

# Mide Kanserinde Helicobacter Pylori İnfeksiyonu; Kanser dokusunda bakteri varlığının PCR ile belirlenmesi

*THE INCIDENCE OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION AMONG GASTRIC CARCINOMA PATIENTS; DETECTION OF THE BACTERIA IN CANCER TISSUE BY PCR*

Zeki KARASU\*, Ulus Salih AKARCA\*\*, Galip ERSÖZ\*\*, Murat KIZILKANAT\*\*\*,  
Ahmet AYDIN\*\*, Ömer ÖZÜTEMİZ\*\*, Yücel BATUR\*\*\*\*

\* Uz.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

\*\* Doç.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

\*\*\* Doç.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

\*\*\*\* Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, İZMİR

## Özet

Helicobacter Pylori (HP) peptik ülser hastalığı ve gastrik karsinoma için bir risk faktörüdür. Polymerase Chain Reaction (PCR) temelli yöntemlerin hassas ve bakterileri belirleme oranlarının yüksek olduğu bilindiği için, mide kanserlilerde HP prevalansını belirlemek için çalışmamızda PCR kullandık. Yöntem: Cerrahi olarak gastrektomi uygulanmış 82 gastrik kanserli (51 intestinal ve 31 indiferansiye tip) hastanın, rezeksiyon materyalinden elde edilen parafin blokları çalışmamızda kullanılmıştır. DNA ekstraksiyonu sonrası, üreaz gen amplifikasyonu ve agar jel elektroforezi yöntemleri kullanılmıştır. Sonuçlar: 82 hastanın 35 inde (%43) kanser dokusu içinde ve 52 sinde (%66) çevre dokularda HP varlığı tespit edilmiştir. Yorum: Genel olarak kanser dokusunun, HP varlığını devam ettirebilmesi açısından pek uygun bir ortam olmadığı kabul edilmektedir. Bu genel kabule karşın, PCR yöntemi kullanıldığında kanser dokusu içinde bile oldukça yüksek bir oranda HP varlığının gösteren bizim bulgularımız, daha duyarlı yöntemler kullanıldığında kanser dokusu içinde HP varlığının belirlenebileceğini düşündürmektedir. Bilebildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız kanser dokusunda HP varlığının PCR ile belirlenmesinin yapıldığı ilk çalışmadır.

**Anahtar Kelimeler:** Mide kanseri, Helicobacter Pylori, PCR

T Klin Gastroenterohepatol 2001, 12:1-7

## Summary

Helicobacter Pylori (HP) is a risk factor for peptic ulcer disease and gastric carcinoma. Since Polymerase Chain Reaction (PCR) increases the detection rate of the bacteria, we used PCR to detect the prevalence of HP in gastric carcinoma. Methods: Paraffin blocks of surgical gastrectomy specimens from 82 (51 intestinal, 31 diffuse type) gastric carcinoma patients were used. After DNA extraction, urease gene amplification, and agar electrophoresis techniques were applied. Results: HP was found in 35 out of 82 (43 %) cancerous tissue and 54 out of 82 (66 %) from surrounding tissue. Conclusion: It is usually accepted that cancer tissue is not suitable environment for HP growth. In spite of that general acceptance, our findings, high incidence of the bacteria in cancer tissue detected by PCR technique, suggests that we need to consider to use more sensitive techniques to detect HP in cancer tissue. As far as we know, this is the first study using PCR for detection of HP in gastric cancer tissue.

**Key Words:** Gastric cancer, Helicobacter pylori, PCR

T Klin J Gastroenterohepatol 2001, 12:1-7

Gastrik adenokarsinoma görülme sıklığı ve kansere bağlı ölüm sıklığı açısından, tüm dünyada,

**Geliş Tarihi:** 28.12.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Zeki KARASU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Gastroenteroloji BD, Bornova, İZMİR

*Bu çalışma kısmen 'Toprak İlaç Sanayii' tarafından desteklenmiştir.*

T Klin J Gastroenterohepatol 2001, 12

ikinci en sık rastlanan kanser türüdür (1). Ancak gastrik kanser insidansı ve buna bağlı ölüm oranları, son yıllarda tüm dünyada düşüş göstermektedir (2). Sosyoekonomik durum, Hp gibi faktörlerle çarpıcı ilişkilerinin olması ve tüm dünyada insidansının giderek düşmesi gibi nedenlerle, insan kanserlerinde çevresel faktörlerin rol oynadığını ortaya koyan bir model olması bakımından, gastrik kanser özel bir öneme sahiptir (2).

1965'te Laurén, gastrik kanserin 2 farklı histolojik formunu tanımlamıştır; iyi diferansiye "intestinal" tip ve indiferansiye tip (3). Bu iki tip yalnızca morfolojik özellikleri bakımından değil, epidemiyolojik özellikleri bakımından da farklılıklar gösterir. İntestinal tip erkeklerde ve ileri yaş grubunda daha sık görülürken, indiferansiye tip mide kanseri daha genç yaş grubunda göreceli olarak daha sıktır ve kadın-erkek oranı yaklaşık birdir. Mide kanseri yönünden yüksek riskli kabul edilen coğrafi bölgelerde intestinal tipteki kanser oranları daha yüksektir, halbuki indiferansiye tip tüm dünya üzerinde yaklaşık eşit bir prevalans gösterme eğilimindedir (2,4,5). Bu nedenle bölgesel olarak görülen yüksek oranlardan, intestinal tipin oranının yüksekliğinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Mide kanserlerinin etyolojisi tam olarak ortaya konulamamış olsa da H.pylori infeksiyonu varlığının mide kanseri gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir. Mide kanserlerinin moleküler analizi sonrası, normal epitel hücrelerinin "klinik kanser" olarak adlandırılabilir formu dönüşmesi için birçok gen anormalliğinin birikimi ile giden, çok aşamalı bir sürecin gerekli olduğu ortaya konmuştur. Bu süreç içinde diyet ve çevresel faktörlerin (6) rol oynayabildikleri ve yüksek dereceli displaziler, adenomalar, familyal adenomatöz polipozis ve Barret özofagusu gibi bir takım patolojilerin de predispoze bir zemin oluşturduğu iddia edilmiştir. (7).

Tüm bunların dışında bugün için gastrik karsinogenezde suçlanan en önemli faktör H. Pylori'dir. Biz de bu çalışmamızda mide kanserleri ile H.pylori arasındaki ilişkiyi araştırmayı, amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

1995-1998 yılları arasında, Ege üniversitesi hastanesinde, mide kanseri nedeniyle opere edilmiş toplam 82 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların ortalama yaşı  $63.5 \pm 12.0$ , erkek/kadın oranı 61/21'dir. Hastaların 51 (%62)'i intestinal tip mide kanseri, 32 (%38)'si indiferansiye (diffüz) adenokarsinoma tanısı almıştır.

Tümör çapı, tümörün histolojik tipi, tümörün lokalizasyonu (kardiya ve fundus yerleşimli tümörler proksimal, korpus ve antrum yerleşimli olanlar distal olarak sınıflandırılmıştır), tümör yayılımının

serozaya dek ulaşip ulaşmaması, lenf nodu ve dalak tutulumu olup olmaması da değerlendirilmiş ve H.pylori varlığı ile ilişkisi araştırılmıştır.

### Dokuların elde edilmesi

Tüm hastaların cerrahi rezeksiyon materyalin-den PCR incelemesi için birisi tümörlü bölgeden ve ikisi proksimal ve distal cerrahi sınırlardan olmak üzere, en az 5 mikron kalınlıkta üç kesit alınmıştır. Tüm kesitler için ayrı ayrı, steril bıçaklar kullanılmıştır.

### Dokuda, PCR ile H. pylori üreaz geni varlığının tespiti

DNA ekstraksiyonu: Parafine gömülü dokuda Hp için DNA ekstraksiyonu daha önce literatürde tarif edilen şekilde yapılmıştır (8): Eppendorf tüpleri içindeki kesiti alınmış parafine gömülü doku, üzerine 300 ml deiyonize steril su konarak 15 dakika kaynatılmış ve buz üzerinde soğutulduktan sonra 14000 g'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatant, PCR amplifikasyonunda kullanılacak hedef DNA solüsyonu olarak  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır.

Üreaz geni PCR amplifikasyonu: Üreaz geni amplifikasyonu nested PCR yöntemi ile yapılmıştır. Birinci PCR amplifikasyonu için, nihai bileşimi 2.5 U Taq polimeraz, 10 mM Tris-HCl, 2.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2 mM dNTPler, 0.5 mM her bir primer olan (HpÜreaz1: GCCAATG-GTAAATTAGTTCC; HpÜreaz2: TTACTCCT-TAATTGTTTTTAC) ve 10 ml DNA solüsyonu içeren 50 ml'lik çözelti kullanılmıştır. PCR amplifikasyonu  $94^{\circ}\text{C}$ 'de 1 dakika,  $50^{\circ}\text{C}$ 'de 1 dakika,  $70^{\circ}\text{C}$ 'de 1 dakika basamaklarından meydana gelen 35 döngü şeklinde yapılmıştır. Son basamakta  $70^{\circ}\text{C}$ 'de 10 dakika uzatma işlemi uygulanmıştır. İkinci PCR amplifikasyonu için birinci amplifikasyon ürününden alınan 10 ml'lik karışım nihai bileşimi birinci amplifikasyon karışımı ile aynı olan çözeltiye konmuştur. Burada yalnızca seçilen primerler değiştirilmiştir (HpÜreaz3: TTCTTTGAAGTGAATAGATGC; HpÜreaz4: ATAGTTGTCATCGCTTTTAGC). Her iki PCR amplifikasyonunda pozitif ve negatif kontroller kullanılmış ve Kwok ve Higuchi'nin önerdiği kontaminasyona karşı tedbirler uygulanmıştır (9). İkinci basamak ürününden 10 ml'si %1.5'lük agar elektroforezinde yürütülmüş ve ethidium bromürle boy-

**Tablo 1.** Kanserli dokuda Hp varlığına göre sınıflandırıldığında hastalara ait genel bulgular

		Toplam	Kanser dokusunda Hp (+)	Kanser dokusunda Hp (-) Kanser dışı dokuda Hp (+)	Hp (-)
Sayı		82	35	20	27
Cins (E/K)		61/21	27/8	15/5	19/8
Yerleşim	Proksimal	35	12	10	13
	Distal	47	20	12	15
Tip	İntestinal	51	21	12	18
	İndiferansiye	31	14	7	10
Lenf nodu tutulumu var		71	27	18	26
Lenf nodu tutulumu yok		11	5	4	2

Her sütündeki ilk rakamlar vaka sayısını, parantez içindeki rakamlar ise % değeri göstermektedir.

anıp 285 bp uzunluğunda beklenen bandın varlığı UV transilluminatörde araştırılmıştır.

### İstatistik

Dokulardaki H.pylori varlığı veya yokluğu durumundaki tümöre ait özellikler Ki kare testi ile değerlendirilmiştir.

### Sonuçlar

Çalışmaya alınan toplam 82 hastanın ortalama yaşı  $63.5 \pm 12.0$ , erkek/kadın oranı 61/21 olarak tespit edilmiştir. Mide karsinomalı hastaların 51 (%62)'i intestinal tip, 31 (%38)'i indiferansiye adenokarsinoma tanısı almıştır.

İntestinal tipte 33/51 (%66), indiferansiye tipte 22/31 (%66) H.pylori pozitifliği saptanmıştır. H.pylori varlığı yönünden hastalara ait genel bulgular Tablo 1'de verilmiştir.

Tümör Çapı: 82 vakanın, mide rezeksiyon materyalinde tespit edilen en uzun çap ortalaması  $5,8 \pm 7,8$  mm olarak bulunmuştur.

En uzun çapa göre tümör büyüklüğü hesaplandığında, mide karsinomalı hastalarda ortalama tümör büyüklüğü  $5.34 \pm 2.66$  cm olarak bulunmuştur. Tümör çapı 5 cm.den büyük olan vakalarda 23/35 (%68), 5 cm.den küçük çaplı tümörlerde 32/47 (%68) gibi benzer oranda H.pylori varlığı görülmüştür.

Mide karsinomaları, yerleşimlerine göre proksimal ve distal olarak sınıflandırıldıklarında, H.pylori pozitifliği sırasıyla 22/35 (%63), 32/47

(%68) olarak bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Seroza invazyonu yapanlarda H.pylori pozitifliği 43/69 (%64), olarak bulunurken seroza invazyonu göstermeyenlerde H.pylori 9/11 (%81), sıklıkla bulunmuştur (2 vakanın seroza yayılımı hakkında bilgi edinilememiştir).

### Tartışma

H.pylori'nin, kronik gastrit ve peptik ülser hastalığının etiyolojisinde yer alan en önemli ajan olduğu, günümüzde artık net olarak bilinmektedir. Bunun yanı sıra H. pylori midede adenokarsinoma gelişimi yönünden de önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. H. pylori ile infekte olan kişilerin hemen hemen tamamında gastrit tablosu gelişmesine karşın, hastaların çoğunluğu asemptomatik kalmakta ancak küçük bir grubunda ülser ve çok daha küçük bir grupta da kanser gelişmektedir. Klinik tablodaki bu farklılıkların nedeni henüz yeterince net olarak anlaşılamamıştır.

Çalışmamızda mide kanserli hastaların cerrahi rezeksiyon materyalinde 55/82 (%67) H.pylori varlığı saptanmıştır. Serolojik, histolojik ve mikrobiyolojik metodlar kullanılarak yapılan değişik çalışmalarda, gastrik kanserli hastalarda H.pylori infeksiyonu prevalansının %21-100 oranında bulunduğu gösterilmiştir (10-16). Prevalans yüzdesinin bu kadar geniş bir aralık oluşturmada çalışılan toplumlardaki sosyoekonomik durum, diyet ve çevresel faktörlerin rolü olabileceği gibi, kullanılan laboratuvar yöntemlerinin niteliği de önem taşımak-

tadır. Brezilyada yapılan bir çalışma buna güzel bir örnek oluşturmaktadır (11). Nogueira ve ark. nın bu çalışmasında, total gastrektomi yapılan mide kanserli 40 hastada, hemen operasyon sonrası, en az 4 farklı mide bölgesinden en az üçer kesit alınarak histolojik inceleme, kültür, üreaz testi ve smear incelemesi yapılmış ve en az bir testte H.pylori saptanma oranı %82.5 olarak bulunmuştur. Halbuki bu yöntemlerin her biri için tek tek H.pylori pozitifliğini saptama oranı çok daha düşük olmuştur. Aynı araştırmacılar retrospektif olarak 67 gastrik karsinomalı hastanın histolojik preparatlarını incelediklerinde yalnızca 20 (%30) vakada H.pylori varlığı tespit edebilmişlerdir. Tümörün çok yaygın oluşu, intestinal metaplazili ve displazik alanlar H.pylorinin kolonizasyonu için pek uygun olmayan alanlardır. Bu nedenle bu tarz patolojik değişikliklerin mevcut olduğu midelerde, H.pylori varsa bile, oldukça az sayıda bulunmaktadır ve tespit edilmesi güçlük yaratmaktadır. Nitekim, histolojik çalışmalarda, displazik alanlarda H.pylorinin hemen hiç görülmediği, buna mukabil mide kanseri ve epitelyal displazisi bulunan 33 olgunun 23 (%72.8)'ünde H.pylorinin tespit edildiği bildirilmektedir (11). Aynı sıkıntı ELISA temelli araştırmalar için de geçerlidir. Bir çalışmada, ELISA ile anti-H. pylori IgG negatif bulunan, 15 gastrik kanserli hastanın 4'ünde (%27) Western Blotting ile H. pylori'nin cytotoxin-ilintili 120 kDa protein'inin varlığının gösterilmesi, bu hastaların daha önceden infekte olduklarını düşündürmektedir (17). Bu tarzdaki "yalancı negatif" sonuçlar nedeniyle, kanserli hastalarda tespit edilecek seroprevalans oranlarındaki 'yalancı' düşük değerler olasılığı daima göz önünde bulundurulmak durumdadır. Buradan H.pylori'nin kesin tespiti için, günümüzde rutin kullanılanlar göz önüne alındığında, tek bir yöntemin yeterli olmayabileceği veya daha hassas yöntemlere gereksinim duyulduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Giderek daha çok kullanım alanı bulan PCR (Polymerase Chain Reaction) temelli yöntemler, H.pylorinin tespit edilmesi konusunda da, artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır. İlk olarak Engstrand ve ark. 16s rRNA primerleri kullanarak, RT-PCR ile, gastrik biyopsi örneklerinde H. pylori varlığını göstermeyi başarmışlardır (18). Daha sonraları antral biyopsi örnekleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, seroloji, histoloji ve kültür yöntem-

leri ile karşılaştırmalı değerlendirildiğinde, RT-PCR yönteminin sensitivitesinin %96, spesifitesinin %100 olduğu gösterilmiştir (19). Sonraları ureC primerleri kullanılarak yapılan PCR çalışmalarında da PCR sensitivitesinin kültür sensitivitesine eşit olduğu ve kültür pozitif olan vakaların tümünde PCR'ın da pozitif sonuç verdiği gösterilmiştir (20). Ortamda çok az sayıda bulunsa dahi, eğer mevcut ise, aranan herhangi bir mikroorganizmanın bilinen genetik yapısının varlığının gösterilmesinde çok hassas bir yöntem olduğu bilinen PCR'ın, çok az sayıda H.pylorinin yaşamasına olanak tanıyan, patolojik değişiklikler geçirmiş, kanserli mide mukozasında, bu bakterinin tespiti için en uygun yöntem olacağı düşünülerek bu çalışma planlanmıştır. Daha önce, bizim çalıştığımız şekilde, parafinize cerrahi rezeksiyon materyalinde H.pylori varlığı konusunda PCR temelli herhangi bir çalışma yapılmadığı için, çalışmamız bu yöntemle yapılan ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Bu konuda daha önce çalışılmamış olması, cerrahi rezeksiyon materyalinde, kanser dokusu içinde histolojik boyama yöntemleri ile H.pylorinin (hücre bütünlüğünü kısa sürede kaybetmesi nedeni ile) gösterilmesinin genelde pek mümkün olmaması sebebiyle olabilir. Ancak hücre bütünlüğü bozulsa bile bakteriye ait DNA yapıları ortamda uzun süre intakt olarak kalmakta ve PCR ile tespiti mümkün olmaktadır.

Mide karsinomalı toplam 82 vakanın 55 (%67)'inde H.pylori varlığı tespit edilmiştir. Bunların 35 (%64) tanesinde hem cerrahi rezeksiyon sınırında ve hem de kanser dokusu üzerinde H.pylorinin varlığının gösterilmesi, kolonizasyon güçlüklerine rağmen ve az sayıda da olsa bu bakterinin tümürlü alan içinde bulunabileceğini göstermektedir. Bu bulgunun olası sebeplerini düşündüğümüzde ilk akla gelenleri şöyle sıralayabiliriz. I- PCR son derece hassas bir laboratuvar yöntemidir ve diğer yöntemlerle belirlenemeyecek kadar az sayıdaki bakteriyi PCR yardımıyla tespit etmek mümkündür. II- Kanser dokusu içinde H.pylorinin varlığının devam etmesi, bu bakterinin karsinogenezde rol oynadığı konusundaki, bu güne dek ortaya konan diğer kanıtlara çok ciddi bir destek sağlamaktadır. III- Kanser dokusu içinde H.pylori varlığının gösterilmesi, bakterinin bu bölgede kolonizasyon yapmaksızın, bireysel, migratuvar tarzda bu dokunun içine gelmiş olması

sonucu olabilir. IV- Kullandığımız parafinli bloklardan bazılarında, kanser dokusu komşuluğunda bulunabilecek normal veya normale yakın mukoza alanlarında bulunabilecek bakterilere bağlı böyle yüksek bir oran tespit edilmiş olabilir. V- Gösterilen yüksek düzeydeki özene karşın, yöntemin ileri derecedeki hassasiyeti nedeniyle bir kontaminasyon olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde, intestinal metaplazili veya displazili alanlarda bakteri varlığını araştıran, histolojik temelli çalışmalar olmakla birlikte, PCR yöntemi kullanılarak, intestinal metaplazi veya displazili dokuda veya kanser dokusu içinde H.pylori varlığını araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bakteri kanser dokusunda kolonize olsa, çevreden buraya gelmiş olsa ve hatta çevre dokudan kontaminasyon söz konusu olsa bile, kanserli bir mide gibi gerçekte H. pylori'nin bulunması için uygun olmayan bir ortamda %67 oranında H. pylori varlığının saptanması önemli bir bulgudur ve mide kanserli hastalarda yüksek oranda H. pylori infeksiyonunun varlığını göstermektedir.

Çalışmamızda gastrik karsinomalar histolojik tiplerine göre ayrıldığında, intestinal tipte 33/51 (%65), indiferansiye tipte 21/31 (%68) H.pylori pozitifliği saptanmış ve aralarında istatistiksel herhangi bir fark bulunmamıştır. Literatüre bakıldığında, intestinal tip mide kanserlerinde, indiferansiye tipe oranla daha yüksek H.pylori seroprevalansı bulunduğunu söyleyen araştırmacılar var ise de (10,21) çalışmaların büyük çoğunluğunda intestinal ve indiferansiye tipler arasında H.pylori seroprevalansı yönünden fark olmadığı belirtilmektedir (10,15, 22-25).

Neoplazinin yerleşim bölgesi ile H.pylori sıklığı açısından da herhangi bir fark tespit edilememiştir. Proksimal yerleşimli kanserlerde 22/35 (%63), distal yerleşimlilerde 32/47 (%68) H.pylori sıklığı saptanmıştır. Distal yerleşimli (non-kardiya) kanserlerde H.pylori infeksiyonu görülme sıklığının daha fazla olduğunu söyleyen yayınlar (10,15,26) çoğunlukta da, yerleşim yeri ile H.pylori arasında herhangi bir korelasyon bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (11,17).

Hem tümör tipi, hem de yerleşiminin H. pylori infeksiyonu ile ilişkisi bakımından diğer bazı çalışmaların aksine, bizim çalışmamızda fark bulunma-

masının nedeni kullanılan yöntemin çok hassas olmasından kaynaklanabilir. Yöntemin hassasiyeti arttıkça ve diğer yöntemlerle tespit edilemeyen miktarlarda bakterinin tespit edilmesi ile farklı tip ve yerleşimdeki kanserlerdeki H. pylori prevalans farkı giderek ortadan kalkmaktadır. Bunun yanında farklı çalışmalarda farklı sonuçları değerlendirirken çalışılan toplumun, H. pylori infeksiyon yaşlarındaki farkların da dikkate alınması gerekmektedir.

Tümör büyüklüğü arttıkça, mide mukozasında bakterinin yaşamasına uygun mukoza alanının azalacağı düşünüldüğünde, H.pylori pozitiflik oranının tümör büyüklüğü ile ters ilişki göstereceği ilk planda akla gelmektedir. Ancak bizim çalışmamızda tümör büyüklüğü ile H.pylori pozitifliği arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bunda, çalışma grubumuzu oluşturan vakaların tamamına yakınının ileri evre kanserlerden oluşmuş olması rol oynuyor olabilir. Çoğunluğunda seroza invazyonu ve lenf nodu tutulumu olan hastaların tanılarının daha erken evrelerde konularak tedavilerine başlanamamış olması, ayrıca üzüntü verici bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda, tümörün serozaya dek invazyon yapmış olmasının veya lenf nodu metastazının bulunup bulunmamasının da H. pylori sıklığı ile herhangi bir ilişki göstermediği görülmüştür. Bu veriler H. pylori'nin gastrik karsinogenezde rol oynasa da, kanserin klinik seyri üzerine herhangi bir etki yapmadığını düşündürmektedir. H. pylori normoklorik gastrik epitele kolonize olmakta ve infeksiyon nedeniyle gastrik epitelde kronik dejenerasyon sonrası nekroz ve atrofi ortaya çıkmaktadır. Böylece H. pylori, kansere doğru ilerleyen olaylar silsilesi içinde erken evrelerde etkili olan en önemli -ama tek olmayan- çevresel faktör olarak görülebilir. Daha ileri evrede ortaya çıkan değişiklikler, muhtemelen diğer risk faktörleri tarafından belirlenmektedir.

Bu durumda, gastrik kanser gelişimindeki hangi aşamalarda H. pylori'nin etkisinin olduğu ve eğer fark varsa hangi suşların daha karsinojenik olduğu sorularının yanıtları, eğer H. pylori tedavisi ile kanser prevansiyonu düşünülecek olursa, büyük önem taşımaktadır.

H. pylori infeksiyonu, tek başına, direkt olarak, genotoksik veya mutajenik değildir. Direkt olarak

kansere yol açabilen, Human papilloma virüsünün bazı suşlarına benzer bazı viral ajanlarda olduğu gibi, mikroorganizma ile konakçı DNA'sı arasında, mutasyonlara ve hücre fenotipinde transformasyonlara gidebilecek doğrudan bir etkileşim söz konusu değildir.

Bu arada erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazla gastrik kanser görülmesi H. pylori infeksiyonu ile ilişki yönünden soru işaretlerini gündeme getirmektedir. Çünkü Californiyada erkeklerde H. pylori sıklığının daha fazla olduğunu belirten bir çalışma (27) dışında bu konuda yapılan araştırmaların büyük çoğunluğunda H. pylori infeksiyonu yönünden kadın erkek farkı saptanmamıştır (28,29).

Sonuç olarak, bu çalışmada daha önce hiç yapılmamış bir yöntemle, formalin ile fikse edilmiş cerrahi rezeksiyon materyalinde, mide kanserli dokularda H.pylori'nin yüksek oranda tespit edilebildiği gösterilmiştir. Ancak tümörün yerleşimi tipi ve büyüklüğü ile H. pylori infeksiyonu arasında bir ilişki bulunmamıştır.

**Teşekkür:** Bu çalışmanın gerçekleşmesinde yaptığı katkılardan ötürü "TOPRAK İLAÇ SANAYİİ"ne teşekkür ederiz.

#### KAYNAKLAR

1. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55:891-903.
2. Craanen M.E, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Time trends in gastric carcinoma: Changing patterns of type and location. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 572-9.
3. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica* 1965; 64:31-49.
4. Munoz N, Correa P, Cuello C, Duque E. Histologic types of gastric carcinoma in high- and low-risk areas. *Int J Cancer* 1968; 3:809-18.
5. Lauren PA, Nevalainen JT. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma: A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer* 1993; 71: 2926-37.
6. Ramon JM, Serra L, Cerdo C, Oromi J. Dietary factors and gastric cancer risk. A case control study in Spain. *Cancer* 1993; 73: 1731-5.
7. Clark GW, Smyrk TC, Buriles P, Hoeft SF, Peters JH, Kiyabu M, Hinder RA, Bremner CG, DeMeester TR. Is Barret's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? *Arch Surg* 1994; 129:609-14.
8. Clayton CL, Kleantous H, Coates PJ, Morgan DD, Tabaqchali S. Sensitive detection of Helicobacter pylori by using polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 192-200.
9. Kwok S, Higuchi R. Avoiding false positives with PCR. *Nature* 1989; 339: 237. [Erratum, *Nature* 1989; 339:490]
10. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J et al. Helicobacter pylori in intestinal- and diffuse- type gastric adenocarcinomas. *J National Cancer Institute* 1991; 83: 640-3.
11. Nogueira AM, Ribeiro GM, Rodrigues MA, Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Barbosa AJA. Prevalance of H.pylori in Brazilian patients with gastric carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 236-9.
12. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The association of H.pylori with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer* 1993; 71: 297-301.
13. McFarlane GA, Munro A. Helicobacter pylori and gastric cancer. *B J Surgery* 1997; 84: 1190-9.
14. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP ve ark. Helicobacter pylori infection and risk of gastric cancer. *N Eng J Med* 1991; 325: 1127-31.
15. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH ve ark. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese-Americans in Hawaii. *N Eng J Med* 1991; 325: 1132-6.
16. Crabtree JE, Wyatt JI, Sobala GM, Miller G, Tompkins DJ, Primrose JN, Morgan AG. Systemic and humoral mucosal responses to Helicobacter pylori in gastric cancer. *Gut* 1993; 34: 1339-43.
17. Crabtree JB, Wyatt JI, Sobala GM ve ark. Systemic and mucosal humoral responses to Helicobacter pylori in gastric cancer. *Gut* 1993; 34: 1339-43.
18. Engstrand L, Nguyen AM, Graham DY, el Zaatari FA. Reverse transcription and polymerase chain reaction amplification of rRNA for detection of Helicobacter species. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2295-301.
19. Peek RM JR, Miller GG, Tham KT, Perez GIP, Cover TL, Atherton JC, Dunn GD, Blaser MJ. Detection of Helicobacter pylori Gene expression in human gastric mucosa. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 28-32.
20. Lage AP, Godfroid E, Fauconnier A, Burette A, Butzler JP, Bollen A, Glupczynski Y. Diagnosis of Helicobacter pylori infection by PCR: comparison with other invasive techniques and detection of CagA gene in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2752-6.
21. Tatsuta M, Iishi H, Okuda S ve ark. The association of Helicobacter pylori with differentiated-type early gastric-cancer. *Cancer* 1993; 72: 1841-45.
22. Archimandritis A, Bitsikas J, Tjivras M ve ark. Non-cardia gastric adenocarcinoma and Helicobacter pylori infection. *Italian J Gastroenterol* 1993; 25: 368-71.
23. Blaser MJ, Kobayashi K, Cover TL ve ark. Helicobacter pylori infection in Japanese patients patients with adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 1993; 55: 799-802.

24. Estevens J, Fidalgo P, Tendeiro T ve ark. Anti-Helicobacter pylori antibodies prevalence and gastric adenocarcinoma in Portugal: report of a case-control study. *Eur J Cancer Prevention* 1993; 2: 377-80.
25. Kuipers EJ, Gracia-Casanova M, Pena AS ve ark. Helicobacter pylori serology in patients with gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 433-7.
26. Talley NJ, Zinsmeister AR, Weaver A ve ark. Gastric adenocarcinoma and Helicobacter pylori infection. *J Nat Cancer Inst* 1991; 83: 1734-9.
27. Ropple ML, Glaser SL, Hiatt RA, Personnet J. Gender as a risk factor for Helicobacter pylori infection in young healthy adults. *Am J Gastroenterology* 1994; 89: 1312 (abs).
28. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of Helicobacter infection. *Epidemiologic Reviews* 1991; 13: 42-59.
29. The Eurogast Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, Helicobacter pylori infection among 3194 asymptomatic persons in 17 populations. *Gut* 1993; 34: 1672-76.