

Antral gastritlerde mast hücresi, Helicobacter Pylori yoğunluğu ve duodenal ülser birlikteliği

Mast cells in antral gastritis : Associated Helicobacter Pylori and duodenal ulcer

Bahar Müezzinoğlu¹, Yeşim Gürbüz¹, Ömer Şentürk²

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Derince/Kocaeli

² Kocaeli Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Derince/Kocaeli

Mast hücreleri yangısal infiltrasyonda önemli rol oynar. Çalışmamızda antral gastritdeki mast hücresi sayısı, Helicobacter pylori (HP) yoğunluğu ile duodenal ülser(DU) varlığı arasındaki ilişkiyi inceledik. Patoloji anabilim dalında peşisıra incelenen 126 antral gastrit olgusu değerlendirildi. Mast hücresi ve HP immünohistokimyasal olarak incelendi. Mast hücresi sayısı, HP yoğunluğu ve DU varlığı istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Antral mast hücre sayısı ortalama 92 idi (23-210). Mast hücresi sayısı HP pozitif veya HP negatif gastritler arasında belirgin fark göstermedi. Mast hücresi sayısı, HP yoğunluğu ve DU varlığı arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı. Çalışma yaptığımız bölgede HP nin yaygınlığı, enfeksiyon şansının yüksek olması ve enfeksiyondan sorumlu suşların farklılık gösterebilmesi nedeniyle mast hücrelerinde belirgin farklılık olmaması şaşırtıcı değildir. Bunun yanında antral gastritte mast hücresi tarafından salınan maddelerin rolü-mast hücresinin sayısından öte-işlevsel olarak daha aktif hale geçmeleriyle ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: antral gastrit, mast hücresi, helicobacter pylori, duodenum ülseri

Mast cells are functionally involved in inflammation however their role in the stomach is not clear. In this study, number of mast cells in antral gastritis with or without HP infection and any association with duodenal ulcer were investigated.

Consecutive 126 antral gastritis cases were examined. Sections were evaluated for number of mast cells and HP density. Mast cell number was not significantly different in gastritis with or without HP. Also there was no association with mast cells, HP and DU presence.

Besides the high incidence of HP, frequent reinfection and different HP strains; functional overactivity of cellular components rather than the increased number might be responsible for the insignificance of mast cell density in antral gastritis.

Key Words: antral gastritis, mast cell, helicobacter pylori, duodenal ulcer

Helicobacter pylori (HP), mide mukozasının enfeksiyonundan sorumlu olan gram (-) bakteridir. Bu enfeksiyon sırasında mide mukozasında polimorfonükleer lökosit, eozinofil, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan bir yangısal infiltrasyon izlenir. Bu yangısal yanıt genelde kronik aktif gastrit tablosu oluşturur. Bunun yanında, HP enfeksiyonu sonrasında atrofik gastrit görülebileceği gibi sessiz kalıp peptik ülser, B- hücreli lenfoma veya mide adenokarsinomu için uygun zemin geliştirebilir.

Midede gastrit oluşumu sırasında bakterinin epitele yanaşmasından sonraki basamakları ortaya koymak için yoğun olarak çalışılmaktadır. IL (interlökin) ler ve TNF- α gibi sitokinlerin salınması ile hücreler arası kompleks bir yangısal iletişimin başladığı ve bu süreçte tüm yangı hücrelerinin rol oynadığı düşünülmektedir^(1,2). Mast hücreleri günlük histopatolojik incelemede kolaylıkla gözden kaçtığı için bu yangısal süreçte ne ölçüde katıldığı çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.

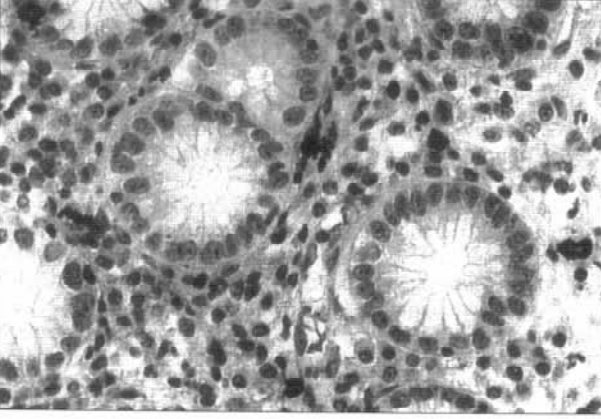
Mast hücreleri IgE ye bağlı hipersensitivite reaksiyonlarında önemli rol oynar. Bunun yanında yangı, mukus sekresyonu, düz kas kontraksiyonu ve yara iyileşmesinde de mast hücresinin işlevi vardır⁽¹⁻³⁾.

Mast hücre degranülasyonu elektron mikroskopik olarak peptik ülserli hastaların mide mukozasında izlenmiştir⁽⁴⁾. Reflü gastritinde ve kronik gastritte de mast hücresi sayısında artış olduğu bildirilmiştir^(5,6). Bunun yanında Yamamoto⁽⁷⁾ HP' nin mide mukoza yangısında mast hücre degranülasyonu için tetikleyici olabileceğini ileri sürmüştür.

Biz çalışmamızda antral gastritli olgularda antrumda HP yoğunluğu ile mast hücresi sayısı ve duodenal ülser (DU) arasında bir ilişki olup olmadığını irdelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Anabilim dalımızda Eylül 1998 - Ocak 1999 arasında peşisıra tanı konan 126 antral gastrit olgusu çalışmaya



Resim 1: Antral gastritte mukozal mast hücreleri (Mast hücreleri triptazi, immünohistokimya 310X)

aldı. Olguların dispeptik şikayetleri olup, yakın dönemde non-steroidal anti inflamatuvar ve düzenli antibiyotik kullanım öyküsü yoktu. Olgularda endoskopik olarak gastrik ülser saptanmadı. Antrumdan 1 veya 2 biyopsi örneği alındı. Tüm olgularda duodenum endoskopik olarak incelendi, DU var ise bildirildi. Mast hücreleri sayısı HP varlığı ve derecesi açısından karşılaştırıldı. Benzer olarak aktivite varlığı ile mast hücreleri sayısı ve duodenal ülser varlığı ile mast hücreleri sayısı karşılaştırıldı. Tüm karşılaştırmalar t-testi ile yapıldı.

Biyopsi örnekleri Holand solusyonunda tespit edildi. H&E kesitler yanında mukozal mast hücreleri ve HP için immünohistokimyasal inceleme mast cell tryptase (clone AA1, mouse monocloal) primer antikor ile (DAKO) 1: 50 dilüsyonda yapıldı. İmmünohistokimya önceden geniş olarak tarif edilen (4) avidin biotin peroxidase sistemi ile protokole bağlı kalarak gerçekleştirildi. Kromojen olarak AEC kullanıldı. Mayer hematoksilen ile zıt boyama yapıldı ve uygun kapatma maddesi ile kapatılarak incelendi.

Mukozal mast hücreleri lamina propria 5 büyük büyütme alanında sayıldı. HP 0, 1+, 2+ ve 3+ şeklinde derecelendirilerek değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların 58'i erkek, 68'i kadın idi. Yaş dağılımı 19-68 arasında idi. (ort. 39). Duodenal ülser endoskopik olarak 31 olguda izlendi. Aktif yangı 37 olguda izlendi.

Mast hücreleri sayısı 23-210 arasında idi (ort. 92.1) (Resim 1).

HP, 26 olguda 1+ (%20.6), 24 olguda 2+ (%19.04), 32 olguda 3+ (%25.39) olarak saptandı. Olguların 44 (%34.9) ünde HP görülmedi.

Aktif yangı ile mast hücreleri sayısı arasında da belirgin bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

DU li olguların 24 ünde (% 79) HP saptandı ($p<0.05$). İzlenen HP genelde (%89) yoğun kolonizasyon oluşturmamakta idi (2+ veya 3+).

HP 1+ olgularda mast hücreleri ortalaması 94.45, 2+ olgularda 102.45, 3+ olgularda 81.13 ve HP (-) olgularda 97.11 idi. İstatistiksel olarak hiçbir grup arasında ve HP(+) veya (-) gruplar arasında mast hücreleri sayısı açısından belirgin fark saptanmadı. ($p>0.05$)

DU içeren olgularda mast hücreleri ortalaması 91.22 olup, DU görülmeyen olgularda ortalama 92.27 idi. Her iki grup belirgin fark göstermedi. ($p>0.1$).

TARTIŞMA

Hematoksilen eozin boyasında mast hücreleri her zaman net olarak ayırt edilemez. Bu yüzden mast hücrelerini incelemeye yönelik çalışmalarda Alcian blue (AB), Toluidin blue(TB) veya Giemsa yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu histokimyasal yöntemlerin güvenilirliği ve duyarlılığı her zaman tam değildir. Boyanma özelliğine ait Beill' in çalışmasında TB ile normal duodenal mukozal ve submukozal mast hücrelerinde boyanma farkı olduğu, submukozal mast hücrelerinin TB ile boyanırken mukozal mast hücrelerinde boyanma görülmediği bildirilmiştir⁽⁶⁾. Bu yüzden biz çalışmamızda mast hücrelerini belirlemek için en güvenilir yöntemlerden biri olan immünohistokimya ile mast hücrelerini saptamayı uygun bulduk.

HP mide mukozasında yangı oluşturur ve bu yolla mukozal hasarda anahtar rolü üstlenir. Mast hücrelerinin bu yangı gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yangılı ve HP (+) mide mukozalarında mast hücreleri varlığı ve artışı görülmektedir. Mast hücrelerinden salınan triptazın nötrofil lökositler için kemotaktik aktivite gösterdiği bildirilmiştir^(1,2). Polimorflar yanında mononükleer yangı hücrelerinin aktivasyonunda da mast hücrelerinin rolü vardır⁽¹⁻³⁾. Ayrıca Stachura'nın çalışmasında aspirin ile erozif gastrit oluşturulmuş ratlarda da mide mukozasında gastrik hasar derecesiyle paralel olan mast hücreleri artışı saptanmıştır⁽⁶⁾. Bu da mast hücreleri artışı için gereken faktörün mide mukozasında bulunduğunu gösterir. Aynı zamanda bu mast hücreleri artışının sadece HP gastritinde değil tüm yangısal olaylarda da görülebileceği düşüncesini desteklemektedir. Ancak Nagajima'nın⁽⁴⁾ çalışmasında peptik ülserli HP (+) olgularda korpusda ve daha çok antrumda artmış sayıda mast hücreleri izlenir. Bu olgular tedavi sonrası tekrar değerlendirildiğinde bu grupda mast hücreleri sayısında belirgin azalma görülmüştür. Bu bulgular özellikle peptik ülserli olgularda mast hücrelerinin lokal yangısal yanıtta önemli rol oynadığının göstergesidir. Ayrıca HP nin in vitro olarak serozal mast hücrelerinden histamin salınmasını sağladığı⁽⁶⁾ ve rat mezenterik venüllerde mast hücre degranülasyonunu uyardığı da gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

HP (-) gastritlerde çalışmamızda fark olmamasının nedeni olguların önceden HP enfeksiyonu geçirmiş olmaları veya hayvan çalışmalarında gösterilen gıda allerjisi durumlarında⁽¹¹⁾ mast hücreleri artışı ile açıklanabilir. Biz bölgemizde, özellikle duodenal ülserli olgularda, HP oranını %65-75 civarında gördüğümüz için kişilerin HP ile tekrar enfekte olabileceğini ve HP (-) dönem-

lerde mast hücrelerinin sayısal belirgin bir değişiklik olmaksızın genel kronik yangı oluşumunda rol oynadığı için sebat edebileceğini düşünüyoruz.

Basso ve ark. (12) cag (-) s2m2 HP suşunda gastrik mukozal mast hücresi tarafından oluşturulan doku triptazında artış olduğunu göstermişlerdir. Onlara göre bu suş gastrik mukoza için diğer suşlara göre daha az tehlikelidir. Çünkü triptaz doku yinelenme hızını ve yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Ayrıca Atima (13) HP ekstratının mast hücresi degranülasyonunu da içeren akut yangısal yanıt yoluyla mukozal kan akımında %15 oranında azalma yarattığını göstermiştir. Mast hücresinin dokuda oluşturduğu etkiler çok çeşitli olduğu için değişik suşlardaki HP mikroorganizmalarının farklı sayılarda mast hücresi ile birlikte olmaları da HP(+) ve HP(-) gastritler arasındaki farkın belirgin olmayabileceğini destekler.

Sonuç olarak biz çalışmamızda, HP(+) ve HP(-) gastritler arasında mast hücresi sayısı açısından belirgin fark saptamadık. DU varlığı veya yokluğu da bu konuda her hangi bir belirleyicilik sağlamıyordu. Yurtiçinde ve yurtdışında yapılmış benzer çalışmalarda (4,14) mast hücresi ile HP arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Ancak bizim bölgemizde HP nin yaygınlığı, reenfeksiyon şansının yüksek olması ve enfeksiyondan sorumlu suşların farklılık gösterebilmesi nedeniyle mast hücrelerinde belirgin farklılık olmaması şaşırtıcı değildir. Bunun yanında mast hücresi tarafından salınan maddelerin rolü - mast hücresi sayısından bağımsız olarak- fonksiyonel olarak daha aktif hale geçmeleriyle de ilintili olabilir.

Bu çalışmada gastrik şikayetleri olan tedavi görmemiş olguları değerlendirdik. Benzer olguların tedavi sonrası mukoza örneklerinin tedavi öncesi ile karşılaştırılması olgularda tedavi ile ilişkili olabilecek mast hücresi farklarını irdelemek açısından yararlı olur kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Galli SJ. New concepts about mast cell. *New Engl J Med* 1993;328:257-265
2. Schwartz LB. Mast cell: Function and contents. *Curr Opin*

3. Marshall JS, Bienenstock J. The role of mast cells in inflammatory reactions of the airways, skin and intestine. *Curr Opin Immunol* 1994;6:855-859.
4. Nagajima S, Krishnan B, Ota H, Segura AM, Hattori T, Graham DY, genta RY. Mast cell involvement in gastritis with or without *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1997;113:746-754.
5. Beil WJ, Schulz M, McEuen AR, Buckley MG, Walls AF. Number, fixation properties, dye-binding and protease expression of duodenal mast cells. Comparisons between healthy subjects and patients with gastritis or Crohn's disease. *Histochem J.* 1997;29:759-773.
6. Mangham DC, Mewbold KM. Mucosal mast cells in reflux gastritis and chronic (type B) gastritis. *Histopathology* 1989;15:531-535.
7. Yamamoto J, Watanabe s, Hirose M, Osada T, Ra C, Sato N. Role of mast cells as a trigger of inflammation in *Helicobacter pylori* infection. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:17-23.
8. Stachura J, Konturek JW, Dembinski A, Domschke W. Do infiltrating leucocytes contribute to the adaptation of human gastric mucosa to continued aspirin administration? *Scand J Gastroenterol* 1994;29:966-972.
9. Bechi P, Dei R, Di Bello MG, Masini E. *Helicobacter pylori* potentiates histamine release from serosal rat mast cells in vitro. *Dig Dis Sci* 1993;38:944-949.
10. Ishida N, Granger DN, Evans DJ, et al Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1993;105:1431-1440.
11. Ju HR, Matsuura I, Yamada K, Sugano M, Imaizumi K. Systemic release of mucosal mast-cell protease in primed brown Norway rats after feeding with beta-lactoglobulin. *Biosci Biotechnol Biochem* 1995;59:771-775.
12. Basso D, Navaglia F, Brigato L, Di Mario F, Rugge M, Plebani M. *Helicobacter pylori* non-cytotoxic genotype enhances mucosal gastrin and mast cell tryptase *J Clin Pathol* 1999;52:211-214.
13. Atuma C, Eugstrand L, Holm L *Helicobacter pylori* extracts reduce gastric mucosal blood flow by a nitric oxide-independent but mast cell-and platelet-activating factor receptor-dependant pathways in rats. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:1183-1189
14. Aktepe F, Irkkan Ç, Kapucuoğlu N, Pak I. *Helicobacter pylori* gastriti ile mast hücre yoğunluğu arasındaki ilişki. XIV. Ulusal Patoloji Kogresi Bildiri Özetleri Kitabı 1999; D-14: 273.