

Dispepsili hastalarda midenin prekanseröz lezyonları ile karşılaşma riski

The risk of encountering with gastric precancerous lesions in dyspeptic patients

Levent ERDEM¹, Nihat AKBAYIR¹, Damlanur SAKIZ², Canan ALKIM¹, H. Mehmet SÖKMEN¹, Çetin KARACA¹, Nedim POLAT²

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği¹, Patoloji Laboratuvarı², İstanbul

Giriş ve amaç: İntestinal tip mide kanserinin patogenezinde atrofik gastrit-intestinal metaplazi-displazi- kanser sürecinin önemi bilinmektedir. Bu çalışmada mide kanser izlem programları içinde iyi bir veri tabanı sağlayabileceği öngörüsüyle dispepsili olgularda midedeki prekanseröz lezyon (atrofi, intestinal metaplazi, displazi) oranlarını belirlemeyi amaçladık. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 2003 Haziran-2004 Şubat ayları arasında dispepsi nedeni ile üst gastrointestinal endoskopi yapılan ardışık 285 hasta (161 kadın, 124 erkek, yaş ortalaması 55.8, yaş aralığı 16-80) alındı. Bu hastalardan güncelleştirilmiş Sidney sistemine göre antrum ve korpustan toplam 5 biyopsi alındı ve histopatolojik değerlendirme yapıldı. **Bulgular:** Bu hastaların %8'inde (24 hasta) atrofik gastrit, %21'inde (61 hasta) intestinal metaplazi (komplet ve inkomplet), %4'ünde (13 hasta) displazi saptandı. Mide kanseri için prekanseröz lezyonlar saptanan 98 olgunun %90'unda (89 hasta) *H. pylori* (+) iken, prekanseröz lezyon saptanmayan 187 olgunun ise %61'inde (115 hasta) *H. pylori* (+) bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. **Sonuç:** Dispepsi nedeniyle üst gastrointestinal endoskopi yapılan hastalarda midenin prekanseröz lezyonları (atrofi, intestinal metaplazi, displazi) saptanabilir. İntestinal tip gastrik kanserle *H. pylori* arasındaki güçlü ilişkiyi doğrulayacak şekilde prekanseröz lezyon bulunan hastalarda bu bakteri yüksek oranda saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: Dispepsi, mide, prekanseröz lezyon, *H. pylori*

Background/aim: In the pathogenesis of intestinal type gastric cancer, the importance of the process of atrophic gastritis-intestinal metaplasia-dysplasia-cancer is well known. In this study, assuming that it will provide a good database in gastric cancer follow-up programs, we intended to establish the rates of gastric precancerous lesion (atrophy, intestinal metaplasia, and dysplasia) in patients with dyspepsia. **Materials and methods:** From June 2003 - February 2004, 310 consecutive patients (172 females, 138 males, mean age 55.8, range 16-80) who applied for gastrointestinal endoscopy due to dyspepsia were included in the study. Five biopsies were taken from the antrum and corpus of these patients using the updated Sidney system and were examined histopathologically. **Results:** In these patients, we determined 8% (24 patients) with atrophic gastritis, 20% (61 patients) with intestinal metaplasia (complete or incomplete), and 4% (13 patients) with dysplasia. While *H. pylori* was (+) in 90% (89 patients) of 98 cases with precancerous lesions, *H. pylori* was (+) in 61% (115 patients) of 187 patients without precancerous lesions, and the difference was statistically significant. **Conclusion:** Several precancerous lesions may be detected in the stomach of patients in whom endoscopic examinations are performed due to dyspepsia. Verifying the strong relationship between intestinal type gastric cancers and *H. pylori*, this bacteria was found at a high rate in patients with precancerous lesions.

Key words: Dyspepsia, stomach, precancerous lesion, *H. pylori*

GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri sıklığında genel azalmaya rağmen halen önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada kanser nedeniyle ölümlerde ikinci sıradadır. Mide adenokarsinomu tüm mide kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur ve midenin en sık rastlanılan tümörüdür. Mide kanseri etyolojisinde en çok suçlanan faktörlerin başında prekanseröz mide lezyonları gelmektedir. Epidemiyolojik ve patoloji çalışmaları sonucunda intestinal tip mide karsinogenezindeki olaylar dizisinin, kronik gastritis, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve karsinoma şeklinde olduğu kabul edilmektedir. Mide karsinogenezindeki bu değişimler serisi sıklıkla Correa

kaskadı olarak adlandırılır. Bu kansere giden süreci başlatan çoğunlukla *H. pylori* infeksiyonudur (1-7).

Mide kanserinin prognozu kötüdür. Ancak erken evrede yakalandığı zaman prognozu ileri dönem kansere göre belirgin iyidir. Tarama ve izlem çalışmalarının yapıldığı Japonya'da erken dönemde kanser yakalama oranı %50'nin üzerinde ve bu olgularda 5 yıllık yaşam %90'dır. Buna karşılık tarama ve izlem çalışmalarının yapılmadığı ülkelerde İngiltere örneğinde görüldüğü gibi mide kanser tanısı konulan hastalarda 5 yıllık yaşam %5'in altındadır (8).

Midede prekanseröz lezyon görülen hastaların uzun süreli ve sık aralıklarla izlenmesi ile mide kanserinin erken tanı ve tedavisi mümkün olmaktadır.

Bu çalışmada dispepsi yakınması nedeniyle üst gastrointestinal endoskopi yapılan hastalarda mide prekanseröz lezyonlarının sıklığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2003 Haziran - 2004 Şubat ayları arasında dispepsi yakınması nedeni ile üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi yapılan ardışık 285 hasta (161 kadın, 124 erkek, yaş ortalaması 55.8, yaş aralığı 16-80) katıldı. Bu hastalardan güncelleştirilmiş Sidney sistemine (9); iki biyopsi antrumdan (pilora 2-3 cm mesafeden büyük ve küçük kurvatur tarafından 1'er adet), iki biyopsi korpusdan (kardiadan 8 cm mesafede büyük ve küçük kurvatur tarafından 1'er adet) ve 1 biyopsi insisura angularisten olmak üzere toplam en az 5 biyopsi alındı. Endoskopide patolojik lezyon saptandığında bu alanlardan da biyopsiler alındı. İntestinal metaplazi için PAS alcian blue boyası pH 2.5'da kullanıldı. Morfolojik ve histokimyasal kriterlere göre intestinal metaplazinin üç tipi vardır (2, 6, 9).

Tip I (komplet) İM'de fırçamsı kenarlı matür absorptif hücreler ve asit sialomüsin salgılayan goblet hücreleri vardır. Epitelin görünümü ince barsak epiteline benzer, bazen villus yapısı bile görülebilir. Paneth hücrelerinin glandın alt kısmında görülmesi en karakteristik özelliğidir.

Tip IIa (inkomplet) İM'de matür absorptif hücreler ve genellikle de Paneth hücreleri yoktur. Asidik sialomüsin salgılayan goblet hücreleri ve nötral müsin yada nötral müsin-sialomüsin salgılayan kolumnar mukus hücreleri vardır.

Tip IIb (inkomplet) İM'de ise, büyük goblet hücreleri sialomüsin veya sülfomüsin ya da her ikisini de salgılayabilirler. Sülfomüsin salgılayan daha az diferansiye kolumnar mukus hücreleri vardır. Bazı otörlerce bu metaplazi tip III olarak kabul edilir.

Komplet tip İM, ince barsaklardaki bez yapısından oluşurken, inkomplet tipte kolonik bez yapıları belirgindir. Olgularımızda intestinal metaplaziler komplet (tip I) ve inkomplet (tip II + III) olarak ayrıldı. İnkomplet intestinal metaplazi saptanan hastalarda high-iron diamine boyama-

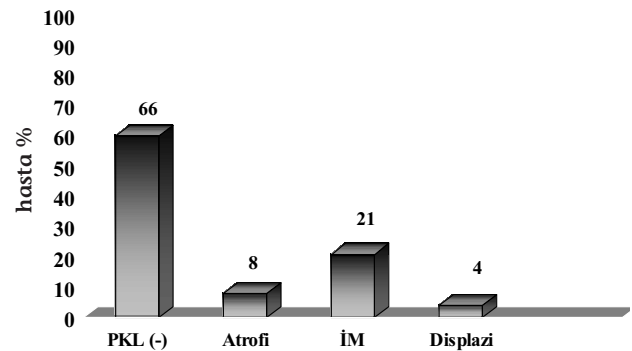
sı yapılmadığı için tip II, tip III ayırımı yapılmadı. Gastrik displaziler düşük dereceli (low grade) veya yüksek dereceli (high grade) olarak sınıflandırıldı (10). Prekanseröz lezyon saptanan ve saptanmayan hastalar endoskopik bulgular yönünden karşılaştırıldı. Tüm hastalar *H. pylori* yönünden histopatolojik olarak değerlendirildi ve pozitif olanda derecelendirildi.

Çalışmaya daha önce mide operasyonu geçiren, mide polipi, mide kanseri saptanan, üst gastrointestinal kanama nedeniyle endoskopi yapılan, *H. pylori* eradikasyon tedavisi yapılan hastalar alınmadı.

SONUÇLAR

Dispepsi nedeniyle üst GİS endoskopisi yapılan 285 hastanın %8'inde (24 hasta) atrofik gastrit, %21'inde (61 hasta) intestinal metaplazi (komplet ve inkomplet), %4'ünde (13 hasta) displazi saptandı (Şekil 1). Toplam 285 dispepsili hastanın 98'inde (%34) prekanseröz lezyon saptandı (Tablo 1). Mide kanseri için prekanseröz lezyonlar saptanan 98 olgunun %90'ında (89 hasta) *H. pylori* (+) iken, prekanseröz lezyon saptanmayan 187 olgunun ise %61'inde (115 hasta) *H. pylori* (+) bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Tüm hasta gruplarında *H. pylori* saptanma oranları Şekil 2'de gösterildi.

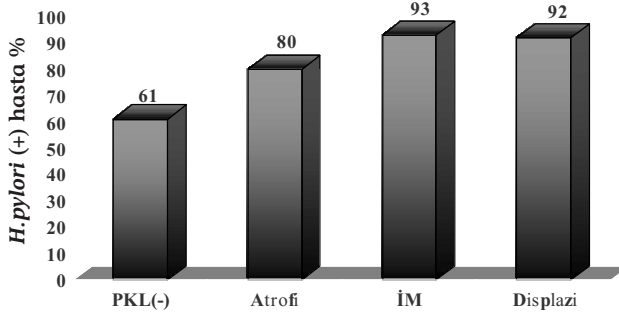
Atrofik gastritli ve intestinal metaplazili hastalar prekanseröz lezyonu olmayan (PKL -) hastalarla



Şekil 1. Hastaların histolojik tanılarına göre dağılım oranları

Tablo 1. Dispepsili 285 hastada saptanan prekanseröz lezyonlar

| Prekanseröz lezyonlar | Hasta sayısı ve % |
|-----------------------|-------------------|
| Atrofi | 24 (%8.4) |
| İntestinal metaplazi | 61 (%21) |
| Displazi | 13 (%4.6) |
| Toplam | 98 (%34) |



Şekil 2. Prekanseroz lezyon saptanan ve saptanmayan hastalardaki *H. pylori* oranları

Tablo 2. Atrofik gastritli olgularla prekanseröz lezyon olmayan olguların karşılaştırılması

| | Atrofik gastrit (n:24) | PKL (-) (n:187) | P |
|-----------------------|------------------------|-----------------|--------|
| Yaş ortalaması | 49.3±10.2 | 48.1±12.3 | NS |
| Cins (K/E) | 14/10 | 101/86 | NS |
| <i>H. pylori</i> (+%) | 80 | 61 | p<0.05 |

karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet yönünden istatistiksel fark bulunmazken; *H. pylori* pozitifliği gerek atrofik gastritli gerekse intestinal metaplazili hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla bulundu (Tablo 2, 3). Displazi hastalarında yaş ortalaması ve *H. pylori* pozitifliği PKL(-) hastalara nazaran anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4).

Tablo 3. İntestinal metaplazili (İM) olgularla prekanseröz lezyon olmayan olguların karşılaştırılması

| | İM (n:61) | PKL (-) (n:187) | P |
|------------------------|-----------|-----------------|--------|
| Yaş ortalaması | 53.1±11.4 | 48.1±12.3 | NS |
| Cins (K/E) | 34/27 | 101/86 | NS |
| <i>H. pylori</i> (+ %) | 93 | 61 | p<0.01 |

İntestinal metaplazi saptanan 61 hastanın 34'ünde (%56) komplet intestinal metaplazi (KİM), 22'sinde (%36) inkomplet intestinal metaplazi (İİM), 5'inde (%8) mikst intestinal metaplazi (komplet+ inkomplet intestinal metaplazi histopatolojisi birlikte olması) vardı. Displazi tanımlı 13 hastanın 9'unda düşük dereceli (Low grade), 4'ünde yüksek dereceli displazi (high grade)

Tablo 4. Displazili olgularla prekanseröz lezyon olmayan olguların karşılaştırılması

| | Displazi (n:13) | PKL (-) (n:187) | P |
|------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Yaş ortalaması | 63.1±11.7 | 48.1±12.3 | p<0.05 |
| Cins (K/E) | 8/5 | 101/86 | NS |
| <i>H. pylori</i> (+ %) | 95 | 61 | p<0.01 |

Tablo 5. Prekanseroz lezyon (PKL) olan olgularla olmayan olguların endoskopik bulgular yönünden karşılaştırılması*

| | PKL (+) (n:%) | PKL (-) (n:%) |
|------------------------------|---------------|---------------|
| Normal | 7 (7.1) | 18 (10) |
| Gastrit/duodenit (noneroziv) | 35 (35.7) | 72 (38) |
| Gastrit/duodenit (eroziv) | 34 (34.6) | 60 (32) |
| Peptik ülser | 17 (17.3) | 30 (16) |
| Diğer | 5 (5.3) | 7 (4) |
| Toplam | 98 (100) | 187 (100) |

*Tüm tanımlar yönünden istatistiksel anlamlılık yoktu p<0.05

ile uyumlu histopatolojik kriterler vardı. Bazı hastalarda birden fazla prekanseröz lezyon birlikte saptandı. Örneğin 19 hastada atrofi ve intestinal metaplazi, 7 hastada İntestinal metaplazi (5 inkomplet + 2 komplet) ve displazi saptandı. Prekanseroz lezyonu birden fazla olan hastalarda ileri aşama esas alındı ve değerlendirme ona göre yapıldı.

Prekanseroz lezyonu olan hastalar ile olmayan hastalar arasında endoskopik bulgular yönünden fark saptanmadı (Tablo 5).

TARTIŞMA

Midede prekanseröz lezyonların sıklığı mide kanserinin o bölgede endemik olması veya olmamasına göre değişmektedir. Örneğin Japonya'da mide kanseri sıklığı Amerika'nın 8 katıdır (2, 4). Ülkemizde mide kanseri GIS kanserlerde birinci sıradadır (mide kanseri: %52, kolon kanseri: %28, özofagus kanseri: %19). Ülkemizde özellikle doğu bölgelerimizde distal mide kanserlerinde azalma saptanmamıştır (Doğuda 4 distal mide kanseri /1 proksimal kanser, batıda 2/1) (11). Bu nedenlerden dolayı ülkemizde mide prekanseröz lezyonların tanısı ve izlenmesi önemlidir. Bu çalışmada dispepsi nedeniyle endoskopi yapılan hastalarda yeterli sayıda biyopsi alındığında prekanseröz lezyonların saptanabileceği gösterildi. Prekanseroz lezyonlardan en çok saptanan %21 oranı ile intestinal metaplazi oldu. Atrofik gastrit %8 oranında görülmekle beraber intestinal metaplazili 61 hastamızın 19'unda (%31) birlikte atrofi saptandığını da gözardı etmemek gerekir. İntestinal metaplazili olguların %56'sında KİM, %36'sında İİM, %8'inde mikst intestinal metaplazi saptandı. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada (12) üst GIS endoskopi yapılan ve biyopsi alınan hastalarda intestinal metaplazi oranı sonuçlarımıza benzer olarak %21.6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada intestinal metaplazili olguların %70'inde KİM, %30'unda İİM saptanmıştır. Doğu

Karadeniz Bölgesi'nde dispepsili 338 hastada atrofi %31, atrofi+intestinal metaplazi %22 oranında bulunurken; olguların %36'sında mide kanseri tanısı konulmuştur (13). Çalışmamızda displazi ile karşılaşma oranı %4 olarak belirlenmiştir. Gastrik epitelyal displazinin batı popülasyonunda prevalansı %0.5-3.75 arasında oldukça düşük bulunurken, bu oran mide kanserinin endemik olduğu bölgelerde %9-20'e kadar yükselmektedir (14). Displazi oranımız endemik bölgelere göre düşük olmakla beraber batı popülasyonuna göre yüksektir.

Histopatolojik çalışmalarda Tip II veya Tip III İİM'nin %80 oranında intestinal tip gastrik kanserlere eşlik ettiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda diffüz tip mide kanserli hastalarda intestinal metaplazi oranı genel popülasyondan farklı bulunmamıştır (2, 4). Tip II veya tip III İİM'li hastalarda gastrik kanser gelişme riski 20 kat yüksektir. Tip III İİM'li hastalarda 5 yıl içinde erken gastrik kanser gelişme riski %42 olarak saptanmıştır. Tip III İİM'li hastalarda tip 1 olan hastalara nazaran kanser gelişme riski 4 kat yüksek bulunmuştur (4, 15).

İngiltere'de premalign gastrik lezyon saptanan hastaların yılda 1 kez endoskopik tetkik ve biyopsi ile uzun süreli (ortalama 10 yıl) izlendiği bir çalışmada 93 intestinal metaplazili olgunun 10'unda (%11) kanser geliştiği gösterilmiştir (8). Portekizde yapılan bir çalışmada ilk biyopside KİM saptanan hastaların 3 yılda %8'inde, İİM'li hastaların %37'sinde Low grade displaziye ilerleme olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 3 yıl içinde tip I intestinal metaplazili hastaların hiçbirinde yüksek derecede (High grade) displazi gelişmezken; tip III intestinal metaplazili hastaların %15'inde 1 yıl içinde high grade displazi geliştiği gösterilmiştir (16). Bu sonuçlar midede prekanseröz lezyonları olan hastaların izlenmesi gerektiği görüşünü desteklemektedir. Literatürde hangi prekanseröz lezyonların ve ne aralıkla izleneceği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Fakat tip III inkomplet intestinal metaplazili ve displazili hastaların yılda 1 kez izlenmesi gerektiği görüşü artan oranda kabul görmektedir (16). Atrofik gastritli ve komplet intestinal metaplazili hastaların izlenmesi görüşünde olanlar 18 ile 36 ay arasında değişen endoskopik ve histolojik inceleme süreleri önerirken; bu grup hastalar için izlemenin maliyet-etkin olmadığını ve gereksiz olduğunu savunan görüşlerde vardır (5, 8, 16).

Displastik lezyonların temelinde atrofik gastrit vardır. Erkek cinsiyet ve 60 yaş üstü olma progresyon için bağımsız risk faktörleridir (14). Çalışmamızda atrofik gastrit olan olgularla PKL (-) olgular arasında yaş yönünden fark saptanmamıştır. İntestinal metaplazili olgularımızda yaş ortalaması PKL olmayan olgulara göre yaklaşık 5 yaş ileri olmasına rağmen anlamlılık saptanmamıştır. Displazili olgularımızda yaş ortalamasının 60'ın üzerinde olması ve PKL (-) olgulara göre anlamlı yüksek olması literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda prekanseröz lezyonu olan hastaların %7'sinde endoskopik görünümün normal olması dikkat çekicidir. Endoskopik olarak atrofik gastriti ve intestinal metaplaziyi düşündüren bulgular bilinmektedir. Literatürde gastrik displazilerin genellikle antrum küçük kurvaturda lokalize olmakla beraber midenin herhangi bir yerinde görülebileceği ve endoskopik tetkikte displazi; ülserasyonlar, polipler, erozyonlar, plaklar ve skarlar gibi değişik görünümde olabileceği gösterilmiştir. Displazili hastalarda %7-60 arasında değişen oranlarda endoskopik görünümün normal olabileceği bildirilmiştir (10, 14). Çalışmamızda prekanseröz lezyonu olan ile olmayan hastalarda endoskopik görünümünün benzer olması tanının histopatolojik konulması gerektiğini göstermektedir.

Mide prekanseröz lezyonu olan dispepsili hastalarda olmayan hastalara göre *H. pylori* pozitifliği anlamlı olarak yüksek saptandı. *H. pylori* infeksiyonu ile mide kanseri arasında önemli bir ilişki olduğu ilk olarak epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiş ve *H. pylori* 1994 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından 1. grup karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (17). *H. pylori* pozitif kişilerde yaşam boyu mide kanseri gelişme riski %1-3 olarak bildirilmiştir (18-19). *H. pylori* infeksiyonunu takiben gastrik kanser gelişme riski izlem süresi ile orantılı olarak artmakta ve süre 15 yılın üzerine çıkınca risk artışı normalin 9 katına çıkmaktadır (18-20). Distal mide kanserlerinin %35-89'u doğrudan *H. pylori* ile ilişkilidir (4). Genellikle hijyen şartlarının kötü olduğu ve *H. pylori* infeksiyonunun erken yaşlarda edinildiği durumlarda gelişen antral gastrit zaman içinde gastrik atrofiye yol açmakta, bunun sonucunda oluşan intestinal metaplazi ve hipoklorhidri ileri yaşlarda mide kanseri gelişmesi için uygun ortam oluşturmaktadır. *H. pylori* ile meydana gelen kronik inflamasyon sonucu, midede intestinal tip epitelin normal mide mukozasının yerini al-

ması ile asit sekresyonu azalmakta ve diğer bakterilerin midede kolonize olmasına uygun ortamı sağlamaktadır. Bu bakteriler nitratları nitrite dönüştürmekte ve karsinojenik olarak kabul edilen nitrosaminlerin oluşumuna zemin hazırlamaktadır (1-2, 19-21). Yine ileri sürülen diğer bir mekanizma ise, kronik inflamatuvar hücrelerden salınan superoksid ve nitrikoksid nitrozaminlerin reaktif olmasını sağlayarak karsinojenik etki göstermektedir. *H. pylori* infeksiyonunun bu gibi etkilerinden başka diğer bazı faktörlerde (diyet ve çevresel etkenler) karsinogenezde etkilerinin olabileceği ve yine *H. pylori* infeksiyonunda mide suyunda vitamin C seviyelerinin düştüğü böylece vitamin C'nin antioksidan ve nitrozamin oluşumunu azaltıcı etkisinin zayıfladığı bildirilmiştir (22). Midede prekanseröz lezyonu olan hastalar-

da *H. pylori* eradikasyonunun lezyonlarda gerileme yapabileceği konusu tartışmalıdır. Mide kanserine bağlı ölüm oranının 100 binde/153 olduğu Çin'de yapılan bir çalışmada *H. pylori* (+) prekanseröz lezyonu olan hastalarda eradikasyon tedavisi mide kanseri riskini azaltmazken; *H. pylori* (+) prekanseröz lezyon olmayan hastalarda eradikasyon tedavisi sonrasında mide kanser gelişmesinin anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir (23). Mide de prekanseröz lezyonu olan hastalarda eradikasyon tedavisinin yararı konusunda çelişkili açıklamalar mevcuttur (24).

Bu çalışmada dispepsi nedeniyle endoskopi yapılan hastalarda mideden çok sayıda biyopsiler alındığında prekanseröz lezyonların saptanabileceği ve *H. pylori* varlığının mutlaka araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Charles SF, Robert JM: Gastric carcinoma. *N Eng J Med* 1995; 6: 32-41.
2. Koh TJ, Wang TC: Tumors of the stomach. In *Gastrointestinal and Liver disease*. (Ed) Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. WB Saunders Company, Philadelphia 2002; 829-55.
3. Correa P: Human gastric carcinogenesis: multistep and multifactorial process—first American Cancer Society Award Lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-40.
4. Fuchs C, Mayer R: Gastric carcinoma. *N. Engl J Med* 1995; 333: 32-41.
5. Kyrilagkitsis I, Karamanolis DG: Premalignant lesions and conditions for gastric adenocarcinoma: Diagnosis, management and surveillance guidelines. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 592-600
6. Der R, Chandrasoma P: Gastric neoplasms. In *Chandrasoma P: Gastrointestinal Pathology*, Stamford, Connecticut, Appleton&Langge, 1999; 120-44.
7. Faraji EI, Frank BB: Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am Gastroenterology* 2002; 31: 499-516.
8. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, et al: The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 50: 378-91.
9. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al: Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
10. Rugge M, Correa P, Dixon M, et al: Gastric dysplasia: The Padova International Classification. *Am J Surg Pathol* 2000, 24: 167-76.
11. Yurdaydın C, Krastev Z, Bulajic M, et al. Güneydoğu Avrupa'da gastrointestinal sistem maligniteleri: 7 ülkenin katılımı ile çok uluslu çalışma. *T. J. Gastroenterol* 2002; 13 suppl 1: 38 (Abst).
12. Hatemi İ, Erzın Y, Göksel S, et al. İntestinal metaplazi sıklığı, triple eşlik eden endoskopik bulgular. *T. J Gastroenterol*; 2004; 15 (Supp 1): 145 (Abst)
13. Özorun Y, Albayrak L, Turgutalp H, et al. Atrophic gastritis, intestinal metaplasia, gastric carcinoma and its variants in dispeptic cases of eastern black sea region. 1992; *J. İslamic Academy Sciences* 5: 2: 118-22.
14. Lauwers GY, Riddell RH: Gastric epithelial dysplasia. *Gut* 1999; 45: 784-90.
15. Leung WK, Sung JY: Review article: İntestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1209-16.
16. 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.
17. International Agency for Research on Cancer: Anonymous live flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon France: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 1-241.
18. Correa P: *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1995; 19: 37-43.
19. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *New Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
20. Sepulveda AR, Graham DY: Role of *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 517-35.
21. Buruk F, Berberoglu U, Pal I, et al: Gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. *Br J Surg* 1993; 80: 378-9.
22. Rood JC, Ruiz B, Fonham ETH, et al: *Helicobacter pylori* associated gastritis and the ascorbic acid concentration in gastric juice. *Nutrition and Cancer* 1994; 22: 65-72.
23. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China. *Jama* 2004; 291: 187-94.
24. Mohar A, Ley C, Guarnier J, et al: High frequency of precancerous lesions of gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* and response to treatment, in Chiapas, Mexico. *Gac. Med Mex* 2002; 138(5): 405-10.