T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİDE KANSERİNDE HELİCOBACTER PYLORİ SIKLIĞI VE İNTESTİNAL DİSPLAZİ İLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. Mehtap BİNNETOĞLU

Tez Yöneticisi
PROF.DR. NİHAT OKÇU

Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER……..... i

ONAY……..... ii

ÖZET……. iii

ABSTRACT…….. V

1. GİRİŞ VE AMAÇ……. 1

2. GENEL BİLGİLER……..... 3

3. MATERYAL VE METOD……..... 23

4. BULGULAR……..... 25

5. TARTIŞMA……..... 28

6. SONUÇ VE ÖNERİLER……..... 34

7. KAYNAKLAR……..... 36

ONAY

Araştırma Görevlisi Dr. Mehtap BİNNETOĞLU'nun ''Mide Kanserinde Helicobacter Pylori Sıklığı Ve İntestinal Displazi İle Olan İlişkisi" konulu tez çalışmasını: İç Hastalıkları AB.Dalı kurulunun 21.05.2009 tarih 04 nolu oturumun 2 nolu bendine göre; Prof. Dr. Nihat OKÇU denetiminde yapmasına karar verildi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 26.06.2009 tarihli 6 sayılı oturumunun 209 no'lu kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 23.06.2009 tarihli 6 sayılı oturumunun 85 sayılı kararı ilede uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

MİDE KANSERİNDE HELİCOBACTER PYLORİ SIKLIĞI VE İNTESTİNAL DİSPLAZİ İLE OLAN İLİŞKİSİ

ÖZET

Kanser tüm dünyada en önemli mortalite sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Hem insidansı hem de mortalitesinde belirgin artış gözlenmektedir. Gastrointestinal sistem (GİS) kanserleri tüm dünyada ve ülkemizde önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Yeryüzündeki kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %20'si GİS kanserlerine bağlıdır. Ülkemiz genelinde GİS kanserleri arasında ilk sırayı mide, ikinci sırayı ise kolorektal kanserler almaktadır. Helikobakter pylori (H. pylori)'nin sebep olduğu hiperproliferasyonun gastrik kansere yol açan olaylar dizisinin başlangıç noktası olduğu ileri sürülmüştür. Bu hiperproliferasyon da DNA değişikliklerini başlatabilir. Bu değişikliklerin tümü histopatolojik olarak yüzeyel gastritis ile multifokal atrofi, intestinal metaplazi sonuçta displazi ve kansere yol açabileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamız da mide kanserinde H. pylori sıklığı ve intestinal displazi ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı polikliniklerine 01.07.2009-01.07.2010 tarihleri arasında dispeptik şikayetlerle başvuran 20-80 yaşları arasındaki hastalar dahil edildi. Üst Gastrointestinal Sistem endoskopisi yapılan ve alınan mide biyopsisi sonucu mide kanseri tanısı konulan hastalar değerlendirmeye alındı. Hastalarda histopatolojik olarak H.pylori pozitifliği ve displazi olup olmadığı araştırıldı. Çalışmadaki hastalar daha önce H.pylori eradikasyon tedavisi almamış ve başka bir malignitesi olmayan hastalardı. Kontrol grubu olarak ise dispeptik şikayetlerle başvuran, yapılan Üst Gastrointestinal endoskopi ile total veya parsiyel gastrit tanısı alan ve histopatolojik tanısı da gastrit olan hastalar alındı.

Çalışmamıza 71 mide kanseri, 71 gastritli vaka olmak üzere toplam 142 hasta alındı. Mide kanserli hasta grubunun yaş ortalaması 65,2 ±13,3 yıl iken kontrol grubu olan gastritli hastaların yaş ortalaması 55,9±13,6 yıl idi. Mide kanserli grubun 25 (% 35,2)'i bayan, 46 (% 64,8)'i erkek; gastritli grubun 45 (% 63,4)'i bayan, 26 (% 36,6)'si erkekti. Çalışmaya alınan tüm olgulardan 69 (% 48,6)'unda H.pylori pozitif bulundu. Mide kanserinde 33 (% 46,5) hastada H.pylori pozitif, gastritli kontrol grubunda 36 (% 50,7) hastada H.pylori pozitif tesbit edildi. H.pylori pozitifliği yönünden gruplar

arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Çalışmaya alınan tüm vakaların 19 (% 13,4)'ında displazi tesbit edildi. Displazili vakaların % 78,9'u mide kanseri % 21,1'i gastritli kontrol grubu idi. Mide kanserli vakalarda displazi tespit edilenlerin % 86,7'sinde H.pylori pozitif idi. Gastritli olgularda ise displazi tespit edilen hastaların % 50'sinde H.pylori pozitif bulundu. Mide kanserli grupta H.pylori ile displazi arasında istatiksel olarak anlamlı fark tesbit edildi ($p<0,05$).

Çalışmamızda mide kanserli hastalarda displazi tesbit edilen olgularda histolojik olarak H.pylori pozitifliği yüksek oranda bulundu. H.pylorinin displazi ile olan ilişkisi istatiksel olarak anlamlı bulundu. Sonuç olarak; mide kanserinde H.pylori pozitifliği ile intestinal displazi arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, Helicobacter pylori, Displazi

HELICOBACTER PYLORI INCIDENCE IN STOMACH CANCERS AND ITS RELATIONSHIP WITH INTESTINAL DYSPLASIA

ABSTRACT

Cancer is one of the most important causes of mortality all over the world. A significant increase is observed in both incidence and mortality of it. Gastrointestinal system (GIS) cancers are important causes of mortality and morbidity in our country and in the world. Approximately 20% of all cancer related deaths are attributed to GIS cancers in the world. In our country, stomach cancer takes the first place and colorectal cancers take the second place in GIS cancers. It has been suggested that hyperproliferation caused by Helicobacter pylori (H. pylori) is the initiation point of a series of events, leading to gastric cancer. This hyperproliferation may also cause DNA changes. These changes are considered to lead to histopathologically superficial gastritis and multifocal atrophy, intestinal metaplasia and eventually dysplasia and cancer.

We aimed to investigate incidence of H. pylori in stomach cancer and its relationship with intestinal dysplasia. 20-80 year old patients, who registered to Internal Medicine, Gastroenterology and General Surgery departments of Ataturk University School of Medicine with dyspeptic complaints, were enrolled for this study. Patients whose upper GIS endoscopies were positive for stomach cancer were chosen for evaluation. These patients were investigated for occurrence of H. pylori and intestinal dysplasia. Patients who received prior H. pylori eradication therapy or who had other malignancy were excluded. The control group consisted of patients whose upper GIS endoscopy revealed total or partial gastritis and histopathological diagnosis was also gastritis.

Seventy one stomach cancer and 71 gastritis patients were evaluated in this study. Stomach cancer group had an average age of 65.2±13.3 years while gastritis group had an average age of 55.9±13.6. Stomach cancer group included 25 female (35.2%) and 46 male (64.8%) patients while gastritis group included 45 female (63.4%) and 26 male (36.6%) patients. Sixty-nine (48.6%) of all patients were H. pylori positive, thirty-three patients (46.5%) from stomach cancer group and 36 (50.7%) from gastritis group were H. pylori positive. There was no significant difference between groups in terms of H. pylori incidence. Dysplasia was determined in 19 of all patients (13.4%). 78.9% percent of dysplasia cases were in the stomach cancer group while 21.1 % were in gastritis

group. In stomach cancer cases, 86.7% of dysplasia diagnosed patients were H. pylori positive. In gastritis group, 50% of dysplasia diagnosed patients were H. pylori positive. A significant difference between H. pylori and dysplasia was determined in stomach cancer group ($p<0.05$).

In our study, we histopathologically found that there was a high ratio of H. pylori positivity in dysplasia diagnosed cases in stomach cancer patients. The relationship of H. pylori and dysplasia was found to be statistically significant. In conclusion, we found a significant relationship between H. pylori and intestinal dysplasia in stomach cancers.

Keywords: Stomach cancer, Helicobacter pylori, Dysplasia

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser tüm dünyada en önemli mortalite sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Ölüme neden olan hastalıklar arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır. Gastrointestinal sistem (GİS) kanserleri tüm dünyada ve ülkemizde önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Yeryüzündeki kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %20'si GİS kanserlerine bağlıdır. Ülkemiz genelinde GİS kanserleri arasında ilk sırayı mide, ikinci sırayı ise kolorektal kanserler almaktadır (1,2).

Gastrik displazi mide kanseri gelişimi ile en yakın bağlantılı lezyondur. Pratikte gastrik mukozanın atipik ve malignleşme potansiyeli taşıyan değişikliği olarak değerlendirilebilir. Displazinin tanımlanması ilk olarak tümörlü gastrektomi materyallerinde çevre mukozanın incelenmesi ile yapılmıştır. Son yıllarda fleksibl endoskopların tüm dünyada yaygın olarak kullanılması ile bu lezyonun önemi ön plana çıkmıştır. Endoskopik biyopsilerde midenin prekanseröz lezyonlarının tanımlanması erken ve invaziv kanserlerin ayırıcı tanısında oldukça önemlidir (3,4).

Helicobacter pylori (H.pylori) infeksiyonu dünyada sık olarak gözlenmektedir. Duodenal ülserli hastaların %95 inde, gastrik ülserlilerin ise %70-80'inde saptanmıştır. Fonksiyonel dispepsili hastalarda bu oran %50'dir. H.pylori taşıyan hastalarda peptik ülser riski, taşımayanlara göre yüksektir. Benzer şekilde mide kanseri ve lenfomalarında %50-90 oranında H.pylori beraberliği gözlenmiştir. Genel olarak Hp yalnızca insanlar için patojendir (5).

Helicobacter pylori infeksiyonu ile kronik gastrit ve ülser arasındaki ilişki bildirildikten sonra gastrik kanser ile ilgili çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Kanser gelişiminde ana etkenin infeksiyonun edinildiği yaş olduğu ve karsineogenez için uzun bir indüksiyon zamanı gerektiğini düşündüren sonuçlar vardır. Kuipers ve ark. (6) uzun süren H.pylori infeksiyonunun kanser gelişiminde önemli bir risk faktörü olan, atrofi ve intestinal metaplaziye yol açtığını göstermişlerdir. Correa (7); H.pylori gastritisin sebep olduğu hiperproliferasyonun gastrik kansere yol açan olaylar dizisinin başlangıç noktası olduğunu ileri sürmüştür. Bu hiperproliferasyon da DNA değişikliklerini başlatabilir. Bu değişikliklerin tümü histopatolojik olarak yüzeyel gastritis ile multifokal atrofi, intestinal metaplazi sonuçta displazi ve kanser şeklinde görülür.

Helicobacter pylori ile kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve gastrik asit sekresyon bozukluğu arasında ilişkili bulunmuştur. H.pylori infeksiyonu kan gastrin

düzeyini yükseltir. Bakteri, antral mukozada G ve/veya D hücreleri, oksintik mukozada ise parietal hücreler üzerinde direkt yada indirekt (infeksiyona karşı gelişen iltihabi yanıta bağlı) yollarla etkili olarak asit sekresyonunu bozar. Asit salgısının azalması, diyette bulunan nitratların N-nitros amin bileşiklerine dönüşümüne ve mide ortamında oksidasyon-redüksiyon dengesinin bozulması ile mide mukozasında oksidatif zarara yol açar (8) .

Helicobacter pylori infeksiyonu, midedeki tüm serbest C vitaminini inaktif dehidroaskorbik asit şekline dönüştürdüğü gösterilmiştir. Ek olarak gastrit ve metaplazi ile birlikte mukus üretimindeki değişiklikler, karsinogenez veya luminal faktörlere mukozal yatkınlığı arttırabilirler. Bütün bu karsinogenik faktörler H.pylorinin neden olduğu epitel hücre proliferasyonu ile birleştiğinde karsinogenez için gerekli zeminin oluştuğu düşünülmektedir. H.pylori ile mide mukozasının kolonizasyonu hemen herzaman lokal iltihap ile sonuçlanır. Kalıcı iltihabın ise atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve distal yerleşimli mide kanseri riskini arttırdığı ileri sürülmüştür (9).

Bu çalışmada, mide kanserinde ve kronik gastritli hastalarda H.pylori sıklığının intestinal displazi ile olan ilişkisi araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

1.MİDE KANSERİ

Dünyada mide kanserinin görülme sıklığı bölgeden bölgeye göre değişir. Japonya, Şili, Finlandiya, Kosta Rika, Kolombiya, Portekiz, Rusya ve Bulgaristan gibi ülkelerde sık görülür. Batı Avrupa, Yeni Zellanda, Avusturalya daha nadir görüldüğü ülkelerdir. Türkiye'de gastrointestinal kanserlerde ilk sırada, tüm kanserlerde üçüncü sırada yer alır. Sağlık Bakanlığının son istatistiklerine göre Erzurum'da mide kanseri erkeklerde ilk sırayı, kadınlarda ikinci sırayı almaktadır (2,10,11).

Mide kanseri erkeklerde kadınlardan yaklaşık 2 kat daha fazla görülmektedir. İleri yaşlarda daha sık görülür. Çoğu mide epiteli kaynaklı olan mide tümörleri genellikle malignidir. Nadirde olsa kas, yağ ve lenfoid dokulardan da köken alan mide tümörleri görülmektedir. Tümörlerin % 95'ini adenokarsinom, kalan % 5 kısmı ise lenfomalar, polipler, karsinoidler, leiomyosarkomlar, lipomlar, liposarkomlar ve midenin metastatik tümörleri oluşturmaktadır. Endoskopik görünüm olarak % 40-50 oranında polipoid kitle şeklindedir. İkinci sıklıkta görülen şekil ülseratif tip, en az görülen yüzeyel yaygın tip ise %2-7 oranında görülmektedir (12).

2.1.Etiyoloji

Mide kanseri birçok faktörle ilişkili bulunmuştur, bunlar Tablo 1 'de gösterilmiştir (12,13).

Tablo 1: **Mide Kanserinde Risk Faktörleri**

Yüksek kanser riski olanlar	**Düşük kanser riski olanlar**
Ailede mide kanseri varlığı	O kan grubu
A kan grubu	Kadın cinsiyet
Erkek cinsiyet	Yüksek sosyoekonomik düzey
İleri yaş	Genç yaş
Tütsülenmiş tuzlu yiyecekler	Normal mide sekresyonu
Düşük A ve C vitamini alımı	
Sigara ve alkol kullanımı	
Premalign lezyonlar	
Helicobacter pylori	

2.1.1. Genetik Faktörler

Diffüz tip mide karsinomu için A kan grubu kişiler genetik yatkınlık gösterirler. Vakaların %8-10 'unda aile hikayesi mevcuttur. Mide karsinomu herediter nonpolipozis kolon kanseri ve familyal adenomatöz polipozis sendromunun bir parçası olarak da gelişebilir. Vakaların %1-3 'ünde herediter diffüz gastrik kanser olarak bilinen E-cadherin gen mutasyonları tanımlanmıştır. Mide karsinomları p53 (Li-Fraumeni sendromu) ve BRCA2 gen mutasyonu olan ailelerde de gelişebilir (14,15).

2.1.2.Etnik Faktörler

Mide kanseri sıklığı Singapur'da yaşayan Çinlilerde aynı şehirde yaşayan Malayalılar'dan; Yeni Zellanda'da yaşayan Maorilerde beyazlardan; Detroid ve Kalifornia'da yaşayan zencilerde beyazlardan; Meksika'da yaşayan kızılderililerde beyazlardan birkaç kez fazladır. (Correa 1986) Sadece ırk farklılığı bu coğrafik dağılımı ve aynı şehirde yaşayan farklı ırklardaki mide kanseri sıklığı farklılığını açıklayamamaktadır. Yüksek insidanslı bölgelerden düşük insidanslı bölgelere göç eden topluluklar da risk oranı birinci jenerasyonda orijinal riskin korunduğu, ikinci jenerasyondan itibaren göç eden populasyondaki mide kanseri riskinin yerel populasyonun risk düzeyine düştüğü görülmüştür (14,15).

2.1.3 Sosyoekonomik Faktörler

Mide karsinomu riski düşük sosyoekonomik düzeydeki topluluklarda, yüksek sosyoekonomik düzeydekilere göre 2,5 kat daha fazladır. Bu oran çocukluk çağlarında kalabalık ailede yaşama ve Helicobakter pylori geçişi ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür (14,16).

2.1.4 Sigara

Mide karsinomu ile sigara arasındaki bağlantı çok belirgin olmamakla beraber bazı araştırmacılar sigaranın mide karsinomunu artırdığı ve bunun dozla ilgili olduğunu belirtmektedir. Sigaranın kardia lokalizasyonlu karsinomlarda belirgin olmak üzere risk artışına neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (13,14).

2.1.5 Alkol

Alkol tüketimi mide kanseri için bir risk faktörüdür (17). Mide kanseri ile ilgili 2 kohort ve 14 vaka kontrol çalışması olmak üzere toplam 16 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde, alkol alımının mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir.

2.1.6 Diyet

Mide kanseri, diyet faktörünün tümör gelişiminde kritik bir rol oynadığı prototip bir kanserdir. Mide karsinomu aşırı tuzlu beslenme, yüksek oranda kompleks karbonhidrat ile ilişkili olduğu ve taze sebze ve meyve ile beslenmenin koruyucu etkisi

olduğu gösterilmiştir. Aşırı tuz alımı, mide mukozasında atrofik değişikliklere yol açtığı ileri sürülmektedir. En önemli karsinojen ajanın N-nitrozamin bileşikleri olduğu ve midede intestinal metaplaziye yol açarak mide kanseri oluşturdukları gösterilmiştir. Bu bileşiğin soya fasülyesi, ızgara ve buğulama et gibi besinlerde yüksek oranlarda olduğu bildirilmektedir (18,19).

2.1.7.Radyasyon

Radyasyonla karşılaşma midede doz bağımlı karsinojenik etki gösterir. Malign lenfoma nedeniyle kemoterapi ve radyasyon tedavisi alan gençlerde, tedavi sonrası gelişen mide karsinomu vakaları bildirilmiştir (16).

2.1.8. Meslek

Bazı meslek ve iş kollarında mide kanser gelişme insidansi yüksektir. Bu meslekler kömür, maden, tekstil, seramik, metal endüstrisi, boya sanayisi, kimyasal, lastik ve petrol sanayisi gibi iş kollarında çalışan işçilerin mideleri, asbest, poliaromatik hidrokarbon ve nitroz komponetleri gibi karsinojenlere maruz kalmakta ve karsinojenlerin etkisi ile bu kişilerin midelerinde kanser gelişmektedir (20).

2.1.9. Helicobacter Pylori infeksiyonu

Kronik H.pylori infeksiyonu, mide karsinomu gelişme riskini 5-6 kat arttırır. Bakteriyel infeksiyon; kronik gastrit, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve son aşama olarak karsinom gelişimine neden olduğu ileri sürülmektedir. Bu ilerleyici değişiklikler, bakteriyel proteinlerin varlığına ve konak immun yanıtına bağlıdır. Uzun süreli mukozal inflamasyon, asit ve pepsin sekresyonunu azaltır. Bu da bakteriyel üremeye, kronik inflamasyonun devamına ve mukozal epitel hücre proliferasyonuna neden olur. Böylece genomik mutasyon riski artmakta artmış oksidatif stres ise DNA hasarına neden olmaktadır (14).

2.1.10. Geçirilmiş Gastrik Rezeksiyon

Malign olmayan nedenlerle yapılan parsiyel gastrektomiyi takiben gastrik kalıntılarda, mide karsinomu gelişme riski konusunda kesin sonuç yoktur. Bu grupta mide karsinomu gelişme riskinin, genel populasyondaki riskten daha yüksek, eşit ve hatta daha düşük olduğunu bildiren yayınlar vardır (21). Bazı yazarlar, benign nedenlerle yapılan parsiyel gastrektomiyi takiben 5 yıl ve daha sonrasında gelişen karsinomları gastrik kalıntı kanseri olarak tanımlamışlardır (22).

2.1.11. Predispozan Mide Lezyonları

Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi: Uzun süreli inflamasyona yanıt olarak kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi oluşur. Özellikle yüksek riskli bölgelerde, her iki lezyon, intestinal tip mide karsinomunun öncesinde bulunur veya karsinoma eşlik eder (16).

Atrofik gastrit, genellikle distal midede multifokal olarak başlar. Odaklar zamanla birleşerek geniş alanlara yayılır ve mide asit üretiminin azalmasına neden olur. Atrofik gastrit, metaplazi, displazi ve karsinoma ilerleyebilir. İntestinal metaplazi, sıklıkla intestinal karsinoma eşlik eder. Ancak diffüz tip karsinomlu hastalarda intestinal metaplazi prevalansı genel populasyonla benzerdir. Bazı araştırmacılar, mide karsinomunun yüksek oranda görüldüğü bölgelerde, atrofik gastrit ve intestinal metaplazi prevalansının yüksek olduğunu göstermişlerdir (23).

Displazi: Bir intraepitelyal neoplazidir. Gastrik adenokarsinomun prekürsör lezyonudur ve Correa kaskadında kanserden hemen önceki lezyondur. Correa kaskadı; H.pylori, kronik gastrit, atrofik gasrit, intestinal metaplazi, displazi, kanser şeklinde tanımlanmaktadır (19).

Hiperplastik polipler: Hiperplastik poliplerde karsinom gelişimi % 2 gibi çok düşük oranda bildirilmektedir (16).

Mide Ülseri: Peptik ülser hastalığı mide karsinomu açısından risk teşkil etmez. Peptik ülsere eşlik eden uzun süreli kronik gastrit zemininde gelişen displazilerin gastrik karsinom patogenezinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Peptik ülser nedeni ile parsiyel gastrektomi yapılmış hastalarda rezidüel mide kalıntısında, mide kanseri

gelişimi riski hafif artmıştır (14,24).

Hiperplastik Gastropatiler: Epitelyal hücre hiperplazisi kaynaklı mukozal hipertrofiler 3 türlü olabilmektedir;

1-Menetrier Hastalığı: Mide yüzey ve foveola epitelinin hiperplazisine bağlı olarak mide pililerinin dev görünüm kazanması, aşırı mukus sekresyonu ile gelişen hipoklorhidri ve hipoalbuminemi ile karakterize gasrtopatidir. Mukozal hiperplazinin metaplastik hale gelerek mide karsinomu gelişimine neden olabileceği belirtilmektedir.

2-Hipertrofik-Hipersekretuar Gastropati: Mide glandlarının parietal hücre ve esas hücre hiperplazisi ile birliktedir.

3-Zollinger-Ellison Sendromu: Gastrinoma zemininden gelişen fazla miktarda gastrin salınımına bağlı gelişen parietal hücre hiperplazisi ile birlikte bir kısım kistik genişlemeler gösteren gland hiperplazisi görülür (14).

2.2. Patoloji

Mide kanserinin % 90-95'i adenokarsinom, %5 suquamoz hücreli kanser ve lenfomalar, %2'si stromal tümörler, leiomyosarkomlar, karsinoid tümörler ve diğerleri (leimyom, granüler hücreli tümör, kaposi sarkomu, glomus tümörü) olarak sıralanmaktadır.

Mide kanserlerinin midedeki lokalizasyonuna göre en sık yerleştiği bölgeler sırasıyla antropilorik bölgenin küçük kurvatur bölümü, kardia, mide korpusu ve fundustur. Ancak son yıllarda proksimal mide kanseri sıklığında sebebi bilinmeyen bir artış olduğu görülmektedir (14).

2.3 Mide Kanseri Sınıflaması

2.3.1. Erken-İlerlemiş Gastrik Karsinom: İnvazyon derinliğine göre yapılan erken ve geç gastrik karsinom sınıflaması prognoz açısından gastrik karsinomda en önemli sınıflamadır (25).

Lenf nodu metastazına bakılmaksızın mukoza ve submukozaya sınırlanmış olan erken gastrik karsinom, ilk olarak Japonya'da gastrik kanser için uygulanan büyük tarama programları sırasında saptanmıştır. Erken gastrik karsinomlar 2 gruba ayrılır.

1. İntramukozal, bazal membranı aşan, lamina propriayı aşmayan karsinom.
2. Submukozal karsinom

Japon Endoskopi Birliği erken mide kanserini üç tipe ayırmıştır. Bunlar tablo-2 'de gösterilmiştir (26).

Tablo 2: Japon Endoskopi Birliği Erken Mide Kanseri Sınıflaması

Tip 1	Lümene 5 mm den fazla protrüde
Tip 2a	Lümene 5 mm den daha fazla protrüde, eleve
Tip 2b	Yassı lezyon
Tip 2c	Muskularis mukozadan ilerisini penetre etmiyor, deprese
Tip 3	Muskularis mukozayı penetre edip, ancak muskularis propriayı penetre etmeyen, deprese

Makroskopik görünüm olarak erken gastrik karsinom 3 grupta toplanır; polipoid, düz tip ve ülsere tip. Erken gastrik karsinomların yaklaşık %80' yüzeyel tip olup, diğerlerinin her biri % 10 oranında görülür. Bazen iki tip bir arada görülebilir. En sık görüleni deprese büyük erode tiptir (25,27).

Mikroskobik bulgular olarak erken gastrik karsinom ve ilerlemiş gastrik kanser aynı histolojik spektrumu gösterir; iyi diferansiye tübüler, tübülopapiller veya pilorikardiyak gland adenokarsinomu, müsinöz, az diferansiye karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom. Daha yaşlılarda oluşma eğiliminde olan iyi diferansiye karsinom,

intestinal metaplazi ile ilişkilidir. Oysa daha genç hastalarda görülen az diferansiye ve ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar intestinal metaplazi ile ilişkisizdir (27).

Primer olarak orta ve daha ileri yaşları etkileyen ileri gastrik karsinom da erkek/kadın oranı 2/1'dir. İlerlemiş gastrik karsinom terimi submukoza tabakasını aşmış, muskularis eksternayı infiltre etmiş ve muskularis eksterna tabakasını aşmış karsinomlar için kullanılmaktadır. Bütün gastrik kanserlerin, erken lezyonların zamanla gelişme göstermesi ile başladığı düşünülmektedir (25,27).

2.3.2. Lauren Sınıflaması:

Lauren 1965 yılında, mide kanserini mikroskopik özelliklerine göre, intestinal ve diffüz tip olarak ikiye ayırdı.

Erkeklerde ve yaşlılarda genel olarak daha sık görülen intestinal tip mide kanserine, mide kanserinin epidemik olduğu bölgelerde daha sık rastlanır. İntestinal tip mide kanserinin etiyolojisinde prekanseröz lezyonlar (atrofik gastrit, intestinal metaplazi) ve çevresel faktörlerin (beslenme tarzı vb.) rol aldığı belirlenmiştir.

Endemik alanlarda en çok karşılaşılan tip olan diffüz tip mide kanserinde prekanseröz lezyonların yeri yoktur. Ailevi eğilimi söz konusu olan tip kadın ve genç yaşlarda daha sık görülmektedir. Bazen diffüz tip, mukozayı düzleştirerek mide duvarının endüratif olarak kalınlaşmasına neden olur. (Linitis plastika). Mukus sekresyonu sıklıkla hücreleri genişleterek nukleusu perifere doğru iter ve taşlı yüzük görünümü verir (28).

2.3.3 WHO Sınıflaması

Tümörün değişik büyüme ve histolojik özelliğine göre yapılmıştır. Bunlar adenokarsinom (intestinal, diffüz), papiller, tübüler, müsinöz, taşlı yüzük hücreli, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve indiferansiye karsinomlardır (4).

2.4.Mide Kanserinin Yayılımı

Gastrik adenokarsinomların lokal yayılımı karakteristik olarak submukoza, muskularis propria ve subserozal dokulara doğrudur. Çevre organlara ve peritoneal

kaviteye de yayılabilir. Midenin proksimal yerleşimli karsinomları özefagusu invaze ederken, distal yerleşimli karsinomları duodenumu invaze eder. Serozal yayılım sıktır ve serozal yayılım derecesi infiltratif tümörlerde ekpansif tümörlerden daha fazladır. Lokal yayılım omentum, pankreas, kolon ve dalakta görülür. Midenin zengin mukozal ve submukozal lenfatik pleksusları sıklıkla invaze olur ve tümör perigastrik, paraaortik ve çölyak bölge lenf nodlarına yayılabilir. Hepatoduodenal nodların tutulumu distal 1/3 tümörlerde daha sıktır. Karaciğer, akciğer, adrenal gland, beyin ve overler en sık uzak metastaz alan bölgelerdir. Gastrik karsinom kaynaklı bilateral ovarian neoplaziler ile karşılaşılabilir (Krukenberg tümörü). Uterus ve servikse de metastaz olabilir. Gastrik karsinomlar supraklaviküler sentinel (Virchow nodülü), sol axiller lenf noduna (İrish nodu) metastaz yapabilir. Tümör subkutan bir nodül formunda, periumbilikal bölgeye de (Sister Mary Joseph nodülü) metastaz yapabilir. Diffüz tip mide karsinomu, intestinal tipten daha yaygın disseminasyon gösterir. Periton, akciğer ve overlere yayılım daha sıktır. Karaciğer metastazları intestinal tipte daha yaygındır (16,27).

2.5. Patolojik Evreleme ve Prognoz

Mide kanserini evreleme de; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) veya Amerikan Kanser Komitesi Birliği'nin (AJCC) 2009'da belirlediği TNM evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo 3) (29).

Tümörün evresi ile prognozu arasında sıkı bir ilişki vardır. Tümörün evresini derinliği, serozal tutulumu, tutulum yaygınlığı ve tutulan lenf nodu sayısı belirler. Erken gastrik karsinomlu hastaların prognozu çok iyidir ve 5 yıllık sağ kalım oranı % 90-95'e ulaşmaktadır. Sağ kalımı kısaltan en önemli özellikler tümörün serozayı aşması ve lenf nodu tutulumudur. Bunun yanında prognoza etkili olan diğer faktörler cinsiyet, yaş, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi ve diferansiyasyon derecesi, tümörün makroskopik tipi, yerleşim yeri, uygulanan cerrahi yöntemdir (30,31).

Tablo 3: Mide Kanserinin WHO-2009 TNM Evrelemesi (29):

Primer Tümör (T): Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

TX: Değerlendirilemeyen primer tümör

T0: Primer tümöre ait kanıt mevcut değil.

Tis: İn situ karsinom; Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör.

T1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozada sınırlıdır.

T1a:Tümör lamina propria veya muskularis mukozada sınırlı.

T1b:Ttümör submukozada sınırlı.

T2: Tümör muskularis propriada sınırlı.

T3: Tümör komşu dokulara (dalak, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperiton) invazyon göstermeden subserozayı penetre etmiştir.

T4: Tümör seroza (visseral periton) veya komşu dokulara invazedir.

T4a:Tümör visseral peritone invazedir

T4b:Tümör komşu dokulara invazedir.

Nodal tutulum: Bölgesel lenf nodları; büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları ve çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer abdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.

NX: Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değildir.

N1: Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 1-2 arasıdır.

N2: Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 3-6 arasıdır.

N3: Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 7 veya fazladır.

N3a:Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 7-15 arasında

N3b:Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 16 veya daha fazla sayıdadır.

Uzak metastaz:

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi.

M0: Uzak metastaz mevcut değildir.

M1: Uzak metastaz mevcuttur.

Bu bilgilere göre mide kanseri TNM evrelemesi şöyle oluşturulmuştur:

Evre 0 Tis N0 M0

Evre IA T1 N0 M0

Evre IB T1 N1 M0 T2 N0 M0

Evre IIA T1 N2 M0 T2 N1 M0 T3 N0 M0

Evre IIB T1 N3 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T4a N0 M0

Evre IIIA T2 N3 M0 T3 N2 M0 T4a N1 M0

Evre IIIB T3 N3 M0 T4a N2 M0 T4b N1 M0 T4b N0 M0

Evre IIIC T4a N3 M0 T4b N3 M0 T4b N2 M0

Evre IV T0-T4 N0-N3 M1

2.6.MİDE KANSERİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ:

Mide kanseri hastalığın erken dönemlerinde spesifik klinik bulgu vermez. Bazı nonspesifik semptomlar; halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, mide ağrısı, bulantı, kusma, daha sıklıkta yutma güçlüğü, anemi ve kanama görülebilir. Bu semptomlar bir çok hastalıkta görülebilir. Bu nedenle hastalığın geç dönemlerde saptanmasına neden olur.

İlerlemiş tümöre sahip hastalarda fizik muayenede; palpasyonla abdominal kitle, kaşeksi, barsak tıkanıklığı, asit, hepatomegali ve alt extremite ödemi bulunabilir. (15,18).

2.7.MİDE KANSERİNİN TEDAVİSİ:

Mide kanserinin tedavisi evresine göre yapılır.

Radyolojik rezektabl evre (lokalize)' de tedavi: Hastalığın mide dışına taşmadığı ve karaciğer, mide çevresinde lenf nodlarının normal olduğu lokalize dönemdeki hastalar için yapılacak en iyi tedavi cerrahidir.

Radyolojik ileri evrede tedavi: Radyolojik olarak uzak metastazın olmadığı ancak mide çevresindeki organlara invazyon minimal asit veya laparotomide ek mide dışı implantların görüldüğü hastalara önce medikal tedavi (kemoterapi) verilir ve sonra lokalize hastalar gibi cerrahiye gönderilir.

Metastatik evrede tedavi: Tümörün mide dışına çıktığı, kan yoluyla uzaktaki karaciğer akciğer gibi organlara yayıldığı metastatik hastalarda şifa şansı yoktur. Ömürlerini uzatmak ve şikayetlerini rahatlatma amaçlı kemoterapi verilir (32).

3.DİSPLAZİ

Displazi (İntraepitelial Neoplazi), adenokarsinom prekürsörü olduğu düşünülen, bazal membran invazyonu olmaksızın glandüler epitelde görülen neoplastik değişikliklerle karakterli premalign lezyonları tanımlamak için kullanılan morfolojik terimlerdir. Gastrik displazi midenin karsinom gelişimi ile en yakın bağlantılı olan lezyonudur. Pratikte gastrik mukozanın atipik ve malignleşme potansiyeli taşıyan değişikliği olarak değerlendirilebilir (33).

Son yıllarda bu lezyonun güncellik kazanmasının nedeni, fleksible endoskopların tüm dünyada kullanımı ile gastrik karsinom tanısında yeni ufuklar açması, mukozada ve submukozada sınırlı kalan erken gastrik karsinom tanısını arttırmasıdır. Dolayısıyla endoskopik biyopsilerde midenin prekanseröz lezyonlarının tanımlanması ve invaziv karsinom ile ayırıcı tanısının yapılması önem kazanmıştır (34,35).

Displazi sıklıkla intestinal metaplazi zemininde (özellikle inkomplet tip) gelişmekle birlikte normal görünümlü mukozadan da gelişebilir (36). Gastrik adenokarsinomun prekürsör lezyonu olan displazi Correa kaskadında kanserden hemen önceki lezyondur. Correa kaskadı; H.pylori, kronik gastrit, atrofik gasrit, intestinal metaplazi, displazi, kanser şeklinde tanımlanmaktadır (19).

Batı dünyasında gastrik displazi prevalansı %0.5-3.75 arasında iken Kolombiya ve Çin gibi yüksek riskli bölgelerde %9-20 arasındadır (37). Atrofik gastrit, ülser yada gastrektomi sonrasında displazi prevalansı %4-30 arasındadır, pernisiyöz anemide %40' lara kadar ulaşır (38). Gastrik epitelyal displazi erkeklerde kadınlardan daha çok görülür. Genelde 6.-7. dekatta görülmekle birlikte 20 yaşında bir hastada da rapor edilmiştir. Yüksek dereceli displazili hastalar düşük dereceli displazili hastalardan daha yaşlı ancak yüksek dereceli displazili hastalarla adenokanserli hastalar arasında yaş farkı bulunmamıştır (39). Displazi sıklıkla küçük kurvaturda, özellikle antrum ve angulusta bulunur. Bu dağılım kronik gastrit ve intestinal metaplazinin en sık görüldüğü yerlere uymaktadır. Displazinin en az rastlandığı yer ise büyük kurvaturdur (40)

Displazinin sınıflandırılmasında ilk kez 1980 yılında Morson ve ark.'ı, hafif, orta ve ağır displazi kavramını getirmişlerdir ki bu sınıflama Dünya Sağlık Örgütünce de kabul görmüştür (41). Rugge ve ark. orta displazinin karsinomaya ilerlemesinin önemli

oranda olduğunu kabul ederek, bunu da ağır displaziye dahil etmişler ve displazileri düşük dereceli displazi ve yüksek dereceli displazi olarak ikiye ayırmışlardır (42). Bazı patologlara göre karsinom demek için stromaya invazyon gerekiyorken, Japon patologlara göre nükleer görünümün daha önemli olması, displazinin sınıflamasında uluslararası bir uzlaşma amacıyla 1998 yılında İtalya ve Avusturya'da uzlaşma toplantıları düzenlenmiş. Bu toplantılar sonucunda Padova ve Viyana kriterleri kabul edilmiştir (37,43).

PADOVA SINIFLAMASI

1. Displazi yok

1.0 Normal

1.1 Reaktif foveolar hiperplazi

1.2 İntestinal metaplazi

1.2.1 Komplet

1.2.2 İnkomplet

2. Kesin olmayan displazi

2.1 Foveolar hiperproliferasyon

2.2 Hiperproliferatif intestinal metaplazi

3. Noninvazif neoplazi

3.1 Düşük dereceli displazi

3.2 Yüksek dereceli displazi

4. İnvazif karsinom şüphesi

5. İnvazif adenokarsinom

Midenin prekanseröz lezyonlarının tanımlanması sorunlu ve zor olsa da, mide tümörlerinin çoğunun beraberinde displazi olduğu artık bilinmektedir. Correa kaskadında H.pylori gastritinin sebep olduğu hiperproliferasyonun gastrik kansere yol açan olaylar dizisinin başlangıç noktası olduğunu, bu hiperproliferasyonun da DNA değişikliklerini başlattığı, bu değişikliklerin tümü histopatolojik olarak yüzeyel gastrit ile multifokal atrofi, intestinal metaplazi ve sonuçta displazi, kanser şeklinde tanımlanmaktadır (19).

4.HELİCOBACTER PYLORİ (H.pylori)

İleri derecede hareketli virgül, s veya spiral şeklindeki gram negatif çomak şekilinde bir bakteri olup midenin antrum ve/veya korpus bölgelerinde, mukus tabakası içerisindeki glikozillenmiş yapılara bağlanarak, kolonize olur. Ancak kolonize olguların % 5-15'inde henüz kesinleştirilememiş ve muhtemelen konağa ait sebeplerle gastrik mukus içerisinden gastrik epitel yüzeyine ve oksintik kanalların içerisine göç eder. H.pylori mide mukoza yüzeyi ile temas sonucu, PMNL, B ve T hücreler, histiyositler ve doğal katil (NK) hücrelerin inflamasyonu ile karakterize patolojik bağışık cevaba, oksintik kanallardaki pariyetal hücrelerinde asit sekresyonlarında düzensizliklere yol açar. Gastrik mukozadaki akut inflamasyondan adenokarsinomaya kadar değişen lokal histopatolojik değişimlerin belirleyicisi inflamatuvar cevabın ve asit sekresyonundaki düzensizliğin şiddeti ve süresidir (44,45).

4.1.Tarihçe

Gastrik ülser 1586 yılında bir İtalyan doktor tarafından tanımlanmış ve 1688 yılında İsveçli Johannes von Muralt otopsiyle ilk duedonal ülseri rapor etmiştir (46).
1875 yılında Bottcher ve Letture gastrik ülserli alanlarda bakteriyi keşfetmiş ve ilk hipotez olarak bakterinin ülsere neden olduğunu öne sürmüştür (47).

1906'da insan midesinde ilk spiral bakteri gösterilmiş ve 9 yıl sonra midesinde spiral mikroorganizma olan hastalarda duedonal ülserasyon ve gastrit rapor edilmiştir (48).

1975 yılında gastrik ülserasyonlu hastaların rezeke mide örneklerinin %80'inde bakteri varlığı bildirilmiştir (49).

Gastrit yapan bu bakteriyle ilgili bilgiler 22 Ekim 1982'de Royal Australian College of Physicians Dergisinde ilk kez sunulmuş ve 1983 yılında yayımlanmıştır. Marshall ve Warren bu bakterinin peptik ülser ile kesin ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (44).

1984'de H.pylori infeksiyonunun gastrik mukozadaki enflamasyon ve polimorfonukleer hücre infiltrasyonu ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır (50). 1994'de H.pylori 1. derece karsinojen olarak tanınmış ve National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement tarafından gastrit yada duedonal ülser ile birlikte

H.pylori enfeksiyonu olan tüm hastaların bakteri eradikasyon tedavisi almasının gerekliliği belirtilmiştir (51,52).

Gastrit ve peptik ülserle ilişkili bu bakteriyi bulmak ve antibiyotikler ile tedavisini sağlamak Marshall ve Warren'e 2005 yılında fizyoloji ve tıp alanında Nobel Ödülünü kazandırmıştır (53).

4.2. Epidemiyoloji ve Prevalans

Dünyada yaygın olarak görülen H.pylori infeksiyonu duedonal ülserli hastaların %95'inde, mide ülserli hastaların %70-80'inde saptanmıştır. Nonülser dispepsili (NÜD) hastalarda ise H.pylori, yaklaşık %50 oranında görülmektedir. H.pylori halen tüm dünyada, insanların ortalama %50'sinin midesinde kolonizasyon göstermektedir. Ülkeler arasındaki gelişmişlik oranlarına ve yaşa göre H.pylorinin mide mukozasındaki prevalansı ve insidansı değişiklik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde kişisel hijyenin artması ve yapılan başarılı eradikasyon çalışmaları ile %10-30'lara kadar geriletilmesine rağmen gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde %60-85 arasında değişen prevalansa sahiptir. Bu oran; Asya'da % 70-80, Afrika'da % 70-90, Kuzey Amerika'da % 30-40, Güney Amerika'da % 80-90, Batı Avrupa'da % 30-50 ve Doğu Avrupa'da % 70 olarak bildirilmiştir (54,55).

4.3.İnfeksiyonun Bulaşması

H.pylori infeksiyonlarında, düşük sosyo-ekonomik şartlar, kalabalık aile ortamı, yetersiz hijyen, anne-babanın bu bakteri ile infekte olması gibi ailesel faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir. H.pylorinin su kaynaklı infeksiyonlarda görülmesi ve feçesten izole edilmesi fekal-oral yola bulaşı doğrular. H.pylorinin insan dışında doğal kaynağı veya taşıyıcısı bulunmamaktadır (55,56).

4.4.Morfolojik ve Fizyolojik Özellikleri

H.pylori virgül, martı, "S" veya spiral şeklinde görülebilen, 2.5-5.0 μm uzunluğunda, 0.5-1.0 μm genişliğinde, bir uçta bulunan 1-6 adet arasında değişen sayıdaki kılıflı flagellaları ile son derece hareketli, sporsuz ve kapsülsüz, mikroaerofilik, gram negatif çomaktır (57).

4.4.1.Biyokimyasal özellikleri

H.pylori laboratuvarda; oksidaz, katalaz ve güçlü üreaz aktivitesi, nitratı redükte edememesi, sülfürlü bileşikleri kullanarak H_2S oluşturabilmesi, hippuratı hidrolize edememesi, nalidiksik aside dirençli, sefalotine duyarlı olması ile ayırt edilebilir (58).

4.4.4.Antijenik Yapı, Virulans ve Patojenite

Tablo 4'de H.pylorinin virulans ve patojenite özellikleri verilmiştir (59).

Tablo 4-H.pylorinin virulans ve patojenite özellikleri:

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

4.5. HELİCOBACTER PYLORİ'NİN TANISI

H.pylori infeksiyonlarının doğru ve hızlı tanısı, tedaviye erken başlanması ve eradikasyon tedavisinde başarının takibi için önemlidir. Tanı için kullanılan testler iki grupta incelenir. İnvaziv testler; biyopsi materyalinin histolojik ve mikrobiyolojik incelemeleri, hızlı üreaz testi ve kültürde izolasyon içerir. Non–invaziv testler ise üre nefes testi, serolojik testler ve H.pylori dışkı antijen testidir (60-62).

Tablo 5. H.pylori tanısında kullanılan testler (60-62).

Non-vaziv testler	**Sensitivite**	**Spesifite**
Serolojik testler	**% 85**	**% 80**
Üre Nefes Testi	**%95**	**% 100**
Dışkıda Antijen Arayan Testler	**< % 90**	**> % 90**
İnvaziv testler		
Histolojik İnceleme	**< % 90**	**>% 95**
Hızlı Üre Testi	**% 90-95**	**% 95-100**
Kültürde İzolasyon	**< %90**	**% 100**

4.6. H.Pylori ile ilişkili olan GİS Hastalıkları

H.pylori insanlarda gastrik kolonizasyonuna bağlı olarak asemptomatik taşıyıcılıktan nonülser dispepsiye, kronik gastritten, aktif akut atrofik gastrite, peptik ülserden malt lenfoma ve gastrik karsinomaya kadar değişen spektrumda gastroduedenal patolojilerden sorumlu bulunmuştur (63).

4.6.1.Gastroözefajial Reflü Hastalığı (GÖRH)

Batı toplumunda H.pylori infeksiyonu sıklığındaki azalmayla birlikte GÖRH insidansının artması, H.pylori infeksiyonunu GÖRH gelişimine karşı koruyucu rol oynayabileceği şeklinde bir düşüncenin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Sonuç olarak bugün için genelde kabul gören bir görüş GÖRH'ün şiddeti ile H.pylori varlığı arasında tersine bir ilişki olduğu şeklindedir.

4.6.2.Gastrit

Gastrit, gastrik mukozanın kronik inflamasyonudur. Histolojik bir teşhistir. Akut gastrit; bazı zararlı maddelerce (NSAİ, alkol, safra vs.) gastrik mukozanın irritasyonunun sonucu oluşur ve histolojik olarak ılımlıdır. Ancak H.pylorinin akut infeksiyonunda histolojik olarak belirgin bir inflamasyon vardır ve klinik olarak nadiren tanınabilir (64).

Farklı histopatolojik ve topografik özelliklere sahip midenin yangısal bir hastalığı olan gastrit ilk kez 1947 yılında akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır. 1983 yılında H.pylorinin gastrit nedenlerinden birisi olduğu bulunduktan sonra etyolojiye yönelik sınıflandırmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu amaçla 1990 yılında Avusturalya Sydney'de bir grup gastropatolog toplanmış ve topografi, morfolojik ve etyolojik kriterler baz alınarak Sydney sınıflamasını hazırlamışlardır (65).

Sydney sınıflaması

Endoskopik kriterler: Eritematöz/eksudatif gastritis, süperfisyal gastritis, erozyone polipoid gastritis, atrofik gastritis, hemorajik gastritis, safra gastritisi, yabancı cisime bağlı gastritis.

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

Lokalizasyona bağlı gastritis: Pangastritis, antral gastritis, korpus gastritisi.

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

Histomorfolojik kriterler: Akut, kronik, kronik-aktif gastritis.

En çok görülen H.pylori infeksiyon kliniği kronik gastrit şeklindedir ve infeksiyon sıkılıkla asemptomatik süperfisial gastrit şeklinde sonuçlanmaktadır. Kronik gastritin nedeni hemen her zaman H.pylori infeksiyonudur ve infeksiyon tedavi ile kaybolur (66).

4.6.3.Mide Ülseri

Mide ülseri H.pyloriye duodenal ülsere göre daha az oranda bağlıdır (% 50–80) Gastrik ülser patogenezinde, duedonel ülsere göre, H.pylori dışındaki faktörlerin daha fazla rol oynadığı öne sürülmüştür (67).

4.6.4. Duodenal Ülser

Duodenal ülser hastalarının %90'ından fazlasında H.pylori infeksiyonu vardır. Araştırmalarda asit baskılayıcı tedavilere antibiyotik eklenmesinin ülser iyileşmesini hızlandırdığı ve H.pylori eradikasyonu sağlandığında daha az nüks görüldüğü bulunmuştur. Bu da H.pylori nin duodenal ülser patogenezindeki rolünü kesin olarak açıklamaktadır (64).

4.6.5.Nonülser Dispepsi

Üç hafta veya daha uzun süredir dispeptik semptomlar olmasına rağmen endoskopik, radyolojik veya biyokimyasal olarak herhangi bir patolojinin bulunmaması halidir. Yakınmaların psikososyal faktörler, gastrointestinal hipersensitive, gastrik asit hipersekresyonu, H.pylori infeksiyonu ve gastroduodenal dismotilite sonucu geliştiği düşülmektedir. H.pylori sıklığı yüksek oranda pozitif bulunmuştur (68).

4.6.6.Mide Kanseri

Yüksek gastrik kanser sıklığı olan popülasyonlarda H.pylori infeksiyon prevelansının da yüksek ve H.pylori infeksiyonu ve gastrik kanser ölüm oranıyla coğrafi bir uyum olduğu yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmiştir. H.pylori ile enfekte kişilerde 3-6 kat artmış gastrik kanser riski vardır ve gastrik kanserli hastaların % 50'sinde H.pylori pozitifliği bulunmaktadır (69). Prospektif çalışmalarla H.pylori kronik gastritinin, intestinal metaplazi ve atrofik gatrite doğru ilerlediği gözlenmiştir (70).

4.6.7. MALT (Mucosa Associated Lenfoid Tissue) Lenfoma

Mide lenfomalarının çoğu B lenfositlerinden kaynaklanır ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması olarak adlandırılır. H.pylori infeksiyonu gastrik MALT lenfoma riskini anlamlı derecede artırmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar MALT lenfomalı hastaların % 98'inin H.pylori ile enfekte olduğunu göstermiştir (69).Diğer taraftan düşük grade MALT lenfomalı hastalarda başarılı bir H.pylori eradikasyon programı ile hastaların % 82'sinde tümörde gerileme sağlamaktadır (71).

4.6.8. H.pylorinin tedavi endikasyonları

Maastricht III. Florence Consensus Report'u hazırlayan uzmanların raporlarındaki tedavi yaklaşımı ve tedavi rehberlerine göre H.pylori testi pozitif olan tüm hastaların tedavi edilmesi gerekmektedir. H.pylori eradikasyonu yapılması düşünülmüyorsa H.pylori testi yapılmaması gerektiği bildirilmektedir.

Helicobacter pylori pozitif hastalarda eradikasyon endikasyonları (gelişmekte olan ülkelerde) : dispepsi, duodenal ülser, mide ülseri, komplikasyonlu peptik ülser hastalığı, gastrik maltoma, atrofik gastritis, gastrik kanser rezeksiyonundan sonra, mide kanserlilerin birinci derece yakınları ve hasta eradikasyon istiyorsa yapılmalıdır (72).

3.MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

3.1.1 Vaka Seçimi

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı polikliniklerine 01.07.2009-01.07.2010 tarihleri arasında dispeptik şikayetlerle başvuran 20-80 yaşları arasındaki hastalar dahil edildi. Tüm hastalara bu polikliniklerde üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Hastalar endoskopik tanı ve biyopsi bulgularına göre iki gruba ayrıldı. Birinci grup Mide kanseri grubu, ikinci grup Gastrit grubu olarak belirlendi. Çalışma iki grup arasında randomize edildi. Mide kanserli olgulara karşılık gastritli olgular kontrol grubu olarak belirlendi. Her iki gruptada H.pylori varlığı ve displazi araştırıldı. Çalışma kapsamına alınan hastalar daha önce H.pylori tedavisi almamış hastalardan seçildi.

3.2.Metod

Üst gastrointestinal endoskopi öncesi hastalara bilgi verilip işlem onayı alındıktan sonra; orofarinkse lokal lidokain sprey anestezi uygulanarak Fujinon marka videoendoskop ile endoskopileri yapıldı. Endoskopik görüntü olarak mide kanserinden şüphelenilen hastalardan başta lezyon yeri olmak üzere, midenin distal (antrum) ve proksimalinden (kardiya), lezyonun yakın çevrelerinden de biyopsi alındı. Alınan biyopsi örnekleri histolojik inceleme için sıvı formaldehit ile tesbit edildikten sonra Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AB. Dalı gönderildi. Burada biyopsi örnekleri alınan parafin içine gömüldü. Parafin bloklardan alınan ince kesitlerde H.pylori infeksiyonunun olup olmadığı tespit için Hematoksilen-Eosin ve Giemsa boyası ile boyandı ve değerlendirilme yapıldı. Ayrıca parafin bloklardan alınan ince kesitlerde intestinal displazi ve metaplazi olup olmadığı araştırıldı. Tespit edilen displazi patolojik olarak sırayla düşük dereceli ve yüksek dereceli displazi olarak ayrıldı.

3.3. İstatiktiksel Analizler

Veriler SPSS 18.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin sayı, yüzde, ortalama standart sapma verildi. Yaş ortalamaları Student t testi ile yapıldı. $P<0,05$ olan değerler istatiksel yönden anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 71 mide kanseri, 71 gastritli vaka olmak üzere toplam 142 hasta alındı. Mide kanserli hasta grubunun yaş ortalaması 65,2 ±13,3 yıl iken kontrol grubu olan gastritli hastaların yaş ortalaması 55,9±13,6 yıl idi. Mide kanserli grubun 25 (% 35,2)'i bayan, 46 (% 64,8)'sı erkek; gastritli grubun 45 (%63,4)'i bayan, 26 (%36,6)'sı erkekti.

Helicobacter pylori (H.pylori) mide kanseri grubunda 33 (% 46,5) hastada pozitif bulundu. Gastritli kontrol grubunda 36 (% 50,7) hastada H.pylori pozitif bulundu. H.pylori yönünden gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (P>0,05).

Tablo 6. Mide Kanseri ve Gastritli Gruplar arasındaki H.pylori pozitiflik oranı

	Mide kanseri	**Gastrit**
H.pylori pozitif	**33 (% 46,5)**	**36 (% 50,7)**
H.pylori negatif	**38 (% 53,5)**	**35 (% 49,3)**

Mide kanserli grupta yaş ortalaması 65,2 gastritli grupta 55,9 idi. Mide kanserli hastaların yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti. Displazi oranı mide kanserli hasta grubunda 15 olguda (% 21,1) gastritli kontol grubunda ise 4 olguda (% 5,6) tespit edildi.

Tablo 7. Mide kanseri ve Gastritli vakaların Yaş, Cinsiyet, H.pylori pozitifliği ve Displazi varlığı yönünden karşılaştırılması

	Mide kanseri	**Gastrit**
Yaş ortalaması (yıl)	**65,2±13,3**	**55,9±13,6**
Cinsiyet (E/K)	**46/25**	**26/45**
H.pylori pozitifliği	**33 (% 46,5)**	**36(% 50,7)**
Displazi varlığı	**15 (% 21,1)**	**4 (% 5,6)**

Mide kanserli olgularda displazi tesbit edilenlerden 13 (% 86,7)'ünde H.pylori tesbit edilirken 2 (% 13,3)'sinde H.pylori tesbit edilemedi. Mide kanserli displazi tesbit edilmeyen hastaların 20 (%35,7)'sinde H.pylori tesbit edildi. Mide kanserli hastalarda H.pylori ile displazi arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki tesbit edildi ($p< 0,05$).

Tablo 8. Mide kanserli hastalarda displazi ve H.pylori ilişkisi

	Displazi var	**Diplazi yok**
H.pylori pozitif	**13 (% 86,7)**	**20 (% 35,7)**
H.pylori negatif	**2 (% 13,3)**	**31 (% 64,3)**

Gastritli kontrol grubundaki olgularda displazi tesbit edilen 4 hastanın 2 (% 50,0)'sinde H.pylori pozitif, 2 (% 50,0)'sinde ise H.pylori negatif idi. Displazi tesbit edilmeyen gastritli olguların 34 (% 50,7)'ünde H.pylori pozitif iken, 33 (% 49,3)'ünde H.pylori negatif idi. Gastritli olgularda displazi ile H.pylori arasında istatiksel anlamlı ilişki tesbit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 9 . Gastritli hastalarda displazi ve H.pylori ilişkisi

	Displazi var	**Displazi yok**
H.pylori pozitif	**2 (%50,0)**	**34 (%50,7)**
H.pylori negatif	**2 (%50,0)**	**33 (%49,3)**

Kanser lokalizasyonuna göre olgular göz önüne alındığında 32 (% 45) olguda proksimal mide kanseri, 39 (% 55) olduğu distal mide kanseri mevcuttu. H.pylori pozitifliği sırasıyla 12 (% 37,5), 21 (% 53,8) idi. Proksimal ve distal mide kanserli olgularda H.pylori yönünden istatiksel anlamlı ilişki tesbit edilemedi ($p>0,05$).

Her iki grup göz önüne alındığında displazi tesbit edilmeyen olgularda H.pylori pozitiflik oranı % 42,2 displazi tesbit edilen olgularda H.pylori pozitiflik oranı %78,9 idi. H.pylorinin displazi ile olan ilişkisi istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Mide kanseri sıklığında son 4 dekatta genel azalmaya rağmen halen önemli bir mortalite sebebedir. Dünyada kanser nedeni ile ölümlerde ikinci sıradadır. Mide adenokarsinomu tüm mide kanserlerinin yaklaşık % 90'ını oluşturur ve midenin en sık rastlanılan tümörüdür. Mide kanseri etyolojisinde en çok suçlanan faktörlerin başında prekanseröz mide lezyonları gelmektedir. Epidemiyolojik ve patolojik çalışmalar sonucunda intestinal tip mide karsinogenezindeki olaylar dizisinin kronik gastritis, intestinal metaplazi, displazi ve karsinoma şeklinde olduğu kabul edilmektedir. Kansere giden süreci başlatan faktörler içinde H.pylorinin önemli bir rol oynadığı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından açıklanmıştır. Mide kanseri sıklığı yüksek olan toplumlarda H.pylori infeksiyonu sıklığıda fazladır (73,74).

H.pylorinin mide kanserine sebep olabileceği yıllardır bilinmektedir. Japonya'da mide kanseri sıklığı Amerika'nın 8 katıdır. Japonya'da yapılan hayvan çalışmalarında uzun süreli H.pylori ile infeksiyon sonucunda adenokarsinom geliştiği rapor edilmiştir (75,76).

Kenya'da yapılan bir çalışmada (77) H.pylorinin gastrik karsinoma sebep olduğu ve H.pylori ile enfekte hastaların eradikasyon tedavisinin yapılması gerektiği kararı alınmıştır.

Komoto ve arkadaşları (78) H.pylori infeksiyonu ile mide kanseri ve gastrit arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada H**.**pylori mide kanserli hastaların %93'ünde ve adenomlu hastaların %94'ünde bulunurken; kontrol grubu hastalarının %71'inde H.pylori pozitif ($p<0.05$) bulunmuştur. H. pylorinin kardiya dışı tümörlerde, kardiya tümörlerine göre daha sık olduğu; ancak histolojik tipler ve tümör evreleri için H.pylori yönünden bir farklılık olmadığı görülmüştür. Atrofi ve intestinal metaplazi skorları kontrol grubuna göre intestinal tip karsinomlu ve adenomlu hastalarda daha yüksek bulunurken; diffüz tip karsinomlu hastalarda kontrol grubuna göre bu skorlarda fark bulunmamıştır. Sonuçta H.pylori ile mide karsinomu ve adenomu arasında güçlü bir ilişki bulduklarını; intestinal-tip mide karsinomunun atrofik gastrit ve intestinal metaplazi ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda ise mide kanserli grupta H.pylori pozitiflik oranı % 46,5 iken gastritli kontrol grubumuzda %50,7 tesbit edildi. Kanserli grubumuzda tüm hastaların patolojik tanısı adenokarsinom olarak tesbit edildi.

Nomura A. ve ark (79) H.pylori ve gastrik kanser ilişkisini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada gastrik kanser riskininin artışında Hp'nin önemli bir etken olduğunu tesbit etmişlerdir. ($p<0,001$)

Japonya'da Watanabe Y. ve ark (80) yaptığı bir çalışmada da H.pylori ve gastrik kanser arasındaki ilişkiyi tartışmışlardır. H.pylorinin atrofik gastritle birlikte olduğu hastalarda gastrik kanserin geliştiğini tesbit etmişlerdir. H.pylorinin gastrik kanserle tek başına direkt ilişkili olmadığını, atrofik gastrit gelişimi sonrası gastrik kansere yol açtığını göstermişlerdir ($P<0,005$).

Uemura N. ve ark (81) duodenal ülser, gastrik ülser, nonülser dispepsi ön tanıları ile biyopsi alınan 1526 hastada yaptıkları çalışmada hastaların 1246'sında H.pylori pozitif tesbit etmişlerdir. H.pylori ile infekte hastaların atrofik gastrit, antral gastrit, intestinal metaplazi ve gastrik kanser için yüksek riske sahip olduklarını kanıtlamışlardır ($p<0,001$).

Çalışmamızda mide kanserli hastaların % 46,5'inde H.pylori pozitif idi. Displazi tesbit edilen mide kanserli hastalarda ise H.pylori % 86,7'sinde pozitif olarak bulundu. Çalışmamızda displazi ile H.pylori arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki tesbit edildi.

Ülkemizde Türkdoğan M.K. ve ark'nın (82) Van bölgesinde gastrik kanser H.pylori ilişkisi konulu çalışmalarında mide kanserli hastaların % 56,4'ünde H.pylori pozitif iken, bu oran kontrol grubunda % 36,6 bulunmuştur. H.pylori pozitif tesbit edilen mide kanserli olgularda kanser lokalizasyonu % 33,4'ü kardiya % 66,6'sı antrum olarak bulunmuştur. Sonuç olarak mide kanseri ile H.pylori infeksiyonu arasında anlamlı ilişki tesbit edilmiştir. Okçu N.'nin (83) Erzurum ve çevresinde 1372 mide kanserli olguda yaptığı çalışmada olgularının % 58,1'inde H.pyloriyi pozitif tesbit etmişlerdir.

Cavaleiro-Pinto M. ve ark. (84) yaptığı çalışmada H.pylori infeksiyonu ve mide kardiya kanseri araştırılmıştır. H.pylori oranı hem kardiya hem de kardiya dışı mide kanserlerinde yüksek olarak bulunmuştur.

Ülkemizde Koçkar. ve ark. (85) mide tümörlerinde lokalizasyon ve H.pylori arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada da mide kanseri ön tanısı ile endoskopi uygulanan 84 hastada mide kanseri, tümör lokalizasyonu ile H.pylori pozitifliği arasındaki ilişki araştırılmış, Korpus ve antrum yerleşimli mide kanserinde H.pylori pozitifliğinin anlamlı olduğu tesbit edilmiştir.

Bornschein J. ve ark (86) yaptıkları çalışmada ise H.pylori hem proksimal hemde distal mide kanserinde eşit oranda tesbit edilmiş, distal mide kanserinde intestinal metaplazi oranı proksimal mide kanserinden daha yüksek oranda bulunmuştur.

Eslick ve ark. (87) 34'ü vaka kontrollü 8'i kohort olmak üzere toplam 42 çalışma üzerinde yaptıkları meta-analizde H.pylorinin kardiya dışı mide kanserlerinde daha sık görüldüğü ancak bunun istatiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise mide kanserli hastalarda H.pylori pozitiflik oranı %46,5, gastritli hastalar da ise %50,7 olarak tesbit edildi. Proksimal mide kanserli vakalarda H.pylori oranı %37,5 distal mide kanserli olgularda ise %53,8 tesbit edildi. Sonuçlarımız Koçkar ve ark sonuçları ile uyumlu idi. Çalışmamızda kontrol grubunda ise distalden alınan biyopsilerin %52,0'ında H.pylori pozitif bulunmuştur. Mide distalinden alınan biyopsilerde H.pylori oranı yüksek bulunmuş ancak istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Pasifik adası yerlilerinde Avrupalılara göre mide kanseri 2 ile 4 kat daha fazladır. Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada intestinal metaplazinin sıklığı araştırılmış ve intestinal metaplazi ile etniklik ve H. pylori arasında ilişki saptanmış. Pasifik adalarında intestinal metaplazinin daha sık olduğu ve daha erken yaşlarda ortaya çıktığı rapor edilmiştir (88).

Kokkola A. ve ark. (89) da mide kanseri ile H.pylori infeksiyonunu genç yaştaki hastalarda araştırmışlar, 45 yaşından küçük 50 kanser hastasından biyopsi alınarak yaptıkları çalışmada 36 (% 72) mide kanserli hastada Hp pozitif tesbit etmişlerdir. Sonuçta H.pylorinin genç hastalarda da gastrik kanser gelişmesinde önemli bir etken olabileceği vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise mide kanserli hasta grubunun yaş ortalaması 65,2 ±13,3 iken kontrol grubu olan gastritli hastaların yaş ortalaması 55,9±13,6 olarak bulundu.

Arslan ve arkadaşları (90) mide kanserli vakalarda mide endoskopik biyopsilerinde epitelyal displaziyi araştırmışlar, çalışmada displaziyi olguların % 63,6'sında antrum yerleşimli olarak tesbit etmişlerdir. Yaş ortalaması 52,2 olarak bulunmuş, displazi olguların % 6,6'sında rapor edilmiştir.

Erdem ve ark.(91) dispepsili hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların %8'inde atrofik gastrit, %21'inde intestinal metaplazi, %4'ünde displazi tesbit etmişler, mide kanseri için prekanseröz lezyon saptanan hastaların %90'ında H.pylori pozitif iken, prekanseröz lezyon saptanmayan hastaların %61'inde H.pylori pozitif bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda mide kanserli olguların % 21,1'inde displazi mevcuttu. Displazili mide kanseri olgularımızın % 86,7'sinde H.pylori pozitif idi. Erdem ve ark yaptığı çalışmaya benzer tarzda bizim çalışmamızda da prekanseröz lezyonlarda H.pylori oranı yüksek olarak bulundu.

Haziri A. ve ark. (92) yaptıkları çalışmada atrofik gastritli, intestinal metaplazili, gastrik displazili, gastrik adenomlu toplam 802 olguda H.pylori pozitifliği araştırılmış. H.pylori pozitiflik oranı % 64,2 olarak tesbit etmişler. Prekanseröz lezyonlardaki H.pylori pozitiflik sıklığı ise intestinal metaplazide % 71,7 displazide % 71,4 atrofik gastrite ise % 66 olarak bildirmişlerdir. H.pylori pozitifliğini prekanseröz lezyonlarda yüksek oranda bulmuşlardır.

Çalışmamızda 142 hastanın % 48,6'sında H.pylori pozitif tesbit edildi. Displazi tesbit edilen tüm hastalarda H.pylori pozitiflik oranı % 78,9, H.pylori negatiflik oranı %21,1 idi. Çalışmamızda H.pylori ile displazi arasında anlamlı ilişki tesbit edildi ($p<0,05$).

Kuipers ve ark.'nın (6) uzun süren H.pylori infeksiyonunun kanser gelişiminde önemli bir risk faktörü olan, atrofi ve intestinal metaplaziye yol açtığını rapor etmişlerdir.

Craanen M.E. ve ark. (93) yaptıkları çalışmada da H.pylori sıklığını intestinal tip erken gastrik kanserde % 61,3, diffüz tip erken gastrik kanserde ise % 54,5 pozitif olarak tesbit etmişlerdir. Meining A. ve ark (94) yaptıkları çalışmada da hem intestinal tip gastrik karserde hemde diffüz tip gastrik kanserde H.pylori anlamlı pozitif tesbit etmişlerdir ($p<0,001$).

Son görüşlere göre H.pylori infeksiyonu mide kanser riskini arttırmaktadır. Ouakaa-Kchaou A. ve ark. (95) yapmış oldukları çalışmada H.pylori ve mide kanseri arasında ilişki tesbit etmişlerdir. Buna karşın Yalnız ve ark. (96) yaptıkları çalışmada mide kanserli hastalarda H.pylori pozitifliğini % 66,7 asemptomatiklerde % 86,7 olarak bulmuşlar, H.pylori infeksiyonu ile mide kanseri arasında ilişki saptamamışlardır.

Hsu P ve ark (97) yaptıkları çalışmada ise H.pylori infeksiyonunun gastrik adenokarsinom gastrik maltoma ve intestinal metaplazi gibi prekanseröz lezyonların gelişmesinde önemli rol oynadığını kanıtlamışlardır ($p<0,001$).

Bizim çalışmamızda ise mide kanserinde H.pylori pozitifliği %46,5 kontrol grubunda ise %50,7 olarak bulundu. Her iki grup arasında Hp pozitifliği yönünden anlamlı farklılık tesbit edilemedi. H.pylori infeksiyonu tüm dünyada görülmekle

birlikte, aynı ülkedeki farklı gruplarda yapılan çalışmalarda farklı oranlarda bulunmuştur. Dünya nüfusunun yaklaşık %60'ı H.pylori ile infektedir. H.pylori taşıyanların % 100'ünde gastrit gelişirken, yaşam boyu peptik ülser olma riski %15-20'dir. Mide kanseri olma riski ise % 1-3'dür (98).

Atik ve ark. (99) yaptığı çalışmada H.pylori pozitif ve negatif hastalarda intestinal metaplazi ve displazi sıklığı araştırılmış. H.pylori pozitif ve negatif hastalar arasında intestinal metaplazi ve displazi sıklığı yönünden istatiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edilmemiş ancak metaplazi ve displazisi olan hastalarda yüksek oranda H.pylori pozitifliği tesbit edilmiştir.

Aygün C.ve ark. (100) dispeptik yakınmalar ile başvuran hastalarda mide prekanseröz lezyonlarının görülme sıklığının araştırıldığı çalışmalarında gastrik atrofi, intestinal metaplazi, displazi ile H.pylori infeksiyonunun dispeptik yakınmalarla başvuran hastalarda sıklıkla görüldüğünü ($p>0,05$) tesbit etmişlerdir. Ancak istatiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varmışlardır.

Ma JL ve ark (101) yaptıkları 10 yıllık kohort çalışmasında H.pylori pozitif ve negatif grupta gastrik kanser gelişme oranında fark tesbit etmemişlerdir. Gastrik prekanseröz lezyon (intestinal metaplazi, displazi) gelişme oranında ise H.pylori pozitif grupta anlamlı fark tesbit etmişlerdir. H.pylorinin direk olarak gastrik kanser gelişiminden sorumlu olmayabileceği diğer risk faktörleri ile birlikte H.pylori mevcut ise kanser riskinin arttığını tesbit edilmiştir. Gastrik mukoza normal ise H.pylorinin gastrik kanser gelişiminde önemli etken olmadığı sonucuna varılmıştır.

Batı ülkelerinde mide kanseri tanısı almış hastalarda H.pylori prevalansının %70-80 olduğu, ancak gastrik kanserli olguların % 10-20'sinin H.pylori negatif kişilerde ortaya çıktığı bildirilmektedir.

H.pylorinin mide kanserine yol açan olaylar zincirinde bir kofaktör olarak rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bu varsayımın sebeplerinden biri mide kanseri insidansının yüksek olduğu bölgelerde H.pylori prevalansının da yüksek olmasıdır (102).

İngiltere'de prekanseröz gastrik lezyon saptanan hastaların yılda bir kez endoskopik tetkik ve biyopsi ile uzun süreli (ortalama 10 yıl) izlendiği bir çalışmada 93 intestinal metaplazili olgunun 10'unda (% 11) kanser geliştiği tesbit edilmiştir (103).

Çin'de yapılan bir çalışmada H.pylori pozitif prekanseröz lezyonu olan hastalarda H.pylori eradikasyon tedavisi mide kanseri riskini azaltmazken; H.pylori pozitif

prekanseröz lezyonu olmayan hastalarda eradikasyon tedavisi sonrasında mide kanser gelişmesinin anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir (104).

Sonuç olarak insanlar için önemli bir patojen olan H.pylorinin peptik ülser, gastrit, mide kanseri ve mide lenfomasını içeren hastalıklarla yakın ilişkisi mevcuttur. Çoğu insanda sadece hafif düzeyde inflamasyon oluşturup dispeptik semptomlara neden olur. Bununla birlikte midenin korpus ve distal lokalizasyonlu kanserlerinde risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Uzun dönem H.pylorinin indüklediği inflamasyon, mide kanserinin histolojisinde ilk basamak olarak düşünülen displazi gelişimine neden olur. Bu çalışmada H.pylori; midenin prekanseröz lezyonlarından olan displazili olguların % 78,9'unda pozitif bulundu, bu sonuç istatiksel olarak anlamlıydı. Tümör lokalizasyonu ve H.pylori ilişkisine bakıldığında, midenin kardiya dışı kanserlerinde H.pylori yüksek oranda pozitifti ancak istatiksel olarak anlamlı değildi. Displazi tesbit edilen hastaların belirli aralıklarla kanser gelişimi açısından takip edilmesi gerekmektedir. H.pylori pozitif prekanseröz mide lezyonlarında eradikasyon tedavisi mutlaka yapılmalıdır. Mide kanserinde H.pylori pozitifliği ile intestinal displazi arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Fakat mide kanseri ile kontrol grubu olarak alınan gastritli hastalarda H.pylori pozitifliği yönünden istatiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu durum mide kanserinin etyolojisinde H.pylorinin tek başına bir faktör olmadığı genetik, beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörlerinde önemli olduğunu düşündürmektedir. Konu ile ilgili daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği inancındayız.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları:

1. Çalışmaya alınan tüm olgulardan 69 (% 48,6)'unda H.pylori pozitif bulundu.

2. Mide kanserli 33 (% 46,5) hastada H.pylori pozitif, 38 (% 53,5) hastada Hp negatif idi. Gastritli kontrol grubunda 36 (% 50,7) hastada H.pylori pozitif, 35 (% 49,3) hastada H.pylori negatif idi. H.pylori pozitifliği yönünden gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

3. Displazi tespit edilen vakalarda H.pylori pozitiflik oranı % 78,9 iken, displazi tesbit edilmeyen vakalarda H.pylori pozitiflik oranı % 42,2 olarak bulundu. H.pylorinin displazi ile olan ilişkisi istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,005$).

4. Çalışmaya alınan tüm vakaların 19 (% 13,4)'unda displazi tesbit edildi. Displazili vakaların % 78,9'u mide kanseri % 21,1'i gastritli kontrol grubuydu.

5. Mide kanserli vakalarda displazi tesbit edilenlerden 13 (% 86,7)'ünde H.pylori pozitif iken 2 (%13,3)'sinde H.pylori tesbit edilemedi. Gastritli olgularda displazi tesbit edilen hastalarda 2 (%50)'sinde H.pylori pozitif, 2 (%50)'sinde H.pylori negatif idi. Mide kanserli grupta H.pylori ile displazi arasında istatiksel olarak anlamlı fark tesbit edildi ($p< 0,05$).

Çalışmamızda mide kanserli hastalarda histolojik olarak displazi tesbit edilen olgularda H.pylori pozitifliği yüksek oranda bulundu. Bu sonuç istatiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). H.pylori pozitifliği yönünden gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p> 0,05$).

Sonuç olarak; mide kanserinde H.pylori pozitifliği ile intestinal displazi arasında anlamlı bir ilişki bulundu. H.pylori pozitif prekanseröz mide lezyonlarında H.pylori eradikasyon tedavisinin mutlaka yapılması gerektiği inancındayız. Mide kanseri ile kontrol grubu olarak alınan gastritli hastalarda H.pylori pozitifliği yönünden istatiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu durum mide kanserinin etyolojisinde H.pylorinin tek başına bir faktör olmadığı genetik, beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörlerinde

önemli olduğunu düşündürmektedir. Konu ile ilgili daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Dan LL. Neoplastic Disorders. In Fauci AS, Braunwald E., Issebacher JK., Wilson DJ., Martin BJ.(eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th. Edition. New York: McGraw-Hill, 2005.p:435-440.

2. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri (1995-1999), T.C Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Ankara, 2002:12-16.

3. Owen DA. Alimentary Canal and Associated Organs the Stomach. D.Carter, JK Greenson, HA Oberman, V Reuter, MH Stoler, S Emills, eds. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Philadelphia, USA: Lippincott Williams Wilkins, 2004:1435-1475.

4. Fenoglio-Preiser C, Carnerio F, Correa P, Guilford P, Lambert R, Megraud F. Gastric carcinoma. In: Hamilton SR, Altonen LA, eds. WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics Tumours of the Digestive System Lyon: IARC Press, 2000.p:39-52.

5. Lin JT, Wang JT, Wu MS, Lee TK Chen CJ. Helicobacter pylori infection in a rodomly Selected population, healty volunteers, and patients with gastric ulcer and gastric adenocarcinoma. Scand J Gastroenterol 1993; 28:1067-1072.

6. Kuipers EJ, Gracia-Casanova M, Pena AS, Pals G, van K et al: Helicobacter pylori serology in patients with gastric carcinoma. Scand J Gastroentcrol 1993; 2:433-437.

7. Correa P. Clinical implications of recent development in gastric cancer pathology and epidemiology. Semin Oncol 1985;12:2-10.

8. Ruiz B, Correa P, Fonîham ETH, Ramaknshnan T. Antral atrophy, Helicobacîer Pylon, colonization and gastric pH. Am J Clin Pathol 1996;74:96-101.

9. Parsonnet J, Friedmann GD, Wandersteen DP, Cheng Y, Vogelman JH. et all. H. pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325:1127-1131.

10. Onur H. Kanser Epidemiyolojisi. İçinde: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. 2. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi, 2003.s: 2020-2034.

11. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.

12. Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds.). Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: WB Saunders, 2002.p: 829-855.

13. Engel SL, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1404-1413.

14. Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.p: 797-876.

15. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma. Review and considerations for future directions. Ann Surg 2005; 241: 27-39.

16. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO (eds). The Neoplastic Stomach. In: Gastrointestinal pathology. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999.p: 237-274.

17. McColl, KEL Cancer of the gastric cardia. Best Practice Research Clinical Gastroenterol 2006;20(4):687-696.

18. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Engl J Med 1995; 333: 32-41.

19. Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process First American Cancer Society Award Lecture on cancer epidemiology and prevention. Cancer Res 1992; 52: 6735-6740

20. Allum WH. Powell DJ, Mc Conkey CC. et al. Gastric Cancer: a 25 year- review. Br J Surg 1989;76: 535-540.

21. Rosai J Gastrointestinal tract. In: Rosai J, Ackerman LV (eds). Rosai Ackerman's Surgical Pathology, 9th. edition.Missouri:Mosby, 2004.p:615-872.

22. Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR (eds). The stomach. In: Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology,4th. edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006.p: 1321-1372.

23. Sipponen P, Kekki M, Siurala M. Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma. Comparison with a representative population sample. Cancer 1983; 52: 1062-1068.

24. Mac Donald WC, Owen DA. Gastric carcinoma after surgical treatment of peptic ulcer: an analysis of morphologic features and a comparison with cancer in the nonoperated stomach. Cancer 2001; 91: 1732-1738.

25. David N. Lewin and Klaus J. Malignant: Adenocarcinoma, Stomach. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM (eds). Modern Surgical Pathology. 1st. edition. Philadelphia: Saunders; 2003.p: 672-680.

26. Robert A, Halvorsen J, Judy Y, Vincent D. McCormick VD. Diagnosis and Staging of gastric Cacer. Semin Oncol 1996; 23: 325-335.

27. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Biology of Tumor Growth, Neoplasia in: Frederick J Schoen (eds). Robbin's Pathology 5th edition. WB Saunders; 1992. p:293- 296.

28. Lauren T. The two histologic main types of gastric carsinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 31-49.

29. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG ,Greene FL et al. In Stomach. Ajcc cancer staging . Chicago: Springer,2010.p:117-126

30. Wanobo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College Of Surgeons. Ann

Surg 1992; 218: 583-592.

31. Itoh H, Oohata Y, Nakamura K, Nagata T, Mibu R et all. Complete ten year postgastrectomy follow-up of early gastric cancer. Am J Surg 1989; 158: 14-16.

32. Pisters PWT, Kelsen DP, Powell SM, Teper JE. Cancer of the stomach. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer Principles and practise of Oncology. 7th edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005.p:909-944

33. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of digestive system. World Health organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2000.

34. Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epitelial dysplasia. Gut. 1999 ;45(5):784-790.

35. Rugge M, Russo VM, Guido M Review article: what have we learnt from gasric biopsy? Aliment Pharmacol Ther 2003; 17(Suppl 2):68-74.

36. Ming SC. Cellular and molecular pathology of gastric carcinoma and precursor lessions. A critical review (abstract) Gastric Cancer 1998;1:31-50

37. Misdraji J. Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia. Sem Diag Pathol 2002;19:20-30.

38. Aste H, Sciallero S, Pugliese V, Gennaro M. The clinical significance of gastric epithelial displasia. Endoscopy 1986;18: 174-176.

39. Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, De Gaetani C. Gastric dysplasia. A follow-up study. Am J Gastroenterol 1993; 88:1714-1719.

40. You WC, Blot WJ, Li JY, Chang YS. Jin ML et al. Precancerous gastric lessionsin a population at high risk of stomch cancer. Cancer Res 1993;53:1317-1321.

41. Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, et al. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in stomach . J Clin Pathol 1980;33: 711-721.

42. Rugge M, Leandro G, Farinati F, et al. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management. Cancer 1995;76:376-382.

43. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G et al. Gastric Dysplasia; The Padova International Classification. Am J Surg Pathol 2000;24:167-176.

44. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet, 1984; 1:1311–1315.

45. Van Amsterdam K, Van Vliet AH, Kusters JG,Van der Ende A. Of microbe and man: determinants of Helicobacter pylori-related Diseases. FEMS Microbiol Rev 2006;30:131-156.

46. Khuori R, Frexinos J. References des grandes etapes en hepatogastroenterologie. Paris: Editions Louis Pariente,1995.

47. Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastrik epithelium in active chronic gastritis. Lancet;1983:1273-1277

48. Luck JM, Seth TN. The physiology of gastric urease. Biochem J 1925;19:357-365.

49. Ster HW. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. J Clin Pathol 1975;28:639-646.

50. Blaser MJ. Helicobacter pylori and the pathogenesis of gastroduedonal inflammation. J Infect Dis 1990; 161:626-633.

51. World Health Organization. Infection with *Helicobacter pylori* ın: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenesis risk to humans. Shistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Lyon: 1994;61:177-240.

52. NIH Consensus development panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA, 1994;272:65-69.

53. Megraud, F: A humble bacterium sweeps this year's Nobel Prize. Cell, 123:975-976, 2005.

54. Megraud F, Malfertheiner P, Morain C, Hungin A, Jones R, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-180.

55. Goodman KJ. Transmission of helicobacter pylori among sibling. Lancet, 2000; 355:358-362.

56. Kauser F, Khan AA, Hussain MA, Carroll IM et al. The cag pathogenicity island of helicobacter pylori is disrupted in the majority of patient isolates from different human populations. J Clin Microbiol 2004; 42(11):5302-5308.

57. Briede JJ, Pot RGJ, Kuipers EJ et al. The Presence of the cag pathogenicity island is associated with increased superoxide anion radical scavenging activity by Helicobacter pylori. FEMS Immunology and Medical Microbiology, 2005; 44:227-232.

58. Köksal F. Helicobacter pylori Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler. 3. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, 28 Haziran-01 Temmuz, Ankara, Program ve Bildiri Özet Kitabı, 2004.s: 99-111.

59. Brooks GF, Janet SB, Stephen AM, Jawetz M. Melinck&Adelberg's Medical Microbiology, 21. edition, Connecticut, Appleton & Lange 1995.p:242-243.

60. Yılmaz YA. Helicobacter pylori: mikrobiyolojik tanı yöntemleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:182-186.

61. Vaira D, Gatta L, Ricci C and Miglioli M. Review article. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16(1):16-23.

62. Leodolter A, Wolle K, Malfertheiner P. Current standards in the diagnosis of helicobacter pylori infection. Digestive Diseases, 2001;19(2):116-122.

63. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiolgy of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am.1993; 22(1):15-19.

64. Metz CD, Walsh HJ: Gastroduodenal ulcer disease and gastritis. In; Humes HD, DuPont HL, Gardner LB, eds.: Kelley's Textbook of Internal Medicine, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2000.p:629-643.

65. Massimo Rugge MD, Robert M, Genta MD. Staging and grading of cronic gastritis. Hum Pathol 2005;228-33.

66. Price AB The Sydney Sistem: histological division. J Gastroenterol Hepatol 1991;6:209-222.

67. Laine L. Helicobacter pylori, gastric ulcer and agents noxius to the gastric mucosa. Gastroenterol Clin North Am 1993;22(1): 117-125.

68. Altındiş M, Özdemir M. Helicobacter pylori ve tanısı. Kocatepe Tıp Dergisi, 2003;2: 1-12.

69. J Parsonnet, GD Friedman, DP Vandersteen, Y Chang, JH Vogelman, N Orentreich, and RK Sibley. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. NEJM 1991; 325:1127-1131.

70. Ernst J Kuipers, Guillermo I Pérez-Pérez, Stephan GM Meuwissen, Martin J Blaser. Helicobacter pylori and Atrophic Gastritis: Importance of the cagA Status. Journal of the National Cancer Institute, 1995; Vol. 87, No. 23, 1777-1780.

71. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, & Stolte M. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. MALT Lymphoma Study Group. Lancet 1995; 345:1591-1594.

72. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III consensus Report. Gut 2007;56:772-81.

73. Charles SF, Robert JM: Gastric carcinoma. N Eng J Med 1995;6:32-41.

74. Faraji El, Frank BB: Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. Gastroenterol Clin North Am 2002;31:499-516.

75. Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. Gastroenterology 1998;115:642-648.

76. Honda S, Fujioka T, Tokieda M, et al. Development of helicobacter pylori - induced gastric carcinoma in Mongolion gerbils Cancer Res 1998;58:4255-4259.

77. McFarlane GA, Munro A,Helicobacter pylori and gastric cancer. Br J Surg 1997;84:1190-1199.

78. Komoto K, Haruma K, Kamada T, et al. Helicobacter pylori infection and gastric neoplasia: correlations with histological gastritis and tumor histology. Am J Gastroenterol 1998;93:1271-1276.

79. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and gasrtic carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med.1991;325:1132-1136.

80. Watanabe Y, Kurata HJ, Mizunu S, Mukai M, Inokuchi H et al. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Digestive Diseases and Sciences 1997;7:1383-1387.

81. Uemura N, Okomoto S, Yamamato S, Matsumura N, Yamaguchi S et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345(11):784-789.

82. Türkdoğan M.K, Süleyman A,Mahmut İ, Hüsniye D, Emel A. et al. Helicobacter pylori infection in gastric carcinoma in the Van region of Turkey. The Turkish Journal of Gastroenterology 1999;1:36-39.

83. Okçu N. Erzurum ve çevresinde mide kanserlerinin endoskopik prevalansı. Doğu-Güneydoğu Anadolu Hepato-Gastroenteroloji Sempozyumu. 29 Mayıs-2003 Erzurum.

84. Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N, Barros H. Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. Cancer Causes Control 2011;22:375-387.

85. Koçkar CM, Çelik A, Koçkar O, Yazıcıoğlu K, Kutun S et al. Mide tümörlerinde lokalizasyon ve helicobakter pylori ilişkisi Acta Onkologica Turcica 2003;1-2:037-039.

86. Bornschein J.,Selgrad M.,Warnecke M.,et al. H.pylori infection is a key risk factor for proksimal gastric cancer. Dig Dis Sci 2010;55:3124-3131.

87. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1999;94:2373-2379.

88. Fraser AG, Peng SL, Jass JR. Intestinal metaplasia subtypes and helicobacter pylori infection: a comparision of ethnic groups in New Zealand. J Gastroenterol Hepatol 1998;64:560-565.

89. Kokkola A, Valle J, Haapiainen R, Sipponen P, Kivilaakso E, Puolakkainen P. Helicobacter pylori infection in young patient with gastric carcinoma. Scan J Gastroenterol 1996;7:643-647.

90. Arslan A, Müderriszade M, Büyükbayram H, Uzunlar AK, Yılmaz F et al. Mide endoskopik biyopsilerinde epitelyal displazi. The Turk J Gastroenterol 2001;1:32-35.

91. Erdem L, Akbayır N, Sakız D, Alkım C,Sökmen HM et al Dispepsili hastalarda midenin prekanseröz lezyonları ile karşılaşma. Akademik Gastroenteroloji dergisi 2005;4:78-82.

92. Haziri A, Juniku-Shkololli A, Gashi Z, Berisha D. Helicobakter pylori infection and precancerous lesions of the stomach. Med Arch 2010;64:248-249.

93. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Tytgat GN. Helicobacter pylori and earyl gasstric cancer. An Int J Gastroenterol and Hepatol 1994;35:1372-1374.

94. Meining A, Bayerdörffer E, Müller P, Miehlke S, Lehn N et al. Gastric carcinoma risk index in patients infected with Hlicobacter pylori. Virchow Arch 1998;432:311-314.

95. Ouakaa-Kchaou A, Elloumi H, Gargouri D, Kharrat J, Ghorbel A. Helicobacter pylori and gastric cancer. Tunis Med 2010;88:459-461.

96. Yalnız N, Uzun İsmail H, Bal K, Göksel S, Bagatur N. et al. Mide kanserli olgularda Helikobakter pilori sıklığı: histolojik serolojik çalışma. Endoskopi Derg 1996:1;5-11.

97. Hsu P,Lai KH, Hsu PN, Lo GH, Yu HC et al. Helicobacter pylori and the risk of gastric malgnancy. Am J Gastroenterol 2006;10:1572.

98. Tran CD, Huynh H, van den Berg M, Van der Pas M, et al. Helicobacter-induced gastritis in mice not expressing metallothionein-I and II. Helocobacter 2003;8: 533-541.

99. Atik E, Kantarçeken B, Bülbüloğlu E, Çetinkaya A, Helicobacter pylori pozitif ve negatif hastalarda intestinal metaplazi ve displazi sıklığı. Akademik Gastroenterol Derg 2005;4:168-171.

100. Aygün C, Demirci E, Çayırcı M. Dispeptik yakınmalar ile başvuran hastalarda mide kanseri öncü lezyonlarının görülme sıklığı. Dicle Tıp Derg 2010;37:25-29.

101. Ma JL, Zhang L, Pan KF, Liu WD, Feng GS, You WC. Helicobacter pylori and the progression of gastric cancer: a 10-year cohort study Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2005 19; 85: 2758-2761.

102. Safatle-Riberio AV, Riberio U, Clarke MR, Paulo S, Ishioka S et al. Relationship between persistence of Helicobacter pylori and dysplasia, intestinal metaplasia, atrophy, imflammation, and cell proliferation following partial gastrectomy. Dig Dis Sci 1999; 44: 243-252.

103. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fieldinq JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. Gut 2002; 50: 378-391.

104. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zhenq TT et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China. Jama 2004;291:187-194

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Mide Kanserinde Helicobacter Pylori Sıklığı ve İntestinal Displazi İle Olan İlişkisi

Dr. Mehtap BİNNETOĞLU

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 28.05.2007
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 28.05.2011
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 15.06.2011
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nihat OKÇU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri üyesi : Prof .Dr. Nihat OKÇU
Jüri üyesi : Doç. Dr. Ömer YILMAZ
Jüri üyesi : Doç. Dr. Leyla SAĞLAM
Jüri üyesi : Doç. Dr. Abdulmecit KANTARCI

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

HAZİRAN-2011
ERZURUM