JS, Cai SR, Wang JP et all. Telomerase activity in gastric cancer and its clinical implications. *World J Gastroenterol*, 1999 August; 5(4):316-319.
122. Kakeji Y, Maehara Y, Koga T, Shibahara K, Kabashima A, Tokunaga A, Sugimachi K. Gastric cancer with high telomerase activity shows rapid development and invasiveness. *Oncol Rep.* 2001 Jan-Feb;8(1):107-10.(Abstract).
123. Okusa Y, Ichikura T, Mochizuki H, Shinomiya N. Clinical significance of telomerase activity in biopsy specimens of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2000 Jan;30(1):61-3.(Abstract).