Diffüz antral gastrit ve multifokal atrofik gastritli hastalarda mide sıvısı askorbik asit düzeyleri ve epitel hücre proliferasyonlarının karşılaştırılması

Comparison of the patients with diffuse antral and multifocal atrophic gastritis for gastric juice ascorbic acid levels and epithelial cell proliferations

Nihat AKBAYIR[1], Nilgün DEMİRBAĞ[2], Şule POTUROĞLU[3], Kadir ERGEN[4], Mehmet KENDİR[4]

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği[1], İstanbul

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü[2], I. İç Hastalıkları Kliniği[4], İstanbul

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı[3], İstanbul

Giriş ve amaç: Diffüz antral gastrit (DAG), kronik *Helicobacter pylori* gastritinin duodenal ülser fenotipini, multifokal atrofik gastrit (MAG) ise gastrik kanser fenotipini oluşturmaktadır. Bu çalışmada DAG ve MAG'lı olgularda gastrik sıvı askorbik asit düzeylerinin incelenmesi, grupların mide epitel hücre proliferasyon oranları açısından karşılaştırılması ve mide sıvısı askorbik asit (C vitamini) düzeyleriyle hücre proliferasyon oranları arasındaki olası korelasyonların araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve yöntem:** *H. pylori*'ye bağlı 27 MAG, 10 DAG saptanan 37 hasta çalışmaya alındı (22 kadın, 15 erkek, 19-74, yaş ort: 43,6). Hastaların plazma ve gastrik sıvı örneklerinde askorbik asit düzeyleri ölçüldü. Olguların antrum ve korpuslarında hücre proliferasyonundan dolayı foveolar epiteldeki maturasyon kaybının varlığı, sitokeratin-20 (CK-20) antikoru kullanılarak immunohistokimyasal yöntemle gösterildi. **Bulgular:** Her iki grubun plazma askorbik asit düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Gruplar, mide sıvısı askorbik asit düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmedi (DAG ve MAG için sırasıyla; 0.93±0.97, 0.96±1.12mg/dl, p>0.05) MAG grubunda CK-20 için boyanma yüzdesi DAG grubundakilere göre anlamlı derecede düşüktü (%74.7 ve %90.9, p<0.01). Boyanma yüzdeleriyle mide sıvısı askorbik asit değerleri arasında bir korelasyon saptanmadı. **Sonuç:** Bu çalışmada diffüz antral gastrit ve multifokal atrofik gastritli hastalar arasında mide sıvısı askorbik asit düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak, multifokal atrofik gastritin intestinal tip gastrik karsinogenez sürecinin proksimal aşamalarında yer aldığını destekleyecek şekilde, bu gastrit formunda epitel hücre proliferasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: Askorbik asit, *H. pylori*, kronik gastrit, hücre proliferasyonu

Background/aim: Diffuse antral gastritis (DAG) is a duodenal ulcer phenotype of chronic *Helicobacter pylori* gastritis, while multifocal atrophic gastritis (MAG) is a gastric cancer phenotype. The aim of this study was to investigate ascorbic acid (vitamin C) levels in the gastric juice in patients with DAG and MAG, to compare the gastric epithelial cell proliferation rates between the groups and also to examine any correlation between ascorbic acid levels in gastric juice and the cell proliferation rates. **Materials and methods:** Thirty-seven patients with chronic *H. pylori* gastritis (27 MAG, 10 DAG) were included in the study (male/female: 15/22, range: 19-74, mean age: 43.6 yrs). Ascorbic acid concentrations in fasting plasma and gastric juice samples of the patients were measured. Loss of maturation in foveolar epithelium due to cell proliferation was shown immunohistochemically using cytokeratin-20 antibody in antral and corporal regions of both patient groups. **Results:** There was no significant difference in plasma ascorbic acid levels between the two groups. No statistically significant difference could be demonstrated in gastric juice ascorbic acid concentrations between patients with DAG and MAG (0.93±0.97 mg/dl and 0.96±1.12 mg/dl, respectively; p>0.05). Immunohistochemical examination revealed that staining for cytokeratin-20 was significantly less in MAG patients than in those with DAG (74.7% vs 90.9%, respectively; p<0.01). There was no correlation between cytokeratin-20 staining and ascorbic acid concentrations in gastric juice. **Conclusion:** Ascorbic acid levels in gastric juice of DAG and MAG patients did not demonstrate a significant difference, but it has been shown that gastric epithelial cell proliferation is increased in MAG, supporting the hypothesis that this phenotype of gastritis is located on proximal steps of gastric carcinogenesis.

Key words: Ascorbic acid, *H. pylori*, chronic gastritis, cell proliferation

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya nüfusunun yarıdan fazlasını kontamine etmiş olan *Helicobacter pylori (H. pylori)* ile infekte insanların çoğu asemptomatik kalmakta, yaklaşık %15'inde gastroduodenal ülser, %1'den azında ise gastrik kanser gelişmektedir (1, 2).

H. pylori'nin neden olduğu kronik gastritler, atrofik olmayan ve atrofik tipte olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Atrofik olmayanların bir alt grubu olan antral predominant tip gastritte (diffüz antral gastrit, DAG) antrumda diffüz bir inflamasyon

mevcuttur, korpusta inflamasyon ya hiç yoktur ya da daha hafif düzeydedir. Antral G hücrelerinin stimülasyonuna bağlı olarak parietal hücre kitlesinde ve dolayısıyla mide asit salgısında artış bulunmaktadır. Bunun sonucu olarak bu hastalarda duodenal ülser geliştiği için bu tip gastrit, "kronik *H. pylori* gastritin duodenal ülser fenotipi" olarak da isimlendirilmektedir.

H. pylori ile infekte bir alt grupta ise yılda %1-3 oranındaki bir hızda düşük asit salınımı ile birlikte multifokal atrofik gastrit (MAG) gelişecektir. Bu tip gastrit, intestinal tip mide kanserinin gelişim basamakları arasında önemli bir evreyi oluşturmaktadır ve bu nedenle "kronik *H. pylori* gastritin gastrik kanser fenotipi" olarak da isimlendirilmektedir (3, 4).

H. pylori'ye bağlı kronik infeksiyonun hangi hastada hangi gastrit fenotipine yönelim göstereceğini belirleyen faktörler ortaya konmuş değildir. *H. pylori*'nin suşu, diyet, sigara içimi ve mukozal inflamasyonun yoğunluğunu belirleyen genetik duyarlılık gibi faktörlerin bu fenotipik yönelimde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (1, 2).

H. pylori orijinli gastritte mide lümeni içinde askorbik asit (C vitamini) düzeylerinin azaldığı ve bakterinin eradikasyonundan sonra bu düzeylerin *H. pylori* (-) bireylerdeki değerlere yükseldiği gösterilmiştir (5-7). Yapılan çalışmalarda, karsinogenez sürecinde önemli bir rolü olduğu bilinen gastrik epitel hücre proliferasyonunun kronik *H. pylori* infeksiyonlarında artmış olduğu ortaya konulmuştur (8-11). Ancak mide sıvısı içindeki askorbik asit düzeyinin *H. pylori*'ye bağlı kronik gastritin ilerleyeceği fenotipik doğrultu ve gastrik epitel hücre proliferasyonu üzerindeki olası etkileri yeterince araştırılmamıştır.

Bu prospektif çalışmada, kronik *H. pylori* infeksiyonu sonucunda DAG ve MAG gelişmiş hastalarda kanda ve mide sıvısı içindeki askorbik asit düzeylerinin karşılaştırılması, her iki grupta gastrik epitel hücre proliferasyonlarıyla mide sıvısı askorbik asit düzeyleri arasında olası korelasyonların irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar:

Dispeptik semptomlar nedeniyle yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopilerinde kronik *H. pylori* gastriti saptanmış olan toplam 37 hasta çalışmaya alındı (10 DAG, 17 MAG). Diabet gibi sistemik hastalığı olanlar, endoskopik incelemede gastroduodenal ülser ve/veya erozyon, malinite saptanmış hastalar, gastroduodenal bir cerrahi girişim geçirmiş olanlar, ayrıca son 1 hafta içinde proton pompa inhibitörü, son 3 gün içinde de H_2 reseptör blokeri almış olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalarda sigara kullanımları sorgulandı. Tüm olgulardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine ilişkin bir imzalı onay formu alındı.

Endoskopik İşlem:

Hastaların inisiyal endoskopileri, bir gece boyunca aç kalındıktan sonraki sabah, Olympus GIFQ20 model fiberoptik özofagogastroduodenoskop ile gerçekleştirildi. Biyopsiler, antrumda pilora en az 2 cm uzaklıkta ön ve arka duvarlardan iki tane, korpusta ise ön ve arka duvarlardan ve ayrıca angulustan iki tane olmak üzere toplam 4 adet olarak alındı. Ayrıca hızlı üreaz testi için ek bir antral biyopsi daha alındı. Histolojik inceleme ve hızlı üreaz testiyle *H. pylori* pozitif saptanan toplam 37 hastaya herhangi bir tedavi verilmeksizin mide asit sıvısı elde edilmek üzere ikinci endoskopik işlemleri aynı ay içinde uygulandı.

Endoskopik işlem sırasında hiçbir aspirasyon yapılmaksızın mideye girilerek askorbik asit düzeylerine bakılmak üzere önce gastrik sıvı örnekleri aspire edildi.

Biyokimyasal İşlemler:

Hastalardan endoskopik işlem öncesinde plazma askorbik asit düzeyleri için venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri santrifüje edildi ve 0.5 ml plazma örnekleri 1 ml'lik %2 metafosforik asite eklendi. Mide sıvısı örnekleri ise mideden aspire edildikten hemen sonra 5 dakika süreyle santrifüje edildi ve sonra 0.8 ml'lik süpernatant bölümleri aynı miktardaki %2'lik metafosforik asit ile karıştırıldı. Hem plazma, hem de mide sıvısı örnekleri sıvı nitrojen içinde donduruldu ve toplu olarak çalışılmak üzere tüm örnekler-70°'de derin dondurucuda saklandı. Plazma ve mide sıvısında askorbik asit düzeyleri yüksek performans likid kromatografi (HPLC; "high performance liquid chromatography") yöntemiyle çalışıldı ve sonuçlar mg/dl olarak ifade edildi. HPLC analizi için dondurulmuş plazma ve mide sıvısı örnekleri çözüldü, yeniden santrifüje edildi ve örneklerin süpernatant bölümünden alınan materyalde Sobola ve arkadaşlarınca tanımlanan metodoloji (12) kullanılarak HPLC yöntemiyle askorbik asit konsantrasyonları belirlendi. Askorbik asit için 0.05 mg/dl değeri en düşük saptanma sınırı olarak belirlendi.

Histopatolojik İnceleme:

Alınan biyopsi örnekleri formalin içinde fikse edildi, ardından hematoksilen eozin ve *H. pylori* araştırılması için modifiye Giemsa ile boyandı. Tüm preparatlar tek bir patolog tarafından incelendi ve histopatolojik değerlendirme, *Sydney-Houston* sistemindeki parametrelere göre gerçekleştirildi. Histopatolojik değerlendirmede ve üreaz testinde pozitiflik saptanması *H. pylori* varlığı için kriter alındı. Gastritlerin ayrımı aşağıdaki histopatolojik kriterlere göre yapıldı (13, 14).

Diffüz Antral Gastrit:

- Kronik inflamasyonun antruma sınırlı ya da antrumda dominant olması

- Korpusta atrofi ve intestinal metaplazinin bulunmaması

- Antrumda atrofi ve intestinal metaplazi görülebilmesi

- Aktivitenin (polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu) antrumda orta veya ağır derecede olması, korpusta hafif yoğunlukta olması

- *H. pylori*'nin antrumda yoğun, korpusta düşük yoğunlukta olması

Multifokal Atrofik Gastrit:

- Kronik inflamasyonun hem korpusu hem de antrumu kapsaması

- Atrofi ve intestinal metaplazinin derece ve yaygınlık olarak hem antrum hem de korpusta yüksek oranda bulunması, bu bulguların özelikle küçük kurvatur ve angulusta yoğunluk göstermesi

İmmunohistokimyasal İnceleme:

Sitokeratin-20 (CK-20), immatür ve prolifere olan hücrelerde daha düşük oranlarda eksprese edildiği bilinen bir biyolojik belirteç olup (15, 16), hücre proliferasyonuna bağlı foveolar epitelde oluşan maturasyon kaybı, CK-20 antikoru kullanılarak streptavidin-biotin immünohistokimya yöntemiyle gösterildi. Yalnızca matür hücreleri boyayıp, prolifere olan immatür hücreleri boyamayan bu yöntemde antrum ve korpusta 3 farklı alanda üst foveolar bölge ve gastrik yüzey epitelinde 100'er hücre sayılıp ortalamaları alındı ve her olgu için antrum ve korpusta boyanma yüzdeleri ayrı ayrı gösterildi.

İstatistiksel Analiz:

Mide sıvısı ve plazma askorbik asit düzeyleri ortalama ± standart sapma olarak verildi. DAG ve MAG grupları arasında askorbik asit düzeyleri karşılaştırmaları için *Mann-Whitney U* testi, immunohistokimyasal boyanma yüzdeleri için *Fisher* kesin ki-kare testi kullanıldı. Askorbik asit düzeyleri ve immünohistokimyasal boyanma yüzdeleri arasında korelasyon varlığı *Spearman* sıra korelasyon testiyle incelendi. Anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ alındı.

BULGULAR

Olguların sigara alışkanlıkları ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. DAG ve MAG grubundaki hastaların ortalama plazma askorbik asit düzeyleri anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$). Her iki grubun plazma askorbik asit düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadığı için, sigara içimi yönünden gruplar benzer oranlar göstermiş olmakla birlikte sigaranın ve diyetle farklı miktarlarda alınan C vitaminin mide sıvısı askorbik asit düzeyleri üzerindeki olası etkileri kendiliğinden dışlandı. Her iki grubun ortalama mide sıvısı askorbik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2). Resim 1'de tüm olguların mide sıvısı askorbik asit değerleri gösterilmektedir.

Tablo 1. DAG ve MAG olgularının demografik özellikleri ve sigara alışkanlığı oranları

	DAG (n=10)	MAG (n=27)	Toplam (n=37)
Yaş ortalaması (yıl)	44.2	43.4	43.6
Yaş aralığı	21-72	19-74	19-74
E / K*	3/7	12/15	15/22
Sigara alışkanlığı (%)*	%60	%40.7	%45.9

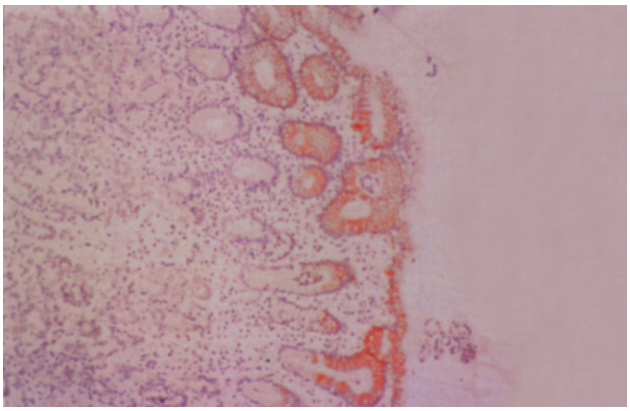
DAG: Diffüz antral gastrit, MAG: Multifokal atrofik gastrit, *: İstatistiksel olarak anlamsız

CK-20 için immünohistokimyasal boyanma yüzdeleri açısından DAG ve MAG gruplarının ortalama değerleri karşılaştırıldığında, MAG grubundaki hastaların mide epitel hücreleri DAG grubun-

Tablo 2. DAG ve MAG olgularının plazma ve mide sıvısı askorbik asit düzeyleri

	DAG (n=10)	MAG (n=27)	P değeri
Plazma askorbik asit düzeyi (mg/dl)	0.66 ± 0.31	1.04 ± 0.72	P>0.05
Mide sıvısı askorbik asit düzeyi (mg/dl)	0.93 ± 0.97	0.96 ± 1.12	P>0.05

DAG: Diffüz antral gastrit, MAG: Multifokal atrofik gastrit, Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir



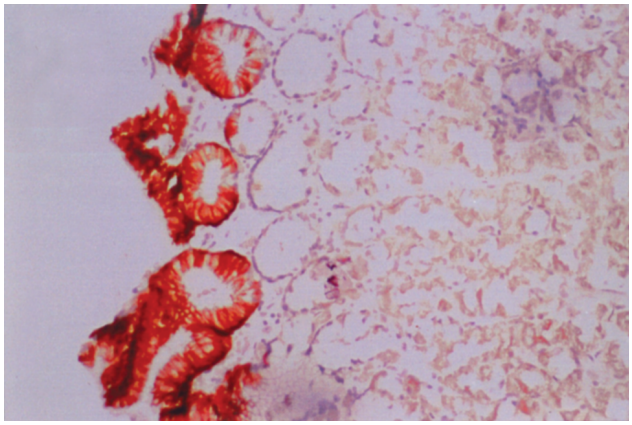
Resim 1. Multifokal atrofik gastritte korpus epitelinde azalmış CK-20 ekspresyonu (CK-20 antikoru ile immunohistokimyasal olarak zayıf boyanma, x 100)

dakilere göre anlamlı derecede düşük oranda boyanma gösterdi (p<0.01) (Tablo 3) (Resim 1 ve 2). Her iki grubun mide sıvısındaki askorbik asit düzeyleri ve mide epitelinin CK-20 için immünohistokimyasal boyanma yüzdeleri arasında bir korelasyon gözlenmedi (r=0.016, p>0.05). Şekil 2'de tüm olguların ortalama (korpus + antrum) CK-20 boyanma değerleri izlenmektedir.

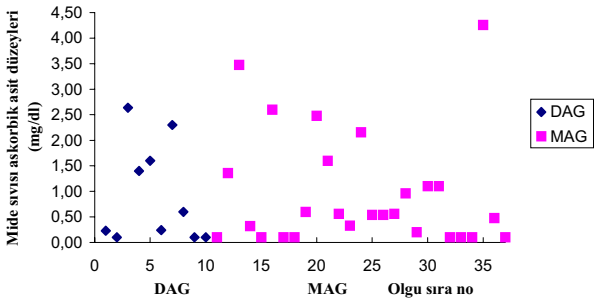
Tablo 3. DAG ve MAG olgularında antrum ve korpus epitel hücrelerinin sitokeratin-20 için immünohistokimyasal olarak boyanma yüzdeleri

	DAG	MAG	P değeri
Antrum	%85.1	%75.2	P>0.05
Korpus	%95.7	%74.3	P>0.05
Ortalama*	%90.9	%74.7	P<0.01

DAG: Diffüz antral gastrit, MAG: Multifokal atrofik gastrit, *: İstatistiksel olarak anlamlı

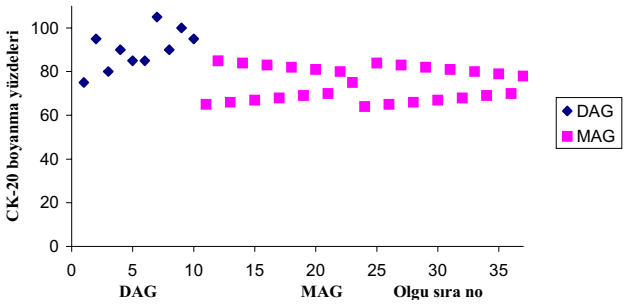


Resim 2. Diffüz antral gastritte korpus epitelinde yoğun CK-20 ekspresyonu (CK-20 antikoru ile immunohistokimyasal olarak kuvvetli boyanma, x 200)



DAG: Diffüz antral gastrit, MAG: Multifokal atrofik gastrit

Şekil 1. Diffüz antral gastrit ve multifokal atrofik gastritli hastalarda mide sıvısı askorbik asit düzeyleri



DAG: Diffüz antral gastrit, MAG: Multifokal atrofik gastrit, CK-20: Sitokeratin-20

Şekil 2. Diffüz antral gastrit ve multifokal atrofik gastritli hastalarda mide epiteli ortalama (korpus+antrum) CK-20 boyanma değerleri

TARTIŞMA

Güçlü bir antioksidan olan askorbik asidin, sağlıklı bireylerde mide sıvısında kandan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve kandan mide lümenine aktif olarak salgılandığı bilinmektedir (17). *H. pylori* ile infekte bireylerin plazma düzeylerinden bağımsız olarak, mide sıvılarındaki askorbik asit konsantrasyonlarının infekte olmayanlara kıyasla daha düşük olduğu, bakterinin eradikasyonundan sonra sağlıklı bireylerdeki düzeylere geri döndüğü gösterilmiştir (5-7). Ayrıca *Yönetçi* ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada, gastroduodenal ülser, *H. pylori* gastriti ve konjestif gastropatilerde mide sıvısı askorbik asit düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, atrofi ve mide kanserli olgularda gastrik mukozada da C vitamini düzeylerinin belirgin derecede azaldığı saptanmıştır (18). Çalışmamızda antrumda diffüz gastriti bulunan hastalar ve multifokal atrofi gelişmiş gastritli hastalar arasında mide sıvısı askorbik asit düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Antral gastritten atrofik gastrit sürecine yönelimde lümen içindeki askorbik asit düzeylerinin azalmış olmasının belirleyici rolü olabileceği varsayımı, çalışmamızda yanıtı aranan noktalardan bir tanesidir. Ancak çalışma sonuçlarımız, böyle bir fenotipik yönelimde C vitamininin intralüminal düzeylerinin yönlendirici olabileceği kurgusunu desteklememiştir. Yapılan çalışmalar, askorbik asit konsantrasyonlarının antral mukoza içinde en yüksek oranda bulunduğunu ve midenin bu bölümünün askorbik asit sekresyonundan önemli oranda sorumlu olabileceğini göstermiştir (19). Antrumdaki inflamasyonun yoğunluğuyla mide sıvısındaki C vitamini miktarının ters orantı gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar (6, 7), diffüz antral gastritte intraluminal askorbik asit düzeyindeki düşüklüğün, bu vitaminin antral sekresyonundaki azalmadan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bir diğer mekanizma askorbik asitin intraluminal tüketiminin artmış olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Atrofik gastritte çok daha yoğun gözlemlenen inflamasyonun bir sonucu olarak, gastrik mukozayı infiltre eden nötrofillerin oksidatif patlamaya neden olmasıyla bol miktarda reaktif oksijen metabolitleri açığa çıkmakta, antioksidan özelliğiyle askorbik asit, lümendeki serbest oksijen radikallerini süpürürken tüketilmekte ve böylece bu vitaminin mide sıvısı içindeki konsantrasyonları azalmaktadır. (12, 20). Ayrıca atrofik mide içinde gelişen bakteriyel kolonizasyonun bir sonucu olarak diyetteki nitratlardan oluşan nitritler, intralüminal C vitamininin tüketimine katkıda bulunmaktadır (20). Böylece antral gastritte askorbik asit sekresyonunun azalması, atrofik gastritte ise bu vitaminin intralüminal tüketiminin artmış olması varsayımları, sunulan çalışmada iki gruptaki hastaların mide sıvısı C vitamini düzeylerinin azalmış, ancak farklılık göstermemiş olmasına bir açıklama getirebilir.

Çalışmamızın tasarımında *H. pylori* negatif bir kontrol grubunun yer almamış olması iki nedenle açıklanabilir. Çalışmanın amaçlarından birisi, *H. pylori*'ye bağlı bu iki gastrit fenotipinde mide sıvısı askorbik asit düzeylerindeki olası faklılıkları araştırmak olduğu için, çalışma tasarımına *H. pylori* negatif bir normal grubun dahil edilmesi öngörülmemiştir. İkinci neden de, bu bakteriyle infekte olmayan bireylerde mide sıvısı askorbik asit düzeylerinin infekte olanlara kıyasla daha yüksek olduğu iyi bilinen bir bulgudur, bunun yeniden sorgulanmasının, çalışma hedefleri arasına dahil edilmemiş olması şeklinde vurgulanabilir.

Hastalarımızda diyetle alınan C vitamini ve sigara tüketimi mide sıvısı askorbik asit düzeylerini etkileyebileceği için plazma askorbik asit düzeyleri ölçülmüş, ancak DAG ve MAG grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Böylece bu etkenlerin her iki grubun mide sıvısı askorbik asit düzeylerinde farklılıklar yaratacak etkilerinin en azından bu çalışmada görülmediği sonucuna varılmıştır.

Normal mukozaya kıyasla *H. pylori*'ye bağlı infeksiyonlarda mide epitel hücre proliferasyonlarının arttığı gösterilmiştir (21, 22). Normal midede proliferasyon ve programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanan apoptozis arasında bir denge mevcut olup, hücre yapım-yıkımı arasındaki homeostazisi korumaya yönelik olarak bu süreçler kontrollü bir şekilde düşük düzeyde sürdürülmektedir. Mide mukozası *H. pylori* ile infekte olduğunda öncelikle apoptozis artar, sonrasında buna yanıt olarak proliferasyonda artış ortaya çıkar ve homeostazis, artmış olan hücre yapım-yıkım döngüsü karşılığında sürdürülür. Zamanla apoptozisin hızı yavaşlarken, proliferasyonun hızı ise artmış olarak devam eder, mide bezlerinde proliferatif zon genişler ve bezin derinlerdeki bölümlerine ulaşmak üzere aşağı doğru yayılım gösterir (2). Çalışmamızda MAG grubunda, DAG grubuna kıyasla anlamlı derecede hücre proliferasyonunun artmış olduğu, prolifere olan ve immatür düzeydeki çok sayıda CK-20 eksprese etmeyen hücre varlığıyla gösterildi. Bu bulgu *Schwerer* ve arkadaşlarının buldukları sonuçlarla uyumlu bulunmuştur (15). Bu bulgu, antruma sınırlı diffüz inflamasyona kıyasla mide proksimaline doğru yayılan multifokal atrofiyle seyreden gastrit formunda çok daha yoğun bir apoptozis ve proliferasyon döngüsünün söz konusu olduğu anlamına gelmektedir.

Hücre proliferasyonunda artış, gastrik karsinogenezin olmazsa olmaz *(sine qua non)* kurallarından birisidir. *Correa* hipotezinde belirtildiği gibi atrofiden başlayıp, intestinal metaplazi, displazi ve sonunda intestinal tip gastrik kanser ile sonuçlanan sürecin proksimalinde yer alan MAG'da hücre proliferasyonunun arttığı ve matür gastrik epitel hücre oranının azaldığı gösterilmiştir (20, 23). Mide lümenindeki askorbik asit düzeyleri ile hücre proliferasyon oranları arasında olası bir bağıntı bu çalışmada gösterilememiştir. Multifokal atrofiyle seyreden gastritte artmış epitel hücre proliferasyonuna ek olarak glandların atrofisine bağlı parietal hücre kaybı nedeniyle mide asit sekresyonu azalmaktadır. Bunun sonucu olarak mide lü-

meni içinde kolonize olan bakterilerin diyetle alınan nitratları nitritlere dönüştürmesiyle oluşan nitrozaminler gastrik mukozal DNA üzerinde kanserojenik etki göstermektedir (24-27). Böylece proliferasyon artışına koşut olarak oluşan yoğun nitrit ve serbest oksijen radikallerinin intraluminal askorbik asit tüketimini arttırabileceği varsayımıyla bu çalışmada, epitel hücre proliferasyonu arttıkça mide sıvısı askorbik asit düzeylerinin azalabileceği öngörülmüştür. Ancak çalışmamızın bu doğrultuda bir sonuç vermemiş olması nedeniyle MAG grubu hastalarda artmış olan hücre proliferasyonunun, lümen içindeki C vitamini düzeyinden bağımsız olarak, yoğun inflamasyonla ilişkili sitokinlerin, nitrik oksitin tetiklediği apoptozis ve proliferasyon kinetikleriyle süregeldiği düşünülebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada mide sıvısında askorbik asit düzeyleri açısından diffüz antral gastrit ve multifokal atrofik gastritli hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak, multifokal atrofik gastritin intestinal tip gastrik karsinogenez sürecinin proksimal aşamalarında yer aldığını destekleyecek şekilde, gastritin bu formunda epitel hücre proliferasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. *Kuipers EJ, Uyterlinde AM, Peña AS, et al. Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. Lancet 1995; 345: 1525-28.*
2. *Houghton J, Fox JG, Wang TC. Gastric cancer: laboratory bench to clinic. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 495-502.*
3. *Hansson L, Nyren O, Hsing A, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. N Engl J Med 1996; 335: 242-49.*
4. *Faraji EI, Frank BB. Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. Gastroenterol Clin North Am 2002; 31: 499-516.*
5. *Ruiz B, Rood JC, Fontham ETH, et al. Vitamin C concentrations in gastric juice before and after anti Helicobacter pylori treatment. Am J Gastroenterol 1994; 89: 533-39.*
6. *Banerjee S, Hawksby C, Miller S, et al. Effect of Helicobacter pylori and its eradication on gastric juice ascorbic acid. Gut 1994; 35: 317-22.*
7. *Rokkas T, Papatheodorou G, Karameris A, et al. Helicobacter pylori infection and gastric juice vitamin C levels. Impact of eradication. Dig Dis Sci 1995; 40: 615-21.*
8. *Cahill RJ, Kilgallen C, Beattie S, et al. Gastric epithelial cell kinetics in the progression from normal mucosa to gastric carcinoma. Gut 1996; 38: 177-81.*
9. *Houghton J, Macera-Bloch LS, Harrison L, et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta up-regulate gastric mucosal fas antigen expression in Helicobacter pylori infection. Infect Immun 2000; 68: 1189-95.*
10. *de Freitas D, Urbano M, Goulao MH, et al. The effect of Helicobacter pylori infection on apoptosis and cell proliferation in gastric epithelium. Hepatogastroenterology 2004; 51: 876-82.*
11. *De Luca A, De Falco M, Iaquinto S, et al. Effects of Helicobacter pylori infection on cell cycle progression and the expression of cell cycle regulatory proteins. J Cell Physiol 2004; 200: 334-42.*
12. *Sobola G, Schorah C, Sanderson M, et al. Ascorbic acid in the human stomach. Gastroenterology 1989; 97: 357-63.*
13. *Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. Am J Gastroenterol 1988; 83: 504-9.*
14. *Sipponen P, Stolte M. Clinical impact of routine biopsies of the gastric antrum and body. Endoscopy 1997; 29: 671-8.*
15. *Schwerer MJ, Kraft K, Baczako K. Structural changes in the gastric foveolar epithelium in Helicobacter pylori-positive gastritis revealed by keratin immunohistochemistry. Hum Pathol 1997; 28: 1260-7.*
16. *Lauwers GY, Furman J, Michael LE, et al. Cytoskeletal and kinetic epithelial differences between NSAID gastropathy and Helicobacter pylori gastritis: an immunohistochemical determination. Histopathology. 2001; 39: 133-40.*
17. *Correa P, Fontham ET, Ruiz B, et al. Gastric juice ascorbic acid after intravenous injection: effect of ethnicity, pH, and Helicobacter pylori infection. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 52-3.*
18. *Yönetçi N, Akarca US, Özütemiz AÖ, ve ark. Gastroduodenal bozukluklarda askorbik asit. T Klin Gastroenterohepatoloji 1995; 6: 238-44.*
19. *Rathbone BJ, Johnson AW, Wyatt JI, et al. Ascorbic acid: a factor concentrated in human gastric juice. Clin Sci 1989; 76: 237-41.*
20. *Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. Am J Surg Pathol 1995; 19 (Suppl. 1): S37-S43.*
21. *Cahill RJ, Sant S, Beattie S, et al. Helicobacter pylori and increased epithelial cell proliferation: a risk factor for cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994; 6: 1123-7.*
22. *Brenes F, Ruis B, Correa P, et al. Helicobacter pylori causes hyperproliferation of the gastric epithelium: pre and post eradication indices of proliferating cell nuclear antigen. Am J Gastroenterol 1993; 88: 1870-5.*
23. *Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. IARC Sci Publ 2004; 157: 301-10.*
24. *Fong LY, Lee JS, Chan WC, et al. Zinc deficiency and the development of esophageal and forestomach tumors in Sprague-Dawley rats fed precursors of N-nitroso-N-benzylmethylamine. J Natl Cancer Inst 1984; 72: 419-25.*
25. *Bartsch J, Ohshima H, Shuker D, et al. Human exposure to endogenous N-nitroso compounds: Quantitative estimates in subjects at high risk for cancer of the oral cavity, esophagus, stomach, and urinary bladder. Cancer Surv 1989; 8: 335-62.*
26. *Knekt P, Jarvinen R, Dich J, et al. Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: A follow-up study. Int J Cancer 1999; 80: 852-56.*
27. *van Loon A, Botterweck A, Goldbohm R, et al. Intake of nitrate and nitrite and the risk of gastric cancer: A prospective cohort study. Br J Cancer 1998; 78: 129-35.*