

Midede Lenfoid Follikül Oluşumunun Önemi, Sıklığı, Dağılımı, Gastrit ve Helicobacter Pylori ile İlişkisi

Lymphoid Follides in Helicobacter Pylori Gastritis: Importance, Incidence, Localization and Relationship

Nusret Akpolat ¹, Hüsnüye Dilek ¹, Mustafa Kösem ¹, Serdar Uğraş ¹

¹100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD, Van

Lenfoid follikül oluşumu (LFO) ile cinsiyet, peptik ülser, Helicobacter pylori (HP), gastrit ve lokalizasyonlar arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile 133 semptomatik (55'i kadın ve 78'i erkek) olguya ait 267 mide endoskopik biyopsi örneği çalışmaya alındı. LFO izlenen olguların, %83'ünde HP pozitifliği saptandı. Bunların %52'sinde HP varlığı şiddetli derecede iken % 12'sinde hafif derecede bulundu. LFO'nun, olguların %36.5'inde korpus ve %63.5'inde ise antrumda yerleştiği görüldü.

LFO sıklığı, gastrik ülser/erozyonlu olgularda %93, duodenal ülser/erozyonlu olgularda %52, aktif kronik gastritlilerde %36, kronik atrofik gastritlilerde %59 ve kronik gastritlilerde %44 olarak bulundu. HP kolonizasyon şekillerine göre LFO sıklığı mukus içinde serbest formunda %27, epitel yüzeyine adezyonda %25 ve interselüler kolonizasyonda %42 olarak saptandı.

FO ile HP şiddeti, gastrit türleri, gastrik ülser/erozyon ve midedeki lokalizasyon arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Bu çalışma ile gastrik ülser/erozyonu olan ve/veya HP pozitifliği saptanan olgularda, LFO'nun özellikle aranması gerektiği ve bunun için doku örneğinin bitirilinceye kadar kesilmesi ve biyopsi örneklerinden en az birinin antrumdan alınmasının LFO'un saptanma oranını arttıracığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Lenfoid follikül, Helicobacter pylori, gastrit, peptik ulcus

In these study, we examined 267 gastric endoscopic biopsy specimens from 133 symptomatic patients (55 females and 78 males) to elucidate relationship between formation of lymphoid follicles (FLF) and sex, peptic ulcer, Helicobacter pylori (HP), gastritis and localizations. 83% of FLF cases were positive for HP. Among these, 52% of presence was with a high degree whereas 12% of them were with a low degree. FLF was observed to be localized in corpus (36.5%) and antrum (63.5%).

FLF incidence in patients, were as follow: gastric ulcus/erosion (93%), duodenal ulcus/erosion (52%),

active chronic gastritis (36%), chronic gastritis (44%), chronic atrophic gastritis (59%) and HP colonization modes (free in mucus: 27%, surface-adhesion: 25% and intercellular colonization: 42%).

We found statistically significant differences between FLF and gastric ulcer/erosion, localization, degree of HP and forms of gastritis. These results indicate that FLF must be searched in patients with gastric ulcer/erosion and/or HP positive. At least one of gastric biopsy specimens must be taken in antrum and cut until it is finished.

Key Words: Lymphoid follicle, Helicobacter pylori, gastritis, peptic ulcer

Lenfoid follikül oluşumu (LFO)'nun, midede normalde görülmediği⁽¹⁻⁴⁾.

"Helicobacter" gastritinin bir komponenti olduğu ve MALToma'ların gelişiminde rol oynadığı kabul edilmektedir^(3,6). Ancak, Serrentino ve ark.'ı, midede oluşan lenfoid folliküllerin ve lenfomaların sadece HP varlığına bağlanamayacağını belirtmektedirler⁽⁹⁾.

LFO her iki cinstе eşit dağılmakta ve yaşla herhangi bir ilişki göstermemekle beraber; yaşlılarda, gençlere oranla daha sık görülmektedir^(3,6). LFO, korpus ve antrumun büyük kurvatür bölgesinden daha çok antral küçük kurvatürde gözlemlendiği ve sıklıkla aktif kronik gastritin şiddeti ve HP'nin yoğunluğu ile doğru orantılı olduğu belirtilmektedir^(2,3,7,10,11).

Lenfoid folliküllerin çapları değişmekle beraber, olguların çoğunda lamina propriyanın kalınlığının 1/2' sini aşmaz. Ancak seyrek de olsa bütün lamina propriayı kaplayabilir ve o zaman lenfomadan ayırmak zor olabilir⁽³⁾.

GEREÇ VE YÖNTEM

Semptomatik 133 olgudan alınan 267 mide endoskopik biyopsi örneği çalışmaya alındı. Olgulardan alınan biyopsiler, korpus ve antrumdan olmak üzere midenin en az iki bölgesinden alındı.

% 10' luk tamponlu formaldehit ile fikse edilen doku örneklerinden 5 'luk parafin kesitler alındı. Doku kesitleri Hematoksilen Eozin ve Giemsa boyaları ile boyanarak

ışık mikroskobu ile incelendi.

Biyopsi örneklerinde lamina propriada izlenen ve germinal merkezleri seçilen veya seçilemeyen lenfoid agregatlar, lenfoid follikül oluşumu olarak değerlendirildi (Resim 1). Lenfoid follikül varlığı ile cinsiyet, lokalizasyon, endoskopik bulgular (gastrik veya duodenal ülser), HP varlığı ve derecesi, HP kolonizasyon şekilleri ve gastrit türleri arasındaki ilişki olup olmadığı araştırıldı.

HP kolonizasyon şekilleri ⁽¹²⁾, HP' nin midenin yüzey veya "pitler"deki mukus tabakası içinde serbest halde, hücre yüzeyine yapışmış halde (adezyon) veya inter-selüler aralıkta olmak üzere üç alt gruba ayrılarak LFO ile olan ilişkileri incelendi. Kolonizasyon şekillerine ve HP varlığı/yokluğuna karar vermede Giemsa boyasından faydalanıldı.

Yukarıda incelenen morfolojik parametrelerin yokluğu (-), hafif şiddette (+), orta şiddette (++) ve şiddetli olması halinde (+++) şeklinde derecelendirildi. LFO değerlendirilirken yukarıda belirtilen derecelendirme sisteminden farklı olarak, sadece lenfoid follikül varlığı/yokluğu dikkate alındı.

Bu çalışmada "niteliksel" veri ölçüm biçimi kullanıldığından istatistiksel analizler için non-parametrik testlerden "Ki-Kare" testi kullanıldı. Hesaplamalarda "Minitab" bilgisayar istatistik programından yararlanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaşları 4-77 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 42' dir. Olguların 78'i erkek ve 55'i kadındır. LFO, erkeklerin %47'sinde ve kadınların % 53'ünde saptandı. LFO, bütün olguların %41'inde, HP pozitif olguların %52' sinde ve HP negatif olguların %39'unda izlendi. LFO saptanan olguların

%83'ünde HP pozitifliği saptanırken, %17'sinde HP varlığı saptanamadı. HP ve LFO pozitif olan örneklerin %52'sinde HP (+++) bulunurken, sadece %12'sinde HP (+) olarak bulundu. HP yoğunluğu ile lenfoid follikül

	LFO (+)		LFO(-)		Toplam	p
	n	%	n	%		
Cinsiyet						> 0.05
Kadın	29	53	26	47	55	
Erkek	37	47	41	53	78	
Endoskopik Bulgular						
GE/GÜ	13	93	17	14		< 0.001
DE/DÜ	22	52	20	48	42	> 0.05
EL yok	31	40	46	60	77	
HP						> 0.05
var	55	52	50	48	105	
yok	11	39	17	61	28	

LFO: Lenfoid follikül oluşumu, GE: Gastrik erozyon, GÜ: gastrik ülser, DE: Duodenal erozyon, DÜ: Duodenal ülser, EL: Endoskopik lezyon, HP: Helicobacter pylori, n: Olgu sayısı, p: olasılık derecesi

Tablo 1: Olguların çeşitli özelliklerine göre LFO ile ilişkileri

	LFO (+)		LFO(-)		Toplam	p
	n	%	n	%		
Lokalizasyon						< 0.001
Korpus	105	77	31	33	136	
Antrum	76	58	55	42	131	
HP kolonizasyon şekilleri						> 0.05
Serbest	27	73	10	27	37	
Adezyon	48	75	16	25	64	
İnterselüler	56	58	40	42	96	
Gastrit türleri						
AKG	75	64	43	36	118	< 0.001
KAG	7	41	10	59	17	< 0.001
KG	28	56	22	44	50	< 0.001
SG	35	81	8	19	43	> 0.05
N	37	95	2	5	39	

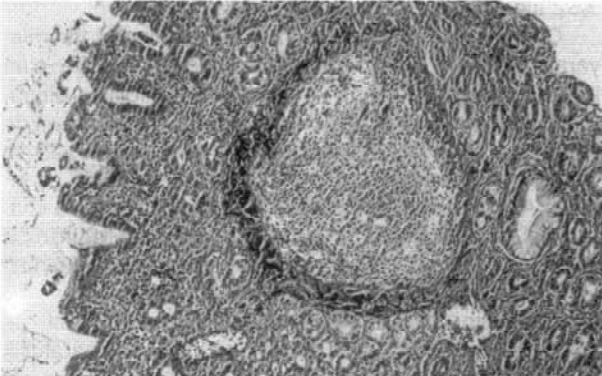
HP: Helicobacter pylori, AKG: Aktif kronik gastrit, KAG: Kronik atrofik gastrit, SG: Süperfişiyel gastrit, KG: Kronik gastrit N: Kayda değer morfolojik değişiklik izlenmeyenler, n: Biyopsi sayısı, p: olasılık

Tablo 2: Lenfoid follikül sayısı ile çeşitli parametrelerin ilişkisi

sayısı arasında doğru orantı olduğu görüldü. (Tablo 1 ve Grafik 1).

Midedeki lokalizasyonlarına göre lenfoid folliküllerin dağılımı yapıldığında, antrumda %63.5 ve korpusta %36.5 oranında LFO gözlemlendi. LFO izlenen biyopsi örneklerinin; %12'sinde serbest, %19'unda adezyone ve %47'sinde interselüler HP kolonizasyonu saptandı (Tablo II ve Grafik II).

LFO, kronik atrofik gastritli biyopsi örneklerinin % 59' unda, kronik gastritli biyopsilerin % 44' ünde, aktif kronik gastritli biyopsi örneklerinin % 36' sında, süperfişiyel gastritli biyopsilerin % 19' unda ve kayda değer morfolojik göstermeyen biyopsilerin sadece % 5' inde tespit edildi (Tablo II ve Grafik II).



Resim 1 : Bazıları birden fazla nükleuslu, eosinofilik veya vakuollü sitoplazmalı hücrelerden oluşan adult rabdomyom.(HE,x200)

TARTIŞMA

Lenfoid folliküllerin normal midede olmadığı^(1,3) ve normal gastrik mukozanın çok az sayıda T lenfosit içerdiği, ancak hemen hemen hiç B lenfosit içermediği⁽⁶⁾ belirtilmektedir. Lenfoid folliküllerin varlığı daha çok kronik aktif antral gastritli hastalarda görüldüğü ve hemen daima HP enfeksiyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir⁽³⁾. Mide mukozasındaki lenfoid dokunun orijini ve gelişim şekli ve gastrik lenfomaların histogenezi ile olan ilişkileri düşünüldüğünde, LFO daha da ilginç bir hal almaktadır.

HP gastritli olgularda LFO sıklığının, % 28 ile %100 arasında değiştiği^(2,4,6,7,13) ve LFO pozitif olguların % 92' sinde Hl' varlığı gözlemlendiği⁽¹⁴⁾ bildirilmektedir. Bu çalışmamızda ise HP pozitif olguların %52'sinde LFO ve LFO izlenen olguların % 83' ünde HP varlığı saptadık. İstatistiksel olarak LFO ile HP varlığı/yokluğu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmezken ($p > 0.05$); HP pozitiflik derecesi ile LFO arasında anlamlı bir ilişki ($p < 0.05$) olduğu görüldü.

Yukarıda belirtildiği gibi, HP gastritli hastalarda LFO sıklığı hakkında literatürde bildirilen değerler arasında belirgin farklar bulunmaktadır. HP pozitif olmasına rağmen düşük LFO oranları elde edilen çalışmalarda, doku örneklerinden yeterli kesit alınmadığı ve bunun sonucu olarak, LFO sayısının olduğundan az bulunduğu belirtilmektedir. Biyopsi örneklerinin yaklaşık 1/3'ünde, ilk 4-5 kesitte lenfoid follikül görülmeyen halde; daha sonraki seri kesitlerde ortaya çıktığı görülmüştür⁽³⁾. Bu çalışmamızda da, kesit sayısı ile saptanabilen lenfoid follikül sayısı arasında doğru orantı olduğunu ve bir kesitte görülmeyen lenfoid follikülün bir başka kesitte oldukça belirginleştiğini gördük. Lenfoid follikül sıklığı hakkında daha sağlıklı sonuçlar elde etmek için, seri kesit almanın zorunlu olduğu sonucuna vardık.

Araştırmacıların çoğunluğu HP negatif olgularda LFO görülmeyişini belirtmektedirler^(2,3,5,8). Ancak HP negatif olgularda LFO'nu Hauke ve ark. 'ı, %10 oranında bulurken; bu çalışmamızda % 27 oranında LFO gözledik. HP negatif olgularda lenfoid follikül saptanmasının olası nedenleri şöyle izah edilebilir:

a) Antibiyotik alımı ile geçici ve yanıtıcı HP negatiflikleri olabilmektedir⁽¹⁴⁾. Türkiye'de bilinçsiz ve kontrolsüz antibiyotik kullanımının yaygın olması nedeniyle, hastaların biyopsi öncesi antibiyotik alıp almadıkları öğrenilmelidir.

b) HP, midede genellikle yama tarzında bir infiltrasyon gösterdiğinden, biyopsi alınan odakta HP saptanmayabilir. Tek lokalizasyonlardan alınan biyopsilerde bu risk oldukça yüksektir⁽¹⁴⁾.

c) Sadece histopatolojik metotlar ile çalışılıyor ise, bu tanı yönteminin her zaman HP varlığını göstermeye yetmeyebileceğini ve HP varlığını belirlemede, histopatolojik yöntemin, "touch" sitoloji ve serolojik yöntemlere oranla daha az spesifik olduğu belirtilmektedir⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Bundan dolayı, birkaç tanı yöntemini birleştirerek çalış-

mak daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

d) Ülser kenarından veya buna yakın bir yerden alınan biyopsilerde, mukus tabakası ve yüzeysel mukoza genellikle ortadan kalktığından; olguda HP' varlığı olsa bile saptanmayabilir.

HP gastritli olgularda midedeki lokalizasyonlara göre lenfoid follikül dağılımının, antrumda % 48-83 ve korpus-ta % 15-85 arasında değiştiği bildirilmektedir.^(6,7,11,19) Bu çalışmamızda, antrumda % 63.5 ve korpus-ta % 36.5 oranında LFO bulduk. Bulgularımız daha çok Genta ve ark.'nın bulguları ile uyumlu olup, lokalizasyonlar ile LFO varlığı ve yokluğu arasında, istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) bir ilişki olduğunu saptadık.

Lenfoid folliküllerin büyük bir oranda antrumda oluştuğu belirtilmektedir^(3,6,7,11,19). Bunun sebebi olarak, gastritlerin derece ve aktivite olarak antrumda daha şiddetli olması ve ayrıca korpus-ta paryetal hücreler tarafından üretilen hidroklorik asidin HP' nin barınmasını engellediği, şeklinde izah edilmektedir^(6,11,13).

Bir çok çalışmada, LFO ile HP yoğunluğu ve aktif kronik iltihabi infiltrasyon derecesi arasında güçlü bir korelasyon olduğu ve LFO'nun HP gastritine ait spektrumun bir parçası olduğu belirtilmektedir.^(2,6,7,10,11,14) Ancak Genta ve ark.'ı, lenfoid follikül sayısı ile lamina propriadaki kronik inflamasyon varlığı arasında güçlü bir korelasyon bulurken; nötrofil ve eozinofil skorları, HP derecesi ve intestinal metaplazi ile LFO arasında bir ilişki bulamamışlardır⁽³⁾. Bu çalışmamızda, LFO ile aktif kronik gastrit ($p < 0.001$), kronik gastrit ($p < 0.001$) ve HP yoğunluğu ($p < 0.05$) arasında anlamlı bir ilişki bulduk, ancak süperfişiyel gastrit ile anlamlı bir ilişki bulamadık ($p > 0.05$).

HP gastritli hastalarda, LFO ile peptik ülserler arasındaki ilişkiyi araştıran Genta ve ark.'ı duodenal ülserli hastalarda %67 ve gastrik ülserli hastalarda %72 oranında LFO saptamışlardır⁽³⁾. Eid ve Stolte, HP pozitif 2692 olgulu çalış-malarında, gastrik ülserlilerin %63'ünde ve duodenal ülserlilerin %67'sinde LFO bulurken; peptik ülserli olgular, antrumda oluşan lenfoid follikül sayısının korpus-takilerin 7-8 katı olduğunu saptamışlardır⁽⁶⁾. Bu çalışmamızda ise gastrik erozyonlu/ülserli olguların %93'ünde ($p < 0.001$) ve duodenal erozyonlu/ülserlilerin %52' sinde ($p > 0.05$) LFO gözledik.

Chan ve ark.'ı, HP kolonizasyon şekillerini tanımlayarak, midede oluşan morfolojik değişiklikler ile olan ilişkilerini incelemişlerdir⁽¹²⁾. Fakat lenfoid follikül oluşumu ile olan ilişkisine değinmemişlerdir. Bu çalışmamızda serbest HP kolonizasyonunda %27, adezyonda %25 ve interselüler kolonizasyonda ise %42 oranında LFO saptadık. Ancak kolonizasyon şekilleri ile LFO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık. Literatürde bu konuyu inceleyen herhangi bir çalışma bulamadığımızdan; bulgularımızı karşılaştıramadık.

Dünyanın bazı bölgelerinde, HP prevalansı ile primer gastrik lenfomaların insidansının paralellik göstermesi, HP' nin MALToma etyopatogenezinde rol alabileceğini düşüncesini aklı getirmiştir⁽⁹⁾. Daha sonra yapılan çalışmalarda, HP varlığı ile LFO arasında kore-

lasyon olduğu ve oluşan lenfoid folliküllerin MALToma'ların öncü lezyonu olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır^(4,6,14,20,21). Lenfoid folliküller gibi MALToma'ların da midenin her yerinde görülmekle beraber antrumda daha sık görülmesi, MALToma'ların çevresindeki dokularda yoğun lenfoid follikül ve agregatların izlenmesi⁽⁶⁾ ve HP eradikasyonundan sonra, düşük "grade"li gastrik MALToma'ların çoğunda regresyon gözlenmesi⁽²⁰⁾ bu tezi destekleyen diğer bulgulardır.

LFO'nun bu kadar önem kazanması sonucu, biyopsi örneklerinde HP'nin pozitif olması durumunda, LFO'yu özenle aramalı, çok sayıda seri kesit alınmalı, lenfoid follikül varlığı mikroskopik tanıda belirtilmeli, "grade"lenmesi gereken değişkenler⁽²²⁻²⁵⁾ arasına alınmalıdır. Bu konuda yapılan çalışmalar arttıkça, lenfoid follikül oluşumunun önemi daha da anlaşılabilecektir.

KAYNAKLAR

- Asaka M, Kimura T, Kato M, et al Possible role of *Helicobacter pylori* infection in early gastric cancer development. *Cancer* 1994; 73: 2691-2694.
- Stolte M; Edit S. Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*? *J Clin Pathol* 1989; 42: 1269-1271.
- Genta M. R, Hammer H. W. and Graham D.Y. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24: 577-583
- Wotherspoon A, Ortiz Hidalgo C, Diss T: *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-1176
- Wyatt JI; Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988; 142: 44-49
- Eidt S, Stolte M. Prevalence of lymphoid follicles and aggregates in *Helicobacter pylori* gastritis in antral and body mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46: 832-835
- Eidt S; Stolte M; Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol* 1994; 47: 436-439
- Enno A; O'Rourke JL; Howlett CR; Jack A; Dixon MF; Lee A. MALToma-like lesions in the murine gastric mucosa after long-term infection with *Helicobacter felis*. A mouse model of *Helicobacter pylori*-induced gastric lymphoma. *Am J Pathol* 1995; 147: 217-22
- Sorrentino D; Ferraccioli GF; DeVita S; et al B-cell clonality and infection with *Helicobacter pylori*: implications for development of gastric lymphoma. *Gut* 1996; 38: 837-840
- Hauke C; Grabner W; Grosse M; Stolte M. Lymph follicle formation and development of intestinal metaplasia in antrum mucosa as a reaction to *Helicobacter pylori* infection. *Leber-Magen-Darm* 1991; 21: 156-160 (Abstract)
- Genta RM; Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc*. 1994; 40: 342-345.
- Chan WY, Hui PK, Leung KM, Chow J, Kwok F, Ng CS: Coccoid forms of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 503-507.
- Genta RM, Hamner HW. The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. *Arch. Pathol Lab Med*. 1994; 118: 740-743.
- Genta M. R, Hamner H. W. The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 740-743
- Oğuz D, Eskioğlu E, Köseoğlu T, Ünver E, Terzioğlu S, Kulaçoğlu S: Üst Gastrointestinal sistem hastalıklarında *Helicobacter pylori*. *Türk Gastroenteroloji Dergisi* 1995; 6: 440-446
- Debongnie JC, Donnay M, Mairesse J: *Gastrosphilum hominis* ("*Helicobacter heilmannii*"): a cause of gastritis, sometimes transient, better diagnosed by touch cytology? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 411-416.
- Menegatti M, Vaira D, Miglioli M et al *Helicobacter pylori* in patients with gastric and nongastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1278-81
- Saraçoğlu A, Battal M, Çuhadaroğlu L, Görenek A, Uygun C, Uygur C, Gülşen M, Bağcı S ve Alper A. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tanısında kullanılan invaziv ve noninvaziv testlerin doğruluğu. *Gastroenteroloji* 1996; 7 (1 Ek): 49
- Taşkın, I. Gürer, Aladağ M., Atik E., Yücesoy M., Aydın NE. *Helicobacter Pylori* Pozitif Gastritli ve Komplike Duodenal Ülserli Olguların Gastrik Biopsilerinde Lenfoid Follikül Varlığı. *Gastroenteroloji* 1996; 7 (1 Ek):
- Eck M, Schmauber B, Haas R, Greiner A, Czub S and Müller H K. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology* 1997; 112: 1482-1486
- Haot J; Berger F; Andre C; Moulinier B; Mainguet P; Lambert R: Lymphocytic gastritis versus varioliform gastritis. A historical series revisited. *J Pathol* 1989; 158: 19-22
- Owen DA. Stomach, In "Diagnostic Surgical Pathology" Ed. Sternberg SS, 1996, 2nd edition, Vol. 2; 1283-1291, Raven Press, New York.
- Wyatt JI. Histopathology of gastroduodenal inflammation: the impact of *Helicobacter pylori*. *Histopathology* 1995; 26: 1-15
- Dixon M. F, Genta R. M, Yardley J H and Correa P. Classification and grading of gastritis: The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-181.
- Karpuz V, Widgren S. Gastrit sınıflamasında Sydney Sistemi. *Türk Patoloji Dergisi* 1996; 12: 20-24