

Isparta bölgesinde mide kanserli hastalarda helikobakter pilori sıklığı

Nermin Karahan*, Sema Bircan*, Nilgün Kapucuoğlu*,
Şirin Başpınar*, Özden Çandır*, Ersin Uskun**

*Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji AD, Isparta
**Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Isparta

Özet

Helikobakter pilori (HP) ilk kez 1983 yılında Warren ve Marshall tarafından kültürü yapılan gram negatif bakteridir. Helikobakter pilori'nin mide karsinom gelişmesinde prekürsör lezyon olan kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplaziye neden olması, gastrik karsinomların patogeneğinde olası rolünü gündeme getirmiştir. Çalışmamızda mide karsinomlarında histolojik olarak gastrit, intestinal metaplazi ile helikobakter pilori arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bu çalışmada son 5 yılda mide kanseri nedeniyle total yada subtotal gastrektomi yapılan 34 olgu incelenerek histolojik tiplerine ayrıldı. Helikobakter pilori'yi araştırmak için Toluidin mavisi boyama yöntemi kullanıldı. 34 mide karsinomlu olgunun 30'u intestinal tip (%88.2) 4'ü diffüz tip (%11.8) idi. Olguların tümünde kronik gastrit vardı. Aktif kronik gastrit 22 olguda (%64.7) inaktif gastrit 12'sinde (%35.3) vardı. İntestinal tip mide adenokarsinomlarının 23'ünde (%76.6), 4 diffüz tip karsinomun 4'ünde (%100) intestinal metaplazi izlendi. Helikobakter pilori 34 olgunun 24'ünde (%70.6) pozitif bulundu. Helikobakter pilori enfeksiyonu diffüz tipe göre intestinal tipde daha sıkı ($p>0.05$). Aktif kronik gastritlerin 22'sinde (%72.7) inaktif kronik gastritlerin 5'inde (%35.7) Helikobakter pilori pozitif bulundu. Helikobakter pilori varlığı aktif gastritlerde inaktif gastritlere göre daha sık gibi görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Anahtar kelimeler: Helikobakter pilori, mide adenokarsinomu

Abstract

Prevalence of helicobacter pylori in patients with gastric carcinoma in Isparta region

Helicobacter pylori is the gram negative bacteria which was cultured by Warren and Marshall first in 1983. Helicobacter pylori was frequently observed in patients with chronic gastritis. Chronic atrophic gastritis is defined as precursor lesion in the development of gastric carcinoma. Therefore, H. Pylori has an important role in pathogenesis of gastric carcinoma. Our study aimed to examine the association between helicobacter and gastritis, intestinal metaplasia in gastric carcinomas of different histological types. In this study, 34 patients who underwent total or subtotal gastrectomy due to gastric carcinoma in last five years were examined and histologically defined. Helicobacter pylori status was evaluated by toluidine blue. Intestinal type carcinoma was observed in 30 cases out of 34 (%88.2), diffuse type was found in 4 cases (%11.8). Chronic gastritis was diagnosed in all cases. There were active chronic gastritis in 22 cases (%64.7) and inactive gastritis in 12 cases (%35). Intestinal metaplasia was observed in 23 of 30 (%76.6) with intestinal type carcinomas, 4 of 4 (%100) with diffuse type carcinoma. The prevalence of helicobacter was positive in 24 (%70.6) cases out of 34. The helicobacter pylori infection was higher in intestinal type carcinoma than diffuse type ($p>0.05$). Helicobacter pylori was positive in 22 cases (%72.7) with active gastritis and in 5 cases (%35.7) with inactive gastritis. Despite the frequent existence of helicobacter pylori in active gastritis when compared to inactive gastritis, it was not statically significant ($p>0.05$).

Key words: Helicobacter Pylori, gastric adenocarcinoma

Giriş

Mide kanseri dünyada en sık görülen malign tümörlerden biridir. Lauren mide adenokarsinomlarını intestinal ve diffüz olmak üzere ikiye ayırmıştır (1). Bu tür mide karsinomunun gastrit, atrofi, intestinal metaplazi ve displazi aşamalarını izleyerek geliştiği düşünülmektedir (1-3).

Yazışma Adresi: Dr. Nermin Karahan
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
Isparta
Tel: 0246 2112934 (direkt hat) GSM: 05325652327
E-mail: nerminkarahan@hotmail.com

Helikobakter pilori insan mide mukozasında kolonize olarak spesifik humoral immunolojik reaksiyona neden olan ince spiral şekilli hareketli kamçılı gram (-) bir bakteridir (2,4). HP enfeksiyonu kronik aktif gastritin en önemli nedenidir HP'nin en sık ve ilk yaptığı hastalık yüzeysel gastrit (2-4). Lokalizasyonu en sık antrumdadır. Hastalığın akut başladığı sonra kronik inflamasyonun eklendiği düşünülmektedir. Enfeksiyon genellikle fokal lokalizasyon gösterir, diffüz enfeksiyon nadirdir. Fokal olarak başlayan inflamasyon zamanla ilerleyerek mide mukozasının tüm katlarını tutar ve glandüler hasar oluşturur. Bunu takiben atrofi ve intestinal metaplazi görülür (5,6). Atrofi genellikle intestinal metaplaziden önce oluşur. Yapılan çalışmalar sonucunda HP yüzeysel gastritte %90-100, kronik gastritte %60, mide ülserinde %76 duodenal ülserli hastalarda %85-100 ve mide kanserinde %50-90 oranında tespit edilmiştir (7). HP'nin coğrafik dağılımı ve gastrik kanser arasında güçlü bir epidemiyolojik paralellik vardır. HP enfeksiyon prevalansı, düşük sosyoekonomik gelişim gösteren ülkelerde yükseklik göstermektedir (8,9). Bu çalışmada; Isparta yöresinde HP'nin mide kanserindeki rolünü ve farklı histolojik tür mide kanserli hastalarda atrofik gastrit, intestinal metaplazi ile HP arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 1999-2004 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji anabilimdalında primer mide adenokarsinomu tanısı almış 34 hastaya ait total ve subtotal gastrektomi spesmeni değerlendirmeye alındı. Tümörden, tümöre komşu alandan ve tümörden uzak normal görümlü mide mukozasından alınarak hazırlanmış olan parafin bloklardan yeniden 5µm kalınlığında kesitler alındı. Tüm bloklar Hematoksilen - eosin ile boyandı. Mide kanserleri Lauren ve Ming tarafından önerilen kriterlere göre tümörün histolojik tipi sınıflandırıldı. Güncelleşmiş Sydney sınıflandırmasına göre belirlenen beş morfolojik değişkene (inflamasyon, aktivasyon, atrofi, intestinal metaplazi ve HP) bakılarak nontümöral dokuda gastrit değerlendirmesi yapıldı. HP'yi değerlendirmek için bütün bloklardan alınan kesitler Toluidine blue ile boyandı, mide epitelinde mukus tabakası üzerinde mavi renkte spiral yada martı kanadı şeklinde en az iki yada daha çok sayıda basil bulunan olgular pozitif olarak kabul edildi. İstatistiksel analizde verilerin değerlendirilmesi için kıkare ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamızdaki olguların yaş dağılımı 38 ile 86 arasında olup ortalama 64.97 idi. 17'si erkek 17'si kadındı. Tümör 34 olgunun 23'ünde (%67.6) antrumda, 6'sında (%17.6) korpusda 2'sinde (%5.9) kardiyada 3'ü (%8.8) korpus ve antrumda lokalize idi.

Tümör 30 olguda (%88.2) intestinal tipde, 4 olguda (%11.8) diffüz tipde idi. Tüm olgularda kronik gastrit saptandı. Bunların 22'si (%64.7) aktif 12'si (%35.3) inaktif idi. İntestinal metaplazi 27 (%79.4) olguda pozitif, 7 (%20.6) olguda negatif izlendi. İntestinal metaplazi intestinal tip karsinomlu olguların 23'ünde (%76.6), diffüz tip olguların tümünde (%100) saptandı. Atrofi ise intestinal tipin 10'unda (%33.3), diffüz tipin 1'inde (%25) izlendi (Tablo I).

Tablo I Mide adenokarsinomlarının değişik histolojik tiplerinde gastrit, atrofi ve intestinal metaplazi sıklığı.

	İntestinal	Diffüz	Toplam
Adenokarsinom	30 (%88.2)	4 (%11.8)	34
Kronik aktif gastrit	19 (%86.4)	3 (%13.6)	22
Kronik inaktif gastrit	11 (%91.7)	1 (%8.3)	12
İntestinal metaplazi	23 (%85.2)	4 (%14.8)	27
Atrofik gastrit	10 (%9.9)	1 (%9.1)	11

HP 34 olgunun 24'ünde (%70.6) pozitif saptandı. Kadınların %58.8'inde erkeklerin %82.4'ünde H.pylori pozitif olduğu görüldü. H.pylori intestinal tipin 23'ünde (%76.6), diffüz tipin 1'inde (%25) pozitif bulundu (Tablo II).

Tablo II Mide adenokarsinomlarında H. Pylori sıklığı

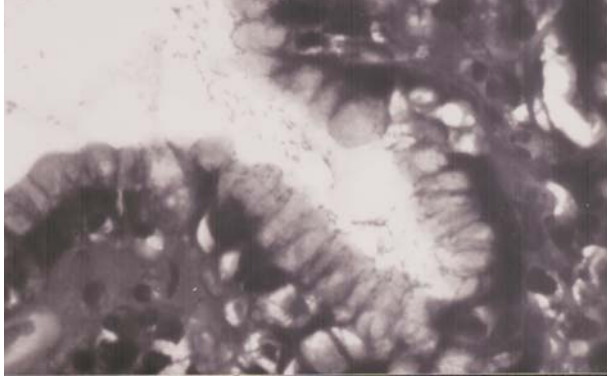
Karsinom tipi	HP(+)		HP(-)		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İntestinal	23	76.6	7	23.3	30	88.2
Diffüz	1	25.0	3	75.0	4	11.8
Toplam	24	70.6	10	29.4	34	100

H.pylori, karsinom ve intestinal metaplazi alanlarında izlenmezken, tümöre komşu alanlarda ve nontümöral dokuda gastritin olduğu alanlarda, foveolar epitelde ve gland lümenlerindeki mukus içinde spiral yada martı kanadı şeklinde mavi renkte izlendi (Resim 1).

Tartışma

Mide kanserlerinin intestinal ve diffüz olmak üzere iki histolojik tipi vardır (1). Diffüz tip daha az sıklıkla görülmekle ve prekanseröz lezyonlarla ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Buna karşın kanser riski yüksek olan toplumlarda intestinal tip daha sık görülmekte ve kronik gastrit, gastrik atrofi ve intestinal metaplaziyi takiben geliştiği öne sürülmektedir (5-7,9-12). Bu gibi prekanseröz lezyonların gelişmesinde gastrik hipoasidite ve diyetin etkili olduğu düşünülmektedir. Gastrik hipoasidite ve pepsin

azalması; gastirik PH'nın yükselmesine, takiben anaerobik bakteriyel çoğalmasına neden olmaktadır. Diffüz tip karsinomda diyet ile ilişkisi açık değildir (8).



Şekil 1: Foveolar epitele tutunmuş ve mukus içerisinde yoğun H.Pylori izlenmektedir(Toluidin mavisi X400)

HP gram (-), mikroaerofilik, hareketli, 3mm uzunlukta, 0.5 mm genişlikte flagelli bir bakteridir. Mide mukozasında spiral yada martı kanadı şeklinde kıvrık görülebilir. HP'yi mide de mukus tabakası içerisinde, yüzey epiteline tutunmuş olarak ve epitel hücreleri arasında intersellüler kolonizasyon yapmış olarak üç ayrı lokalizasyonda görebiliriz (2- 4). HP salgıladığı proteazlarla gastrik mukusu eriterek, epiteial koruyucu tabakada hasar oluşturur. Bakterinin salgıdığı üreaz asit ortama karşı alkali mikroçevre oluşturur. Ayrıca epitelial sitotoksin gibi rol oynar ve intersellüler sıkı bağlantıları yıkarak hücreler arasına lüminal içeriğin girişini kolaylaştırır (2 - 6). H.pylori mide karsinomu ilişkisinde ilk veriler epidemiyolojik ve geri dönüşümlü istatistiksel analizlerdir (8,9). Mide karsinomu yüksek toplumlarda HP enfeksiyonu sıklığı da fazladır. Mide karsinomu oluşumu için yüksek risk taşıyan popülasyonun normal mukozasının kansere kadar ilerleyen bir dizi değişiklikler olur. Aktif kronik gastrit ile başlayan bu değişiklikler intestinal metaplazi gösteren kronik aktif gastrite ve sonunda displazi ve karsinoma kadar ilerler. HP enfeksiyonu varlığında; mide mukozası bakterinin metabolik ürünleri ile direkt olarak karşılaşır. Hasar gören epitel hücrelerinde hızlı yenilenme DNA harabiyet riskini arttırır (6,10-11,13-18). Mukoza endojen ve eksojen mutajenlere karşı hassaslaşır ve malign transformasyon gelişebilir. Mide kanserlerinde gastrik epitelde meydana gelen değişiklikler HP'nin ekolojik dengesini bozmakta bu da HP'nin görülmesi gerekenden daha az sıklıkta rastlanmasına neden olmaktadır. HP enfeksiyonunun kanser ile ilişkisi kabul edilebilir ancak mikroorganizma tek başına bu

olaydan sorumlu tutulamaz (9,10,13, 19,20). Mide karsinomunun etiyolojik nedenlerinden biri olarak kabul edilen HP genellikle intestinal tip adenokarsinomlarda sorumlu tutulmaktadır. Corea, mide karsinom riskinin yüksek olduğu bölgelerde HP sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamıştır (21). Bir araştırmada erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranlarda HP varlığı saptanmıştır (19,20,22). Çalışmamızda da erkeklerde (%82.4) daha yüksek oranlarda HP bulunmuştur, ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. Yapılan bir çok çalışmada kandaki HP antikorları korpus ve antrum lokalizasyonlu karsinomlarda kardial lokalizasyonlu karsinoma oranla belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (23). Çalışmamızda kardiyal lokalizasyonlu 2 olgu vardı ve HP negatif idi. İntestinal metaplazi alanında goblet hücrelerinden salınan mukus HP için uygun olmayan ortam oluşturmaktadır (2,3,4,6,7). Bizim olgularımızda da intestinal metaplazi alanlarında HP görülmedi. Sonuçlarımıza göre mide karsinomlu olgularımızın % 70.6'sında HP pozitifliği izlendi. Yaş, tümörün lokalizasyonu, histolojik tipi ile HP varlığı kıyaslandığında anlamlı bir istatistiksel ilişki olmadığı saptanmıştır (p>0.05). Mide karsinomlu olgularımızda HP'nin yüksek oranda pozitif olması literatürde de vurgulandığı gibi HP'nin karsinom gelişiminde rol oynayan bir faktör olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

- 1) Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 31-49.
- 2) Hu PK, Chan WY, Cheung PY, et al. Pathologic changes of gastric mucosa colonised by Helicobacter pylori. Hum Pathol 1992; 25: 548-556.
- 3) Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N. et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. Int J Cancer 2004; 109: 138-143.
- 4) Frenck Jr RW, Clemens J. Helicobacter in the developing world. Microbes and Infection 2003; 5: 705-713.
- 5) Craanen ME, Blok P, Dekker W, et al. Subtypes of intestinal metaplasia and Helicobacter pylori. Gut 1992; 33: 597-600.
- 6) Sipponen P, Kosman TU, Valle J, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in gastric cancer. J Clin Pathol 1992; 45: 319-323.
- 7) Turhanoglu M, Göral V, Arıkan E, et al. Çeşitli üst gastrointestinal sistem hastalıklarında Helicobacter pylori sıklığı. Klinik Dergisi 1992; 5:19-21.
- 8) Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. Journal of Clinical Epidemiology 2003; 56: 1-9.
- 9) Kikuchi S. Epidemiology of Helicobacter pylori and

- gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002; 5: 6-15.
- 10) Khanna AK, Seth P, Nath G, et al Correlation of Helicobacter pylori and gastric carcinoma. *J Postgrad Med* 2002; 48: 27-28.
 - 11) Sepulveda AR, Graham DY. Role of Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 517-535.
 - 12) Versalovic J. Helicobacter pylori Pathology and diagnostic strategies. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 403-412.
 - 13) Ponce-de-Leon S, Leal JE, Cortes R. Helicobacter pylori and gastric carcinoma: potential carcinogen, cancer sentinel, or both? *Br J Cancer* 2000; 83(7): 969-970.
 - 14) Bjorkholm B, Falk P, Engstrand L, et al. Helicobacter pylori: resurrection of the cancer link. *J Intern Med* 2003; 253: 102-119.
 - 15) Blaser MJ. Polymorphic bacteria persisting in polymorphic hosts: Assessing Helicobacter pylori-related risks for gastric cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94(22): 1662-1663.
 - 16) Tseng H, Hsu P, Chen H, et al. Compartment Theory in Helicobacter pylori-associated gastric carcinogenesis. *Anticancer Research* 2003; 23: 3223-3230.
 - 17) Craanen ME, Blok P, Dekker W, Tytgat GN. Helicobacter pylori and early gastric cancer. *Gut* 1994; 35: 1372-1374.
 - 18) El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124: 1193-1201.
 - 19) Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125: 364-371.
 - 20) Correa P, Fox J, Fontham E, et al. Helicobacter pylori and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 1990; 66: 2569-2574.
 - 21) Correa P. Chronic gastritis. A clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol* 1998; 83: 504-509.
 - 22) Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, et al. Helicobacter pylori infection in intestinal and diffuse type gastric adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 640-643.
 - 23) Avellini C, Cocchi V, Pagonelli GM, Biasco G. Evaluation of presence and amount of Helicobacter pylori in early gastric cancer. *Rev Esp. Enferm Dig* 1990; 78 (Suppl 1): 92-98.