

HELICOBACTER PYLORI-MİDE KARSİNOMU İLİŞKİSİ "THE CORRELATION BETWEEN HELICOBACTER PYLORI AND GASTRIC CARCINOMA"

Süha GÖKSEL (*) • Füsun FİLİZEL (**) • Özden ÇOKERLER (***)

ÖZET: Helicobacter Pylori (Hp) gastrit, mide ülseri ve duodenum ülserinde etyolojik ajan olarak kabul edilmektedir. Literatürde mide karsinomu ile Hp ilişkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda 22 mide karsinomlu, 21 mide ülserli, 31 duodenum ülserli hastanın gastrektomi materyalinde Hp sıklığı ve Hp'nin mide mukozasında izlenen patolojilerle ilişkisi araştırıldı. Mide mukozasında Hp'yi araştırmak için Giemsa boyası kullanıldı.

Sonuç olarak; mide karsinomlu vakalarda Hp sık görüldü (% 50). Hp'nin mide mukozasındaki lokalizasyonu, kronik atrofik gastrit, kronik yüzeysel gastrit ile ilişkisi literatür ile uyumlu bulundu. Literatürde mide karsinomu-Hp ilişkisini araştıran epidemiyolojik çalışmalar da göz önüne alınarak Hp enfeksiyonunun tanı ve tedavisini mide karsinomu sıklığını azaltmada önemli olduğu görüşü desteklendi.

ANAHTAR KELİMELEER: Helicobacter Pylori, gastric carcinoma.

SUMMARY: Helicobacter Pylori (Hp) has been identified as one of the etiological agents of gastritis, gastric ulcer and duodenal ulcer. However, the amount of literature on the relation of Hp to gastric carcinoma is far from being sufficient. In this study, the gastrectomy materials of 22 cases with gastric carcinoma, 21 cases with gastric ulcer and 31 cases with duodenal ulcer have been reviewed. The frequency of Hp in these samples and their relation to the pathological changes of gastric mucosa were examined. To identify Hp in gastric mucosa, Giemsa stain was used. Our investigation revealed a high rate of incidence of Hp in cases with gastric carcinoma (% 50). Our results regarding the site of incidence of Hp in gastric mucosa and its relation to chronic atrophic and chronic superficial gastritis are in line with the reported studies. When combined with the epidemiological studies in the literature, our study supports the importance of diagnosis and treatment of Hp infection in reducing the incidence of gastric carcinoma.

KEY WORDS: Helicobacter Pylori, gastric carcinoma.

GİRİŞ

Helicobacter pylori (Hp) önceleri Campylobacter pyloridis, Campylobacter pylori adlarıyla anılmakta ve Campylobacter ailesi içinde yeni bir genus olarak kabul edilmekteydi (2,25). Mikrobiolojik araştırmalar 1989 başlarında bu bakterinin Campylobacter ailesinden farklı olduğunu ortaya koymuş ve bakteri Helicobacter pylori adını almıştır (1). Hp spiral veya helikal biçimde, 2.5 mikron boyunda, gram negatif, ışık mikroskopunda "S" biçiminde görülen bir bakteri olup, ilk kez 1983'de Warren ve Marshall tarafından tip B gastrit ile yakın ilişkisi gösterilmiştir (2,6,25). Daha sonra yapılan çok sayıda araştırmada Hp'nin üreas, proteas, lipaz gibi enzimler ürettiği (2,16), mide mukozası ve/veya gastrik metaplazi gösteren duodenum mukozasında kolonize olarak (5,19) mide mukozasının koruyucu mukus tabakasına zarar verip, epitel hücrelerinin mikrovilluslarında, hücreler arası birleşme bölgelerinde hasara yol açtığı bu yolla gastrit, mide ülseri ve duodenum ülserine neden olduğu gösterilmiştir (10,14,23).

Hp'nin tip B gastrit, mide ülseri ve duodenum ülserindeki etyolojik rolü oldukça aydınlatılmış olmakla birlikte (8,9,11,13,17), mide karsinomu ile ilişkisi, mide karsinomlu vakalardaki sıklığı bilinmemektedir. Literatürde Hp ve mide karsinomu araştıran az sayıda çalışma vardır. Bu yüzden mide karsinomu olan vakaların gastrektomi materyalinde Hp varlığı ve mide mukozasındaki patolojik lezyonlarla ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya, mide karsino-

mu saptanan 22, mide ülseri saptanan 21 gastrektomi materyali ve 31 duodenum ülserli hastanın antrektomi materyali alındı.

Mide karsinomlu ve peptik ülserli hastalarda bu lezyonlara komşu 1 veya 2 mide mukoza örnekleri, varsa lezyondan uzak mukoza örnekleri, duodenum ülserli vakalarda da antrum ve varsa korpus mukozası örnekleri incelendi.

Hastaların yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Her vakada, örnek dokudaki mukoza tipi, gastrit varlığı ve tipi (kronik yüzeysel gastrit, kronik atrofik gastrit), intestinal metaplazi varlığı araştırıldı. Gastrit aktivasyonu; yüzey epitel zararının derecesi, lamina propriadaki polimorf nüveli lökosit infiltrasyonunun yoğunluğuna göre (+, ++, +++) (Resim 1) şeklinde derecelendirildi.

Doku örneklerinde Hp Giemsa boyası ile (24) araştırıldı. Hp var ise yoğunluğu; seyrek mide pitinde ve yüzey epiteline seyrek Hp görülüyor ise (+), çok sayıda mide pitinde ve yüzey epiteline birkaç adet Hp görülüyor ise (++) , mide piltlerinin hepsinde ve yüzey epiteline bol Hp görülüyor ise (+++) şeklinde derecelendirilir (Resim 2).

Toplam 74 vakada 121 mide mukoza örneği incelendi.

İstatistik hesaplar, Ki-kare bağıntı ve bağımsızlık testleri ile yapıldı.

BULGULAR

Mide karsinomlu vakalarda yaş sınırları 45-78 (m:63.5), kadın erkek oranı 1/1 idi. Mide ülserli vakalarda yaş sınırları 23-70 (m:57), kadın erkek oranı 1/3; duodenum ülserli vakalarda yaş sınırları 16-75 (m:42), kadın erkek oranı 1/4 idi.

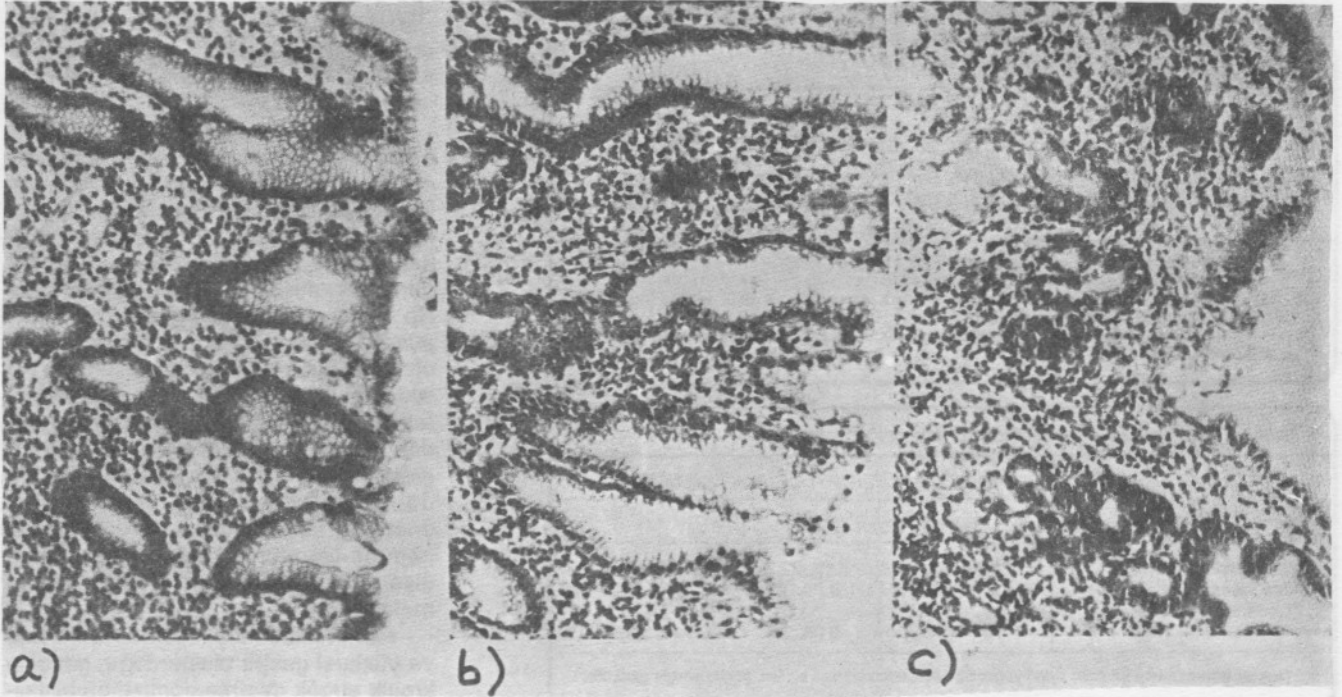
Mide karsinomlu vakaların % 50'sinde, mide ülserli vakaların % 76.1'inde, duodenum ülserli vakaların % 83.8'inde Hp saptandı. Hp duodenum ülserli vakalarda, mide karsinomlu vakalara göre anlamlı olarak sık görüldü (p<0.01) (Tablo 1). Bu üç grupta Hp yoğunluğu açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2).

74 vakada 121 doku örneği incelendiğinde; toplam 53

* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi

** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Öğrencisi

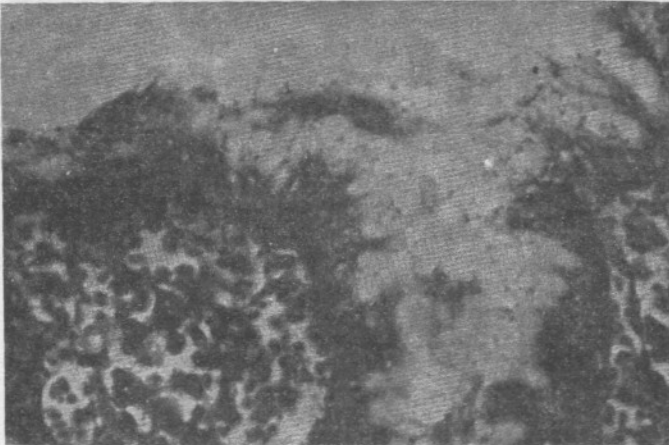
*** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Biyologu



Resim 1: Aktivasyon şiddeti a) +, b) ++, c) +++ olan gastrit örnekleri görülmektedir.

vakada, 78 doku örneğinde Hp saptandığı görüldü. Bu doku örneklerinden 34'ünde kronik yüzeyel gastrit, 41'inde kronik atrofik gastrit, 3'ünde ise normal histolojik yapı görüldü. Hp yoğunluk derecesi ile gastrit tipleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Ancak Hp (+++) yoğunluktaki örneklerin (% 63.6)'sında kronik atrofik gastrit kalanında kronik yüzeyel gastrit vardı (Tablo 3). Aktif gastrit ile Hp varlığı arasında ileri derecede anlamlı bir ilişki olmakla birlikte ($p < 0.001$), gastrit aktivasyon derecesi ile Hp yoğunluk derecesi arasında bir paralellik görülmedi (Tablo 4).

Hp saptanan doku örneklerinde, mide mukoza tipi ile Hp yoğunluğu arasındaki ilişkiye bakıldığında; Hp (+++) pozitif örneklerin % 72.7'sinin antral mukozada, Hp (+) pozitif örneklerin ise % 68'inin korpus mukozasında olduğu görüldü.



Resim 2: Giemsa boyası ile (+++) yoğunlukta Helicobacter Pylori varlığı görülmektedir.

Bu fark istatistik olarak da anlamlı idi ($p < 0.02$) (Tablo 5).

İntestinal metaplazi görülen doku örneklerinde, metaplastik epitelde Hp hiç görülmedi.

TARTIŞMA

Literatürde Hp ile mide karsinomu arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıdaki çalışmanın sonuçları arasında farklılıklar görülmektedir.

Robey-Cafferty ve arkadaşları, kanserli hastalarda mide biopsilerinde Hp araştırmışlar ve kanserli hastalarda Hp'nin sık görüldüğünü ancak primer mide karsinomu olan vakalarda az rastlandığını bildirmişlerdir (22). Oysa Lin'in araştırmasında, sosyoekonomik düzeyin düşük, mide karsinomu riskinin yüksek olduğu bölgelerde Hp ve gastrit sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir. Lin mide karsinomu insidensinin azaltılmasında Hp eradikasyonunun önemli olduğunu vurgulamıştır (15). Correa ve arkadaşları çalışmalarında Lin'in çalışmasına benzer sonuçları bildirmiştir. Hem mide karsinomu riskinin yüksek olduğu bölgelerde Hp sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişler, hem de New Orleans'da mide karsinomu riskinin yüksek olduğu zenci popülasyonda, beyaz popülasyona göre Hp sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır (3). Hp'nin çocuklarda da antral gastrit oluşturduğu bilinmektedir (8,12).

Correa New Orleans'ta zenci çocuklarda da beyaz çocuklara göre Hp sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir. Kanser riskinin arttığı, sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda Hp enfeksiyonunun takibinin önemli olduğunu vurgulamışlardır (3).

Biz de çalışmamızda Hp'yi mide karsinomlu vakaların % 50'sinde saptadık. Hp sıklığı duodenum ülserli vakalarda, mide karsinomlu vakalara göre anlamlı olarak fazla olmakla birlikte ($p < 0.01$) mide ülserli vakalarla mide karsinomlu vakalar arasında belirgin bir fark yoktu (Tablo 1). Hp'nin örnek

Tablo 1: *Helicobacter pylori* sıklığı

	Mide karsinomu	Mide ülseri	D. Ülseri (Antrektomi)
H.P. saptanan vakalar	11 (% 50)	16 (% 76.1)	26 (% 83.8)
H.P. negatif vakalar	11 (% 50)	5 (% 23.8)	5 (% 16.1)
Toplam	22	21	31

* Duedonum ülserli vakaların antrektomi materyalinde H.P. mide karsinomlu vakaların gastrektomi materyalindekine oranla anlamlı olarak sık görüldü ($p<0.01$).
 * H.P. mide ülserli vakalarda, mide karsinomlu vakalara oranla daha sık görülmekle birlikte fark anlamlı değildi ($0.10>p>0.05$).
 * H.P. mide ülserli ve duodenum ülserli vakalarda yakın oranlarda görülmekte olup aradaki fark anlamlı değildi ($p>0.30$).

Tablo 2: Vakalarda *Helicobacter Pylori* yoğunluğu

	HELICOBACTER PYLORI YOĞUNLUĞU		
	(+++)	(++)	(+)
Mide karsinomu n=22	3 (% 13.6)	5 (% 22.7)	3 (% 13.6)
Mide ülseri n=21	6 (% 28.5)	8 (% 38)	2 (% 9.5)
Duodenum Ülseri (Antrektomi) n=31	10 (% 32.2)	9 (% 29)	7 (% 22.5)

* Gruplar arasında *Helicobacter pylori* yoğunluğu açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 3: Gastrit Tipine Göre *Helicobacter Pylori* Yoğunluğu

Gastrit tipi	HELICOBACTER PYLORI YOĞUNLUĞU		
	(+++)	(++)	(+)
K Y G n=34	8 (% 36.3)	14 (% 45.1)	12 (% 48)
K A G n=41	14 (% 63.6)	15 (% 48.3)	12 (% 48)
Normal n=3	0	2 (% 6.4)	1 (% 4)
Toplam n=78	22	31	25

* Gastrit tipi ile *Helicobacter Pylori* yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4: Gastrit Aktivasyon Derecesi ile *Helicobacter Pylori* Yoğunluğu

Gastrit aktivasyonu	HELICOBACTER PYLORI YOĞUNLUĞU		
	(+++)	(++)	(+)
(+++) (++) (+) 0 Normal histoloji n=3 Toplam n=78	n=14 n=17 n=29 n=15 0 22	6 (% 22.7) 4 (% 18.1) 7 (% 31.8) 5 (% 22.7) 0 31	7 (% 22.5) 6 (% 19.3) 12 (% 38.7) 4 (% 12.9) 2 (% 6.4) 25
			1 (% 4) 7 (% 28) 10 (% 40) 6 (% 24) 1 (% 4) 25

* Gastrit aktivasyon derecesi ile *Helicobacter pylori* aktivasyon derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 5: *Helicobacter Pylori* Yoğunluğu - Mide Mukoza Tipi

Mukoza tipi	HELICOBACTER PYLORI YOĞUNLUĞU		
	(+++)	(++)	(+)
Antrum n=37	16 (% 72.7)	13 (% 41.9)	8 (% 32)
Korpus n=41	6 (% 27.2)	18 (% 58)	17 (% 68)
Toplam n=78	22	31	25

(****) yoğunlukta *Helicobacter Pylori*'nin antrum mukozasında daha sık görülmesi anlamlı bulunmuştur ($p<0.02$).

dokudaki yoğunluğu açısından de her üç gurup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

Bazı yazarlar Hp'nin önce antrumda aktif gastrit oluşturduğu, daha sonra mide fundusu ve duodenuma yayıldığını ileri sürerler (6). Bazı yazarlar ise Hp'nin önce fundusta kolonize olarak daha sonra antrumda gastrit oluşturduğunu bildirmişlerdir (20). Çalışmamızda Hp saptanan 78 doku örneğinin 41'i korpus mukozası, 37'si antrum mukozası olmakla birlikte, +++ yoğunlukta Hp sıklığı antrum mukozasında anlamlı olarak fazlaydı ($p<0.02$) (Tablo 5). Ayrıca duodenum ülserli vakaların antrektomi materyalinde diğer iki gruba göre Hp'nin daha sık görülmesi, hem Hp'nin öncelikle antral mukozada yerleştiğini, hem de literatürde bildirilen duodenum ülseri-Hp ilişkisini (2,5,10,13) desteklemektedir.

Hp'nin mide mukozasında önce aktif ve yüzeysel gastrit oluşturduğu, gastritin kronik atrofik gastrite dönüştüğü bildirilmektedir (6). Hp saptadığımız doku örneklerinin 41'i kronik atrofik gastrit, 34'ü kronik yüzeysel gastrit idi. Mide ülserli ve duodenum ülserli vakalarımız ameliyattan indikasyonu konmuş ileri vakalar olduğundan, kronik atrofik gastriti daha sık görmemiz doğaldı. Aktif gastritler topluca ele alındığında, sessiz gastritlere göre Hp varlığı açısından anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$). Bu literatür ile uyumlu idi (6,9,10,18). Ancak gastrit aktivasyon derecesi ile, Hp yoğunluk derecesi arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 3).

Mide yakınması olmayan kişilerde Hp ve aktif gastrit bulguları saptanmakla birlikte (7,20) histolojik olarak sağlıklı mide mukozasında Hp'nin nadiren görüldüğü ya da hiç görülmediği bildirilmektedir (8,19,21,25). Biz de çalışmamızda normal histoloji gösteren 3 doku örneğinde Hp saptadık. Bunlarda Hp yoğunluk derecesi (+) ve (++) idi (Tablo 3).

Sonuç olarak; Hp insidensinin toplumların sosyo-kültürel düzeyi ile yakın ilişkisi olduğu bildirilmektedir (4). Epidemiyolojik çalışmalar sosyoekonomik düzeyin düşük, kanser riskinin yüksek olduğu toplumlarda mide karsinomu-Hp ilişkisini destekler niteliktedir. Bizim çalışmamızda da mide karsinomlu vakalarda küçümsemeyecek bir oranda (% 50) Hp saptanmıştır.

Toplumumuzun sosyo-kültürel düzeyi bazında düşünürse gerek gastrit, mide ülseri ve duodenum ülseri gerekse mide karsinomu sıklığını azaltmak açısından Hp'li vakaların saptanması ve tedavisi önem kazanmaktadır düşüncesindedir.

KAYNAKLAR

1. Anonymous: Campylobacter pylori becomes helicobacter pylori. *Lancet*, 28: 1019, 1989.
2. Buck GE: Campylobacter pylori and gastroduodenal disease. *Clin Microbiol Rev*. 3: 1-12, 1990.
3. Correa P, Fox J, Fontham E et al: Helicobacter pylori and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 66: 2569-2574, 1990.
4. Daskalopoulos G, Borody T, Carrick J, Ralston M, Hazell S: Relationship of patients country of origin to endoscopic frequency of campylobacter pyloridis gastritis. *Gastroenterology* 92: 1382, 1987.
5. Daskalopoulos G, Carrick J, Borody T, Hazell S, Ralston M: Do campylobacter pyloridis an gastric metaplasia have a role in duodenal ulceration? *Gastroenterology*, 92: 1363, 1987.
6. Dooley CP, Cohen H: The clinical significance of campylobacter pylori. *Ann Int Med*. 108: 70-79, 1988.
7. Dooley CP, Cohen H, Fitzibbons PC, Bauer M. et al: Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N. Al. J. Med*. 321: 1562-1566, 1989.
8. Drumm B, Sherman P, Cutz E, Karmali M: Association of campylobacter pylori on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N. Eng. J. Med*. 316: 1557-1561, 1987.
9. Elta G, Kern S, Nostrant T, Appelman H: Campylobacter like organisms in erosive gastroduodenitis. *Gastroenterology*, 92: 1382, 1987.
10. Goodwin CS: Duodenal ulcer, campylobacter pylori, and the "leaking roof" concept. *Lancet* 24-31: 1467-1469, 1988.
11. Graham DY, Klein PD, Opeken AR, Alpert LC et al: Epidemiology of campylobacter pyloridis infection. *Gastroenterology*, 92: 1411, 1987.
12. Korovina NA, Levitskaia SV, Bokser GV, Spirina TS, Girshovich ES: Clinico-endoscopic characteristics of gastroduodenal Campylobacter infection in children. *Pediatrica* 8: 9-13, 1989.
13. Lambert JR, Borromeo M, Korman MG et al: Effect of colloidal bismuth (De-nol) on healing and relapse of duodenal ulcers role of campylobacter pyloridis. *Gastroenterology* 92: 1489, 1987.
14. Lambert JR, Borromeo M, Turner H et al: Colonization of gnotobiotic piglets with campylobacter pyloridis. *Gastroenterology*, 92: 1489, 1987.
15. Lin HZ: Campylobacter pyloridis (Cp) infection of gastric mucosa in the high and low risk areas of gastric cancer in Liaoning province. (Abstract). *Chung Hua Chung Liu Tsa Chin*. 11: 365-367, 1989.
16. Marshall BJ: Fifteen minute area-C14 breath test for the diagnosis of campylobacter associates gastritis. *Gastroenterology* 92: 1518, 1987.
17. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR et al: Long term healing of gastritis and low duodenal ulcer relapse after eradication of campylobacter pyloridis: A prospective double-blind study. *Gastroenterology* 92: 1518, 1987.
18. McKenna D, Humphreys H, Dooley C et al: Campylobacter pyloridis and histological gastritis in duodenal ulcer: A controlled prospective randomised trial. *Gastroenterology* 92: 1528, 1987.
19. McNulty CA: Pathogenicity of campylobacter pylori-a causative factor in gastritis? *Scand J. Gastroenterol. Suppl*. 1960: 3-6, 1989.
20. Pettross CW, Cohen H, Appleman MD et al: Campylobacter pyloridis (Cp): Relationship to peptic disease, gastric inflammation and other conditions. *Gastroenterology* 90: 1585, 1986.
21. Peterson WL, Lee EL, Feldman M: Gastric campylobacter like organisms in healthy humans: Correlation with endoscopic appearance and mucosal histology. *Gastroenterology* 90: 1585, 1986.
22. Robey Cafferty SS: The prevalence of campylobacter pylori in gastric biopsies from cancer patients. *Mod. Pathol*. 2: 473-476, 1989.
23. Slomiany BC, Bilski J, Murty VLN et al: Campylobacter pyloridis degrades mucin and undermines gastric mucosal integrity. *Gastroenterology* 92: 1645, 1987.
24. Stevens A: Micro-organisms. Bancroft JD, Stevens A(Ed): *Histological Techniques*. 2nd ed. Edinburgh, London, Melbourne, New York, Churchill Livingstone, 1982.
25. Taylor DE, Hargreaves JA, Sherbaniuk DW, Jewell LD: Isolation and characterization of campylobacter pyloridis from gastric biopsies. *Am. J. Clin. Pathol*. 87: 49-54, 1987.