

DERLEME

Helicobacter Pylori ve Gastrik Karsinogenez

Mutlu DEMİRAY, Osman MANAVOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

ÖZET

H.pylori ile gastrik karsinogenez arasındaki ilişki retrospektif ve prospektif çalışmalarla ortaya konmuş ve 1994 yılında WHO çalışma grubu olan "International Agency for research on Cancer" tarafından, *H.pylori* gastrik kanser için I. derece risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Buna rağmen *H.pylori*'nin gastrik karsinogenezdeki rolü açıklanamamıştır. Muhtemel kabul edilen mekanizma ise; *H.pylori*ye bağlı kronik gastritis sonucu gastrik epitelde serbest oksijen radikalleri artmakta ve mukozal antioksidan defans sistemi azalmaktadır ve serbest oksijen radikalleri DNA hasarına neden olmaktadır. *H.pylori* aynı zamanda gastrik epiteliyal hiperproliferasyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle artmış serbest oksijen radikalleri ile gastrik hiperproliferasyonun birlikteliğinin gastrik karsinogenezde tetikleyici rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*. Gastrik karsinogenez. *Helicobacter* ve gastrik epitelium.

Helicobacter Pylori and Gastric Carcinogenesis

ABSTRACT

Association between *H.pylori* and gastric carcinoma was defined through retrospective and prospective epidemiological studies following the discovery of *H.pylori*, and it was described as a first-degree risk factor for gastric cancer by International Agency for Research on Cancer, a WHO Study Group, in 1994. However, the role of *H.pylori* in carcinogenesis remains unclear. A proposed mechanism is as follows: *H.pylori* associated chronic gastritis causes mutagenic free oxygen radicals to increase in the epithelial tissue and antioxidants acting in mucosal defence system to decrease. This in turn leads to mutagenic free oxygen radicals eventually causing DNA damage. It was also demonstrated that *H. pylori* results in hyperproliferation by changing epithelial kinetics. Thus, it can be concluded that the association of hyperproliferation with free radicals causes damages in the cell which could play a significant role in triggering carcinogenesis.

Key Words: *Helicobacter pylori*. Gastric carcinogenesis. *Helicobacter* ve gastric epithelium.

Gastrik karsinogenezis kompleks, çok basamaklı ve multifaktöriyel bir sonuçtur. Başta çevresel faktörler olmak üzere bir çok faktörün etyolojide rolü olduğu bildirilmiştir¹. Bilinen faktörler arasında en ilginç H.yloridir. *H.pylori* ilk kez 1982 yılında Marshall ve Warren tarafından izole edilmiştir². Bunu takiben yapılan çalışmalarda Blaser ve arkadaşları *H.pylori*'nin gastrik mukozal enflamasyonda (kronik süperfiyal gastrit) ve özellikle polimorf nüveli lökosit infiltrasyonunda (kronik aktif gastrit) rol oynadığını, Marshall ve Warren ise *H.pylori*'nin duodenal ülserle ilişkisini ortaya koymuşlardır^{2,3}. 1994'te Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından *H.pylori*'nin peptik ülser hastalığının en önemli nedeni olduğu ve *H.pylori* ile infekte ülseri olan hastalarda bu mikroorganizmanın antimikrobiyal tedavi ile eradikasyonunun yapılmasının gerekliliği bildirilmiştir⁴.

H.pylorinin gastrik patolojilerle ilişkisinin ortaya koyulmasından sonra gastrik kanserle olan ilişkisi incelenmeye başlamıştır. Gastrik karsinoma olgularında *H.pylori* infeksiyonunun mevcudiyetini veya geçirildiğini spesifik ve sensitif olarak gösteren *H.pylori* IgG antikorlarının kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür⁵⁻⁷. Bu retrospektif çalışmalar *H.pylori*'nin gastrik kanserin etyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmüş ve daha sonra planlanan prospektif çalışmalarda da gastrik kanser ile *H.pylori* arasında ilişki bulunmuştur⁸⁻¹². Bu veriler ışığında Dünya sağlık örgütünün 1994 yılındaki değerlendirmesinde, *H.pylori* gastrik kanser için I. derece karsinojen kabul edilmiştir¹³.

H.pylori ile gastrik karsinoma ilişkisi daha çok intestinal tip gastrik karsinoma ile kurulmuştur. Çünkü intestinal tip gastrik karsinomunun atrofik gastritis ve intestinal metaplazi gibi prekanseröz lezyonları vardır¹. Correa'nın hipotezinde de bu gösterilmiştir¹⁴. Bu hipotezde *H.pylori* infeksiyonu sırasıyla kronik gastrite, atrofik gastrite, intestinal metaplaziye, displaziye ilerlemekte ve sonuçta gastrik karsinoma gelişmektedir şeklinde açıklanmıştır. Ancak *H.pylori*'nin karsinogenezde nasıl bir rol oynadığı belirlenmemiştir.

Geliş Tarihi: 18.04.2003
Kabul Tarihi: 04.07.2003

Uzm. Dr. Mutlu DEMİRAY
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
16059 Görükle / Bursa
Tel: 0224 442 84 00 / 1344

***H.pylori* ve karsinogenez:**

Epidemiyolojik çalışmalarda *H.pylori* ile gastrik kanser arasında ilişki gösterilmesine karşın halen açıklanamamış bir çok nokta vardır. *H.pylori* prevelansı yüksek olmasına rağmen gastrik karsinoma prevelansı bu oranda yüksek değildir. Japonyada *H.pylori* pozitif kişilerde gastrik kanser görülme oranı %0.4, Almanyada bu oran %0.1, Amerkada ise dahada düşüktür¹³. Tartışmalı bir diğer nokta da *H.pylori* duodenal ülserin en önemli nedeni olduğu halde, duodenal ülserde gastrik karsinoma insidansının düşük olmasıdır¹⁵. Bu veriler gastrik karsinogenezde *H.pylori* tek başına bir etken değil, bir çok faktörden bir tanesi olduğu düşüncesini doğurmuştur. Bu farklılıkları açıklamak üzere bazı teoriler oluşturulmuştur; kişinin genetik yatkınlığı, diyet, immüno- lojik durum, *H.pylori*'nin farklı suşları¹⁶, infeksiyonun alınma zamanı¹⁷ gibi ve bu faktörler *H.pylori*'nin farklı coğrafi bölgelerdeki farklı kişilerdeki etkisini değiştirmektedir şeklinde yorumlanmıştır. Malignite de genetik farklılıkların birikimi ve karsinojenik gidişte farklı fenotipik mutasyonların birikimi sonucu gelişmektedir.

Gastrik epitelial hücre döngüsü ve *H.pylori*:

H.pylori'nin gösterilen en önemli etkilerinden birisi de gastrik epitelial hücre döngüsünü değiştirmesidir ve bu değişim sonucunda gastrik karsinoma riskinin arttığı kabul edilmektedir¹⁸.

Hücre döngüsündeki değişiklik, artmış apoptos ve proliferasyon şeklindedir. *H.pylori*'nin hücre döngüsüne etkisi birkaç şekilde açıklanmaktadır; 1. *H.pylori* yarattığı kronik enflamasyon sonucu ortamda artan serbest oksijen radikallerinin yarattığı DNA hasarı ve sonuçta hücre ölümü 2. *H.pylori*'nin hücrelerle direkt kontakt kurması sonucu hücre ölümü 3. *H.pylori*'nin toksinleri aracılığı ile oluşan doku hasarı ve hücre ölümü. Buradaki ölümlerin tamamına yakını apoptosisle olmaktadır¹⁹. Sonuçta gastrik epitelde hiperproliferatif bir durum oluşmaktadır. Erişkinlerde ve pediatrik yaş gruplarında yapılan çalışmalarda gastrik epitelial apoptos ve proliferasyonun arttığı ve eradikasyonla bu parametrelerin normale döndüğü gözlenmiştir²⁰⁻²². Fakat 33 aylık izleme dayalı olarak yapılan bir başka çalışmada antrum ve korpustan alınan biyopsiler eradikasyon öncesi ve sonrasında proliferasyon açısından karşılaştırıldığında, korpusta ait biyopsilerde proliferatif indeks eradikasyon sonrası normale gerilediği halde, antral biyopsilerde proliferatif indeks 33. ayda dahi kontrollere göre yüksek kalmıştır²³. Hiperproliferasyonun devam ettiğine dair başka yayınlar da mevcuttur²⁴. Fakat bunu açıklayabilecek mekanizma ortaya konamamıştır.

İnflamatuvar cevap ile gastrik epitelial proliferasyon ve apoptos ilişkisi değerlendirildiğinde, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Pediatrik grupta yapılan çalışmada inflamasyon şiddeti ile apoptotik veya proliferatif indeks arasında ilişki kurulamamıştır²⁰. Bu çalışmada *H.pylori*'ye bağlı gastritle, sekonder gastrit de karşılaştırılmış ve apoptotik ve proliferatif indeks *H.pylori*'ye bağlı gastrit grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu veri, *H.pylori*'nin direkt olarak apoptos ve proliferasyonu indüklediği şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmada inflamatuvar şiddet semikantitatif yöntemle belirlenmiştir. Başka araştırmacılar da semikantitatif yöntemler kullandıklarında farklı sonuçlara varmışlardır²⁵. Fakat inflamatuvar hücre sayısı bilgisayarla görüntü analizi tekniği kullanılarak yapıldığında polimorf nüveli lökosit ve mononükleer hücre sayıları ile proliferatif indeks karşılaştırıldığında da pozitif korelasyon bulunmuştur^{26,27}. Ancak bu veriler gastrik epiteldeki proliferasyonun artışından *H.pylori*'nin direkt etkisinin mi yoksa yarattığı inflamasyonun mu sorumlu olduğu sorusuna açıklık getirmemektedir. İn vivo çalışmalarla invitro çalışmalar arasındaki başlıca farklılık inflamatuvar cevaptır. *H.pylori* invitro olarak gastrik epitel hücreleriyle kültüre edildiğinde proliferasyonun azaldığı, apoptosin arttığı görülmüştür^{29,30}. Bu verilerle proliferasyon artışından inflamatuvar cevap ve *H.pylori*'nin neden olduğu patolojik değişikliklerin sorumlu olduğu düşünülür. *H.pylori*'ye bağlı ortaya çıkan amonyak artışı³⁰, hipergastrinemi³¹, fosfolipazlar ve sitokinler hiperproliferasyona neden olmaktadır³².

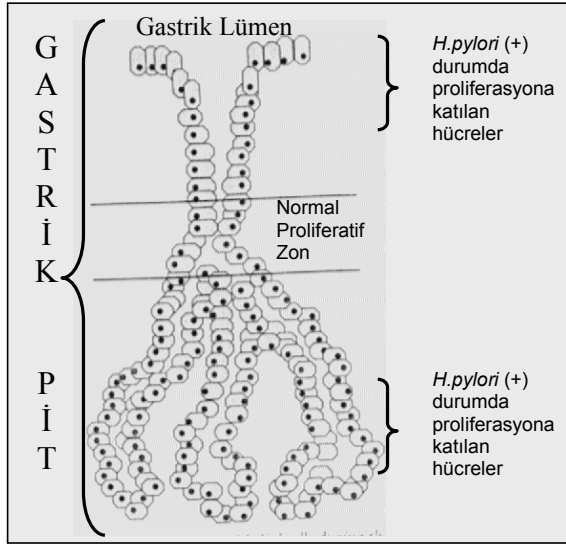
Proliferasyonun yeri

Gastrik glandlarda ki 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 faveolar bölgeye, pariyatal hücreler ve bir kısım mukus hücresi glandın tabanına doğru göç eder. Bu iki taraflı migrasyon esnasında hücreler differansiyasyonlarını tamamlar ve dereceli olarak proliferatif kapasitelerini kaybederler. Bu döngü 1-3 gün arasında değişir ve bu hücreler apoptos ile ölürlür. Bu nedenle apekte ve faveolar bölgede nadiren proliferatif hücre görülür²⁵. Gastrik piti bölgelere ayırarak yapılan çalışmalarda proliferasyondaki anlamlı artışın faveolar bölgede olduğu, proliferatif zonda anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir^{33,34}. Bu normal yerde olmayan proliferasyon sonucu gastrik lümene en yakın hücreler proliferat olmaktadır ve bu hücreler dış etmenlere karşı daha hassas hale gelmiştir. Yani DNA hasarı olasılığı daha yüksektir (Şekil 1).

H.pylori gastrik epitelde hiperproliferasyona neden olmaktadır. Ancak bu hiperproliferasyon malignite

Helicobacter Pylori ve Gastrik Karsinogenez

gelişiminde nasıl bir rol oynamaktadır sorusu cevap beklemektedir.



Şekil 1:

Gastrik pitlerdeki normal proliferatif zon, ve H.pylori pozitif olduğunda proliferasyona katılan bölgeler.

Hiperproliferasyon ve karsinogenez

Hiperproliferasyonun malignite gelişimine en önemli katkılarından biri; artan proliferasyon ile DNA onarım süresinin kısalmasıdır. Çok basamaklı karsinogenezde bu olay önemli rol oynayabilmektedir³⁵. Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gelişiminde *H.pylori*'nin rol oynadığına yönelik önemli kanıtlar vardır^{36,37}. Genel olarak bu olay 20-40 yılda gerçekleşir. Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi de intestinal tip gastrik karsinomun prekanseröz lezyonlarıdır. *H.pylori* eradikasyonu ile hiperproliferasyon ve *H.pylori*'ye bağlı patolojik değişiklikler geri dönüşlüdür³⁸⁻⁴⁰. Malignitelerde de hiperproliferasyon vardır fakat bu geri dönüşlü değildir. *H.pylori* enfeksiyonunun seyrinde geri dönüşün kaybolduğu nokta nedir? Bu amaçla *H.pylori* eradikasyonunun atrofik gastritis ve intestinal metaplazide ki etkileri değerlendirilmiştir. Ieradi ve arkadaşlarının çalışmasında proliferasyon kronik gastritte normale döndüğü halde intestinal metaplazide normale dönüş görülmemiştir⁴⁰. Bir başka çalışmada da 1 yıllık izlem sonucu *H.pylori* eradikasyonu yapılan ve yapılmayan grup karşılaştırıldığında intestinal metaplazi aktivitesinin ve atrofisinin eradikasyon yapılan grupta eradikasyon yapılmayan gruba göre azaldığı fakat normale dönmediği gösterilmiştir⁴¹. Buradan ortaya çıkan, proliferasyon kontrolünün kronik gastritten gastrik karsinogenezin ara basamağı olan intestinal metaplaziye gidişte bir şekilde kaybolduğudur. İntestinal metaplazi, gastrik kansere gidişte başlangıç fazının gerçek anlamda fenotipik ortaya çıkışı olabilir³⁴. Kronik gastritten

atrofik gastrit ve intestinal metaplaziye gidişte *H.pylori*'nin cagA toksininin rolünün de olabileceği düşünülmüştür. CagA negatif suşların kronik gastritise neden olduğu daha ileri değişikliklerin ise diğer suşlara bağlı olduğu düşüncesidir⁴². Gastrik kanser ile cagA ilişkisini değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir⁴³⁻⁴⁵.

Kronik inflamasyon ve serbest oksijen radikalleri

En çok üzerinde durulan noktalardan biri de *H.pylori*'nin yarattığı kronik enflamasyon sonucu ortamda artan serbest oksijen radikallerinin DNA hasarına neden olarak, karsinogeneze katkıda bulunmasıdır. *H.pylori*'nin gastrik epitelde bulunması sonucunda ortama mononükleer ve polimorf nükleer lökositlerin infiltrasyonu olur. Ayrıca *H.pylori*'nin üreaz aracılığı ile mide de başka bakteriler de yaşam olanağı bulmakta ve enflamasyon daha da artmaktadır. Aktive olmuş fagositlerin bakterisidal etkilerini sonucu olarak süperoksit üretirler. Enflamasyon kronik hal alırsa süperoksit üretimi ve süregen olur. Dokunun savunma mekanizması olarak oluşan süperoksitler ortamdaki temizlenerek zarar vermeleri önlenir. Antioksidan kapasite aşıldığında oluşan süperoksitler dokuya zarar vermeye başlarlar⁴⁶. Serbest oksijen metabolitlerinin ortamdaki uzaklaştırılmamalarının bedeli çok ağırdır. Biyomoleküllerin tüm sınıfları serbest oksijen radikallerinden etkilenir. Bir çok klinik ve deneysel çalışmada serbest oksijen radikallerinin karsinogenezle ilişkisi ortaya konmuştur^{47,48}. İn vivo olarak *H.pylori*'nin gastrik mukozada serbest oksijen radikallerinin sentezini indüklediği ve serbest oksijen radikallerinin düzeyi ile *H.pylori* enfeksiyonunun şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir⁴⁹. Serbest oksijen radikallerine bağlı DNA hasarının göstergesi olan 9-Hidroksideguanosin düzeyi, *H.pylori* pozitif kişilerde, *H.pylori* negatif kişilere göre belirgin yüksektir⁵⁰. Obst ve arkadaşlarının yaptığı invitro çalışmada, *H.pylori* ekstraktlarının gastrik epitel hücrelerde direkt olarak serbest oksijen radikallerinin üretimini indüklediği ve bunların da DNA hasarına neden olduğu gösterilmiştir⁵¹. Serbest oksijen radikallerine bağlı DNA hasarının göstergelerinden olan 8-hidroksi di glutatyon düzeyi de *H.pylori* pozitif olgularda negatif olgulara oranla anlamlı derecede yüksek olduğu ve intestinal metaplazide 8-hidroksi diglutatyon düzeyinin temel belirleyicisinin *H.pylori* varlığı olduğu gösterilmiştir⁵².

Gastrik karsinoma gelişimi ile taze sebze ve meyvaların alımı arasındaki ters ilişki gösterilmiştir⁵³. Antioksidan sistemde sistemde rol alan vitamin C'nin *H.pylori* enfeksiyonu ile gastrik sıvıda azaldığı ve eradikasyonla da düzeyinin arttığı gösterilmiştir^{54,55}. Ayrıca vitamin-C replasmanı ile, gastrik mukozal serbest oksijen radikallerinin düzeyinin

Helicobacter Pylori ve Gastrik Karsinogenez

- 51- Collins JS, Hamilton PW, Watt PC, Sloan JM, Love AH. Superficial gastritis and *Compylobacter pylori* in dyspeptic patients. A quantitative study using computer – linked image analysis J Pathol 1989; 158: 303-310.
- 52- Armuzzi A, Ioscane E, Pignataro G, et. al. Gastric epithelial cell kinetics and inflammatory cell infiltration in *Helicobacter pylori* antral gastritis: quantitative computer assisted image analysis (abstract) Gut 1996; 39 (suppl 2) A 106.
- 53- Wagner S, Beil W, Westermann J, Logan RP, Bock CT, Trautwein C, Bleck JS, Manns MP. Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori*: evidence for a major role of apoptosis. Gastroenterology 1997;113:1836-1847.
- 54- Knipp U, Birkholz S, Kaup W, Opferkuch W. Partial characterization of a cell proliferation-inhibiting protein produced by *Helicobacter pylori*. Infect Immun 1996; 64: 3491-3496.
- 55- Tsujii M, Kawano S, Tsujii S, et al. Cell kinetics of mucosal atrophy in rat stomach induced by long-term administration of ammonia. Gastroenterology 1993;104:796-801.
- 56- Dockray GJ. Topical review. Gastrin and gastric epithelial physiology. J Physiol (Lond) 1999 6,15; 518 (Pt 2): 315-24.
- 57- Blaser MJ. The role of *Helicobacter pylori* in gastritis and its progression to peptic ulcer disease. Liment Pharmacol Ther 1995;9 (suppl):27-30.
- 58- Iascone E, Armuzzi A, Covino M, et al. Epithelial cell kinetics changes in *Helicobacter pylori* associated gastritis [abstract]. Gut 1996; 39 (suppl 2):A57.
- 59- Anti M, Armuzzi A, Gasbarrini G. Importance of changes in epithelial cell turnover during *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis. Gut 1998; 43 (suppl 1): S27-S32.
- 60- Honig A, Witte F, Mirecka J et al. *Helicobacter pylori*-induced hyperproliferation: relevance for gastric cancer development in connection with mutagenic factors. Anticancer Res 2000; 5-6;20 (3A):1641-8.
- 61- Siurala M, Sipponen P, Kekki M. Chronic gastritis: dynamic and clinical aspects. Scand J Gasroenterol 1985; 20(Suppl 109):69-76.
- 62- Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. Lancet 1995; 345:1525-8.
- 63- 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.
- 64- Cahill RJ, Xia H, Kilgallen C, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* infection on gartric epithelial cell proliferation. Dig Dis Sci 1995; 40:1627-31.
- 65- 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; 29:214-19.
- 66- Sung JJ, Lin SR, Ching JY et al. Atrophy and intestinal metapilazi one year after cure of *Helicobacter pylori* infection: A prospective, randomized study. Gastroenterology 2000 6;119(1):7-4.
- 67- Asaka M, Takeda H, Sugiyama T, Kato M. What Role Does *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer? Gastroenterology 1997;113:S56-S60.
- 68- Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. Cancer Res 1995; 55:2111-2115.
- 69- Katagiri M, Takeda H, Kudo M et al. Infection with cagA *Helicobacter pylori* strains is not associated with gastric cancer in Japan. Gastroenterology 1997;112:A589.
- 70- Ricci V, Ciacci C, Zarrilli R, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cell migration and proliferation in vitro: role of VacA and CagA. Infect Immun 1996; 64:2829-33.
- 71- Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1995. Mimeoza Yayınları.
- 72- de Groot H. Reactive Oxygen species in tissue injury. Hepatogastroenterology 1994; 41: 328-332.
- 73- Adelman R, Saul RL, Ames BN. Oxidative damage to DNA: relation to species metabolic rate and life span. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 2706 – 2718.
- 74- Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TR et al. *Helicobacter pylori* stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo. Gut 1994; 35:179-185.
- 75- Baik SC, Youn HS, Chung MH et al. Increased oxidative DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. Cancer Res. 1996; 56:1279-1282.
- 76- Obst B, Wagner S, Sewing KF, Beil W. *Helicobacter pylori* cause DNA damage in gastric epithelial cells. Carcinogenesis 2000; Vol.21, No. 6 p:1111-1115.
- 77- Farinati F, Cardin R, Degan P, Rugge M, Di Mario F, Bonvicini P, Naccarato R. Oxidative DNA damage accumulation in gastric carcinogenesis. Gut 1998; 42:351-356.
- 78- Kneller RW, Guo WD, Hsing AW et al. Risk factors for stomach cancer in sixty – five Chinese counties. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1992; Jan-Feb; 1 (2): 113-118.
- 79- Sobala GM, Schorah CJ, Shires S et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric juice ascorbic acid concentrations. Gut 1993; 34 (8): 1038-1041.
- 80- Banerjee S, Hawksby C, Miller S, Dahill S, Beattie AD, Mc Coll KE. Effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastric juice ascorbic acid. Gut 1994; 35 (3): 317 – 322.
- 81- Drake IM, Davis MJ Mapstone NP et. al. Ascorbic acid may protect against human gastric cancer by scavenging mucosal oxygen radicals. Carcinogenesis 1996; 17(3): 559 –562.
- 82- Zhang HM, Wakisaka N, Macda O, Yamamoto Y. Vitamine C inhibits the growth of a bacterial risk factor for gastric carcinoma: *Helicobacter pylori* Cancer 1997; 15 80 (10):1897- 1903.
- 83- Ames BN. (1989) Mutagenesis and carcinogenesis: endogenous and exogenous factors. Environ. Mol. Mutagen., 14(suppl 16), 249-257.