

## Gastrik preneoplastik bulguların kolon polibi ile ilişkisi

The relationship between gastric preneoplastic findings and colon polyps

İsmail Hakkı KALKAN<sup>1</sup>, Ferdane SAPMAZ<sup>2</sup>, Sefa GÜLİTER<sup>2</sup>, Pınar ATASOY<sup>3</sup>

Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Kliniği, Kırıkkale  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

**Giriş ve Amaç:** *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile kolon polibi gelişimi arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Mide için preneoplastik olduğu bilinen atrofi ve intestinal metaplazi ile kolon polibi gelişimi arasındaki ilişki ise henüz yeterince irdelenmemiştir. İki merkezde yürütmüş olduğumuz çalışmada, gastrik preneoplastik bulgu varlığı ile kolon polibi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji polikliniklerine 01.01.2012 ile 01.09.2012 tarihleri arasında başvuraran hastalardan özofagogastroduodenoskopi yapılarak *Helicobacter pylori* için biyopsi örneği alınan ve eş zamanlı kolonoskopi işlemi yapılan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik özellikleri, polip saptanan olgularda polip karakteristikleri (büyüklük, sayı, histoloji) ve özofagogastroduodenoskopik biyopsi sonucuna göre gastrik atrofi-intestinal metaplazi ve *Helicobacter pylori* pozitifliği Sydney klasifikasyonuna göre kaydedildi. **Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması 57,4±13,3 olan toplam 150 (93 erkek, %62,0) olgu dahil edildi. Olguların 51'inde (%34,0) en az 1 kolon polibi mevcuttu. Kolon polibi ve adenoma varlığı için atrofi [(Sırasıyla; OR:3,1 (p=0,01) ve OR:3,2 (p=0,02)] bağımsız risk faktörü idi. Toplam adenomatöz polip çapı atrofının derecesi (p=0,04) ve intestinal metaplazinin derecesi (p=0,01) ile, toplam adenom sayısı ise atrofının derecesi (p=0,01), intestinal metaplazinin derecesi (p<0,001) ile korele idi. **Sonuç:** Çalışmamızda; gastrik atrofi kolon polibi/adenom gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. *Helicobacter pylori* pozitifliğinin kolon polibi varlığı ile ilişkisi saptanmadı. Gastrik preneoplastik lezyonlar ile kolon neoplazisi arasındaki ilişkinin konfirme edilebilmesi için geniş ölçekli, popülasyon tabanlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** *Helicobacter pylori*, gastrik atrofi, intestinal metaplazi, kolon polibi, adenoma

**Background and Aims:** There are conflicting data regarding the relationship of *Helicobacter pylori* infection and the development of colon polyp. Although it is known that gastric atrophy and intestinal metaplasia are gastric preneoplastic findings, to date, the relationship between these findings and colonic polyp development has not been studied sufficiently. In our two-center study, we aimed to study the association between gastric preneoplastic lesions and the occurrence of colonic polyp. **Materials and Methods:** The patients who admitted to the Gastroenterology Outpatient Clinics of Kırıkkale University Faculty of Medicine and Kırıkkale Yüksek İhtisas Hospital from January 1, 2012 to September 1, 2012 and underwent routine colonoscopy and had gastric biopsies taken for *Helicobacter pylori* infection on esophagogastroduodenoscopy were enrolled in the study. Patient demographic data (gender and age), information on colon polyp characteristics (size, number of polyps, and histology), and the presence and density of *Helicobacter pylori*, gastric atrophy and intestinal metaplasia in gastric biopsies according to Sydney classification were recorded. **Results:** The study group included 150 patients (males: 93, 62,0%), and the mean age of the participants was 57,4±13,3 years. Fifty-one (34,0%) of the patients had at least one colon polyp. Gastric atrophy was an independent risk factor for the development of colon polyp and adenoma (odds ratio: 3,1 (p=0,01) and odds ratio: 3,2 (p=0,02), respectively). Total adenomatous polyp size and the density of gastric atrophy (p=0,04) and of intestinal metaplasia were positively correlated (p=0,01). The total number of colonic adenomas was positively correlated with the density of atrophy (p=0,01) and of intestinal metaplasia (p<0,001). **Conclusions:** In our study, gastric atrophy was an independent risk factor for the development of colon polyp/adenoma. The presence of *Helicobacter pylori* was not related with the development of colon polyp or adenoma. Large, population-based studies are required to confirm the relationship between gastric preneoplastic findings and the development of colon polyp.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, gastric atrophy, intestinal metaplasia, colon polyp, adenoma

### GİRİŞ

Dünya nüfusunun %50'sinden fazlası *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ile infektidir. Gelişmekte olan ülkelerde *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı %90'ın da üzerine çıkabilmektedir (1). Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (Internation-

Agency for Research on Cancer) tarafından 1994 yılında *H. pylori* Grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (2). Midenin *H. pylori* ile enfeksiyonu 3 önemli üst sindirim sistemi hastalığı (gastrik-duodenal ülserler, gastrik kanser

**İletişim:** İsmail Hakkı KALKAN  
Attar Sokak 21/14 G.O.P. Çankaya  
06700 Ankara, Türkiye  
E-posta: drismailster@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 20.04.2013 • **Kabul Tarihi:** 26.04.2013

ve MALToma) ile ilişkilendirilmiştir (3). Deneysel çalışmalarda, çeşitli Helicobacter türleri ile inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kolon adenokarsinomu gelişimi arasında ilişki tespit edilmiştir (4,5). Bazı kontrolsüz çalışmalarda kolon polibi ve kolon kanseri gibi kolorektal neoplazmi olan olgularda yüksek *H. pylori* prevalansı saptanmış olması, *H. pylori*'nin kolorektal neoplazm gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (4,6,7). *H. pylori* varlığının aşırı ve uzamış Gastrin salınımına neden olarak gastrik kanser ve kolorektal kanser gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (8). Bununla birlikte *H. pylori* enfeksiyonu ile kolorektal neoplazm gelişimi arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar sınırlı sayıdadır, hatta böyle bir ilişki tespit edemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (6,7,9-11).

Günümüzde artık, gastrik mukozanın *H. pylori* ilişkili kronik inflamasyonu sonucu kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve sonucunda gastrik kanser ile sonuçlanan bir kaskadın tetiklendiği bilinmektedir (8). Mide için preneoplastik olduğu bilinen atrofi ve intestinal metaplazi ile kolon polibi gelişimi arasındaki ilişki ise henüz yeterince araştırılmamıştır. İki merkezde yürütmüş olduğumuz çalışmada, kolon polibi saptanan olgularla kolon polibi tespit edilemeyen olgular arasında gastrik preneoplastik bulguların (*H. pylori* pozitifliği, gastrik atrofi, intestinal metaplazi) varlığı ve yoğunlukları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji polikliniklerine 01.01.2012 ile 01.09.2012 tarihleri arasında başvuran hastalardan özofagogastroduodenoskopi yapılarak *H. pylori* için biyopsi örneği alınan ve eş zamanlı kolonoskopi işlemi yapılan olgular çalışmaya dahil edildi. Kolonoskopisi tamamlanamamış olanlar, kolon kanseri tespit edilen olgular, gastrik kanser tespit edilen olgular, inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlar, juvenile polipozis sendromu olanlar, familial adenomatöz polipozis sendromu olanlar, kolon rezeksiyonu veya gastrik rezeksiyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Olguların demografik özellikleri, polip saptanan olgularda polip karakteristikleri (lokalizasyon, bir olguda tespit edilen poliplerin toplam çapları, polip sayısı, morfoloji ve histoloji) ve özofagogastroduodenoskopik biyopsi sonucuna göre gastrik atrofi-intestinal metaplazi ve *H. pylori* pozitifliği Sydney klasifikasyonuna göre kaydedildi.

## İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Kantitatif veriler ortalama  $\pm$  standart

sapma (SD), niteleyici veriler ise yüzde oran olarak verildi. Tüm değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Kantitatif değerlerin karşılaştırılması için Student-t testi kullanılırken, oransal karşılaştırmalar için ise "Fisher exact test" ve  $\chi^2$  testi kullanıldı. Çeşitli değişkenlerin korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıkları Pearson testi ile hesaplandı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde univariate analizde belirlenen olası faktörler kullanılarak kolorektal neoplazm gelişimini öngörmedeki bağımsız belirleyiciler lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi.  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması  $57,8 \pm 13,1$  olan toplam 150 (93'ü erkek, %62,0) olgu dahil edildi. Olguların 51'inde (%34,0) toplam 87 kolon polibi, 33 (%22)'ünde ise toplam 49 adenom mevcuttu. Adenom dışı toplam 38 polibin 35 (%92,2)'i hiperplastik polip, 2 (5,2)'si inflamatuvar fibrinoid polip, 1 (%2,6)'i ise hamartamatöz polip idi. Kolon polibi ve adenomu olan olgularla kolon polibi veya adenomu olmayan olguların demografik özelliklerinin karşılaştırması Tablo 1'de verilmiştir. Kolon polibi olan olgularla, kolon polibi saptanmayan olgular arasında *H. pylori* pozitifliği açısından fark saptanmazken (%84,3 vs. %77,8,  $p=0,3$ ), gastrik atrofi (%39,2 vs. %19,2,  $p=0,008$ ) ve intestinal metaplazi (%35,3 vs. %18,2,  $p=0,02$ ) varlığı açısından anlamlı fark vardı. *H. pylori* sıklığı bakımından adenom olan olgularla olmayan olgular arasında anlamlı fark saptanmadı (%81,8 vs. %79,5,  $p=0,7$ ). Ancak gastrik atrofi (%42,4 vs. %21,4,  $p=0,01$ ) ve intestinal metaplazi (%39,4 vs. %19,7,  $p=0,02$ ) varlığı ile anlamlı ilişki tespit edildi (Tablo 2). Univariate ve multivariate lojistik regresyon analizleri sonucunda; kolon polibi gelişimi için gast-

**Tablo 1.** Gruplara göre demografik verilerin dağılımı

Kolon Polibi			
	Kolon Polibi (+) (n=51)	Kolon Polibi (-) (n=99)	p
Cinsiyet (Erkek), n (%)	39 (76,5)	54 (58,1)	0,009*
Yaş (Ortalama yıl $\pm$ SD)	61,3 $\pm$ 12,06	56,0 $\pm$ 13,0	0,01*
Ortalama VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	23,4	25,4	0,001*
Adenom			
	Adenom (+), n=33	Adenom (-), n=117	
Cinsiyet (Erkek), n (%)	27 (81,8)	66 (56,4)	0,001*
Yaş (Ortalama yıl $\pm$ SD)	63,5 $\pm$ 11,2	56,2 $\pm$ 13,2	0,004*
Ortalama VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,7	23,6	0,001*

\*: İstatistiksel olarak anlamlı, VKİ: Vücut kitle indeksi

rik atrofi ( $p=0,01$ ), obezite ( $p=0,05$ ) ve ileri yaş ( $p=0,01$ ) bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi (Tablo 3). Kolon adenomu gelişimi içinse; gastrik atrofi ( $p=0,02$ ), obezite ( $p=0,04$ ), ileri yaş ( $p=0,01$ ) ve erkek cinsiyet ( $p=0,06$ ) bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi (Tablo 4). Yapılan bivariate analizlerde toplam polip çapı; intestinal metaplazinin derecesi ( $p=0,02$ ) ile, toplam polip sayısı gastrik atrofinin ( $p=0,01$ ) ve intestinal metaplazinin derecesi ( $p<0,001$ ) ile, toplam adenomatöz polip çapı gastrik atrofinin ( $p=0,04$ ) ve intestinal metaplazinin derecesi ( $p=0,01$ ) ile, toplam adenom sayısı ise gastrik atrofinin ( $p=0,01$ ) ve intestinal metaplazinin derecesi ( $p<0,001$ ) ile korele idi (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Gastrik tümör gelişimine neden olan çok farklı patofizyolojik mekanizmalar bulunmaktadır. *H. pylori* ilişkili gastrik

tümör gelişiminde kronik inflamasyonla başlayıp gastrik mukozada kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve sonuçta gastrik kanser ile sonuçlanan çok basamaklı bir süreç mevcuttur (12). *H. pylori* enfeksiyonu ile kolorektal neoplazm gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde bildirilmiştir (6,7,11).

Çeşitli çalışmalarda *H. pylori*'nin kolorektal neoplazm ile ilişkili olduğuna dair direkt veya dolaylı veriler tespit edilmiştir. Fujimori ve ark. 40-80 yaş arası *H. pylori* ile enfekte kadınlarda artmış kolorektal adenoma/adenokarsinoma ilişkisi tespit etmişlerdir (13). Shmueli ve ark. *H. pylori* CagA+'lığının gastrik ve kolon kanserlerinin her ikisinde de artmış olduğunu göstermişlerdir (14). Çeşitli çalışmalarda; *H. pylori*'nin kolorektal neoplazm gelişimini direkt etkileyebileceğini düşündürecek şekilde kolorektal adenoma veya kanser dokularında immünohistokimyasal yöntem veya polimeraz zincir reaksiyonu ile *H. pylori*'ye ait proteinler tespit edilmiştir (15,16). Prospektif başka bir çalışmada ise, *H. pylori* antikor pozitifliği kolorektal polip veya kanseri olan olgularda kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (10). Liou ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada; Tayvanlı olgularda *H. pylori* enfeksiyonunun artmış kolorektal polip riski ile ilişkisi gösterilememiştir (11). Abbas ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada ise, kolorektal kanser, adenomatöz polip veya hiperplastik polip gelişimi ile *H. pylori* pozitifliği arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Ayrıca, bu çalışmada polip sayısı ve çapı ile *H. pylori* pozitifliği arasında ilişki olup olmadığı da incelenmiş ancak *H. pylori* (+) olgularla *H. pylori* (-) olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (17).

*H. pylori* enfeksiyonu ile kolorektal polip gelişimi arasındaki ilişki için 2 muhtemel mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bu 2 mekanizmadan ilkinde göre; bakterinin kolon mukozası üzerine direkt karsinojenik etkisi bulunmaktadır. İkinci mekanizmaya göre ise *H. pylori*'nin yol

**Tablo 2.** Gruplara göre gastrik preneoplastik bulguların dağılımı

Kolon Polibi			
	Kolon Polibi (+) (n=51)	Kolon Polibi (-) (n=99)	p
H. pylori pozitifliği, n (%)	43 (84,3)	77 (77,8)	0,3
Gastrik atrofi, n (%)	20 (39,2)	19 (19,2)	0,008*
İntestinal metaplazi, n (%)	18 (35,3)	18 (18,2)	0,02*
Adenom			
	Adenom (+), n=33	Adenom (-), n=117	
H. pylori pozitifliği, n (%)	27 (81,8)	93 (79,5)	0,8
Gastrik atrofi, n (%)	14 (42,4)	25 (21,4)	0,01*
İntestinal metaplazi, n (%)	13 (39,4)	23 (19,7)	0,01*

\*: İstatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 3.** Kolon polibi için risk faktörü olabilecek değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Faktör	Kolon Polibi					
	Univariate Analiz			Multivariate Analiz		
	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p
Cinsiyet (Erkek)	7,1	0,056-0,381	0,009*	2,0	0,918-4,785	0,07
Obezite (VKI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )	4,6	0,006-0,149	0,03*	5,9	0,950-36,745	0,05*
İleri yaş (Yaş >50)	9,9	0,087-0,383	0,002*	3,8	1,369-10,550	0,01*
<i>H. pylori</i> pozitifliği	0,9	-0,176-0,527	0,3			
Gastrik atrofi	7,2	0,053-0,347	0,008*	3,1	1,225-7,987	0,01*
İntestinal metaplazi	5,5	0,027-0,314	0,02*	1,1	0,405-2,807	0,9

\*: İstatistiksel olarak anlamlı, VKI: Vücut kitle indeksi, OR: Odds ratio, CI: Güvenlik aralığı

açtığı hipergastrinemi ve Gastrin'in kolon mukozası üzerinde yol açtığı trofik uyarıya bağlı bir indirekt etki söz konusudur (8, 18). Serum Gastrin düzeyinde artışla birlikte, ayrıca kolon neoplastik dokularında Gastrin reseptör düzeylerinde artış da tespit edilmiştir. Hipergastrineminin ayrıca siklooksijenaz 2 düzeylerinde artışa da yol açtığı gösterilmiştir (19). Tatsu ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada kolon polipi olan olgularda kolonik epitelyum hücrelerinde siklooksijenaz 2 ekspresyonunda anlamlı ölçüde artış tespit edilmiştir (20). Persistan hipergastrinemi gastrin sekrete eden tümörler gibi çeşitli patolojik durumlarda gözlenebileceği gibi, gastrik asit sekresyonunda baskılanmaya fizyolojik yanıt olarak da tespit edilebilir. Özellikle gastrinoma ve kronik atrofik gastrit durumunda gözlenen hipergastrineminin gastrik maligniteler ile ilişkili olduğu ispatlanmıştır (21).

Çalışmamızda *H. pylori* enfeksiyonu ile kolorektal polip/adenom varlığı, sayısı veya büyüklüğü arasında ilişki tespit edilmedi. Ancak daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda etiyolojik olarak *H. pylori* ile ilişkili olabilecek atrofi, kolorektal polip/adenom gelişimi için ileri yaş ve obezite ile birlikte bağımsız risk faktörü

idi. Ayrıca atrofi ve *H. pylori* ile ilişkili diğer bir etiyolojik faktör olan intestinal metaplazinin derecesi ile, toplam adenom sayısı ve toplam adenom çapı korele idi. Daha önceki çalışmalarda bildirilmiş olan hipergastrineminin *H. pylori* ilişkili kolorektal neoplazm gelişimindeki rolü düşünülecek olursa, atrofinin derecesindeki artışın yansıması olarak Gastrin düzeylerinde oluşacak persistan ve aşırı miktardaki artışın bu çarpıcı sonucu doğurmuş olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızın bazı eksik yönleri bulunmaktadır. Bunların en önemlisi çalışmanın tek bir coğrafik bölgeden gelen olgularla sınırlı olmasıdır. Ayrıca çalışmamızda olguların Gastrin düzeylerinin ve daha önceki çalışmalarda daha yüksek Gastrin düzeylerine neden olduğu belirtilen CagA seropozitifliğinin bakılmamış olması da çalışmamızın diğer eksiklikleridir. Bununla birlikte, diğer çalışmalarla kıyaslanacak olursa; poliplerle ilgili ayrıntılı dökümantasyon yapılmış olması (polip büyüklüğü, sayısı, histoloji) ve *H. pylori* ilişkili atrofi ve intestinal metaplazinin varlığı ve derecesinin de analize dahil edilmiş olması çalışmamızın avantajlı yönünü ortaya koymaktadır

Sonuç olarak çalışmamız; *H. pylori* ile başlayan yolakta

**Tablo 4.** Kolon adenomu için risk faktörü olabilecek değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Faktör	Adenom					
	Univariate Analiz			Multivariate Analiz		
	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p
Cinsiyet (Erkek)	7,3	0,068-0,439	0,008*	2,7	0,956-7,673	0,06
Obezite (VKİ≥30 kg/m <sup>2</sup> )	5,4	0,014-0,176	0,02*	6,3	1,073-37,902	0,04*
İleri yaş (Yaş >50)	10,1	0,103-0,441	0,002*	7,0	1,500-33,153	0,01*
<i>H. pylori</i> pozitifliği	0,8	-0,219-0,585	0,3			
Gastrik atrofi	6,1	0,042-0,379	0,01*	3,2	1,151-9,434	0,02*
İntestinal metaplazi	5,6	0,032-0,361	0,01*	1,0	0,364-3,111	0,9

\*: İstatistiksel olarak anlamlı, OR: Odds ratio, CI: Güvenlik aralığı, VKİ: Vücut kitle indeksi

**Tablo 5.** Toplam polip çapı/sayısı ve toplam adenom çapı/sayısı ile çeşitli değişkenlerin korelasyonu

	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Yaş (Yıl)	H.p (+)'liği derecesi	Gastrik Atrofi Derecesi	İ.M. Derecesi
Toplam adenom sayısı	r=+0,235 p=0,004*	r=+0,202 p=0,013*	r=+0,054 p=0,512	r=+0,205 p=0,012*	r=+0,306 p<0,001*
Toplam polip sayısı	r=+0,345 p<0,001*	r=+0,150 p=0,067	r=+0,007 p=0,933	r=+0,146 p=0,074	r=+0,268* p=0,001*
Toplam adenom çapı	r=+0,255 p=0,002*	r=+0,267 p=0,001*	r=+0,001 p=0,990	r=+0,166 p=0,044*	r=+0,197 p=0,016*
Toplam polip çapı	r=+0,358 p<0,001*	r=+0,306 p<0,001*	r=-0,093 p=0,279	r=+0,128 p=0,135	r=+0,306 p=0,020*

\*: İstatistiksel olarak anlamlı, VKİ: Vücut kitle indeksi, H.p: *Helicobacter pylori*, İ.M.: İntestinal metaplazi

maligniteye giden yoldaki gastrik preneoplastik mukozal değişikliklerin derecesi ile kolonik neoplazm gelişiminin korele olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, özellikle intestinal metaplazi ve gastrik atrofiye neden olan *H. pylori*

enfeksiyonlu olguların kolorektal neoplazm gelişimi yönünden risk grubu oluşturabileceği kanaatindeyiz. Yapılacak toplum tabanlı geniş ölçekli prospektif çalışmalar bu konuda daha kesin sonuçlara ulaşılmasına yardımcı olacaktır.

## REFERANSLAR

1. Peek RM Jr, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. Nat Rev Cancer 2002;2:28-37.
2. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61:177-241.
3. Azevedo NF, Huntington J, Goodman KJ. The epidemiology of Helicobacter pylori and public health implications. Helicobacter 2009;14(Suppl 1):1-7.
4. Maggio-Price L, Treuting P, Zeng W, et al. Helicobacter infection is required for inflammation and colon cancer in SMAD3-deficient mice. Cancer Res 2006;66:828-38.
5. Bell SJ, Chisholm SA, Owen RJ, et al. Evaluation of Helicobacter species in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:481-6.
6. Jones M, Helliwell P, Pritchard C, et al. Helicobacter pylori in colorectal neoplasm: is there an aetiological relationship? World J Surg Oncol 2007;5:51.
7. Rao VP, Poutahidis T, Ge Z, et al. Innate immune inflammatory response against enteric bacteria Helicobacter hepaticus induces mammary adenocarcinoma in mice. Cancer Res 2006;66:7395-400.
8. Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, et al. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. Gastroenterology 1998;115:275-80.
9. Bulajic M, Stimec B, Jesenofsky R, et al. Helicobacter pylori in colorectal carcinoma tissue. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:631-3.
10. Siddheshwar RK, Muhammad KB, Gray JC, Kelly SB. Seroprevalence of Helicobacter pylori in patients with colorectal polyps and colorectal carcinoma. Am J Gastroenterol 2001;96:84-8.
11. Liou JM, Lin JW, Huang SP, et al. Helicobacter pylori infection is not associated with increased risk of colorectal polyps in Taiwanese. Int J Cancer 2006;119:1999-2000.
12. Vannella L, Lahner E, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. World J Gastroenterol 2012;18:1279-85.
13. Fujimori S, Kishida T, Kobayashi T, et al. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma, especially in women. J Gastroenterol 2005;40:887-93.
14. Shmuely H, Passaro D, Figer A, et al. Relationship between Helicobacter pylori CagA status and colorectal cancer. Am J Gastroenterol 2001;96:3406-10.
15. Soylu A, Ozkara S, Alis H, et al. Immunohistochemical testing for Helicobacter pylori existence in neoplasms of the colon. BMC Gastroenterol 2008;8:35.
16. Grahn N, Hmani-Aifa M, Fransén K, et al. Molecular identification of Helicobacter DNA present in human colorectal adenocarcinomas by 16S rDNA PCR amplification and pyrosequencing analysis. J Med Microbiol 2005;54:1031-5.
17. Abbass K, Gul W, Beck G, et al. Association of Helicobacter pylori infection with the development of colorectal polyps and colorectal carcinoma. South Med J 2011;104:473-6.
18. Takeda H, Asaka M. Helicobacter pylori and colorectal neoplasm: a mysterious link? J Gastroenterol 2005;40:919-20.
19. Konturek SJ, Konturek PC, Hartwich A, Hahn EG. Helicobacter pylori infection and gastrin and cyclooxygenase expression in gastric and colorectal malignancies. Regul Pept 2000;93:13-9.
20. Tatsu K, Hayashi S, Shimada I, Matsui K. Cyclooxygenase-2 in sporadic colorectal polyps: immunohistochemical study and its importance in the early stages of colorectal tumorigenesis. Pathol Res Pract 2005;201:427-33.
21. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. World J Gastroenterol 2009;15:1-16.