

## Klinikopatolojik Tartışmalar Serisi-3 Kabızlık Şikayeti İle Gelen Bir Hasta

### Clinicopathologic Discussion Series-3 A Patient Presented With Constipation

Serap DEMİR<sup>1</sup>, Çiğdem TOKYOL<sup>2</sup>, Ender ELLİDOKUZ<sup>1</sup>, Çiğdem GÖKÇE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.

<sup>2</sup> Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD.

**ÖZET:** Bu klinikopatolojik tartışmada, yaşlı bir hastada kabızlığın ayırıcı tanısı tartışılmış ve sonuçta varılan kesin tanı açıklanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Konstipasyon, vitamin B12 eksikliği, atrofik gastrit, mide kanseri, lenfoma

**ABSTRACT:** In this clinicopathologic conference, the differential diagnosis of constipation was discussed in an old patient and the exact diagnosis reached at the end was revealed.

**Key Words:** Constipation, Vitamin B12 deficiency, Atrophic gastritis, Gastric cancer, Gastric lymphoma

#### BİLMECE OLGUNUN SUNUMU

**I) Olgunun öyküsü:** M.U., 76 yaşında erkek, evli, 2 çocuklu, çiftçi, Afyon'da oturuyor

**Başlıca yakınmaları:** Kabızlık

**Şimdiki hastalığının öyküsü:** Yaklaşık 15 gündür 2-3 günde bir defekasyonu oluyormuş. 15 gün önce, bir kez olduğunu ifade ettiği siyah renkli, yumuşak kıvamlı dışkılaması olmuş. İştahsızlığı varmış ve 15 günde 6 kg. kaybetmiş. Hastanın, yine 15 gündür karnında, her iki üst kadranda yemeklerden sonra olan karın ağrısı varmış. Yıllardır olan kaşıntı şikayeti devam etmekteymiş. Hasta, hematokezya, hematemez tanımlanamamaktaydı ve sarılık ve kan transfüzyonu öyküsü yoktu.

**Özgeçmişi:** 1941'de zatürre (6 ay tedavi almış, tanı?)

**İlaç öyküsü:** Yok

**Soygeçmişi:** Özellik yok

**Sosyal öykü:** Özellik yok

**II) Fizik Muayene Bulguları:** S: 16/dak  
N: 72/dak A: 36.5 °C

**TA:** 140/90 (yatarken-sağ kol), 140/90 (oturunca-sağ kol), 120/80 (otururken-sol kol) mmHg

**Boy:** 160 cm **Ağırlık:** 69 kg

**Baş-boyun:** Grade I hipertansif /arteriolosklerotik retinal bulgular

**Kalp-damar sistemi:** Patolojik bulgu yok

**Solunum sistemi:** Patolojik bulgu yok

**Batın:** Karaciğer kosta kenarında ele geliyor, düzgün yüzeyli, duyarsız. Batında başka bulgu yok. Rektal muayenede özellik yok.

**Genital organlar, kas-iskelet sistemi, ekstremiteler ve sinir sistemi:** Patolojik bulgu yok.

#### III) İnceleme ve Görüntüleme sonuçları:

**Tam kan sayımı:**Hb: 12.5 g/dl, Hct: 37.6%, MCV: 95.2 fl; Beyaz küre: 6900/mm<sup>3</sup>; Trombosit: 203000/mm<sup>3</sup>

**Sedimentasyon hızı:** 9 mm/saat

**İdrar:** Bakteriürisi, granüler silendirleri ve nadir amorf urat kristalleri mevcut, diğer bulgularda özellik yok

**Rutin kan biyokimyası:** Açlık kan şekeri: 89 mg/dl, Kreatinin: 1.01 mg/dl, Albumin: 3.9 g/dl, Total bilirubin: 0.8 mg/dl, Direkt bilirubin: 0.2 mg/dl, İndirekt bilirubin: 0.60 mg/dl, Kalsiyum: 9.0 mg/dl, Fosfor: 3.5 mg/dl, Alkalen fosfataz: 141 U/L, AST: 20 U/L, ALT: 12 U/L, Total kolesterol: 110 mg/dl, Trigliserid: 53 mg/dl, Na: 137 mEq/l, K: 4.27 mEq/l, Cl: 104.7 mEq/l

**Tiroid fonksiyon testleri:** Serbest T3: 3.39 pg/ml, serbest T4: 1.00 ng/ml, TSH: 2.42 µIU/ml

**Anemiye yönelik incelemeler:** Serum demiri: 26 µg/dl, Demir bağlama kapasitesi: 235 µg/dl, Saturasyon indeksi: 11.06%, Serum ferritin: 70.2 ng/ml, Vitamin B12: 130 pg/ml, Folik asit: 6.8 mg/ml

**EKG:** Normal

**Posteroanterior akciğer grafisi:** Sağ 2. İnterkostal aralıkta retikülonodüler tarzda dansite artışı, bilateral olarak alt zonlarda bronkovasküler gölgeler artmış, sinüsler açık, aort topuzu belirgin olarak izleniyor

**IV) İzlem bulguları:**

Hastanın bu verileri sonucu yapılan bir tetkik ile tanıya varılmış ve gerekli tedavisi planlanmıştır

- 1) **Tanı nedir?**
- 2) **Hangi incelemeyle doğrulanabilir?**

**YORUM VE TARTIŞMA**

Başvuru şikayeti kabızlık olan hastada öncelikle kabızlığa neden olabilecek patolojileri bilmek gerekir. Tablo 1’de kabızlığın nedenleri özetlenmiştir (1,2). Hastanın diyeti, kabızlığa neden olabilecek medikasyonlar, metabolik, endokrin ve konnektif doku hastalıkları ile nörolojik hastalıklar hastanın anamnezi, fizik muayenesi ve rutin laboratuvar incelemeleri ile gözden geçirilerek ekarte edilebilmektedir. Fakat hastanın kabızlık yanında kilo kaybı şikayetinin olması ve aneminin eşlik etmesi mekanik bir

konstipasyonu ve özellikle kolorektal bir kanseri ekarte etmeyi gerekli kılmaktadır. Hernekadar bazı çalışmalarda konstipasyon, ishal, ağrı gibi nonspesifik semptomlarla başvuran hastalarda ciddi bir kolon patolojisine rastlanma oranının asemptomatik hastalardan farklı olmadığı söylenebilir (3), genel kanaat konstipasyon ve aneminin kolon kanseri riskinde artışla birlikte olduğu yönündedir (4,5). Gaitada gizli kan tetkiki negatif olan hastamızın yapılan baryumlu çift kontrast kolon grafisinde bir patoloji saptanmamıştır. Kolonoskopide 70 cm’ye kadar ilerlenmiş ve bir patoloji tesbit edilmemiştir. Bu arada hastanın anemisinin etiolojisinin aydınlatılmasına yönelik istenen tetkikler arasında serum vitamin B12 düzeyi düşük olarak bulunarak diğer nedenlerin elenmesi sonucu pernisiyöz anemisi olduğu sonucuna varılmıştır. Tablo 2’de vitamin B12 düşüklüğünün etiolojisi özetlenmiştir (6,7).

**Tablo 1. Konstipasyon nedenleri**

| <i>Diyet alışkanlığı</i> | <i>İlaçlar</i>  | <i>Metabolik-endokrin ve konnektif doku hastalıkları</i> | <i>Nörolojik nedenler</i>       | <i>Mekanik nedenler</i>   | <i>Fonksiyonel konstipasyon</i> |
|--------------------------|---|--|---------------------------------|---|---------------------------------|
| Az lifli beslenme        | Antidepresanlar   | Hiperkalsemi   | Multipl sklerosis               | Kolon, rektum veya anüste darlık (kolorektal kanser, radyasyon tedavisine bağlı striktür, iskemik kolit, divertiküler hastalık, kolit veya geçirilmiş operasyon, anal stenoz) | Yavaş geçişli konstipasyon      |
| Yetersiz sıvı alımı      | Antikolinergikler   | Hipokalemi   | Otonomik nöropati               | Rektal prolaps veya rektosel  | Pelvik taban disfonksiyonu      |
| Anoreksi                 | Antihipertansifler (Kalsiyum kanal blokerleri, diüretikler) | Renal yetmezlik  | Parkinson hastalığı             | Hirschsprung hastalığı  | Spastik kolon                   |
|                          | Narkotikler   | Hipotiroidi  | Chagas hastalığı                |   |                                 |
|                          | Antiparkinson ilaçlar                                       | Hiperparatiroidi   | Stroke                          |   |                                 |
|                          | Antiasidler (alüminyum veya kalsiyum içeren)                | Hipopitüitarizm  | Von Recklinghausen hastalığı    |   |                                 |
|                          | Antikonvülsanlar  | Diabetes mellitus  | İntrakranial tümörler           |   |                                 |
|                          | İyon-değiştirici reçineler                                  | Porfiriya  | Omurilik hasarı veya lezyonları |   |                                 |
|                          | Laksatif alışkanlığı  | Gebelik  | Tersiyer sifiliz                |   |                                 |
|                          | Antipsikotik ilaçlar  | Amiloidosis  |                                 |   |                                 |
|                          | Mineral ve metaller (arsenik, kurşun, demir)                | Kurşun zehirlenmesi                                      |                                 |   |                                 |

**Tablo 2.** Vitamin B12 yetersizliğinin nedenleri:

|  |
|--|
| Diyette yetersiz alım  |
| İntrinsik faktörün yetersiz üretimi<br>Pernisiyöz anemi<br>Gastrektomi   |
| Barsakta vitamin B12 için kompetisyon (yarış)<br>Kör barsak sendromu<br>Diphillobothrium Latum enfestasyonu  |
| Pankreatik yetersizlik   |
| İleumdan Vitamin B12 absorpsiyonunda azalma<br>Cerrahi rezeksiyon<br>Crohn hastalığı<br>Radyasyon ileitisi<br>İnfiltratif intestinal hastalık (skleroderma, lenfoma vb.) |
| Kullanımda bozukluk<br>Transkobalamin II yetersizliği<br>Konjenital enzim eksiklikleri   |

Pernisiyöz anemisi olan hastalarda gastrik mucoza atrofisi olduğu bilinmektedir (8,9). Yapılan çalışmalar atrofik gastritli hastalarda mide kanseri riskinin en çok şiddetli antral gastriti olan kadınlarda artmış bulunduğunu, midenin antrum, korpus ve tümünde atrofik gastrit olmasıyla mide kanseri olma riskinin göreceli olarak arttığını, endoskopik biyopside orta ve şiddetli displazi bulunan vakalarda 4-5 yıl içinde mide kanseri görülme riskinin diğer histopatolojik değişikliklerin görüldüğü vakalara göre daha fazla olduğunu bildirmektedir (10-13). Bu nedenle hastamızda atrofik gastrit ve atrofik gastritin bir risk faktörü olduğu (10-19) gastrik kanserin ekarte edilmesi gerekli olmuştur. Tablo 3'de gastrik kanser için risk faktörleri özetlenmiştir.

Bu hasta için yapılacak en önemli tetkik üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve yapılacak biyopsinin histopatolojik değerlendirmesidir.

**Tablo 3.** Gastrik kanser için risk faktörleri

|                                      |
|--------------------------------------|
| Kronik atrofik gastrit               |
| İntestinal metaplazi                 |
| Helicobakter pylori enfeksiyonu      |
| Pernisiyöz anemi                     |
| Gastrik adenom                       |
| Parsiyel gastrektomi (safra reflüsü) |
| Aile öyküsü (genetik)                |
| Diyet                                |

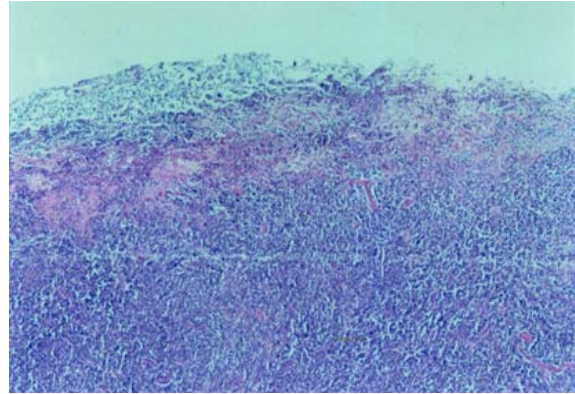
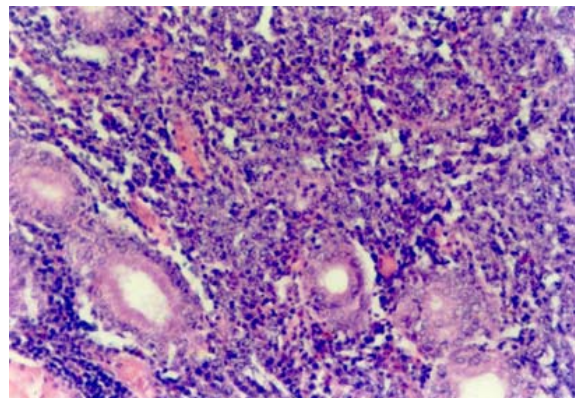
## YANITLAR VE AÇIKLAMALAR

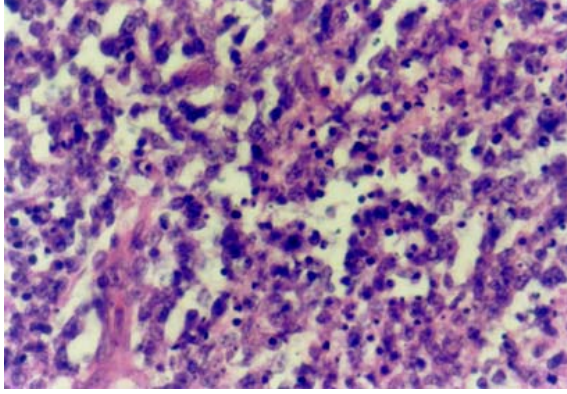
Hastamızın yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde midede prepilörük bölgede küçük kurvaturda başladığı düşünülen ve piloru çevreleyen, büyük ve antrumu dolduran malign görümlü ülserovejetan ülser görülmüş, alınan biyopsi materyalinin inceleme sonucu ülser zemininde kronik aktif gastrit olarak raporlanmıştır. Malign görümlü,

büyük ülser nedeni ile hastaya antrektomi + gastroenterostomi operasyonu uygulanmıştır. Çıkarılan materyalin histopatolojik incelemesi sonucu high-grade malign lenfoma (diffüz large cell tip) tanısına varılmıştır. Resim 1, 2 ve 3'de alınan kesitlerin mikroskopik görünümü izlenmektedir. Hastanın metastaz ve ek patoloji yönünden yapılan tüm batin ultrasonografisi ve üst abdomen kompüterize tomografisinde bir patoloji tesbit edilmemiştir.

**Tablo 4.** MALT lenfomanın mide dışında görüldüğü yerler ve görülme yüzdeleri

| Etkilenen primer bölge | Görülme yüzdesi |
|------------------------|-----------------|
| Baş-boyun              | %30             |
| Oküler adneksler       | %24             |
| Akciğer                | %12             |
| Deri                   | %12             |
| Barsaklar              | %8              |
| Tiroid                 | %7              |
| Meme                   | %2              |
| Genitouriner sistem    | %1              |
| Diğerleri              |                 |

**Resim 1.** Yüzeysel ülserasyon gösteren tümöral dokunun genel görünümü (HE×100)**Resim 2.** Tümöral lezyonun sağlam mide glandları ile komşuluğu (HE×200)



**Resim 3.** Sentroblast benzeri atipik lenfoid hücreler (HE×400)

Primer mide lenfoması oldukça nadir görülür, mide neoplazmlarının yaklaşık %3-5'ini, tüm non-Hodgkin lenfoma vakalarının ise yaklaşık %8'ini oluşturur (20-22). Ekstranodal lenfomaların periferik lenfnodlarından kaynaklanmayıp, mukozal lenfoid dokudan (**M**ucosa **A**ssociated **L**ymphoid **T**issue-**MALT**) kaynaklandığına dair gözlemler ilk defa 1983'de Isaacson ve Wright tarafından bildirilmiştir (23,24). MALT lenfomalar yakın zamanda "MALT tipi ekstranodal marjinal zon lenfomalar" ("extranodal marginal zone lymphomas of MALT-type") olarak tekrar sınıflandırılmıştır (22). MALT lenfomalar çeşitli ekstranodal bölgelerde görülmekle birlikte, en sık görüldüğü yer midedir. Mide dışında diğer bölgelerin tutulumu oldukça nadir olduğundan, bunlarla ilgili seriler oluşturulamamış ve mide tutulumunda olduğu kadar ayrıntılı veriler elde edilememiştir. Tablo 4'de MALT lenfomaların mide dışında görüldüğü lokalizasyonlar ve görülme yüzdeleri verilmiştir (22). Non-hodgkin lenfoma, lenfatik dokunun malign klonal hastalığı olmasına rağmen, midede organize bir lenfatik dokunun olmaması, hastalığın etiolojisinin uzun süre araştırılmasına neden olmuştur. Sonunda, 2 tip MALT tanımlanmıştır. *Native tip*, barsaklarda fizyolojik olarak mevcut olan lenfoid dokudan oluşurken (Peyer's patches), *edinsel tipinin* *Helicobacter pylori* gastritinde olduğu gibi enfeksiyöz bir etkene karşı gelişen inflamatuvar cevap veya Hashimoto tiroitidinde veya Sjögren sendromuna eşlik eden myoepitelyal sialadenitiste olduğu gibi otoimmün bir olay sonucu olduğu öne sürülmüştür. Bu lenfoid dokunun çoğalması sırasında, patolojik bir klonun büyüyerek normal lenfoid dokunun yerini alması sonucu MALT lenfoma geliştiği sonucuna varılmıştır (22). Gastrik lenfoma, midenin herbölgesinde görülebilmekle birlikte daha çok antrumu tutar (24). Lokal ve sistemik olarak

invazyon gösterebilir. Histolojik olarak düşük evre veya yüksek evre olarak sınıflanır (21). Düşük evre MALT lenfoma, küçük-orta büyüklükteki B-hücre fenotipindeki, sentrosit benzeri hücrelerden oluşan lenfoid hücrelerin (sentrocyte-like cell-CCL) diffüz infiltrasyonu ile karakterizedir ve tipik olarak glandlar ve fovealarda lenfoepitelyal hasar görülür. Bazen sınırdaki vakalar için *H. pylori* ile ilişkili folliküler gastrit ile düşük evre MALT lenfoma arasında tanı ayırımı yapmak oldukça güçtür. Bu tür vakalarda düşük evre lenfoma tanısı için, belirgin lenfoepitelyal lezyonlar, neoplastik lenfositlerde orta derecede sitolojik atipi ve Dutcher cisimcikleri içeren plazma hücreleri olması şeklinde parametrelerin kullanılmasının faydalı olacağı bildirilmektedir (24). Fakat bunların görülmemesi lenfoma tanısını ekarte ettirmez, monoklonal B-hücre popülasyonunun bulunması da tanıyı destekler (24). Düşük evre MALT lenfoma genelde multifokaldır ve gastrektomi sonrası kalan dokuda relapsların sık görülmesi buna bağlı olabilir (25). Yüksek evre MALT lenfoma ise oldukça farklı, agresif klinikopatolojik özelliklere sahiptir. Sentroblast, immunoblast ve plazmablast benzeri büyük lenfoid blastik hücrelerin malign infiltrasyonu ile karakterizedir. Lenfoepitelyal hasar ise bu tipte sık rastlanan bir bulgu değildir. Aynı tümörde hem düşük hem yüksek evre bulgularının olması, düşük evre ile yüksek evre arasında geçiş olabileceğinin ve tümör progresyonunun bir göstergesidir (21,24,26). de Jong ve arkadaşları (27) klinik olarak belirgin tümör progresyonunun göstergesi olabilecek, tedavi öncesi endoskopik biyopsi örneklerindeki histolojik kriterlere dayanarak bir sınıflama gündeme getirmişlerdir: a) saf düşük evre MALT lenfoma; blast sayısı 5 hücrenin altındadır ve diffüz blastik komponenti yoktur, b) 5-20 hücre arasında blast kümesi içeren yüksek evre komponenti ile birlikte düşük evre MALT lenfoma (nadiren tek büyük kümeler de olabilir); diffüz blastik komponent tümör hücrelerinin %10'unun altındadır, c) 20 hücrenin üzerinde büyük kümeler içeren düşük evre komponenti ile birlikte yüksek evre MALT lenfoma; veya, halen sporadik lenfoepitelyal lezyonlar mevcutken %10'un üzerinde diffüz blastik komponenti mevcuttur, d) düşük evre komponenti olmaksızın yüksek evre lenfoma; yalnızca diffüz, blastik (büyük hücre) komponenti vardır. Son grubun MALT lenfomalar arasında sayılmasının doğru olup olmadığı halen tartışılmakla birlikte, en azından bir kısmının MALT'dan geliştiği düşünülmektedir. Her iki tip histolojide de gastrik lenfoma ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu arasında yakın ilişki olduğu tesbit edilmiştir (24,28). Bu mikroorganizmanın

antijenik uyarı sağlayarak midede lenfoma gelişmesine neden olduğu öne sürülmüştür (29-31). Evre I<sub>E</sub> gastrik MALT lenfomaların yaklaşık %70'inin antibiyotik tedavisi ile *H. pylori* eradikasyonu sonucu gerilediği gösterilmiştir (31,32). Fakat her *H. pylori* gastriti olan hastada lenfoma gelişmemesi, ilave çevresel ve mikrobiyal veya genetik faktörlerin hastalığın etiopatogenezinde rol oynadığını göstermektedir (22,29,33).

MALT lenfomaya eşlik eden genlerin tanımlanması hastalığın patogenezinde ışık tutmuştur. API2 (apoptosis inhibitör geni) ve MALT1 genlerinin ekspresyonunu etkileyen t(11;18)(q21;q21)'nin, aksi görüşler olmakla birlikte nisbeten koruyucu olduğu ve bu vakalarda progresyon görülmediği bildirilmektedir; bununla birlikte vakaların %67 kadarı t(11;18) taşımaz (35,36). T(1;14) (p22;q32) ise aberran nükleer BCL10 (tümör supresör gen) ekspresyonuna neden olur ve tümöre otonom büyüme özelliğini kazandırır (24,29,34,35). Eskiden trizomi 3'ün vakaların %60'ı kadar yüksek bir oranda eşlik ettiği bildirilirken (24,36), son çalışmalar düşük evre MALT lenfomalarda görülme oranının daha düşük olduğunu öne sürmektedir (37,38). Düşük evre gastrik MALT lenfomada en sık görülen semptomlar dispepsi ve epigastrik ağrıdır, konstitüsyonel B semptomları ise oldukça nadir görülür. Ayrıca bulantı-kusma, gastrik kanama nedeni ile başvuran vakalar da vardır. Endoskopik incelemede non-spesifik gastrit veya peptik ülser, nadiren kitle lezyonu görülebilir. Bazı hastalarda serum laktat dehidrojenaz veya β2-mikroglobulin seviyelerinde yükselme saptanabilir (24). Düşük evre MALT

lenfomalar oldukça sessiz bir seyir izler ve uzun süre lokalize kalırlar (22). Fakat, derin bir gastrik duvar infiltrasyonunda bölgesel lenf nodu tutulumu riski oldukça fazladır. Endoskopik ultrasonografi infiltrasyonun derinliği hakkında bilgi verebileceği gibi, patoloji raporlarında da infiltrasyonun derinliği hakkında bilgi verilmesi faydalı olacaktır (22). Ayrıca, histolojik olarak *H. pylori* enfeksiyonunun varlığı da rapor edilmeli, sonuç negatif ise mutlaka serolojik çalışma ile test edilmelidir.

Hastalığın evrelendirilmesi için halen uygun bir sistem üzerinde anlaşmaya varılmamıştır. Bazı merkezlerde Tablo 5'de görülen Lunago evreleme sistemi kabul görmekte, ultrasonografik endoskopi yapma imkanı varsa TNM evreleme sistemi de kullanılabilir (24). Evreleme yapılırken hastaya sırası ile uygulanması önerilen prosedürler Tablo 6'da verilmiştir.

MALT lenfomalar üzerinde pek çok çalışmalar olmasına rağmen evreleme ve histolojik sınıflama üzerinde net bir anlaşma sağlanamadığından literatürde tedavi ile ilgili veriler oldukça karmaşıktır. Hastalar cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin çeşitli kombinasyonları ile tedavi edilmişler ve tümünde ortalama 5 yıllık yaşam oranı %80-90 civarında olmuştur (24). Daha sonraki deneyimler düşük evre MALT lenfomaların *H. pylori* eradikasyon tedavisine cevap verdiğini, yüksek evre'de ise antibiyotik tedavisine yanıt alınmadığını göstermiştir (29,31,32,35,39).

**Tablo 5.** Gastrik MALT lenfomaların çeşitli sistemlere göre evrelendirilmesi

|                      | Lunago evreleme sistemi  | Gastrik lenfomaya göre adapte edilmiş TNM evreleme sistemi | Ann Arbor sistemi                                  | Tümör yayılımı  |
|----------------------|--|--|--|---|
| Evre I               | GI sisteme lokalize (tek primer veya multipl, yayılmamış)  | T1 N0 M0<br>T2 N0 M0<br>T3 N0 M0                           | I <sub>E</sub><br>I <sub>E</sub><br>I <sub>E</sub> | Mukoza, submukoza<br>Muskülaris propria<br>Seroza   |
| Evre II              | Karın içine uzanmış<br>II <sub>1</sub> =lokal nodal tutulum<br>II <sub>2</sub> =uzak nodal tutulum | T1-3 N1 M0<br>T1-3 N2 M0                                   | II <sub>E</sub><br>II <sub>E</sub>                 | Perigastrik lenfnodları<br>Uzak bölgesel lenfnodları  |
| Evre II <sub>E</sub> | Komşu organ ve dokulara yayılmak üzere serozanın penetrasyonu                                      | T4 N0 M0   | I <sub>E</sub>                                     | Komşu yapılara invazyon   |
| Evre IV              | Dissemine ektranodal tutulum veya supradiafragmatik nodal tutulum                                  | T1-4 N3 M0<br>T1-4 N0-3 M1                                 | III <sub>E</sub><br>IV <sub>E</sub>                | Diaframın heriki tarafındaki lenfnodları/uzak metastaz (ör: kemik iliği veya ilave ektranodal bölgeler) |

**Tablo 6.** *Gastrik lenfomaların evrelendirilmesi sırasında uygulanması önerilen prosedürler*

|  |
|--|
| Anamnez (lokal ve sistemik semptomların varlığı ve süresi)   |
| Fizik muayene (lenfnodu bölgeleri, üst solunum yolları ve tonsiller, karaciğer ve dalağın klinik muayenesi yapılır, ele gelen bir kitle olup olmadığı değerlendirilir) |
| Laboratuvar testleri (tam kan sayımı, periferik yayma, LDH ve $\beta_2$ mikroglobulin seviyeleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonları)                                   |
| Kemik iliği biyopsisi  |
| Standart posteroanterior ve lateral akciğer grafisi  |
| Abdominal ve pelvik komputarize tomografi  |
| Gastroduodenal endoskopi ve görünen tüm lezyonlardan ve organın tam haritasını çıkaracak şekilde normal görünen tüm bölgelerden gastrik biyopsiler alınması            |
| Gastrik endoskopik ultrasonografi yapılması  |

Pinotti ve arkadaşlarının (32) 93 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada düşük evre MALT lenfoma tedavisinde verilen başlangıç tedavi ne olursa olsun (kemoterapi, cerrahi, cerrahi ve ek olarak kemoterapi veya radyoterapi, veya H. pyloriye karşı antibiyotik tedavisi) total yaşam oranı ve hastalısız geçen yaşam oranı yönünden arada bir fark olmadığı bulunmuştur. Yine bir başka çalışmada yalnız antibiyotik tedavisi ile %97 oranında H. pylori eradikasyonu sağlanabildiği ve bu hastaların %67'sinde MALT lenfomada histolojik olarak gerileme görüldüğü, histolojik gerilemenin görülebilmesi için ortalama geçmesi gereken sürenin ise 5 ay (3-18 ay) olduğu bildirilmiştir (24). Erken evre lezyonlarda, hastalık henüz mukoza ve submukozaya sınırlı iken uygulanan antibiyotik tedavisi oldukça etkiliyken, hastalık muskularis mukoza, seroza veya perigastrik lenfnodlarını infiltre ettikten sonra etkinliği azalmaktadır (39). Bazı vakalarda, histolojik olarak MALT lenfoma tedavi edildikten sonra, halen PCR'la tesbit edilebilen monoklonal B-hücre gruplarının olması, H. pylori eradikasyonunun lenfoma klonlarını yok etmeyi sadece baskıladığı yönünde görüşlerin ortaya atılmasına neden olmuştur (29). PCR ile tesbit edilebilen monoklonal B-hücre gruplarının kalmasının, lenfoma relaps riskini artırıp artırmadığı ise henüz bilinmemektedir (24). Bugün için önerilen ilk basamak tedavi H. pylori eradikasyon tedavisinin uygulanmasıdır. Fakat lokal olarak ilerlemiş, kitle lezyonu veya mide duvarına derin infiltrasyonu olan ve fazla miktarda büyük hücre içeren vakalar ile bölgesel lenfnodu tutulumu olan vakalarda ilaveten kemoterapi veya radyoterapi de verilmelidir. Tablo VII'de H. pylori eradikasyon tedavisi için çeşitli şemalar gösterilmektedir. Antibiyotik tedavisine yanıt alınmadığında veya H. pylori negatif vakalarda uygulanacak tedavi konusunda ise bir birlik yoktur. Steinbach ve arkadaşları (39) yaptıkları çalışmada H. pylori negatif vakaların hepsinde de eradikasyon

tedavisinin faydasız olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu vakalarda cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tedavi modalitelerinden yalnız biri veya bunların kombinasyonu tercih edilebilir.

Tek başına kemoterapinin kullanımı hakkında yeterli veri yoktur. Bugüne kadar kemoterapi genelde cerrahi sonrası veya radyoterapinin yanında uygulanmıştır ve kemoterapinin lokal tedavilere göre yaşam oranını daha fazla artırdığı öne sürülmüştür (40). Hammel ve arkadaşlarının (41) 24 hasta (17 hasta evre I<sub>E</sub> ve 7 hasta evre IV) üzerinde yaptığı çalışmada, hastalara hergün oral olarak alkilleyici ajan (siklofosamid veya klorambusil) 12-24 ay boyunca verilmiş ve hastalar ortalama 45 ay (14 ay-14 yıl) takip edilmişler, vakaların %75'inde ortalama 12 ay sonunda tam remisyon elde edilmiştir. Lokal radyoterapi hakkında da yeterli veri olmamakla birlikte, H. Pylori negatif hastalarla, antibiyotiğe cevapsız vakalarda yalnız radyoterapi ile oldukça yüzgüldürücü sonuçlar elde edilmiş, vakaların %100'ünde tam kür sağlanmış ve ortalama 27 aylık takipte relaps veya yeni bir olaya rastlanmamış, lokalize MALT lenfomaların radyoterapi sonrası prognozunun çok iyi olduğu sonucu elde edilmiştir (24,42). Geara (43), ileri vakalarda öncelikle antrasiklin içeren kemoterapi ve bunu takiben ilgili bölgeye radyoterapi uygulanmasını, cerrahi girişimin ise perforasyon ve kanama gibi bir komplikasyon olduğunda uygulanması gerektiğini öne sürmüştür, evre, derece, tümör kitlesi gibi prognostik göstergeler yönünden iyi durumdakilerin uygun kombinasyon tedavisi ile relaps olmadan 5 yıllık yaşam oranının %90, diğerlerinin %40-50 civarında olduğunu belirtmiştir. Evre II primer gastrik lenfoma tanısı olan 25 hasta cerrahi (total veya parsiyel gastrektomi) ve postoperatif kemoterapi (m-VEPA: vincristin, siklofosamid, prednizolon ve doksorubisin) ve ardından VEMP (vindenesine, siklofosamid,

**Tablo 7. Helicobacter pylori eradikasyon tedavi şeması**

| Tedavi                                     | Doz     | Kullanım şekli          |
|--|---------|-------------------------|
| Bizmut subsitratla üçlü tedavi             |         |                         |
| Bizmut                                     | 120 mg  | 4 defa/gün, 7 gün       |
| Tetrasiklin                                | 500 mg  | 4 defa/gün, 7 gün       |
| Metronidazol                               | 500 mg  | 3 defa/gün, 7 gün       |
| H2-reseptör antagonistleri ile üçlü tedavi |         |                         |
| Ranitidin                                  |         |                         |
| Metronidazol                               | 300 mg  | Tek doz/gün, 6-10 hafta |
| Amoksisiklin                               | 500 mg  | 3 defa/gün, 12 gün      |
|  | 750 mg  | 3 defa/gün, 12 gün      |
| Proton pompa inhibitörleri ile üçlü tedavi |         |                         |
| Omeprazol                                  |         |                         |
| Amoksisiklin                               | 20 mg   | 2 defa/gün, 7 gün       |
| Klaritromisin                              | 1000 mg | 2 defa/gün, 7 gün       |
|  | 500 mg  | 2 defa/gün, 7 gün       |

metotreksat ve prednizolon) veya VQEP (vindenesine, carbazilquinone, siklofosamid ve prednizolon) şeklinde kemoterapi tedavi protokolü ile takip edilmişler, 10 yıl hastalısız geçen yaşam oranının %92 olduğu ve evre II primer gastrik lenfomanın gastrektomi ve adjuvan kemoterapi ile tedavi edilebilir olduğu sonucuna varılmıştır (44). Kemoterapiye cevabın değerlendirilmesinde primer büyük hücreli lenfomanın MALT orijinli olup olmaması da önem taşımaktadır; MALTomaya ait histolojik bulguları olan vakalarda sistemik kemoterapiye daha iyi cevap alınmakta, prognoz daha iyi olmaktadır (45). Hastalığın multifokal olma özelliğinden dolayı cerrahi sonrası nüksler görülebildiğinden veya hastalıklı doku bırakılabildiğinden total gastrektomi yapılması mantıklı görünse de, bunun getireceği morbidite ve mortalite oranı yüksek olacaktır.

Tedavi sonrası hastaların endoskopik olarak yakın takibi önerilmektedir (18). H. pylori eradikasyonunu göstermek için tedaviden 2 ay sonra ve ilerleyen zaman içinde histolojik olarak lenfoma regresyonunu takip etmek için iki yıl boyunca yılda iki kez endoskopi yapılarak multipl biyopsiler alınması uygun olacaktır.

Bizim hastamızın uygulanan cerrahi tedavi ve vitamin B12 replasman tedavisi ile semptom ve bulguları tamamen gerilemiş ve 2 yıllık takibinde ek problemi olmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Browning SM: Constipation, diarrhea, and irritable bowel syndrome. Prim Care, 1999; 26: 113-139.
2. Camilleri M, Lee JS, Viramontes B, ve ark: Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation, irritable bowel syndrome, and diverticulosis in older people. J Am Geriatr Soc, 2000; 48: 1142-1150.
3. Lieberman DA, Garmo PL, Fleischer DE, ve ark: Colonic neoplasia in patients with nonspecific GI symptoms. Gastrointest Endosc, 2000; 51: 647-651.
4. Jacobs EJ, White E: Constipation, laxative use, and colon cancer among middle-aged adults. Epidemiology, 1998; 9: 385-391.
5. Wimmer AP, Bouffard JP, Storms PR, ve ark: Primary colon cancer without gross mucosal tumor: unusual presentation of a common malignancy. South Med J, 1998; 91: 1173-1176.
6. Allen RH: Megaloblastic anemias. In Goldman L and Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine, 2000; 859-867.
7. Linker CA. Blood.; In Tierney LM, McPhee SJ and Papadakis MA (eds). Current Medical Diagnosis and Treatment, 499-553, 2000.
8. Dahshan A, Poulick J, Vasundhara T: Special feature: pathological case of the month. Pernicious anemia and gastric atrophy in adolescent female with multiorgan problems. Arch Pediatr Adolesc Med, 2001; 155: 609-610.
9. Chanarin I: Historical review. A history of pernicious anaemia. Br J Haematol, 2000; 111: 407-415.

10. Gökçe Ç, Demir S, Gökçe Ö: Mide ve duodenum hastalıklarında kanıta dayalı tıp kavramı. In Dilek ON (eds). Mide ve Duodenum, 437-454, 2001.
11. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J ve ark: Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer*, 1985; 35: 173-177.
12. Jedrychowski W, Popiela T, Boeing H ve ark: A clinico-epidemiological study on gastritis in gastric carcinoma and in non-cancerous gastric pathology in Poland. *Rev Environ Health*, 1997; 12: 117-124.
13. You WC, Li JY, Blot WJ ve ark: Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. *Int J Cancer*, 1999; 83: 615-619.
14. Sipponen P: Update on the pathologic approach to the diagnosis of gastritis, gastric atrophy, and *Helicobacter pylori* and its sequelae. *J Clin Gastroenterol*, 2001; 32: 196-202.
15. Genta RM, Rugge M: Review article: pre-neoplastic states of the gastric mucosa-a practical approach for the perplexed clinician. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001; 15(suppl 1):43-50.
16. Lahner E, Caruana P, D'Ambra G, ve ark: First endoscopic-histologic follow-up in patients with body-predominant atrophic gastritis: when should it be done? *Gastrointest Endosc*, 2001; 53: 443-448.
17. Genta RM: Atrophy and atrophic gastritis: one step beyond the Sydney system. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1998; 30(suppl 3): 273-275.
18. Sipponen P, Marshall BJ: Gastritis and gastric cancer. Western countries. *Gastroenterol Clin North Am*, 2000; 29: 579-592.
19. Yoshida S, Saito D: Gastric premalignancy and cancer screening in high-risk patients. *Am J Gastroenterol*, 1996; 91: 839-843.
20. Drake WM, Innes DF: Primary gastric lymphoma presenting with vitamin B12 deficiency and achlorhydria. *Am J Gastroenterol*, 1996; 91: 2605-2606.
21. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M: Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*, 2000; 29: 593-607.
22. Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD, Zucca E: MALT lymphomas. *Hematology*, 2001; 1: 241-258.
23. Isaacson P, Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*, 1983; 52: 1410-1416.
24. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F: The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*, 2000; 96: 410-419.
25. Wotherspoon AC, Doglioni C, Isaacson PG: Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): a multifocal disease. *Histopathology*, 1992; 20: 29-34.
26. Kluin PM, van Krieken JH, Kleiverda K, Kluin-Nelemans HC: Discordant morphologic characteristics of B-cell lymphomas in bone marrow and lymph node biopsies. *Am J Clin Pathol*, 1990; 94: 59-66.
27. de Jong D, Boot H, van Heerde P, ve ark: Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology*, 1997; 112: 1466-1474.
28. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG: *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*, 1991; 338: 1175-1176.
29. Isaacson PG: Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol*, 1999; 10: 637-645.
30. Zucca E, Roggero E, Pileri S: B-cell lymphoma of MALT type: a review with special emphasis on diagnostic and management problems of low-grade gastric tumours. *Br J Haematol*, 1998; 100: 3-14.
31. Isaacson PG: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Hematol*, 1999; 36: 139-147.
32. Pinotti G, Zucca E, Roggero E, ve ark: Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 1997; 26: 527-537.
33. Isaacson PG: Primary gastric lymphoma. *Pathol Oncol Res*, 1996; 2: 5-10.
34. Liu H, Ye H, Dogan A, ve ark: T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. *Blood*, 2001; 98:1182-1187.
35. Longo DL: Gastric lymphoma: a tale of 2 MALTs. *Blood*, 2002; 99:1.
36. Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG: Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood*, 85:2000-2004, 1995
37. Ott G, Kalla J, Steinhoff A, ve ark: Trisomy 3 is not a common feature in malignant lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Am J Pathol*, 1998; 153: 689-694.
38. Hoeve MA, Gisbertz IA, Schouten HC, ve ark: Gastric low-grade MALT lymphoma, high-grade



- MALT lymphoma and diffuse large B cell lymphoma show different frequencies of trisomy. *Leukemia*, 1999; 13: 799-807.
39. Steinbach G, Ford R, Gloor G, ve ark: Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A uncontrolled trial. *Ann Intern Med*, 1999; 131: 88-95.
  40. Ferreri AJ, Cordio S, Paro S, ve ark: Therapeutic management of stage I-II high-grade primary gastric lymphomas. *Oncology*, 1999; 56: 274-282.
  41. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, ve ark: Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol*, 1995; 13: 2524-2529.
  42. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, ve ark: Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 50: 1258-1264.
  43. Geara F: Radiotherapy for gastrointestinal lymphomas: indications and techniques. *Cancer Radiother*, 1999; 3: 141-148.
  44. Takaneke T, Maruyama K, Kinoshita T, ve ark: A prospective study of surgery and adjuvant chemotherapy for primary gastric lymphoma stage II. *Br J Cancer*, 1997; 76: 1484-1488.
  45. Hsu C, Chen CI, Chen LT, ve ark: Comparison of MALT and non-MALT primary large cell lymphoma of the stomach: does histologic evidence of MALT affect chemotherapy response? *Cancer*, 2001; 91: 49-56.

