



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİDE BİYOPSİLERİNDE SYDNEY SINIFLAMASINA GÖRE HİSTOLOJİK
DEĞERLENDİRME VE HELİKOBAKTER PİLORİ İLE HÜCRE PROLİFERASYON
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Nesrin UĞRAŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2009



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİDE BİYOPSİLERİNDE SYDNEY SINIFLAMASINA GÖRE HİSTOLOJİK
DEĞERLENDİRME VE HELİKOBAKTER PİLORİ İLE HÜCRE PROLİFERASYON
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Nesrin UĞRAŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2009



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİDE BİYOPSİLERİNDE SYDNEY SINIFLAMASINA GÖRE HİSTOLOJİK
DEĞERLENDİRME VE HELİKOBAKTER PİLORİ İLE HÜCRE PROLİFERASYON
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Nesrin UĞRAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ömer YERCI

BURSA 2009

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM	SAYFA
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	8
Bulgular.....	14
Tartışma ve Sonuç.....	28
Kaynaklar.....	42
Teşekkür.....	47
Özgeçmiş.....	48

ÖZET

Çalışmanın amacı; kronik gastrit tanısı almış olguların biyopsi materyallerinin Sydney sistemine göre değerlendirilmesi, parametrelerin yaş gruplarında ve Helikobakter pilori (H. pilori) yoğunluğuna göre karşılaştırılmasıdır. Ayrıca H. pilori enfekte olgularda immunohistokimyasal Ki67 protein ekspresyonunun ve intestinal metaplazili olgularda tip tayinin yapılmasıdır.

Çalışmaya alınan 427 olgunun Hematoksilen-Eozin boyalı kesitleri Sydney skorlaması ile değerlendirildi. İntestinal metaplazili 127 olguya Periyodik Asit Schiff / Alcian Blue (PAS/AB) (pH=2,5) ve High Iron Diamine / Alcian Blue (HID/AB) (pH=2,5) kombine boyaları uygulandı. İntestinal metaplazilerde Filibe sınıflamasına göre tiplendirme yapıldı. H. pilori pozitif 99, H. pilori negatif 30 olguda ise hücre proliferatif indeksini değerlendirmek için Ki67 uygulandı.

Kronik gastrit tanısı alan olguların % 23'ünde H. pilori yoğunluğuyla korele akut inflamasyon izlendi. İntestinal metaplazi ve atrofi antrum lokalizasyonunda daha fazla mevcuttu. H. pilori kolonizasyonu antrumda 31 – 60 yaş aralığında daha fazla saptandı. En sık tip II intestinal metaplazi gözlenirken; 61 yaş üstü grubunda intestinal metaplazi ve atrofi daha yüksek oranda izlendi. Yoğun derecede H. pilori bulunan olgularda, bakteri bulunmayan olgulara göre Ki67 proliferatif indeksi anlamlı olarak yüksek izlendi.

Sonuçta; bölgemizde H. pylori oranı gelişmiş ülkelere göre hafif derecede yüksek, H. pilori kolonizasyonu antrumda daha sık iken, 31 yaş altı grubunda pangastrit varlığı, artan yaşla birlikte atrofi ve intestinal metaplazi oranının H. pilori varlığından bağımsız arttığı, H. pilori infeksiyonunun gastrik epitelyal proliferasyonu antrum ve korpusta arttırdığı saptandı. Patolog gastrit tanılı olguların raporlarında H. pilori'nin varlığı, kronik inflamasyon, nötrofil polimorf aktivitesi, glandular atrofi ve intestinal metaplaziyi belirtmelidir. Kanserlerdeki temel patolojinin kontrolsüz proliferasyon olduğu dikkate

alınır, çalışmamızda H. pilori'ye bağlı karsinogeneizde artmış proliferasyonun önemli rolü bulunduğu düşünölen savlarla uygunluk saptandı.

Anahtar Kelimeler: Gastrit, Sydney sınıflaması, H. pilori, hücre proliferasyonu.

SUMMARY

Histologic Evaluation of Gastric Biopsies According to Sydney Classification and Searching The Relation of H. Pylori and Cell Proliferation

The aim of this study is to evaluate the materials of gastric biopsies in cases diagnosed as chronic gastritis according to Sydney system and comparing the parameters according to age groups, density of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) demonstrating the immunohistochemical expression of protein Ki67 and pointing out of type in cases with intestinal metaplasia.

Hematoxylin-Eosin stained sections of 427 cases were evaluated by means of Sydney score. The combine stain of Periodic Acid Schiff / Alcian Blue (PAS/AB) (pH=2,5) and High Iron Diamine / Alcian Blue (HID/AB) (pH=2,5) were applied to 127 cases with intestinal metaplasia. The typing of intestinal metaplasia was done according to Filibe classification. Ki67 immunohistochemical stain was applied to 99 cases which were *H. pylori* positive and to 30 cases which were *H. pylori* negative to evaluate the cell proliferation.

Acute inflammation was correlating with the density of *H. pylori* in 23% of chronic gastritis cases and intestinal metaplasia and atrophy were under in antrum localization. *H. pylori* colonization was greater in antrum between the 31–60 age group. Most frequently type 2 intestinal metaplasia has been observed; in age group higher than 61, intestinal metaplasia and atrophy have been observed higher ratio. In cases which contain high levels of *H.pylori*, contain the proliferative index of Ki67 significantly higher than cases which do not contain bacteria.

In conclusion; we determined that *H. pylori* rate is a little higher in our region according to developed countries, *H. pylori* colonization is more common in antrum. In under 31 age group pangastritis existence is more common, atrophy and intestinal metaplasia rate increases independently

from existence of H. pylori, with increase of age. H. pylori infection increases gastric epithelial proliferation antrum and corpus. Pathologist should report the existence of H. pylori shows and determines chronic inflammation, activity of neutrophil polymorph, glandular atrophy and intestinal metaplasia in chronic gastritis cases. If the basic pathology in cancer, which is an uncontrolled proliferation, in our study we determined concomitance with the theories that defend the H. pylori effect on increased cell proliferation.

Key Words: Gastritis, Sydney classification, H. pylori, cell proliferation.

GİRİŞ

Gastrit; farklı histopatolojik, topografik özelliklere sahip ve klinisyen ile patoloğlara göre farklı şekilde yorumlanan midenin yangısal bir hastalığıdır. Lezyonların morfolojisi hakkında patoloğlar arasında bir fikir birliği olmakla birlikte, isimlendirmede karmaşa mevcuttur. Kronik gastritlerin histolojik özellikleri benzer veya birbiri ile örtüşen karakterdedir. Kronik gastritler endoskopik, histolojik ve semptomatik olarak sınıflandırılır. Kronik gastritin klinik semptomları, endoskopik özellikleri ve histolojik bulguları arasında korelasyon iyi sağlanmamıştır (1).

Kronik gastritler; infeksiyöz gastritler, non-infeksiyöz gastritler ve nedeni saptanmayan kronik gastritler olarak sınıflandırılabilir. İnfeksiyöz gastritlerin etyolojisinde Helikobakter pilori (H. pilori), mikobakteriozis, histoplazmosis, mukormikosis, parazitler (strongyloides türleri, şiştozomiazis, difilobotrium latum), viral infeksiyonlar (Sitomegalovirüs, Herpes simpleks) yer almaktadır. Non-infeksiyöz gastritler; otoimmün gastritler, kimyasal gastropati (kronik safra reflüsü, non-steroid antiinflamatuvarlar), üremik gastropati, kronik noninfeksiyöz granümatöz gastritis (Crohn hastalığı, Sarkoidoz, Wegener granülomatozu, yabancı cisimler, kokain kullanımı, izole granümatöz gastritis, çocukluk çağının kronik granümatoz hastalığı, eozinofilik granüloma, allerjik granümatozis, plazma hücreli granüloma, romatoid nodüller, Langerhans hücre histiositozis), lenfositik gastritis, eozinofilik gastritis, radyasyon hasarı, iskemik gastritisleri içermektedir (2).

Histopatolojik değerlendirmede morfolojik, topografik ve kombine (morfolojik ve topografik) sınıflandırmadan faydalanılmaktadır (3). Bunun yanında, kronik gastrit; diffüz antral, fundik ve multifokal olmak üzere üç forma ayrılarak da sınıflandırılabilir (4). Strickland ve ark. (1) kronik non-spesifik gastriti tip A (pernisioz aneminin eşlik ettiği) ve tip B (persinioz aneminin eşlik etmediği) olarak ikiye ayırmaktadır. Dixon ve ark. (5) buna tip C'yi de (kimyasal ajanlar, ilaç tedavisi veya safra reflüsü ile ilişkili gastritleri)

eklemişlerdir. Bununla birlikte süperfisyel gastrit, atrofik gastrit ve gastrik atrofi terimleri tanımlama amacıyla hala kullanılmaktadır (6).

1990'da Sydney'de Dünya Gastroenteroloji kongresinden önce gastritlerin derece ve sınıflamasında gastrik biyopsilerin histolojik yorumuna standart bir yaklaşım sağlamak için bir çalışma grubu toplandı. Bu toplantıda Sydney sınıflama ve derecelendirme sistemi önerildi (7). Gastritlerin Sydney sistemine göre sınıflamasında; topografik, morfolojik ve etyolojik bilgilerin bir şema halinde kombine olarak verilmesi amaçlanmaktadır. Bu da, klinik tanının daha verimli ve kullanışlı olmasını sağlamaktadır (8). Sydney sistemi ayrıca gastritin dağılımındaki topografik farkların önemini de vurgular. Sistemde akut, kronik ve gastritin özel formları kronik gastrit sınıflaması içerisinde tanımlanır. Bu sistemin en önemli özelliği gastrik mukozada oluşan değişikliklerin beş ana histolojik özellik (kronik inflamasyon, nötrofil aktivitesi, glandüler atrofi, intestinal metaplazi ve H. pilori yoğunluğu) şeklinde derecelendirilmesidir (9).

Normal gastrik mukoza, yalnızca tek tek dağılmış birkaç mononükleer inflamatuvar hücre içerir (40 büyük büyütmeye 2–5 tane). Normal sağlıklı kişilerin mide mukozasında plazma hücreleri bulunmaz, bunların varlığı kronik inflamatuvar bir cevap açısından önemlidir. Kronik inflamatuvar hücrelerin yoğunluğunu derecelendirmek antibakteriyel tedavinin uzun süreli takibi açısından önemlidir (8).

Nötrofiller lamina propria da özellikle de epitelde ve foveolar lümende (pit apsesi oluşturarak) görülebilir. İntraepitelyal nötrofil yoğunluğu mukozal hasarın genişliği ve H. pilori infeksiyonunun yoğunluğu ile koreledir (8). Nötrofiller H. pilori infeksiyon tedavisi ile birkaç günde kaybolurlar.

Gastrik mukozanın atrofisi glandüler dokunun kaybı olarak tanımlanır. Alt antral mukozada normalde her kesitin 3/4'ünü glandular kısım oluştururken, bu değer 2 veya daha aza inmesi atrofi olarak yorumlanır. Atrofi, ciddi mukozal hasarın sonucudur ve mukozanın incelmeye yol açar. İncelme ülser veya erozyonla mukozanın destrüksiyonu sonucu olabildiği gibi uzamış bir süreç sonucu da olabilir.

İntestinal metaplazi bütün kronik gastritlerde yaygındır ve hastalığın uzaması ile prevalansı artar. Metaplastik epitel morfolojik olarak goblet hücreleri, absorptif hücreler, kolon benzeri veya onların enzim ve musin içeriğine sahip hücrelerin görülmesi ile tanınabilir. Tip I, Tip II ve Tip III intestinal metaplazi olarak üç forma ayrılır ve küçük kurvaturda daha çok görülür (37). İntestinal metaplazi daha çok maligniteye öncülük eden bir durum olarak kabul edilir. Tip II ve Tip III intestinal metaplazide bu risk daha yüksektir (8, 37).

H. pilori'nin tanımlanmasından önce gastritisin başlıca nedeni; yaşlanma sonucu gastrik mukozada gastrik asit sekresyonunun azalmasına neden olan atrofik değişikliklerdi (45). H. pilori'nin keşfiyle yaşlanma önemini yitirmiş ve çalışmalar H. pilori infeksiyonlarının uzun dönem etkisi ile atrofik gastrit gelişimindeki rolüne odaklandı. Son çalışmalarda, gastrik mukozada atrofi gelişiminde H. pilori infeksiyonunun yaşa göre daha önemli faktör olduğu bulunmuştur (46).

Gastrik karsinogenezis; kompleks, çok basamaklı ve multifaktoriyel bir sonuçtur. Başta çevresel faktörler olmak üzere birçok faktörün etyolojide rolü olduğu bildirilmiştir (10). Bilinen faktörler arasında en ilginç H. pilori'dir. İlk kez 1982 yılında Marshall ve Warren (11) tarafından izole edilmiştir. Blaser ve ark. (12) H. pilori'nin gastrit mukozal inflamasyonda (kronik superfisyal gastrit) ve özellikle polimorf nüveli lökosit infiltrasyonunda (kronik aktif gastrit) rol oynadığını, Marshall ve Warren (11) ise H. pilori'nin duodenal ülserle ilişkisini ortaya koymuşlardır. 1994'de Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından H. pilori'nin peptik ülser hastalığının en önemli nedeni olduğu ve H. pilori ile infekte ülseri olan hastalarda bu mikroorganizmanın antimikrobiyal tedavi ile eradikasyonunun yapılması gerekliliği bildirilmiştir (13).

Mikroorganizma mukozada önce akut bir gastrit yapmakta, gastrit 10–30 yıllık yavaş bir süreç içinde kronik gastrit ve gastrik atrofiye dönüşmektedir. H. pilori'nin insan tarafından alınmasını takiben, bazen semptomatik, fakat genelde asemptomatik seyreden 7–10 gün süreli bir akut nötrofillik gastrit oluşur. Daha sonra mikroorganizma visköz mukus tabakayı delerek yüzey epitelyum hücrelerinin apikal membranına yerleşir. Burada

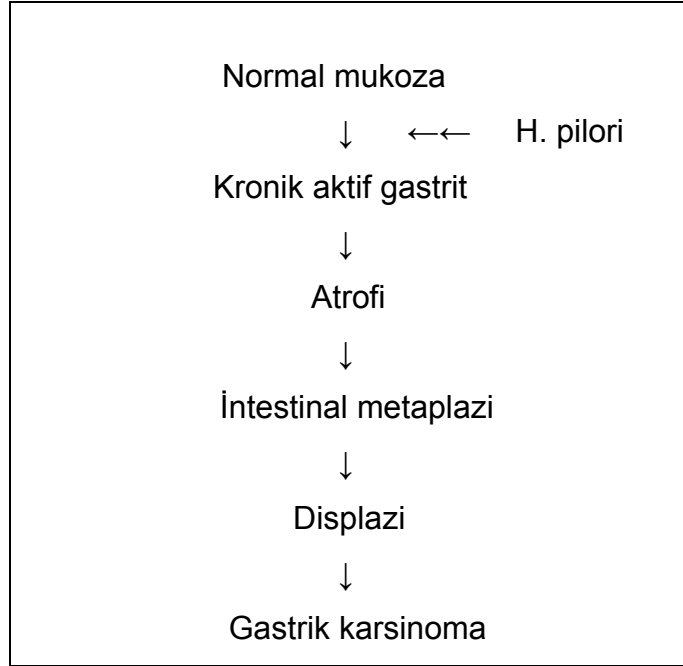
hücreye yapışarak çoğalır. Hastaların büyük çoğunluğunda mikroorganizmayı kaldırmak için immün yanıt yeterli olmaz ve kişide ömür boyu devam eden, ancak antimikrobiyal tedavi ile düzelebilen bir aktif kronik gastrit gelişir. H. pilori gastriti öncelikle midenin antrumuna yerleşir. Fakat zamanla korpusta da geçerek pangastrit yapar. H. plori enfeksiyonuna bağlı gastrik mukozadaki histopatolojik bulgular; mononükleer infiltrat, epitelde polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu (aktivite), lenfoid follikül varlığı, intestinal metaplazi ve rejeneratif hücre atipisidir (14).

H. pilori insan nüfusunun yaklaşık yarısını ilgilendiren oldukça yaygın görülen enfeksiyondur. H. pilori sıklığı, coğrafi yerleşim, yaş, ırk, beslenme şekli ve sosyoekonomik seviye gibi faktörlere bağlı olarak değişim göstermektedir. Sosyoekonomik yönden geri kalmış, hijyen koşulları iyi olmayan ülkelerde yüksek oranda bulunmaktadır. Erişkinlerdeki H. pilori prevalansı gelişmekte olan ülkelerde % 70- 90, gelişmiş ülkelerde ise % 25– 50 oranında saptanmıştır. Bu istatistiksel farkın etnik farklılıklardan çok çevresel ve hijyenik faktörlerin etkinliğinden kaynaklandığı vurgulanmıştır. Semptomatik olgularda ise prevalans değerleri farklılıklar göstermektedir. Ülser dışı dispepsideki prevalans % 43–87 arasında iken; bu oranın peptik ülserli olgularda % 95-100'e kadar çıktığı bildirilmektedir (15).

H. pilori'nin gastrik patolojilerle ilişkisinin açıklanmasından sonra, gastrik kanserlerle olan ilişkisi incelenmeye başlanmıştır. Gastrit karsinoma olgularında H. pilori enfeksiyonunun mevcudiyeti veya geçirildiğini " spesifik ve sensitif olarak gösteren" H. pylori Ig G antikorlarının kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (16). Bu retrospektif çalışmalar H. pilori'nin gastrik kanserin etyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmüştü ve daha sonra planlanan prospektif çalışmalarda da gastrik kanser ile H. pilori arasında ilişki bulunmuştur (17). Bu veriler ışığında Dünya Sağlık Örgütü'nün 1994 yılındaki değerlendirmesinde, H. pilori gastrik kanser için birinci derece karsinogen kabul edilmiştir (18).

H. pilori ile gastrik karsinoma ilişkisi daha çok intestinal tip gastrik karsinoma (Lauren'e göre) ile kurulmuştur. Çünkü intestinal tip gastrik karsinomanın atrofik gastritis ve intestinal metaplazi gibi prekanseröz

lezyonları vardır (10). Correa'nın (19) hipotezinde de bu gösterilmiştir. Correa'nın (Şekil -1) hipotezine göre; H. pilori infeksiyonunda sırasıyla kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi oluşmakta, sonuçta gastrik karsinoma gelişebileceği ileri sürülmektedir (19).



Şekil-1: Correa'nın hipotezi.

H. pilori gösterilen bir diğer etkiside gastrik mukoza hücre döngüsünü değiştirebilmesidir. Bu değişim sonucunda gastrik karsinoma riskinin arttığı kabul edilmektedir (20). H. pilori'nin hücre döngüsüne etkisi;

- kronik inflamasyon sonucu ortamda artan serbest oksijen radikallerinin DNA hasarı ve hücre ölümü
- direkt temas kurması sonucu hücre ölümü (iii)
- toksinleri aracılığıyla oluşan doku hasarı ve hücre ölümü şeklinde açıklanmaktadır. Sonuçta H. pilori gastrik epitelyal hücre döngüsünü değiştirmekte ve buradaki ölümlerin tamamına yakını apoptoz ile olmaktadır (21).

H. pilori infeksiyonu sonucunda gastrik epitelyumda hiperproliferatif durum oluşmaktadır. Erişkinlerde ve pediatrik yaş gruplarında yapılan çalışmalarda, H. pilori infeksiyonunda gastrik epitelyumda apoptoz ile

hiperproliferasyonun arttığı ve eradikasyonla bu parametrelerin normale döndüğü gözlenmiştir (22).

Tüm canlıların en küçük işlevsel birimi olan hücrede ölüm patolojik ya da fizyolojik süreçler sonucunda gelişir. Başlıca iki ölüm şekline biri olan nekroz; hücre şişmesi ve hücre parçalanması ile karakterize çevresel değişikliklerin etkili olduğu patolojik ve pasif bir süreçtir (23). Diğer bir ölüm şekli olan apoptoz ise hasarlı ya da anormal hücreleri ortadan kaldıran önceden kestirilebilir (programlanmış) ve morfolojik nitelikleri olan aktif bir süreçtir (24, 25). Nekrozun tersine, genlerle kodlanmış proteinlerin düzenlediği çok basamaklı bir süreçtir.

Bu süreç sonucunda hücre ölümü baskılanır veya uyarılır. Apoptoz, bazı genlerin uyardığı m-RNA ve protein yapımının olduğu başlangıç aşamasında geriye dönüşümlüdür. Protein yapımını engelleyen bazı ajanlar apoptozu önlemektedir (26, 27). Apoptotik sinyallerin en büyük alıcı grubu hücre döngüsünde önemli rolleri olan moleküllerdir. Apoptozu kontrol ettiği en iyi anlaşılmiş olan genler p53 ve Bcl-2'dir (28). p53, Bax proteinleri uyarıcı etki yaparken, Bcl-2 ailesinden proteinler ise önemli inhibitörlerdir. Apoptozun baskılanmasının, immunité ve gen mutasyonları ile oluşan karsinogenezde önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (29).

Hücre proliferatif indeksini belirlemek için kullanılan Ki67 nükleer bir antijendir. Hücre döngüsünün geç G1, S, G2 ve M evresinde ekspresse edilirken, dinlenen G0 hücrelerinde ekspresse edilmez.

Gastrik glandlardaki proliferatif zonda kök hücreler bulunur. Bu zon istmus ve boyun bölgesinde lokalizedir. Kök hücreler farklılaşma sinyali alınca iki yönlü göç ederler. Mukus hücreleri yukarıya doğru foveolar bölgeye, pariyetal hücreler ve bir kısım mukus hücresi glandın tabanına doğru göç eder. Bu iki taraflı migrasyon esnasında hücreler diferansiyasyonlarını tamamlar ve dereceli olarak proliferatif kapasitelerini kaybederler. Bu döngü 1–3 gün arasında değişir ve bu hücreler apoptosis ile ölürler. Bu nedenle apekte ve foveolar bölgede nadiren proliferatif hücre görülür. Gastrik piti bölgelere ayırarak yapılan çalışmalarda proliferasyondaki anlamlı artışın foveolar bölgede olduğu, proliferatif zonda anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir

(21, 22). Bu normal yerde olmayan proliferasyon sonucu gastrik lümene en yakın hücreler proliferasyon olmaktadır ve bu hücreler dış etmenlere karşı daha hassas hale gelmiştir. Yani DNA hasarı olasılığı daha yüksektir.

Halen tartışmalı olan konulardan biri H. pilori prevalansının yüksek olmasına rağmen gastrik karsinoma prevalansının bu oranda yüksek olmaması (18), diğeri ise, H. pilori duodenal ülserin en önemli nedeni olduğu halde duodenal ülserde gastrik karsinom insidensinin düşük olmasıdır (13). Bu da gastrik karsinogeneizde "H. pilori tek başına bir etken değil, birçok faktörden bir tanesidir" düşüncesini desteklemektedir.

Sonuç olarak; gastritlerin Sydney sistemine göre sınıflandırılmasında topografik, morfolojik ve etyolojik bilgilerin bir şema halinde kombine olarak verilmesi amaçlanmaktadır. Bu da, klinik tanının daha verimli ve kullanışlı olmasını sağlamaktadır (8). Erişkinlerde yapılan birçok çalışmada H. pilori kolonizasyon sonucu hiperproliferasyon ve apoptoz ilişkisi gösterilmiştir (30). H. pilori'nin neden olduğu kronik enflamasyon, gastrik karsinoma ile ilişkili prekanseröz lezyonlar olarak kabul edilen atrofi ve intestinal metaplaziye neden olmaktadır (31–34). Almanya'da yapılan Prisma prospektif çalışmasında (35) H. pilori eradikasyonunun gastrik kanserden korumada etkili olduğu belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada ise eğer H. pilori eradikasyonu öncesinde hiç prekanseröz lezyon (atrofi, displazi, intestinal metaplazi) görülmezse, gastrik kanser gelişimi olmayacağı ifade edilmiş (36).

Bu çalışmada ise, kronik gastrit tanısı almış olguların gastrik biyopsi materyallerini Sydney sistemine göre değerlendirilmesi ve parametrelerin yaş gruplarında ve H. pilori yoğunluğuna göre karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca H. pilori enfekte olgularda proliferatif indeksi belirlemek üzere immunohistokimyasal metot kullanılarak Ki67 protein ekspresyonu gösterimi ve olgularda intestinal metaplazi tipi incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgu Seçimi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı 2005–2007 yılları arasındaki arşivi tarandı, endoskopik biyopsileri alınmış ve patolojik olarak kronik gastrit tanısı almış, 427 olgu belirlendi. Ortalama yaş 54.26 ± 19.71 (yaş dağılımı 6–90 arasında) olup olguların 225'i (%53) erkek, 202'si (%47) kadın idi. Çalışmaya yalnızca gastritin histopatolojik bulgularına sahip olgular ve tüm mukozal kalınlığı içeren kesitler seçildi.

Histolojik Değerlendirme

Tüm olguların Hematoksilen-Eozin boyalı kesitleri Sydney skorlaması ile *H. pylori* varlığı açısından değerlendirildi. Histopatolojik parametreler, uyarlanmış Sydney Sistemi görsel skalasına (Şekil–2) göre yapıldı (8, 33).

Önce preperatlar seçildi ve hangi bölgeye ait olduğu saptandı (antrum, korpus). Daha sonra aşağıdaki parametreler belirlendi.

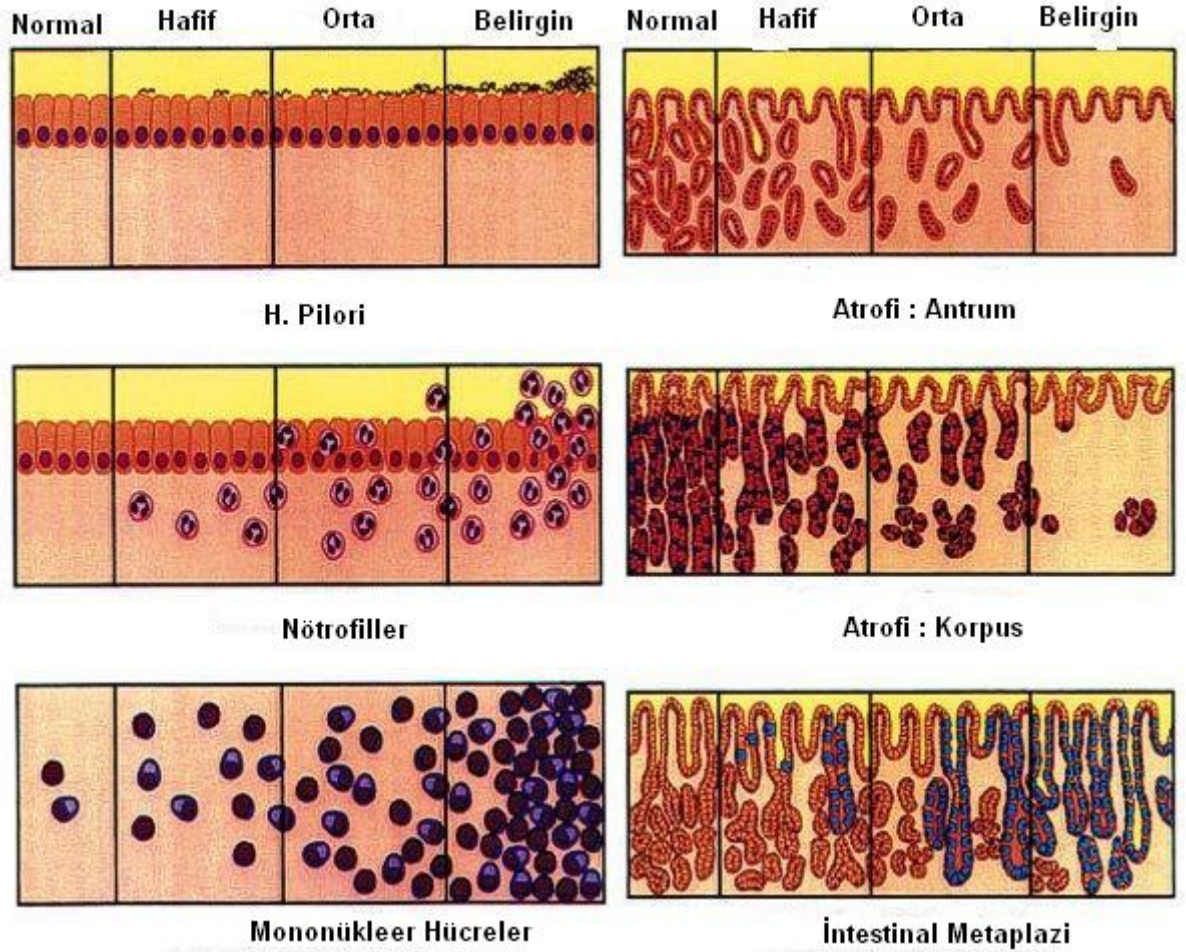
- Kronik inflamasyon
 - 0 normal: lamina propiada 2–5 adet lenfosit ve plazma hücresi (X 40 büyütme ile)
 - 1 hafif: normalden 10 fazla sayıda hücre
 - 2 orta: normalden 11–20 fazla sayıda hücre
 - 3 belirgin: normalden 21 ve daha fazla sayıda hücre

- Akut inflamasyon
 - 0 normal: lamina propiada polimorf nüveli lökosit yok
 - 1 hafif: 5'ten az sayıda polimorf nüveli lökosit
 - 2 orta: 5–10 arasında polimorf nüveli lökosit
 - 3 belirgin: 11'den fazla sayıda polimorf nüveli lökosit

- Atrofi (görsel skalaya göre)
 - 0 yok
 - 1 hafif: mukozal tutulum $<1/3$
 - 2 orta : mukozal tutulum $1/3 - 2/3$
 - 3 belirgin: mukozal tutulum $>2/3$

- İntesinal metaplazi
 - 0 yok
 - 1 hafif: mukozal tutulum $<1/3$
 - 2 orta: mukozal tutulum $1/3 - 2/3$
 - 3 belirgin: mukozal tutulum $>2/3$

- H. pilori varlığı
 - 0 yok
 - 1 hafif: gastrit pitlerde veya mukoza yüzeyinde 1–3 bakteri
 - 2 orta: mukoza boyunca dağılmış bakteri
 - 3 yoğun: bol miktarda bakteri



Şekil-2: Sydney görsel skalası (8).

İntestinal Metaplazi Tiplendirmesi

İntestinal metaplazi saptanan olgulara tiplendirme için Periyodik Asit Schiff (PAS) ile nötral müsin, Alcian Blue (AB) ile siyalomüsin ve High Iron Diamine (HID) ile sülfomüsin göstermek amacıyla PAS/AB (pH=2,5) ve HID/AB (pH=2,5) kombine boyaları uygulandı.

PAS/AB ve HID/AB boyası için parafin bloklardan 4 mikron kalınlıkta rodajlı lamlara kesitler alındı. 50–55 C° sıcaklıktaki etüvde bir gece bekletilip, örnekler önce ksilende 25 dakika, takiben tam alkolde iki defa onar dakika bekletildikten sonra %96'lık alkolde on dakika tutuldu. Çeşme suyunda yıkamanın ardından distile suda on dakika bekletildi. PAS+AB boyaması için kesitler önce AB solusyonunda 30 dakika bekletildikten sonra 5 dakika suda

yıkandı. % 5'lik Periyodik Asit'te 10 dakika bekletilip, 5 dakika suda yıkandı. Schiff solusyonunda 5 dakika tutulup, 10 dakika suda yıkama yapıldı. Sodyum Metabisülfid solusyonunda 4 dakika bekletilip, suda yıkandı. %96'lık alkol ve absolü alkolden geçirilir, kuruduktan sonra net görünüm için preperatlar ksilenle şeffaflaştırıldı ve üzerine Canada balsamı damlatılarak değerlendirme için lamel ile kapatıldı. HID+AB boyasında ise, kesitler önce taze hazırlanan Diamin solusyonunda oda sıcaklığında 18 saat bekletilir. Bu işlemde sonra distile suda çok az çalkalanır. AB pH=2,5 solusyonunda 30 dakikada tutulup, %80'lik alkolde iyice yıkanır. Kuruduktan sonra net görünüm için preperatlar ksilenle şeffaflaştırıldı ve üzerine Canada balsamı damlatılarak değerlendirme için lamel ile kapatıldı.

PAS/AB ve AB/HID boyası uygulanan 127 olguya ait örnekler intestinal metaplazi (İM) tipinin belirlenmesi için Filibe sınıflandırılmasından yararlandı (37) :

- Tip I İM'de; siyalomüsin ya da bazen sülfomüsin sekrete eden goblet hücreleri, paneth hücreleri, mukus sekrete etmeyen absorbtif hücreler vardır. Epitelin görünümü ince barsak epiteline benzer, bazen villus yapısı bile görülebilir. Paneth hücrelerinin glandın alt kısmında görülmesi en karakteristik özelliğidir.

- Tip II İM'de; tip I'den farklı olarak paneth hücreleri ve absorbtif hücreler yoktur. Asidik siyalomüsin salgılayan goblet hücreleri ve nötral müsin ya da nötral müsin-sialomüsin salgılayan kolumnar mukus hücreleri vardır.

- Tip III İM'de; tip II ile benzer olup, buradaki kolumnar hücreler az diferansiyedir ve sülfomüsin sekrete ederler.

Hücre Proliferasyonun Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi

İmmunohistokimyasal metod kullanılarak, Ki67 protein (Dako Monoclonal Mouse Anti-Human, Clonal MIB-1) ekspresyonu avidin-biotin kompleks, immunperoksidaz metodu ile gösterildi.

Formalin (%10'luk tamponlu) ile fikse edilen endoskopik biyopsilerin parafin bloklarından 4 mikron kalınlığında poli-L-lizinli lamlara kesit alındı ve 50–55 C° sıcaklıktaki etüvde bir gece bekletilip, örnekler önce ksilende 25 dakika, takiben tam alkolde iki defa onar dakika bekletildikten sonra %96'lık alkolde on dakika tutuldu. Çeşme suyunda yıkamanın ardından distile suda on dakika bekletildi. Örnekler 800 W mikrodalga fırında 5 dakika, 400 W'da 7,5 dakika ve 57–60 C° 'de 5 mMol sitrat (pH=6,0) içinde 20 dakika kaynatıldı. Daha sonra 20 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Fosfatla tamponlanmış salin (PBS) içinde yıkanarak 10 dakika daha bekletildi. Şaleden dokular süzülerek düzeneğe yerleştirildi. Dokular kurumadan protein blokaj (keçi serumu) damlatıldı. Beş dakika sonra lamlar silkelenerek primer antikor (Ki-67 Dilüsyon oranı:1/100) bu örneklerin üzerine 100 µl damlatılarak 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Tekrar PBS içinde 10 dakika yıkanarak streptavidin (Peroksidaz Conjugated, Ib) damlatılarak 30 dakika daha beklenildi. Bir kez daha PBS'de yıkanarak 1–2 damla Diaminobenzidin (DAB) kromojen 5 dakika bekletilerek kahverengi renk verildi. Önce PBS, sonra çeşme suyunda yıkandıktan sonra 20 saniye Harris Hematoksilen'de tutularak zemin boyaması yapıldı. Çeşme suyunda yıkandıktan sonra %0,4'lük amonyak ve hematoksilen boya ile morartıldı. Tekrar çeşme suyunda yıkanarak sırasıyla % 95'lik vetam alkol ile üçer dakika yıkandı. Oda sıcaklığında kurultulduktan sonra net görünüm için preparatlar ksilenle şeffaflaştırıldı ve üzerine Canada balsamı damlatılarak değerlendirme için lamel ile kapatıldı. Pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanıldı ve çalışma olgularına ait preparatlarla eş zamanlı olarak boyandı.

Sayma işlemi için 99 adet H. pilori pozitif ve 30 adet H. pilori negatif olgunun preparatlarında 4–5 adet gastrik pit içeren bölgede glandüler boyun ve yüzey epiteli önce küçük büyütmede değerlendirildi (38). Gerçek sayım X400 büyütmede kare mikrometre ile yapıldı. Boyanma saptanan nukleuslar pozitif olarak skorlandı. Toplam glandüler boyunda 1000 nukleus ve yüzey epitelinde 100 nukleus sayıldı. H. pilori derecesi ve Ki67 proliferatif indeksi arasında korelasyon değerlendirildi.

Etik Onay

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındı.

İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi. Verilerin analizi SPSS 13 istatistik paket proramı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği incelendikten sonra kategorik veriler için Pearson Ki-Kare testi yapıldı. Sürekli veriler için normal dağılım göstermediklerinden çoklu grup karşılaştırılmalarında Kruskal-Wallis testi, 2 grup karşılaştırılmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya histopatolojik olarak Hematoksilen-Eozin boyalı kesitlerde H. pilori pozitif kronik gastrit saptanan 101, H. pilori negatif kronik gastrit olarak değerlendirilen 326 olmak üzere toplam 427 olgu dâhil edildi. Lokalizasyona göre 277 antrum ve 150 korpusdan alınan örneğin uyarlanmış Sydney sistemine göre değerlendirilmesi Tablo-1'de gösterilmiştir.

H. pilori'nin antrumda varlığı 37 (%13,4) hafif, 21 (%7,6) orta, 6 (%2,2) yoğun derecede olmak üzere toplam 64 olguda saptanırken, 213 (%76,9) olguda H. pilori saptanmadı. Korpusta H. pilori varlığı 24 (%16) hafif, 9 (%6) orta, 4 (%2,7) yoğun olmak üzere toplam 37 olguda saptanırken, 113 (%75,3) H. pilori saptanmadı. Antrumda H. pilori varlığı daha çok görülmesine rağmen H. pilori varlığı açısından değerlendirildiğinde antrum ve korpus arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Kronik inflamasyon derecesi değerlendirildiğinde antrumda 193 (%69,7) olguda orta derecede inflamasyon saptandı. Bunu sırasıyla 53 olguda (%22,8) hafif ve 31 olguda (%11,2) belirgin inflamasyon izlendi. Korpusta ise 98 olguda (%65,3) orta derecede inflamasyon saptanırken, bunu sırasıyla 33 olguda (%22) hafif ve 19 olguda (%12,7) belirgin inflamasyon izlendi. Kronik inflamasyon dereceleri açısından antrum ve korpus arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Akut inflamasyon antrumda 62 (%22,4) ve korpusta 39 (%25,9) olguda saptandı. Antrumda 42 (%15,2) hafif, 15 (%5,4) orta ve 5 (%1,8) belirgin derecede akut inflamasyon görüldü. Korpusta 23 (%15,3) hafif, 14 (%9,3) orta ve 2 (%1,3) belirgin inflamasyon saptandı. Akut inflamasyon antrumda daha fazla görülmekte olup korpus ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo–1: Uyarlanmış Sydney sistemine göre histopatolojik değerlendirme.

Sydney klasifikasyonu	Antrum (n:277) n (%)	Korpus (n:150) n (%)	p değeri
H. pilori yoğunluğu			
Yok	213 (%76,9)	113 (%75,3)	p>0.05
Hafif	37 (%13,4)	24 (%16)	
Orta	21 (%7,6)	9 (%6)	
Yoğun	6 (% 2,2)	4 (%2,7)	
Kronik inflamasyon			
Yok	0	0	
Hafif	53 (%22,8)	33 (%22)	
Orta	193 (%69,7)	98 (%65,3)	
Belirgin	31 (%11,2)	19 (%2,7)	
Akut inflamasyon			
Yok	215 (%77,6)	111 (%74)	p>0.05
Hafif	42 (%15,2)	23 (%15,3)	
Orta	15 (%5,4)	14 (%9,3)	
Belirgin	5 (%1,8)	2 (%13)	
Atrofik mukoza			
Yok	84 (%30,3)	46 (%30,7)	p>0.05
Hafif	127 (%45,8)	69 (%46)	
Orta	64 (%23,1)	32 (%21,3)	
Belirgin	2 (%7)	3 (%2)	
İntestinal metaplazi			
Yok	193 (%69,7)	105 (%70)	p>0.05
Hafif	47 (%17)	18 (%12)	
Orta	28 (%10,1)	24 (%16)	
Belirgin	9 (%3,2)	3 (%2)	

Atrofi antrumda 127 olguda (%45,8) hafif, 64 olguda (%3,1) orta ve 2 olguda (%7) belirgin (Şekil-3) olmak üzere toplam 193 olguda saptanırken 84 (%30,3) olguda saptanmadı. Korpusta ise 69 olguda (%46) hafif, 32 olguda (%21,3) orta, 3 olguda (%2) belirgin derecede olmak üzere toplam 104 olguda saptanırken; 46 (%30,7) olguda atrofi saptanmadı. Atrofi oranı antrumda daha fazla görülmesine rağmen korpus ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmadı.

İntestinal metaplazi antrumda 47 (%17) hafif, 28 (%10,1) orta, 9 (%3,2) belirgin derecede olarak toplam 84 olguda saptanırken 193 (%69,7) olguda saptanmadı. Korpusta ise 18 (%12) hafif, 24 (%16) orta ve 3 (%2) belirgin derecede (Şekil-4) olmak toplam 45 olguda saptandı. 105 (%70) olguda izlenmedi. Antrumda intestinal metaplazi daha fazla izlenmesine rağmen korpus ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Yaş Gruplarına Göre Kronik Gastritde Mukozal Histolojik Bulguların Karşılaştırılması

Kronik gastrit değişik yaş ve gruplardaki olguların antrum ve korpusundaki H. pilori infeksiyonu, kronik inflamasyon, akut inflamasyon, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi bulunan oranları Tablo-2'de gösterilmiştir. Çalışmamızda 31 yaş altı 63 olgu, 31–60 yaş aralığında 177 olgu ve 61 yaş üstü 187 olgu değerlendirilmiştir.

Kronik gastritlerde H. pilori kolonizasyon dağılımı antrumda 31 yaş altı %39,1 (n=18), 31–60 yaş %22,5 (n=25), 61 yaş üstü %17,5 (n=21) olarak saptanırken; korpusta 31 yaş altı %64,7 (n=11), 31–60 yaş %19,7 (n=139), 61 yaş üstü %22,4 (n=15) olarak saptandı. H. pilori varlığı antrumda daha fazla mevcut olup, H. pilori varlığı açısından değerlendirildiğinde 31–60 yaş aralığında diğer gruplarla arasında istatistiksel fark saptandı ($p<0.001$). H. pilori dansitesi arasında fark saptanmadı.

Kronik inflamasyonun yaş gruplarına göre dağılımında ise antrum ve korpus lokalizasyonlarında 31 yaş altı olgularda 63 (%100), 31–60 yaş 177 olguda (% 100), 61 yaş üstü 187 olguda (%100) olarak tespit edildi.

Tablo–2: Yaş gruplarına göre H. pilori varlığı, kronik inflamasyon, akut enflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi varlığı.

	30 yaş altı n (%)	31–60 yaş n (%)	61 yaş üstü n (%)	p değeri
H. pilori varlığı				
Yok	34 (%54)	135 (%76,3)	157 (%84)	p<0.001
Var	29 (%46)	42 (%23,7)	30 (%16)	
Kronik inflamasyon				
Yok	0	0	0	
Var	63 (%100)	177 (%100)	187 (%100)	
Akut inflamasyon				
Yok	40 (%63,5)	140 (%79,1)	146 (%78,1)	p<0.05
Var	23 (%36,5)	37 (%20,9)	41 (%21,9)	
Atrofik Mukoza				
Yok	24 (%38,1)	59 (%33,3)	47 (%25,1)	p>0.05
Var	39 (%61,9)	118 (%66,7)	140 (%74,9)	
İntestinal metaplazi				
Yok	55 (% 87,3)	131 (%74)	112 (%59,9)	p<0.001
Var	8 (%12,7)	46 (%26)	75 (%40,1)	

Akut inflamasyon varlığının yaşa göre dağılımında antrumda 31 yaş altı %26,1 (n=12), 31–60 yaş %21,6 (n=24), 61 yaş üstü %21,7 (n=26) saptanırken; korpusta bu oranlar 31 yaş altında %64,7 (n=11), 31–60 yaş %19,7 (n=13) ve 61 yaş üstünde %22,4 (n=15) olarak izlendi. Akut

inflamasyon 31 yaş altında daha fazla görülmekte olup, diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

Glanduler atrofinin yaşa göre dağılımında ise; antrumda 31 yaş altı %56,5 (n=26), 31–60 %70,3 (n=78), 61 yaş üstü %74,2 (n=89) izlendi. Korpusta bu parametrenin dağılımı, 31 yaş altı %76,5 (n=13), 31–60 yaş %60,6 (n=40) ve 61 yaş üstü %76,1 (n=51) olarak saptandı. Glandüler atrofinin toplam oranına bakıldığında 61 yaş üstünde diğer yaş gruplarına göre daha fazla olmasına karşın, istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

İntestinal metaplazi varlığı yaş gruplarına göre dağılımının karşılaştırılmasında sırasıyla, antrumda 31 yaş altı %13 (n=6), 31–60 yaşda %30,6 (n=34), 61 yaş üstü %36,7 (n=44) olup, korpusta bu oran 31 yaş altı %11,8 (n=2), 31–60 yaşda %18,2 (n=12) ve 61 yaş üstü %46,3 (n=319) olarak tespit edildi. Hem korpus hem de antrum lokalizasyonunda 61 yaş üstü grubunda intestinal metaplazinin, 31 yaş altına göre daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$).

Histopatolojik Bulgular ve H. pilori Yoğunluğu Arasındaki İlişki

Değerlendirilen 427 biyopsi materyalinde 326 olgu (%76,3) H. pilori açısından negatif ve 101 olgu (%33,7) H. pilori pozitif. Bu biyopsilerde bakteriyel konsantrasyonu hafif olan 61 (%14,3), orta derecede olan 30 (%7), belirgin derecede olan ise 10 (%2,3) olgu saptandı. Tablo-3'de H. pilori konsantrasyonu ve histopatolojik bulgular arasındaki korelasyon gösterildi.

Akut inflamasyon varlığı H. pilori konsantrasyonu hafif derecede olan 31 (%50,8), orta derecede olan 23 (%6,6), yoğun derecede ise 7 (%70) iken bakteri saptanmayanlarda 40 (%0,3) olarak bulundu. Orta derecede H. pilori yoğunluğunda akut inflamasyonun varlığı diğer yoğunluklarla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$).

Kronik inflamasyon varlığı, H. pilori yoğunluğu hafif derecede 61 (%100), orta derecede 30 (%100), yoğun derecede ise 10 (%100) olarak saptandı. Bakteri saptanmayan tüm olgularda da mevcuttu.

Glanduler atrofi açısından bakıldığında ise hafif derecede H. pilori olan 45 olguda (%73,8), orta derecede olanlarda 23 (%76,7), yoğun derecede olanlarda 9 (%90) iken; bakteri bulunmayan olgularda 215 (%66,5) olarak bulundu. Belirgin derecede H. pilori yoğunluğu olan olgularda atrofi yüzdesi yüksek olmasına karşın, istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-3: H. pilori yoğunluğuna göre histopatolojik bulguların dağılımı.

	H. pilori yoğunluk derecesi				p değeri
	Yok	Hafif	Orta	Yoğun	
Akut inflamasyon					
Yok	285 (%87,7)	30 (%49,2)	7 (%23,3)	3 (%30)	p<0.01
Var	40 (%12,3)	31 (%60,8)	23 (%76,7)	7 (%70)	
Kronik inflamasyon					
Yok	0	0	0	0	
Var	327 (%100)	61 (%100)	30 (%100)	10 (%100)	
Glandular atrofi					
Yok	106 (%32,5)	16 (%26,2)	7 (%23,3)	1 (%10)	p>0.05
Var	220 (%67,5)	45 (%73,8)	23 (%76,7)	9 (%90)	
İntestinal metaplazi					
Yok	221(%67,8)	48 (%78,5)	23 (76,7)	6 (%60)	p>0.05
Var	105(%32,2)	13 (%21,5)	7 (%23,3)	4 (%40)	

İntestinal metaplazi varlığının H. pilori yoğunluğuna göre değerlendirilmesinde, hafif derecede 13 olguda (%21,5), orta derecede 7 olguda (%23,3), yoğun derecede 4 olguda (%40) mevcut iken; H. pilori saptanmayanlarda 105 (%32,2) olarak izlendi. Belirgin derecede H. pilori enfeksiyonu olan olgularda intestinal metaplazi varlığı olguların %40'ında

izlenirken, diğler H. pilori yoğunlukları ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

İntestinal metaplazi ve glanduler atrofi varlığı ile belirgin derecede H. pilori yoğunluğu arasında istatistiksel verilere göre anlamlı ilişki saptanmamasını olgu sayısının fazla olmamasına bağlandı.

İntestinal Metaplazilerde Tip Tayini

Çalışmaya alınan 427 kronik gastrit tanılı olgunun 129'unda (%30,2) intestinal metaplazi saptandı. İntestinal metaplazi saptanan 2 olgunun parafin blokları elde edilmedi. 127 olguya uygulanan PAS/AB (pH=2,5) ve HID/AB (pH=2,5) boyaları sonucunda en fazla 79 olguda (%62,2) Tip II intestinal metaplazi(Şekil-5,6) saptanırken; 25 olguda (%19,7) Tip I (Şekil-7,8) ve 21 olguda (%18,1) Tip III (Şekil-9,10) intestinal metaplazi izlendi.

Hücre Proliferasyonu ve H. pilori İlişkisi

Ki67 proliferasyon indeksini değerlendirmek için biopsi materyallerinde H. pilorinin etki ettiği yüzey epiteli ve glandular boyun hücreleri incelendi. Tablo-4'de antrum ve korpus lokalizasyonunda H. pilori yoğunluğuna göre Ki67 proliferasyon indeks ortalama değerleri gösterildi.

Yüzey epitel hücrelerinde Ki67 hücre proliferasyon değeri, antrumda H. pilori varlığı yoğun olanlarda ortalama 56 iken H. pilori bulunmayanlarda 24 idi. H. pilori yoğunluğu belirgin olanlardaki yüksek değeri istatistiksel anlamlı farklılık olarak değerlendirildi ($p<0.001$).

Korpusdaki yüzey epitel hücrelerindeki Ki67 proliferasyon değeri ise H. pilori varlığı yoğun olanlarda ortalama 31.75 iken H. pilori bulunmayanlarda 11.33 idi. Ki67 proliferasyon değerinde H. pilori orta ve belirgin derecede olanlar ile H. pilori bulunmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

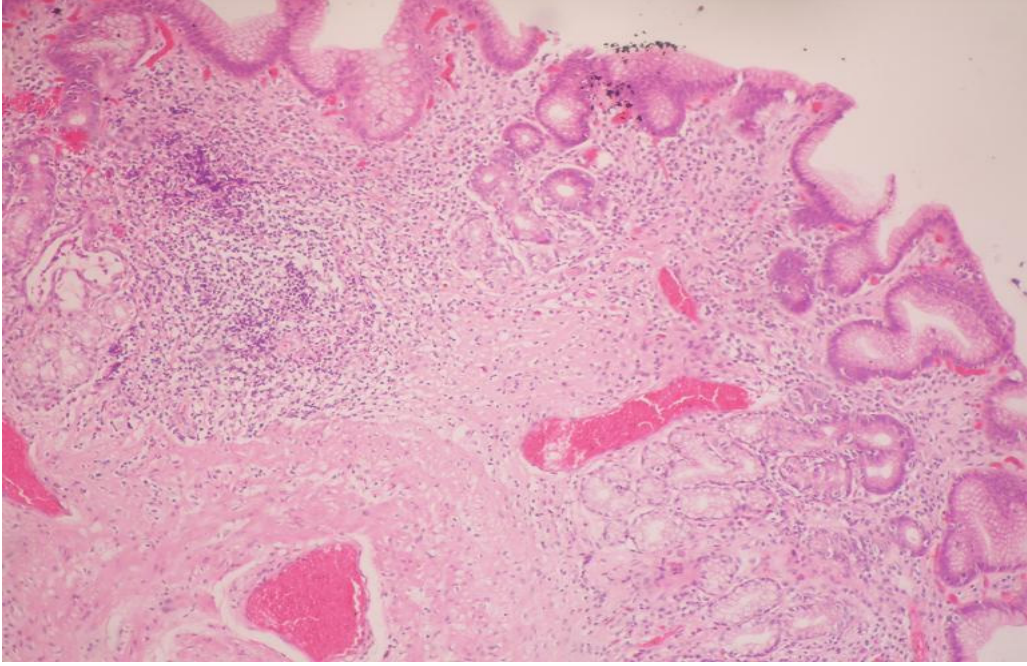
Antrumda glandular hücrelerdeki Ki67 hücre proliferasyon değeri H. pilori yoğun derecede olanlarda (Şekil-11,12) ortalama 200 iken; orta derecede olanlarda 137, hafif derecede olanlarda 59, bulunmayanlarda ise (Şekil-13,14) 32 olarak saptandı. H. pilori belirgin derecede olan ve bulunmayan grup arasında Ki-67 proliferatif değeri istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Korpusdaki glanduler hücrelerdeki Ki67 hücre proliferasyon değeri H. pilori yoğun olanlarda ortalama 157,5 iken; orta derecede olanlarda 92, hafif derecede olanlarda 69, bulunmayanlarda ise 23 olarak saptandı. H. pilori yoğun derecede olan ve bulunmayan grup arasında Ki67 proliferatif değeri istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

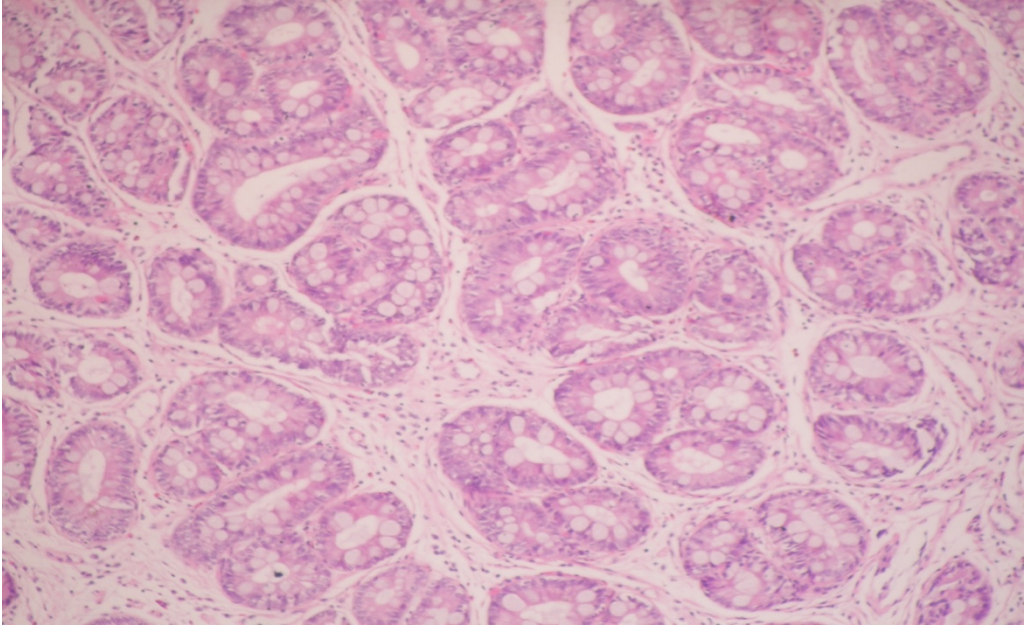
Tablo-4: H. pilori yoğunluk derecesine göre Ki67 proliferasyon indeksi ortalama değerleri.

Ki67 Değerleri	H. pilori yoğunluk derecesi				
	Yok	Hafif	Orta	Yoğun	P değeri
Antrum					
Yüzey epiteli	24	40	58	56	$p<0.001$
Glanduler	32	59	137	200	$p<0.001$
Korpus					
Yüzey epiteli	11	22	32	31	$p<0.05$
Glanduler	23	69	92	157	$p<0.05$

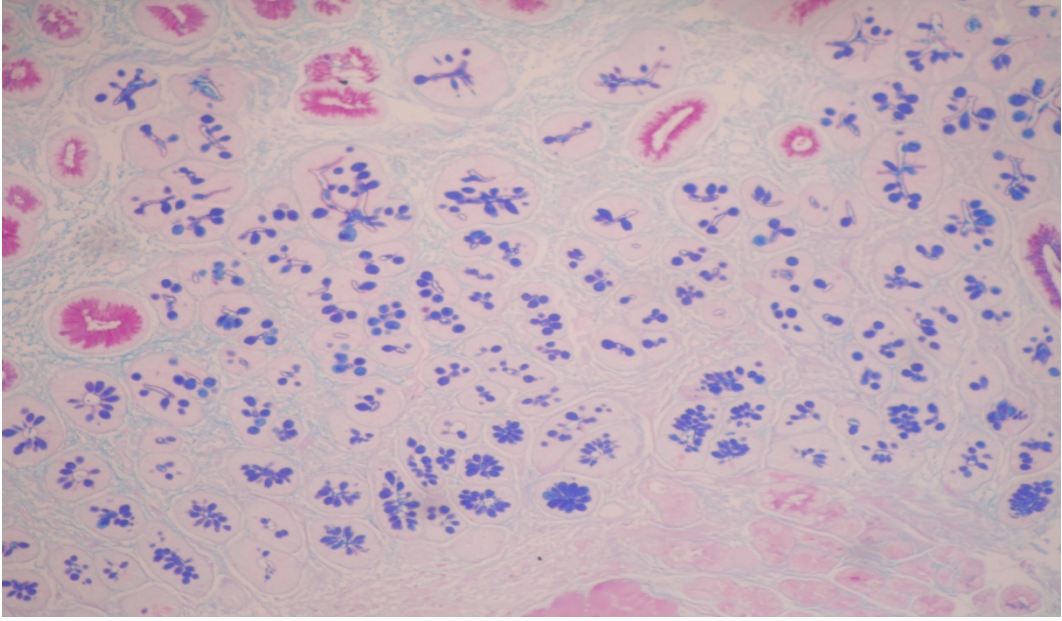
Ki67 proliferasyon değeri H. pilori infeksiyonu bulunan olgularda antrumda ortalama 132 iken; korpusda 106 olarak saptandı. Ki67 proliferasyon değeri antrumda daha yoğun olup, korpus ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.



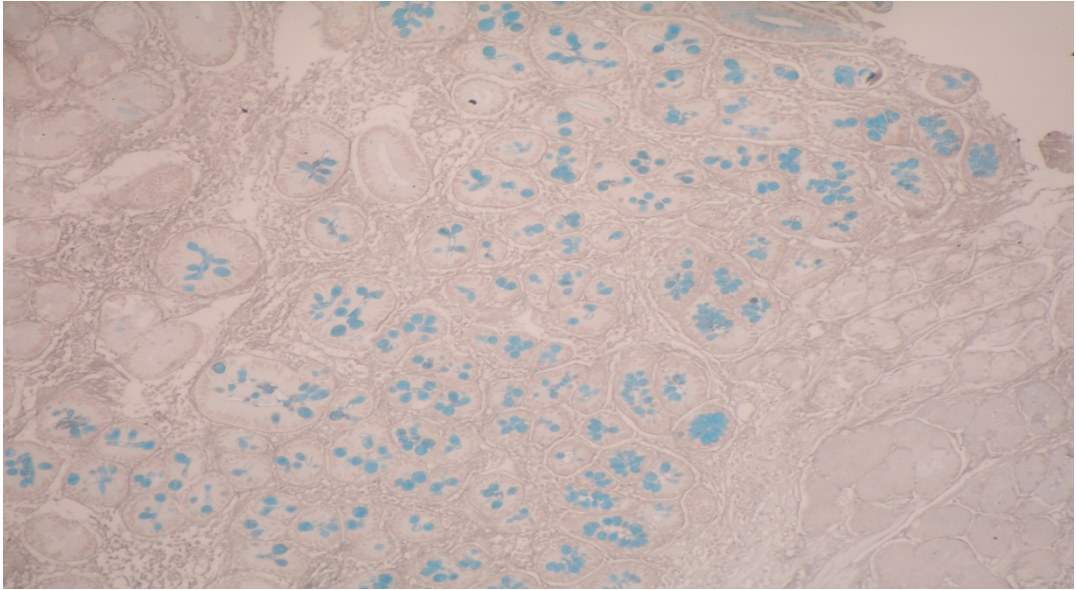
Şekil-3: Belirgin derecede atrofi izlenen olgunun mikroskopik görünümü (HE X 100)



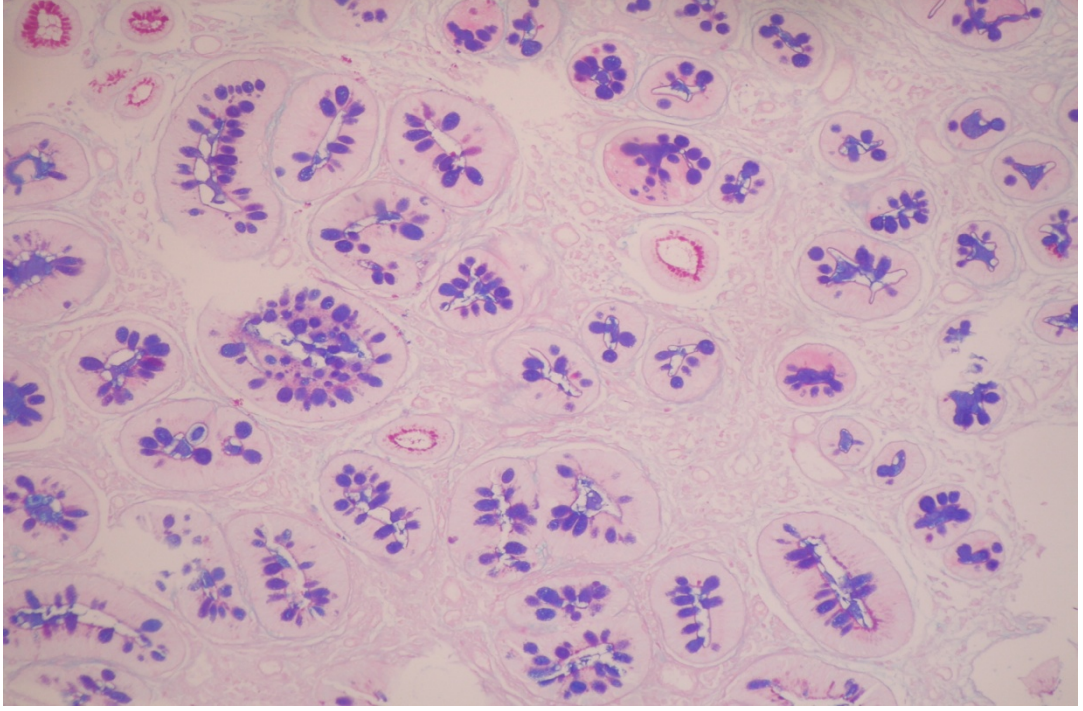
Şekil-4: Belirgin derecede intestinal metaplazili olgunun mikroskopik görünümü (HE X 200)



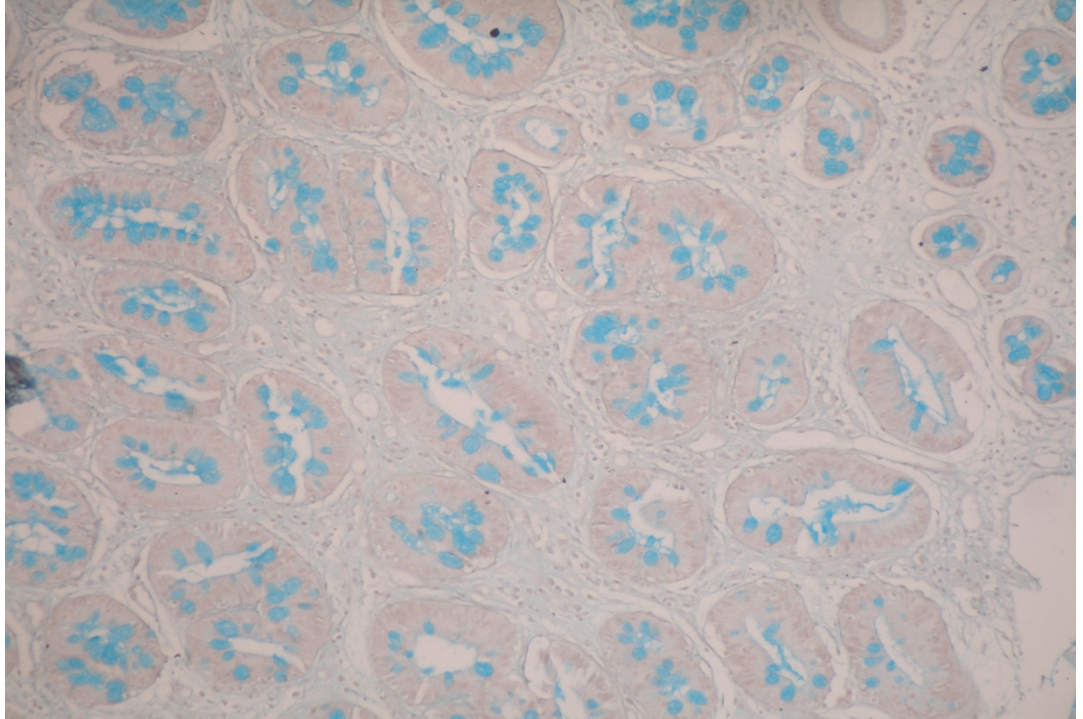
Şekil-5: Tip II intestinal metaplazili olguda inkomplet boyanmanın mikroskopik görünümü (PAS/AB X 100)



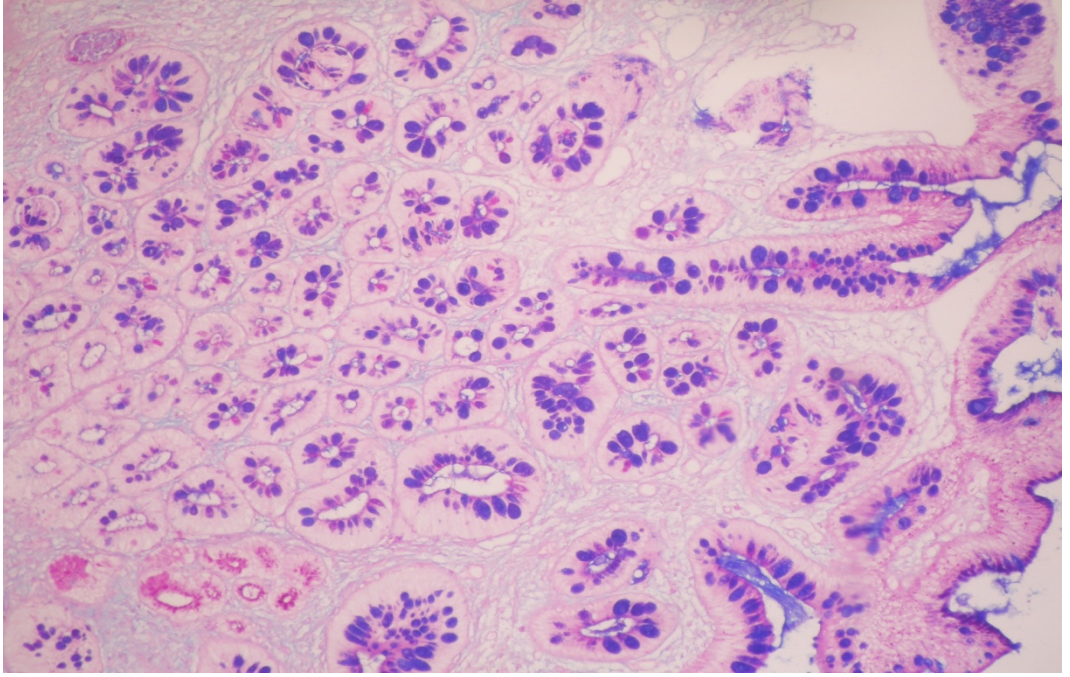
Şekil-6: Tip II intestinal metaplazili olguda asidik siyalomüsin salgılayan goblet hücrelerinin mikroskopik görünümü (AB / HID X 100)



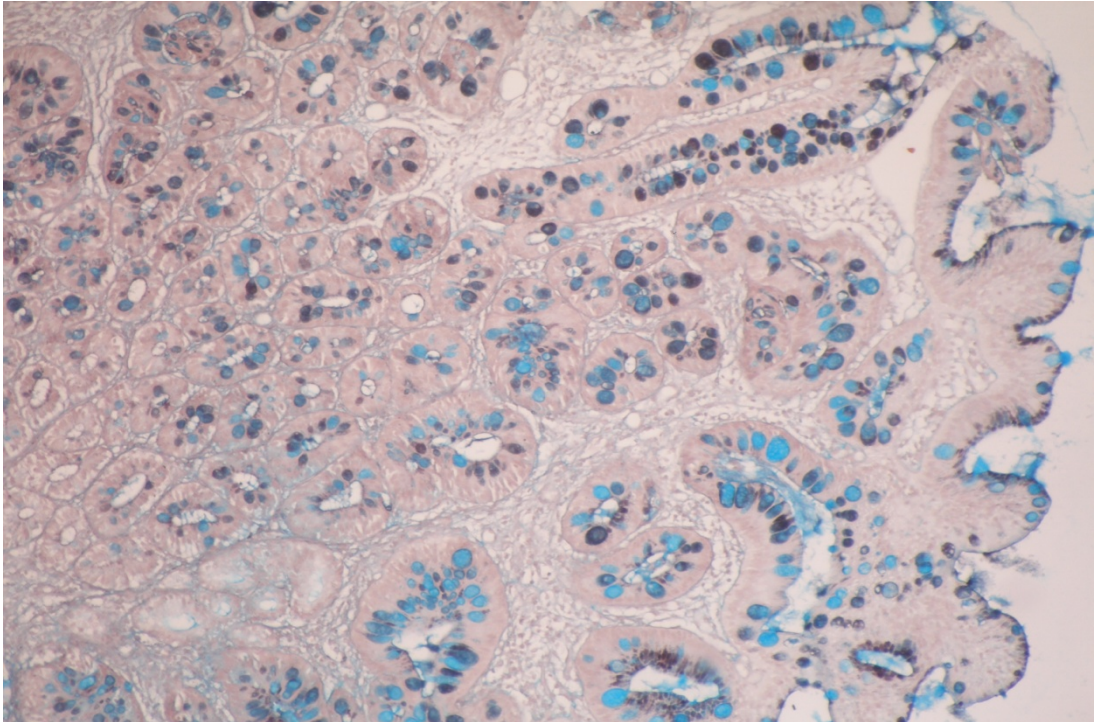
Şekil-7: Tip I intestinal metaplazili olguda komplet boyanmanın mikroskopik görünümü (PAS/AB X 200)



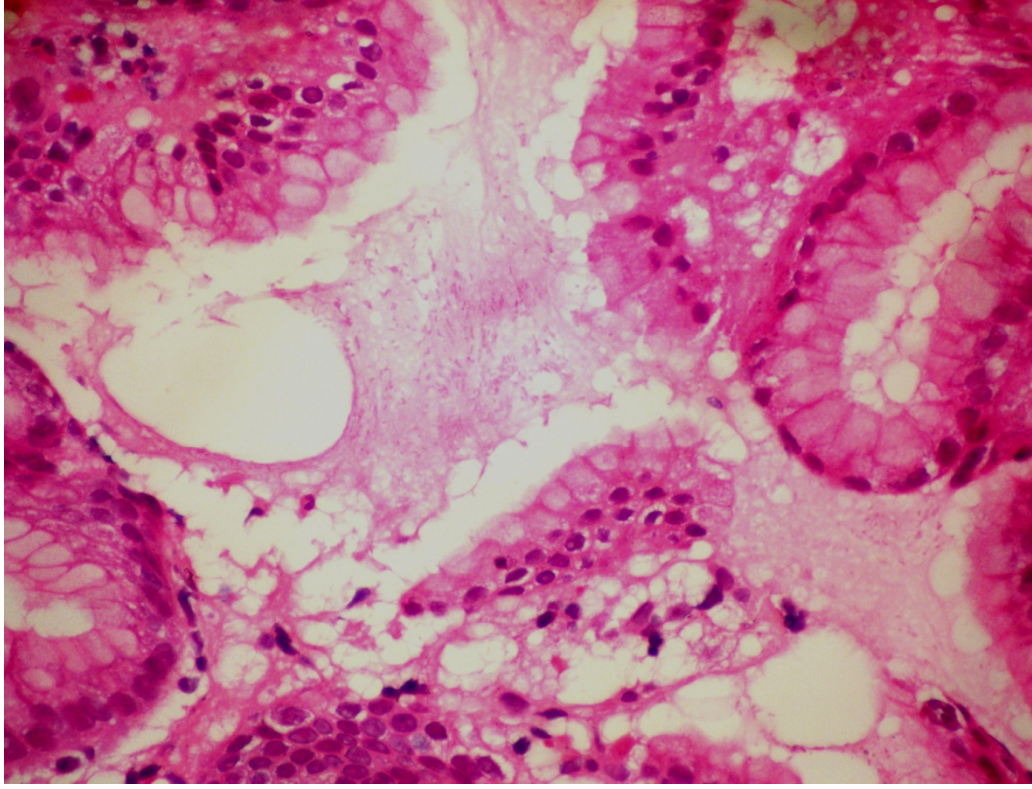
Şekil-8: Tip I intestinal metaplazili olguda siyalomüsin sekrete eden goblet hücrelerin mikroskopik görünümü (AB / HID X 200)



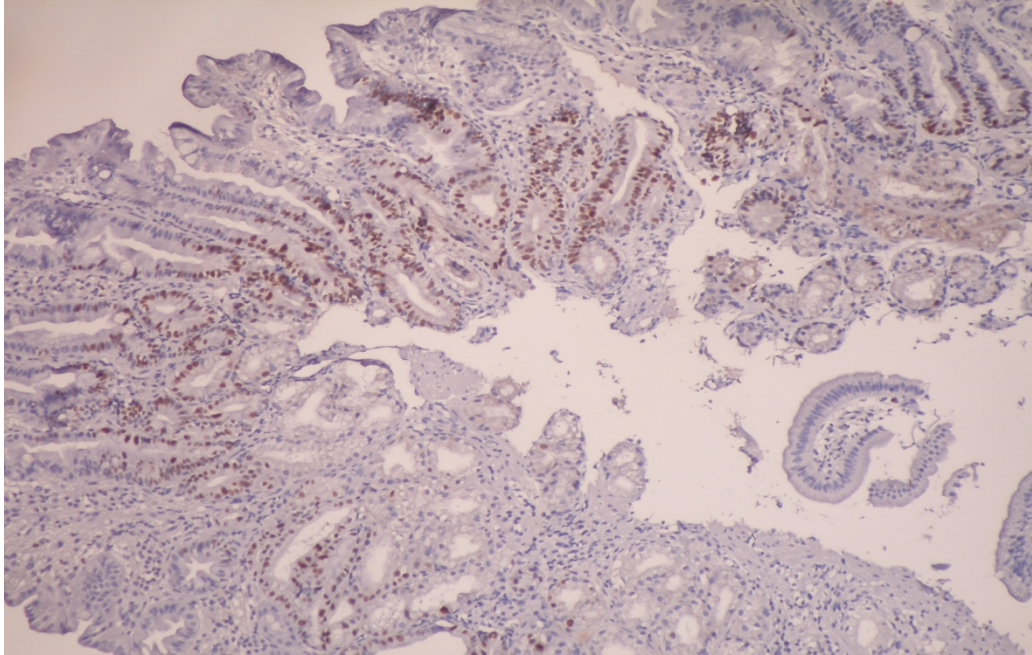
Şekil-9: Tip III intestinal metaplazili olguda inkomplet boyanmanın mikroskopik görünümü (PAS /AB X 100)



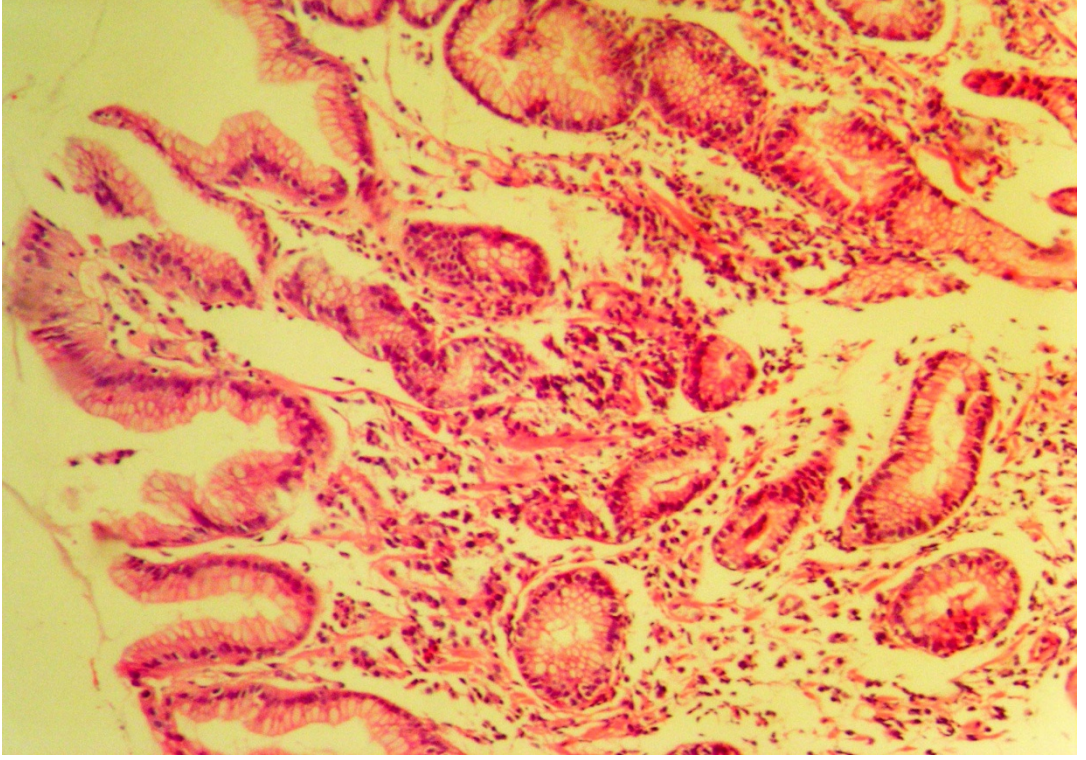
Şekil-10: Tip III intestinal metaplazili olguda kolumnar hücrelerde sülfomüsin sekresyonunun mikroskopik görüntüsü (PAS / AB X 100)



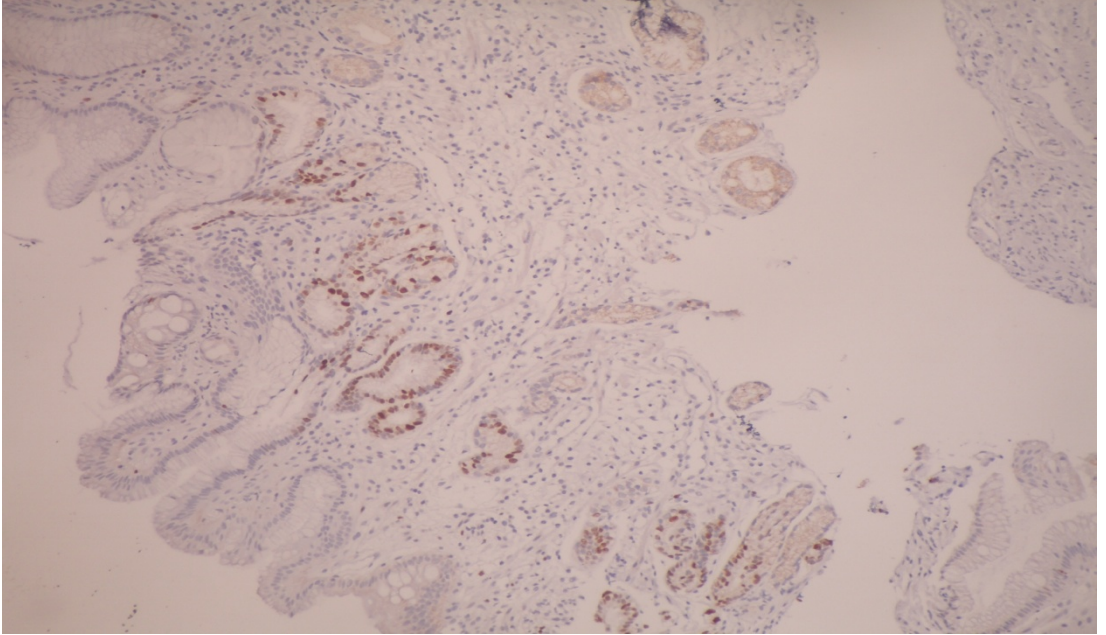
Şekil-11: Gland mäsini içerisinde yoğun derecede H. pilori saptanan olgunun mikroskopik görünümü (HE X 1000)



Şekil-12: Yoğun derecede H. pilori saptanan olguda Ki67 proliferatif aktivitesinin mikroskopik görünümü (Ki67 X 100)



Şekil-13: H. pylori bulunmayan kronik gastrit tanılı olgunun mikroskopik görünümü (HE X 200)



Şekil-14: H. pylori bulunmayan kronik gastrit tanılı olguda Ki67 proliferatif aktivitesinin mikroskopik görünümü (Ki67 X 100)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik gastrit benzer veya birbiri ile karışabilen histolojik özellikler gösteren birçok etyolojik faktörle meydana gelebilen bir hastalıktır. Klinik semptomlar, endoskopik özellikler ve histolojik bulgular arasındaki korelasyon iyi değildir (1). Yapılan sınıflamaların çoğu yetersiz olup bütün özellikleri yansıtmamaktadır. Bu nedenle gastrik biyopsilerin histolojik yorumuna standart bir yaklaşım sağlamak önemlidir. Kronik gastritlerde Sydney sistemi bu problemlerin üstesinden gelinmesi amacıyla sunulmuştur (7, 8). Sydney sistemi, lezyonların tanımlanmasında daha esnek kurallar içermektedir. Ayrıca sistemde gastritlerin dağılımında topografik farklılıkların önemi de vurgulanmaktadır (8).

Korpusdan biyopsi alınması, gastritin paternini saptamak için gereklidir ve bu uygulama eşlik eden hastalıkların riskini saptamada önemlidir (39). Atrofi ve intestinal metaplazi insisura angularis bölgesinde en yüksek derecededir. Bu alan muhtemelen displazinin de en sık rastlandığı yerdir (19). Bu nedenle biyopsiler klinisyen tarafından patoloji laboratuvarına gönderilirken, patoloğun en iyi oryante olabileceği şekilde mümkünse ayrı kaplarda gönderilmesi; tanının daha doğru ve faydalı olmasını sağlayacaktır. Ayrıca klinik bilgiler ve endoskopi raporunun da patologa gönderilmesi sağlıklı sonuç alınması için gereklidir.

Kronik gastritleri sınıflamanın gerçek değeri inflamasyon ve atrofinin bazı paternleri arasındaki ilişki ve onların hastalıkla birlikteliğinde yatar. Histolojik değerleri bir şema içine derecelendirilerek sunmak, hastalığın gidişini tahmin etmede çok önemlidir. Klinikte tedavi için en önemli bilgi H. pilori yoğunluğundaki farklılıklar, eşlik eden hastalıkların tanımlanması açısından önemlidir (39).

Bu çalışmada H. pilori ile infekte ve infekte olmayan kronik gastrit tanısı almış olgularda tüm parametreler; uyarlanmış Sydney sistemi görsel skala yardımıyla değerlendirildi (8). H. pilori basilinin yoğunluğu, akut ve kronik

inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi mide endoskopik biyopsi örneklerinde derecelendirilerek incelendi.

Normal gastrik mukoza, yalnızca tek tek dağılmış birkaç mononükleer inflamatuvar hücre içerir (40 büyük büyütmeye 2–5 tane). Normal sağlıklı kişilerin mide mukozasında plazma hücreleri bulunmaz, bunların varlığı kronik inflamatuvar bir cevap açısından önemlidir. Kronik inflamatuvar hücrelerin yoğunluğunu derecelendirmek antibakteriyel tedavinin uzun süreli takibi açısından önemlidir (8).

Büyükbayram ve ark. (40) 450 dispepsi şikâyetiyle endoskopik biyopsi alınan olgularda, gastrik biyopsilerin Sydney sistemine göre histolojik değerlendirilmesini araştırmış, tüm olgularda kronik inflamasyon saptarken, antrum ve korpus mukozasında hafif derecede kronik inflamasyon daha fazla gözlemlenmiştir.

H. pilori pozitif kronik gastrit tanılı olguda Ohkusa ve ark. (41) tarafından yapılan çalışmada, inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi uyarlanmış Sydney sistemine göre değerlendirilmiş ve korpusta olguların %1'inde kronik inflamasyon saptanmazken; diğer olguların tümünde kronik inflamasyon izlenmiştir. Orta derecede kronik inflamasyon %58 olguda tespit edilmiştir.

Shafii ve ark. (42) 100 H. pilori pozitif ve 38 H. pilori negatif kronik gastritli olguda histopatolojik bulguları uyarlanmış Sydney sistemine göre karşılaştırmış; tüm olgularda kronik inflamasyon saptanmıştır. Olguların %75'inde (n=102) hafif derecede, %24'ünde (n=32) orta derecede ve %1'inde (n= 2) belirgin derecede kronik inflamasyon gözlenmiştir.

Çalışmamızda ise önceki üç çalışmaya benzer şekilde, tüm olgularda kronik inflamasyon saptandı. Ohkusa (40) ile benzer şekilde orta derecede inflamasyon hem antrum (%69,7) ve hem de korpus (%65,3) mukozasında daha çok tespit edildi. Kronik inflamasyon derecesi açısından antrum ve korpus arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Nötrofiller lamina propiada özellikle de epitelde ve foveolar lümende (pit apsesi oluşturarak) görülebilir. İntraepitelyal nötrofil yoğunluğu mukozal

hasarın genişliği ve H. pilori infeksiyonunun yoğunluğu ile koreledir (8). Nötrofiller H. pilori infeksiyon tedavisi ile birkaç günde kaybolurlar.

Büyükbayram ve ark. (40) olgularında antrum ve korpus mukozasında orta derecede akut inflamasyon daha fazla saptarken; akut inflamasyon antrumda daha sık tespit edilmiştir. Ohkusa ve ark. (41) çalışmalarında ise orta derecede nötrofil aktivitesini her iki lokalizasyonda daha fazla saptamışlardır. Shafii ve ark. (42) ise H. pilori pozitif olguların %56 (n=56) ve H. pilori negatif olguların %30,6 (n=11) akut enflamasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda ise tüm olguların %23'ünde (n=101) akut inflamasyon gözlenirken; hafif derecede inflamasyon antrum ve korpus mukozasında daha fazla tespit edildi. Bulgularımız diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, akut inflamasyon görülme oranı az ve derece olarak daha düşük saptandı. Bununda H. pilori pozitif olgu sayısının az olması, tüm çalışmadaki olguların %23,6'sını kapsamaması nedeniyle olduğu düşünüldü.

Gastrik mukozanın atrofişi glanduler dokunun kaybı olarak tanımlanır. Alt antral mukozada normalde her kesitin 3/4'ünü glandular kısım oluştururken, bu değer 2 veya daha aza inmesi atrofi olarak yorumlanır. Atrofi, ciddi mukozal hasarın sonucudur ve mukozanın incelmeye yol açar. İncelme ülser veya erozyonla mukozanın destrüksiyonu sonucu olabileceği gibi uzamış bir süreç sonucu da olabilir. Mukozal atrofiye genellikle intestinal metaplazi eşlik eder ve bu da gastrik kanser gelişme riskinin artışı ile yakından ilişkilidir (43). Bu yüzden atrofi değerlendirilmeli ve metaplastik değişikliklerden bağımsız olarak derecelendirilmelidir.

Büyükbayram ve ark. (40) olguların antrum ve korpus mukozasında %58'ine atrofinin eşlik ettiğini tespit etmiştir. Lokalizasyon açısından antrumda daha sık atrofi saptarken; antrumda hafif derecede atrofi daha fazla olarak tespit etmişlerdir. Shafii ve ark (42) olguların %18'inde (n=24) değişik derecelerde atrofi saptamıştır. Ohkusa ve ark (41) değerlendirdikleri olgularda antrumda %59'unda ve korpusta %33'ünde atrofi saptarken; her iki lokalizasyonda da hafif derecede atrofi yüksek oranda tespit edilmiştir.

Bu çalışmada ise Büyükbayram (40) ve Ohkusa'nın (41) yaptıkları çalışmalarına benzer şekilde, olgularda antrumda %45,8 (n=84) ve korpusta

%46'sında (n=69) en fazla hafif derecede atrofi saptanmıştır. Atrofi antrum lokalizasyonunda daha sık izlenmiştir. Çalışmamızda kronik gastritlerin %69'una atrofinin eşlik ettiği tespit edildi. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gelişmiş ülkelerde bu insidans daha düşük iken, gelişmekte olan ülkelerde hayatın erken dönemlerinde H. pilori infeksiyonu geçirildiğinden daha yüksektir (39). Belirgin derecede atrofinin düşük olarak saptanması, hafif dereceden belirgin dereceye progresyonun çok az olduğunu gösterir. Bulgularımız gelişmekte olan ülkelerdeki bulgularla uyumludur.

İntestinal metaplazi bütün kronik gastritlerde yaygındır ve hastalığın uzaması ile prevalansı artar. Metaplastik epitelyum morfolojik olarak goblet hücreleri, absorptif hücreler, kolon benzeri veya onların enzim ve musin içeriğine sahip hücrelerin görülmesi ile tanınabilir. Tip I, Tip II ve Tip III intestinal metaplazi olarak üç forma ayrılır ve küçük kurvaturda daha çok görülür (37). İntestinal metaplazi daha çok maligniteye öncülük eden bir durum olarak kabul edilir. Tip II ve Tip III intestinal metaplazide bu risk daha yüksektir (8, 37). İntestinal metaplazi dikkatlice değerlendirilmeli ve derecelendirilmelidir.

Büyükbayram ve ark. (40) olguların %17'sinde farklı derecelerde intestinal metaplazi saptamıştır. Gastritlerde antrum ve korpus mukozasında intestinal metaplazinin derecelerinin dağılımı açısından anlamlı fark saptamayıp, antrumda hafif derecede metaplazi fazla bulunmuştur. İntestinal metaplaziyi en fazla antrum mukozasında tespit etmişlerdir. Ohkusa ve ark. (41) çalışmalarında antrumda %40 oranında intestinal metaplazi saptarken bu oran korpusta %4'dür. İntestinal metaplazili tüm olgular değerlendirildiğinde hafif derecede intestinal metaplazi daha fazla tespit edilmiştir. Shafii ve ark. (42) olguların %10'unda (n=14) intestinal metaplazi izlemiş; lokalizasyon olarak korpus mukozasında daha sık olarak intestinal metaplazi saptanmıştır.

Çalışmamızda ise, tüm olguların %30'unda intestinal metaplazi mevcut olup, bunların % 65'i antrum lokalizasyonunda izlendi. Önceki anlatılan üç çalışma ile karşılaştırıldığında bu çalışmada da benzer şekilde olguların

çoğunda intestinal metaplazi hafif derecede ve antrum lokalizasyonunda daha fazla idi.

H. pilori; peptik ülser, gastrit, gastrik adenokarsinoma, gastrik mukoza bağlı lenfomaya (MALTOMA) neden olan ve bazı gastrik dışı hastalıkların patogeneğinde rol oynayan önemli Gram negatif bakteridir. Çoğu hastada H. pilori infeksiyonu gastrik antrumda sınırlı iken bazı hastalarda geniş yayılım gelişmekte ve midenin hem korpusunda hem de antrumda görülebilmektedir (44).

Büyükbayram ve ark. (40) çalışmalarında olguların %84'ünde H. pilori saptarken; %60'ının antrum ve korpusda kolonize olduğu tespit etmiştir. Sadece antrumda %4 ve sadece korpusda %1 oranında görüldü. Çalışmamızda ise %23 (n=101) olguda H. pilori pozitif kronik gastrit saptandı ve H. pilori pozitif olgularda kolonizasyon yeri %63 oranında antrumdu.

Çalışmamızda antrum lokalizasyonunda daha çok H. pilori saptamamız diğer çalışmalar ile (40, 42) benzerlik göstermekte ancak H. pilori pozitif kronik gastritli olguların sayıca düşük olarak saptama nedenimiz sadece korpus veya sadece antrumdan biyopsi alınması olabilir. Bu durumda tek lokalizasyondan örnekleme H. pilori değerlendirilmesinde yanılgılar oluşturabileceğini göstermektedir. Bu nedenle midenin antrum ve korpusundan anterior ve posterior duvarı içerecek en az beş biyopsinin alınması, H. pilorinin araştırılmasında hata oranını azaltacaktır (9, 39).

Sonuç olarak, gelişmiş ülkelere göre H. pilori oranı hafif derecede yüksek saptanırken, intestinal metaplazi ve glanduler atrofi antrum lokalizasyonunda daha sık gözlemlendi. Kronik gastritis tanısı alan tüm olgularımızda kronik inflamasyon mevcut iken, olguların %23'ünde nötrofil aktivesi izlendi. Sydney sınıflandırmasına göre optimal değerlendirmeyi yapabilmek için her olguda en az beş biyopsi alınmalı ve biyopsi alındığı yer ayırt edilebilecek şekilde patoloğa gönderilmelidir. Patoloji raporunda H. pilori varlığı veya yokluğu, kronik inflamasyon, akut inflamasyon, glandular atrofi ve intestinal metaplazi bütün gastrit vakalarında belirtilmelidir. Mevcut olduklarında bütün bu değişkenler hafif, orta veya belirgin şekilde

derecelendirilmelidir. Atrofi ve intestinal metaplazi ile kronik gastritin paterni (antral, korporal ve pangastrit) belirtilmelidir.

Yaş Gruplarına Göre Kronik Gastrit Mukozal Histolojik Bulguların Karşılaştırılması

H. pilorinin tanımlanmasından önce gastritisin başlıca nedeni; yaşlanma sonucu gastrik mukozada gastrik asit sekresyonunun azalmasına neden olan atrofik değişikliklerdi (45). H. pilorinin keşfiyle yaşlanma önemini yitirmiş ve çalışmalar H. pilori infeksiyonlarının uzun dönem etkisi ile atrofik gastrit gelişimindeki rolüne odaklandı. Son çalışmalarda gastrit mukozada atrofi gelişiminde H. pilori infeksiyonunun yaşa göre daha önemli faktör olduğu bulunmuştur (46).

Zhang ve ark. (47) yaptıkları çalışmada kronik gastritli olgularda değişik biyopsi alanlarında ve farklı yaş gruplarında H. pilori infeksiyonu ve gastrik mukozal histolojik değişiklikleri karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda H. pilori infeksiyonu ve akut inflamasyonun varlığı 51–60 yaşlarda, 31 yaş altına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Glandular atrofi ve intestinal metaplazi total oranı ise 70 yaş üstünde da 31 yaş altına göre anlamlı yüksek olarak tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda önceki çalışmaya benzer olarak 31–60 yaş aralığında H. pilori infeksiyonu anlamlı yüksek izlenirken; farklı olarak akut inflamasyon 31 yaş altında yüksek saptadık. Sonuçlarımızda kronik gastrit tanılı 31 yaş altı grubunda H. pilori kolonizasyonu antrumda ve korpusta benzer dağılım göstermekteydi. Bu sonuç ise genç hastalarda H. pilori infeksiyon dağılımının pangastrit olduğunu göstermekteydi. Diğer yaş gruplarında H. pilori kolonizasyonu antrumda daha yüksekti.

Kimura ve ark. (48) antral atrofik gastritin ve intestinal metaplazinin sıklıkla H. pilori infeksiyonuna bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Zhang ve ark. (47) bu çalışmaya kısmen uyumlu olarak, hem glandular atrofiyi hem de intestinal metaplaziyi H. pilori kolonizasyon dansitesi veya değişik yaş

gruplarına bakmaksızın antrum, korpusa göre angulusda daha çok saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise, Zhang ve ark. (47) benzer şekilde glandular atrofi ve intestinal metaplazi 61 yaş üstü grubunda daha fazla izlenirken; glandular atrofi antrumda fazla saptandı. Sonuç olarak H pilori kolonizasyonu antrumda 31–60 yaş grubunda daha fazla saptanırken; 31 yaş altı grubunda H. pilori kolonizasyonu antrum ve korpusda benzerdi. Antrumda 61 yaş üstü grubunda glandular atrofi ve intestinal metaplazi gelişirken H. pilori varlığı aşamalı olarak azalmaktaydı. Bu bulgumuz ise, H. pilori infeksiyonu bulunan veya bulunmayan kronik gastritli olgularda yaşla birlikte atrofi ve intestinal metaplazi oranının artmasıdır.

Histopatolojik Bulgular ve H. pilori Yoğunluğu Arasındaki İlişki

1983 yılında Warren ve Marshall tarafından H. pilorinin ilk tanımlanmasıyla (11) bu basilin gastritis, peptik ülser, displastik lezyonlar, gastrik adenokarsinoma, gastrik lenfomalar ve ülser dışı dispepsinin etyolojisinde rol aldığı vurgulanılmıştır (49).

Düşük sosyoekonomik düzey infeksiyonun kazanılmasında major risk faktörü olup, sosyoekonomik düzey düştükçe H. pilori prevalansı artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde orta yaşta %20–50 iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %80'dir (50).

H. pilori infeksiyonuna bağlı gastrik mukozadaki histopatolojik bulgular; mononükleer infiltrat, epitelde polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu (aktivite), lenfoid follikül varlığı, intestinal metaplazi ve rejeneratif hücre atipisidir (51).

Kenji ve ark. (52) H. pilori infeksiyonu ile atrofi, intestinal metaplazi ve gastritin derecesi arasındaki ilişkiyi araştırmış ve H. pilori infeksiyonu ile gastrit derecesi arasında direkt ilişkisi saptamış, H. pilori infeksiyonu sonucunda atrofi ve intestinal metaplazinin daha fazla geliştiğini tespit etmişlerdir. Sipponen ve ark. (53) H. pilori kolonizasyon ve inflamasyon dereceleri arasında pozitif korelasyon izlemişlerdir. Bundan başka Asaka ve ark. (54) H. pilori ile atrofik gastrit ve intestinal metaplazi ilişkisini

araştırmışlar ve H. pilori enfekte grupta %82,9 atrofik gastrit saptarken, H. pilori enfekte olmayanlarda bu oranı %9,8 olarak tespit etmişlerdir.

Sasa ve ark. (55) gastrik aktivite derecesi ve H. pilori kolonizasyon derecesi arasında pozitif korelasyon saptarken; H. pilori kolonizasyon derecesi ve atrofi ile intestinal metaplazi sıklığı arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Bu çalışmaya benzer şekilde Nai ve ark. (56) H. pilori enfekte olguların %20,5'inde intestinal metaplazi saptamışlar ve basil konsantrasyonuyla anlamlı farklılık bulmamışlardır.

Çalışmamızda ise, yoğun derecede H. pilori varlığı, orta derecede akut inflamasyon arasında istatistiksel anlamlı ve pozitif korelasyon tanımlanmıştır. Bu sonuçlar Sasa ve ark. (55) çalışma sonuçlarına benzerdi.

Sonuçlarımızda; atrofi derecesi ve intestinal metaplazi ile H. pilori yoğunluğu arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Ancak Kenji ve ark. (52) ile Asaka ve ark. (54) yaptığı çalışmaya benzer şekilde yoğun derecede H. pilori enfekte olgularda atrofi daha fazla izlendi. Buna karşın Sasa ve ark. (55) ile Nai ve ark. (56) araştırmalarına uyumlu olarak H. pilori enfekte olmayan olgularda daha yüksek oranda intestinal metaplazi saptandı. Bunun nedeni olarak H. pilorinin intestinal metaplaziye sebep olurken, intestinal metaplazili alanda kolonize olmayışı olarak düşünüldü. Bununla birlikte, intestinal metaplazili alanlarda H. pilori kolonizasyonu saptanmazken; aynı biyopsilerin intestinal metaplazi içermeyen kısımlarında H. pilori kolonizasyonu gözlemlenebilir.

Bu bilgiler sonucunda çalışmamızda, H. pilori, gastritlerde atrofinin gelişiminde rol almakta olduğu ve akut inflamasyonla anlamlı ilişkisi bulunduğu görülmüştür. Gastrik biyopsilerde H. pilori varlığının tanımlanması tedavi planlanması için önemlidir. Belki H. pilori yoğunluğunun da belirtilmesi anlamlı olabilir. Gastrik aktivitenin ayrıca verilmesi, belirgin derecede olanların DNA hasarının artması ve bununda gastrik kanser gelişimi için yüksek risk oluşturması nedeniyle gereklidir.

İntestinal Metaplazilerde Tip Tayini

Epidemiyolojik ve patolojik çalışmaların sonucunda; intestinal tip (Lauren'e göre) mide karsinogenezindeki olay dizisinin, kronik gastritis, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve karsinoma şeklinde olduğu kabul edilmektedir (57). Prekanseroz lezyonlardan olan intestinal metaplazi Filibe sınıflandırmasına göre Tip I, Tip II ve Tip III olmak üzere üç tipi bulunmaktadır (37).

Craanen ve ark. (58) kronik gastritli olgularda yaptıkları bir çalışmada tüm olguların %25'inde, Erdem ve ark. (59) ise %21'inde intestinal metaplazi saptamışlardır. Bu çalışmada ise, bu oran % 30,2'dir.

Craanen ve ark. (58) intestinal metaplazi saptanan olguların %5'inde tip I, %79'unda tip II ve %16'sında tip III intestinal metaplazi gözlemişlerdir. Shah ve ark. (60) ise intestinal metaplazili olguların %32'inde Tip I, %50'sinde tip II ve %18'inde tip III intestinal metaplazi saptamışlardır. Erdem ve ark. (59) yaptıkları çalışmada bu oranlar; komplet intestinal metaplazi (Tip I) %56, inkomplet intestinal metaplazi (Tip II + Tip III) %22, mikst intestinal metaplazi (komplet ve inkomplet intestinal metaplazi histolojisinin birlikte olması) %8'dir. Bu çalışmalarda farklı değerler saptanmıştır. Bunun nedenin ise, intestinal metaplazi kriterlerinin farklı olması ve Shah ve ark. (60) sadece en şiddetli intestinal metaplazili olguları çalışmaya alması olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmada, intestinal metaplazili biyopsi materyalinin %19,7'sinde tip I, %62,2'sinde tip II ve %18,1'inde tip III intestinal metaplazi saptanmıştır. Bu oranlar az miktarda farklı olmak üzere Shah ve ark. (60) ile Craanen ve ark.'nın (58) bulguları ile paralellik göstermektedir.

Histopatolojik çalışmalarda tip II veya tip III inkomplet intestinal metaplazinin %80 oranında intestinal tip gastrik kanserlere eşlik ettiği gösterilmiştir. Tip II veya tip III inkomplet intestinal metaplazili hastalarda gastrik kanser gelişme riski 20 kat yüksektir (61). Ribeiro ve ark. yaptığı bir çalışmada ise üç yıl içinde tip I intestinal hastaların hiçbirinde yüksek

derecede displazi gelişmezken; tip III intestinal metaplazili hastaların %15'inde bir yıl içinde yüksek derecede displazi geliştiği gösterilmiştir (62).

Sonuç olarak; olgularımızdaki intestinal metaplazi oranı endemik bölgelere göre düşük olmakla birlikte, batı popülasyonuna göre hafif derecede yüksektir. Ribeiro ve ark. (62) çalışmalarında bulunduğu sonuçlar doğrultusunda midede prekanseröz lezyonlardan biri olan intestinal metaplazili olguların izlenmesi gerektiği görüşünü desteklemektedir. Biyopsi raporunda intestinal metaplazi varlığı, derecesi ve tipinin yer alması gereklidir.

H. Piloni Yoğunluğu ve Ki67 Proliferatif Aktivite İlişkisi

Bakteriyel infeksiyonlar genel olarak kanserin major nedenlerinden değildir. Fakat son 15 yılda yapılan çalışmalarda bakterilerin kronik inflamasyona rol açmaları ve metabolitlerinin olası karsinojenik etkileri ile kansere neden olabileceği anlaşılmıştır (63). H. pilori'nin gastrik karsinom için birinci derecede kanserojen olduğu deklare edilmesine rağmen, şu ana kadar H. pilorinin geri dönüşümsüz DNA hasarı yaptığı gösterilememiş ve deneysel modellerde H. pilori'ye bağlı gastrik karsinoma saptanamamıştır. Halen tartışmalı olan konulardan biri H. pilori prevalansının yüksek olmasına rağmen gastrik karsinoma prevalansının bu oranda yüksek olmaması (18), diğeri ise H. pilori duodenal ülserin en önemli nedeni olduğu halde duodenal ülserde gastrik karsinom insidensinin düşük olmasıdır (13). Bu da gastrik karsinogenezde "H. pilori tek başına bir etken değil, birçok faktörden bir tanesidir" düşüncesini gündeme getirmektedir.

H. pilori infeksiyonu sırasında, lamina propriadaki gastrik foveolar epitelyum ve glandlar direkt bakteriyel toksisite ve inflamasyon etkisiyle hasarlanmaktadır. Gastrik mukozada rejenerasyon ve normale dönüş veya intestinal metaplazi ve glandüler atrofiye neden olan adaptif reperatif gelişme oluşur (63).

Bu çalışmada, hücre proliferasyonu ile çok yakından ilişkisi olan Ki67 protein ekspresyonu değerlendirilmiştir. Hücre döngüsünün her aktif fazında bulunan bir protein olması Ki67'nin mükemmel bir proliferasyon belirteci

olarak kullanılmasını sağlamıştır (64). Artmış hücre proliferasyonu, artmış DNA hasarı ve mutagenез arasında önemli bir anahtar rol oynar. Erişkin çalışmalarında Ki67 proliferasyon belirteci olarak birçok defa kullanılmış ve sonuçlar proliferasyonun iyi bir göstergesi olduğu lehinde sonuçlanmıştır (65).

Petersson ve ark. (66) yaşları 35 ile 85 arasında, kronik gastrit tanısı konulan olgularda gastrik biyopsi örneklerinde Ki67, p53 ve p21 ekspresyonunu araştırmışlardır. Olguların %50'sinde H. pilori pozitif bulunmuş. Hem antrum hem de korpusta H. pylori pozitif olgularda H. pilori ile enfekte olmayanlara göre 2 kat artmış oranda Ki67 ekspresyonu saptamışlardır. Vorobjova ve ark. (51) ile Bechi ve ark. (67) da yaptıkları çalışmada uyumlu sonuçlar bulmuşlar; H. pilori olmayanlar ile yoğun derecede H. pilori kolonizasyonu olanlar Ki67 ortalama değeri açısından karşılaştırıldığında; H. pilori kolonizasyonu olanlarda anlamlı yüksek değer saptanmıştır.

Çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde korpus va antrum lokalizasyonunda foveolar ve glandüler epitelde H. pilori yoğunluğuyla korele şekilde Ki67 proliferatif indeksi anlamlı olarak artmış bulundu. H. pilori pozitif olgularda Ki67 antijeni pozitif hücreler, gastrik foveolar epitelyumun üst kısmında izlendi. Bu hücreler, hücre siklusundaki Go fazındaki hücreleri içerir (68). Bu bulgular H. pilori infeksiyonlarında yanıt olarak hücre siklusundaki Go faz hücrelerinin mukus sekrete eden foveolar kolumnar epitele dönüştüğünü düşündürmektedir. Panella ve ark. (33) çalışmalarında PCNA tekniğini kullanarak H. plori infeksiyonunda epitelyal proliferasyon artışını yalnız gastritlerde ve prekanseröz durum olan inkomplet intestinal metaplazide dokumante etmişlerdir. Bizim bulgularımıza benzer şekilde genişleyen proliferatif alanı foveolar üst 1/3'ünde saptamışlardır. Çoğalan hücrelerin mutajenik faktörlere daha sensitif olduğu bilinmektedir (69).

Çalışmamızda H. pilori yoğunluğu hafif, orta ve yoğun olan olgulardaki antrumda ortalama Ki67 proliferatif indeks değeri, korpusda saptanan değere göre daha yüksek izlendi. Antrum lokalizasyonunda tespit edilen yüksek Ki67 proliferasyon indeksi daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak bulundu

(70, 71). Cabral ve ark. (72) 130 olguda yaptıkları H. pilori gastritlerde gastrik epitelyal hücre proliferasyonu ve gastrik mukozanın değişik anatomik alanlarında cagA durumu ve histolojik parametreleri karşılaştırdıkları çalışmada, benzer sonuç elde edilmiş olup; H. pilori infeksiyonu veya cagA durumuna bakmaksızın hücre proliferasyonu antrumda korpusa göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Her iki alandaki çevresel, fizyolojik ve normal paterndeki hücre proliferasyonuna etkili intrinsik farklılıkların buna neden olduğu düşünülmektedir. Antrumun daha aktif mukozaya sahip olduğu gözlenmektedir (70).

Erişkinlerde H. pilori'nin gastrik epitelyal proliferasyonu arttırdığı ve eradikasyon tedavisi sonrası proliferasyonun azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir (36, 73, 77–79). Fakat bu çalışmaların çoğu kısa sürelidir. Bu nedenle uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir. İzleme dayalı yapılan üç yıllık bir çalışmada antrum ve korpusdan alınan biyopsiler eradikasyon öncesi ve sonrası proliferasyon açısından karşılaştırıldığında, korpustaki proliferatif indeks eradikasyon sonrası normale gerilediği halde antrumda 33. ayda dahi kontrol grubuna göre yüksek kalmıştır (32). Bunu açıklayabilmek için otoimmün mekanizmalar, mutant hücrelerin o bölgeye toplandığı düşünceleri gibi savlara rağmen yeni çalışmalar ile proliferatif indeksin gözden geçirilmesi önerilmiştir.

Hiperproliferasyonun maligniteye gelişimine en önemli katkılarından biri; artan proliferasyon ile DNA onarım süresinin kısalmasıdır. Çok basamaklı karsinogenezde bu olay önemli rol oynayabilmektedir (74). Prekanseroz lezyonların gelişiminde H. pilorinin rol oynadığına yönelik önemli kanıtlar vardır (75, 76). H. pilori eradikasyonu ile hiperproliferatif durum ve H. piloriye bağlı patolojik değişiklikler geri dönüşlüdür (77, 78). Malignitelerde de hiperproliferatif durum vardır; fakat bu geri dönüşlü değildir. H. pilori infeksiyonu seyrinde geri dönüşün kaybolduğu nokta nedir? Bu amaçla H. pilori eradikasyonunun atrofik gastrit ve intestinal metaplazideki etkilerini değerlendiren (79) bir çalışmada, proliferasyon kronik gastritte normale döndüğü halde intestinal metaplazide normale dönüş görülmemiştir. Bir başka çalışmada da bir yıllık izlem sonucu H. pilori eradikasyonu yapılan ve

yapılmayan grup karşılaştırıldığında intestinal metaplazi aktivitesinin ve atrofinin eradikasyon yapılan grupta eradikasyon yapılmayan gruba göre azaldığı, fakat normale dönmediği gösterilmiştir (80). Buradan ortaya çıkan, proliferasyon kontrolünün kronik gastritten gastrik karsinogenezin ara basamağı olan intestinal metaplaziye gidişte bilinmeyen bir basamakta kaybolduğudur. İntestinal metaplazi gastrik kansere gidişte başlangıç fazının gerçek anlamda fenotipik ortaya çıkışı olabilir (10).

Sonuç olarak; bulgularımız H. piloriye bağlı kronik gastritlerde epitelyal ve DNA hasarı nedeniyle proliferasyonun arttığı kavramını desteklemektedir. Kanserdeki temel patolojinin kontrolsüz proliferasyon olduğu ve H. pilori ilişkili karsinogenezde artmış proliferasyonun ilişkisi bilinmektedir. Bu nedenle H. pilori eradikasyonunun gastrik karsinogenezin önlenmesinde rolü olabileceği yönündeki görüşlere katılmaktayız. Dünya nüfusunun yarısının H. pilori ile enfkte olduğu düşünülürse, H. pilorinin tek başına karsinogenezde rol oynamayacağı da açıktır. Eradikasyonun karsinogenezi önleyebileceği sonucunu vermek için geniş ve kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Özetlersek çalışmamızda;

- Kronik gastritis tanısı alan tüm olgularda kronik inflamasyon mevcut iken; olguların %23'ünde nötrofil aktivitesi izlendi. 31 yaş altı grubunda akut inflamasyonu diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Ayrıca H. pilorinin eşlik ettiği gastritlerde akut inflamasyonla bakteri yoğunluğu arasında anlamlı ilişki bulundu.
- Glandular atrofi antrum lokalizasyonunda daha fazla mevcut olup; H. pilorinin gastritlerde atrofi gelişiminde rol aldığı, 61 yaş üstü grubunda atrofi görülme sıklığı H. pilori infeksiyonundan bağımsız diğer yaş gruplarına göre yüksek olarak saptandı.
- İntestinal metaplazi antrumda daha sık olup; bölgemizdeki görülme oranı gelişmekte olan ülkelere göre daha düşük olmakla birlikte, batı

populasyonuna göre hafif derecede yüksektir. Tip II intestinal metaplazi (%62,2) literatüre uygun olarak en sık görülen tipdi.

- Bölgemizde H. pilori oranı gelişmiş ülkelere göre hafif derecede yüksek iken; H. pilori kolonizasyonu antrum lokalizasyonunda 31–60 yaş grubunda daha fazla izlendi. Buna karşın, 31 yaş altı grubunda antrum ve korpus lokalizasyonunda benzer H. pylori kolonizasyonu olduğu ve bununda bu yaş grubunda H. pilori infeksiyon dağılımının pangastrit şeklinde olduğu izlendi.

- Yoğun derecede H. pilori ile infekte olgularda H. pilori bulunmayan olgulara göre Ki67 proliferasyon indeksi anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Antrumdaki ortalama proliferasyon indeksi değeri, korpusta saptanan değerlere göre daha yüksekti. Bu da antrumda daha aktif mukoza varlığını desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Sticland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dis* 1973;18:426–40.
2. Rosai J MD. Stomach. In: J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th edition. China: Mosby; 2004. 650–53.
3. Kekki M, Siurala M, Varis K et al. Classification principles and genetics of chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1-28
4. Fenoglio – Preiser CM, Lantz PE, Listrom MB, Davis M, Rilke FO. Gastrointestinal pathology atlas and text. New York: Lippincott-Raven Pres; 1999. p185.
5. Wyatt JI, Dixon MF. Chronic gastritis: a pathogenetic approach. *J Pathol* 1988;154:944–51.
6. Owen DA: The Stomach. In: Sternberg S. Diagnostic Surgical Pathology New York: Lippincott Williams-Wilkins Press;1999. p1331.
7. Misiewicz JJ, Tytgat GNJ, Goodwin CS, et al. The Sydney System: a new classification of gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:209-12
8. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, et al. Classification and grading of gastritis The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161–81.
9. Price AB. The Sydney System: Histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:209–22.
10. M. Asaka. H. pylori infection and gastric cancer. *Internal Medicine* January 2002;41:1-6.
11. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Letter to editor. *Lancet* 1983;1273–75.
12. Blaser MJ. Hypotesis on the pathogenesis and natural history of Helicobacter pylori-induced inflammation. *Gastroenterology* 1992;102: 720–27.
13. NIH Consensus Conference Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease 1994;14:7–9.
14. Sandıkçı M, Köksal F. Helikobakter İnfeksiyonları. Ed Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon hastalıkları. İstanbul: Nobel Kitapevi; 1996. 1005–9.
15. Dunn BE, Cohen E, Blaser MJ. Helicobacter pylori. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:720–41.
16. Crabtree JE, Wyatt JI, Sobolo GM, Miller G. Systemic and mucosal humoral responses to Helicobacter pylori in gastric cancer. *Gut* 1993; 1339–43.
17. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. Helicobacter pylori infection in intestinal and diffuse- type gastric adenocarcinomas. *J Watt Cancer Inst* 1991; May 1;831:640–3.
18. IARC Schitosomes, liver flukes and Helicobacter pylori in IARC. Menographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Genova 1994; WHO publication No:61.

19. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554–60.
20. Lipkin M: Biomarkers of increased susceptibility to gastrointestinal cancer. New application to studies of cancer prevention in human subjects. *Cancer Res* 1998;40:1627–31.
21. Demiray M, Manavoğlu O. Helicobacter pylori ve Gastrik karsinogenez. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;29:29–33.
22. Jones LN, Shannon PT, Cutz E, Yeger H, Sherman PM. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early life in the natural history of Helicobacter pylori infection. *Am J Pathol* 1997;151:1695–03.
23. Kane AB. Redefining cell death. *Am J Pathol* 1995;146:1–2.
24. Hockenbery. Defining apoptosis. *Am J Pathol* 1995;146:3–4.
25. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis and necrosis: An overview of cell death. *Am J Pathol* 1995;146:5–15.
26. Ker JFR, Winterfold CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer* 1994;73:2013–26.
27. Carson DA, Ribeiro JM. Apoptosis and disease. *Lancet* 1993;341:1251–4.
28. Sachs L, Lotem J. Control of programmed cell death in normal and leukemic cells. New implications for therapy. *Blood* 1993; 82:15–21.
29. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995;267:1456–62.
30. Moss SF, Calam J, Agarwall B, Wang S, Holt PR. Induction of gastric epithelial apoptosis by Helicobacter pylori. *Gut* 1996;38:498–501.
31. Mannick EE, Bravo LE, Zarama G, et al. Inducible nitric oxide synthase, nitro tyronine and apoptosis in Helicobacter pylori gastritis; effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res* 1996;56:3238–43.
32. El – Zimaity HM, Graham DY, Genta RM, Lechage J. Sustained increase in gastric antral epithelial cell proliferation despite cure of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:930–5.
33. Panella C, Ierardi E, Polimeno L, Balzano T, et al. Proliferative activity of gastric epithelium in progressive stages of Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci* 1996;41:132–8.
34. Guarner J, Herrera–Goepfert R, Mohar A, Sanchez L, et al. Interobserver variability in application of the revised Sydney classification for gastritis. *Human Pathol* 1999;30:431–4.
35. Miehke S, Kirsch C, Dragosics B, Gschwantler M, Oberhuber G, Antos, et al. Helicobacter pylori and gastric cancer: current status of the Austrain Czech German gastric cancer prevention trial (PRISMA study). *World J Gastroenterol* 2001;7:243–47.
36. Fichman S, Niv Y. Histologic changes in the gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1183–8.
37. Jass JR, Filibe MI. The musin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J* 1981;1316:931–9.

38. Ohkura Y, Funlhata T, Kawamata H, Tabuchi M, Terano A, Sakai T, Fujimori T. Evaluation of cell proliferation and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis using an image analysis processor. *Gastric Cancer* 2003; 49–54.
39. Zaitoun AM. Histological study of chronic gastritis from the United Arab Emirates using the Sydney system of classification. *J Clin Pathol* 1994; 47:810–5.
40. Büyükbayram H, Uzunlar AK, Yılmaz F, Yıldız M, Dursun M, Arslan A. Gastrik biopsilerin Sydney sistemine göre histolojik değerlendirmesi. *Türk Patoloji Dergisi* 2000;16: 16–20.
41. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y, Yokojama T, Watanabe M. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001;134:380–6.
42. Shafii M, Nikzad SE, Kasiri H, Naghipour M. Histopathological evaluation of chronic gastritis with and without *Helicobacter pylori* colonization: a study from Iran. *Malaysian J Pathol* 2008; 30: 27–30.
43. Hala MT, El-Zimaity. Gastric atrophy, diagnosis and staging. *World J Gastroenterol* 2006, September 28;12:5757–62.
44. Moss SF, Sood S. *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16: 445–51.
45. Kimura K. Chronological transition of the fundic-pylori border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology* 1972;63:584–92.
46. Katelaris PH, Seow F, Lin BP, Napolid J, Ngu MC, Jones DB. Effect of age, *Helicobacter pylori* infection and gastritis with atrophy on serum gastrin and gastric acid secretion in healthy men. *Gut* 1993;34:1032–37.
47. Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Marsukura N. Comparison of *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal histological features of gastric ulcer patients with chronic gastritis patients. *World J Gastroenterol* 2005;11:976–81.
48. Kimura K, Sipponen P, Unge P, Ekstron P, Satoh K, Hellblom M, et al. Comparison of gastric histology among Swedish and Japanese patients with peptic ulcer and *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:491–7.
49. Usta Y, Özen H. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar Dergisi* 2007;50:136–45.
50. Brown LM. *Helicobacter pylori* epidemioloji and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22:283–97.
51. Vorobjova T, Hürlimann S, Zimmermann A, Uibo R, Halter F. *Helicobacter pylori* gastritis: glandular proliferation and homeostasis differ between gastric antrum and corpus. *Acta Medica Lituanica* 2005; 12:18–27.
52. Kenji O, Mitsuo O, Hiroshi M, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1105-12.

53. Sipponen P, Stolte M. Clinical impact of routine biopsies of the gastric antrum and body. *Endoscopy* 1997;29:671–8.
54. Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001; 6:294–9.
55. Sasa G, Milosav S, Vuka K, The relationship between the density of *Helicobacter pylori* colonisation and the degree of gastritis severity. *Gastroenterolhepatol* 2002;21:3–4.
56. Nai GA, Parızı ACG, Barbosa RL. Association between *Helicobacter pylori* concentration and the combining frequency of histopathological findings in gastric biopsies speciems. *Arq Gastroenterol* 2007;44:240–3.
57. Kyrilagkitsis I, Karamanolis DG. Premalignant lesions and conditions for gastric adenocarcinoma: Diagnosis, management and survillance guidelines. *Hepatogastroenterology* 2003;50:592–600.
58. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Ferwerda J, Tytgat GN. Subtypes of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*. *Gut* 1992;33:597–600.
59. Erdem L, Akbayer N, Sakız D, alkım C, Sökmen AM, Karaca Ç. Dispepesili hastalarda midenin prekanseröz lezyonları ile karşılaşma riski. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005;4:78–82.
60. Shah KA, Deacon AJ, Dunscombe P, Price AB. İntestinal metaplasia subtyping: evaluation of Gomori’s aldehyde fuchsin for routine diagnostic use. *Histopatology* 1997;31:277–83.
61. Fuchs C, Mayer R. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 32–41.
62. Ribeiro MD, Lopes C, Pereira AC, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 2004;57:177–82.
63. Parsonnet J. Bacterial infection as a cause of cancer. *Environ Health Perspect* 1995;103: 263–8.
64. Jang JT, Kim JR. Proliferation and apoptosis in gastric antral epithelial cells of patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2000; 35:265–71.
65. Ohyama S, Yonemura Y, Miyazaki I. Proliferative activity and malignancy in human gastric cancers. Significance of the proliferation rate and its clinical application. *Cancer* 1992;69:314–21.
66. Peterson F, Borch K, Franzen L. Gastric epithelial proliferation and p53 and p21 expression in a general population sample. *Digestive Disease and Scienes* July 2002;47:1558 -66.
67. Bechi P, Balzi M, Becciolini A, Maugerri A, Raggi CC, Amorosi A, Dei R. *Helicobacter pylori* and cell proliferation of the gastric mucosa, possible implications for gastric carcinogenesis. *AJ Gastroenterol* 1996;91:271–6.
68. Macdonald WC, Trier JS, Everett NB. Cell proliferation and migration in stomach, duodenum and rectum of man. *Gastroenterology* 1964;46: 405–17.
69. Ames BN, Gold LS. Too many rodent carcinogens: mitogenesis increases mutagenesis. *Science* 1990;249:970–1.
70. Kitsanta P, Triantafyllou K, Chatziargyriou M, Barbatzas C, Ladas SD. Gastric mucosa epithelial cell kinetics are differentiated by anatomic site and *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2005;50:1087–91.

71. Xia HHX, Zhang GS, Talley NJ, Wong BCY, et al. Topographic association of gastric epithelial expression of Ki-67, Bax and Bcl-2 with antralization in the gastric incisura, body and fundus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3023–31.
72. Cabral M, Oliveira C, Mendes C, Guerra J, Queiroz D, Rocha G, Nogueira A. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2007;42:545–54.
73. Jang JT, Lee IJ, Jung RK, Kim HD, Bae HS. Decreased gastric proliferation of foveolar epithelial cells after the eradication of *Helicobacter pylori*. *JKMS* 1997;12:421–6.
74. Honig A, Witte F, Minecka J, Binder C, Schauer A, et al. *Helicobacter pylori* induced hyperproliferation: relevance for gastric cancer development in connection with mutagenic factors. *Anticancer Res* 2000; 20:1641–8.
75. Siurala M, Sipponen P, Keki M. Chronic gastritis: dynamic and clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:69–76.
76. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Long term sequel of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345:1525–8.
77. Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AMT, et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy. *Gut* 1995;36:346–50.
78. Cahil RJ, Xia H, Kilgallen C, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* infection on gastric epithelial cell proliferation. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1627–31.
79. Ierardi E, Francavilla A, Balzano T, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric epithelial proliferation, relationship with ras oncogene p21 expression. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:214–9.
80. Sung JJ, Lin Sr, Ching JY, Zhou LY, To KF, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *Helicobacter pylori* infection: A prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000;6:7–14.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında yardımcı olan sayın hocam ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ömer Yerci'ye, eğitim dönemim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, desteğini esirgemeyen tüm değerli hocalarım Prof. Dr. Oktan Erol, Prof. Dr. Şahsine Tolunay, Prof. Dr. Sema Özuysal, Doç. Dr. Ülviye Yalçınkaya, Yrd. Doç. Dr. Hülya Öztürk Nazlıoğlu ve Yrd. Doç. Dr. Şaduman Adım'a ile yetişmemizde büyük emekleri olan değerli uzmanlarım Uzm. Dr. Özlem Saraydarođlu, Uzm. Dr. Sibel Aker, Uzm. Dr. Berna Aytaç, Uzm. Dr. Elif Ülker Akyıldız'a, sevgi ve sabırla birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve Patoloji Anabilim dalı tüm çalışanlarına içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde maddi ve manevi destekleriyle bugünlere gelmemde büyük pay sahibi aileme en içten minnet ve şükranlarımı sunarım.

Her an tüm desteğiyle yanımda olan, mutluluklarımı ve sıkıntılarımı paylaşan sevgili eşime ve biricik kızıma teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Eskişehir’de doğdum. İlköğretimimi Afyon Şeker İlköğretim Okul’unda, ortaokulu Afyon Kocatepe Anadolu Lisesinde ve lise öğrenimimi Eskişehir Anadolu Lisesi’nde 1994 yılında tamamladım. 1994 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde öğrenimime devam ettim. 2001 yılında mezun oldum.

Haziran 2002 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Dâhiliye Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım, ancak kendi isteğimle Ocak 2004 tarihinde görevimden ayrıldım.

Haziran 2004 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında uzmanlık eğitimime başladım.