

## ***Helicobacter pylori* pozitif ve negatif hastalarda intestinal metaplazi ve displazi sıklığı**

The frequency of intestinal metaplasia and dysplasia among *Helicobacter pylori* positive and negative patients

Esin ATIK<sup>1</sup>, Bülent KANTARÇEKEN<sup>2</sup>, Ertan BÜLBÜLOĞLU<sup>3</sup>, Ali ÇETİNKAYA<sup>2</sup>

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı<sup>1</sup>, Antakya-Hatay

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı<sup>2</sup>, Genel Cerrahi Anabilim Dalı<sup>3</sup>, Kahramanmaraş

**Giriş ve amaç:** Rutin üst gastrointestinal endoskopi için refere edilen *H. pylori* pozitif ve negatif dispeptik hastalarda intestinal metaplazi ve displazi sıklığını karşılaştırmak. **Gereç ve yöntem:** 141 dispeptik hasta çalışıldı (Yaş ortalaması 44.7±16 yıl, yaş aralığı 16-87 yıl, 62 erkek ve 79 kadın). Histolojik olarak *H. pylori*, intestinal metaplazi ve displazinin saptanması için antrum ve korpustan biyopsiler alındı. **Bulgular:** 141 hastanın 96'sı (%68.1) *H. pylori* pozitif idi. İntestinal metaplazi ve displazi sırasıyla *H. pylori* pozitif hastaların %42.7 (41/96) ve %5.2'sinde (5/96) ve *H. pylori* negatif hastaların %37.7 (17/45) ve %4.4'ünde (2/45) bulundu (p>0.05). İntestinal metaplazisi olan hastaların %70.7'si (41/58) ve displazisi olan hastaların %71.4'ü (5/7) *H. pylori* pozitif idi (p>0.05). **Sonuç:** *H. pylori* pozitif ve negatif hastalar arasında intestinal metaplazi ve displazi sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu, ancak intestinal metaplazisi ve displazisi olan hastalardaki yüksek orandaki *H. pylori* varlığı dikkat çekiciydi.

**Anahtar sözcükler:** *Helicobacter pylori*, displazi, intestinal metaplazi

**Background/aim:** To compare the frequency of intestinal metaplasia and dysplasia in *H. pylori*-positive and negative dyspeptic patients referred for routine upper gastrointestinal endoscopy. **Materials and methods:** One hundred and forty-one dyspeptic patients were studied (average age 44.7±16 years, range 16-87 years, 62 males and 79 females). Antrum and corpus biopsies were taken for detection of *H. pylori*, intestinal metaplasia and dysplasia histologically. **Results:** There were 96 *H. pylori*-positive patients in 141 patients (68.1%). Intestinal metaplasia and dysplasia were found in 42.7% (41/96) and 5.2% (5/96) among the *H. pylori*-positive patients and in 37.7% (17/45) and 4.4% (2/45) among the *H. pylori*-negative patients, respectively (P>0.05). 70.7% (41/58) of the patients with intestinal metaplasia and 71.4% (5/7) of the patients with dysplasia were *H. pylori*-positive, respectively (P>0.05). **Conclusions:** There was no statistically significant difference in the frequency of intestinal metaplasia and dysplasia between the patients who were *H. pylori*-positive and -negative, but the high ratio of *H. pylori* among the patients with intestinal metaplasia and dysplasia warrants attention.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, dysplasia, intestinal metaplasia

### **GİRİŞ VE AMAÇ**

1980'li yıllarda *Helicobacter pylori*'nin (*H. pylori*) ilk kez keşfinden sonra bu gram negatif, spiral şekilli bakteri ve onunla ilgili hastalıklar gösterilmeye başlandı (1-3). 1994'de *H. pylori* gastrik ve duodenal ülser için etyolojik bir ajan olarak kabul edildi ve o zaman uluslararası kanser araştırma örgütü *H. pylori*'yi insanlarda gastrik adenokarsinom için tip I karsinojen olarak açıkladı (1, 4, 5). *H. pylori*'nin gastrik epitel hücre proliferasyonu üzerine etkisi tartışmalı olmakla birlikte son çalışmalar göstermektedir ki *H. pylori* enfeksiyonu in vivo olarak gastrik mukozal apoptozisi artırmaktadır. Hücresel proliferasyon ve apoptozis arasındaki dengenin bozulması mukozal hasar ile ya hücre kaybına ya da hücresel çoğalma ile

kanser gelişimine yol açar (1, 4, 6-8). Bizim amacımız; kliniğimize dispeptik şikayetler ile başvuran ve rutin özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) yapılan *H. pylori* pozitif ve *H. pylori* negatif hastalarda intestinal tip gastrik kanser gelişiminin son aşaması olan intestinal metaplazi ve displazi sıklığını kıyaslamaktır.

### **GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma grubu rutin ÖGD önerilen dispeptik şikayetleri olan hastalardan rastgele seçildi. Endoskopik olarak antral gastrit tespit edilen 141 hasta seçildi. (Yaş aralığı 16-87, ortalama yaş 44.7±16 ve 62 hasta erkek, 79 hasta kadın). Gastrik kan-

ser, ülser vb başka patolojileri olan yakın zamanda proton pompası inhibitörü, nonsteroid anti inflamatuvar ve antibiyotik alan ve/veya daha önce *H. pylori* eradikasyonu yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ön duvar, arka duvar, pilora 2-3 cm mesafede küçük ve büyük kurvaturdan 4 adet antral biyopsi örneği, ÖGD esnasında Olympus GIF XQ 230 marka videogastroskop ile alındı. Her biyopsiden önce forsepler gluteraldehit solusyonu ve steril serum fizyolojik ile yıkandı. Alınan biyopsi örnekleri % 10 luk formaldehit solusyonuna konarak patoloji laboratuvarında bir gece fiksasyonda bırakıldı. Rutin doku takip işlemleri yapıldıktan sonra parafin blok haline getirilen dokulardan rotary mikrotom ile 4-5 mikronluk kalınlıkta kesitler alındı. Kesitler histopatolojik bulguları ve *H. pylori* varlığını değerlendirmek üzere hematoksilen eozin ve Giemsa boyaları ile boyandı. Histopatolojik bulgular Olympus BX51 mikroskobu ile değerlendirildi ve kronik inflamasyon, nötrofil lökositler, atrofi ve intestinal metaplazinin varlığı Sydney Sistemi kriterlerine göre derecelendirildi (9).

#### **Reaktif atipi ve displazi ayırımında aşığıdaki tanımlamalar göz önünde bulunduruldu:**

Reaktif değişiklikler yada rejeneratif hiperplaziler basit ve atipik şeklinde 2 ye ayrılır.

Basit hiperplazide bazofilik sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu, uniform şekilli, bazale yada santrale lokalize nükleusa sahip hücreler tek sıra halinde dizelenmiş olarak izlenirler.

Atipik hiperplazide maturasyon ve diferansiyasyonda azalma, tabakalanmada artış izlenir ancak sitolojik özellikler çok farklı değildir, genellikle inflamatuvar reaksiyon ile birliktelik vardır (10).

Displazilerde ise artmış hücresel proliferasyon ile birlikte hücre boyutunda, şekil ve diziliminde anormallikler vardır. Mukus salgınımı azalma, nükleositoplazmik oranda artış, nükleer polarite kaybı ve tabakalanma izlenir. Bu hücresel anormallikler glandlardaki yapısal düzensizlikle, hücre kalabalıklaşma ve glanduler tomurcuklanma, dallanma ile olur ( 10 ).

İstatistiksel değerlendirme SPSS, software Epi INFO version 3.3.2 programı ile Pearson Chi-Square testi yapıldı.

#### **SONUÇLAR**

141 hastanın 96'sında (% 68.1) *H. pylori* saptandı. 96 hastanın 41'inde (% 42.7) intestinal metapla-

zi ve 5'inde (% 5.2) displazi saptandı. *H. pylori* negatif 45 hastanın 17'sinde (%37.7) intestinal metaplazi, 2'sinde (%4.4) displazi belirlendi. İntestinal metaplazi ve displazi, *H. pylori* pozitif hastalarda *H. pylori* negatif hastalara nazaran daha fazla bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). İntestinal metaplazi olan 58 (%41.1) hastanın 41'inde (%70.7) *H. pylori* pozitif ve displazi olan 7 (% 5) hastanın 5'inde (% 71.4) *H. pylori* pozitif ( $p>0.05$ ).

*H.pylori* ile kronik inflamasyon ilişkisi: *H. pylori* (+) olan toplam 50 olgudan 28'inde hafif, 22'sinde orta derecede kronik inflamasyon saptandı.

*H. pylori* (+ +) olan toplam 36 olgudan 6'sında hafif, 20'sinde orta derecede ve 10'unda şiddetli kronik inflamasyon saptandı.

*H. pylori* (+ + +) olan toplam 10 olgudan 3'ünde orta derecede, 7'sinde şiddetli kronik inflamasyon saptandı.

*H. pylori* (-) olan 45 olgudan 35'inde hafif, 10'unda orta derecede kronik inflamasyon saptandı. *H. pylori* ile kronik inflamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ( $X^2= 147, 1 P<0, 001$ ).

*H. pylori* ile atrofi ilişkisi: *H. pylori* (-) 45 olgunun 30'unda atrofi görülmezken, 15'inde hafif derecede atrofi izlendi

*H. pylori* (+) olan toplam 50 olgudan 24'ünde hafif, 13'ünde orta derecede atrofi izlenirken 13'ünde atrofi görülmedi.

*H. pylori* (+ +) olan toplam 36 olgudan 14'ünde hafif, 13'ünde orta derecede ve 5'inde şiddetli atrofi izlenirken, 4'ünde atrofi saptanmadı.

*H. pylori* (+ + +) olan toplam 10 olgudan 7'sinde orta derecede, 3'ünde şiddetli atrofi saptandı. *H. pylori* ile atrofi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ( $X^2= 72.4, P< 0.001$ ).

*H. pylori* ile aktivite ilişkisi: *H. pylori* (+) olan toplam 50 olgudan 30'unda hafif, 10'unda orta derecede aktivite izlenirken 10 olguda aktivite saptanmadı.

*H. pylori* (+ +) olan toplam 36 olgudan 22'sinde hafif, 14'ünde orta derecede aktivite saptandı.

*H. pylori* (+ + +) olan toplam 10 oldudan 8'inde orta derecede 2'sinde şiddetli aktivite saptandı.

*H. pylori* (-) olan toplam 45 olgunun 36'sında aktivite saptanmazken, 6'sında hafif, 3'ünde orta derecede aktivite saptandı. *H. pylori* ile kronik inf-

lamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ( $X^2= 116, 6, P< 0.001$ ).

## TARTIŞMA

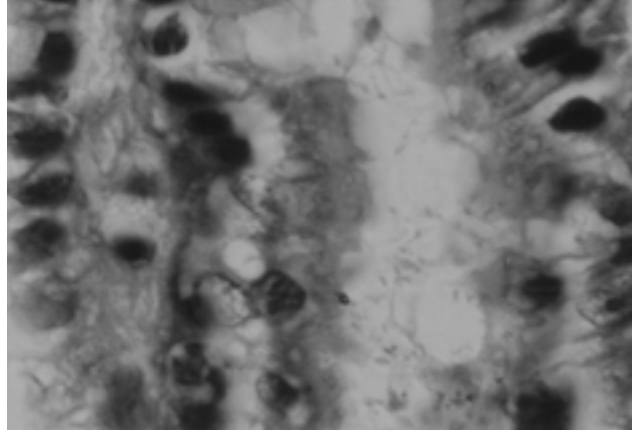
*H. pylori* gram negatif, spiral şekilli ve insanda en sık bakteriyel patojen olan mikroorganizmadır (1, 2, 11). Seropozitivitesi yaş ve düşük sosyoekonomik statü ile artar (2, 11). Son çalışmalar göstermiştir ki *H. pylori*'nin patojenitesinde bakteriyel toksinleri yanı sıra bakteriyel yayılma faktörleri de rol oynar (7). *H. pylori* enfeksiyonunun üst gastrointestinal sistemde görülen pek çok hastalıktan sorumlu olduğu ispatlanmıştır. Bunlar arasında gastritis, gastrik ve duodenal ülser, MALT tipi lenfoma ve gastrik kanser sayılabilir (1, 3, 11). *H. pylori* ile enfekte hastaların çoğunun midesinde granulositik lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon vardır (3, 7, 12). Bu gastritis gastrik kanser gelişimi için bir risk faktördür (3, 12). Gastrik kanser dünyada kanserden ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer alır (1). *H. pylori* gastrik karsinogenez gelişiminde bir basamak olan kronik atrofik gastritis ve intestinal metaplazinin sebebidir (3, 11). Ayrıca pek çok çalışmada gastrik kanser ile *H. pylori* arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir (3, 11). Antrumdaki intestinal metaplazi ve glanduler atrofide *H. pylori* genotipleri yüksek sıklıkta saptanmıştır (3, 7, 8, 11, 13). Bizim bulgularımıza göre de *H. pylori* enfeksiyonu gastritis ile sonuçlanır. Atrofi, intestinal metaplazi, displazi gelişiminde rolü vardır ve nötrofil aktivitesi ile yakın ilişkilidir. Bulgularımız Topal ve arkadaşlarının çalışmaları ile de uyumludur (14). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda duodenogastrik reflünün *H. pylori* varlığına yada gastrik histopatolojik değişikliklere etkisinin araştırılması da etyolojiye ışık tutması yönünden önemlidir (15).

İntestinal tip gastrik kanser için Correa karsinogenezinin insanda görülen bir modelini tanımlamıştır. Correa; *H. pylori* gastritisinin sebep olduğu hiperproliferasyonun gastrik kansere yol açan olaylar dizisinin başlangıç noktası olduğunu ileri sürmüştür. Bu hiperproliferasyon da DNA değişikliklerini başlatabilir. Bu değişikliklerin tümü histopatolojik olarak yüzeysel gastritis ile multifokal atrofi, intestinal metaplazi sonuçta displazi ve kanser şeklinde görülür (5, 12).

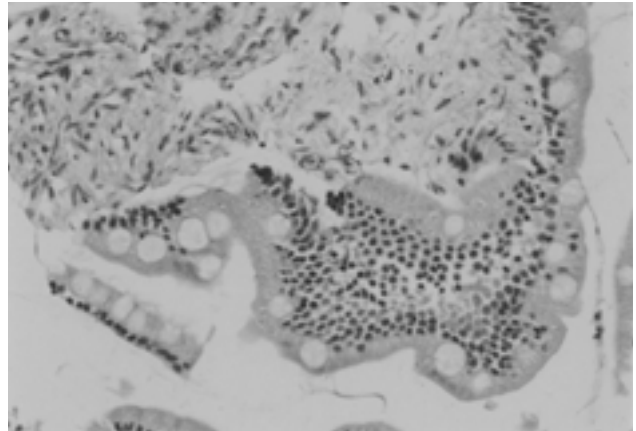
Bir başka çalışmada *H. pylori*'nin nitrozleşme reaksiyonunu katalize edebildiği ve N-asetil transferaz aktivitesinde rol aldığı gösterilmiştir. Bu nedenle prekanseröz procesin gelişmesine öncülük eden displastik hücrelerin etrafında bakterilerin

bulunma olasılığı mümkündür. Bakterilerce indüklenen oksijen radikalleri de DNA hasarına yol açabilir. Şayet hedef displastik bir hücre ise ileri mutasyonlar invazif neoplastik klonlar şeklinde sonuçlanabilir (5, 16). Bazı hayvan çalışmalarıyla da *H. pylori*'nin gastrik karsinoma sebep olduğu gösterilmiştir (1, 17). 17 farklı milletin bulunduğu toplam 13 ülkenin (11 Avrupa ülkesi, Japonya ve Amerika) katıldığı "Eurogast" çalışmasında gastrik kanser riskinin *H. pylori* pozitif hastalarda *H. pylori* negatif hastalara nazaran 6 misli daha fazla olduğu rapor edilmiştir (5).

Bizim çalışmamızda mikroskopik olarak, mide biyopsilerinin yüzeysel mukusunda *H. pylori* görüldü (Resim 1). Lenfositik infiltrasyon, lenfoid folliküller, intestinal metaplazi ve displazi *H. pylori* pozitif biyopsilerde sıklıkla görülmektedir (Resim 2).



**Resim 1.** Antral biyopsi örneğinde yüzeysel mukusunda *Helicobacter pylori* mikroorganizmaları (Hematoksilen-eozinX1000)



**Resim 2.** Antrum mukozasında intestinal metaplazi ve lenfoid infiltrasyon (Hematoksilen-eozinX50)

Sonuç olarak çalışmamızda *H. pylori* pozitif ve negatif hastalar arasında intestinal metaplazi ve/veya displazi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. İntestinal metaplazi ve displazi ile birlikte olan *H. pylori*'nin

artmış pozitifliğine dikkat çekmek gerekir. *H. pylori* yüksek konsantrasyonlarda olsa bile patolojik değişiklikler aynı oranda görülmeyebilir, bu durumda bakteriyel (virulans faktörleri), konakçı ve çevresel faktörlerin önemi ortaya çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Yang YL, Xu B, Song YG, et al. Overexpression of *c-fos* in *Helicobacter pylori* induced gastric precancerosis of Mongolian gerbil. *World J Gastroenterol* 2003; 9 (3): 521-24.
2. Logan RPH, Walker MM. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *British Medical Journal* 2001; 323: 920-22
3. Mills SE. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*; 4th ed. India: Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
4. Guo DL, Dong M, Wang L, et al. Expression of gastric cancer-associated MG7 antigen in gastric cancer, precancerous lesions and *H. pylori*-associated gastric diseases. *World J Gastroenterol* 2002; 8 (6): 1009-1013.
5. Liu WZ, Zheng X, Shi Y, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric epithelial proliferation in progression from normal mucosa to gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 1998; 4(3): 246-48.
6. Gao HJ, Yu LZ, Bai JF, et al. Multiple genetic alterations and behavior of cellular biology in gastric cancer and other gastric mucosal lesions: *H. pylori* infection, histological types and staging. *World J Gastroenterol* 2000; 6(6): 848-54.
7. Yu J, Leung WK, Go MYY, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* babA2 status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 51: 480-84.
8. El-Zimaity HMT, Ramchatesingh J, Saeed MA, et al. Gastric intestinal metaplasia: Subtypes and natural history. *Journal of Clinical Pathology* 2001; 54: 679-83.
9. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System, international workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.
10. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*; 9<sup>th</sup> ed. China: Mosby, Elsevier, 2004.
11. Chen XY, van der Hulst RWM, Shi Y, et al. Comparison of precancerous conditions: Atrophy and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis among Chinese and Dutch patients. *Journal of Clinical Pathology* 2001; 54: 367-70.
12. Meining A, Riedl B, Stolte M. Features of gastritis predisposing to gastric adenoma and early gastric cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55: 770-74.
13. Chen XY, van der Hulst RWM, Bruno MJ. Interobserver variation in the histopathological scoring of *Helicobacter pylori* related gastritis. *Journal of Clinical Pathology* 1999; 52: 612-15.
14. Topal D, Göral V, Yılmaz F, et al. The relation of *Helicobacter pylori* with intestinal metaplasia, gastric atrophy and BCL-2. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2004; 15 (3): 149-155.
15. Taşkın V, Sedele M, Saka O, et al. The effect of duodenogastric reflux on *Helicobacter Pylori* presence and gastric histopathologic changes. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2003; 14 (4): 239-242.
16. Bravo JC, Correa P. Sulphomucins favour adhesion of *Helicobacter pylori* to metaplastic gastric mucosa. *Journal of Clinical Pathology* 1999; 52: 137-40.
17. Ikeno T, Ota H, Sugiyama A, et al. *Helicobacter pylori*-induced chronic active gastritis, intestinal metaplasia and gastric ulcer in Mongolian gerbils. *American Journal of Pathology* 1999; 154: 951-60.