

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**H.PYLORİ ERADİKASYONUNUN GASTRİK
PRENEOPLASTİK LEZYONLARIN VE GASTRİT
CİDDİYETİNİN SEYRİNE ETKİSİ**

Dr.Engin Eren Kavak

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Dilek Oğuz**

**KIRIKKALE
2016**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**H.PYLORİ ERADİKASYONUNUN GASTRİK
PRENEOPLASTİK LEZYONLARIN VE GASTRİT
CİDDİYETİNİN SEYRİNE ETKİSİ**

Dr.Engin Eren Kavak

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Dilek Oğuz**

**KIRIKKALE
2016**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan 'H.pylori eradikasyonunun gastrik preneoplastik lezyonların ve gastrit ciddiyetinin seyrine etkisi' isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Engin Eren Kavak' ın UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 31/03/2016

İmza

Prof. Dr. Dilek Oğuz

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Kemal Üreten
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD
Romatoloji BD

Üye

İmza

Doç. Dr. İsmail Hakkı Kalkan
Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Gastroenteroloji BD

Üye

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile daima yol gösterici olan anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Dilek Oğuz'a, asistanlık eğitimimin ilk günlerinden itibaren değerli bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. Sefa Güliter'e, Prof. Dr. Kemal Üreten'e, Prof. Dr. Őenay Arıkan'a, Doç. Dr. Eyüp Koç'a, zorlu asistanlık süresince bilgi ve tecrübe yanında dostluklarını da esirgemeyen, eğitimime büyük katkı sağlayan hocalarım;tezimin hazırlanmasında büyük emek harcayan Doç. Dr. İsmail Hakkı Kalkan başta olmak üzere, Yrd. Doç. Dr. Selim Yalçın'a , Doç. Dr. Aydın Çiftci'ye, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, ömür boyu benden desteğini esirgemeyen aileme, her zaman yanımda bana destek olan sevgili eşim Songül Keskin Kavak'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum...

H.PYLORİ ERADİKASYONUNUN GASTRİK PRENEOPLASTİK LEZYONLARIN VE GASTRİT CİDDİYETİNİN SEYRİNE ETKİSİ

ÖZET

Gastrik kanserdeki olaylar dizisinin; kronik gastritis, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve karsinoma şeklinde olduğu kabul edilmektedir. Hp'nin bu kronik olaylar zincirinin başında yer aldığı bilinmektedir.

Çalışmamız da mide kanserinde H. pylori sıklığı ve intestinal displazi ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Bu çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine 01.01.2009-01.09.2015 tarihleri arasında dispeptik şikayetlerle başvuran 18-90 yaşları arasındaki hastalar dahil edildi. Üst gastrointestinal endoskopi yapılarak non-ülser dispepsi saptanan ve histopatolojik olarak; H.pylori pozitifliği ile beraber atrofi-intestinal metaplazi veya displazi saptanıp H.pylori eradikasyon tedavisi verilmiş ve mide adeno kanseri açısından sürveyans programına alınmış olan olgular çalışmaya dahil edildi. Hastaların medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi ve ilk endoskopi sırasında tespit edilen atrofi, intestinal metaplazi, displazi dereceleri kaydedildi. Ayrıca olguların The Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) ve The Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM) skorları histopatolojik inceleme sonucuna göre hesaplanarak, OLGA ve/veya OLGIM skoru III veya IV olanlar ciddi gastrit'li olarak tanımlandı. İlk endoskopi sonrası sürveyansa alınmış olan olgular, eradikasyon başarısına göre 2 gruba ayrılarak (GrupI: Başarılı Eradikasyon Grubu, GrupII: Başarısız Eradikasyon Grubu) atrofi, intestinal metaplazi, displazi, OLGA ve OLGIM skorlarındaki değişim açısından analiz edildi. Ayrıca Grup I'deki olgular, son vizit bulguları ile ilk vizit histopatolojik bulguları karşılaştırılarak H.pylori eradikasyonunun atrofi, intestinal metaplazi, displazi, OLGA ve OLGIM skor değişiklikleri üzerine etkileri açısından incelendi.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, Helicobacter pylori,OLGA-OLGIM, Displazi

EFFECT OF H PYLORI ERADICATION TO GASTRIC PRENEOPLASTIC LESIONS AND PROGRESSION OF GASTRITIS

ABSTRACT

It is assumed that the sequence of events in gastric cancer is as follows: chronic gastritis, atrophy, intestinal metaplasia (IM), dysplasia, and carcinoma. It is also known that *Helicobacter pylori* (Hp) can be involved in the chain of these chronic phenomena.

We aimed to investigate incidence of *H. pylori* in stomach cancer and its relationship with intestinal dysplasia. 18-90 year old patients, who registered to Internal Medicine, Gastroenterology departments of Kırıkkale University Faculty of Medicine with dyspeptic complaints between 01.01.2009 to 01.09.2015 , were enrolled for this study. Upper gastrointestinal endoscopy performed non-ulcer dyspepsia diagnosed and histologically; With *H. pylori*-positive atrophy and intestinal metaplasia or dysplasia detected *H. pylori* eradication therapy given and taken into the stomach adenomas in patients with cancer in terms of surveillance programs were included in the study. Patients were retrospectively reviewed medical records and determined during the initial endoscopy, atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia degrees were recorded. Moreover, cases of The Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) and the Operative Link on gastric intestinal metaplasia Assessment (OLGIM) scores were calculated based on histopathological examination, OLGA and / or OLGIM scores of III or IV, which was defined as severe gastritis. First endoscopy after Surveillance on the received cases are divided into two groups according to eradication (Group I: Successful Eradication Group, Group II: Failed Eradication Group) atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, were analyzed for changes in OLGA and OLGIM scores. Also in Group I, the first visit by comparing the findings with histopathological findings of the last visit of *H. pylori* eradication atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, and OLGA OLGIM scores were examined in terms of their impact on changes

Keywords: Stomach cancer, *Helicobacter pylori*, OLGA-OLGIM, Dysplasia

İÇİNDEKİLER

İçindekiler

İÇİNDEKİLER	vvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
A. MİDE KANSERİ	3
A.1.Etiyoloji.....	6
Tablo 1: Mide Kanserinde Risk Faktörleri	6
A.1.1.Genetik Faktörler.....	6
A.1.2.Etnik Faktörler	7
A.1.3.Sosyoekonomik Faktörler.....	7
A.1.4Sigara.....	7
A.1.5Alkol	8
A.1.6.Diyet.....	8
A.1.7.Radyasyon	8
A.1.8Meslek.....	8
A.1.9Helicobacter Pylori infeksiyonu.....	9
A.1.10.Geçirilmiş Gastrik Rezeksiyon.....	9
A.1.11.Predispozan Mide Lezyonları	9
Tablo 2: Gastrit-OLGA Evrelemesi	11
Tablo 3: OLGIM Evrelemesi	13
PADOVA SINIFLAMASI.....	16
A.2. Patoloji	18
A.3.Mide Kanseri Sınıflaması	18
Tablo 4: Japon Endoskopi Birliği Erken Mide Kanseri Sınıflaması.....	19
A.3.2.Lauren Sınıflaması:	20
A.3.3 NCCN Sınıflaması	20
A.4Mide Kanserinin Yayılımı.....	20
A.5.Patolojik Evreleme ve Prognoz.....	21
A.6.MİDE KANSERİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ:	23
A.7MİDE KANSERİNİN TEDAVİSİ:	24

B.HELİCOBACTER PYLORİ (H.pylori).....	25
B.1.Tarihçe	25
B.2. Epidemiyoloji ve Prevalans	26
B.3.İnfeksiyonun Bulaşması.....	26
B.4.Morfolojik ve Fizyolojik Özellikleri	27
B.5.Biyokimyasal özellikleri.....	27
B.6.Antijenik Yapı, Virulans ve Patojenite	28
Tablo 6-H.pylorinin virulans ve patojenite özellikleri:	28
B.7.H.Pylori tanısı	29
Tablo 7. H.pylori tanısında kullanılan testler (73) (74).....	29
B.8.1.Gastroözefajial Reflü Hastalığı (GÖRH)	30
B.8.2.Gastrit.....	30
Sydney sınıflaması	30
B.8.3.Mide Ülseri	31
B.8.4.Duodenal Ülser.....	31
B.8.5.Nonülser Dispepsi	31
B.8.6.Mide Kanseri	31
B.8.7MALT (Mucosa Associated Lenfoid Tissue) Lenfoma	32
B.9.H.pylorinin tedavi endikasyonları.....	32
3.MATERYAL VE METOD.....	32
4.BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA.....	39
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR	48

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)

H.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 karsinogenez için uzun bir indüksiyon zamanı gerektiğini düşündüren sonuçlar vardır. Kuipers ve ark. *H.pylori* infeksiyonunun kanser gelişiminde önemli bir risk faktörü olan, atrofi ve intestinal metaplaziye yol açtığını göstermişlerdir. (6) Correa *H.pylori* gastritisin sebep olduğu hiperproliferasyonun gastrik kansere yol açan olaylar dizisinin başlangıç

noktası olduğunu ileri sürmüştür. (7) Bu değişikliklerin tümü histopatolojik olarak yüzeysel gastritis ile multifokal atrofi, intestinal metaplazi sonuçta displazi ve kanser şeklinde görülür.

H.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 yanıtı bağlı) yollarla etkili olarak asit sekresyonunu bozar. Asit salgısının azalması, diyetle bulunan nitratların N-nitros amin bileşiklerine dönüşümüne ve mide ortamında oksidasyon-redüksiyon dengesinin bozulması ile mide mukozasında oksidatif zarara yol açar. (8)

H.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 her zaman lokal iltihap ile sonuçlanır. Kalıcı iltihabın ise atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve distal yerleşimli mide kanseri riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. (9)

Bu çalışmada, H.pylori eradikasyonu sağlanan olgular ile H.pylori eradike edilemeyen olguların gastrik preneoplastik lezyonların derecelerinin zaman içindeki değişiminin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca H.pylori eradike edilebilen olguların da başlangıca göre gastrit ciddiyetleri ve gastrik preneoplastik lezyon derecelerinde anlamlı bir değişiklik olup olmadığının retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

A.MİDE KANSERİ

Mide kanseri, dünya genelinde dördüncü en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırayı temsil etmektedir. Son birkaç dekat (on-yıl) boyunca, özellikle batı ülkelerinde mide kanseri insidansında bir azalma gözlenmekle birlikte, hastalığa bağlı mortalite oranları yüksek kalmaya devam etmektedir. Erken evre mide kanserlerinin %80'nin asemptomatik olması nedeniyle ileri evrede tespit edilen hastaların küratif tedavi seçenekleri çoğu zaman sınırlı kalmaktadır. Mide kanserinin tedavi edilebilir evrelerde saptanabilmesi, morbidite ve uzun süreli survide anlamlı bir iyileşme sağlar. (10)

Mide kanseri insidansı ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Özellikle düşük ve yüksek risk bölgelerinde görülme oranları arasında 10-20 kata kadar fark bildirilmiştir. (11)Yüksek riskli bölgeler içinde Batı Asya, Güney Amerika, ve Batı Avrupa yer alırken, düşük riskli bölgeler Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, çoğu Afrika ülkesi ve Güney Batı Asya'dır. Asya ülkelerinde yüksek insidans ve mortalite oranlarıyla gözlenen mide kanserlerinde diyete bağlı faktörlerin, özellikle tuzlu ve nitratlı besin tüketiminin birincil sorumlu olduğu düşünülmektedir. Nitratlar, önce nitrite ve sonunda nitrozaminlere dönüşerek önce intestinal metaplaziye daha sonra özellikle NaCl varlığında kansere neden olmaktadır. (12)Mide kanseri histolojik olarak Lauren sınıflandırmasına göre intestinal ve diffüz olarak sınıflandırılır. Bu iki grup ayrı klinik ve patolojik özellikler gösterir.

İntestinal tip, mide kanserinin yaygın olduğu bölgelerde sık görülür. Patolojik incelemede genellikle iyi diferansiye tümörlerdir ve glandular yapılar oluşturur halde görülür. Papiller, tubuler ve glandüler alt tipleri vardır. Bu tümörler intestinal metaplazi ve kronik gastritle ilişkilidir. İntestinal tip mide kanserleri genellikle ileri yaşlarda ve sosyoekonomik düzeyi düşük popülasyonda ortaya çıkmaktadır, erkeklerde siktir.(erkek/kadın:2/1)

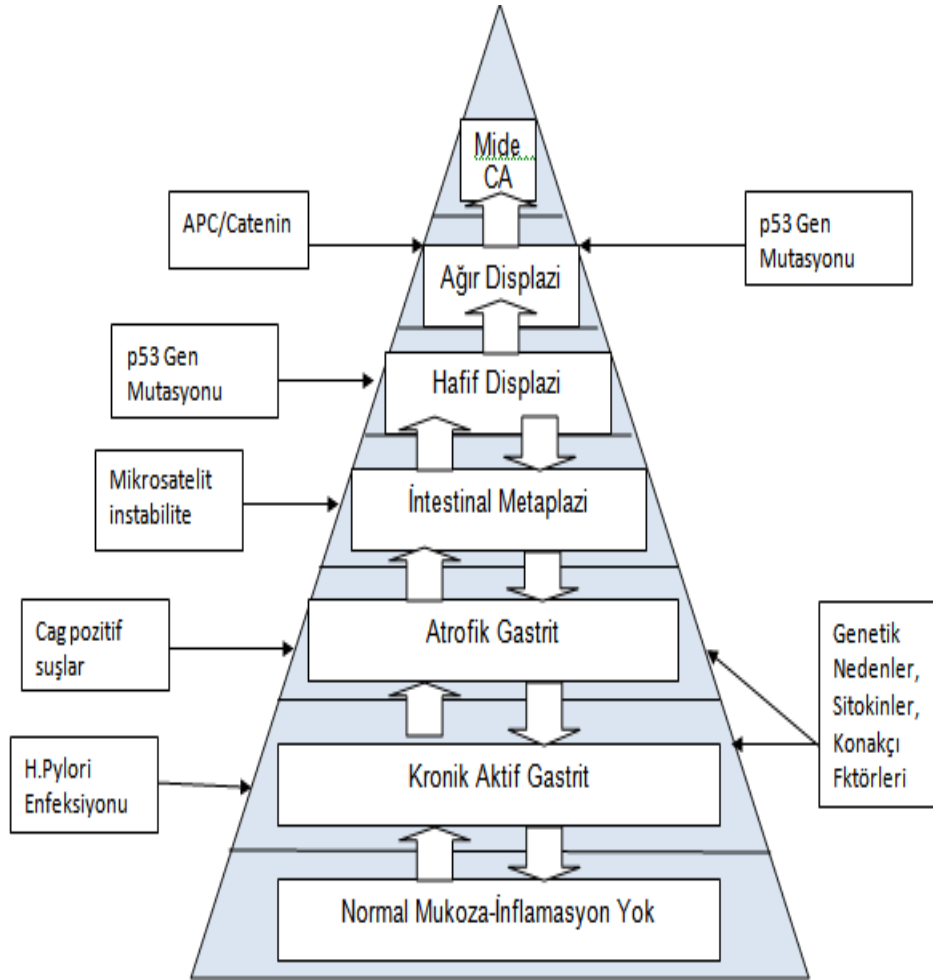
İntestinal tip, primer olarak midenin distal bölümünü tutan intestinal bezlere benzeyen tübüler yapılardan oluşmuş kitlesel tümörlerle kendini gösterir. Epidemiyolojik olarak intestinal tip kanser, çevresel ve diyetel faktörlerle belirgin şekilde ilişkilidir. . Mide kanseri yönünden yüksek riskli bölgelerde görülen başlıca mide kanseri türü olup, progresif multifokal atrofik gastrit ve intestinal metaplazi süreçlerinden geçerek ortaya çıkmaktadır. (13).

Mide duvarını infiltre eden ve kalınlaştıran diffüz tip kanser ise glanduler ya da düktüler yapı oluşturmaksızın birbirlerinden ayrı duran, çoğunluğu müsinöz tipte (taşlı yüzük hücreleri) malign hücre tabakalarından oluşmuştur. Diffüz tip kanser,intestinal tipin tersine midenin proksimalinde yerleşme eğilimi göstermektedir.Dünyanın her yerinde aynı sıklıkta bulunup, çevresel faktörlerden belirgin bir etkilenme gözlenmeyen bu kanser sıklıkla aile içi bir dağılım göstermektedir. İntestinal tipe göre daha genç yaşta ortaya çıkan diffüz tip kanserde yaş ortalaması 48 olarak tanımlanmıştır. Kadınlarla erkekler arasında bu tip kansere yakalanma oranı birbirine yakın olup kadınlarda hafifçe daha sıklıkla görülmektedir. Diferansiyasyon derecesi düşük olduğu için, intestinal forma kıyasla daha kötü bir prognoza sahiptir. Non-metaplazik mide mukozasında gelişen displazinin diffüz tip kanser için öncü lezyon olabileceği ileri sürülmüş olmakla birlikte,bu tip kanserde tanımlanmış bir öncü lezyonun bulunmadığı düşünülmektedir.

Yüksek riskli popülasyonlarda intestinal tipin insidensi diffüz tipten daha fazla olmakla birlikte, düşük riskli bölgelerde her iki tip kanserin insidensleri birbirine yakındır. Her iki tip kanser de güçlü bir şekilde *Helicobacter pylori* (H. pylori) ile ilişkilidir. Diffüz tip kanserin aktif inflamasyonun doğrudan bir sonucu olduğu, intestinal tip kanserin gelişiminde ise gastrik epitelin intestinal metaplaziye uğramış olması gerekliliği öngörülmektedir. Bu durumda erişkinlerde H. Pylori eradikasyonunun diffüz kanser riskini hemen azaltabileceği, intestinal tip kanserde ise, intestinal metaplazi gibi ileri bir prekanseröz aşamaya

gelinmişse bakterinin yok edilmesinin daha düşük düzeyde bir önleyici etki gösterebileceği düşünülmektedir (13).

Mide kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörü, gastrik mukozada premalign değişikliklerin varlığıdır. (12) Bu lezyonlar, intestinal tip gastrik karsinomlara yol açtığı, geniş kabul gören bir modelin parçalarıdır. Bu çok basamaklı gastrik karsinogenez modelinde Helikobakter pilori (*H.pylori*) gastrik mukozanın kronik inflamasyonuna yol açarak ilerleyen yıllar içinde atrofik gastrit, intestinal metaplazi (İM) ve displazi gibi premalign evrelerden geçilerek gastrik adenokarsinomlara doğru ilerlenmesine neden olur; (12) (14) (Şekil 1)



Şekil 1. Correa'nın Mide Karsinogenez Piramidi.

A.1.Etiyoloji

Mide kanseri birçok faktörle ilişkili bulunmuştur, bunlar Tablo 1 'de gösterilmiştir. (15) (16)

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	

A.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 . (17) (18)

A.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 kıızılderililerde beyazlardan birkaç kez fazladır. (7) 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 popülasyondaki mide kanseri riskinin yerel popülasyonun risk düzeyine düştüğü görülmüştür ((17) (18)

A.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 (17) (19)

A.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 kardial lokalizasyonlu karsinomlarda belirgin olmak üzere risk artışına neden

olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (16) (17)

A.1.5Alkol

Alkol tüketimi mide kanseri için bir risk faktörüdür (20) 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.

A.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 koruyucuetkisi 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 (21) (12)

A.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 (19)

A.1.8Meslek

Bazı meslek ve iş kollarında mide kanser gelişme insidansı 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 komponentleri gibi karsinojenlere maruz kalmakta ve karsinojenlerin etkisi ile bu kişilerin midelerinde kanser gelişmektedir (22)

A.1.9 Helicobacter Pylori infeksiyonu

Kronik H.pylori infeksiyonu, mide karsinomu gelişme riskini 5-6 kat artırır. 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 immün 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 (17)

A.1.10. Geçirilmiş Gastrik Rezeksiyon

Malign olmayan nedenlerle yapılan parsiyel gastrektomiye takiben gastrik kalıntılarda, mide karsinomu gelişme riski konusunda kesin sonuç yoktur. Bu grupta mide karsinomu gelişme riskinin, genel popülasyondaki riskten daha yüksek, eşit ve hatta daha düşük olduğunu bildiren yayınlar vardır (23) Bazı yazarlar, benign nedenlerle yapılan parsiyel gastrektomiye takiben 5 yıl ve daha sonrasında gelişen karsinomları gastrik kalıntı kanseri olarak tanımlamışlardır. (24)

A.1.11. Predispozan Mide Lezyonları

Kronik Atrofik Gastrit

Atrofik gastrit başlıca uzun süreli *H.pylori* infeksiyonunun sonucudur. Atrofik gastritler mide kanserileri için önemli risk faktörü olup atrofik değişikliklerin yayılımı ve topografisi kanser gelişim riski ile ilişkilidir. (25)

Atrofik gastritte mukozal atrofi ve sellüler hiperproliferasyon birliktedir. Kronik gastritte uzun süren iltihabi olay sonucu bezlerin tek tek hasarlanması ve bunun yerini bağ dokusunun alması ile atrofi gelişir. Atrofi sonucu mukoza incilir. Mide kanserli olguların %80-90'ında atrofik gastrit söz konusudur. Atrofik gastrit olgularının %10'unda 10-20 yıllık süreçte mide kanseri gelişmektedir. (26)

Kronik atrofik gastrit (KAG) midede görüldüğü bölgede özel glandüler dokunun kaybı ile tanımlanır. Atrofik gastritte intestinal tip mide kanseri riski yaklaşık 6 kat artar. Atrofik gastritin şiddetinin artması ile mide kanseri insidans artışı korelasyon gösterir. (27)

İki tip atrofik gastrit vardır. En yaygın form genellikle *H.pylori* enfeksiyonuna sekonder olan multifokal atrofik gastrit (MAG) ve nadir form diffuz korporal atrofik gastrittir (DCAG).

MAG genellikle metaplazi ile beraberdir. *H.pylori*'ye bağlı atrofik gastritte parietal hücreler geç döneme kadar korunur. Bu nedenle asit sekresyonu devam eder ve gastrin düzeyleri nisbeten normaldir. Kronik atrofik gastrit (KAG) genellikle distal mide bölgelerinden multifokal olarak başlar. Azalmış gastrik asit sekresyonu sonucu, fokal atrofik odaklar birleşerek metaplazi, displazi ve sonunda gastrik karsinomaya dönüşebilirler. Yapılan pek çok çalışmada mide kanser prevalansının yüksek olduğu ülkelerde KAG ve intestinal metaplazi prevalansının da aynı oranda yüksek olduğu gösterilmiştir. KAG ve intestinal metaplazi, mide kanserinin endemik olarak bulunduğu ülkelerde, yüksek bir prevalansla bulunan çevresel risk faktörleriyle de ilişkilidir. KAG ve Gastrik Metaplazinin endemik intestinal tip mide kanserlerinin patogenezinde önemli bir ara basamak olduğu kabul edilmektedir. Bununla beraber atrofik gastrit ve aklorhidrinin tek başlarına mide kanserine neden olamayacağı ve KAG ve Gastrik Metaplazinin mide kanseri bulunmayan bireylerde de bulunabilecekleri bilinmektedir. (28)

Diffüz korporal atrofik gastrit veya eş anlamlı otoimmün gastrit daha az görülen kronik gastrit tipidir. Hastalarda midenin fundus ve korpusunda antiparietal ve intrinsik faktör antikoru birlikte saptanmıştır. Korpustaki atrofik gastrit mide kanseri riskini *H.pylori* ile ilişkili olan multifokal atrofik gastrit kadar arttırmaz; bunun nedeni ise inflamasyonun daha hafif olmasına bağlanmaktadır. Genellikle pernisiyöz anemi ve otoimmün hastalıklarda görülür. Otoimmün gastritte hedef parietal hücredir. Erkenden asit sekresyonu kaybı ve hipergastrinemi söz konusudur. Pernisiyöz anemide görülen kronik otoimmün atrofik gastrit uzun zamandan beri mide karsinomu için belirgin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. (28)

Kronik atrofik gastritte mide karsinomu prevalansı %1-3'tür. Multifokal gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve erken mide kanseri tanısı için endoskopide çok sayıda biyopsi alınmalıdır. (28)Uluslararası bir patoloğ grubu (Operative Link for Gastritis Assessment) gastriti evre olarak rapor etmek için bir sistem önermişlerdir (OLGA evreleme sistemi). Gastrik evreleme, gastritin histolojik fenotiplerini progressif olarak artan bir gastrik risk skalası boyunca en düşükten (stage 0) en yükseğe doğru düzenlemektedir. (stage IV) (Tablo 2) (26)Multifokal atrofik gastrit tanılı hastaların endoskopik izlenmesi konusunda görüş birliğı yoktur. (28)

Tablo 2: Gastrit-OLGA Evrelemesi					
ATROFİ SKOR		KORPUS			
		ATROFİ YOK (SKOR 0)	HAFİF ATROFİ (SKOR 1)	ORTA ATROFİ (SKOR 2)	ŞİDDETLİ ATROFİ (SKOR 3)
ANTRUM	ATROFİ YOK (SKOR 0)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	HAFİF ATROFİ (SKOR 1)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	ORTA ATROFİ (SKOR 2)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	ŞİDDETLİ ATROFİ (SKOR 3)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

İntestinal Metaplazi

İntestinal metaplazi (İM) normal mide epitelinin ince barsak ve kolondakine benzer kolumnar epitelle yer değiştirmesi anlamına gelir ve midenin preneoplastik lezyonu olarak düşünülür (29)Metaplazi çoğunlukla antrumda görülür. Seyrek odaklar halinde olduğu gibi geniş bölgelere de yayılabilir. İM mukoza hücresinin boyun bölgesinden başlar ve ilerler. Tam olarak geliştiğinde, mide mukoza hücresi ince barsak hücresi görünümünü alır. (28).İntestinal metaplazi görülen alanda mide mukozası ince barsak epitelinin hem morfolojik, hem de biyokimyasal özelliklerine sahip olur. İM sınıflamasında en yaygın kullanılan Paneth hücresinin varlığına göre komplet ve inkomplet tipleri öneren Kawachi ve arkadaşlarının sınıflaması olmuştur. Müsin sekresyon paternine ek olarak morfolojiyi de esas alan diğer bir grup araştırmacı da ince barsak tipi ve kolonik tip olarak sınıflamıştır. Jass ve Filipe 1979'da morfoloji ve klasik müsin boyaları (PAS, AB, HID) kullanarak İM'yi 3 evrede tanımlamışlardır (Tip I, II ve III). Tip I komplet tip, Tip II ve III ise inkomplet tip, sırasıyla hafif ve ciddi glandüler distorsiyonu karşılar (30)Jass ve Filipe'nin önerdiği ve bugün sıklıkla kullanılan subtipleme şöyledir (31) (32)

- **Tip I (komplet):** Belirgin brush border'a sahip matür absorptif hücreler ve goblet hücreleri vardır, goblet hücreleri sialomüsin salgırlar. Paneth hücrelerinin varlığı karakteristiktir, ancak her zaman bulunmaz. Mide mukozası ince barsağa benzer. Mide kanseri riski artmamıştır.
- **Tip II (inkomplet):** Absorptif hücre azdır veya yoktur, değişik evrelerde diferansiyasyon gösteren, nötral müsin ve asid sialomüsin salgılayan kolumnar intermediate hücreler ve sialomüsin ve/veya nadiren sülfomüsin salgılayan goblet hücreler vardır.
- **Tip III (inkomplet):** Hücre diferansiyasyonu tip II'ye göre daha belirgindir, intermediate hücreler baskın olarak sülfomüsin salgırlar, goblet hücreleri sialo ve/veya sülfomüsin salgırlar. Bu tipte epitel hiperplastik görünür ve metaplastik glandlarda belirgin glandüler distorsiyon ve dallanma vardır Tip III, İM'nin ileri evresi iken tip II orta derecede kanser riskine sahiptir. (29)

İM mide kanseri gelişimi için bir risk faktörüdür. Histopatolojik çalışmalarda Tip II veya Tip III intestinal metaplazinin %80 oranında intestinal tip mide kanserlerine eşlik ettiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda diffüz tip mide kanserli hastalarda intestinal metaplazi oranı genel populasyondan farklı bulunmamıştır. Tip II veya tip III intestinal metaplazili hastalarda mide kanseri gelişme riski 20 kat yüksektir. Tip III intestinal metaplazili hastalarda 5 yıl içinde erken mide kanseri gelişme riski %42 olarak saptanmıştır. Tip III intestinal metaplazili hastalarda tip I olan hastalara nazaran kanser gelişme riski 4 kat yüksek bulunmuştur. (33).Bununla birlikte İM'nin kendisi mide kanseri gelişiminde premalign bir durumudur yoksa mide kanseri risk artışı için bir markermıdır henüz açık değildir. (30)Kronik *H.pylori* enfeksiyonu atrofik gastrit ve İM gelişiminde rol oynar, kronik inflamasyonun sonrasında mide kanserinin başlıca nedeni olduğuna inanılır. (12).İnsan popülasyonunun yaklaşık %50'sinin *H.pylori* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. (34).9,4 yıllık takip perodu olan prospektif çalışmada enfekte olmayanlara kıyasla *H.pylori* ile enfekte olanlarda mide kanseri gelişim ihtimalinin 10,9 kat fazla olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte *H.pylori* bulunan bütün kişilerde gastrik patoloji gelişmemektedir, mide kanseri oranlarının değişkenliğinde konak faktörlerinin farklılıkları ve *H.pylori*'nin değişken patojenitesi katkıda bulunuyor olabilir. (35)

Gastrik İM spesifik semptomlara neden olmaz ve tanı endoskopik biyopsilerin histolojik değerlendirmesi ile konur. (29)Premalign gastrik lezyonlar sıklıkla rutin üst gastrointestinal endoskopi sırasında alınan random biyopsi örnekleri ile teşhis edilir. Aynı şekilde Uluslararası bir patolog grubu (Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment) intestinal metaplaziyi atrofik gastrit evrelemesine alternatif olarak bir evreleme sistemi önermişlerdir (OLGIM evreleme sistemi) ve yine aynı korelasyonda İM'nin histolojik fenotiplerini progressif olarak artan bir risk skalası boyunca en düşükten (stage 0) en yükseğe doğru düzenlemektedir. (stage IV) (Tablo 3)

Tablo 3: OLGİM Evrelemesi

İNTESTİNAL METAPLAZİ(İ.M.) SKOR		KORPUS			
		İ.M. YOK (SKOR 0)	HAFİF İ.M. (SKOR 1)	ORTA İ.M. (SKOR 2)	ŞİDDETLİ İ.M. (SKOR 3)
ANTRUM	İ.M. YOK (SKOR 0)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	HAFİF İ.M. (SKOR 1)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	ORTA İ.M. (SKOR 2)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	ŞİDDETLİ İ.M. (SKOR 3)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

Gastrik Displazi:

Bir intraepitelyal neoplazidir. Gastrik adenokarsinomun prekürsör lezyonudur ve Correa kaskadında kanserden hemen önceki lezyondur. Correa kaskadı; H.pylori, kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi, kanser şeklinde tanımlanmaktadır (12)

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 (36)

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 (37) (38)

Displazi sıklıkla intestinal metaplazi zemininde (özellikle inkomplet tip) gelişmekle birlikte normal görünümlü mukozadan da gelişebilir (39)Gastrik adenokarsinomun prekürsör lezyonu olan displazi Correa kaskadında kanserden hemen önceki lezyondur. Correa kaskadı; H.pylori, kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi, kanser şeklinde tanımlanmaktadır (12)

Batı dünyasında gastrik displazi prevalansı %0.5-3.75 arasında iken Kolombiya ve Çin gibi yüksek riskli bölgelerde %9-20 arasındadır (40)Atrofik gastrit, ülser yada gastrektomi sonrasında displazi prevalansı %4-30 arasındadır, pernisiyöz anemide %40' lara kadar ulaşır (41)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 (42) 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 (43)

Displazinin sınıflandırılmasında ilk kez 1980 yılında Morson ve ark.'ı, hafif, orta ve ağır displazi kavramını getirmişlerdir ki bu sınıflama Dünya Sağlık Örgütüncü de kabul görmüştür (44) 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 (45) Bazı patoloğlara göre karsinom demek için stromaya invazyon gerekiyorken, Japon patoloğlara 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 (40) (46)

PADOVA SINIFLAMASI

- 1. Displazi yok**
 - 1.1 Normal
 - 1.2 Reaktif foveolar hiperplazi
 - 1.3 İntestinal metaplazi
 - 1.3.1 Komplet
 - 1.3.2 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 yüzeysel gastrit ile multifokal atrofi, intestinal metaplazi ve sonuçta displazi, kanser şeklinde tanımlanmaktadır (12)

Hiperplastik polipler: Hiperplastik poliplerde karsinom gelişimi % 2 gibi çok düşük oranda bildirilmektedir (19)

Mide Ülseri: Peptik ülser hastalığı mide karsinomu açısından risk teşkil etmez. Peptik ülserle eşlik eden uzun süreli kronik gastrit zemininde gelişen displazilerin gastrik karsinom patogenezinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Peptik ülser nedeni ile parsiyel gastrektomi yapılmış hastalarda rezidüel mide kalıntısında, mide kanseri gelişimi riski hafif artmıştır (17)(47)

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 gastropatidir. 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 (17)

A.2. Patoloji

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

Mide kanserlerinin midedeki lokalizasyonuna göre en sık yerleştiği bölgeler sırasıyla antropilrik bölgenin küçük kurvatur bölümü, kardial, mide korpusu ve fundustur. Ancak son yıllarda proksimal mide kanseri sıklığında sebebi bilinmeyen bir artış olduğu görülmektedir (17)

A.3.Mide Kanseri Sınıflaması

A.3.1Erken-İlerlemiş Gastrik Karsinom: İnvazyon derinliğine göre yapılan erken ve geç gastrik karsinom sınıflaması prognoz açısından gastrik karsinomda en önemli sınıflamadır (48)

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-4 'de gösterilmiştir (49)

Tablo 4: 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 ülser 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 (47) (49)

Mikroskopik 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 taşlı yüzük hücreli karsinomlar intestinal metaplazi ile ilişkisizdir (51)

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 (48)(50)

A.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 endürafif olarak kalınlaşmasına neden olur. (Linitis plastika). Mukus sekresyonu sıklıkla hücreleri genişleterek nukleusu perifere doğru iter ve taşlı yüzük görünümü verir (51)

A.3.3 NCCN 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)

A.4Mide 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 siktir ve serozal yayılım derecesi infiltratif tümörlerde ekspansif tümörlerden daha fazladır. Lokal yayılım omentum, pankreas, kolon ve dalakta görülür. Midenin zengin

mukoza ve submukoza lenfatik pleksusları sıklıkla invaziv olur ve tümör perigastrik, paraaortik ve çölyak bölgesinde 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 karşılaşılabılır (Krukenberg tümörü). Uterus ve serviks de metastaz olabilir. Gastrik karsinomlar supraklaviküler sentinel (Virchow nodülü), sol axiller lenf noduna (İrş 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 (19) (50)

A.5. Patolojik Evreleme ve Prognoz

Mide kanserini evreleme de; Dünyada National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013) TNM evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo 5) (52)

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 (53) (54)

Tablo 5: Mide Kanserinin National Comprehensive Cancer Network(NCCN 2013) TNM Evrelemesi (52)

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

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.

Tümör(T)	Lenf Bezi (N)	Uzak Metastaz (M)
TX: değerlendirilemeyen primer tümör	Nx: Bölgesel lenf bezi ya da bezleri değerlendirilememiştir.	Mx: Uzak metastaz değerlendirilememiştir
T0: Primer tümöre ait kanıt mevcut değil.	N0: Bölgesel lenf bezi metastazı bulunmamıştır	M0: Uzak metastaz yoktur.
Tis: Karsinoma in situ; lamina propriyayı aşmayan intraepitelyal tümör	N1: Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 1-2 arasındadır.	M1: Uzak metastaz vardır.
T1: Tümör lamina propriyayı ya da submukozayı tutar	N2: Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 3-6 arasındadır.	
T2: Tümör muskularis propriyayı ya da subserozayı tutar T2a:Tümör muskularis propriyayı tutar T2b:Tümör subserozayı tutar	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.	
T3: Tümör serozayı aşar ancak komşu yapıları tutmaz		
T4: Tümör komşu yapıları tutar T4a:Tümör serozayı tutar T4b: Tümör komşu yapıları tutar		

Bu bilgilere göre mide kanseri TNM evrelemesi şöyle oluşturulmuştur:

EVRE 0	TisN0 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			

A.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 ekstremitte ödemi bulunabilir. (18) (21)

A.7MİDE 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. (55)

B.HELICOBACTER PYLORİ (H.pylori)

İleri derecede hareketli virgöl, s veya spiral şeklindeki gram negatif çomak şeklinde 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 (56) (57)

B.1.Tarihçe

Gastrik ülser 1586 yılında bir İtalyan doktor tarafından tanımlanmış ve 1688 yılında İsveçli Johannes von Muralt otopsiyle ilk duedonal ülseri rapor etmiştir (58)

1875 yılında Bottcher ve Letture gastrik ülserli alanlarda bakteriyi keşfetmiş ve ilk hipotez olarak bakterinin ülsere neden olduğunu öne sürmüştür (59)

1906'da insan midesinde ilk spiral bakteri gösterilmiş ve 9 yıl sonra midesinde spiral mikroorganizma olan hastalarda duedonal ülserasyon ve gastrit rapor edilmiştir (60)

1975 yılında gastrik ülserasyonlu hastaların rezeke mide örneklerinin %80'inde bakteri varlığı bildirilmiştir (61)

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 (56)

1984'de H.pylori infeksiyonunun gastrik mukozadaki enflamasyon ve polimorfonukleer hücre infiltrasyonu ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır (62)1994'de H.pylori 1. derece karsinojen olarak tanınmış ve National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement tarafından gastrit yada duodenal ülser ile birlikte H.pylori enfeksiyonu olan tüm hastaların bakteri eradikasyon tedavisi almasının gerekliliği belirtilmiştir (63) (64)

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 (65)

B.2. Epidemiyoloji ve Prevalans

Dünyada yaygın olarak görülen H.pylori infeksiyonu duodenal 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 (66) (67)

B.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 (67) (68)

B.4.Morfolojik ve Fizyolojik Özellikleri

H.pylori virgöl, 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 (69)

B.5.Biyokimyasal özellikleri

H.pylori laboratuvarında; oksidaz, katalaz ve güçlü üreaz aktivitesi, nitratı redükte edememesi, sülfürlü bileşikler kullanarak H₂S oluşturabilmesi, hippuratu hidrolize edememesi, nalidiksik aside dirençli, sefalotine duyarlı olması ile ayırt edilebilir ((70)

B.6.Antijenik Yapı, Virulans ve Patojenite

Tablo 6'da H.pylorinin virulans ve patojenite özellikleri verilmiştir (71)

Tablo 6-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 artışı
Proteaz	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukusun eriyebilirliğinin
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
Cag A (Cytotoxin Associated gen A)	Sitotoksin oluşumu ve peptik ülserle ilişkili olduğu düşünülüyor.
Isı şok proteinleri (Hsp A ve B)	Otoimmünitede rol oynar.

B.7 Helicobacter pylori tanısı

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 (72) (73)

Tablo 7. H.pylori tanısında kullanılan testler (72) (73)

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

B.8.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 gastroduodenal patolojilerden sorumlu bulunmuştur (74)

B.8.1.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.

B.8.2.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 (75)

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 bulunduğundan 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 (76)

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 sıklıkla asemptomatik süperfisial gastrit şeklinde sonuçlanmaktadır. Kronik gastritin nedeni hemen her zaman H.pylori infeksiyonudur ve infeksiyon tedavi ile kaybolur (77)

B.8.3.Mide Ülseri

Mide ülseri H.pyloriye duodenal ülsere göre daha az oranda bağlıdır (% 50–80) Gastrik ülser patogeneğinde, duodenal ülsere göre, H.pylori dışındaki faktörlerin daha fazla rol oynadığı öne sürülmüştür (78)

B.8.4.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 patogeneğindeki rolünü kesin olarak açıklamaktadır (75)

B.8.5.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 hipersensitivite, gastrik asit hipersekresyonu, H.pylori infeksiyonu ve gastroduodenal dismotilite sonucu geliştiği düşünülmektedir. H.pylori sıklığı yüksek oranda pozitif bulunmuştur (79)

B.8.6.Mide Kanseri

Yüksek gastrik kanser sıklığı olan popülasyonlarda H.pylori infeksiyon prevalansının 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 (80)Prospektif çalışmalarla H.pylori kronik gastritinin, intestinal metaplazi ve atrofik gastrite doğru ilerlediği gözlenmiştir (81)

B.8.7 MALT (Mucosa Associated Lymphoid 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 (81) Diğer taraftan düşük grade MALT lenfomalı hastalarda başarılı bir H.pylori eradikasyon programı ile hastaların % 82'sinde tümörde gerileme sağlamaktadır ((82)

B.9.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 düşünülüyorsa 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 (83)

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Vaka Seçimi

Bu çalışmada Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine 01.01.2009-01.09.2015 tarihleri arasında başvuran, dispeptik yakınmaları nedeniyle üst gastrointestinal endoskopi yapılarak non-ülser dispepsi saptanan ve histopatolojik olarak; H. pylori pozitifliği ile beraber atrofi-intestinal metaplazi veya displazi saptanıp H. pylori eradikasyonu verilmiş ve mide adeno kanseri açısından sürveyans programına alınmış olan 18-90 yaşları arasındaki olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların başlangıç ve son endoskopik biyopsi sonuçları incelendi. Histopatolojik inceleme sonucunda başlangıç ve son histopatolojik incelemelerde tespit edilen H.pylori yoğunluğu, intestinal metaplazi ve atrofi dereceleri The Updated Sydney Classification (referans)'a göre belirlendi ve bu sonuçlara göre saptanan OLGA ve OLGIM evreleri kaydedildi.

Tablo 8: Gastrit-OLGA Evrelemesi

ATROFİ SKOR		KORPUS			
		ATROFİ YOK (SKOR 0)	HAFİF ATROFİ (SKOR 1)	ORTA ATROFİ (SKOR 2)	ŞİDDETLİ ATROFİ (SKOR 3)
ANTRUM	ATROFİ YOK (SKOR 0)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	HAFİF ATROFİ (SKOR 1)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	ORTA ATROFİ (SKOR 2)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	ŞİDDETLİ ATROFİ (SKOR 3)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

Tablo 9: OLGIM Evrelemesi					
İNTESTİNAL METAPLAZİ(İ.M.) SKOR		KORPUS			
		İ.M. YOK (SKOR 0)	HAFİF İ.M. (SKOR 1)	ORTA İ.M. (SKOR 2)	ŞİDDETLİ İ.M. (SKOR 3)
ANTRUM	İ.M. YOK (SKOR 0)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	HAFİF İ.M. (SKOR 1)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	ORTA İ.M. (SKOR 2)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	ŞİDDETLİ İ.M. (SKOR 3)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

Hem başlangıç hem de son histopatolojik incelemelere göre OLGA veya OLGIM evresi III veya IV olan olgular “ciddi gastritli” olarak tanımlandı. Peptik ülseri olanlar, malignitesi olanlar, mide rezeksiyon hikayesi olanlar, kronik hastalığı olanlar (karaciğer sirozu, kronik böbrek hastalığı, dekompanze kalp yetmezliği) çalışma dışında tutuldu.

3.2. Vaka Kayıtlarının İncelenmesi

Kırıkkale üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane bilgi sistemi kullanılarak belirtilen tarihler arası gastroenteroloji polikliğine başvuran; K21(Gastro-özofajial reflü hastalığı), K29(Gastrit ve duodenit), K29.6 (Gastritler, diğer),K29.7 (Gastrit, tanımlanmamış),K30 (Dispepsi) ICD kodları ile tanı alan 6296 başvuru sayısı ve 5736 olgu retrospektif olarak tarandı.Vaka seçimi için belirlen kriterleri karşılayan 97 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.3. İstatistiksel Analizler

Çalışmanın verileri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 20 (IBM corporation, New York, Amerika Birleşik Devletleri) programı ile kayıt altına alındı ve istatistiksel analizleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak özetlenmiştir. Yaş ortalamaları Student t testi ile yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. $P < 0,05$ olan değerler istatistiksel yönden anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalına Ocak 2009-Eylül 2015 tarihleri arasında dispeptik şikayetlerle başvuran olgulardan endoskopik biyopsi sonucunda intestinal metaplazi ve/veya atrofi tespit edilen ve sürveyansa alınarak düzenli takibe gelen 97 hasta çalışmamıza alınmıştır. Hastalarımızın %55,7'si (54) erkeklerden, %44,3'ü (43) kadınlardan oluşmakta idi. Hastaların yaş ortalamaları $57,9\pm 13,1$ yıl (min-max: 25-86) idi. Kadın hastaların yaş ortalamaları $54,2\pm 13,2$ yıl (min-max: 25-79), erkek hastaların yaş ortalamaları ise $60,8\pm 12,3$ yıl (min-max: 28-86) idi.

Başlangıç endoskopisine göre olguların %75,3'ünde (73) gastrik atrofi, %75,3'ünde (73) ise intestinal metaplazi tespit edildi. %17,5 (17) olguda ciddi gastrit (OLGA III-IV ve/veya OLGIM III-IV), %3,1 (3) olguda ise low-grade displazi tespit edilmiştir. Hastaların ortalama takip süreleri $23,6\pm 16,1$ ay (min-max: 3-70) idi.

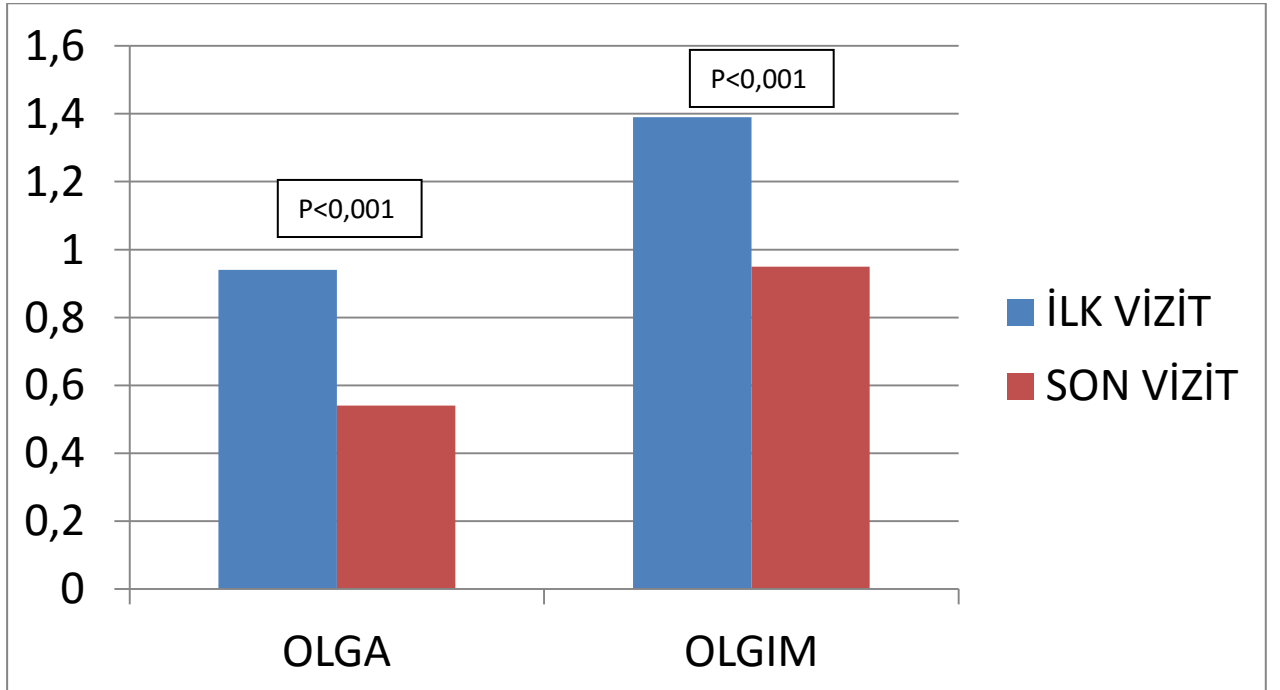
Hastaların %27,8'inde (27) H. pylori eradikasyonu başarılı iken %72,2 (70) hastada eradikasyon başarısız olmuştur. Eradikasyonu başarılı ve başarısız gruplar arasında yaş (p:0,6) ve cinsiyet (p:0.1) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastalarımızın demografik ve klinik özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Hastalarımızın demografik ve klinik özellikleri	
SAYI	97(43K/54E)
YAŞ	57,9±13,1yıl
H.p eradikasyonu başarılı	27 (%27,8)
H.p eradikasyonu başarısız	70 (%72,2)
Başlangıç Vizit Gastrik Atrofi	73 (%75,3)
Başlangıç Vizit İntestinal metaplazi	73 (%75,3)
Başlangıç Vizit Ciddi gastrit (OLGA III-IV veya OLGIM III-IV)	17 (%17,5)
Başlangıç Vizit Low-grade displazi	3 (%3,1)
Takip süresi	23,6 ± 16,1 ay

Takip Süresi Sonunda Histopatolojik Bulgularda Gözlenen Değişiklikler

Takip süresi sonunda; başlangıca göre, atrofi sıklığında ($p<0,001$), intestinal metaplazi sıklığında ($p<0,001$) anlamlı azalma tespit edildi. Ciddi gastrit sıklığında da anlamlı düzeye yakın bir azalma gözlemlendi ($p=0,057$) (Tablo-9). OLGA ($0,94 \pm 0,80$ vs. $0,054 \pm 0,79$) ve OLGIM ($1,39 \pm 1,16$ vs. $0,95 \pm 1,10$) skorlarında (her ikisi için de $p<0,001$) anlamlı azalma tespit edildi (Şekil-2)

	İlk Vizit	Son Vizit	p değeri
Atrofi varlığı (n,%)	73 (75,3)	38 (39,2)	$<0,001$
İ.M. varlığı (n,%)	73 (75,3)	44 (45,4)	$<0,001$
Ciddi gastrit (n,%)	17 (17,5)	9 (9,3)	0,057
Displazi (n,%)	3 (3,1)	2 (2,1)	1.0

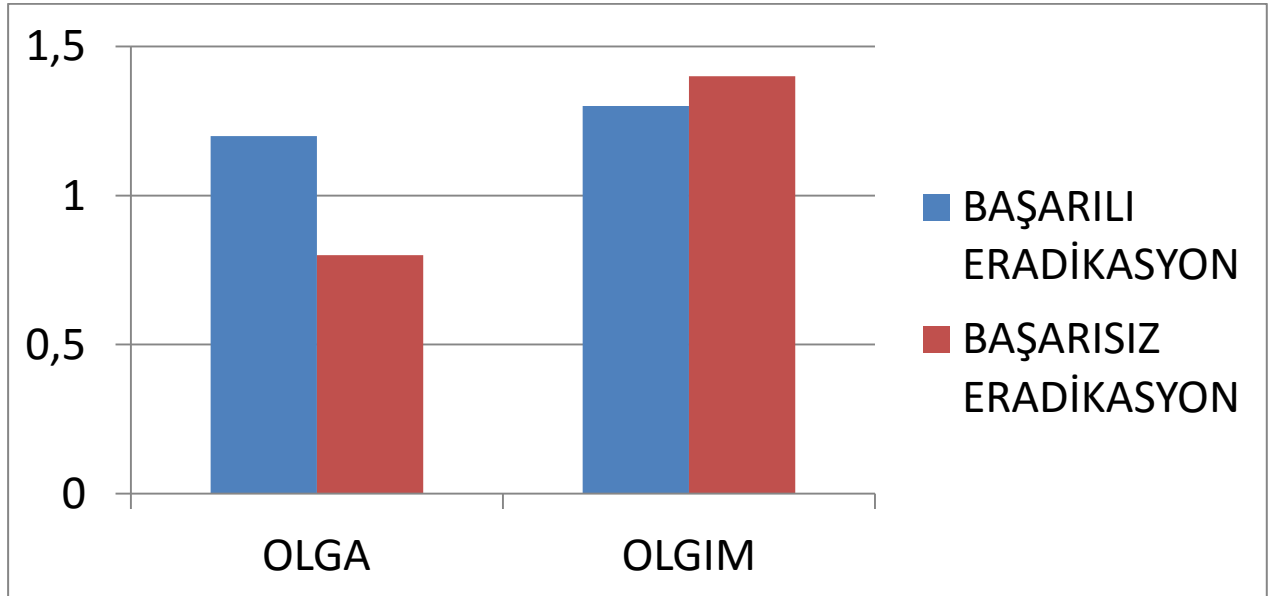


Şekil 2: OLGA ve OLGIM skorlarının ilk ziyaret ve son ziyaret değerlerinin karşılaştırılması

Eradiasyon Başarısına Göre İlk Vizit Histopatolojik Bulgularının Karşılaştırılması

Başarısız eradiasyon ve başarılı eradiasyon grupları başlangıç vizit histopatolojik bulgularına göre; atrofi varlığı, intestinal metaplazi varlığı, ciddi gastrit varlığı (OLGA III-IV veya OLGIM III-IV), displazi varlığı açısından benzer idi (Tablo-10). Ayrıca başlangıç ve son vizit OLGA (sırasıyla, $1,2 \pm 1,0$ vs. $0,8 \pm 0,6$) ve OLGIM (sırasıyla, $1,3 \pm 1,2$ vs. $1,4 \pm 1,1$) skorları da başarılı ve başarısız eradiasyon gruplarında benzer idi (Şekil-3).

Tablo-10:Eradiasyon başarısına göre olguların başlangıç ve son vizit histopatolojik bulgularının karşılaştırılması			
	Eradiasyon (+) n=27	Eradiasyon (-) n=70	p değeri
İlk Vizit			
Atrofi varlığı (n,%)	22 (81,5)	51 (72,9)	0,3
İ.M. varlığı (n,%)	19 (70,4)	54 (77,1)	0,4
Ciddi gastrit (n,%)	5 (18,5)	12 (17,1)	1,0
Displazi (n,%)	2 (7,4)	1 (1,4)	0,1

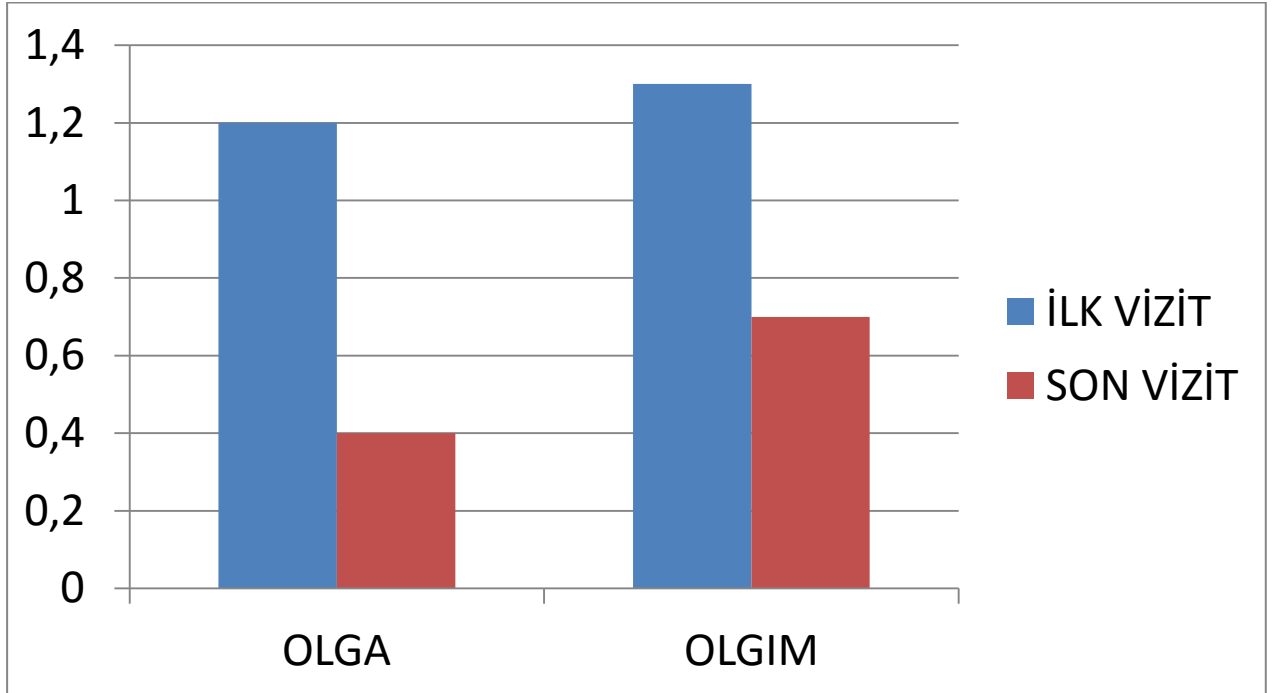


Şekil 3: OLGA ve OLGIM skorlarının ilk vizit değerlerinin H.pylori eradiasyon başarısına göre karşılaştırılması

H.pylori Eradikasyonu Başarılı Olanlarda Takip Süresi Sonunda Histopatolojik Bulgularda Gözlenen Değişiklikler

H.pylori eradikasyonu başarılı olan olgularda, histopatolojik bulgulardaki değişim incelendiğinde, başlangıca göre son vizitte, atrofi ve intestinal metaplazi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Ciddi gastrit sıklığında ise anlamlı düzeye yakın bir azalma gözlemlendi ($p=0,06$). Başlangıçta displazi tespit edilmiş olan 2 olguda da takipte displazinin kaybolduğu gözlemlendi (Tablo-11). OLGA ($1,2 \pm 1,0$ vs. $0,4 \pm 0,5$) ve OLGIM ($1,3 \pm 1,2$ vs. $0,7 \pm 0,9$) skorlarında ise anlamlı azalma tespit edildi. (sırasıyla, $p < 0,001$ ve $p=0,03$) (Şekil-4).

Tablo 11:H.pylori eradikasyonu başarılı olan olguların başlangıç ve son vizit histopatolojik bulgularının karşılaştırılması			
	İLK VİZİT	SON VİZİT	p değeri
Atrofi varlığı (n,%)	22 (81,5)	11 (40,7)	0,002
İ.M. varlığı (n,%)	19 (70,4)	12 (44,4)	0,03
Ciddi gastrit (n,%)	5 (18,5)	1 (3,7)	0,06
Displazi (n,%)	2 (7,4)	-	0,2

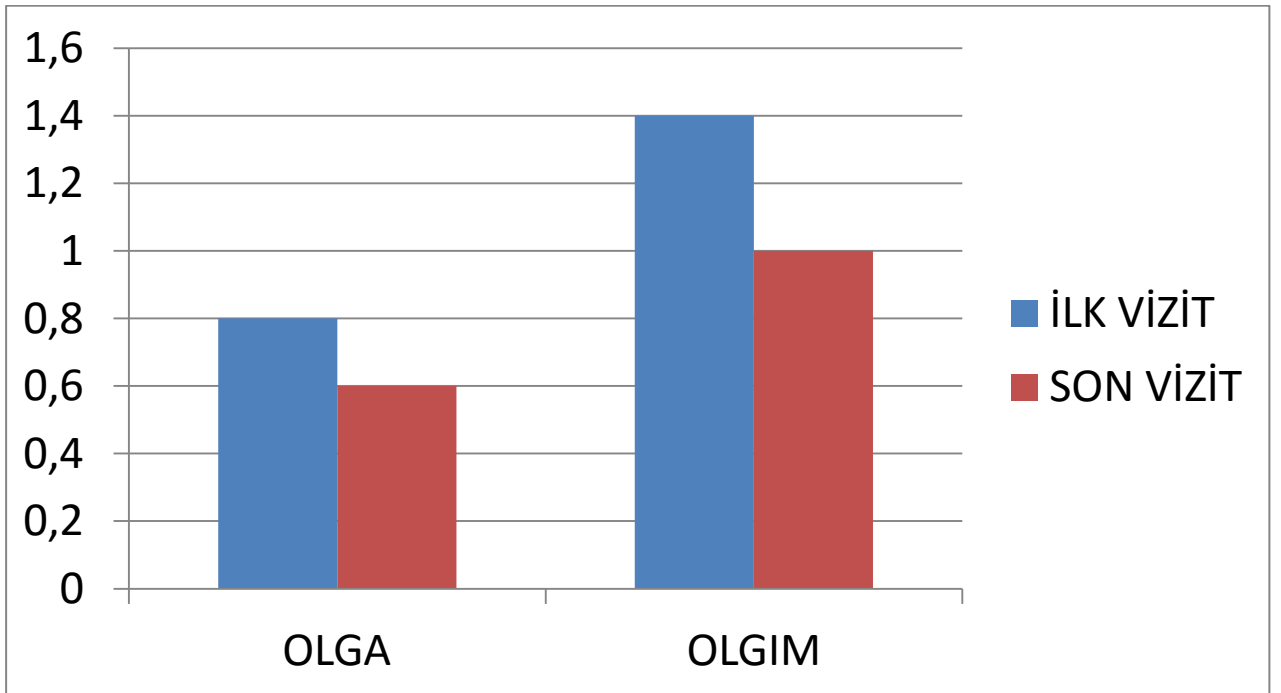


Şekil 4: OLGA ve OLGIM skorlarının H.pylori eradikasyonu başarılı olanlarda takip süresi içinde değişimi

H.pylori Eradikasyonu Başarısız Olanlarda Takip Süresi Sonunda Histopatolojik Bulgularda Gözlenen Değişiklikler

H.pylori eradikasyonu başarısız olan olgularda, histopatolojik bulgulardaki değişim incelendiğinde, başlangıca göre son vizitte, atrofi ve intestinal metaplazi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Ciddi gastrit sıklığında veya displazi sıklığında ise anlamlı değişim tespit edilmedi (Tablo-12). OLGİA skorunda anlamlıya yakın ($0,8 \pm 0,6$ vs. $0,5 \pm 0,8$, $p=0,052$) değişim saptanırken, OLGİM ($1,4 \pm 1,1$ vs. $1,0 \pm 1,1$, $p=0,002$) skorunda ise anlamlı azalma tespit edildi (Şekil-5).

Tablo 12: H.pylori eradikasyonu başarısız olan olguların başlangıç ve son vizit histopatolojik bulgularının karşılaştırılması (n=70)			
	İLK VİZİT	SON VİZİT	p değeri
Atrofi varlığı (n,%)	51 (72,9)	27 (38,6)	<0,001
İ.M. varlığı (n,%)	54 (77,1)	32 (45,7)	<0,001
Ciddi gastrit (n,%)	12 (17,1)	8 (11,4)	0,03
Displazi (n,%)	1 (1,4)	2 (2,9)	1,0



Şekil 5: OLGİA ve OLGİM skorlarının H.pylori eradikasyonu başarısız olanlarda takip süresi içinde değişimi

5.TARTIŞMA

Mide kanseri sıklığında son 4 dekatta genel azalmaya rağmen halen önemli bir mortalite sebebidir. Dünyada üçüncü en yaygın malignite olan mide kanseri ,kanser nedeni ile ölümlerde ikinci sıradadır. 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 (84), (85) (86)

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 (87), (88)

Kenya'da yapılan bir çalışmada (89) H.pylorinin gastrik karsinoma sebep olduğu ve H.pylori ile enfekte hastaların eradikasyon tedavisinin yapılması gerektiği kararı alınmıştır.

Ancak H.pylori bulunan bütün kişilerde gastrik patoloji gelişmemektedir, gastrik kanser oranlarının değişkenliğinde genetik eğilim ve çevresel faktörlerin (sigara, aşırı tuz alımı, vitamin C eksikliği gibi.) farklılıkları ve *H.pylori*'nin değişken patojenitesi katkıda bulunuyor olabilir. (90), (91). Bazı çalışmalar önceden premalign gastrik lezyonu olan hastalarda *H.pylori* eradikasyonunun, takip eden gastrik kanser insidansı üzerinde çok sınırlı bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. (83) (92)

H.pylori varlığı yanında yaş ve erkek cinsiyetin de premalign lezyonların ilerlemesindeki rolü ile ilgili yayınlar çelişkilidir. Yaş ve erkek cinsiyet Borody ve ark.'nın çalışmalarında premalign lezyonların ilerlemesinde bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır. (93) Aynı zamanda hastaların 3 yıl takip edildiği bir çalışmada da yaş ve cinsiyet lezyonların ilerlemesinde anlamlı görünmemektedir (94) Bununla birlikte You ve ark. yaş ile intestinal metaplazi ve displazi arasında ilişki olduğunu bulmuşlar ve yaşın ilerlemesi ile bu lezyonların birikim ve

progresyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Premalign lezyonların tümünde kadınlara oranla erkeklerde daha hızlı bir ilerleyiş tespit etmişlerdir. (27) .

Bizim çalışma grubumuzdaki yaş ortalaması 57,9 olan, 43'ü (%44.3) kadın toplam 97 Hastaların %27,8'inde (27) H. pylori eradikasyonu başarılı iken %72,2 (70) hastada eradikasyon başarısız olmuştur .Gruplar arasında yaş (p:0.6) ve cinsiyet (p:0.1) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Aygün C.ve ark. 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 istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varmışlardır. (98)

Ruggae M. ve ark. gastrik kanser riski açısından yol gösterebilecek skorlama sistemleri olan OLGA ve OLGIM'i kıyaslamaya çalışmışlardır. 2007-2009 yılları arasında endoskopi yapıp biyopsi sonucu ile evreleme yapılan toplam 4452 hasta üzerinden yapılan çalışmada OLGA sormasında ciddi gastrit (OLGA evre III,IV) olarak değerlendirilen 243 hastanın 14'ü (%5.8) OLGIM evrelemede daha düşük evrelerde görülmüştür. Ayrıca takip süresince insidental olarak gastrik karsinoma tespit edilen 67 hastanın OLGA ve OLGIM evrelerinde yüksek evrelerde bulunup, bunun anlamlı olduğunu($p<0.001$) , ancak bu hastaların 34'ünün OLGA skorlamasında evre III olarak değerlendirilirken OLGIM skorlamasında evre II olarak değerlendirildiği tespit etmişlerdir. Bu nedenle OLGA evrelemedesininin OLGIM'den daha duyarlı olduğu sonucuna varmışlardır. (95)

Yine Ruggae M. ve ark.'nın gastrik kanser riski açısından OLGA skorunun değerlendirildiği 12 yıllık klinik-patolojik takip çalışmasında 93 İtalyan hastanın takip öncesi ve sonrası(min:144 ay, mak:204 ay) klinik muayeneleri,pepsinojen düzeyleri, endoskopileri ve H.pylori durumları karşılaştırılmıştır.Tüm invaziv ve intraepitelyal gastrik neoplazilerin önemli ölçüde OLGA evre III.IV ile ilişkili olduğunu, yine pepsinojen düzeyleri ile OLGA evresinin anlamlı şekilde ters orantılı olduğunu tespit etmişlerdir. (96)

Ji Hyung Nam ve ark. Kore'de 632 hasta üzerinde yaş ile OLGA ve OLGIM skorları dağılımının incelendiği kesitsel çalışmada H. pylori pozitiflik oranının %59 (373/632) olduğunu ve özellikle ciddi gastrit olarak tanımlanan OLGA/OLGIM

evre III,IV hastaların H. Pylori eradikasyonu başarılı ve başarısız her iki grupta da ileri yaşta (>40 yaş) anlamlı oranda yüksek bulunduğunu bulmuşlardır.($p<0.01$) Ayrıca her iki grup için yaş, sigara içimi ve H.pylori pozitifliği bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir.Bu nedenle 40 yaşın altındaki hastalarda daha sonra prekanseröz lezyonların engellenmesi amaçlı H.pylori eradikasyonunu gerekliliği sonucuna ulaşmışlardır. (97)

Çalışmamızda başarısız eradikasyon ve başarılı eradikasyon grupları başlangıç vizit histopatolojik bulgularına göre; atrofi varlığı, intestinal metaplazi varlığı, ciddi gastrit varlığı (OLGA III-IV veya OLGIM III-IV), displazi varlığı açısından benzer idi.Ayrıca başlangıç ve son vizit OLGA (sırasıyla, $1,2 \pm 1,0$ vs. $0,8 \pm 0,6$) ve OLGIM (sırasıyla, $1,3 \pm 1,2$ vs. $1,4 \pm 1,1$) skorları da başarılı ve başarısız eradikasyon gruplarında benzer idi

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 (99)

Japonya'dan prospektif bir çalışmada ortalama 7,8 yıllık takipte *H.pylori* ile infekte hastalarda gastrik kanser gelişimi %2,9'dur. Karşıt olarak infekte olmayan hastaların hiçbirinde kanser gelişmemiştir. Üstelik intestinal metaplazili *H.pylori* infekte hastalarda gastrik kanser riski 6,4 kat artmış bulunmuştur. (14)

Nomura A. ve ark *H.pylori* ve gastrik kanser ilişkisini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada gastrik kanser riskininin artışında Hp'nin önemli bir etken olduğunu tesbit etmişlerdir. ($p<0,001$) (100)

Ouakaa-Kchaou A. ve ark. yapmış oldukları çalışmada *H.pylori* ve mide kanseri arasında ilişki tesbit etmişlerdir. (101) Buna karşın Yalnız ve ark. yaptıkları çalışmada mide kanserli hastalarda *H.pylori* pozitifliğini % 66,7 asemptomatiklerde % 86,7 olarak bulmuşlar, *H.pylori* infeksiyonu ile mide kanseri arasında ilişki saptamamışlardır. (102)

Haziri A. ve ark. yaptıkları çalışmada atrofik gastritli, intestinal metaplazili, gastrik displazili 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. (103)

Erdem ve ark. 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. (104)

Çalışmamızda ise başlangıç endoskopisine göre olguların %75,3'ünde (73) gastrik atrofi, %75,3'ünde (73) ise intestinal metaplazi tespit edildi. %17,5 (17) olguda ciddi gastrit (OLGA III-IV ve/veya OLGIM III-IV), %3,1 (3) olguda ise low-grade displazi tespit edilmiştir.

Molaei M, ve ark. dispepsi şikayeti ile gastroenteroloji polikliniğine başvuran 685 hastada OLGA evrelemesi açısından yaptıkları uzun dönem çalışmada aktif inflamasyonla OLGA skoru arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.($p>0.05$). Ayrıca yine OLGA skoru ile intestinal metaplazi,atrofi,displazi ve kanser gelişimi arasında bir ilişki tespit edememişlerdir.($p>0.05$) Ancak OLGA skoru 0 olan tüm hastalarda displazi gelişmemişken, kanser gelişimi olan tüm hastaların OLGA skorlarının II'nin üstünde olması dikkat çekici bulunmuştur. (105)

Kore'de S.-J. Cho. ve ark. yaptığı, 474 hasta üzerinde gastrik kanser risk değerlendirilmesi için OLGA ve OLGIM skorlarının değerlendirildiği retrospektif çalışmada gastrik kanser tanısı alan hastaların %46.2 sinin OLGA III ve IV olduklarını ve bu oranın önemli derecede anlamlı olduğunu bulmuşlardır.($p<0.001$) OLGA III ve IV olan olgularda intestinal tip mide kanseri gelişiminin ön planda olduğunu(%62.2) görmüşler. (106)

Bizim çalışmamızda ortalama takip süresi olan 23,6 ay sonunda; başlangıca göre, atrofi sıklığında ($p<0,001$), intestinal metaplazi sıklığında ($p<0,001$) anlamlı azalma tespit edildi. Ciddi gastrit sıklığında da anlamlı düzeye yakın bir azalma gözlemlendi. ($p=0,057$) OLGA ($0,94 \pm 0,80$ vs. $0,054 \pm 0,79$) ve OLGIM ($1,39 \pm 1,16$ vs. $0,95 \pm 1,10$) skorlarında (her ikisi için de $p<0,001$) anlamlı azalma tespit edildi.

Gastrik karsinogenezis kaskadında tetikleyici etken olan Helikobakter Piloni bakterisi özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde önemli etiyolojik role sahiptir. Bazı prospektif çalışmalarda *H.pylori* ile kronik enfekte olan bireylerde mide karsinomu riskinin 2–6 kat arttığı, *H.pylori* eradikasyon tedavisinin gastrik mukozada atrofi ve metaplazinin progresyonunu önlediği gösterilmiştir (107) (108) (109) (110).

Uemura N. ve ark. 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 ($p<0,001$). (14)

Leung ve ark, M Walker ve ark *H.pylori* eradikasyonunun intestinal metaplazi gelişimini geciktirdiğini belirtmişlerdir. (111), (112) Fakat eradikasyondan sonra sürdürülen takiplerde gastrik atrofide gerileme olmasına rağmen antral intestinal metaplazide anlamlı değişme bulmayan yayınlar da vardır. (113)

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

Bazı çalışmalarda *H.pylori* eradikasyonunun atrofiyi önlediği veya geri döndürdüğü bildirilmiştir. Fakat eradikasyon sonrası intestinal metaplazi veya displazinin geri dönüşümü hakkında hiçbir fikir birliği yoktur. (93)Rokkas ve ark. *H.pylori* eradikasyonunun gastrik kanser üzerine uzun dönem etkisini belirlemek için güncel datalar üzerinden sistematik bir değerlendirme ve metaanaliz uyguladılar. *H.pylori* eradikasyonunun uzun dönem faydalı etkisinin gastrik atrofilik hastalarda olduğunu ancak intestinal metaplazili hastalarda faydalı olmadığını buldular. (92)

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 (114)

Kalkan ve ark. gastroenteroloji polikliniğine dispepsi şikayeti ile başvuran, *H. Pylori* pozitif saptanan, standart 4'lü eradikasyon tedavisi alan hastaların ilk ve son OLGA ve OLGIM skorlarının karşılaştırıldığı retrospektif çalışmada gastrik atrofi ve intestinal metaplazi oranlarının eradikasyon başarısız grupta anlamlı olarak yüksek olduğunu ($p:0.001$), yine eradikasyon başarısız grupta ciddi gastrit olarak değerlendirilen OLGA evre III,IV ve OLGIM evre III,IV olan grubun yüksek olduğunu ve bağımsız risk faktörü olarak eradikasyon başarısızlığında ciddi gastritin önemli rol oynadığını bulmuşlardır. ($p:0.03$ ve $p:0.01$) (115)

Çalışmamızda *H.pylori* eradikasyonu başarılı olan olgularda, histopatolojik bulgulardaki değişim incelendiğinde, başlangıca göre son vizitte, atrofi ve intestinal metaplazi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Ciddi gastrit sıklığında ise anlamlı düzeye yakın bir azalma gözlemlendi ($p=0,06$). Başlangıçta displazi tespit edilmiş olan 2 olguda da takipte displazinin kaybolduğu gözlemlendi. OLGA ($1,2 \pm 1,0$ vs. $0,4 \pm 0,5$) ve OLGIM ($1,3 \pm 1,2$ vs. $0,7 \pm 0,9$) skorlarında ise anlamlı azalma tespit edildi. (sırasıyla, $p < 0,001$ ve $p=0,03$)

Atik ve ark. 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 istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiş ancak metaplazi ve displazisi olan hastalarda yüksek oranda *H.pylori* pozitifliği tespit edilmiştir. (116)

Ma JL ve ark yaptıkları 10 yıllık kohort çalışmasında *H.pylori* pozitif ve negatif grupta gastrik kanser gelişme oranında fark tespit etmemişlerdir. Gastrik prekanseröz lezyon (intestinal metaplazi, displazi) gelişme oranında ise *H.pylori* pozitif grupta anlamlı fark tespit etmişlerdir. *H.pylori*'nin direk olarak gastrik kanser gelişiminden sorumlu olmayabileceği diğer risk faktörleri ile birlikte *H.pylori* mevcut ise kanser riskinin arttığını tespit edilmiştir. Gastrik mukoza normal ise *H.pylori*'nin gastrik kanser gelişiminde önemli etken olmadığı sonucuna varılmıştır. (117)

Midede prekanseröz lezyonu olan hastalarda *H. pylori* eradikasyonunun lezyonlarda gerileme yapabileceği konusu tartışmalıdır. Mide kanserine bağlı ölüm oranının 100 binde/153 olduğu Çin'de yapılan bir çalışmada *H. pylori* (+) prekanseröz lezyonu olan hastalarda eradikasyon tedavisi mide kanseri riskini azaltmazken; *H. pylori* (+) prekanseröz lezyon olmayan hastalarda eradikasyon tedavisi sonrasında mide kanser gelişmesinin anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir (114)Mide de prekanseröz lezyonu olan hastalarda eradikasyon tedavisinin yararı konusunda çelişkili açıklamalar mevcuttur (118)

Çalışmamızda da H.pylori eradikasyonu başarısız olan olgularda, histopatolojik bulgulardaki değişim incelendiğinde, başlangıca göre son vizitte, atrofi ve intestinal metaplazi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ancak ciddi gastrit sıklığında veya displazi sıklığında ise anlamlı değişim tespit edilmedi. OLGA skorunda anlamlıya yakın ($0,8 \pm 0,6$ vs. $0,5 \pm 0,8$, $p=0,052$) değişim saptanırken, OLGIM ($1,4 \pm 1,1$ vs. $1,0 \pm 1,1$, $p=0,002$) skorunda ise anlamlı azalma tespit edildi. Bu olgularda OLGA ve OLGIM skorunda literatürdeki oranların aksine istatistiksel olarak azalma tespit edilmiş olması H pilori dışında etyolojide bazı faktörlerin olasılığını düşündürülebilir. Ya da H pilori'nin eradike olmasa bile coccoid forma dönüşmesi olasılığının intestinal metaplazi ve atrofi ya da diğer histopatolojik tablolara olumlu katkısı olması düşünülebilir/ speküle edilebilir. Bu konu ile ilgili prospektif cohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları:

1. Olguların son endoskopik biyopsi sonuçlarına göre, %27,8'inde (27) H.pylori'nin eradike edilmiş olduğu tespit edildi.
2. Başlangıç endoskopisine göre olguların %75,3'ünde (73) gastrik atrofi, %75,3'ünde (73) ise intestinal metaplazi tespit edildi. %17,5 (17) olguda ciddi gastrit (OLGA III-IV ve/veya OLGIM III-IV), %3,1 (3) olguda ise low-grade displazi tespit edildi.
3. Başarısız eradikasyon ve başarılı eradikasyon grupları başlangıç vizit histopatolojik bulgularına göre; atrofi varlığı, intestinal metaplazi varlığı, ciddi gastrit varlığı (OLGA III-IV veya OLGIM III-IV), displazi varlığı açısından benzer idi
4. Başlangıç ve son vizit OLGA (sırasıyla, $1,2 \pm 1,0$ vs. $0,8 \pm 0,6$) ve OLGIM (sırasıyla, $1,3 \pm 1,2$ vs. $1,4 \pm 1,1$) skorları da başarılı ve başarısız eradikasyon gruplarında benzer idi.
5. H.pylori eradikasyonu başarılı olan olgularda, histopatolojik bulgulardaki değişim incelendiğinde, başlangıca göre son vizitte, atrofi ve intestinal metaplazi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Ciddi gastrit sıklığında ise anlamlı düzeye yakın bir azalma gözlemlendi ($p=0,06$).
6. OLGA ($1,2 \pm 1,0$ vs. $0,4 \pm 0,5$) ve OLGIM ($1,3 \pm 1,2$ vs. $0,7 \pm 0,9$) skorlarında ise anlamlı azalma tespit edildi. (sırasıyla, $p < 0,001$ ve $p=0,03$)
7. Ortalama 23,6 aylık takip sonrası başlangıçta displazi tespit edilmiş olan 2 olguda da takipte displazinin kaybolduğu gözlemlendi
8. H.pylori eradikasyonu başarısız olan olgularda, histopatolojik bulgulardaki değişim incelendiğinde, başlangıca göre son vizitte, atrofi ve intestinal metaplazi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Ciddi gastrit sıklığında veya displazi sıklığında ise anlamlı değişim tespit edilmedi.
9. OLGA skorunda anlamlıya yakın ($0,8 \pm 0,6$ vs. $0,5 \pm 0,8$, $p=0,052$) değişim saptanırken, OLGIM ($1,4 \pm 1,1$ vs. $1,0 \pm 1,1$, $p=0,002$) skorunda ise anlamlı azalma tespit edildi.

Çalışmamızın zayıf noktaları;

1. Çalışmanın retrospektif olarak tasarlanması,
2. Vaka sayısının az olması,
3. Vakaların retrospektif oluşu nedeni ile heterojen oluşu,
4. Eradikasyon tedavisinin tipinin istatistiksel analizlere dahil edilmemiş olması,
5. Hastaların daha önce H pylori tedavisi alınıp alınmadığının bilinmemesidir.

Sonuç olarak; mide kanserinde H.pylori eradikasyon başarısı ile atrofi ve intestinal metaplazi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma literatürle uyumlu olarak gözlemlendi. Ciddi gastrit sıklığında ise anlamlı düzeye yakın bir azalma gözlemlendi ($p=0,06$). Literatürden farklı olarak H pylori eradike olmamış grupta da histopatolojik iyileşmenin saptanması konusunun daha geniş prospektif çalışmalarda araştırılması gerekir. H.pylori kronik gastrite neden olarak intestinal metaplazi/ gastrik atrofi ve displaziye yol açacağından prekanseröz olarak özellikle risk gruplarında kabul edilmeli ve H.pylori eradikasyon tedavisi mutlaka yapılmalıdır.

Premalign gastrik lezyonlardaki izlemler, bu lezyonların sahip olduğu olası gastrik kanser riski ile uyumlu olmadığı için, premalign gastrik lezyonların tedavisi veya endoskopik takibi hakkında klinik kılavuzların geliştirilmesi kuvvetle gerekmektedir. Konu ile ilgili daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği inancındayız.

Kaynakça

1. Dan LL. Neoplastic Disorders. In Fauci AS, Braunwald E., Issebacher JK., Wilson DJ., Martin BJ.(eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th. Edition. New York: McGraw-Hill, 2012.p:435-440.
2. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri (1995-1999), T.C Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Ankara, 2009:12-16.
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 rodonly Selected population, healty volunteers, and patients with gastric ulcer and gastric adenocarcinoma. Scand J Gastroenterol 2003 ve 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 ve 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, Vogelmann JH. et all. H. pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325:1127- 1131. .
10. Bovvles MJ, Benjamin IS. ABC of the upper gastrointestinal tract: cancer of the stomach and pancreas. BMJ 2001 December 15 ve 323:1413-1416. .

11. Cecilia M. Fenoglio Preiser, *Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text*, Third Edition, 2008, 135–269.
12. Correa P., Human Gastric Carcinogenesis: A multistep and Multifactorial Process – First American Cancer society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Research* 1992 ve 52:6735–6740. .
13. Jon R.Kelley, John M. Duggan , Commentary, Gastric cancer epidemiology and risk factors ,*Journal of Clinical Epidemiology*,56(2003) 1–9.
14. Uemura N, Okamoto S. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001 ve 13:345:784-789. .
15. 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. .
16. Engel SL, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1404-1413.
17. 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. .
18. 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. .
19. 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. .
20. McColl, KEL Cancer of the gastric cardia. *Best Practice Research Clinical Gastroenterol* 2006;20(4):687-696.
21. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 32-41. .
22. Allum WH. Powell DJ, Mc Conkey CC. et al. Gastric Cancer: a 25 year-review. *Br J Surg* 1989;76: 535-540.
23. Rosai J *Gastrointestinal tract*. In: Rosai J, Ackerman LV (eds). *Rosai Ackerman's Surgical Pathology*, 9th. edition. Missouri: Mosby, 2004.p:615-

872.

24. 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.
25. M. Rugge, P. Correa. OLGA staging for gastritis:A tutorial. Digestive and Liver Disease 40 (2008) 650–658.
26. F.Beşışık Mide ve Duodenum Hastalıkları. A.Ökten, Z.Mungan Gastroenterohepatoloji 2001;37-74.
27. You WC, Chang YS. Epidemiology of precancerous gastric lesions. J Gastroenterol Hepatol 1993;8:375-382.
28. Erdem L : Yüksek riskli premalign lezyonlarda tarama. Ulusal Gastroenterohepatoloji Haftası 2008; 65-78.
29. R.A.Busuttil, A.Boussioutas. Review article: Intestinal metaplasia: A premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. Journal of Gastroenterology and Hepatology . 2009;24:193-201.
30. Tsukamoto T, Inada K. Down-regulation of a gastric transcription factor, sox2, and ectopic expression of intestinal homeobox genes, cdx1 and cdx2: inverse correlation during progression from gastric/intestinal mixed to complete i.m. 2004. J Cance.
31. T Tsukamoto, T Mizoshita. Gastric-and-intestinal mixed-type intestinal metaplasia: aberrant expression of transcription factors and stem cell intestinalization. Gastric Cancer 2006;9:156–166.
32. Jass JR, Filipe MI. A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma: a histochemical study Histopathology 1979.3:191–199.).
33. Sipponen P. Intestinal metaplasia and gastric carcinoma .Ann Clin Res 1981;13:139-143.
34. De Luca A, Iaquinto G. Helicobacter pylori and gastric diseases : a dangerous association. Cancer Lett. 2004; 213:1-10.
35. Kim N, Park RY. Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. J.Clin. Gastroenterol. 2008;42:448-454.
36. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of

digestive system. World Health organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2000.

37. Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. *Gut*. 1999 ;45(5):784-790.

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

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

40. Misraji J, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia. *Sem Diag Pathol* 2002;19:20-30.

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

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

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

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

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

46. Ruge 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.

47. 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.

48. 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.

49. Robert A, Halvorsen J, Judy Y, Vincent D, McCormick VD. Diagnosis and

- Staging of gastric Cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 325-335.
50. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Biology of Tumor Growth, Neoplasia in: Frederick J Schoen (eds). *Robbin's Pathology* 8th edition. WB Saunders; 2010. p:293- 296.
51. Lauren T. The two histologic main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
52. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer 2013 (including the proximal 5 cm of the stomach).
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984; 1:1311–1315.
57. 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.
58. Khuori R, Frexinos J. *References des grandes etapes en hepatogastroenterologie*. Paris: Editions Louis Pariente, 1995.
59. Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*; 1983:1273-1277.
60. Luck JM, Seth TN. The physiology of gastric urease. *Biochem J* 1925;19:357- 365.
61. Ster HW. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J Clin Pathol* 1975;28:639-646.

62. Blaser MJ. Helicobacter pylori and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. J Infect Dis 1990; 161:626-633.
63. World Health Organization. Infection with Helicobacter pylori in: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenesis risk to humans. Shistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Lyon: 1994;61:177-240.
64. NIH Consensus development panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA, 1994;272:65-69.
65. Megraud, F: A humble bacterium sweeps this year's Nobel Prize. Cell, 123:975- 976, 2005.
66. 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.
67. Goodman KJ. Transmission of helicobacter pylori among sibling. Lancet, 2000; 355:358-362.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Brooks GF, Janet SB, Stephen AM, Jawetz M. Melnick&Adelberg's Medical Microbiology, 25. edition, Connecticut, Appleton & Lange 2009.p:242-243.
72. Yılmaz YA. Helicobacter pylori: mikrobiyolojik tanı yöntemleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:182-186.
73. Leodolter A, Wolle K, Malfertheiner P. Current standards in the diagnosis of helicobacter pylori infection. Digestive Diseases, 2001;19(2):116-122.

74. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*.1993; 22(1):15-19.
75. 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.
76. Massimo Rugge MD, Robert M, Genta MD. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005;228-33.
77. Price AB The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:209-222.
78. Laine L. *Helicobacter pylori*, gastric ulcer and agents noxious to the gastric mucosa. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22(1): 117-125.
79. Altındış M, Özdemir M. *Helicobacter pylori* ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2003;2: 1-12.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Charles SF, Robert JM: Gastric carcinoma. *N Eng J Med* 1995;6:32-41.
85. Faraji EI, Frank BB: Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:499-516.
86. Ahn HJ, Lee DS. *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis. *World J*

Gastrointest Oncol 2015; 7(12): 455-465 Available from:URL:

<http://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v7/i12/455.htm>DOI:

<http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v7.i12.455>.

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

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

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

90. Christian T.K.-H. Stadlander. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999;20(12):2195–2207.

91. G. Nardone, A. Rocco. Review article: Helicobacter pylori and molecular events in precancerous gastric lesions, *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 261–270 .

92. Leung WK, ün SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut* 2004;53:1244-1249.

93. Borody TJ, Clark IW, Andrews P, et al. Eradication of Helicobacter pylori may not reverse severe gastric dysplasia. *Am J Gastroenterol* 1995;90:498–499.

94. Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 2004; 57:177-182 . .

95. Ruge M, Fassan M, Pizzi M, Farinati F, Sturniolo GC, Plebani M, Graham DY. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J Gastroenterol* 2011; 17(41): 4596-4661 Available from: URL: <http://www.wjgnet>.

96. Ruge M., De. Boni M., Penelli G., De Bona M., Giacomellis L. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study 2010 *Aliment Pharmacol Ther* 31, 1104–1111.

97. Ji Hyung Nam et al. OLGA and OLGIM Stage Distribution According to

Age and Helicobacter pylori Status in the Korean Population.2014 John Wiley & Sons Ltd, Helicobacter ISSN 1523-5378 doi: 10.1111/hel.12112.

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

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

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

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

102. 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.

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

104. 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.

105. Molaei M, Ehtiati A, Mashayekhi R, Rafizadeh M, Zojaji H, Mirsattari D, et al. Gastric atrophy: use of OLGA staging system in practice. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2016;9(1):25-29).

106. S.-J. Cho, I. J. Choi, M.-C. Kook. Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 1292–1302.

107. G. Nardone, A. Rocco. Review article: Helicobacter pylori and molecular events in precancerous gastric lesions, Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 261–270.

108. Danesh J. Helicobacter pylori and gastric cancer, systematic review of

- epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:851–856. 71 .
109. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: A combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347-353.
110. Matysiak-Budnik T, Megraud F: Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2006;42(6):708-716.
111. W.K.Leung, J.J.Y. Sung. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1209–1216.
112. M M Walker. Is intestinal metaplasia of the stomach reversible? *Gut* 2003;52:1–4 .
113. Fock KM, Talley N. Asia-Pacific Gastric Cancer Consensus Conference. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 ;23:351-365 .
114. 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.
115. Kalkan Ismail Hakki, Sapmaz Ferdane, Güliter Sefa , Atasoy Pınar. Severe gastritis decreases success rate of Helicobacter pylori eradication. s.l. : Wien Klin Wochenschr, 2015. 10.1007/s00508-015-0896-2.
116. 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.
117. 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.
118. Mohar A, Ley C, Guarner J, et al: High frequency of precancerous lesions of gastric cancer associated with Helicobacter pylori and response to treatment, in Chiapas, Mexico. *Gac. Med Mex* 2002;138(5): 405-10.