

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**HELİCOBACTER PYLORİ'YE BAĞLI KRONİK GASTRİT  
OLGULARINDA HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER  
VE PCNA EKSPRESYONU**

UZMANLIK TEZİ

703483

103483

DR. METİN AKBULUT


**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**


DENİZLİ -2001

## PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

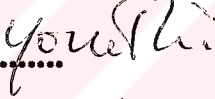
İş bu çalışma, jürimiz tarafından Patoloji Anabilim Dalı'nda TIPTA


UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN** : Prof. Dr. Merve Tunayarak ..... 

**ÜYE** : Doç. Dr. Ender Düzcan ..... 

**ÜYE** : Yard. Doç. Dr. Nese Çallı Dinkçi ..... 

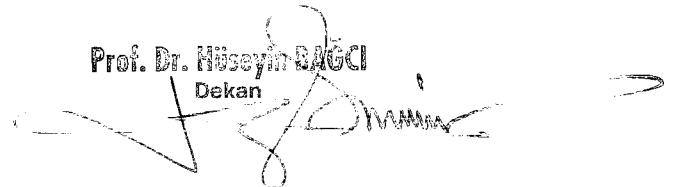
**ÜYE** : Doç. Dr. Nadir Yanetsi ..... 

**ÜYE** : Doç. Dr. Kenan Altın Arar ..... 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

..... / ..... / 2001  
DEKAN

Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI  
Dekan



## TEŞEKKÜR

Öncelikle bilgisi ve deneyimleri ile bana ışık tutan, beni çalışmaya isteklendiren Sayın Doç. Dr. S. Ender Düzcan'a , tez konusunun seçiminde ve hazırlanmasında gösterdiği sabır, anlayış ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyen Sayın Yrd.Doç.Dr. Neőe Çallı Demirkan'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Ayrıca Anabilim Dalımızın değerli Öğretim Üyeleri Sayın Yrd. Doç. Dr. Nagihan Çolakoğlu ve Hatice Bayramoğlu'na uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgiden dolayı teşekkür ederim. Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen başta Erdinç Karataő, İsmail Köker ve Mustafa Uysal olmak üzere Anabilim Dalımızın tüm çalışanlarına şükranlarımı sunarım.

Son olarak da beni her zaman destekleyen sevgili eşime ve biricik kızıma teşekkür ve sevgilerimi sunarım.



# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
<b>GASTRİT.....</b>	<b>2</b>
<b>H.PYLORİ TARİHÇESİ.....</b>	<b>7</b>
<b>EPİDEMİYOLOJİSİ.....</b>	<b>8</b>
<b>H.PYLORİ'NİN YAPISI.....</b>	<b>9</b>
<b>H.PYLORİ VE İNFLAMASYON MEKANİZMALARI.....</b>	<b>13</b>
<b>TANI YÖNTEMLERİ.....</b>	<b>17</b>
<b>TEDAVİSİ.....</b>	<b>20</b>
<b>H.PYLORİ GASTRİT VE ÜLSER İLİŞKİSİ.....</b>	<b>21</b>
<b>KARSİNOGENEZ.....</b>	<b>24</b>
<b>LENFOMAGENEZ.....</b>	<b>27</b>
<b>H.PYLORİ VE PROLİFERASYON.....</b>	<b>30</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>36</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>55</b>
<b>SÖNÜÇLAR.....</b>	<b>65</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>69</b>
<b>YABANCI DİL ÖZETİ.....</b>	<b>70</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>71</b>

**TABLULAR ÇİZELGESİ**

<b>Tablo-1:</b> Sydney Gastrit Klasifikasyonu	2
<b>Tablo-2:</b> Akut Gastrit Etiyolojisinde rol alan faktörler	3
<b>Tablo-3:</b> H.pylori Enzimleri	10
<b>Tablo-4:</b> H.pylori Virulans faktörleri	13
<b>Tablo-5:</b> H.pylori Tanı Yöntemleri	21
<b>Tablo-6:</b> H.pylori'nin Peptik Ülser Oluşumunda Rolü	22
<b>Tablo-7:</b> H. pylori ve asid hipersekresyonu ile ilişkili faktörler	22
<b>Tablo-8:</b> Sydney sistemi kriterleri	39
<b>Tablo-9:</b> Sydney Sistemi Kriterlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı	40
<b>Tablo-10:</b> Olguların yaşa göre dağılımı	41
<b>Tablo-11:</b> H.pylori ve Sydney Sistemi Kriterleri	42
<b>Tablo-12:</b> Mide mukozasında farklı alanlardaki PCNA değerleri	46
<b>Tablo-13:</b> İntestinal Metaplazinin Yaşa Göre Dağılımı	46

**ŞEKİLLER ÇİZELGESİ**

<b>Şekil-1:</b> İntestinal Metaplazi Tipleri	7
<b>Şekil-2:</b> H.pylori inflamasyon ve immunolojik mekanizmalar	15
<b>Şekil-3:</b> Üre Solunum Testi	18
<b>Şekil-4:</b> H.pylori ile gastrik metaplazi ve duodenal ülser ilişkisi	24
<b>Şekil-5:</b> Mide karsinogenezde gastrit ve karsinom sekansı	25
<b>Şekil-6:</b> H.pylori ve Hücre Siklusu Değişiklikleri İlişkisi	30
<b>Şekil-7:</b> Mide Karsinogenezde Epitelial Hücre Kinetikleri	34
<b>Şekil-8:</b> Normal Mide Mukozasında Proliferatif Zon	39
<b>Şekil-9:</b> H.pylori (HE; x20)	43
<b>Şekil-10:</b> H.pylori (TB; x40)	43
<b>Şekil-11:</b> H.pylori (Warthin-Starry; x40)	44
<b>Şekil-12:</b> Aktivasyona eşlik eden rejeneratif atipi (HE; x10)	44

<b>Şekil-13:</b> Lenfoid folikül ve Rejeneratif atipi (HE; x10)	<b>45</b>
<b>Şekil-14:</b> Nötrofilik infiltrasyon ve Erozyon (HE; x4)	<b>45</b>
<b>Şekil-15:</b> İnce barsak tipi intestinal metaplazi (HE; x10)	<b>48</b>
<b>Şekil-16:</b> Fırçamsı kenar (HE; x40)	<b>48</b>
<b>Şekil-17:</b> Paneth hücresi (HE; x10)	<b>49</b>
<b>Şekil-18:</b> Kolonik tip intestinal metaplazi (HE; x10)	<b>49</b>
<b>Şekil-19:</b> İntestinal metaplazi (PAS-AB; x10)	<b>50</b>
<b>Şekil-20:</b> İntestinal metaplazide High İron Diamine ile boyanma (x10)	<b>50</b>
<b>Şekil-21:</b> Mide mukozası normal proliferatif zonda PCNA ile boyanma (x4)	<b>51</b>
<b>Şekil-22:</b> Normal proliferatif zonda PCNA ile boyanma (x10)	<b>51</b>
<b>Şekil-23:</b> İntestinal Metaplazili bir olguda PCNA ile nükleer boyanma (x10)	<b>52</b>
<b>Şekil-24:</b> İntestinal Metaplazili bir olguda PCNA ile yaygın nükleer boyanma (x10)	<b>52</b>
<b>Şekil-25:</b> Mide mukozasında PCNA ile tam kat boyanma (x10)	<b>53</b>
<b>Şekil-26:</b> Proliferatif zonda (+), İntestinal metaplazili alanda (-) PCNA boyanma (x10)	<b>53</b>
<b>Şekil-27:</b> İntestinal metaplazi ve atipi içeren bir olguda PCNA ile boyanma (x20)	<b>54</b>
<b>Şekil-28:</b> Mide tümör olgusunda PCNA ile yaygın nükleer boyanma (x10)	<b>54</b>

## GİRİŞ

Uzun yıllar boyunca mide karsinom etiyopatogenezinde etkili faktörler olarak diyet alışkanlıkları, çevre faktörleri ve genetik faktörler üzerinde durulmuştur. Son yıllarda ise özellikle H.pylori'nin keşfinden sonra mide karsinom gelişmesinde etken mekanizma olarak mide mukozal proliferasyon bozuklukları üzerinde durulmaktadır. Midede karsinogenezde rol oynadığı düşünülen mukozal proliferasyon artışının H.pylori pozitif gastritlerde daha fazla görülmesi, H.pylori'nin mide kanseri gelişmesinde etkili faktör olabileceği görüşünü desteklemektedir. Bu nedenle çalışmada mide karsinom gelişmesinde etkili olabileceği düşünülen H.pylori'nin mide mukozal proliferatif aktivite üzerine etkisinin PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) ile immunhistokimyasal olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda kronik gastrit, aktif gastrit, atrofi ve intestinal metaplazide hücre proliferasyon kinetikleri ve apoptozis değerlendirilmiş, bu süreçlerin cinsiyet, yaş, tanı ve inflamasyonun histolojik parametreleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### GASTRİT

Gastrit, mide mukozasının inflamasyonu olarak tanımlanabilir. Sonuçta atrofi ve metaplaziye yol açabilen mukozal değişiklikler ile karakterli kronik yangı tarzındadır. Bazen akut gastrit formları da görülebilir. Etiyolojide farklı etkenler ve gastrit derecelendirmesinde çeşitli sınıflamalar olmasına rağmen Sydney klasifikasyon sistemi yaygın kabul görmüştür (Tablo-1) (1).

**Tablo 1: Sydney Gastrit Klasifikasyonu**

Gastrit tipleri	Etiyolojik Faktörler
Non-atrofik	H.pylori ve diğer faktörler?
Atrofik	
• Otoimmün (Tip A)	Otoimmünite
• Multifokal atrofik (Tip B)	H.pylori Diyet ve çevresel faktörler
Özel formlar	
• Kimyasal	Safra, NSAİD ve diğer ajanlar ile kimyasal irritasyon
• Radyasyon	Radyasyon hasarı
• Lenfositik	İdiopatik? İmmün mekanizmalar? Gluten, H.pylori ve Tiklopidin benzeri ilaçlar
• Noninfeksiyöz	Crohn, Sarkoidoz, Wegener Hastalığı, İdiopatik, Yabancı cisimler
• Eozinofilik	Yiyecek allerjisi
• İnfeksiyöz Gastritler	Bakteri, virüs, mantar ve parazitler

Akut gastrit tablosu biyopsi materyalinde nadir görülür; infeksiyon genellikle geçici ve asemptomatiktir ya da minör gastrointestinal rahatsızlık ile birlikte olabilir (Tablo-2). İnflamasyonun beraberinde mukoza içinde kanama olabilir, ağır durumlarda erozyon veya ülserasyon gelişebilir. Bütün tiplerde belirgin mukozal ödem ve nötrofiller ile kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Etkenin şiddeti ve süresine bağlı olarak birkaç gün içinde mukoza tamamen normale dönebilir. Anatomik değişikliklere bağlı olarak epigastrik ağrı, mide bulantısı ve kusma yanısıra hematemez ve melena görülebilir (2).



**Tablo 2:** Akut Gastrit Etiyolojisinde rol alan faktörler

İlaçlar	Radyasyon
Akut alkolizm	Bazı besinler
Üremi	Entübasyon
Ciddi yanık	Portal hipertansiyon
Konjestif Kalp Yetmezliği	İskemi
Sepsis	Alkali reflüks
Şok ve hipovolemi	Travma
Respiratuar yetmezlik	Koroziv ajanlar
Majör cerrahi operasyon	Ateramatöz emboli
Stress infeksiyonlar	Kafa travması olarak sayılabilir.
H.pylori nadiren akut gastrite neden olur.	

Kronik gastritler önceden tip A ve B olmak üzere ikiye ayrılırdı. Tip B gastrit kronik gastrit olgularının çoğundan sorumludur, özellikle Helikobakter pilori (H.pylori) ve diyet gibi lüminal faktörler sonucunda gelişir. Başlangıçta değişiklikler hafif ve antrumda sınırlı iken şiddetlenerek proksimale doğru yayılabilir. İnflamatuar değişiklikler fundusta genellikle hafif ve mukozanın yüzeysel kısmındadır, antrumda ise genellikle şiddetli ve tam kat tutulum görülür. Antrumdaki bezlerde intestinal metaplazi ve kistik dilatasyon ile sonuçlanan atrofi gelişimi görülebilir (2, 3). Erişkinlerde görülen B tipi atrofik gastritin endoskopik görünümü yer yer mukozal solukluk yer yer hiperemik görünüm, atrofının ilerlediği olgularda ise mukozanın incelmesine bağlı olarak submukozal damarların belirginleşmesi şeklindedir. Buna karşılık çocuklarda H.pylori'ye ilişkin B tipi atrofik gastritin endoskopik görünümü yoğun mononükleer yanıt ve lenfoid topluluklara bağlı olarak çok sayıda küçük nodüller veya kaldırım taşı manzarasında olup karakteristiktir (4). Serum gastrin düzeyleri normal ya da hafif düşüktür. Fundik bezlerin tam kaybı ve aklorhidri hiç görülmez, bu yüzden pernisiyöz anemi nadirdir (2).

Tip A (Otoimmün tip) gastrit ise pariyetal hücrelere özellikle de asit üreten H, K-ATPaz enzimine yönelik otoantikorlardan kaynaklanır. Hipoklorhidri veya aklorhidri ve hipergastrinemi karakteristik olarak mevcuttur. Otoimmün hasar; asit ve intrinsik faktör üretiminin azalması ile sonuçlanan multifokal atrofi gelişimine neden olur. İntrinsik faktör eksikliği nedeniyle pernisiyöz anemi sık görülür. Otoimmün gastritli hastalarda midede kanser gelişme riski % 2-4'dür (2).

Normalde mide mukozasında L.propriada ve özellikle yüzeyle nadir lenfositler ve plazma hücreleri izlenebilir. Ancak L.propriada bir büyük büyütme alanında maksimum 2-5 arası lenfosit, plazma hücresi ve makrofajların bulunması kronik gastrit lehine bir

bulgudur (1). Kronik aktif gastritte ise kronik inflamatuvar hücrelere eşlik eden nötrofilik infiltrasyon görülür ve hemen daima H.pylori infeksiyonu ile beraber olduğu kabul edilmektedir. H.pylori gastritinde eğer antrum ve korpustan yeterli sayıda biyopsi alınırsa hemen tümünde nötrofiller L.propria'da, epitel ya da foveolar lümen içinde izlenebilirler. Nötrofiller H.pylori varlığının oldukça sensitif göstergesidirler ve infeksiyon tedavisinden sonra birkaç gün içinde kaybolurlar (5, 6). Eğer tedavi sonrası biyopsi spesmenlerinde görülürse özel boyalar ya da immunhistokimyasal incelemeler ile H.pylori dikkatlice aranmalıdır (1).

Kronik inflamatuvar hücreler ise H.pylori eradikasyonundan sonra yavaş bir şekilde kaybolur ve normal düzeyine inmesi 1 yıl ya da daha fazla süre alabilir. Bazı araştırmacılar tedaviden yıllar sonra bile özellikle antrumda kronik inflamatuvar hücrelerin normal sayısından daha fazla oranda görülebileceğini rapor etmişlerdir (5, 6). Patojen ajanın olmamasına karşın eradikasyon sonrasında inflamatuvar reaksiyonun neden uzun bir süre ortadan kalkmadığı kesin bir şekilde açıklanamamaktadır. Olasılıkla otoimmün bir fenomenin neden olduğu sürekli antijenik uyarı sonucunda mide mukozasında inflamatuvar süreçler devam etmektedir (7). Bir çalışmada, H.pylori'ye karşı gelişmiş serum antikorları ile özellikle antikanaliküler tip antikorlar arasında belirgin korelasyon olduğu saptanmış ve H.pylori'ye karşı gelişmiş monoklonal antikorların insan mide mukoza hücreleri ile çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir (8).

H.pylori'nin midede gelişen intestinal metaplazi hücrelerinde ve normal duodenum mukozasında bulunmaması, buna karşın duodenumda ortaya çıkan metaplastik mide epitel hücrelerinde bulunması ve çoğalması bakterinin mide mukozasına afinitesi olduğunu göstermektedir. Literatürde midenin değişik bölgeleri arasında H.pylori varlığı ve yoğunluğu açısından çeşitli farklılıklar bildirilmiştir. Bazı yazarlar H.pylori'nin antrumun mukus üreten hücrelerine ve mukusa yüksek afinitesi olması nedeniyle, midenin her yerinde kolonize olmakla birlikte antrum ağırlıklı yerleşim gösterdiğini bildirirken (9), bazıları ise bölgeler arasında fark olmadığını rapor etmişlerdir (10, 11). Hu ve ark. ise yaptıkları çalışmada midenin her üç bölgesinden alınan biyopsi materyallerinde bakteri görülme oranı bakımından fark bulamamakla birlikte inflamatuvar yanıtın antrumda daha şiddetli olduğunu bildirmişler, sebep olarak da korpus mukozasının H.pylori gastritine antrum mukozasından daha dirençli olduğunu ve H.pylori'nin önce antrumda kolonizasyon yaptığını göstermişlerdir (12). Bildirilen çalışmaların ortak sonucu, H.pylori'nin epitel hücrelerinin yüzeyindeki glikoprotein reseptörlerine bağlanarak sadece mide epitelinde

kolonize olabileceği, inflamatuvar yanıtın şiddetinin ise, özellikle nötrofilik reaksiyonun, antrum ve kardiada daha fazla olduğudur.

Ciddi mukozal hasara neden olan tüm patolojik süreçlerin sonucunda gelişen atrofi, mide mukozasında glandüler dokunun kaybı olarak tanımlanır. Glandüler kayıp ya glandüler tabakanın destrüksiyonu ile karakterli ülserasyon veya erozyonu takiben oluşabilir ya da uzun süreli kronik bir inflamasyonun sonucu olarak güve yeniği tarzında tek tek glandüler yapıların kaybı şeklinde ortaya çıkar. Kronik inflamasyon ve fibrozis nedeni ile glandlar arası mesafenin artması da tanıyı güçleştirir. Antrumda normalde de fazla olan bağ dokusunun varlığı nedeniyle minör atrofi derecelerini saptamak güçtür, ayrıca pitler ve glandüler yapılar oksintik mukozaya göre daha düzensiz dağılım gösterir. Antral atrofiyi ölçmenin kolay bir yolu 3-4 sıra olan glandların 1-2 sraya düşmesidir (1). Gelişen atrofi; etiyolojik yükün (%95 H.pylori) heterojen yerleşimine ve etkisine bağlı olarak, genellikle mukozanın en ince olduğu alan olan insisura angularisden başlayıp multifokal yayılan tarzdadır (13). Ayrıca antrumda intestinal metaplazi görülmesi de atrofi varlığı için güçlü bir gösterge olarak kullanılabilir, ancak metaplazi atrofiden bağımsız bir süreçtir. Bununla birlikte hem antrum hem de korpus mukozasında atrofi, artmış mide kanser riski ile bağlantılı olan intestinal metaplazi gelişimi ile yakından ilişkilidir (14, 15). İnflamasyonun kontrol altına alınamadığı olgularda sürekli epitel hasarı sonucu atrofik gastrit gelişir. O halde atrofik gastrit bir yerde supresör mekanizmaların yetersiz çalışmasının işareti olabilir. Kronik süperfisyel gastrit zamanla atrofik gastrite dönüşebilir. Bu olayın yineleyen inflamatuvar reaksiyonların etkisiyle mi, yoksa yaşla ilişkili olarak ortaya çıkan immun supresyon eksikliğinden mi kaynaklandığı ortaya konamamıştır.

Kronik gastritlerde lenfoid folikül ve intestinal metaplaziye de dikkat edilmelidir. H.pylori infeksiyonunda lenfoid follikül, kardial ve korpusta benzer olarak daha az dağılım gösterirken, antrumda daha sık görülmektedir. Germinal merkez belirginliği gösteren lenfoid foliküller genellikle derin mukozal alanlarda izlenir, H.pylori'ye karşı bir immun yanıt varlığının göstergesidir ve gerçekten H.pylori için patognomoniktir (16).

İntestinal metaplazi prevalansı hastalığın süresi ile ilişkilidir. Genellikle antrum ve korpus bileşkesinde başlar ve zamanla hem proksimal hem de distale doğru yayılabilir. En sık ve yaygın olarak pilor ve korpus bileşkesinde küçük kurvaturda bulunur. Midedeki erozyonların iyileşmesi sırasında hasardan pek etkilenmeyen ve inflamasyonun mikroskopik kanıtlarının görülmediği müköz boyun bölgesinden orijin aldığı gösterilmiştir (3). Başlangıçta sadece epiteliyal değişiklikler izlenirken zamanla mide yüzey epiteli villiform bir yapı kazanır.

İntestinal metaplazi ve H.pylori gastritinin ikisi de en sık antrumda görüldüğünden, H.pylori gastritinin metaplaziye neden olabileceği (11), başka bir çalışmada ise H.pylori'nin intestinal metaplazi oluşmasında promotor rol oynayabileceği, bu yolla da displazi ve kanser gelişimine zemin hazırlayabileceği öne sürülmüştür (17). Metaplazi morfolojik olarak fırçamsı kenar ve paneth hücresi içerip içermemesine göre komplet, inkomplet olarak ya da ince ve kalın barsak tipleri olarak ikiye ayrılır. Glikoprotein içeriğine göre ise üçe ayrılır. En erken izlenen metaplastik değişiklikler sialomüsin sekrete eden goblet hücreleri ve absorptif enterositlerin görülmesidir. Epitel, asid müsin negatif absorptif hücreler ve Alcian-Blue pozitif sialomüsin içeren goblet hücrelerinin varlığı ile normal ince barsağa benzediği için ince barsak, tip I ya da komplet intestinal metaplazi olarak adlandırılmaktadır. Zamanla enterositler kaybolur ve yerine sitoplazmalarında bol mukus içeren kolumnar hücreler geçer. Bu hücrelerde iyi gelişmiş fırçamsı kenar yoktur ve paneth hücreleri nadir görülür. Hem goblet hem de kolumnar hücrelerde sulfomüsin varlığı saptanabilir. Artık kalın barsağa benzeyen epitel inkomplet, kolonik tip ya da tip III intestinal metaplazi olarak adlandırılır (2, 3).

Asidik glikoproteinler en iyi pH 2.5'ta PAS-AB tekniği ile mavi ya da mor boyanarak gösterilir. Oysa nötral müsinler, yüzey ve foveolar epitel yanısıra nonmetaplastik mide mukoza glandlarında bulunur ve schiff ile magenda pembesi boyanır (Şekil-1).

1-Tip 1 (İnce barsak tipi, Komplet): Sialomüsin içeren goblet hücreleri nonsekratuar absorptif hücreler arasında dağılmış olarak izlenir. PAS-AB tekniği ile mavi boyanır, absorptif hücreler ise magenda pembesi boyanır.

2-Tip 2: Sialomüsin içeren goblet hücreleri nötral müsin ya da sialomüsin içeren mide absorptif hücreleri arasında izlenir.

3-Tip 3 (kolonik tip, inkomplet): Bol sulfomüsin içeren kolumnar hücreler yanısıra daha az miktarda sialomüsin ya da sulfomüsin içeren goblet hücreleri ile dşşeli kıvrıntılı ve dallanmalar gösteren kriptler ile karakterlidir. Sulfomüsin içeren hücreler High Iron Diamine ile kahve-siyah boyanarak sialomüsin içeren hücrelerden ayırt edilebilir (3, 18). Metaplazide oksintik mukozanın ortadan kalkması ile mide pH'ı yükselir ve sonuçta endojen mutajenlerin oluşumuna neden olabilecek bakterilerin çoğalması kolaylaşır. Çalışmalarda intestinal metaplazinin yaygınlığı ve tipi ile ilişkili olarak mide kanseri görülme riskinin arttığı gösterilmiştir. Komplet tip (Tip I) metaplazinin en düşük riski taşıdığına inanılır, oysa kalın barsak özellikleri taşıyan metaplaziler mide kanser gelişimi ile yakın bağlantı gösterir (2, 15).

	İnkomplet Metaplazi		Komplet Metaplazi	
	İnce barsak tipi	Kalın barsak tipi	İnce barsak tipi	Kalın Barsak Tipi
Hücre tipi	Kolumnar	Kolumnar	Goblet	Goblet
Müsin tipi	Sialomüsin	Sulfomüsin	Sialomüsin	Sulfomüsin
Pas-diafraz	(+)	Zayıf (+)	(+)	Zayıf (+)
Alcien-Blue pH 2.5	(+)	(+)	(+)	(+)
Alcien-Blue pH 0.5	(-)	(+)	(-)	(+)
High İron Diamine	(-)	(+)	(-)	(+)

**Şekil-1: İntestinal Metaplazi Tipleri**

### H.PYLORİ'NİN TARİHÇESİ

Bugün birçok gastro-intestinal hastalıkta kofaktör kabul edilen bu bakterinin 100 yıllık öyküsü vardır. İlk kez 1893 yılında Bizzozero daha sonra 1896'da Salomon bazı hayvanların (kedi, köpek) midesinde spiral organizmaların varlığını bildirmişlerdir (19). Fitzgerald ve Murphy tarafından 1950 yılında mukozadaki üreaz aktivitesi ile peptik ülser hastalığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Üreazın meydana getirdiği amonyum ile mide mukozasının aside karşı korunduğunu düşünmüşler ve peptik ülser hastalarını üre ile tedavi etmişlerdir. Liebre ve Le Fevre 1959 yılında midede üreaz aktivitesinin tetrasiklin tedavisinden sonra kaybolduğunu göstermişler ve bu enzimin bakteriyel orijinli olduğunu ileriye sürmüşlerdir. 1968'de ise Delluva germ-free hayvanlarda midede üreaz bulunmadığını göstermiş ve enzimin bakteriyel orijinli olduğunu ortaya koymuştur. Ancak 1960-70'li yıllarda klinisyen ve mikrobiyologlar mide içeriğinin bakteriyel kültürlerini negatif olarak değerlendirip, midenin steril olduğunu kabul etmişlerdir. Steer ve Jones 1975'de normal mide mukozasında olmayan fakat mide ülserli olguların %80'inde midede mukus tabakasının altında gram (-) spiral organizmayı tespit etmişler ancak kültürde mikro-aerofilik teknik kullanmadıkları için sadece pseudomonas Aeruginosa üretebilmişlerdir.

1979 yılında ise Robin Warren mide biyopsilerinde gördüğü spiral bakterilerin mide hastalıkları ile ilişkisi olabileceğini düşünmüş ve mide şikayeti olan hastalardan elde ettiği biyopsi örneklerini Campylobacter ve non selektif besiyerlerine ekmiş ancak 48 saat içinde kültürde üreme görmemiştir. 1982'de ise biyopsi örneğini ektikten 5 gün sonra fazla miktarda bakterinin ürediğini görmüştür. Daha sonra mikroorganizmaları içeren suyu

içtikten 1 hafta sonra kendisinde aktif gastrit gelişmiştir ve böylece Campylobacter benzeri bakteriler ile gastrit ilişkisini açıkça göstermiştir (19).

Özetlersek 19. yüzyıl başlarından 1980'li yıllara kadar çok sayıda araştırmacı midede spiral bakteriler tanımlamış, ancak kronik gastritin sebebi olduğunun gösterilmesi 1980'li yıllarda mümkün olabilmıştır (20). 'Helicobacter pylori' önceden Campylobacter pylori adıyla anılmakta ve Campylobacter ailesi içinde yeni bir genus olarak kabul edilmekteydi. Ancak mikrobiyolojik araştırmalar 1989 başlarında bu bakterinin Campylobacter ailesinden farklı olduğunu ortaya koymuş ve bakteri 'Helicobacter pylori' adını almıştır (21).

## EPİDEMİYOLOJİ

H.pylori infeksiyonu dünyada en sık görülen infeksiyonların başında gelir. Gelişmekte olan ülkelerde toplumun yaklaşık %85-90'ında infeksiyon mevcuttur ve oranın %50-60 olduğu gelişmiş ülkelerin tersine infeksiyon çocuklarda daha sıktır (22). H.pylori infeksiyonunda çocukluk çağı sosyo-ekonomik koşulları belirleyicidir. İnfeksiyonun endemik olduğu bölgelerde ajanın çocukluk döneminde alındığı ve yıllar boyunca vücutta kaldığı düşünülmektedir. Diğer taraftan yine gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere farklı olarak genellikle hem fundik hem de pilorik mukozayı tutabilen yama tarzında multifokal atrofik gastrit tablosu izlenir. Gelişmiş ülkelere ise hastaların büyük bir kısmında genellikle antruma sınırlı, mikroorganizmaların kolaylıkla saptanabildiği aktif süperfisyonel gastrit tablosu izlenir. Bu tip gastrit; olasılıkla pariyetal hücre yanıtında ve bazal asid artışının sonucu olarak ülser gelişimi ile sonuçlanabilir. Bu jeografik farklılığın nedenleri çok açık değildir. Suşlar arasındaki virulans farklılıkları bu fenomeni açıklamakta yetersiz görünmektedir. Kronik gastritten atrofik gastrite progresyon hastalığın süresi ile ilişkili olacağı için bu farklılığın nedeni gelişmekte olan ülkelere genellikle infeksiyonun çocukluk çağında bulaşması olabilir. Ancak intestinal metaplazi ve atrofi gelişimini açıklayacak diyet gibi başka faktörlerin de rolü olduğu düşünülmektedir (3).

Mide mukozasının H.pylori ile kolonizasyonu yaşla birlikte hızla artar ve kadın-erkek sıklığı eşittir. Yaşamın her dekadı için infeksiyon kazanma riski yaklaşık % 10'dur. Toplumlar içinde H.pylori ile infekte olma riski ile sosyal statü, kazanç, eğitim durumu, yaşam koşulları ve etnik özellikler arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (23, 24, 25). İntrafamilial çalışmalarda insanlar H.pylori için birincil rezervuar olarak görünmektedirler. Bazı hayvanlarda H.pylori dışı türler (Felis, Mustelae-Ferret)

saptanmasına rağmen H.pylori için doğal hayvan rezervuar henüz ortaya konamamıştır (26). Bazı çalışmalarda infeksiyonun major kaynağının kontamine su kaynakları olduğu gösterilmiştir (27, 28). Bu veriler hayvanlar ve bazı yiyeceklerin H.pylori infeksiyonunun transmisyonunda rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan genetik testler, tekrarlayıcı infeksiyonların yeniden bulaştan ziyade persistan infeksiyon olduğunu destekler niteliktedir. H.pylori dental plakta kalabilir ve eradikasyon sonrasında rekürrens için kaynak oluşturabilir (29, 30). Literatürde hem oral-oral hem de fekal-oral geçiş yönünde kanıtlar mevcuttur. Örneğin gastroenterologlar aletlerini her olgudan sonra iyi bir şekilde sterilize etmez ise pH problemleri ya da endoskoplar ile bakterinin bulaşabileceği gösterilmiştir (31). Ayrıca anneden çocuklarına H.pylori'nin geçtiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (32).

Öyle görünmektedir ki olasılıkla insandan insana bulaşma dünyanın bir çok bölgesindeki infeksiyonun asıl geçiş formudur. Fekal-oral geçiş kanıtları belirgin olarak erken çocukluk çağında H.pylori prevalansı yüksek olan gelişmekte olan ülkelerde mevcuttur. Bu yüzden çocukluk çağı infeksiyon oranları yüksek olan bir toplumda genç çocuklar arasındaki bakteri geçişi olasılıkla fekal-oral yolla olmaktadır. Düşük prevalans oranlarının olduğu diğer gelişmiş ülkelerde oral-oral geçiş predominant geçiş formu olabilir. Bir çok çalışma yapılmasına rağmen H.pylori'nin esas kaynağı ve geçiş yolu konusunda kesin sonuçlar henüz bildirilmemiştir.

### H.PYLORI'NİN YAPISI

H.pylori'nin ince kesitlerinde tipik prokaryotik yapı gösterdiği izlenir. Organizmanın santral bölgesi filamentöz nucleotid ile dolu olup çevresi çok sayıda bakteriyel ribozom içeren yoğun granüller sitoplazma ile çevrilidir. H.pylori %10 CO<sub>2</sub>, %5-70 O<sub>2</sub> bulunan, nötral ya da hafifçe alkali, pH 7-8, 33-40°C olan ortamda optimal büyüme gösterir (2, 3, 33). Motildir, kılıflı polar bir demet (4-6 adet) flagellası vardır, aksial flamanı yoktur. Flagellası diğer gastrointestinal spiral bakteri olan Campylobacter jejuni ile antijenik olarak ilişkilidir (34). Mikroorganizma flagellalı bölgenin uç bölgesinde flagellaların yerleşimi ve çıkışına imkan veren özel bir yapıya sahiptir (35). Flagellar aparat, membran benzeri kılıf bulunduran eksternal filamentler ve terminal bölgede bazal çevirici yapıların bulunduğu bölgeye yerleşmiştir. Filamentin kılıfının yaşam için kolaylık sağladığı, mukusa doğru hareket yeteneği kazandırdığı ve mide asidine karşı koruyucu özellik sağladığı, aksi durumlarda yani çıplak filamentlerin asit tarafından depolimerize edildikleri bilinmektedir (3).

H.pylori'de optimal hareketlilik mukus gibi visköz ortamda gözlenir. Üreaza ek olarak salgıladığı proteinaz ve lipaz gibi enzimlerin mukusun akışkanlığını azalttığı in vitro koşullarda gösterilmiştir. Diğer yandan ekstrasellüler proteazlar ve sitotoksinlerin üretimi ile ilişkili olarak mukus içeriğinde belirgin azalma gözlenir. Şekerleri enerji kaynağı olarak kullanamaz. Daha ziyade enzimler üretir, ve enzimatik reaksiyonlar ile yaşaması için gerekli maddeleri elde eder (Tablo-3) (34).

**Tablo 3: H.pylori Enzimleri**

Proteaz	Alkalin Fosfataz
Esteraz	Gama Glutamil Transferaz
Üreaz	Asid fosfataz
DNAaz	Lipaz
Lösin aminopeptidaz	

### H.PYLORİ'NİN FARKLI FENOTİPLERİ

Morfolojik, biyokimyasal, fizyolojik ve yapısal özellikleri açısından tüm H.pylori suşları birbirine benzemekle birlikte, genomik DNA'nın endonükleaz analizi ile ortaya konulmuş 4 temel fenotipik özellik vardır (36).

Bunlar :

- 1- Lipopolisakkarit yapısı: H.pylori suşları arasında polisakkarit yan zincirin uzunluk ve antijenite bakımından farklı olduğu saptanmıştır. Bu farklılığın muhtemelen virulans ve nötrofiller ile etkileşimde rol oynadığı düşünülmektedir.
- 2- Vakuol yapıcı sitotoksin: VacA geni tarafından yapılan 87 Kda ağırlıktaki bu protein hücrelerde vakuolleşmeye yol açmaktadır. H.pylori suşlarının % 50-60'ı bu aktiviteye sahiptir.
- 3- Sitotoksin ilişkili gen A (CagA): H.pylori'nin %60'ında bulunan bu genin ürettiği 120-140 kDa'lık proteinlere karşı oluşan antikolar kronik süperfisyel gastritli olguların %60'ında pozitif olduğu halde duodenal ülserli hastaların %100'ünde pozitifdir. Peptik ülser hastalığı ile ilgili bir fenotipik özellik olarak düşünülmekte ve vakuol yapıcı sitotoksin etkisi için bir markır olarak kabul edilmektedir. Bakterinin virulans artışı ile ilişkili olmakla birlikte fonksiyonu tam bilinmemektedir. Mide karsinomlu ve H.pylori infeksiyonlu olgularda yapılan bir araştırmada hem CagA antikolarının anlamlı olarak yüksek olduğu, hem de bu hastalarda daha ağır derecede atrofik gastrit olduğu saptanmıştır.



- 4- Nötrofil aktivasyon farklılığı gösteren tip: H.pylori'nin nötrofilleri uyarma ve bir araya toplama özellikleri bakımından farklı olduğu ve duodenal ülserli hastalardan elde edilen suşların nötrofilleri daha hızlı aktive ettikleri saptanmıştır.

Yukarıdaki bilgilerin ışığı altında H.pylori'nin klinik suşları, bugün en az 2 büyük gruba ayrılabilir:

1-Tip 1 (ülserojenik suşlar): Epitel hücresinde vakuol oluşturan sitotoksin (VacA) ve bu sitotoksinle ilgili antijeni (cagA) üreten iki gen içerirler ve duodenal ülserli hastalar daima bu grup ile infektidir.

2- Tip 2 (ülserojenik olmayan suşlar): CagA ve VacA geni içermeyen ve peptik ülser oluşturmayan bakterilerdir.

## VİRULANS

H.pylori mikroçevresinde pH'ı yükselterek asid ortama adapte olan yegane bakteridir. Gastro-duodenal hastalıklarda etkili olan virulans faktörleri (Tablo-4):

1. Üreaz enzimi: Midenin asidik ortamında kolonizasyon için gereklidir.
2. VacA sitotoksin: Epitel hücrelerinde vakuolizasyon ve hücre ölümüne yol açar.
3. Motilite, spiral şekil ve flagella varlığı: Midenin peristaltik hareketlerinden etkilenmemek ve asiditenin daha düşük olduğu mukus içine hareket edebilmek için gereklidir.
4. Proteaz, fosfolipaz: Doğrudan mukus ve epitelde hasar oluşturduğu, mukusu sulandırdığı ve % 35 daha akışkan hale getirdiği gösterilmiştir.
5. Adhezinlerin varlığı: H.pylori'nin epitel hücre membranına tutunmasını sağlar.

Üreaz: H.pylori üreazı üre için yüksek afiniteye sahiptir. H.pylori, en bol ürettiği enzim olan yüksek molekül ağırlıklı üreaz enzimi ile üreyi parçalayarak CO<sub>2</sub> ve amonyağa çevirmek suretiyle etrafında bazik bir ortam yaratır ve mide asidine rağmen yaşamını sürdürebilir. Amonyak ilk olarak bakterinin dış membranına giren asidi nötrale ederek iç membranın asidifikasyonunu önler, H.pylori'yi alkali mikroçevre oluşturarak midenin asit ortamına karşı korur ve böylece H.pylori'nin mideyi kolonize etmesi kolaylaşır (37). Üreaz aktivitesi sonucu oluşan amonyak önemli bir virulans faktörüdür, hücreler arasından asid gibi lüminal içeriğin geçişine izin verecek şekilde intrasellüler bileşmelerin parçalanmasına neden olduğu ve epiteliyal hücrelere toksik olduğu gösterilmiştir (3, 38). Ayrıca oluşan amonyağın olasılıkla gastrin üreten G hücrelerini stimüle etmek yoluyla lokal

alkalinizasyona neden olabileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada gnetobiyotik domuz yavrularında, yavruların normal asid outputu ya da aklorhidrik olmasına bağlı olmadan üreaz negatif H.pylori mutantları mide mukozasını kolonize edememiştir. Üreaz yokluğunda bakteriler midenin asit ortamında ölecektir (39).

Adhezinler: H.pylori, epiteliyal hücrelere bağlanmasını kolaylaştıran ve patolojik etkilerini artıran adhezinler içerir (40). Bazı adhezinler O kan grubu antijenlerine affinite göstermektedir. Bu durum, ülser gelişme riskinin A ve B kan grubuna göre O kan grubu olan kişilerde neden daha fazla olduğunu açıklayabilir (41).

VacA Sitotoksin Üretimi: H.pylori tarafından üretilen 87 kDa ağırlıklı bir proteindir, H.pylori ile ilişkili patolojilerde önemli rol oynar ve epitel hücresinde vakuolizasyona neden olur (40). VacA geni tarafından üretilen VacA sitotoksini in vitro hücreler için zararlıdır ve bazı H.pylori suşlarında bulunur. Telford ve ark. farelere saf sitotoksin verilmesinden sonra insanlarda görülene benzer şekilde gastrit ve ülser gelişimini indüklediğini göstermişlerdir (42). Peptik ülser hastalığına sahip hastaların büyük çoğunluğu sitotoksin üreten H.pylori suşları ile infektidir (43). Bir çalışmada VacA'nın hedef hücreler ile ilk etkileşiminin, VacA'ya spesifik ve yüksek afinite gösteren hücre yüzey reseptörleri yoluyla olduğu indirekt immunfloresans ve flow sitometri metodları ile gösterilmiştir (44). VacA'nın ortama formaldehid ve lizin eklenerek detoksifiye edilebildiği bilinmektedir (45). H.pylori'nin yüzey epitel hücrelerine tutunarak lipaz, proteaz, üreaz, CagA ve VacA gibi enzimleri aktive etmek suretiyle hücre hasarı ve apoptozisin indüklenmesine neden olabileceği gösterilmiştir. CagA ve VacA gibi bakteriyel faktörler yanısıra HLA tipi ve diğer çevresel faktörler de bu olayda önemli rol oynayabilir (46).

#### DOKU KESİTLERİNDE H.PYLORİ

H.pylori mukus içinde yaşayan ve özellikle kriptler veya mikrovilluslar yüzeyinde, mukus altında ve epitel hücre yüzeyinde bulunan, bazen intrasellüler kolonizasyon gösterebilen, mikro-aerofilik, spiral şekilli, non-invaziv, spor üretmeyen gram (-) bir bakteridir (2, 3, 18). H.pylori'nin spiral formu patojen olup, özellikle antibiyotik tedavisi sonrasında görülen kokoid formu patojen değildir; eradikasyon sonrasında görülmeleri halinde eradikasyon yapılmış kabul edilir. İn vivo olarak sadece kıvrımlı gözükmektedir. İn vitro olarak kültürün süresine, pasajın şekline, ortamın elverişli olmamasına, zararlı atıkların bulunmasına, antibiyotiklere veya uzun pasajlara bağlı olarak U şeklinde, V şeklinde, düz şekilde, basil şeklinde, kıvrık sirküler şekilde veya yuvarlak olarak

görülebilmektedir. H.pylori doku kesitlerinde HE, Toluidin Blue, modifiye Giemsa, Warthin-Starry, gram boyası, Diff-Quik, Akridin Oranj ya da yeni Genta boyaları ile görülür (3). Özellikle kokoid formların saptanmasında immün boyalar da kullanılabilir (1).

**Tablo-4:** H.pylori Virulans faktörleri

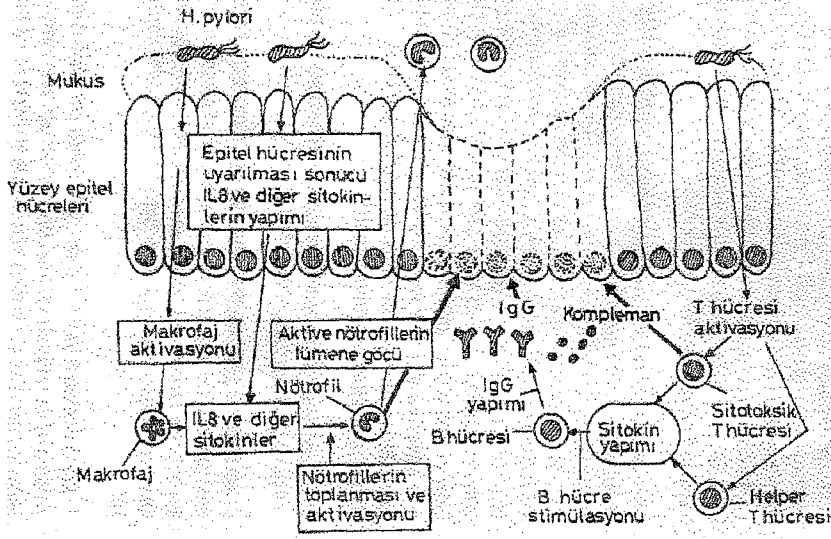
VİRÜLANS FAKTÖRÜ	FONKSİYON	DAĞILIMI
Üreaz	Mide asidini tamponlar	Tümü
Flagella	Motilite	Tümü
NAP	Nötrofil aktivasyon proteini	Tümü
BabA	Mide epitel hücresi için Adhezin	Tip I daha sık
LPS	Düşük toksisite	Tümü
Lewis[ <sup>sup</sup> x, y] antijenleri	Mide mukus sekrete eden hücrelerde selektif kolonizasyon	Bazı
IceA	Restriksiyon endonükleazların homoloğu	Bazı
VacA	Epitel hücre zararlanması	Tümü
Cag PAI	Tip IV sekresyon sistemini kodlayan genler	Tip I
CagA	Immüdominant cag PAI'in bir parçasıdır	Tip I
PicB	CagE'ye eşdeğerdir	Tip I
Fosfolipaz (A ve C) ve proteaz	Mukusun ve hücre membranının sindirimi, mukus ıslaklığının artışı	Tümü
Isı şok proteinleri (Hsp Ave B)	Otoimmünitede rol oynarlar	Tümü
Katalaz	Asidik ortamda ve fagositik vakuolde yaşamı sürdürme	Tümü
Spiral şekil	Motilite	Tümü

## H.PYLORİ VE İNFLAMASYON MEKANİZMALARI

H.pylori mide lümenine ulaştıktan sonra ya foveolar epitel üzerindeki mukus tabakasında serbest halde bulunur, ya yüzey epitel hücrelerine yapışır ya da intersellüler kolonizasyon yapar (3). İntersellüler bileşke bölgelerinde veya yakınında kolonizasyon yaparak intersellüler boşluklardan difüzyona uğrayan bazı besin ve metabolitleri kullanır, ayrıca asid ortamdan korunmuş olur. H.pylori'nin yüzey mukus hücreleri ile ya direkt temas ya da fibriler uzantılar ile yakın temasta olduğu gözlenir. Mide epiteline adhezyon pedestalleri ile tutunur, bu tutunma bir reseptör- ligand ilişkisi şeklinde olur ve hemen daima inflamatuvar yanıt ile beraberdir. Hücre yüzey proteinlerini ve glikokonjugatları

tanıyan bakteriyel adheziner bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırır. Ayrıca N-asetil nöroaminillaktozu bağlayan fibriller hemaglutinin ve mide epitel hücrelerindeki Lewis b kan grup antijenleri H.pylori'nin foveolar epitele spesifik bağlanmasını sağlar (3, 41). Epitele yapışamayan bakteri mukozadan hızla elimine olur, ayrıca mukus içinde serbest haldeki bakterilerin mide mukozasına daha az zarar verdiği gösterilmiştir. H.pylori'ye kolonizasyon için en uygun ortamı antral mukoza sağlar. Bu, muhtemelen reseptör adheziner uygunluğu yanısıra bakteriyel metabolizma için uygun ekolojik ortam ve lokal immün yanıt farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Yine atrofi varlığında H.pylori mideyi kolonize edemez. Bu da, intestinal metaplazi yanısıra, hipoklorhidrik zeminde mideyi kolonize eden diğer bakteriler ile yarışma zorunluluğu ve lokal olarak oluşan amonyağın nötralize olamaması, böylece bakterinin toksik amonyak etkisi ile otodestruksiyonu sonucudur (47). Genel olarak şiddetli atrofik gastrit, postgastrektomi ve reflü gastrit, NSAID kullanımına bağlı mide ülseri ve şiddetli portal hipertansif gastropati gibi mide epitel veya mukus yapısında değişikliklerin belirgin olduğu durumlarda H.pylori prevalansı düşüktür (48).

H.pylori'nin ürettiği toksinler ve üreaz enzimi ile mikroçevresinde alkalinizasyona yol açar ve yüzey epitel hücrelerine yapışarak midede kolonize olur. İlk önce intrasellüler bileşkeleler zayıflar ve H.pylori bileşke komplekslerine penetre olur, daha sonra yüzey foveolar epitel hücrelerinin lateral hücre membranları boyunca aşağı doğru hareket eder. Yüzey epitelinde intrasellüler boşluklar genişler ve hücre içinde aktin polimerizasyonuna neden olur. Aktin'in polimerize olması hücreyi aktive eder ve epitel hücresi veya H.pylori'nin kendisine komşu lökositleri stimüle etmek suretiyle interferon (INF), tümör nekrozis faktör (TNF) ve IL-1, 6, 8, 10 gibi çeşitli sitokinlerin salınmasına yol açar. Bakteriyel yapışma ve sitotoksin salınması aynı zamanda inflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olur (3). Bu sitokinler ve özellikle CagA (+) H.pylori tarafından üretilen kemotaktik faktörlerin, lipopolisakkaridlerin, sellüler ya da membranöz komponentlerin ortama salınması mukozal monositler ve T lenfositlerin antijenik stimülasyonuna neden olur; böylece hem sistemik hem de lokal belirgin hücrel ve humoral immün reaksiyon neticesinde H.pylori'yi fagosite edecek olan nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler aktive olur ve bölgeye toplanırlar (Şekil-2)(49, 50).



**Şekil-2: H.pylori inflamasyon ve immunolojik mekanizmalar**

H.pylori ile infekte kişilerin mide epitel hücre yüzeyinde klas II major histokompatibilite kompleks (MHC) antijenleri kuvvetle eksprese olur (51). Hücre membranında bulunan mikrobiyal antijenler, mide epitelinden salınan MHC Klas II'nin de yardımıyla sitotoksik ve helper T hücreleri tarafından tanımlanır. Bu olay ortama daha fazla sitokin çıkmasına, sitokinlerin artışı da B lenfositlerin spesifik antikor üreten plazma hücrelerine dönüşmesine yol açar. Sistemik antikorlar başlıca immunoglobülin IgG ve nisbeten daha az IgA, lokal immun yanıt ise başlıca IgA ve nisbeten daha az olmak üzere IgG şeklindedir (3). IgA antikorlar mikroorganizmanın mide epiteline adheransını engeller, eozinofilleri bölgeye toplar ve eozinofiller degranulasyona uğrayarak kompleman bağımlı fagositozu ve H.pylori'nin lökositler tarafından yok edilmesi yanısıra IgG ile sinerjik çalışarak antikor bağımlı hücrel sitotoksiteyi kolaylaştırır (3).

Yüksek IgG seviyelerinin ciddi antral gastrit ve H.pylori kolonizasyonu ile ilişkili olduğu ve bazı antikorların mide epitel hücreleri ile çapraz reaksiyona girerek kronik immun gastrite neden oldukları rapor edilmiştir (52). Mast hücrelerinin de artması nedeniyle, H.pylori ilişkili kronik gastrit patogenezinde tip IV immun reaksiyonunun rolü olabileceği öne sürülmüştür (53). Yüksek düzeyde immun tanıma ve yanıtı rağmen H.pylori'nin persistansı bakterinin immun yanıtı kaçabildiğini ya da etkin bir immun yanıtı modifiye ettiğini düşündürmektedir. Hem sistemik hem lokal yeterli immun yanıtı rağmen mikroorganizma niye eradike edilemiyor ve niçin kolonizasyon devam ediyor? Dolaşan antikor varlığının infeksiyon yerindeki yanıtları her zaman yansıtmadığı bilinen

bir olaydır. Bakteri ya da konağa ait birtakım henüz açıklanamamış faktörlerin immun yanıtın eradikasyonda yetersiz kalmasına neden olabileceği düşünülmektedir.

H.pylori hem intrasellüler münlerin mide lümenine salınmasını etkileyerek hem de münini parçalayarak epiteliyal koruyucu tabakaya zarar verir (54). Ayrıca hem mukozal epitel hücreleri, hem L.propriadaki endoteliyal hücreler, H.pylori kolonizasyonunun hasar verici etkilerinin birincil hedefleridir (3). Diğer yandan H.pylori infeksiyonuna yanıt olarak mukus üreten foveolar kolumnar epitel; hücre siklusunun G<sub>0</sub> fazı dışında olan hücreler ile yer değiştirirler. Bu hücrelerin bir kısmı immatür olabilir ve az miktarda nötral mün içerdikleri için epiteliyal bariyeri korumada etkisiz kalabilirler. Bu durumda diğer agresif lüminal faktörler H.pylori ilişkili hasarın artmasını kolaylaştırır. İnkomplet intestinal metaplazide bu olay maksimumdur (55). Diğer yandan aktive olan nötrofillerden salgılanan reaktif oksijen metabolitleri ve proteazlar gibi zarar verici maddeler ile ortamda bol miktarda bulunan sitotoksik T hücreleri de doğrudan mide epitelinde hasar yapabilir. Tüm bu faktörler midede mukozal hasarı kolaylaştırır ve alttaki L.propriaya asid ve pepsin kaçışına neden olur (3). Kronik inflamasyona uğramış bir mukoza asit hasarına daha duyarlıdır.

Histopatolojik düzeyde, H.pylori ile oluşturulan tablo, mide pitlerinin müköz boyun bölgelerinden başlayan aktif kronik gastrit şeklindedir. Nötrofilik infiltrat mikroorganizmaların bulunduğu yüzey epitelini etkilemez (3). Diğer alanlarda belirgin pit abseleri ve yüzey epitelini infiltre eden nötrofil eksudasyonu görülür. İnflamatuar hücre infiltrasyonu, önce foveolar mukozada, sonra bezlerin arasına, mukozanın derinlerine iner. İnflamatuar infiltrasyonda CD4, CD8 T lenfositler, B lenfositler, plazma hücreleri, monositler, mast hücreleri ve eozinofillerden oluşan sellüler bir infiltrat izlenir (2, 3, 18). H.pylori gastritinde bakteri kolonizasyonu arttıkça kronik inflamasyon ve nötrofil aktivasyonu artmaktadır. Lenfoid folikül ise kolonizasyon şiddetlendikçe biraz daha sık görülmektedir. İnflamasyonun şiddeti kalitatif ve kantitatif virulan yük ve kişinin immun yanıt yeteneği ile belirlenir. H.pylori gastriti erişkinde sıklıkla aktivite ile beraberdir, çocukta ise lenfonoduler hiperplazi daha ön planda olabilir (4).

Önce kolonizasyon bölgesinde epitelde düzensizlik, kabalaşma, mikrovilluslarda dejenerasyon, yüzey epitel hücresi apikalinde mün kısmında parçalanma, sitoplazmik şişme, vakuolizasyon ve mikropapiller değişiklikler olur (1, 3). Ayrıca apikal sitoplazmada sialik asid köprü glikoproteinlerinde artış gözlenir. Hücrenin apikal mukus kısmının kaybında H.pylori'nin lipolitik, proteolitik enzimleri, belki üreaz önemli role sahiptir. Epitel hücrelerinde nükleer değişiklikler, mitozda artış, piknoz görülmekte, sonunda

hücreler ölmekte ve dökülmektedir. Böylece gelişen odaksal mikroerozyon ve yüzeysel sığ ülserler komşuluğunda reaktif hiperplazi, foveolalarda uzama, değişik derecelerde görülebilir (3, 18). Sitoplazmik müsin kaybı, nükleer irileşme ve nükleol belirginliği gibi reaktif atipik değişiklikler çok belirgin hale gelebilir ve displazi ile karıştırılabilir. Ancak belirgin nötrofilik infiltrasyon varlığı ayırıcı tanıda yardımcıdır (18). Mikroerozyon şeklindeki mukozal defekt, mide asidi ve enzimlere koruyucusuz kalmakta ve ülserasyon gelişmektedir. Apikal mukus kaybı, epiteliyal pit ve mikroerozyon, H.pylori kolonizasyonu için spesifiktir. Bu sahalar direkt sitopatik etki yerleridir. Başka nedenlerle oluşan gastritlerde epiteliyal oyuk oluşmamaktadır. H.pylori, erozyona uğramış veya ülserin nekrotik bölgesinde kolonizasyon göstermemektedir. H.pylori ile infeksiyon süresince mide foveolar epitel ve L.propriadaki bezler direkt bakteriyel toksisite ve inflamasyonun etkileri ile zarar görür. Mide mukozası ya rejenere olur ve normale döner ya da atrofi ve intestinal metaplazi gibi adaptif rejeneratif süreçlere ilerler.

Özetlersek patogenez konak ile bakteri arasındaki moleküler ilişkiye dayalıdır. H.pylori üreaza ek olarak ürettiği proteinaz ve lipaz enzimleri yanısıra flagellalarının da yardımıyla mukus içinde kendisine uygun ortama ulaşmakta, adhezinleri ile hücreye tutunup, etrafındaki asidi nötralize ederek, mikro-aerofilik olması nedeniyle üremekte, devam eden kolonizasyonla birlikte lokal immun yanıt potansiyel olarak hasar veren bir faktör haline geçmekte ve konağın verdiği inflamatuvar ve immunolojik yanıt nedeniyle de klinik oluşmaktadır .

## AYIRICI TANI

H.E. boyalı kesitlerde H.pylori daha büyük boyutta, daha kıvrıntılı, üreaz, lipaz, proteinaz gibi enzimler üreten *Gastrospirillum Hominus* (*Helicobacter Heilmannii*) ile karışabilir. Buna ek olarak, H.pylori tedavi sonrası şekil değiştirdiğinde nonpatojenik koklar ve mantar sporları ile karışabilir (56). Bazen, özellikle tedavi sonrasında midede bakterinin nonpatojen kokoid formu görülebilir. Bunlar solid, bazofilik, nokta tarzında yapılarıdır (18). Bu formun tanınması önemlidir, çünkü bunlar nonpatojenik koklar ve kriptosporidia ile karıştırılabilir. Diğer yöntemlerden pahalı olmasına rağmen ayırıcı tanıda immunhistokimya tüm konvansiyonel yöntemlerden üstün olarak kabul edilmektedir (1).

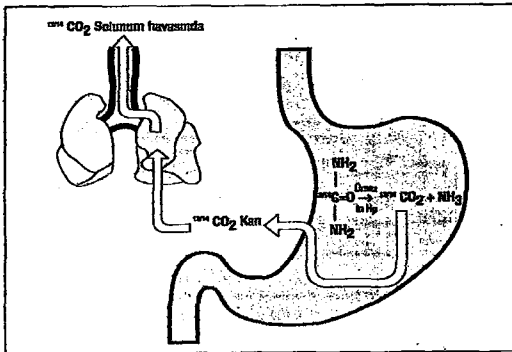
## TANI YÖNTEMLERİ

Kültür: Tanı yöntemleri arasında en duyarlı yöntemdir ve altın standarttır (Tablo-5). Boyama ile birlikte referans olarak kullanılır (57). H.pylori mikro-aerofilik ve zor üreyen,

çevresel faktörlerden çabuk etkilenen bir bakteridir. Bu nedenle üreme olmuşsa tanı kesindir, üreme yoksa sonuç negatif demek değildir. Ancak kültür için alınmış biyopsi örneğinde H.pylori bulunmaması önemli bir dezavantajdır. En az 2 yerden, gerekir ise korpustan biyopsi alınmalıdır. Kültür yöntemi, özellikle teknik imkanların gelişmiş olduğu merkezlerde çok başarılı ve güvenilir bir yöntemdir. Biyopsi örneği Brucella agar, çikolatalı agar, Mueller-Hinton, tripticase soy beyin kalp infüzyon bazal besiyerine %7-20 taze kan ilave edilerek hazırlanan besiyerlerine hemen ekilmelidir. Ekim yapıldıktan sonra nemli 37°C ve mikro-aerofilik ortamda (% 5-10 CO<sub>2</sub> ve % 5-7 O<sub>2</sub>) inkubasyon gerekir. 3. 5.ve 7. günler yapılan kontrollerde düzgün, yarı geçirgen, pigmentsiz, 0,5 mm çapındaki koloniler, gram boyası ve biyokimyasal testlerle tanımlanır (57, 58).

Doku kesitlerinde H.pylori'yi boyayan histokimyasal boyalar da, değerli tanı yöntemleri arasındadır. En büyük avantajı hem gastritin hem de H.pylori'nin histolojik tespitinde yararlı olmasıdır. Bazı araştırmacılar bu yöntemi de "Altın Standart" olarak kabul ederler. Histolojik tanı, kültürle iyi korelasyon gösterir ve patoloji hakkında bilgi verir. H.pylori'ye benzer mikroorganizmaların boyanması tanıyı güçleştirebilir. Bu durumda gastritin görülmemesi ayırıcı tanıya yardım eder. Histolojik tanı yöntemlerinde H.pylori'yi demonstre etmek amacı ile Warthin-Starry, HE, modifiye Giemsa, Akridin Oranj, Toluidin-Blue ve Gram boyaları kullanılabilir (3, 18, 57).

Üre solunum testi: Daha çok araştırma amaçlı, kısa süreli takiplerde yararlı, her yerde uygulama olanağı olmayan ancak hassas bir testtir. Test yöntemi olarak 13C ve 14C işaretli üre ağızdan verilerek 1 saat içinde nefesle atılan işaretlenmiş CO<sub>2</sub> tespit edilir. Üreazın, üreyi parçalaması ve CO<sub>2</sub> oluşması esasına dayanır. Non-invaziv, hızlı ve kolay bir testtir. Az da olsa radyasyon riski vardır, bu nedenle daha az radyasyon riski olan 14C tercih edilmelidir (Şekil-3).



Şekil-3: Üre Solunum Testi



**Üreaz Testi:** Biyopsi materyalinin üreli bir ortama konması, H.pylori'nin yaptığı üreazın üreyi parçalaması sonucu oluşan NH<sub>3</sub> ve bikarbonatın ortamdaki pH'ı yükseltmesi ve bunun bir renk indikatörü ile gösterilmesi esasına dayanır. Biyopsi, Christensen besi yeri, Stuart üreaz testi solusyonu veya basitçe %10 üre + %1 Fenol kırmızısı solusyonuna konabilir. H.pylori müsbet ise pH yükselir, renk kırmızıya döner. Üreaz testinin dezavantajı üreaz yapan başka bakterilerin varlığıdır (V.Enterokolitika ve P.Vulgaris gibi). Ancak üreaz testi H.pylori'de %75 oranında 20 dk ile 1 saat arasında müsbetleşir, diğer bakterilerde ise 12 saat sonra pozitif sonuç alınır (57).

**CLO test (Campylobacter Like Organism Test):** Pratikte sıkça kullanılan bu test üreaz testi esasına dayanır. Endoskopi odasında alınan biyopsi materyalinin hazır solüsyonlu özel yere konması ile yapılır. 37°C de bekletilir, %75'i 20 dk. ile 1 saatte, %90'ı 6-24 saatte pozitif sonuç verir. CLO test hızlı, kolay ve ucuzdur. Pratikte H.pylori tanısında önerilen yöntemlerden biridir (57).

**Serolojik Yöntemler:** H.pylori'ye karşı oluşan antikor yanıtının tespiti esasına dayanır. Mikroorganizmanın histolojik olarak gösterildiği olguların %95'inden fazlasında mikroorganizmaya ait tüm antijenler kullanılarak yapılan ELISA testlerinde H.pylori antikorları müsbet bulunmuştur (57). Humoral immun yanıt kendini hem dolaşan hem de lokal antikorların varlığı ile gösterir. H.pylori ile infekte kişilerde serum yanısıra tükürük, mide sıvısı ve idrarda da H.pylori'ye spesifik antikorlar gösterilmiştir (59). H. Pylori'ye karşı lokal ve sistemik humoral immun yanıt aşağıdaki teknikler ile gösterilebilir (60).

1. Kompleman fiksasyonu
2. Aglutinasyon
3. Pasif hemaglutinasyon
4. ELISA (Sensitivitesi %85-95, spesifitesi %95'dir)
5. Immunoblotting

IgA yüksekliği, lokal mukoza hasarını yansıtan bir bulgudur. IgM erken dönemde yükselir ve düşer. IgG yanıtı ise H.pylori infeksiyonu geçiren kişilerde kanda devamlı tespit edilir. İmmun yanıtın delilleri hastalığın tanısında kullanılmakta ise de bunların aktif hastalığı ne ölçüde gösterdiği ve şikayetlerin ne kadarının kesinlikle H.pylori'ye bağlanabilir olduğu belli değildir. Antikora rağmen, H.pylori mukozada varlığını sürdürebilir. Serolojik yöntemler non-invaziv, güvenilir yöntemlerdir. Özellikle prevalans çalışmaları için uygundur. Ayrıca tedavinin takip ve kontrolünde yararlıdır. Başarılı tedavi ile IgG yanıtı azalır, nüksle tekrar yükselir (3).

Immun Floresan ve Elektron Mikroskopisi: Daha çok araştırma amaçlı tanı yöntemleridir. Özel ekip ve alt yapı gerektirirler.

PCR yöntemi: Son zamanlarda daha sık kullanılan bir yöntemdir. Acil durumlarda, kesin tanı koydurucudur. Retrospektif doku örneklerinde çalışma imkanı vermesi en önemli avantajıdır. Kolay uygulanabilir, pratik bir yöntem değildir.

Ülserli hastada H.pylori gastriti tanısı konulması önemlidir, çünkü tedaviye yaklaşım tarzımızı belirleyebilir ve erken eradikasyon yanısıra mide malignitelerinin önlenmesinde rolü olabilir.

## TEDAVİSİ

H.pylori'nin tedavisi ile kronik atrofik gastritte klinik ve histopatolojik iyileşme yanısıra duodenal ülserlilerde iyileşme süresi kısalmakta ve nüks oranı azalmaktadır. H.pylori'nin başarılı eradikasyonundan sonra antikor düzeylerinin düştüğü ve mukozal immün yanıtın da normale döndüğü gösterilmiştir (61). Tedavi ile epitel hücrelerinin eski halini aldığını, mide ülserinde iyileşme görüldüğü, non-ülser dispepside semptomların kaybolduğu, hatta lenfomalı olgularda remisyon olduğu iddia edilmektedir (62, 63). H.pylori tedavisinde kullanılan çoğu ilaç bakteriyi geçici olarak baskılamakta ancak eradikasyon sağlayamamaktadır. Tedavi bittikten 1 ay sonra en az 3 yöntemle infeksiyonun yokluğunun kesinleşmesi durumunda re-infeksiyon riski senelerce %1'in altında kalmaktadır (64). Günümüzde H.pylori tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlar H<sup>+</sup> pompa inhibitörlerinin yanısıra bizmut tuzları ve antibiyotiklerdir. Etkin bir eradikasyon için in vitro çalışmalarda süpresyon yapan ajanlardan üst gastrointestinal sistem mukozasından sekrete edilen ve her ortamda stabil olanlarının sık aralıklarla verilmesi önerilmektedir. Bizmut tuzları, metranidazol, amoksisilin, tetrasiklin, claritromycin ve eritromycin gibi potent ilaçların kombinasyonunda tek olarak kullanımlarına göre eradikasyon oranları daha yüksektir. İkili tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda "3'lü" seyrek olarak da "4'lü" kürler uygulanmaktadır (3, 18).

**Tablo 5: H.pylori Tanı Yöntemleri**

---

1.	İnvaziv rutin tanı metodları
a.	Hızlı üreaz testi
b.	Histoloji
c.	Kültür
2.	Noninvazive rutin tanı metodları
a.	Antikor saptanması (serolojik)
b.	Karbon işaretli üre solunum testi
3.	İnvazive araştırma metodları
a.	Polimeraz zincir reaksiyonu(PCR)
b.	Faz kontrast mikroskopi
4.	Noninvazive araştırma testleri
a.	Tüm kanda antikor saptanması
b.	Tükürükte antikor saptanması
c.	İdrar serolojisi
d.	Lateks agglutinasyon
e.	Entero-test

---

### H.PYLORİ GASTRİT, MİDE VE DUODENAL ÜLSER İLİŞKİSİ

H.pylori'nin tip B gastrit ile ilişkisi ilk kez 1983'de Warren ve Marshall tarafından gösterilmiştir. Bugün ise H.pylori'nin asitle birlikte, ülser etiopatogenezinde rol oynayan en güçlü saldırgan neden olduğu kabul edilmektedir. Asit olmaksızın H.pylori'nin tek başına peptik ülser nedeni olmayacağı açıktır. Çünkü vagotomi veya asit blokajı yoluyla bu bakteriyi herhangi bir şekilde etkilemeden ülseri tedavi etmek mümkündür.

Mide mukozasında koloni oluşturan bakteri en çok duodenal ülser ve kronik aktif gastritte görülmektedir. Oysa mide ülserinde kolonizasyon o kadar fazla olmamaktadır. Duodenal ülser ile birlikte olan gastritte, öncelikle antrum etkilenmekte, korpus mukozasında önemli etkilenme olmamaktadır. Midede glandüler atrofi ve özellikle küçük

kurvaturda intestinal metaplazi gelişmektedir. Atrofi ve metaplazik değişiklikler gittikçe genişleyip, asit yapan mukozada azalmaya, alkalın mukozada artışa neden olmakta ve böylece mide ülseri sıklıkla alkalın mukozada ortaya çıkmaktadır (3, 65). Duodenal ülserde H.pylori pozitifliği ortalama %90, mide ülserinde %65 civarındadır (66). Türkiye’de yapılan bir çalışmada, endoskopi için başvuran hastalarda H.pylori pozitifliği %86, peptik ülseri olanlarda %91 bulunmuştur (67). Peptik ülser hastalığını basitçe, mide asidi ile temasta bulunan mukozada, H.pylori toksinleri, fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimi, iltihabi reaksiyon, H<sup>+</sup> iyonları veya amonyak ile mukozal defans zayıflaması ve saldırgan nedenlerin artması sonucu meydana gelen mukozal zedelenme olarak tanımlarsak, H.pylori’nin gerek koruyucu faktörleri azaltmak, gerekse en önemli saldırgan neden olan asit-pepsinin gücünü artırmak suretiyle peptik ülser neden olabileceğini görürüz (Tablo-6) (2, 18).

**Tablo 6: H.pylori’nin Peptik Ülser Oluşumunda Rolü**

- Müsinleri parçalayan endopeptidazların üretimi
- Artmış asit üretimi
- Artmış mukozal asit permeabilitesi
- Azalmış mukus sekresyonu
- Artmış gastrin üretimi
- H.pylori nedenli sitotoksik hasar
- Mukozal bariyeri bozan üreaz enziminin üretimi

H.pylori’nin peptik ülser oluşturma mekanizmalarından en önemlisi, hipergastrinemi oluşturmak suretiyle abartılı mide asit salgılanmasına neden olmasıdır (Tablo-7) (3).

**Tablo 7: H. pilori ve asid hipersekresyonu ile ilişkili faktörler**

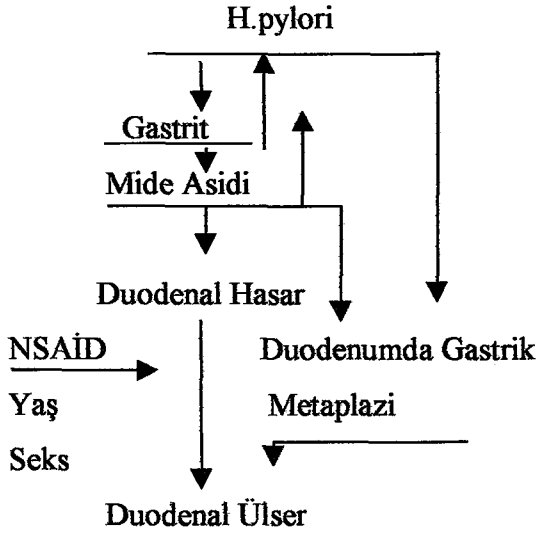
- Üreaz nedenli mukozal alkalinizasyona bağlı olarak artmış gastrin salınması
- İnflamatuar yanıt esnasında IL-1 mediatörlüğünde gastrin salınımı artışı
- Gastrit sonucunda D hücre inhibisyonunun kaybı
- Artmış pariyetal hücre kitlesi

Kramling ve ark., H.pylori antijenleri ile oluşan immunolojik kökenli gastrin salgılanmasını rapor etmişlerdir (68). Levi’ye göre ise; hipergastrinemi bakterininin üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirmesi sonucu epiteliyal hücre çevresinde oluşan pH’nın yükselmesine bağlıdır (69). Hipergastrinemiye katkıda bulunan diğer bir etken de

H.pylori'nin yol açtığı inflamasyon sonucu ortaya çıkan sitotoksinlerin G hücrelerini uyarması olabilir (70).

Genelde H.pylori'nin eradike edilmesine karşın, midenin asit salgısında azalma olmadığı kabul edilmektedir (71). Fakat Moss ve ark. literatürde ilk defa H.pylori eradike edildikten sonra bazal asit salgısının anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir (72). H.pylori ile peptik ülser arasındaki ilişkiyi kanıtlayan en önemli bulgulardan biri de H.pylori eradikasyonundan sonra peptik ülser iyileşme oranının çok yüksek ve nüks oranının çok düşük olmasıdır. H.pylori eradikasyonuna rağmen ülserlerin %10'unda hala rekürrens mevcuttur. Bu durum, H.pylori'nin yanlış (-) bulunmasına, devamlı bazal asit salgılamasının yüksekliğine ya da henüz bilinmeyen mukozal defektlere bağlı olabilir.

Duodenal ülser etiopatogenezinde; artmış asit sekresyonu, pariyetal hücre kitlesi ve pepsinojen salgısında artış ile heredite gibi mide asidini artırıcı faktörlere ek olarak H.pylori'nin yol açtığı hipergastrineminin de katkısıyla duodenuma boşalan asid yükünde belirgin artış olur. Devamlı fazla asid ile karşılaşan duodenal mukozada, genellikle postpilorik bölgede Brunner bezlerinin boyun kısmında tek tek ya da topluluklar halinde gastrik metaplazi hücreleri görülebilir. Duodenumda gastrik tipte bir mukozanın ortaya çıkması, H.pylori'nin aradığı koşulların gerçekleşmesine, dolayısıyla H.pylori'nin duodenumda kolonizasyon yapmasına neden olur. Böylece gelişen aktif inflamasyonun neticesinde duodenal mukozada mide asidinin etkisine daha duyarlı hale gelir ve sonuçta ülserasyon oluşur. Bu veriler peptik ülser gelişip gelişmeyeceğini belirleyen ana faktörün gastrik metaplazinin varlığı olabileceğini düşündürmektedir. Hem gastrik metaplazi hem de H.pylori infeksiyonu olan olgularda ülser gelişme riskinin 50 kat arttığı öne sürülmüştür (73). Gastrik metaplazi hücrelerinin orijini hakkında birçok hipotezler ortaya atılmıştır. Konjenital mi olduğu, yoksa daha sonra mı ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir (3). Duodenumda çoğu H.pylori ile infekte ülserli hastalarda mide asid hipersekresyonu ile ilişkili olarak gastrik metaplazi görülebilir. Yine yapılan bir çalışmada H.pylori ile hem infekte hem de infekte olmayan kedilerde metaplazi görülmesi üzerine duodenumda gastrik metaplazinin H.pylori ile ilişkili olmasından ziyade çevresel faktörler ya da iritanların neden olduğu mukozal hasara verilen non-spesifik bir yanıt olduğu öne sürülmüş ve gastrik metaplazinin mukozal hasar ve inflamasyondan daha sonra ülserasyona sebep olduğu öne sürülmüştür (Şekil-4) (74).



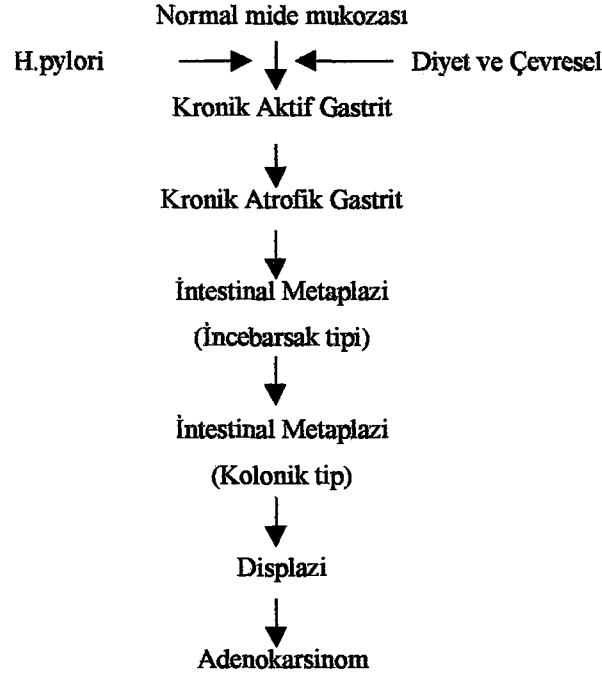
**Şekil-4:** H.pylori ile gastrik metaplazi ve duodenal ülser ilişkisi

### KARSİNOGENEZ

H.pylori-mide kansinomu ilişkisinde ilk veriler epidemiyolojik ve geri dönüşlü istatistiksel bazlıdır. Mide kansinomu yüksek toplumlarda H.pylori infeksiyonu sıklığı da fazladır (75). Karsinomlu midelerde H.pylori'nin varlığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (76). H.pylori infeksiyonunun başlangıç yaşı insanda mide kanseri gelişip gelişmeyeceğini belirlememize yardımcı faktördür. İleri yaşta kazanılan infeksiyon gastritin kansere progresyonu için daha az zaman bırakacaktır (77).

Mide kanser oluşumunda yüksek risk taşıyan popülasyonda normal mukozadan kansere kadar ilerleyen bir dizi değişiklikler tanımlanmıştır. Aktive kronik gastritle başlayan bu değişiklikler intestinal metaplazi gösteren kronik atrofik gastrite ve sonunda displazi ve kansinoma kadar ilerler. Bu yolla da H.pylori'nin kansinom oluşumunda etkili olabileceği öne sürülmektedir (Şekil-5) (78).

Hücrelerde hiperproliferasyon kansinogenez için temel gerekliliktir. Çoğalma hızı arttığında DNA karsinojen ve mutajen etkilere açık hale gelir. Artmış hücre döngüsünde DNA tamiri için yeterli zaman kalmayacaktır (79). Çoğalma hızı artan hücrelerde endojen spontan bölünme hataları artar. Bu hatalar sabitleşerek sonraki jenerasyonlara taşınır ve neoplastik transformasyona zemin hazırlar (80). H.pylori, özellikle sitotoksin üreten tiplerin infeksiyonu varlığında, hücre hasarına yanıt olarak artan hücre döngüsü ve DNA sentezinin artışı hem spontan genetik hataların artışına hem de DNA'nın mutajen etkilere açık olmasına neden olur.



**Şekil-5: Mide karsinogenezde gastrit ve karsinom sekansı.**

H.pylori infeksiyonu ayrıca mikroçevredeki karsinojen etkili maddelerin detoksifikasyonunu engelleyerek, karsinojen maddelerin genetik zarara açık hücreler üzerindeki etkisini kolaylaştırır (81). Bu organizmalar yüzey epitel hücrelerine hasar veren bazı fosfolipazlar, bioaktif lökotrienler ve eikosanoidleri de salgırlar.

H.pylori ürettiği üreaz ile mide lümeninde serbest amonyak oluşmasını sağlar. Amonyakın hücre çoğalmasını uyardığı gösterilmiştir (82). H.pylori infeksiyonunda ortamda bulunan nötrofiller tarafından salgılanan myeloperoksidaz enzimi ile hipoklorik asit üretimi olur. Hipoklorik asit, amonyağın bulunduğu bir ortamda monokloraminin açığa çıkmasını sağlar. Hem hipoklorik asit ve hem monoklorik asit hücrelerde hasara neden olurlar (2). Özellikle gastrite ikincil gelişen hipoklorhidri nedeni ile diğer bakterilerin mukozada kolonizasyonu ile karsinojenik nitrozaminlerin oluşumu da önemli rol oynamaktadır (2, 3, 18). Mide kanserli olguların %85-90'ında hipoklorhidri saptanır. Mide içinde pH değerinin yükselmesi nitratı nitrite indirgeyen bakterilerin çoğalmasına yol açar. Ortamda nitrit varlığında ise diyetle bulunan aminler karsinojen olan N-nitroso bileşiklerine dönüşürler.

H.pylori infeksiyonu ile mide mukozasında oluşan inflamatuvar infiltrasyon içinde nötrofiller ve monositler mutajenik etkili serbest oksijen radikalleri salgırlar (83). Nötrofiller lümene ulaşıp öldüklerinde nitrik asit ve hidroksil radikalleri açığa çıkar. Onkojenik potansiyeli olan bu maddeler epitel hücrelerinin DNA'sında p53 gibi tümör

süpresör genlerde oksidatif hasara ve mutasyonlara yol açarak malign transformasyona neden olabilirler. Diğer yandan özellikle nötrofillerin hücre çoğalmasını uyarıcı etkileri vardır. H.pylori ile infekte mide mukozasında epitel hücrelerinin AgNOR ve PCNA indeksleri anlamlı olarak yüksektir (81, 84).

Askorbik asit DNA'yı oksidatif zararlardan koruyan başlıca antioksidan maddelerden biridir, kandan mide lümenine aktif olarak taşınır. Burada nitritler ile reaksiyona girer ve mutajen etkili nitrozo bileşiklerinin oluşmasını engeller. H.pylori infeksiyonu olan kişilerin midesinde aşırı oksidasyon nedeniyle askorbik asit düzeyleri düşük düzeylerde dir. Bir başka deyişle H.pylori infeksiyonu varlığında askorbik asidin mide lümenindeki antioksidan kapasitesi azalır ve mutajen etkili nitrozo bileşiklerinin oluşumu önlenemez (3, 18). Sobala ve arkadaşları, H.pylori infeksiyonu olan olgularda mide vitamin C düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir (85). Bilindiği gibi vitamin C bir antioksidan olarak midede nitrozaminlerin oluşumunu önlemektedir.

Wild tip H.pylori dizilerinin MKN 28 mide mukoza hücrelerinde siklooksijenaz 2 (COX 2) mRNA düzeyini belirgin bir şekilde artırdığı, siklooksijenaz aktivitesinin başlıca ürünlerinden PGE<sub>2</sub> düzeyinde anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. COX 2 aşırı dışı vurumunun mide-barsak karsinogenezindeki yeri nedeniyle, H.pylori mide karsinomu ilişkisinin, COX 2 ilişkili olayların aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür (86).

GST-mu (glutathione-S-transferase-mu) enziminin olmadığı ortamda ekzojen karsinojenlerin detoksifikasyonunun bozulduğu gösterilmiştir. H.pylori infeksiyonlu, mide karsinomlu hastalarda, GST-mu geninde anlamlı olarak yüksek oranda homozigot delesyon saptanmıştır. GST-mu enzim kaybının mide karsinomu gelişim riskini artıran faktörlerden biri olduğu düşünülmüştür (87).

H.pylori'nin mide kanseri için prekürsör bir lezyon olan kronik atrofik gastrite neden olması mide kanseri patogeneziindeki muhtemel rolünü gündeme getirmiştir (88). Değişik ülkelerde, mevcut veya geçirilmiş H.pylori infeksiyonu sonucunda ortaya çıkan spesifik ve sensitif H.pylori (IgG) antikorlarının mide karsinom olgularında kontrol olgularına göre yüksek bulunması bunu kuvvetle destekler niteliktedir (89).

Özellikle H.pylori infeksiyonunun çocukluk çağında alınmasının mide karsinom riskini artıran önemli bir etken olduğunu düşündüren epidemiyolojik veriler mevcuttur (90). Bu bağlamda ülkemizde çocukluk çağında mide biyopsilerinde histolojik olarak H.pylori pozitifliğinin, batı ülkelerine oranla yüksek bulunması ülkemiz halk sağlığı açısından üzerinde önemle durulması gereken bir bulgudur.



Buna karşın histolojik olarak mide kanseri olgularında H.pylori pozitifliği mide MALT lenfoma olgularına oranla daha düşük, aynı zamanda değişken (%19-80) bulunmuştur. Bununla beraber H.pylori pozitifliği ile mide kanserinin histolojik tipi arasında genel olarak bir farklılık bulunmamıştır (91). Aynı şekilde, karsinomun kardias dışında anatomik yerleşimi ile H.pylori pozitifliği arasında bir farklılık saptanmamıştır (77). Bu veriler, H.pylori enfeksiyonu ile mide karsinom gelişimi arasında bir bağlantıyı kuvvetle destekler nitelikte olmakla beraber, karsinogenezde açıklanması gereken önemli sorular ve aydınlanması gereken karanlık noktalar bulunmaktadır. Klasik olarak öngörülen kronik atrofik gastrit-intestinal metaplazi-displazi-kanser zinciri, diferansiye (intestinal) tip karsinomların gelişiminde geçerli olmakla beraber, özellikle son yıllarda insidansı artan andiferansiye diffüz tip mide karsinomalarında, çevre mukozada bu değişikliklerin her zaman bulunmaması bu hipotezin geçerliliğini gölgelemektedir (78).

Bununla birlikte yalnızca H.pylori enfeksiyonu mide kanseri oluşumu için yeterli değildir. H.pylori enfeksiyonunun oldukça sık olmasına rağmen özellikle batı ülkelerinde mide kanseri seyrekdir. Karsinogenez için olasılıkla diğer faktör ve/veya faktörlerin (genetik, diyet, enfeksiyonun başlama yaşı, diğer çevresel faktörler) de bulunması gerekmektedir. Çünkü H.pylori ile enfeksiyon oranları mide kanseri oranından 10 kat fazladır, diğer yandan çok yaygın H.pylori enfeksiyonu prevalansı gösteren bazı toplumlarda mide kanseri ya da prekürsörleri çok az oranda görülebilmektedir (92, 93).

#### LENFOMAGENEZ

Normal mide mukozasında organize bir lenfoid doku yoktur. H.pylori enfeksiyonunda lenfositlerin ve plazma hücrelerinin yoğun olduğu iltihabi infiltrasyon görülür (3, 18). Zamanla önce lenfoid topluluklar ve sonra ileumdaki Peyer plaklarının bütün özelliklerini taşıyan germinal merkezli lenfoid foliküller biçiminde MALT (mukoza ilişkili lenfoid doku) gelişir. Bu organize lenfoid dokudan lenfoma transformasyonunda, düşük grade'li MALT lenfoma hücrelerinin proliferasyonunda ve hatta yüksek grade'li lenfomaya dönüşümde H.pylori'nin antijenik uyarısının rolü olduğu düşünülmektedir (94). H.pylori, midede normalde bulunmayan lenfoid doku ve folliküllerin oluşumuna yol açarak bu neoplastik gelişimin köken aldığı hücrelerin bulunduğu dokunun gelişimi ile lenfoma patogenezinde ilk, belki de en önemli işlevi görmektedir. H.pylori gastritinin midede MALT lenfoma patogenezindeki etkisini kuvvetle destekleyen bir bulgu da, mide MALT lenfoma olgularının %92'sinde H.pylori enfeksiyonunun bulunmasıdır (49). Mide MALT lenfoması ile H.pylori enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi daha da kuvvetlendiren ve

destekleyen bir gözlem de *H.pylori* eradikasyonu ile MALT lenfoma olgularında sağlanan tam iyileşme ve/veya lezyonlarda gerilemenin gösterilmesidir. Ayrıca polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılan DNA analizinde iki olguda moleküler düzeyde de monoklonal lenfositlerin eradikasyonu izleyerek kaybolduğu gösterilmiştir (62, 63). Bu veriler primer mide MALT lenfoma gelişiminin direkt olarak *H.pylori* gastritine bağlı olduğunu kuvvetle destekler niteliktedir.

Düşük gradeli MALT lenfoma hücrelerinin immunofenotipik ve immunogenotipik çalışmalar ile bellek B hücreleri olduğu gösterilmiştir. Bu neoplastik lenfositlerin normal dokudaki eşdeğeri lenfoid foliküllerin marjinal zon lenfositleri veya lenfoid dokudaki monositoid B hücreleridir. Mide MALT lenfomasında neoplastik B lenfositlerin *H.pylori* ile reaksiyona giren B hücrelerinden değil, otoreaktif B hücrelerinden köken aldığı gösterilmiştir. Lenfomagenez basamakları tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, *H.pylori* spesifik T lenfositlerin ve sitokinlerin, otoreaktif B lenfosit proliferasyonunu uyardığı bilinmektedir. Proliferasyonu artan bu B lenfositlerde genetik kararsızlık ve Trisomi 3 gibi genetik değişiklikler görülebilmektedir. Böylece B hücreleri otonomik proliferasyon yeteneği kazanırken, T hücre uyarısına duyarlılığını kaybetmez. Yapılan bir çalışmada, T lenfositler ayrıldığında, *H.pylori*'ye karşı B hücrelerinde aktivasyon ve proliferasyon görülmemiştir. Bu bulgular B hücrelerinde *H.pylori*'ye karşı in vitro geliştiği izlenen monoklonal proliferatif yanıtın *H.pylori* sensitif T hücreleri aracılığı ile gerçekleşen bir immun yanıt olduğunu düşündürmektedir (95, 96).

Midede benign lenfosit proliferasyonunu düşük gradeli malign lenfomadan ayırmak özellikle erken dönemde güç olabilir. Morfolojik olarak düşük grade'li MALT lenfoma midede genellikle polimorfik bir hücre infiltrasyonu oluşturur. Ancak bu infiltrasyon içinde sentrosit benzeri hücrelerin kümeler halinde görülmesi, plazma hücrelerinde Dutcher cisimlerinin görülmesi malignite lehinedir. Mide MALT lenfomasının önemli tanı kriterlerinden biri olan lenfoepitelial lezyon (LEL) görülür ise tanı kesinleşir. Morfolojik olarak kesin tanı konulamaz ise B hücrelerinin monoklonal olduğunu göstermek gerekir (97). Günlük uygulamada mide biyopsilerinde şüpheli bir lenfosit infiltrasyonu ile karşılaşıldığında seri kesitler ile *H.pylori* varlığı ve MALT lenfoma kriterleri araştırılır. MALT kriterleri yoksa, B hücrelerinin monotipizmi ve monoklonalitesi araştırılır. İleri teknik olanaklar sınırlı ve *H. pylori* enfeksiyonu mevcut ise *H.pylori* tedavisi ile birlikte hastanın yakın takibi önerilmektedir. Lenfositik infiltrasyonda 3-6 ay içinde gerileme olmaz ise düşük grade'li MALT lenfoma kabul edilip onkolojik tedavi önerilmektedir (98).

## FOVEOLAR PROLİFERASYON

Mide foveolada izlenen proliferasyon efektif bariyer fonksiyonu için gerekli olan epiteliyal tabakanın sabit döngüsü için gerekli fizyolojik bir olaydır. Bu mekanizmadaki değişiklikler midenin kronik hastalıklarının ve müteakip gelişebilecek neoplastik değişikliğin patogeneğinde rol oynamaktadır. Bu nedenle foveolar epitelin proliferatif durumunun değerlendirilmesi mukozal bariyer bütünlüğünün korunması veya epiteliyal hücre büyümesinin kontrolündeki mekanizmalar hakkında yararlı bilgiler sağlayabilir.

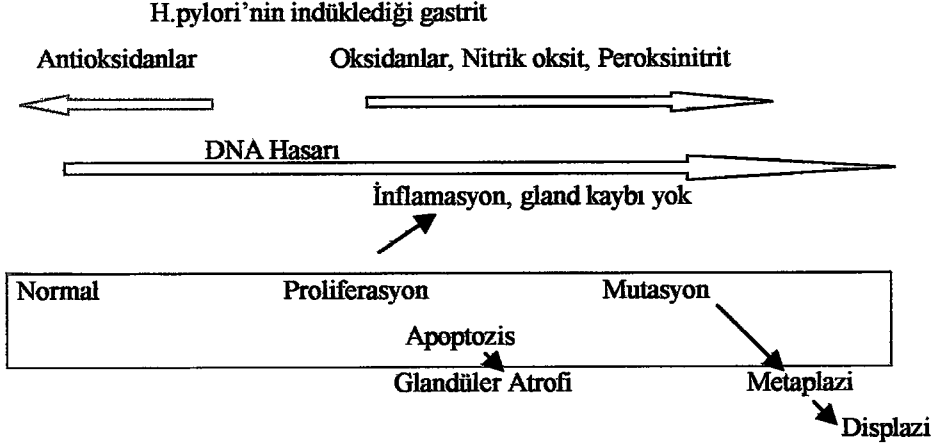
Hücre proliferasyonunu değerlendirmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar arasında en çok kullanılanları:

1. Mitoz Sayımı: Özellikle mezenkimal tümörlerde değerlidir, ancak kesitin kalınlığı, seçilen alan, kullanılan mikroskopun tipi, fiksasyonda gecikme, ve gözlemciler arasındaki farklılıklar kullanımını sınırlamaktadır.
2. Timidin İşaretleme: S fazındaki hücrelerin sayımı ile belirlenir. Flow sitometri ile iyi korrelasyon gösterir. Özellikle meme kanserlerinde kullanılır.
3. Flow Sitometri
4. NOR (Nuclear Organiser Region):
5. İmmunhistokimyasal Yöntemler:
  - Ki-67 (MIB I): G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, M ve S fazında üretilir.
  - PCNA

Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) 36 Kd asidik non-histon nükleer bir proteindir. Siklin ya da polimeraz delta proteini olarak da bilinir. Hücre siklusunda DNA sentezinin başlamasından hemen önce PCNA /siklin ekspresyonu nükleusta artar, S fazında maksimum olur, G<sub>2</sub> ve M fazlarında azalır. Hücre siklusunda S fazında DNA polimeraz için bir ko-faktör olarak fonksiyon görür, aynı zamanda DNA hasarı ve tamir mekanizmalarındaki DNA sentezinde rol alır, DNA tamir enzimleri ile ilişkilidir (99). G<sub>1</sub>-S fazındaki hücreler için endojen histolojik belirleyicidir. PCNA molekülünün yarı ömrü yaklaşık 20 saattir, bu yüzden G<sub>0</sub> fazındaki hücre döngüsünde olmayan hücrelerde de saptanabilir. Liyofilize monoklonal PCNA proliferatör hücre fraksiyonunun immunhistokimyasal olarak analizinde önemli değere sahiptir. Formalin fikse ve parafine gömülü dokularda incelenebilir. Sadece S fazına değil hücre siklusundaki G<sub>0</sub> hariç tüm fazlarda saptanabilmesi, non-invaziv ve güvenilir olması nedeniyle çalışmamızda hücre proliferasyon belirleyicisi olarak kullanımı tercih edilmiştir.

## H.PYLORİ VE PROLİFERASYON

Epiteliyal hücre proliferasyonu ve apoptozis doku homeostazının korunmasında gerekli olaylardır ve sağlıklı mide mukozasında denge halindedir (Şekil-6) (100).



**Şekil-6:** H.pylori ve Hücre Siklusu Değişiklikleri İlişkisi

H.pylori enfeksiyonu veya abartılmış immün yanıt sonucunda ya apoptozis artışı ya da proliferasyonun inhibisyonu ile denge bozulur. Belirgin hücre kaybı nedeniyle midede ülser veya atrofi gelişimi yanısıra neoplastik hücre klonlarının gelişimi kolaylaşır (101). Kronik H.pylori enfeksiyonu ile birlikte görülen mukozal atrofi genellikle kompanse hiperplazi ve displazi ile bağlantılı hastalığın önemli bir ekspresyon şeklidir ve mide kansinomu gelişiminde öncü olarak düşünülmektedir (74).

H.pylori'nin apoptozis üzerindeki etki mekanizmaları henüz açık değildir. İnflamatuar ya da diğer doku mediatörlerinden ziyade olasılıkla bakteriyel bir faktörün apoptozisten sorumlu olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (102). Örneğin H.pylori'nin oluşturduğu reaktif nitrojen ara ürünlerinin apoptozisi indüklediğine dair kanıtlar gösterilmiştir (103).

Konturek, H.pylori'nin neden olduğu apoptozisde Bax upregulasyon'u ve anti-apoptotik olan Bcl-2 down-regulasyon'u olduğunu göstermiştir (104). H.pylori'nin apoptozisi arttırmasındaki potansiyel mekanizmalar olarak p21 WAF1 indüksiyonu ile ilişkili hücre siklus arresti, CD95 reseptör ve Fas ligand ekspresyonu da öne sürülmüştür (105).

İn vivo çalışmalarda H.pylori ile infekte insanların mide mukozasında kansinogenezde önemli rol oynadığına dair güçlü kanıtlar olan reaktif oksijen ürünlerinin arttığı gösterilmiştir. Mide hücrelerin H.pylori ekstraktı ile inkubasyonu sonucunda reaktif oksijen metabolitlerinin sentezinde artış, redükte glutatyon seviyelerinde azalma, DNA

fragmantasyonunda artış ve mide epitel hücrelerinde DNA sentezinde artış olduğu rapor edilmiştir. Sonuçlar H.pylori ekstraktının direkt olarak mide epitelial hücrelerde reaktif oksijen ürünlerinin sentezini indüklediğini ve DNA hasarına neden olarak apoptozisde artışa yol açtığını göstermiştir, yine aynı çalışmada süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve yüksek doz katalaz ile H.pylori'nin indüklediği DNA sentezindeki artışın tamamen bloke edilebileceği gösterilmiştir (106). Antioksidanlar ile nötralize edilebilen reaktif oksijen radikallerinin intrasellüler birikimi DNA hasarına neden olabilir. Ek olarak aktive T lenfositler mukozal epitelial hücreleri öldürebilir (58). Hirasawa ve ark. yaptıkları bir çalışmada H.pylori'nin başarılı eradikasyonundan sonra mide mukozal proliferatif aktivite için markır olan, hücre büyümesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan, poliaminlerin sentezinde hız sınırlayıcı enzim olarak fonksiyon gören ornitin dekarboksilaz aktivitesinin azaldığını, mukozada apoptozisin arttığını göstermişler ve H.pylori'nin başarılı eradikasyonu ile kanser riskinin azaltılabileceğini öne sürmüşlerdir (107).

Yapılan bir çalışmada H.pylori lipopolisakaridi ile temas eden rat duodenal epitel hücrelerinde apoptozis görülme oranında artış olduğu rapor edilmiştir. Etki mekanizması olarak da H.pylori'nin nitrik oksit sentezi indüklemesi ile nitrik oksit, peroksinitrit ve süperoksit gibi sitotoksik faktörlerin lokal stimülasyonuna neden olarak hücre hasarı ve apoptozise yol açtığı öne sürülmüştür. Yine başka bir çalışmada insan hücrelerinde nitrik oksitin DNA zincir kırılmalarına neden olduğu gösterilmiştir (108). Son zamanlardaki bir çalışmada ise çocuklarda H.pylori ile infekte mukozada oksidatif DNA hasarında artış olduğu belirtilmiştir. Bakteriyel infeksiyon sonucunda oluşan DNA hasarına yanıt olarak p53 birikimi ve apoptozis indüksiyonu görülebileceği öne sürülmüştür. Ayrıca H.pylori dışında NSAİD, Crohn hastalığı gibi etiyolojilere sahip gastritlerde artmış apoptozisin görülmemesi, ek olarak Wagner ve ark. in vitro koşullarda da H.pylori'nin apoptozisi indüklediğini gösteren veriler elde etmeleri, H.pylori'nin apoptozis mekanizmalarında önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (109, 110).

H.pylori ile infekte olan hem çocuklar (109) hem de erişkinlerde (107) infekte olmayanlara göre apoptozis indeksinde ve proliferatif aktivitede belirgin artış saptanmıştır. Çocukluk çağında H.pylori infeksiyonu sırasında görülen apoptozisde ki artışın eradikasyon ile reversibl olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada infeksiyon esnasında proliferasyon ve apoptozisin indüklenme derecesi ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Gastritin derecesi ve hücre döngüsündeki değişiklikler arasında korrelasyonun olmaması mukozal inflamasyonun H.pylori infeksiyonu süresince

proliferasyon ve apoptozis indüklenmesinde önemli rolü olmadığını düşündürmektedir. Ancak Fan, in vitro koşullarda mide hücre proliferasyonunun hem H.pylori infeksiyonuna hem de bakteriye karşı gelişmiş immun/inflamatuar süreçlere yanıt olarak arttığını göstermiştir (111). Correa mide kanseri progresyonunda ilk basamağın çevresel bir ajanla indüklenmiş kronik gastrit olduğunu öne sürmüştür (78). Bir çok neoplazinin gelişiminde en erken olaylardan biri hiperproliferasyondur (112). H.pylori'nin mide epiteliyal hücre proliferasyonunu stimüle ettiğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur ve H.pylori'nin mide kanseri ile ilişkisi jeografik, olgu kontrol ve kohort çalışmalar ile gösterilmiştir (117). H.pylori (+) hastalarda mide epiteliyal hücre proliferasyonunun arttığı ve ilişkili olarak mide kanseri için artmış risk olduğu bir çok çalışmada rapor edilmiştir (113, 114). H.pylori'nin direkt ya da indirekt yolla mide epiteliyal hücre proliferasyonunu artırabileceği düşünülmektedir. Ancak etki mekanizmaları hakkında çok az şey bilinmektedir. Hem H.pylori'nin direkt epiteliyal hücre proliferasyonunu stimüle ettiğini gösteren deneysel kanıtlar yoktur, hem de biyolojik ve moleküler açıdan H.pylori'nin ya da sitotoksik ürünlerinin direkt mutajenik etkileri olduğuna dair kanıt yoktur (111). H.pylori ilişkili karsinogenez özellikle son yıllarda persistan H.pylori infeksiyonuna bağlı kronik inflamasyonun mukozal epitelde tekrarlayıcı dejenerasyonlara neden olması dolayısıyla sellüler rejenerasyonu hızlandırması ve hücrelerin kritik genlerinin somatik mutasyonlara daha açık olmasına bağlanmaktadır (80).

Bakteri direkt hasar yolu ile ya da toksinler, metabolizma ürünleri ve amonyak oluşumu ile mukozal yüzeyden hücre dökülmesini arttırabilir veya H.pylori'nin indüklediği akut ve kronik inflamatuvar süreçler sonucunda kompensatuar hiperproliferasyon görülebilir (112, 115). H.pylori infeksiyonu mukozal hasar, hücre dökülmesi ve ölümünde hızlanma sonucunda hücre kaybına neden olur. Bütünlüğü korumak için de mide mukozası feedback mekanizma ile proliferatif zonda üretilen hücrelerin sayısını arttırarak yanıt verir ve kompensatuar hiperproliferasyona uğrar, bu hücreler daha sonra dökülen hücrelerin yerini almak üzere lümene doğru göç ederler. Diğer yandan yapılan bir çalışmada El-Zimaity H.pylori'ye karşı gelişmiş uygun immun yanıtın hiperproliferasyonu başlattığı ve bakteri ile mide mukozası arasındaki çapraz reaksiyona dayanan moleküler benzerlik nedeniyle proliferasyonun süreklilik gösterdiğini öne sürmüştür (116). Yine başka bir çalışmada H.pylori'nin başarılı tedavisinden sonra bile mukozada artmış sayıda mast hücresinin persistan kaldığı gösterilmiştir. Yüksek proliferatif aktivitenin devamlılık göstermesi sitokinlerin devam eden stimülasyonu sonucu kronik inflamatuvar hücrelerin yavaşça kaybolmasının göstergesi olabilir.

Bir başka görüş ise mide epiteliyal hücre proliferasyonundan sorumlu ajanın gastrin hormonu olabileceğidir. H.pylori infeksiyonu olan hastalarda genellikle hipergastrinemi varlığı gösterilmiş ve eradikasyon sonrasında gastrin hücre hiperplazisinin ve hipergastrineminin normale döndüğü rapor edilmiştir. Ancak gastrinin neden olduğu artmış mide epiteliyal hücre proliferasyonunu açıklamak zordur, çünkü H.pylori infekte hastalarda artmış hücre proliferasyonunun dominant olarak bulunduğu antrumda gastrin hormonunun etkisinin olmadığı ya da minimal olduğu gösterilmiştir (112).

Ayrıca, başka bir çalışmada H.pylori eradikasyonu sonrasında proliferatif aktivitede hızlı bir düşüş görülmemesi nedeniyle H.pylori'nin direkt etkisinin olmadığı düşünülmüş ve buna dayanarak eradikasyon sonrasında da devam eden kronik inflamatuvar yanıtın hücre proliferasyonu için gerekli stimulusu sağladığı öne sürülmüştür (115).

Lynch ve ark. yaptığı bir çalışmada akut inflamatuvar hücre infiltratı ile mukozal hücre proliferasyonu arasındaki ilişkinin mide bezlerinin proliferatif zonunda var olan yüksek PNL yoğunluğu ile uyumlu olması, H.pylori'nin kendisinden ziyade oluşturduğu kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonunun artmış epiteliyal hücre proliferasyonundan sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Olasılıkla H.pylori ile etkileşime giren hücrelerden salınan serbest oksijen radikalleri, sitokinler ve kronik inflamatuvar hücre infiltratına özgü epidermal growth faktör gibi faktörler hücre proliferasyonunda rol oynamaktadır. Yine aynı çalışmada lenfositik infiltrat ile mide epiteliyal proliferasyon arasında güçlü bir korrelasyon gözlenmiştir (117).

H.pylori'nin periferik kan lenfositlerini stimüle ederek TNF ve interferon gibi epiteliyal hücre proliferasyonunu etkileyebilecek çeşitli sitokinlerin üretimini sağladığı gösterilmiştir (118). Ayrıca bazı çalışmalarda T hücre mediatörlüğünde yanıtın epiteliyal hücre proliferasyonunu indükleyebileceği, aktive T hücreleri tarafından üretilen granulosit-makrofaj koloni-stimüle eden faktör gibi çeşitli faktörlerin kolonik epitelde proliferatif indeksi etkilediği gösterilmiştir. H.pylori infeksiyonunda bol lokal sitokin üretiminin olduğu iyi bilinmektedir, dolayısıyla antijen spesifik lenfosit aktivasyonunun mide epiteliyal hücre proliferasyonunu etkileyebilecek faktörleri indüklemesi sürpriz değildir. (111).

Bazı çalışmalarda kronik atrofik gastritten intestinal metaplaziye kadar olan basamaklarda progresif olarak artan proliferatif indeks değerleri gözlenmiştir (55, 115). En yüksek PCNA indeksi prekanseröz bir durum olduğu düşünülen inkomplet intestinal metaplazide izlenmiş, PCNA (+) hücrelerin neredeyse foveolanın tamamını doldurduğu gözlenmiştir (55). Yine aynı çalışmada mide karsinom olgularında da normal olgulara göre

daha yüksek proliferatif oranlar saptanmıştır. H.pylori negatif ve normal gruba göre H.pylori (+) grupta daha yüksek proliferasyon indeksi saptanması, H.pylori'nin inflame mide mukozasında hiperproliferatif bir duruma neden olabileceğini düşündürmektedir. H.pylori'nin hem antral epiteliyal hücre proliferasyonunda hem de mide pitlerin apeksinde proliferatif olan hücrelerin sayısında artışa ve dağılımında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Proliferatif zonun normal koşullarda yenilenmenin olmadığı üst foveolar bölgeye kadar genişlediği gösterilmiştir (55). Bu önemlidir çünkü son zamanlarda yapılan bir çalışmada lüminal yüzeye yakın alanlarda proliferatif olan hücrelerin derin mide bezlerinde proliferatif olan hücrelere göre karsinojenlere daha fazla maruz kaldığı gösterilmiştir (119). Yine iyi bilinmektedir ki genetik mutasyonlar proliferatif olan hücrelerde daha kolay ortaya çıkar (55).

Yapılan bir çalışmada H.pylori ile infekte grubun tamamı non-infekte grup ile kıyaslandığında apoptotik indekste herhangi bir farklılık bulunmamıştır, ilk bakışta veriler literatür ile zıt görünmesine rağmen olgular CagA (+) ve CagA (-) H.pylori suşları ile infekte olmalarına göre ayrıldığında, CagA (+) olgularda mide hücre proliferasyonunun ve gastrit skorunun daha yüksek olduğu, buna rağmen apoptotik indeksin belirgin azaldığı gösterilmiştir. CagA (+) H.pylori grubunda apoptozisin azalması beklenmedik bir bulgu ancak bu; çalışmadaki H.pylori pozitif olguların %73.6'sı CagA (+) olması, CagA (-) grup ile kıyaslandığında; intestinal metaplazinin daha fazla görülmesi ile açıklanabilir. Çünkü son zamanlardaki bir çalışmada H.pylori ilişkili intestinal metaplazilerde apoptozisin belirgin azaldığı gösterilmiştir (Şekil-7) (102, 120).

	Normal	Hafif Gastrit	Orta-Şiddetli Gastrit	İntestinal Metaplazi	Kanser
Apoptozis	↔	↑	↑	↔	??
Proliferasyon	↔	↑	↑	↑↑	↑↑↑

**Şekil-7: Mide Karsinogenezde Epiteliyal Hücre Kinetikleri**

H.pylori'nin kronik gastritlerde artmış hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğunun, prekanseröz lezyon ya da mide kanserlerinde görülen proliferatif aktiviteyi etkilemediğinin gösterilmesi H.pylori ilişkili proliferasyon artışının mide karsinogenezinde başlatıcı basamak olabileceği, diğer ileri basamaklarda pek önemli rolü olmadığını düşündürmektedir (115).



Mide epitelindeki bu değişikliklerin geri dönebileceği konusu ise tartışmalıdır. Bir alışmada H.pylori'nin kronik gastritli hastaların mide epitelinde p53 aşırı ekspresyonuna neden olduğu gösterilmiş ve H.pylori eradikasyonu ile bu genetik değişikliğin geri dönüşlü olabileceği öne sürülmüştür (80). Yine başka bir çalışmada eradikasyon sonrasında antral hücre proliferasyonunun normale döndüğü ancak persistan infeksiyonda uzun süreli takiplerde hücre proliferasyonunun artmış olarak kaldığı gösterilmiştir (117). Reversibl etkisi olduğunu gösteren başka bir çalışmada ise PCNA indeksinin başarılı bir eradikasyon ile hatta mukozal inflamasyonun azaldığı inefektif tedavide bile azaldığı gösterilmiştir (55). Diğer yandan H.pylori eradikasyonundan sonra 1 yıl süre ile takip edilen hastalarda atrofi ve intestinal metaplazide önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir, ancak tabii ki daha uzun süreli takipler ve daha geniş hasta gruplarında çalışılmalıdır (80).



## GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1 Nisan 1996 ve 15 Nisan 2001 tarihleri arasında histopatolojik olarak gastrit tanısı almış toplam 331 olguya ait mide endoskopik biyopsi materyali çalışmaya alındı. Olguların yaşları, cinsiyetleri, biyopsi lokalizasyonu gibi klinik bilgiler ile olguların endoskopik bulguları patoloji raporlarından temin edildi.

Çalışma grubunun seçiminde; olguların benign veya malign sebeple gastrektomi geçirmemiş olmalarına, biyopsi materyallerinin malign odak veya şüphesi taşıyor olmalarına dikkat edildi. Ayrıca en az iki antral örnekleme yapılmış ve yüzey epitelinden antral glandlara kadar foveola bütünlüğü izlenebilen, glandüler oryantasyona sahip materyaller çalışma koşullarına uygun kabul edildi. Tüm olgular güncellenmiş Sydney sistemi içerisinde tarif edilen kriterler doğrultusunda, eski tanıları gözönüne alınmaksızın retrospektif olarak incelendi (1). %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş, parafin bloklara gömülü dokulardan 4-5 mikron kalınlığında yeni kesitler hazırlandı. Histopatolojik değerlendirmede H.E. boyası kullanıldı, H.pylori saptanmasında modifiye toluidin blue ve müsin sekresyonunun saptanması için PAS-AB özel boyalarından yararlanıldı. Mukozada epiteliyal proliferasyonu değerlendirmek için uygun preparatlarda immunhistokimyasal yöntemle PCNA ekspresyonu araştırıldı.

PAS-AB boyamada teknik olarak 0.5 gr Periyodik asitin 100 cc distile suda çözündürülmesi ile hazırlanan Periyodik asit solüsyonu ile 1 gr bazik Fuksin, % 8.3 lük  $HCl_2O$  cc (1.66 cc HCl + 18.34 cc distile su, 1 gr sodyum bisülfid, 2 gr aktif karbon ve 200 cc distile suda çözerek hazırlanan Schiff solüsyonu kullanılarak yapıldı. Hazırlanışı: 1 gr bazik Fuksin 200 cc distile su içine kondu, karıştırılarak 5 dakika kaynatıldı. 50 dereceye kadar soğutulup süzüldü. 20 cc 1 N yani % 8.3 lük HCl ilave edilip 25 dereceye kadar soğutuldu. 1 gr sodyum bisülfid ilave edildi. 48 saat bekletildikten sonra 2 gr aktif karbon katılarak 1 dakika karıştırılıp süzüldü.

1- Kesitler Alcian Blue'da 20 dakika bekletildi.

2-Kesitler suya kadar getirildikten sonra Periyodik asitte 5 dakika tutuldu.

3-Distile suda yıkanarak Schiff solüsyonunda 20 dakika boyandı.

4-Hematoksilende 1 dakika boyandı.

Toluidin-Blue boyama tekniğinde ise 1 gr Toluidin blue 100 cc distile suda çözüldü. NaOH ve Asetik Asit yardımıyla pH 3.5'e ayarlandı. Kesitler toluidin blue solüsyonunda 20 dakika tutulup suda yıkandı.

Yeniden değerlendirme sonrası intestinal metaplazi ve reaktif atipik değişiklikler gösteren tüm biyopsi örnekleri PCNA ile immunhistokimyasal olarak boyandı. Ayrıca, takipleri iyi olan, bloklarında yeterli materyal içeren ve randomize seçilen endoskopik biyopside tanı almış 12 adet kontrol mide adenokarsinom olgusu PCNA ile immunhistokimyasal olarak boyandı.

## İMMUNHİSTOKİMYA

PCNA: 4-5 mikron kalınlığında kesilerek polilizinli lamlara alınmış doku örnekleri 56°C'de deparafinize oluncaya kadar etüve konuldu (1 gece). Etüvden çıkarıldıktan sonra 15', 20' ve yine 20' olmak üzere 3 kez ksilolde bekletildi. Ksilolden çıktıktan sonra sırası ile 2' absölu alkolde, 2' %95'lik alkolde, 2' %80'lik alkolde ve 3 kez 2' şer dakika %70' lik alkolde tutularak rehidratasyon yapıldı. Bütün kesitler alkolden çıkarılarak distile suda 5' yıkandı. Daha sonra %3 'lük metanollü hidrojen peroksitte 35' tutuldu ve 1.48 gr sodyum fosfat (dibazik), 0.43 gr sodyum fosfat (monobazik), 7.2 gr sodyum klorit, 1 litre distile suda çözüldü ve NaOH ile pH 7.0-7.6 ayarlanarak hazırlanan fosfatlı tampon solüsyonunda (FTS) 5' yıkandı. Kesitlerin tamamı 2.5 gr sitrik asit, 1 litre distile su ve NaOH ile pH 6' ya ayarlanarak hazırlanan sitrat tampon solüsyonu içinde mikro dalga fırında 640 C°de 2 kez beşer dakika tutuldu. Mikrodalgadan çıktıktan sonra 2 kez 5'er dakika distile suda ve FTS'de 5' yıkandı. Yıkama sonrası kesitlere monoklonal DQ-7 mouse anti-human PCNA (DAKO LSAB@) kullanıma hazır primer antikor uygulandı, bazı olgularda Dako yerine Neomarker hazır primer antikor kullanıldı. Kesitler primer antikor ile 60' inkübe edildi. Bu süre sonunda kesitler yeniden FTS'de 10 dakika yıkanarak sekonder antikor (sarı solüsyon) ile 20' inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda tekrar 10 dakika FTS'de yıkandı Universal kit (kırmızı solüsyon) (DAKO LSAB@, tavşan ve fare) damlatılan kesitler 20' sonunda yeniden FTS ile 10 yıkandı. Bundan sonra 1 cc substrat solüsyonu (DAB) içine 1 damla kromojen reaktifi (DAB) karıştırılarak hazırlanan kromojen damlatılarak 30' beklendi. Daha sonra distile suda 5' yıkanan kesitler zemin boyanması için asitsiz Mayer Hematoksilende 5' tutuldu. Çeşme suyunda yıkandı ve sırasıyla %95'lik alkolde 2 kez 5', %80'lik alkolde 2 kez 5' tutuldu. Son olarak ksilolde ikişer kez 15'er dakika tutulan kesitler

entellan ile kapatıldı. Tüm materyaller daha önce pozitifliği bilinen tümör olgusu ile pozitif kontrollü boyandı.

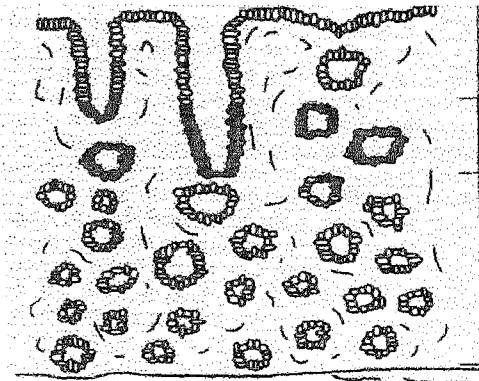
H.pylori varlığı, inflamatuvar reaksiyonun derecesi, glanduler atrofi, intestinal metaplazi ve displazi teşhisi, sınıflaması güncellenmiş Sydney sistemine göre her olguda yapıldı (Tablo-8) (1). L.propriadaki mononükleer hücreler kronik H.pylori infeksiyonunun karakteristik bir özelliği olan lenfoid folikülden uzak alanlarda değerlendirildi.

PCNA indeksini sağlıklı değerlendirebilmek için tanjansiyel kesitlerden, yüzeysel mukoza örneklerinden, doku takibi elverişli olmayan preparatlardan kaçınıldı ve immünohistokimyasal boyama geriye kalan 78 olguda yapıldı. Ayrıca zemin boyanması ya da sitoplazmik boyanma varlığında bu alanlar değerlendirmeye alınmadı. Boyama sonuçlarının değerlendirilmesinde, nükleusu soluk veya kuvvetli boyanan tüm hücreler pozitif değerlendirildi. Değerlendirme en büyük büyütme (x400) kullanılarak, oryante kesitlerde toplam 300 ardışık hücre random sayılarak yapıldı. Her olgu için PCNA indeksi, PCNA pozitif hücrelerin yüzdesi hesaplanarak bulundu. Mide pitlerin tabanındaki epitelin labil hücrelerden meydana gelmesi nedeniyle her zaman PCNA pozitif hücreler içermesi beklenen bir bulgudur (Şekil-8). H.pylori ilişkili proliferatif aktiviteyi doğru bir şekilde değerlendirebilmek için normal proliferatif zon yanısıra, proliferatif aktivitenin görülmediği foveolar yüzey epiteli, derin mide bezleri, intestinal metaplazili alanlar ve nükleer atipinin olduğu alanlarda PCNA indeksi ayrı ayrı değerlendirildi.

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak hesaplandı ve Windows için SPSS paket programında bağımsız grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında t test; gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında "Chi-Square" testi kullanılarak değerlendirildi. Kontrol grupta yapılan karşılaştırmalarda ise non-parametrik Mann Whitney U testi kullanıldı. Farklılık ve ilişkinin anlamlılık belirlenmesinde  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

**Tablo 8: Sydney sistemi kriterleri**

ÖZELLİK	TANIM	DERECELENDİRME
Kronik inflamasyon	L.propriada lenfosit ve plazma hücrelerinde sayıca artış	Yoğunlukta <ul style="list-style-type: none"><li>• Hafif</li><li>• Orta</li><li>• Şiddetli</li></ul>
Aktivasyon	Yüzey epiteli,mide pit yada L.propriada nötrofilik infiltrasyon varlığı	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hafif:Mukozanın &lt;1/3 infiltre</li><li>• Orta:1/3 -2/3</li><li>• Şiddetli:&gt;2/3</li></ul>
Atrofi	Antrum yada korpusta özelleşmiş glandların kaybı	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hafif:Mukozanın &lt;1/3 tutulum</li><li>• Orta:1/3 -2/3</li><li>• Şiddetli:&gt;2/3</li></ul>
İntestinal metaplazi	Epitelde intestinal metaplazi (Tüm subtipler)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hafif:Mukozanın &lt;1/3 tutulum</li><li>• Orta:1/3 -2/3</li><li>• Şiddetli:&gt;2/3</li></ul>
Helikobakter Pylori	Epitel üzerinde H.pylori benzeri mikroorganizmaların varlığı	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hafif:Mukozanın &lt;1/3 dağınık bakteri varlığı</li><li>• Orta:Hafif-Şiddetli arası</li><li>• Şiddetli:&gt;2/3 geniş kümeler yada devamlılık göstermesi</li></ul>



Zon I: Süperfişyel Kompartman

Zon II: Prolifere Kompartman

Zon III: Derin Kompartman

**Şekil-8: Normal Mide Mukozasında Proliferatif Zon**

## BULGULAR

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1 Nisan 1996 ve 15 Nisan 2001 tarihleri arasında histopatolojik olarak incelenmiş 331 olguya ait mide endoskopik biyopsi materyali çalışmaya dahil edildi. Tüm olgular yeniden değerlendirildiğinde olgulardan 182 tanesi erkek (%55), 149 tanesi kadındı (%45). Toplam 331 olgudan 325'inin yaşları 15-95 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 51.6 ( $\pm 15.4$ ) idi. Toplam 6 olgunun yaşı patoloji raporlarından elde edilemedi. Erkeklerin yaş ortalaması 52,2 ( $\pm 15,1$ ) iken kadınların yaş ortalaması 50,9 ( $\pm 15,8$ ) idi (Tablo-9).

**Tablo-9:** Sydney Sistemi Kriterlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

Kriter	Erkek	Kadın
<b>H.pylori</b>		
0	64 (%35.2)	37 (%24.9)
1	51 (%28)	49 (%32.9)
2	41 (%22.6)	47 (%31.5)
3	26 (%14.2)	16 (%10.7)
<b>Nötrofilik infiltrasyon</b>		
0	10 (%5.5)	4 (%2.7)
1	38 (%20.9)	45 (%30.2)
2	102 (%56)	77 (%51.7)
3	32 (%17.6)	23 (%15.4)
<b>Atrofi</b>		
Var	39 (%21.4)	22 (%14.7)
Yok	143 (%78.6)	127 (%85.3)
<b>Lenfoid folikül</b>		
Var	90 (%49.4)	67 (%45)
Yok	92 (%51.6)	82 (%55)
<b>İntestinal metaplazi</b>		
0	136 (%74.8)	126 (%84.6)
1	12 (%6.6)	11 (%7.4)
2	28 (%15.3)	12 (%8)
3	6 (%3.3)	0 (%0)

Olgulardan 230 (%69.5) tanesinde H.pylori değişik derecelerde saptanırken 101 (%30.5) olguda H.pylori görülmedi. 130 olguda (%39.3) H.pylori daha yoğunken (H.pylori orta ve şiddetli), 100 olguda (%30.2) oldukça az miktarda saptandı (Şekil-9, 10, 11).

H.pylori pozitif ve negatif gruplar ile olguların yaşları karşılaştırıldığında H.pylori genç yaşlarda daha fazla saptandı (p:0.007).

Yaş arttıkça nötrofil infiltrasyon derecesi (p:0.02), intestinal metaplazi (p:0.04) artmaktaydı. Ama yaş ile aktivasyon varlığı ve yaş ile proliferasyon indeksleri arasında anlamlı ilişki görülmedi (Tablo-10).

**Tablo-10: Olguların yaşa göre dağılımı**

	Sayı (N)	Yaş Ortalaması	Standart Sapma	p değerleri
H.pylori derecesi				0,007
0	100	55.10	±15,61	
1	98	48.57	±11,80	
2	86	50.04	±13,07	
3	41	53.82	±17,45	
Cinsiyet				>0,05
Erkek	177	52,21	±15,15	
Kadın	148	50,93	±15,83	
İntestinal metaplazi				0,04
0	258	49,92	±15,61	
1	21	60,28	±11,80	
2	40	57,25	±13,07	
3	6	57,50	±17,45	
Atrofi				0,006
Var	60	56.53	±12.18	
Yok	265	50.52	±15.91	

182 erkekten 134 tanesinde (%73.6) aktivasyon görülürken 149 kadından 100 tanesinde (%67.1) görüldü. Ancak cinsiyet ile aktivasyon ve proliferasyon indeksi arasında anlamlı ilişki görülmedi.

Çalışma grubunda bir olgudan alınan biyopsi sayısı 1 ile 25 arasında değişmekte olup ortalama olgu başına 4 biyopsi alınmıştı. 319 olguda (%96.4) sadece antrumdan, 188'inde (%56.8) sadece korpusdan, 176'sında ise hem korpus hem de antrumdan biyopsi alınmıştı. H.pylori varlığı ile biyopsi sayısı arasında anlamlı ilişki yoktu.

Hem H.pylori kolonizasyon yoğunluğu ile hem de varlığı ile aktivasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0.001). H.pylori kolonizasyon yoğunluğu ve varlığı ile proliferasyon indeksleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Olguların 234'ünde (%70.7) değişen derecelerde aktivasyon gözlenirken, 97'sinde (%29.3) nötrofilik aktivasyon görülmedi (Şekil-12). Bu 234 olgudan 179 (%76,5) tanesinde orta dereceli aktivasyon gözlenirken, 55 (%23.5) olguda şiddetli nötrofilik infiltrasyon gözlemlendi. 58 (%24.8) olguda ise H.pylori saptanamamasına rağmen (orta-şiddetli) nötrofilik infiltrasyon mevcuttu. Mann-Whitney U testi ile aktivasyon varlığında,

aktivasyon yokluğuna göre intestinal metaplazili alanda proliferasyon indeksinin daha yüksek olduğu dikkati çekti (p:0.03), ancak proliferatif zon ve diğer alanlarda anlamlı bir değişiklik görülmedi (Şekil-21, 22, 23, 24).

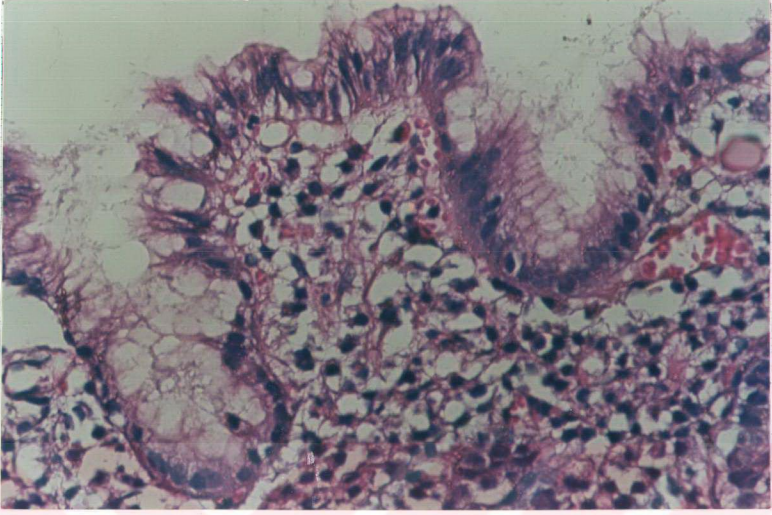
Lenfoid folikül olguların 157 (%47.4) tanesinde görüldü (Şekil-13). 118 olguda (%75.2) lenfoid folikül ile H.pylori birlikteliği izlenirken, lenfoid folikül izlenen 39 olguda (%24.8) H.pylori görülmedi. Lenfoid folikül varlığı ile H.pylori varlığı arasında anlamlı (p:0.03) ilişki saptanırken, H.pylori kolonizasyon yoğunluğu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05) (Tablo-11).

**Tablo-11: H.pylori ve Sydney Sistemi Kriterleri**

Kriter	H.pylori (-)	H.pylori (+)	H.pylori (++)	H.pylori (+++)	p değer
<b>Nötrofilik infiltrasyon</b>					0,001
0	12(%85.7)	2(%14.3)	0	0	
1	31(%37.3)	33(%39.8)	19(%22.9)	0	
2	43(%24)	57(%31.8)	55(%30.8)	24(%13.4)	
3	15(%23)	8(%12.4)	24(%36.9)	18(%27.7)	
<b>Atrofi</b>					
Var	17(%27.9)	21(%34.4)	15(%24.6)	8(%13.1)	
Yok	84(%31.1)	79(%29.3)	73(%27)	34(%12.6)	
<b>Lenfoid folikül</b>					
Var	39 (%24.8)	53 (%33.8)	40 (%25.5)	25 (%15.9)	0,03
Yok	62 (%35.6)	47 (%27.0)	48 (%27.6)	17 (%9.8)	
<b>İntestinal metaplazi</b>					
0	70(%26.7)	83(%31.7)	78(%29.8)	31(%11.8)	
1	8(%34.9)	5(%21.7)	5(%21.7)	5(%21.7)	
2	19(%47.5)	10(%25)	5(%12.5)	6(%15)	
3	4 (%66.7)	2(%33.3)	0	0	

Lenfoid folikül oluşumu 182 erkekten 90 tanesinde (%49.4), 149 kadından 67 (%44.9) tanesinde izlendi ancak seks ile lenfoid folikül oluşumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05). 50 yaş üzeri ile lenfoid folikül görülmesi arasında istatistiksel olarak anlam mevcut değildi (p:>0.05). Ayrıca lenfoid folikül olan olgularda PCNA tüm katlarda (p:0.018) ve rejeneratif atipinin izlendiği alanlarda istatistiksel olarak anlamlı yaygın pozitiflik gösteriyordu (p:0.009 Mann-Whitney U testi) (Şekil-25, 26, 27).

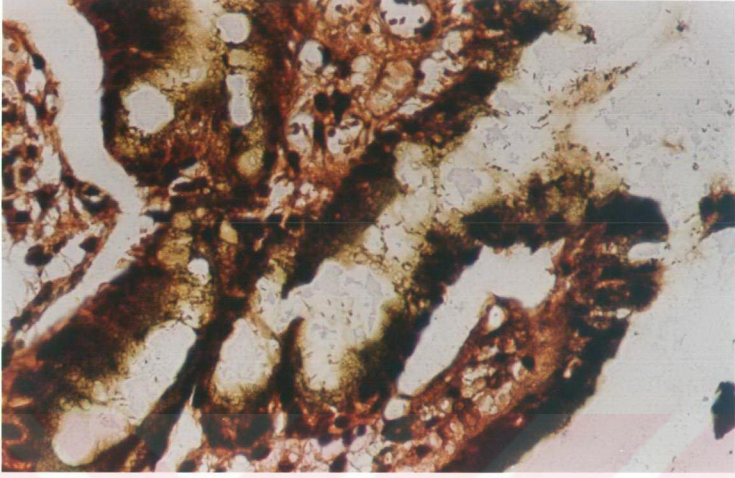




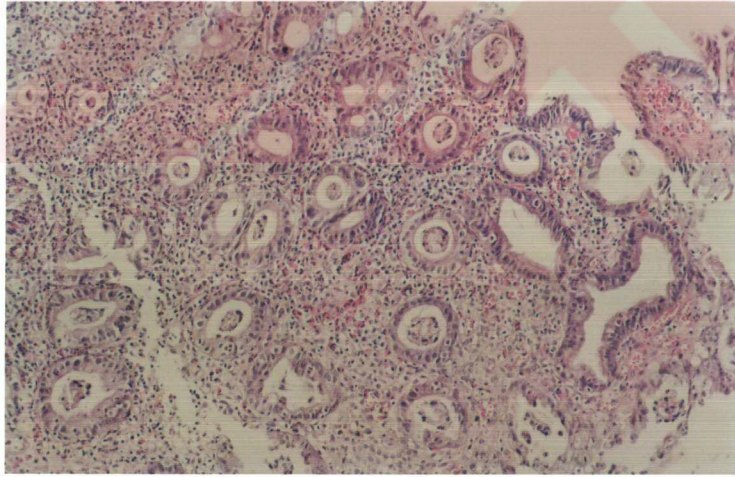
Şekil-9: H.pylori (HE; x20)



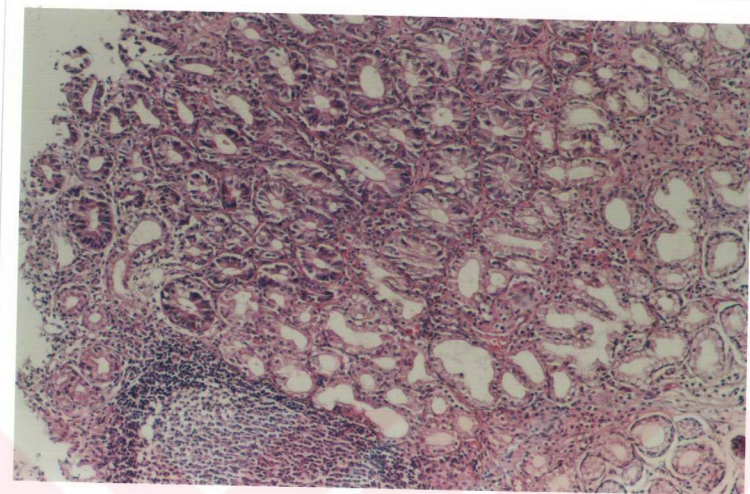
Şekil-10: H.pylori (TB; x40)



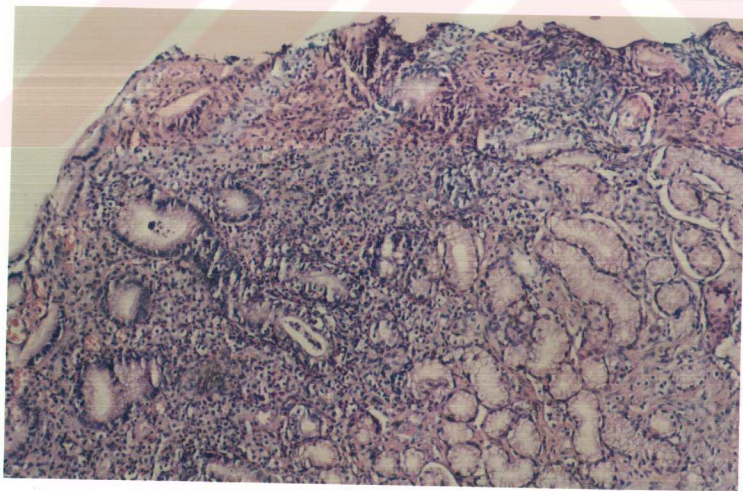
Şekil-11: H. pylori (Warthin-Starry; x40)



Şekil-12: Aktivasyona eşlik eden rejeneratif atipi (HE; x10)



**Şekil-13:** Lenfoid folikül ve Rejeneratif atipi (HE; x10)



**Şekil-14:** Nötrofilik infiltrasyon ve Erozyon (HE; x4)

	N	PCNA Değeri Ortalaması	Standart Sapma
Proliferatif zondaki PCNA değeri	73	27,23	± 9,45
İntestinal metaplazili alandaki PCNA değeri	39	29,15	± 7,74
Mide mukozasında tam kat PCNA değeri	54	22,88	± 14,62
Rejeneratif atıplı alandaki PCNA değeri	45	30,26	± 12,83

**Tablo-12:** Mide mukozasında farklı alanlardaki PCNA değerleri

Atrofi 61 olguda izlenirken (%18.4), 270 (%81.6) olguda görülmedi. Yaş arttıkça atrofinin daha fazla görülmekte olduğu saptandı (p:0.006). Ancak atrofi varlığı ile proliferasyon indeksleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Diğer yandan atrofi geliştikçe intestinal metaplazi varlığı ve derecesi artmaktaydı (p:0.004).

İntestinal metaplazi 262 (%79.2) olguda görülmezken, 69 (%20.8) olguda saptandı. Sydney kriterlerine göre 23 olguda (%33,3) hafif dereceli, 40 (%57.9) olguda orta dereceli, 6 olguda ise (%8.6) şiddetli intestinal metaplazi mevcuttu. Hem ince barsak hem de kolonik tip intestinal metaplazi erkeklerde daha fazla saptandı (p:0.013). 15 olguda (%21,7) paneth hücreleri görülürken, fırçamsı kenar 50 olguda (%72,4) izlendi (Şekil-16, 17). Yaş arttıkça intestinal metaplazi daha sık görülmekteydi (p:0,02). Genç yaşlarda ince barsak tipi intestinal metaplazi daha sık iken, yaş arttıkça mikst ve kolonik tip intestinal metaplazinin daha fazla görüldüğü saptandı (p:0,02). 50 yaş üzeri ile intestinal metaplazi varlığı karşılaştırıldığında intestinal metaplazinin anlamlı olarak 50 yaş üzerinde görüldüğü saptandı (p:0.001) (Tablo-13).

**Tablo-13:** İntestinal Metaplazinin Yaşa Göre Dağılımı

İntestinal metaplazi	Var	Yok	p değeri
50 yaş altı	21 (%31,3)	137 (%53,1)	
50 yaş üstü	46 (%68,7)	121 (%46,9)	0,001

İntestinal metaplazi varlığında H.pylori kolonizasyon derecesinin daha az olduğu görüldü, H.pylori'nin kolonizasyon yoğunluğu (Chi square testinde p:0.013) ve H.pylori pozitif ve negatif grup ile (p:0.001) intestinal metaplazi arasında ters orantının mevcut olduğu görüldü. Ancak bu bulgulara rağmen 7 olguda da (%10.1) intestinal metaplazi üzerinde H.pylori varlığı görüldü.

H.pylori kolonizasyon yoğunluğu ile intestinal metaplazi karşılaştırıldığında kolonizasyon şiddetinin hem ince barsak hem de kolonik tip intestinal metaplazi varlığında azaldığı görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

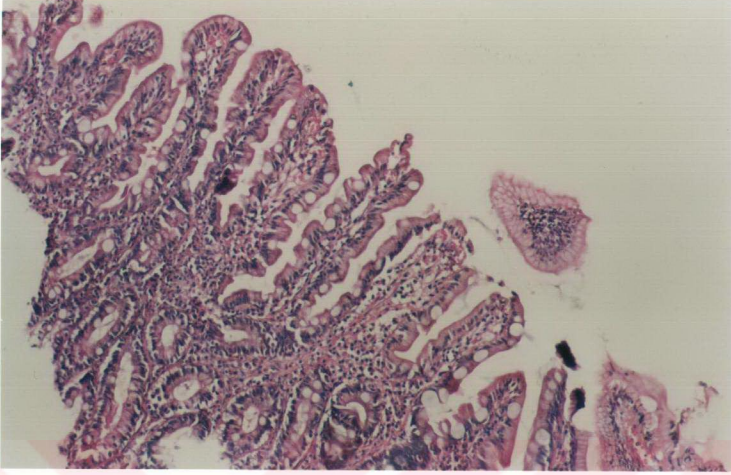
Morfolojik kriterlere dayanılarak intestinal metaplazi intestinal ve kolonik tip olmak üzere ikiye ayrıldığında 43 olguda (%62.3) ince barsak tipi intestinal metaplazi saptanırken, 18 olguda kolonik tip (%26.2), 8 olguda da (%11.5) mikst tip intestinal metaplazi saptandı (Şekil-15, 18, 19, 20). İntestinal metaplazinin görüldüğü 69 hastadan 46'sı erkek iken (%66.6), 23 tanesi (%33.3) ise kadını ve intestinal metaplazi varlığı ve tipi ile erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki mevcuttu ( $p:0.02$ ).

Erozyon 57 (%17.2) hastada izlenirken 274 olguda (%82.8) görülmedi (Şekil-14). 34 (%59.4) olguda erozyon ve H.pylori pozitifliği mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p:0.049$ ). 50 yaş üzerinde erozyon daha fazla saptandı ve istatistiksel olarak da anlamlı idi ( $p:0,03$ ). Erozyon ile proliferasyon indeksleri ve seks karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

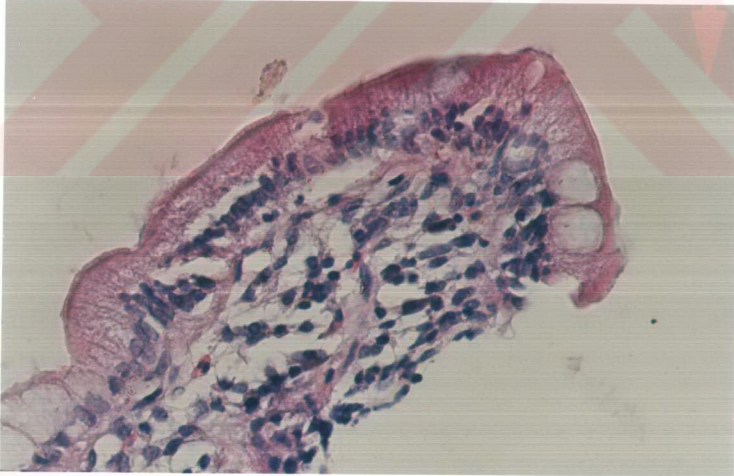
Epitelde atipik özellikler 55 olguda (%16.6) saptandı. H.pylori kolonizasyon yoğunluğu ile rejeneratif atipi arasında kuvvetli ( $p:0.001$ ) bir ilişki mevcut iken H.pylori pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). 50 yaş üzeri ile rejeneratif atipi karşılaştırıldığında atipinin yaş ilerledikçe daha fazla görüldüğü saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Rejeneratif atipi ile proliferasyon indeksleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Rejeneratif atipi ile cinsiyet karşılaştırıldığında atipinin erkeklerde daha çok olduğu izlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

4 olguda (%1.2) glandulokistik değişiklikler görüldü.

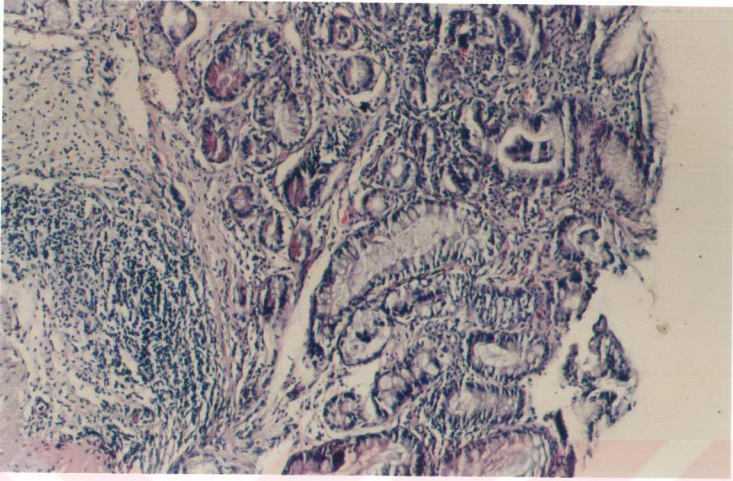
Apoptotik cisimciklerin varlığı 16 olguda (%4.8) saptandı. Apoptozis H.pylori varlığında daha çok izlenirken, hem H.pylori pozitif ve negatif grupta hem de H.pylori kolonizasyon yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. 50 yaş üzeri ve cinsiyet ile apoptozis varlığı karşılaştırıldığında apoptozisin yaş ilerledikçe ve erkeklerde daha fazla görüldüğü saptandı ancak her ikisi de istatistiksel olarak anlamlı değildi.



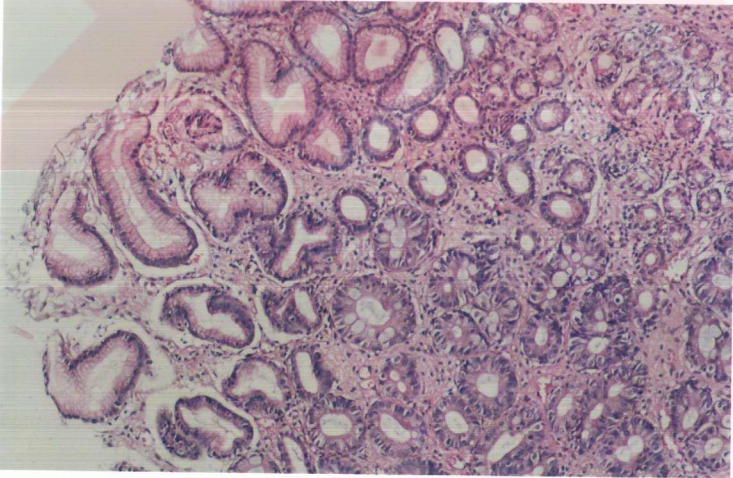
**Şekil-15:** İnce barsak tipi intestinal metaplazi (HE; x10)



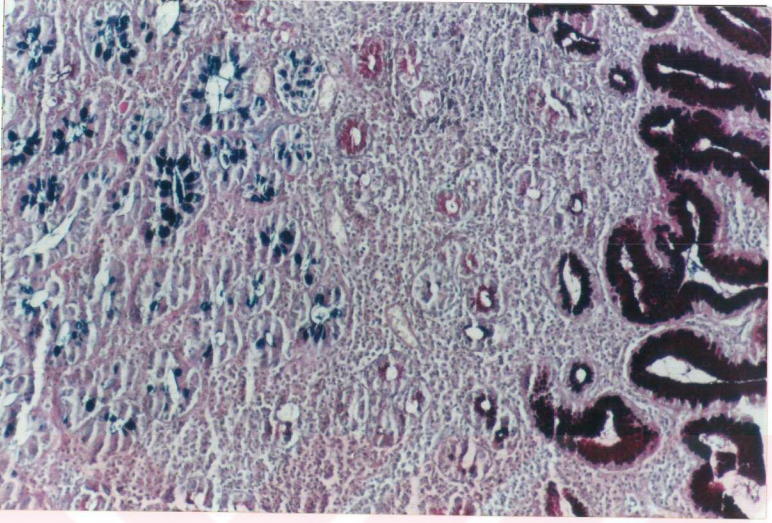
**Şekil-16:** Fırçamsı kenar (HE; x40)



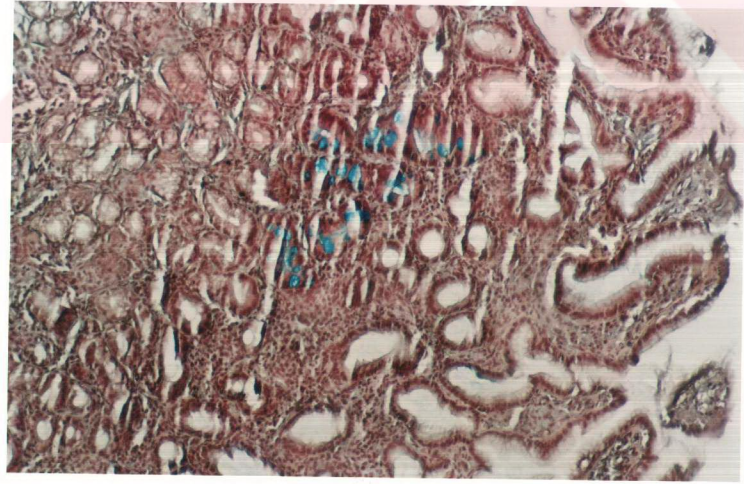
**Şekil-17:** Paneth hücresi (HE; x10)



**Şekil-18:** Kolonik tip intestinal metaplazi (HE; x10)

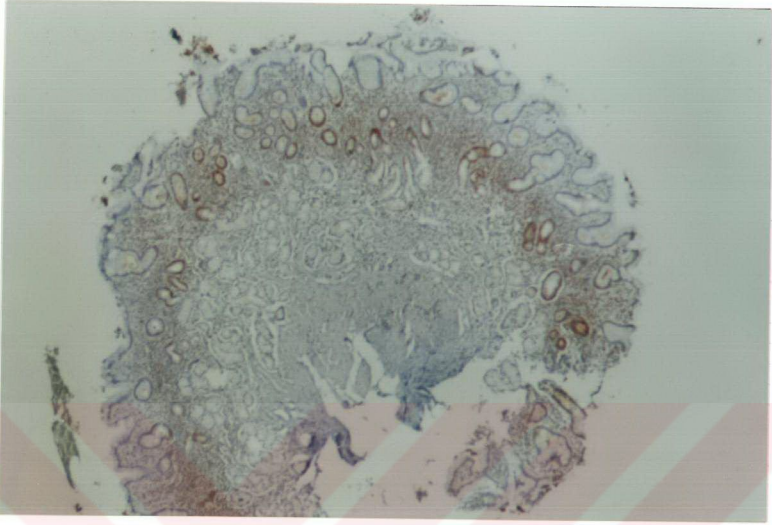


**Şekil-19:** İntestinal metaplazi (PAS-AB; x10)

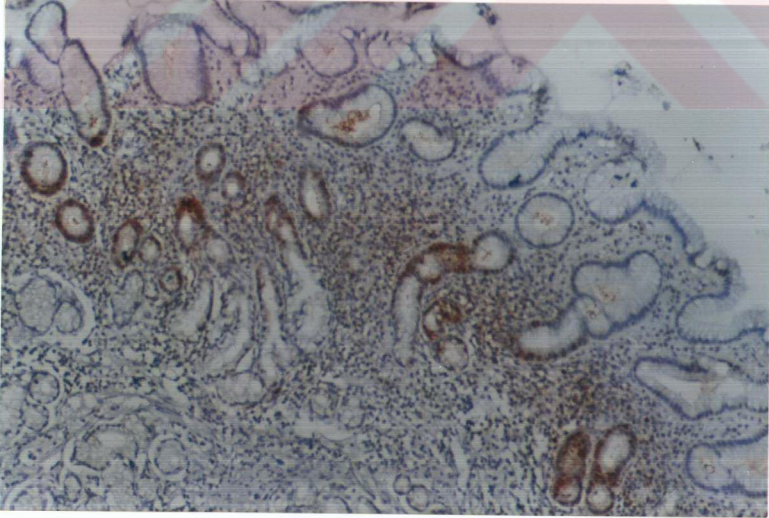


**Şekil-20:** İntestinal metaplazide High Iron Diamine ile boyanma (x10)

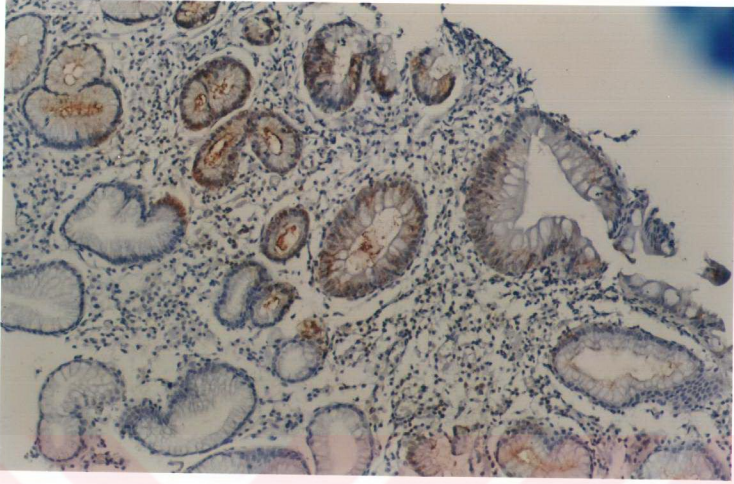




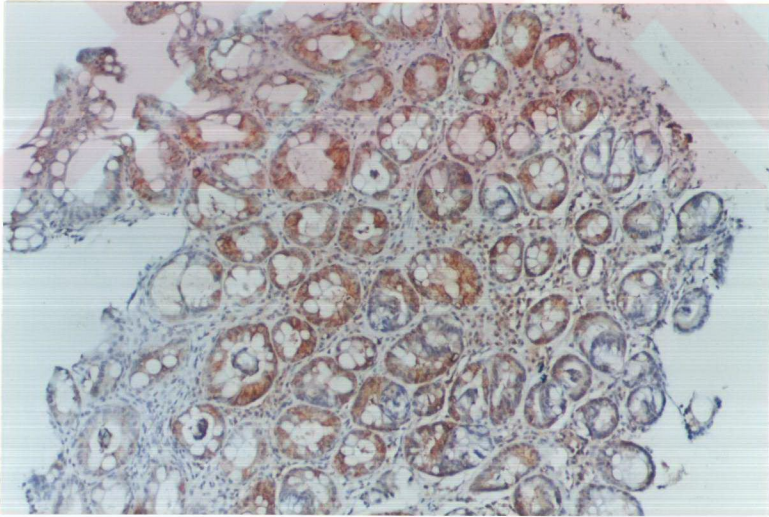
**Şekil-21:** Mide mukozası normal proliferatif zonda PCNA ile boyanma (x4)



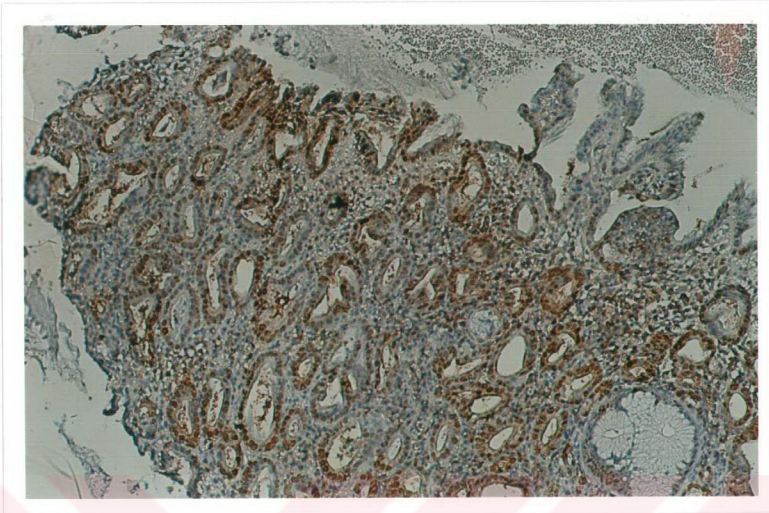
**Şekil-22:** Normal proliferatif zonda PCNA ile boyanma (x10)



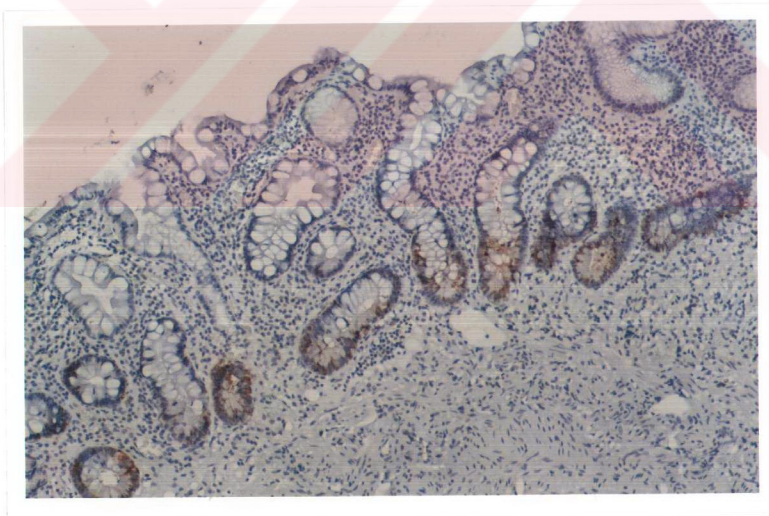
**Şekil-23:** İntestinal Metaplazili bir olguda PCNA ile nükleer boyanma (x10)



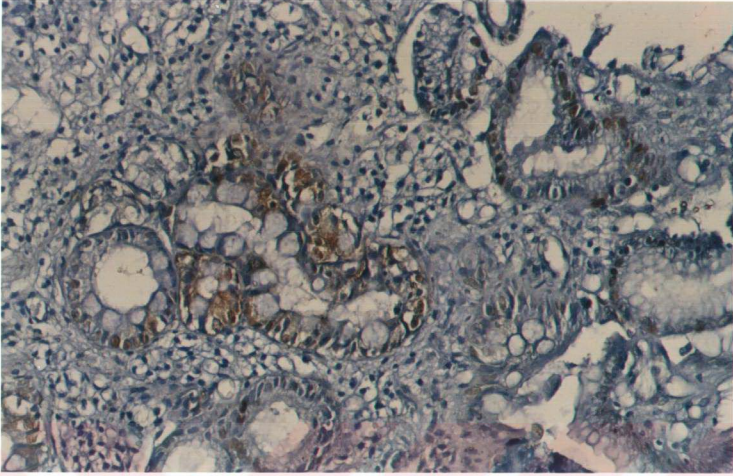
**Şekil-24:** İntestinal Metaplazili bir olguda PCNA ile yaygın nükleer boyanma (x10)



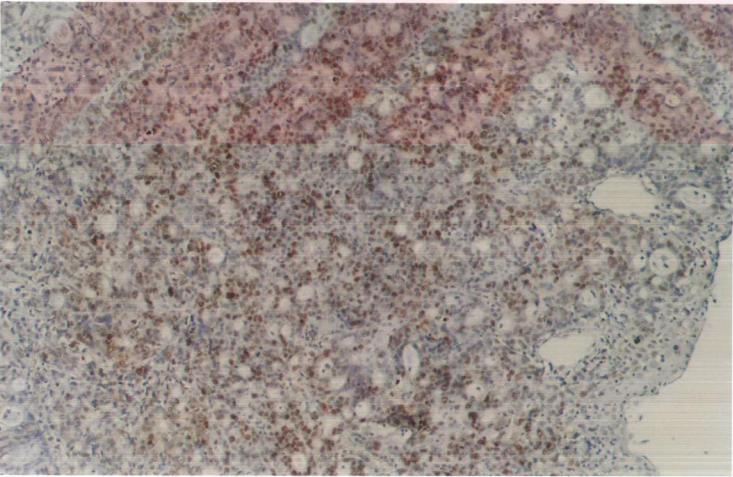
**Şekil-25:** Mide mukozasında PCNA ile tam kat boyanma (x10)



**Şekil-26:** Proliferatif zonda (+), İntestinal metaplazili alanda (-) PCNA boyanma (x10)



**Şekil-27:** İntestinal metaplazi ve atipi içeren bir olguda PCNA ile boyanma (x20)



**Şekil-28:** Mide tümör olgusunda PCNA ile yaygın nükleer boyanma (x10)

## TARTIŞMA

Mide karsinomu etiyopatogenezinde sorumlu faktörler olarak yıllarca diyet alışkanlıkları, çevresel ajanlar ve genetik faktörler üzerinde durulmuştur. Son yıllarda özellikle H.pylori'nin keşfinden sonra ise mide karsinogenezinde etken mekanizma olarak mide mukozası hiperproliferasyonu üzerinde durulmaktadır. Mide karsinogenezinde rol oynadığı düşünülen mukozal proliferasyon artışının H.pylori pozitif gastritlerde daha fazla görülmesi, H.pylori'nin bu mekanizma ile mide kanseri gelişmesinde etkili faktör olabileceği görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda kronik gastrit, aktif gastrit, atrofi ve intestinal metaplazide hücre proliferasyon kinetikleri ve apoptozis değerlendirilmiş, bu süreçlerin cinsiyet, yaş, tanı ve inflamasyonun histolojik parametreleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda olgulardan 230 (%69.5) tanesinde H.pylori saptandı. Literatürde H.pylori prevalansı hakkında çok farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Bir çalışmada H.pylori infeksiyon prevalansı % 52.5, başka bir çalışmada ise %77,3 olarak bulunmuştur (121, 122). Bu farklılıklar olasılıkla çalışmanın yapıldığı ülkenin sosyo-ekonomik koşullarından kaynaklanmaktadır.

H.pylori kolonizasyonunun mide mukozasında yaşla birlikte arttığı bilinmekle birlikte çalışmamızda H.pylori anlamlı olarak genç olgularda daha sık saptandı (27). Çalışmamızda genç yaşlarda H.pylori'nin daha sık görülmesinin, ileri yaşlarda atrofi, erozyon ve intestinal metaplazi gibi bulguların artması ve H.pylori'nin artık bu zeminde saptanamamasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Bazı çalışmalarda da intestinal metaplazi, atrofi, erozyon, displazi ve kistik glandüler dilatasyon gibi durumlarda H.pylori'nin daha az görüldüğü rapor edilmiştir (122). Ayrıca başka çalışmalarda yaş arttıkça atrofi ve intestinal metaplazinin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (114, 123). Çalışmamızda da 50 yaş üzeri ile intestinal metaplazi ve atrofi varlığı karşılaştırıldığında intestinal metaplazi ve atrofinin 50 yaş üzerinde daha sık görüldüğü saptandı.

Yaş ile proliferasyon indeksleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; 50 yaş üstünde proliferasyon indeksinde değişme görülmedi, yaş ile PCNA proliferasyon indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Türkiyede yapılan bir çalışma (124) ile yurtdışında yapılan başka çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuş, yaş ve cinsiyet ile proliferasyon indeksleri arasında ilişkinin olmadığı rapor edilmiştir (100, 117, 125). Ek olarak çalışmamızda yaş arttıkça nötrofil infiltrasyon derecesi artmaktaydı ancak yaş ile aktivasyon varlığı arasında anlamlı ilişki görülmedi.

Literatürdeki çalışmalarda olguların cinsiyeti ile H.pylori etkisi arasında bir ilişkinin olmadığı rapor edilmiştir (100, 117, 121, 124). Çalışmamızda cinsiyet ile H.pylori, gastrit şiddeti ve mide epitel PCNA proliferasyon indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, intestinal metaplazi ile cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında; hem ince barsak hem de kolonik tip intestinal metaplazi erkeklerde daha fazla saptandı (p:0.01). Yapılan bir çalışmada H.pylori ilişkili hastalıklarda erkek cinsiyet prevalansının daha fazla olduğu bildirilmiş, yine bir başka çalışmada da erkek cinsiyetin eşlik eden duodenal ülserler için prediktif olduğu gösterilmiştir (114, 126).

Çalışmamızda H.pylori varlığı ile biyopsi sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. En az iki antral örnekleme yapıldığında, histolojik olarak H.pylori saptanmasında örnekleme hatasının minimum olduğu bildirilmektedir (127).

Olguların toplam %18,4'ünde atrofi izlendi. Atrofinin, H.pylori ile kolonize olmuş olguların neden küçük bir yüzdesinde görüldüğü açık değildir. Nardone atrofinin H.pylori (+) grupta daha fazla görüldüğünü rapor etmiştir (114). Glandüler kayıp proliferatif kompartmanda genişleme ile birlikte bulunur. Atrofik gastritte hücre siklus zamanında azalma ve mide yüzey epitel hücrelerinde mitozların varlığı iyi bilinmektedir ve bu proliferatif kompartmanın yukarı doğru genişlemesinin belirtisi olabilir. Böylece hiperproliferatif mide atrofisinin olduğu mukoza, normal mukozaya göre lüminal mutajenlerin etkilerine daha duyarlı olur. Belki de atrofi gelişimi hasar verici lüminal ajanlara karşı mide mukozasının yeterli yanıtı vermedeki başarısızlığının göstergesi olabilir (117).

Çalışmamızda atrofi ile PCNA proliferasyon indeksi karşılaştırıldığında, ikisi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Yapılan bir çalışmada atrofik gastritli olgularda epiteliyal proliferasyonun devam ettiğini düşündürten mide mukozasında ornitin dekarboksilaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (128). Yine bazı çalışmalarda mukozal atrofide artmış epiteliyal hücre proliferasyonu olduğu rapor edilmiştir (129, 130). Ancak Peek adlı araştırmacı mukozal atrofi ile proliferasyon arasında ilişki olmadığını öne sürmüştür (131). Diğer yandan atrofinin kendisinin hücre proliferasyonunda azalma ile ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur (117).

H.pylori eradikasyonunun atrofi ve özellikle intestinal metaplazi üzerine etkileri tartışmalıdır ve henüz patologlar arasında bu lezyonların tanımı ve derecelendirilmesi üzerinde uzlaşma oluşmamıştır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada H.pylori eradikasyonu sonrasında atrofi ve intestinal metaplazide değişiklik saptanmamıştır (132). Oysa bir başka çalışmada eradikasyon sonrasında hiperproliferasyonun, inflamasyonun ve genomik

instabilitenin normale döndüğü, komplet metaplazinin kaybolması ve/veya atrofinin azalmasının görülebileceği öne sürülmüştür (114). Bu çelişkili sonuçların nedeni olasılıkla lezyonların yama tarzında ve değerlendirilmesinin subjektif olmasıdır. Atrofinin kesin tanımına göre; inflamasyonun ortadan kaldırılmasıyla geri dönebilen göreceli atrofinin irreversibl olan gerçek atrofiden ayırt edilmesi gerektiği söylenmektedir. Şöyle ki; yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu varlığında glandüler yapıların saptanması zorlaştığı için yangısal mukozanın atrofi gibi algılandığı ve H.pylori eradikasyonundan sonra atrofinin reversibl olduğu varsayılmıştır. Ek olarak yaş, cinsiyet, diyet, genetik yapı, H.pylori suşları, çevresel toksik faktörler ve lezyonların doğası gibi özelliklerin etkileri de atrofide rol alıyor olabilir. Bu yüzden H.pylori ilişkili lezyonlarda reversibilitiyi belirlemek için daha uzun süreli ve daha çok olgu içeren çalışmalar yapılmalıdır.

Kronik aktif gastritin hemen daima H.pylori enfeksiyonu ile beraber olduğu ve H.pylori'nin en sık gastrit nedenlerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Bizim çalışmada da anlamlı olarak hem H.pylori kolonizasyon yoğunluğu hem de varlığı ile aktivasyon arasında ilişki saptandı. Bir çalışmada ise inflamatuvar reaksiyon ile H.pylori kolonizasyon yoğunluğu açısından aktif ve inaktif gastritler arasında benzer sonuçlar bulunmuştur (133). Oysa bir çok çalışmada H.pylori gastritinde bakteri kolonizasyonu arttıkça kronik inflamasyon ve nötrofil aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir (101, 117, 122). Nötrofillerin H.pylori varlığının oldukça sensitif göstergesi oldukları, enfeksiyon tedavisinden sonraki birkaç gün içinde kayboldukları belirtilmiştir (5, 6). Eğer tedavi sonrası biyopsi spesmenlerinde nötrofiller görülürse özel boyalar ya da immunhistokimyasal incelemeler ile H.pylori dikkatlice aranmalıdır (1). Diğer yandan 58 (%24.8) olguda H.pylori saptanamamasına rağmen (orta-şiddetli) nötrofilik infiltrasyon izlendi. Bu da kronik aktif gastrit gelişiminde bilinmeyen başka faktörlerin de rol alabileceği yanısıra inflamasyona sıklıkla eşlik eden ülserasyon, erozyon gibi durumlarda H.pylori'nin rutin histokimyasal boyalar ile saptanamaması olabilir.

Lenfoid foliküllerin normal midede olmadığı ve normal mide mukozasının az sayıda T lenfosit içerdiği, ancak hemen hiç B lenfosit içermediği bilinmektedir. Lenfoid foliküllerin daha çok kronik antral gastritlerde görüldüğü ve genellikle H.pylori enfeksiyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bir çalışmada H.pylori pozitif gastritli olgularda lenfoid folikül sıklığının % 28-100 arasında değiştiği ve lenfoid folikül pozitif olguların % 92 sinde H.pylori varlığının gözlemlendiği rapor edilmiştir (16). Bizim çalışmada ise lenfoid folikül olguların % 47.4'ünde görüldü. Olguların % 75.2'sinde lenfoid folikül ile H.pylori birlikteliği izlenirken, lenfoid folikül izlenen olguların %24.8'inde H.pylori

görülmedi. Literatürde bildirilen lenfoid folikül pozitiflik oranları arasındaki belirgin farklılıklar olasılıkla doku örneklerinden yeterli sayıda kesit alınmadığı içindir. Bir çok araştırmacı H.pylori negatif olgularda lenfoid foliküllerin görülmediğini belirtmektedir (16, 17). Ancak Hauke ve ark. H.pylori negatif olguların yaklaşık % 10'unda lenfoid folikül oluşumu rapor etmişlerdir (134). Bizim çalışmamızda bu oran % 24.8 idi.. Bu olasılıkla var olan mikroorganizmaların her zaman doku kesitlerinde gösterilememesi ya da eşlik eden belirgin atrofi, intestinal metaplazi ya da displazinin varlığı nedeniyle olabilir. Böyle durumlarda immunhistokimyasal tetkikler ile H.pylori varlığı daha yüksek oranlarda gösterilebilir. Ayrıca endoskopi öncesinde alınan antibiyotikler geçici H.pylori negatifliklerine neden olabilir. Diğer yandan H.pylori mide mukozasında yama tarzında tutulum gösterdiği için uygun yerden ve yeterli sayıda biyopsi alınmazsa H.pylori saptanmayabilir. Bu yüzden özellikle antrumdan örnekleme sayısı fazla olmalı ve endoskopi öncesi antibiyotik alımı sorgulanmalıdır.

Lenfoid foliküller korpus ve antrumun büyük kurvatür bölgesinden daha çok antrum küçük kurvaturda izlenmektedir. Lenfoid folikül oluşumunun nötrofilik infiltrasyon ve H.pylori kolonizasyon şiddeti ile korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür (135). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise lenfoid folikül oluşumu ile H.pylori varlığı arasında anlamlı ilişki görülmezken, H.pylori kolonizasyon şiddeti ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (136). Ancak bizim çalışmada lenfoid folikül varlığı ile H.pylori varlığı arasında anlamlı ilişki saptanırken, H.pylori kolonizasyon yoğunluğu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu da az miktardaki H.pylori'nin midede varlığının bile H.pylori'ye karşı immun yanıtın göstergesi olan lenfoid folikül oluşumuna neden olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan bir çalışmada lenfoid foliküllerin her iki cinsiyette eşit dağılmakta olduğu ve yaşla herhangi bir ilişki göstermemekle beraber yaşlılarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (17). Çalışmamızda ise cinsiyet ve 50 yaş üzerinde lenfoid folikül oluşumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda lenfoid folikül izlenen olgularda proliferasyon indekslerine bakıldığında hem rejeneratif atipinin izlendiği hem de PCNA yaygın pozitifliği olan olgularda proliferasyon indekslerinin daha yüksek olduğu saptandı. Bu da literatürde kronik inflamatuvar hücrelerin proliferasyonda rolü olduğunu gösteren çalışmalarını desteklemektedir (112, 115).

Kronik H.pylori infeksiyonu olan hastalarda metaplaziye hem mide hem de duodenumda sık rastlanmaktadır. H.pylori normal mide mukozası hücrelerine yapışabildiği



ve intestinalize olmuş hücelere yapışamadığı için atrofi, intestinal metaplazi ve displazi gibi ilerleyen preneoplastik lezyonlarda biyopsi metodları ile saptanan H.pylori varlığı azalıyor gibi görünmektedir (122). Bizim çalışmada H.pylori kolonizasyon derecesinin ve varlığının intestinal metaplazi varlığı ile ters orantılı olarak azalması bu nedenle beklenen bir sonuçtur. Metaplazi tipine göre H.pylori kolonizasyon yoğunluğu karşılaştırıldığında, kolonizasyon şiddetinin hem ince barsak hem de kolonik tip intestinal metaplazi varlığında azaldığı görüldü, ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Diğer taraftan aktivasyon varlığında intestinal metaplazide PCNA indeksinin daha yüksek olduğu ancak normal proliferatif zondaki ve atipinin izlendiği alanlardaki proliferasyon indeksinin değişmediği saptandı. Ayrıca H.pylori varlığı ve kolonizasyon yoğunluğu ile epiteliyal PCNA indeksi arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Bu bulgular hem metaplazi gelişiminin hem de eşlik eden inflamasyonun hücre proliferasyonunda önemli rolü olduğunu, ancak H.pylori'nin ileri dönemde intestinal metaplaziye yol açarak proliferasyonda indirekt rol taşıdığını düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada kronik gastritten inkomplet intestinal metaplaziye kadar olan basamaklarda progresif artan epiteliyal hücre proliferasyonu gösterilmiş, proliferatif kompartmanın normalde epiteliyal yenilenmenin olmadığı üst foveolar bölgeye kadar genişlediği bulunmuştur (55). Yüksek hücre proliferasyon oranlarının bulunduğu inkomplet intestinal metaplazide lokal sitotoksik aktivitenin azalması yanısıra eğer ortamda mutajen varsa atipik sellüler klonların proliferasyonuna imkan tanıyabilir. H.pylori'nin indüklediği inflamasyonun persistansı ve devamlı yüksek proliferasyon oranları lokal immün sistemi suprese edebilir ve gastrik neoplaziye ilerleyebilecek atipik hücresel klonların ekspansiyonuna izin verebilir (102). Bir çalışmada epiteliyal hücre proliferasyonunun en önemli göstergesi olarak H.pylori yoğunluğu olduğu, mukozal hücre proliferasyonu ile akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu arasında ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile H.pylori kolonizasyonu arasında güçlü bir korrelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu veriler gastrik karsinogenezde epiteliyal hücre proliferasyonu, H.pylori kolonizasyon yoğunluğu ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonunun rolü olduğunu düşündürmektedir. Olasılıkla mukozal inflamatuvar yanıt ya da henüz bilinmeyen başka yollarla H.pylori mukozal proliferasyonu arttırmaktadır (115).

Ierardi ve arkadaşları H.pylori eradikasyonu sonrasında intestinal metaplazide görülen hücre proliferasyonunun irreversibl olduğunu göstermişlerdir, bu da metaplastik hücre proliferasyonunun artık bakteriyel faktörlere bağımlı olmadığını ve intestinal metaplazide görülen hücre kinetiklerindeki değişikliklerin gastrik kanser gelişiminde irreversibl basamak olduğunu düşündürmektedir (102). Çalışmamızda H. Pylori

eradikasyonu sonrası PCNA proliferasyon indeksi değerlendirilemediği için bu konuda yorum yapılamamaktadır.

H.pylori'nin intestinalize epitele tutunamadığı bildirilmesine rağmen, bizim çalışmamızda, 7 olguda (%10.1) intestinalize epitel hücreleri üzerinde H.pylori varlığı görüldü. Genta ve arkadaşları H.pylori'nin intestinal metaplazi gösteren hücrelere tutunabileceğini göstermişlerdir (137). Yine başka bir çalışmada intestinal metaplazi H.pylori (+) grupta daha fazla görülmüş ve intestinal metaplazi varlığında proliferatif aktivitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (114).

Bizim sonuçlarımıza göre yaş arttıkça intestinal metaplazi daha sık, H.pylori ise daha az görülmekteydi. Metaplazinin tiplerine bakıldığında genç yaşlarda ince barsak tipi intestinal metaplazi daha sık iken yaş arttıkça mikst ve kolonik tip intestinal metaplazinin daha fazla görüldüğü saptandı. Bu bulgular intestinal metaplazinin daha uzun süreç içinde geliştiğini göz önüne alırsak şaşırtıcı değildir. Bu da Correa'nın öne sürdüğü multistep karsinogenezde normal mukozadan gastrit, metaplazi, displazi ve tümör gelişimi için uzun zaman geçmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Literatürde erozyon varlığı ve gastrik epiteliyal kinetikler arasındaki ilişki üzerinde pek fazla spesifik çalışma bulunmamıştır. Çalışmamızda H.pylori ile erozyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu. H.pylori'nin hücre ölümü ve sığ ülserlerin gelişimi ile sonlanan akut ve kronik inflamatuvar süreçleri indüklediği iyi bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada H.pylori (+) olgularda gastrik ve duodenal ülserlerin daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (114). Çalışmamızda erozyon ile proliferasyon indeksleri ve cinsiyet karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı. 50 yaş üzerinde erozyon yanısıra hem intestinal metaplazi hem de atrofi anlamlı olarak daha fazla saptandı. Bu da olasılıkla dejeneratif olayların yaş artışı ile akkumule olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde H.pylori ile rejeneratif atipiyi karşılaştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda ise H.pylori kolonizasyon yoğunluğu ile rejeneratif atipi arasında kuvvetli bir ilişki mevcut iken H.pylori varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu da az miktardaki H.pylori kolonizasyonunun epitelde rejeneratif atipiye yol açmak için yetersiz olduğunu düşündürmektedir. 50 yaş üzeri ile rejeneratif atipi karşılaştırıldığında atipinin yaş ilerledikçe daha fazla görüldüğü saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Rejeneratif atipi ile proliferasyon indeksleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı. Rejeneratif atipi ile cinsiyet karşılaştırıldığında atipinin erkeklerde daha çok olduğu izlendi ancak bu ilişki de anlamlı değildi.

Çalışmamızda cinsiyet ve 50 yaş üzeri ile apoptozis varlığı karşılaştırıldığında apoptozisin yaş ilerledikçe ve erkeklerde daha fazla görüldüğü saptandı ancak her ikisi de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan bir çalışmada H.pylori ile enfekte grubun tamamı non-enfekte grup ile kıyaslandığında apoptotik indekste herhangi bir farklılık bulunmamıştır, ilk bakışta veriler literatür ile zıt görünmesine rağmen olgular CagA (+) ve CagA (-) H.pylori suşları ile enfekte olmalarına göre ayrıldığında, CagA (+) olgularda gastrik hücre proliferasyonunun ve gastrit skorunun daha yüksek olduğu, buna rağmen apoptotik indeksin belirgin azaldığı gösterilmiştir (102). CagA (+) H.pylori grubunda apoptozisin azalması beklenmedik bir bulgu ancak bu, çalışmadaki H.pylori pozitif olguların %73.6'sı CagA (+) olması, CagA (-) grup ile kıyaslandığında; intestinal metaplazinin daha fazla görülmesi ile açıklanabilir. Çünkü son zamanlardaki bir çalışmada H.pylori ilişkili intestinal metaplazilerde apoptozisin belirgin azaldığı gösterilmiştir (120). Diğer yandan bir başka çalışmada CagA (+) bakterilerin apoptozisi suprese eden nükleer faktör kappa B'yi CagA (-) bakterilere göre daha güçlü indüklediği gösterilmiştir (65). CagA (+) H.pylori suşları proliferasyonu artırmak yoluyla mide epitel hücrelerinin çeşitli genotoksik karsinojenlerin etkilerine daha açık hale getirilerek tümör oluşumunu kolaylaştırıcı etki gösterebilir. Eğer genetik hasarlı hücreler apoptozis yoluyla yok edilemez ise sonuçta malignite gelişebilir. Bütün bu veriler H.pylori'nin CagA (+) suşları ile ilişkili malignite potansiyelinin artmasında apoptozisin önemli bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir (100). Ancak farklı bir çalışmada çocuklarda sitotoksin varlığı ile apoptozis arasında korrelasyon görülmemiş ve en azından çocuklarda apoptozis indüklenmesinde CagA gen durumunun çok önemli olmadığı öne sürülmüştür (109). Moss ve ark.'da yaptıkları çalışmada non-atrofik gastritli ya da duodenal ülserli hastalarda H.pylori eradikasyonunu takiben apoptozisin önemli derecede azaldığını göstermişlerdir (138). Bu birbirine zıt sonuçlar olasılıkla çalışma grubundaki olguların hastalıkları arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Yine aynı çalışmada enfekte olmayan gastrik dokularda apoptotik hücrelerin nadir ve yüzeyde sınırlı olduğu, gastritlerde ise gastrik bezler boyunca ve artmış sayıda apoptotik hücreler görüldüğü belirtilmiş ve artmış apoptozisin kompensatuar hiperproliferatif yanıt için bir stimulus olabileceğini öne sürülmüştür (139). Anti ve ark ise akut ve kronik inflamasyon ile apoptotik indeks arasında ilişki saptamamışlardır (140). Bizim çalışmada ise apoptozis H.pylori varlığında daha çok izlenirken, hem H.pylori varlığı hem de kolonizasyon yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu da olasılıkla çalışma grubundaki olgularda H.pylori suşları arasındaki olası heterojenite dolayısıyla proliferatif yanıtları ve apoptozisi

indükleme yeteneği farklılığı ile açıklanabilir. Çalışmamızda H.pylori'nin VacA ya da CagA özellikleri çalışılmadı. Ayrıca suşlar arasındaki farklılıklar yanısıra henüz bilinmeyen diğer bakteriyel faktörler ya da akut inflamatuvar hücreler tarafından üretilen reaktif oksijen metabolitleri gibi faktörlerin de apoptozisde rolleri olabilir. Diğer yandan apoptozis rutin konvansiyonel boyalar ile değerlendirildiğinden apoptotik hücrelerin rutin boyalarla nötrofilik infiltrasyonun şiddetli olduğu olgularda intraepitelyal yangısal hücrelerden ayırt edilmesi güç olduğu için yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir. Bu yüzden apoptozisin belirlenmesinde daha objektif metodlar kullanılmalıdır. Günümüze kadar yapılmış çalışmalarda veriler proliferasyonu azaltmak ve mutasyona uğramış hücrelerin apoptozis yoluyla elimine edilmesi ile müteakip gelişebilecek gastrik kanser riskinin önlenileceğini düşündürmektedir (46).

Yapılan bir çalışmada H.pylori enfeksiyonu olmayan gastritlerde bile normal gruba göre daha yüksek PCNA ekspresyonu saptanmış ve hücre proliferasyonunun H.pylori'den ziyade inflamasyon ile ilişkili olduğu; etiyolojik faktörün ne olduğu önemli olmadan kronik gastritin sabit bir bulgusu olduğu öne sürülmüştür. Yine aynı çalışmada H.pylori negatif gastritlerde kronik lenfo-monositik, H.pylori (+) gastritlerde ise nötrofilik inflamatuvar hücrelerin hücre proliferasyonunda daha etkili olduğu belirtilmiştir. Ancak Nardone hücresel DNA hasarının sadece H.pylori (+) kronik aktif gastritte olduğunu saptamış ve mukozal hasarın gelişimi ve progresyonunda H.pylori'nin sitotoksik aktivitesi ve ilişkili PNL infiltrasyonunun önemli rolü olduğunu rapor etmiştir. Hücre proliferasyonunu ise intestinal metaplazi alanlarında daha yüksek bulmuştur (114). Ek olarak Jang , H.pylori enfeksiyonunun akut inflamasyon ve H.pylori yoğunluğu ile korrele olarak proliferasyon ve apoptozisi arttırdığını ve proliferatif zonun genişlediğini göstermiştir (141). Yaptığı çalışmada Ki-67 indeksinin akut ve kronik inflamatuvar hücreler, H.pylori yoğunluğu ve apoptotik indeks ile sıkıca korrelasyon gösterdiğini rapor etmiş ve H.pylori (+) gastritlerde hiperproliferasyon nedeni olarak hem intraepitelyal nötrofiller hem de H.pylori toksinleri nedeniyle hasar görmüş mukozanın tamirinden kaynaklandığını öne sürmüştür (141). Lynch ve ark. ise H.pylori (-) kronik gastritler ile kıyaslandığında H.pylori (+) gastritlerde gastrik epiteldeki proliferatif aktivitede belirgin artış olduğunu göstermişler ve sadece kronik inflamasyonun artmış gastrik epitelyal hücre proliferasyonundan tek başına sorumlu olamayacağını öne sürmüşlerdir (117). Bazı hastalarda görülen DNA anöploidisi sonucunda aşırı replikasyonun ve plöidi değişikliklerinin gastrik karsinogenezde olası rolü düşünülmüş ve nükleer DNA içeriğindeki değişikliklerin etiyolojik faktörü olarak H.pylori'nin olabileceği varsayılmıştır

(130). Ancak in vitro çalışmalarda gastrik epiteliyal hücrelere yapışan H.pylori'nin epitel hücre proliferasyonunu baskılaması yanında hayvan deneylerinde de hücre proliferasyonu baskıladığı gösterilmiştir (110, 112, 142). İn vitro çalışmalarda ki bu inhibitör etkinin nedeni bilinmemektedir. Olasılıkla H.pylori'nin sitotoksik etkisi gastrik epiteliyal hücre proliferasyonunu baskılıyor olabilir (112). Yapılan başka çalışmalarda da H.pylori'nin kültürde gastrik epiteliyal proliferasyonu inhibe ederek ülser mukozanın iyileşmesini geciktirdiği ve in vivo olarak H.pylori toksinlerinin gastroduodenal ülserler çevresindeki kan dolaşımını azalttığı gösterilmiştir (114). Eğer hücre hasarı artmış sellüler rejenerasyon gibi koruyucu mekanizmalar ile kompanze edilmez ise ülser oluşumu görülebilir. İn vivo artmış hücre hasarı; hasar görmemiş hücrelerin refleks olarak artmış proliferasyonu ile ilişkili görünmektedir. Ancak bu refleks artış in vitro koşullarda görülmez çünkü kültürde bakteri direkt kontakta olduğu gastrik epiteliyal hücrelerin proliferasyonunu baskılamaktadır. Apoptosis ya da nekroz yoluyla hücre ölümünde lokalize bir artış da ülser oluşumunda önemli rol oynamaktadır. H.pylori infeksiyonunda ülserogenez olasılıkla bakteriyel toksinlerin direkt olarak ve H.pylori'nin indüklediği güçlü inflamatuvar yanıt ile indirekt yoldan kombine olarak mukozal hasara yol açması nedeniyle oluşmaktadır (114). Literatürde proliferatif aktivite hakkında hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin nedenleri arasında H.pylori suşları arasındaki virulans değişiklikleri, biyopsi örneğinin alınma yeri yanısıra biyopsi materyalinde rejeneratif hücre potansiyelinin doğru bir şekilde belirlenmesindeki güçlükler olabilir. H.pylori suşlarının proliferatif aktiviteyi indükleme kabiliyetleri farklı olabilir (100). Diğer yandan rutin materyalde gastrik bezler her zaman perpendikuler dizilim göstermez, bazen inflamasyon nedeniyle dallanma ve kıvrımlanma gösterir ve bezlere iyi oryante olunamaz. Bu yüzden bir çalışmada proliferatif değerleri ve zonu doğru bir şekilde belirlemek için dik kesitlerde bezlerdeki proliferatif hücrelerin sayılması önerilmiştir. H.pylori olmayanlara göre H.pylori (+) gastritlerde proliferatif aktivitenin arttığı bu yöntem ile gösterilmiştir. Sonuç olarak H.pylori'nin rejeneratif proliferatif aktiviteyi artırması sonucunda mutasyon riskinin artması ve DNA tamiri için zamanın azalması nedeniyle H.pylori'nin multistep karsinogenezde rolü olabileceği öne sürülmüştür (58).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda H.pylori'nin gastrik epitelde hiperproliferasiyona yol açtığı genel olarak kabul edilmektedir. Ancak infeksiyonun tedavisinden sonra hiperproliferasiyonun reversibl olduğu konusu tartışmalıdır. Literatürde çalışmalar arasındaki farklı sonuçlar olasılıkla non-oryante gastrik antral kriptlerin proliferatif aktivitelerini belirlemede güçlük ve çalışmaların süresindeki farklılıklardan

kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmada ise H.pylori varlığı ve kolonizasyon yoğunluğu ile proliferasyon indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Ancak çalışmamızda H.pylori eradikasyon sonrası proliferatif indeksleri değerlendirme şansımız olmadığı için elde edilen verilerin direkt H.pylori etkisi ile ilişkili olup olmadığı tartışılmamıştır.

Bir çalışmada H.pylori eradikasyonu sonrası inflamasyonun ve ilişkili atrofi, intestinal metaplazi ve genomik instabilitenin geri dönüşlü olabileceği öne sürülmüştür ve sonuç olarak atrofi gelişmiş H.pylori pozitif gastritli olguda eradikasyon tedavisi gerektiği ancak tedaviye yanıt vermeyen olguların ise genomik instabilite açısından incelenmesi ve sıkı takip yapılması gerektiği rapor edilmiştir (114). Günümüze kadar biriken veriler gastrik karsinom gelişiminde en erken saptanabilen anormalliğin epiteliyal hücre proliferasyonu olduğunu düşündürmektedir. PCNA indeksi ile gösterilen artmış hücre proliferasyonu uzun vadede H.pylori tedavisi yapılmamış kronik gastritlerde neoplastik değişikliklerin görülme riskinin arttığının göstergesi olabilir, hastalığın daha agresif davranış gösterebileceğini belirlememize yardımcı olabilir, genomik instabiliteden sorumlu olabilir ve gastrik karsinogenezin multistep modelinde malignansiye predispozisyon oluşturabilir. Ancak H.pylori'nin hangi faktör ya da proteininin epiteliyal hücre proliferasyonundan sorumlu olduğunu göstermek için daha çok çalışma gerekmektedir (55, 130). H.pylori ile gastrik kanser arasındaki ilişkinin gösterilmesi oldukça önemlidir çünkü eradikasyon ile enfekte hastalarda kanser gelişmesinin önlenilme ihtimali ortaya çıkar (111).

H.pylori (+) hastalarda hem eradikasyon tedavisinin hem de proliferatif aktivitenin belirlenmesinin rutin olarak saptanmasının pahalı işlemler olması nedeniyle, sözü geçen incelemelerin yapılması gereken hastaları sınırlamak gerekmektedir. Önümüzdeki yıllarda prekanseröz lezyonlar ve koşulların daha net belirlenmesi umuyoruz.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1 Nisan 1996 ve 15 Nisan 2001 tarihleri arasında histopatolojik olarak incelenmiş ve gastrit tanısı almış toplam 331 olgu çalışmaya dahil edildi.

1. Tüm olgulardan 182 tanesi erkek (%55), 149 tanesi kadındı (%45). 331 hastadan 325'inin yaşları 15-95 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 51.6 ( $\pm 15.4$ ) idi. Erkeklerin yaş ortalaması 52,2 ( $\pm 15,1$ ) iken kadınların yaş ortalaması 50,9 ( $\pm 15,8$ ) idi.
2. Çalışma grubunda bir olgudan alınan biyopsi sayısı 1 ile 25 arasında değişmekte olup ortalama olgu başına 4 biyopsi alınmıştı. H.pylori varlığı ile biyopsi sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
3. Çalışmamızda H.pylori, gastritli olguların %69.5'inde saptandı. 130 olguda (%39.3) H.pylori daha yoğunken (orta-şiddetli), 100 olguda (%30.2) az miktarda saptandı. Tüm olgular içinde H.pylori genç yaşlarda anlamlı olarak daha sık görüldü (p:0.007). Genç yaşlarda H.pylori'nin daha sık görülme nedeninin ileri yaşlarda atrofi, erozyon ve intestinal metaplazi gibi bulguların artması ve H.pylori'nin artık bu zeminde saptanamamasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.
4. 182 erkekte 134 tanesinde (%73.6) aktivasyon görülürken 149 kadından 100 tanesinde (%67.1) görüldü. Cinsiyet ile aktivasyon ve proliferasyon indeksi arasında anlamlı ilişki görülmedi.
5. Yaş arttıkça nötrofil infiltrasyon derecesi (p:0.02), intestinal metaplazi (p:0.04) artmaktaydı. Ama çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile H.pylori varlığı, aktivasyon varlığı ve şiddeti ile mide epitel PCNA proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuçlar yaş ve cinsiyetin mide epitel hücre kinetikleri üzerinde etkili olmadığını düşündürmektedir.

6. Hem H.pylori kolonizasyon yoğunluğu, hem de varlığı ile aktivasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0.001). Bu da H.pylori'nin midede belirgin nötrofilik reaksiyona neden olduğunu göstermektedir.
7. H.pylori kolonizasyon yoğunluğu ve varlığı ile proliferasyon indeksleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Ancak çalışmamızda H.pylori eradikasyon sonrası proliferatif indeksleri değerlendirme şansımız olmadı. Bu yüzden elde edilen veriler direkt H.pylori ve proliferasyon arasındaki ilişkiyi yansıtmayabilir.
8. Lenfoid folikül olguların %47.4'ünde görüldü. Lenfoid folikül izlenen olguların %75.2'sinde H.pylori birlikteliği saptanırken, %24.8'inde H.pylori saptanmadı. Lenfoid folikül varlığı ile H.pylori varlığı arasında anlamlı (p:0.03) ilişki mevcut iken, H.pylori kolonizasyon yoğunluğu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05). Lenfoid foliküllerin saptanabilmesi içinde doku örnekleri seri kesitler ile incelenmeli ve lenfoid foliküllerin izlendiği biyopsi materyalleri H.pylori varlığı açısından araştırılmalıdır. Diğer yandan özellikle antrumdan örnekleme sayısı fazla olmalı ve endoskopi öncesi antibiyotik alımı sorgulanmalıdır.
9. Ayrıca lenfoid folikül izlenen olgularda PCNA tüm katlarda istatistiksel olarak anlamlı yaygın pozitiflik (p:0.018) gösteriyordu. PCNA pozitifliği ayrıca rejeneratif atipinin izlendiği alanlarda da anlamlı idi. (p:0.009 Mann-Whitney U testi). Bu da literatürde kronik inflamatuvar hücrelerin mide epitel hücre proliferasyonunda rolü olduğunu gösteren çalışmaları desteklemektedir.
10. Lenfoid folikül oluşumu 182 erkekte 90 tanesinde (%49.4), 149 kadından 67 (%44.9) tanesinde izlendi ancak seks ve 50 yaş üzeri ile lenfoid folikül oluşumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05).
11. Olguların 234'ünde (%70.7) değişen derecelerde aktivasyon gözlenirken, 97'sinde (%29.3) nötrofilik aktivasyon görülmedi. Bu 234 olgudan 179 (%76,5) tanesinde orta dereceli aktivasyon gözlenirken, 55 (%23.5) olguda şiddetli nötrofilik infiltrasyon gözlemlendi. Aktivasyon varlığında intestinal metaplazide PCNA indeksinin daha yüksek olduğu ancak normal proliferatif zondaki ve atipinin



izlendiği alanlardaki proliferasyon indeksinin değişmediği saptandı. Ayrıca H.pylori varlığı veya yoğunluğu ile PCNA proliferasyon indeksi arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Bu bulgular hem metaplazi gelişiminin hem de eşlik eden inflamasyonun hücre proliferasyonunda önemli rolü olduğunu, ancak H.pylori'nin ileri dönemde intestinal metaplaziye yol açarak proliferasyonda indirekt rol oynadığını düşündürmektedir.

12. Atrofi 61 olguda izlenirken (%18.4), 270 (%81.6) olguda görülmedi. Yaş arttıkça atrofinin daha fazla görülmekte (p:0.006) olduğu saptandı. Ancak atrofi varlığı ile proliferasyon indeksleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Diğer yandan atrofi geliştikçe intestinal metaplazi varlığı ve derecesi artmaktaydı (p:0.004).

13. İntestinal metaplazi 262 (%79.2) olguda görülmezken, 69 (%20.8) olguda saptandı. Sydney kriterlerine göre 23 olguda (%33,3) hafif dereceli, 40 (%57.9) olguda orta dereceli, 6 olguda ise (%8.6) şiddetli intestinal metaplazi mevcuttu. Morfolojik kriterlere dayanılarak intestinal metaplazi intestinal ve kolonik tip olmak üzere ikiye ayrıldığında 43 olguda (%62.3) ince barsak tipi intestinal metaplazi saptanırken, 18 olguda kolonik tip (%26.2), 8 olguda da (%11.5) mikst tip intestinal metaplazi saptandı.

14. 50 yaş üzeri ile intestinal metaplazi varlığı karşılaştırıldığında intestinal metaplazinin anlamlı olarak (p:0.001) 50 yaş üzerinde daha sık görüldüğu saptandı. İntestinal metaplazinin görüldüğu 69 hastadan 46'sı erkek iken (%66.6), 23 tanesi (%33.3) kadındı. İntestinal metaplazi ile cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında; hem ince barsak hem de kolonik tip intestinal metaplazi erkeklerde daha fazla saptandı (p:0.01). Ancak intestinal metaplazinin neden erkeklerde daha sık görüldüğu açık değildir.

15. Genç yaşlarda ince barsak tipi intestinal metaplazi daha sık iken, yaş arttıkça mikst ve kolonik tip intestinal metaplazinin daha fazla görüldüğu saptandı (p:0,02). Bu bulgular intestinal metaplazinin uzun bir süreç içinde geliştiğini düşündürmektedir.

16. Paneth hücresi 15 olguda (%21,7), fırçamsı kenar ise 50 olguda (%72,4) izlendi.

17. Hem ince barsak hem de kolonik tip intestinal metaplazi varlığında H.pylori kolonizasyon derecesinin daha az olduğu görüldü, H.pylori'nin kolonizasyon yoğunluğu (Chi square testinde  $p:0.013$ ) ve H.pylori pozitif ve negatif grup ile ( $p:0.001$ ) intestinal metaplazi arasında ters orantının mevcut olduğu görüldü. Ancak bu bulgulara rağmen 7 olguda da (%10.1) intestinal metaplazi üzerinde H.pylori'nin varlığı görüldü. Bu yüzden intestinal metaplazi gibi durumlarda dahi H.pylori varlığı özellikle immunhistokimyasal yöntemler ile araştırılmalıdır.
18. Erozyon 57 (%17.2) hastada izlenirken 274 olguda (%82.8) görülmedi. 34 (%59.4) olguda erozyon ve H.pylori pozitifliği mevcuttu. 50 yaş üzerinde erozyon anlamlı olarak daha fazla saptandı ( $p:0,03$ ). Erozyon ile proliferasyon indeksleri ve seks karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı ilişki saptanmadı.
19. Epitelde atipik özellikler 55 olguda (%16.6) saptandı. H.pylori kolonizasyon yoğunluğu ile rejeneratif atipi arasında kuvvetli ( $p:0.001$ ) bir ilişki mevcut iken H.pylori pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bu da az miktardaki H.pylori kolonizasyonunun epitelde atipiyeye yol açmak için yetersiz olduğunu düşündürmektedir.
20. 50 yaş üzeri ile rejeneratif atipi karşılaştırıldığında atipinin yaş ilerledikçe ve erkeklerde daha sık görüldüğü saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Rejeneratif atipi ile proliferasyon indeksleri karşılaştırıldığında yine anlamlı ilişki saptanmadı.
21. 4 olguda (% 1.2) glandulokistik değişiklikler görüldü.
22. Apoptotik cisimciklerin varlığı 16 olguda (% 4.8) saptandı. Apoptozis H.pylori varlığında daha çok izlenirken, hem H.pylori pozitif ve negatif grupta hem de H.pylori kolonizasyon yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. 50 yaş üzeri ve cinsiyet ile apoptozis varlığı karşılaştırıldığında apoptozisin yaş ilerledikçe ve erkeklerde daha fazla görüldüğü saptandı ancak her ikisi de istatistiksel olarak anlamlı değildi.

## ÖZET

H.pylori'nin mide epitelinde hiperproliferasiyona yol açarak malign değişikliklere neden olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışma H.pylori'nin Sydney klasifikasyonu ile değerlendirilen gastrit bulguları ile ilişkisini ve mide epiteli proliferasyonundaki rolünü araştırmak için planlandı.

Histopatolojik olarak kronik gastrit tanısı almış 331 olgudan elde edilen endoskopik biyopsi materyalleri çalışmaya alındı. Olgulardan % 69.5'inde H.pylori saptandı. Gastrit olguları akut ve kronik inflamatuvar hücreler içermesi, H.pylori, lenfoid folikül, intestinal metaplazi ve atrofi varlığı açısından rutin histokimyasal boyalarla yeniden değerlendirildi. Uygun bloklarda yüzey, normal proliferatif zon, intestinal metaplazi ve reaktif atipi gösteren alanlarda immunhistokimyasal yöntemle PCNA ekspresyonu araştırıldı. Bulgular istatistiksel olarak T,  $\chi^2$  ve Mann-Whitney U testi uygulanarak karşılaştırıldı.

Sonuç olarak H.pylori kolonizasyon yoğunluğu ve varlığı ile kronik aktif gastrit arasında anlamlı bir ilişki saptandı. H.pylori kolonizasyon yoğunluğu ve varlığı ile proliferasyon indeksleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Ayrıca lenfoid folikül izlenen olgularda PCNA tüm katlarda ve rejeneratif atipinin izlendiği alanlarda anlamlı yaygın pozitiflik gösteriyordu. Bu, kronik enflamatuvar hücrelerin de mide epitel hücre proliferasyonunda rolü olduğunu düşündürmektedir. Kronik aktif gastrit varlığında intestinal metaplazide PCNA indeksinin daha yüksek olduğu ancak normal proliferatif zondaki ve atipinin izlendiği alanlardaki proliferasyon indeksinin değişmediği saptandı. H.pylori her iki tip intestinal metaplazi varlığında anlamlı olarak daha az saptandı. Genç yaşlarda ince barsak tipi intestinal metaplazi daha sık iken, yaş arttıkça mikst ve kolonik tip intestinal metaplazinin daha fazla görüldüğü saptandı. Epitelde proliferasyon ile ilişkili parametreler arasında lenfoid folikül, intestinal metaplazi gibi histolojik bulgular olmasına rağmen H.pylori'nin direkt etkisi görülmemiş ve H.pylori'nin enflamasyona neden olarak indirekt yolla hücre proliferasyonunu uyardığı sonucuna varılmıştır.

## SUMMARY

### THE HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF HELICOBACTER PYLORI CHRONIC GASTRITIS AND PCNA EXPRESSION

It has been reported that cases of H.pylori gastritis, those with epithelial hiperproliferation, have potential for malign transformation. This study was planned to determine the effects of H.pylori on the Sydney criteria and gastric epithelial cell proliferation via immunohistochemical method (PCNA).

In this study, we reevaluated biopsy samples obtained from 331 cases of chronic gastritis that have been previously diagnosed histopathologically, with respect to existence of acute or chronic inflammatory cells, lymphoid follicles, intestinal metaplasia and atrophy. We evaluated the PCNA expression in the proliferating zone and the whole mucosa of intestinal metaplasia and regenerative atypia cases. Statistical analysis of observed findings of each group was done by chi-square, sample T and Mann Whitney U test.

The relationship between H.pylori colonisation density and chronic active gastritis was statistically significant. We did not see any relationship between the presence and density of H.pylori in gastric mucosa via PCNA proliferation indices. In the presence of lymphoid follicles; we noted PCNA staining in the areas of whole gastric mucosa and regenerative atypia. This observation suggests the role of chronic inflammatory cells in gastric epithelial cell proliferation. In the presence of chronic active gastritis, we noted high PCNA indices in the areas of intestinal metaplasia while we observed no differences in PCNA expression in the areas of regenerative atypia and normal proliferating zone. We found H.pylori prevalence lower in both intestinal and colonic type intestinal metaplasia. Also in the younger cases intestinal type metaplasia was seen while in the older cases colonic and mixt type metaplasia were more prominent.

Gastric epithelial cell proliferation is related with the histological parameters like lymphoid follicles and intestinal metaplasia, so we concluded that H.pylori induces epithelial cell proliferation indirectly by inflammatory cells.

## KAYNAKLAR

- 1) Dixon MF, Path FRC, Genta RM, Yardley JH, Correa P: Classification and Grading of Gastritis. The Updated Sydney System. The American Journal of Surgical Pathology. 1996; 20: 1161-81.
- 2) Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. Pathologic Basis Of Disease. VI ed. WB Saunders, Philadelphia. 1999; 789-97.
- 3) Cecilia MF-Preiser et al: The non-neoplastic Stomach in Gastrointestinal Pathology Plus: An atlas and Text. 1999 Lippincott William Wilkins.
- 4) E Hassall and JE Dimmick. Unique features of Helicobacter pylori disease in children. Dig Dis Sci 1991; 36: 417-23.
- 5) Genta R, Segura AM: Will Curing Helicobacter pylori Eliminate Gastric Cancer? Advances in Anatomic Pathology 1999; 3: 228-32.
- 6) Hoshi T, Sasano H, Kato K: Cell Damage and Proliferation in Human Gastric Mucosa Infected by Helicobacter pylori-A Comparison Before and After H pylori Eradication in Non-Atrophic Gastritis; Hum Pathol 1999; 30: 1412-17.
- 7) Bamford KB, Hunt R, Muller M, et al. Gastric T cells and H.pylori: Regulation of pathogenesis and prevention. In: Ernst PB, Michetti P, Smith PD, eds. The immunology of H.pylori: From pathogenesis to prevention, New York: Lippincott-Raven, 1997: 227-35.
- 8) Kirschner T, Steininger H, Faller G. Immunopathology of Helicobacter pylori gastritis. Digestion 1997; 58: 14-6.
- 9) Satoh K, Kimura K, Yoshida Y, et al. A topographical relationship between Helicobacter pylori and gastritis: Quantitative assesment of Helicobacter pylori in the gastric mucosa. Am J Gastroenterol 1991; 86: 285- 90.
- 10) Bayerdorffer E, Lehn N, Hatz R: Differences in expression of Helicobacter pylori gastritis in antrum and body. Gastroenterology. 1992; 102: 1575-82.
- 11) Craanen ME, Dekker W, Blok P, et al: Intestinal Metaplasia and Helicobacter pylori: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. Gut 1992; 33: 16-20.
- 12) Hu PJ, Li YY, Mitchell HM, et al.: Oxyntic and antral gastritis in the people's Republic of China. Diagnosis and relationship to Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1992; 87: 741-745.

- 13) Correa P, Yardley JH: Grading and Classification of Chronic Gastritis. One American response to Sydney System. *Gastroenterology* 1992; 102: 355.
- 14) Fox J, Fontham E, Ruiz S, Lin Y, Zarihad D. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. *Cancer* 1990; 66: 2569-2574.
- 15) Rosai J, Stomach in: *Ackerman's Surgical Pathology*, St Louis: Mosby. 1996; 616-667.
- 16) 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.
- 17) Rugge M, Dimario F, Cassaro M, et al.: Pathology of the gastric antrum and body associated with *Helicobacter pylori* infection in non-ulcerous patients: In the bacterium a promoter of intestinal metaplasia (Abstract) *Histopathology* 1993; 22: 9-15.
- 18) David A. Owen. *The Stomach. Diagnostic Surgical Pathology*. III Ed Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999; 1314-18.
- 19) Dooley CP. Background and historical Consideration of *Helicobacter Pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 1993; 22: 1-5.
- 20) Marshall B, Warren JR: Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273
- 21) Anonymous: *Campylobacter pylori* becomes *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1989; 28: 1019.
- 22) Megraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, et al: Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1870-1873.
- 23) Webb PM, Knight T, Greaves S, et al: Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: Evidence for person to person transmission in early life. *Br Med J* 1994; 308: 750-753.
- 24) Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al: Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-1501.
- 25) Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Graham DY: *Helicobacter pylori* in Hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992; 103: 813.
- 26) Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, et al: *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. *Infect Immun* 1994; 62: 2367.
- 27) Klein PD, et al: Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991; 337: 1503-1506.

- 28) Hulten K, Han S, Enroth H, et al: *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996; 110:1031.
- 29) Q Song, B Haller, D Ulrich, A Wichelhaus, G Adler and G Bode. Quantitation of *Helicobacter pylori* in dental plaque samples by competitive polymerase chain reaction. *J Clin Pathol* 2000; 53: 218-222.
- 30) Shames B, Kraiden S, Fuksa M, et al: Evidence for the occurrence of the same strain of *Campylobacter pylori* in the stomach and dental plaque. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2849.
- 31) P Hildebrand, BM Meyer-Wyss, S Mossi, C Beglinger. Risk among gastroenterologists of acquiring *Helicobacter pylori* infection: case-control study. *BMJ* 2000; 321: 149.
- 32) Dominici P, Bellantini S: Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. *BMJ* 1999; 7209:537.
- 33) MJ Blaser. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *BMJ* 1998; 316: 1507-10.
- 34) DT Smoot *Microbiology and Epidemiology of H. pylori Infection*. *SCP Communications* 1997; 8 (B): 10-15.
- 35) Chen XG, Correa P, Offerhaus J, et al: Ultrastructure of the gastric mucosa harboring *Campylobacter*-like organisms. *Am J Clin Pathol* 1986; 86:575.
- 36) Blaser MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. *Scan. J Gastro.* 1994; 29 (Supp); 1-5.
- 37) Abi Berger. *BMJ* 2000; 320: (29) 268.
- 38) Mobley HL, Hu LT, Foxal P, et al: *Helicobacter pylori* urease: Properties and role in pathogenesis. *Scand J Gastroenterol* 1991; 187 (suppl): 39-46.
- 39) Eaton KA, Krakowka S: Effect of gastric pH on urease-dependent colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1994; 62: 3604-3607.
- 40) Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* Virulence and Genetic Geography. *Science* 1999; 284: 1328.
- 41) Borén T, Falk P, Roth KA, et al: Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993; 262: 1892-95.
- 42) Telford JL, Ghiara P, Dell'Orco M, et al: Gene structure of the *Helicobacter pylori* cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease. *J Exp Med* 1994; 179:1653-58.
- 43) Fox JG, Correa P, Taylor NS, et al: High prevalence and persistence of cytotoxin-positive *Helicobacter pylori* strains in a population of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1554-1560.

- 44) De Bernard M, B Arico, E Papini, R Rizzuto, G Grandi, R Rappuoli, C Montecucco. *Helicobacter pylori* toxin VacA induces vacuole formation by acting in the cell cytosol. *Mol Microbiol* 1997; 26: 665-674.
- 45) Manetti R, P Massari, M Marchetti, C Magagnoli, S Nuti, P Lupetti, P Ghiara, R Rappuoli, JL Telford. Detoxification of the *Helicobacter pylori* cytotoxin. *Infect Immun* 1997; 65: 4615-19.
- 46) Honig A, Witte F, Mirecka J, Binder C, Schauer. *Helicobacter pylori*-induced hyperproliferation: relevance for gastric cancer development in connection with mutagenic factors. *Anticancer Res* 2000; 20: 1641-8.
- 47) Ernst PB, Jin Y, Reyes VE, Crove SE. The role of the local immune response in the pathogenesis of peptic ulcer formation. *Scand J Gastro* 1994; 29: 22-28.
- 48) Weinstein WM. Gastritis and gastropathies. In Sleisenger MH, Fordtran JS. *Gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Saunders 1993; 545-571.
- 49) Rathbone BJ, Wyatt JI, Worsley BW, Trejdosiewicz LK, Headley RV, Losowsky MS. Immune response to *Campylobacter pyloridis*. *Lancet* 1985; 1: 1217.
- 50) Sharma SA, Tummuru MK, Blaser MJ, Kerr LD: Activation of IL-8 gene expression of *Helicobacter pylori* is regulated by transcription factor nuclear factor-kappa B in gastric epithelial cells. *J Immunol* 1998; 160: 2401-2407.
- 51) Engstrand L, Scheynius A, Pahlson C, Grimelius L, Schwan A, Gustavsson S. Association of *Campylobacter pylori* with induced expression of class II transplantation antigens on gastric epithelial cells. *Infect Immun* 1989; 57: 827-832.
- 52) Kreuning J, Lindeman J, Biemond I, Lamers CBHW: Relation between IgG and IgA antibody titres against *Helicobacter pylori* in serum and severity of gastritis in asymptomatic subjects. *J Clin Pathol* 1994; 47: 3.
- 53) Nakajima S, Krishan B, Ota H, et al: Mast cell involvement in gastritis with or without *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 1997; 113: 746-754.
- 54) Mauch F, Bode G, Ditschuneit H, Malfertheiner P: Demonstration of a phospholipid-rich zone in the human gastric epithelium damaged by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1993; 105: 1698.
- 55) Panella C, Ierardi E, Polimeno L, Balzano T, Ingrosso M, Amoruso A, Traversa A, Francavilla A. Proliferative activity of gastric epithelium in progressive stages of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1132-8.



- 56) Dubois A. Spiral Bacteria in the Human Stomach: The Gastric Helicobacters. *Emerging Infectious Diseases* 1995; (1)3:79-83.
- 57) Fred M. Sutton, MD, FACP. Diagnosis of H pylori Infection. *Infect Med* 1998; 15 (5): 331-336.
- 58) Kasper GF: Natural sources and microbiological characteristics of *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:15.
- 59) Patel P, Mendall MA, Khulusi S, Molineaux N, Levy J, Mazwell JD, Northfield TC. Salivary antibodies to *Helicobacter pylori*: screening dyspeptic patients before endoscopy. *Lancet* 1994; 344: 511-512.
- 60) Von Wulffen H. Methods of studying the immune response. In *Helicobacter pylori, Gastritis and Peptic Ulcer*. P. Malfertheiner, H. Ditschuneit (eds), Springer –Verlag, Berlin Heidelberg 1990; 137-140.
- 61) Newell DG, Bell GD, Weil J, Jones P, Grant P, Harrison G. The effect of treatment of circulating anti-helicobacter pylori antibodies –a two year follow-up study in *Helicobacter pylori, Gastritis and Peptic Ulcer*. P. Malfertheiner, H Ditschuneit (eds), Springer–Verlag, Berlin Heidelberg 1990; 172-175.
- 62) Morgner A et al: *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: Complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000; 118: 821.
- 63) Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-77.
- 64) Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Eradication of *Helicobacter pylori* cures duodenal ulcer disease. *Lancet* 1990; 1233-35.
- 65) Dixon MF: *Helicobacter Pylori and Peptic Ulceration*. Histopathological aspects. *J Gastroenterology-Hepatology* 1991; 6: 125-130.
- 66) Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroent* 1994; 89; 116-128.
- 67) Sandıkçı MU, Doran F, Köksal F ve ark. *Helicobacter pylori* prevalence in a routine upper gastrointestinal endoscopy population. *Brit J Clin Prac* 1993; 47; 187-189.
- 68) Kramling HJ, Enders G, Teichmann RK ve ark. Antijen induced gastrin release. An immunologic mechanism of antral gastric mucosa. *Adv Exp Med Biol* 1987; 216: 427-429.
- 69) Levi S, Beardshall K, Haddad G. *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers. The gastrin link. *Lancet* 1989; 1167-168.

- 70) Moss SF, Legon S, Bishop AE ve ark . Effect of helicobacter pylori on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease . Lancet 1992; 340: 930-932.
- 71) Montbriand RJ, Appleman HD, Cotner EK ve ark. Treatment of campylobacter pylori does not alter gastric acid secretion. Am J Gastro 1989; 84: 1513-1516.
- 72) Moss SF, Calam J. Acid secretion and sensitivity to gastrin in patients with duodenal ulcer. Effect of eradication of Helicobacter pylori. Gut 1993; 34: 888-894.
- 73) Amarapurkar DN, Parikh SS, Prabhu SR, et al: Is gastric metaplasia essential for duodenal ulcer? J Clin Gastroenterol 1993; 17:204-206.
- 74) Maria I. Esteves, Mark D. Schrenzel, Robert P. Marini, Nancy S. Taylor, Shilu Xu, Susan Hagen, Yan Feng, Zeli Shen, and James G. Fox Helicobacter pylori gastritis in Cats with long term natural infection as a model of human disease. Am J Pathol 2000; 156: 709-721.
- 75) Correa B, Foz J, Fontham E et al: Helicobacter pylori and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risk. Cancer 1990; 66: 2569-2574.
- 76) Göksel S, Filizel F, Çokerler Ö: Helicobacter pylori – mide karsinomu ilişkisi. Türk patoloji dergisi 1992; 8: 40-43.
- 77) Parsonnet J, Freidman GD, Vandersteen DP, et al: Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991; 325: 1127-1131.
- 78) Correa P: A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res 1988; 48: 1319-26.
- 79) Lynch DA and Axon AT: Helicobacter pylori, gastric cancer and gastric epithelial kinetics: a review. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7: 17-23.
- 80) Hsu PI; Lai KH; Chien EJ; Lin CK; Lo GH; Jou HS; Cheng JS; Chan HH; Hsu JH; Ger LP; Hsu PN; Tseng H .Impact of bacterial eradication on the cell proliferation and p53 protein accumulation in Helicobacter pylori-associated gastritis. Anticancer Res 2000; 20: 1221-8.
- 81) Correa P, Ruiz, B, Shi TT, et al: Helicobacter pylori and nucleolar organizer regions in gastric antral mucosa. Am J Clin Pathol 1994; 101:656.
- 82) Tsuji M, Kawano S, Tsuji S, et al: Ammonia, a possible promotor in Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis. Cancer Lett 1992; 65: 15-18.
- 83) Leaf CD, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Mechanisms of endogenous nitrosation. Cancer Surv 1989; 8: 323-34.

- 84) Brenes F; Ruiz B, Correa P, et al: Helicobacter pylori causes hyperproliferation of the gastric epithelium. Pre- and post- eradication indices of proliferating cell nuclear antigen (PCNA). *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1870-1875.
- 85) Sobala GM, Schorah CJ, Pignalelli B, et al. High gastric juice ascorbic acid concentrations in members of a gastric cancer family. *Carcinogenesis* 1993; 14: 291-2.
- 86) Romano M, Ricci V, Memoli A, et al: Helicobacter pylori up-regulates cyclooxygenase-2 mRNA expression and prostoglandin E' synthesis in MKN 28 gastric mucosal cells in vitro. *J Biol Chem* 1998; 273: 28560-63.
- 87) Sung JJ, Ling TK, et al: Helicobacter pylori and the null genotype of glutathione-S-transferase-mu in patients with gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1998; 82: 268-273.
- 88) Correa P. Ruiz B Campylobacter pylori and gastric cancer. In: Rathbone BJ, Hearley RV, eds *Campylobacter pylori and gastroduodenal disease*, Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1989: 139-45.
- 89) Crabtree JE, Wyatt JJ, Sobola GM, Miller G, et al. Systemic and mucosal humoral responses to Helicobacter pylori in gastric cancer. *Gut* 1993; 34:1339-1343.
- 90) Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of Helicobacter pylori infection and risk of gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer. A birth order and study. *Gastroenterology* 1994; 106, 4: 53.
- 91) Wee A, Kang JY, Teh M. Helicobacter pylori and gastric cancer: correlation with gastritis, intestinal metaplasia and tumour histology. *Gut* 1992; 33: 1029-32.
- 92) Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, et al: Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 25: 1132.
- 93) El-Guineid A, El-Sherif AM, Murray-Lyon IM, et al: Effect of chewing Qat on mucosal histology and prevalence of Helicobacter pylori in the oesophagus stomach and duodenum in Yemeni patients. *Histopathology* 1991; 19: 437.
- 94) Wotherspoon AC: Gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue and Helicobacter pylori. *Annu Rev Med* 1998; 49: 289-299.
- 95) Yumoto N, Fukawa M, Kurosu K, Mikata A: A particular characteristic of IgG complementarity-determining region 3 suggests autoreactive B-cell origin of primary gastric B-cell lymphomas. *Lab Invest* 1998; 78: 261-268.
- 96) Hussel T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue Helicobacter pylori. *Lancet* 1993; 342; 571-574.

- 97) Nakamura S, Aoyagi K, Furuse M, et al: B-cell monoclonality precedes the development of gastric MALT lymphoma in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Am J Pathol* 1998; 152: 1271-1279.
- 98) Flejou JF, Genta RM: Pathology associated with *Helicobacter pylori*: Short Course 9. XXII International Congress of the International Academy of Pathology and 13. World Congress of Academic and Environmental Pathology. October 18-23, 1998, Nice, France.
- 99) Prelich G, Tan C-K, Kostura M, et al. Functional identity of proliferating cell nuclear antigen and a DNA polymerase- $\beta$  auxiliary protein. *Nature* 1987; 326: 517-519.
- 100) Rokkas T; Ladas S; Liatsos C; Petridou E; Papatheodorou G; Theocharis S; Karameris A; Rapti. Relationship of *Helicobacter pylori* CagA status to gastric cell proliferation and apoptosis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 487-93.
- 101) Misra V, Bisht D, Misra SP, Dwivedi M, Bhatia R. Argyrophilic nucleolar organizer regions in *Helicobacter pylori*-associated gastric lesions. *APMIS*. 2000; 108: 448-52.
- 102) Scotiniotis IA; Rokkas T; Furth EE; Rigas B; Shiff SJ. Altered gastric epithelial cell kinetics in *Helicobacter pylori*-associated intestinal metaplasia: implications for gastric carcinogenesis. *Int J Cancer* 2000; 15; 85: 192-200.
- 103) Mannick E.E; Bravo LE; Zarama G; Realpe JL; Zhang XJ; Ruiz B; Fonham ET; Mera R; Miller MJ; Correa P. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res* 1996; 56: 3238-3243.
- 104) Konturek PC, Pierzchalski P, Konturek S, Meixner H, Faller G, Kirchner T and Hahn, Eg: *Helicobacter pylori* induces apoptosis in gastric mucosa through upregulation of bax expression in humans. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 375-383.
- 105) Rudi J; Kuck D; Von Herbay A; Krammer PH; Galle PR; Stremmel W. *H. pylori* induced gastric epithelial apoptosis is mediated by the CD95 (Fas) receptor and ligand system. *Gastroenterology* 1998; 114, A272.
- 106) Obst B, Wagner S, Sewing KF, Beil W; *Helicobacter pylori* causes DNA damage in gastric epithelial cells. *Carcinogenesis* 2000; 21; 1111-1115.
- 107) Hirasawa R, Tatsuta M, Iishi H, Yano H, Baba M, Uedo N, Sakai N. Increase in apoptosis and decrease in ornithine decarboxylase activity of the gastric mucosa in patients with atrophic gastritis and gastric ulcer after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 2398-402.

- 108) Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, Penman BW, Wishnok JS, Tannenbaum SR: DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89: 3030-34.
- 109) Jones NL, Shannon PT, Cutz E, Yeger H, Sherman PM. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Pathol* 1997; 151: 1695-703.
- 110) Wagner S, Beil W, Westermann J, Logan RPH, Bock CT, Trautwein C, Bleck JC, Manns MP: Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori*: Evidence for a major role of apoptosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1836-1844.
- 111) Fan XG, Kelleher D, Fan XJ, Xia HX, Keeling PW. *Helicobacter pylori* increases proliferation of gastric epithelial cells. *Gut* 1996; 38: 19-22.
- 112) Nakajima N; Kuwayama H; Ito Y; Iwasaki A; Arakawa Y: *Helicobacter pylori*, Neutrophils, Interleukins, and Gastric Epithelial Proliferation. *J Clin Pathol* 1997; 25: 198-202.
- 113) Smoot DT; Wynn Z; Elliott TB; Allen CR; Mekasha G; Naab T; Ashktorab. Effects of *Helicobacter pylori* on proliferation of gastric epithelial cells in vitro. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1508-11.
- 114) Nardone G, Staibano S, Rocco A, Mezza E, D'armiento FP, Insabato L, Coppola A, Salvatore G, Lucariello A, Figura N, De Rosa G, Budillon G. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on cell proliferation, DNA status, and oncogene expression in patients with chronic gastritis. *Gut* 1999; 44: 789-99.
- 115) Cahill RJ, Kilgallen C, Beattie S, Hamilton H, O'Morain C. Gastric epithelial cell kinetics in the progression from normal mucosa to gastric carcinoma. *Gut* 1996; 38: 177-81.
- 116) El-Zimaity HM, Graham DY, Genta RM, Lechago J. Sustained increase in gastric antral epithelial cell proliferation despite cure of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 930-5.
- 117) Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM, Jackson P, Moayyedi P, Dixon MF, Quirke P, Axon AT. Correlation between epithelial cell proliferation and histological grading in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1999; 52: 367-71.
- 118) Mowat AM. Antibodies to IFN-gamma prevent immunologically mediated intestinal damage in graft-versus host reaction (GVHR). *Immunology* 1989; 68: 18-23.

- 119) Sorbye H, Kvinnsland S, Svanes K. Effect of salt induced mucosal damage and healing on penetration of N-methyl-N-nitrosoguanidine to proliferative cells in the gastric mucosa of rats. *Carcinogenesis* 1994; 15: 673-9.
- 120) Scotiniotis IA, Rokkas T, Furth EE, Plotkin JW, Rigas B, Schiff SJ: Reduced apoptosis in *Helicobacter pylori* –associated gastric intestinal metaplasia: A factor in gastric carcinogenesis? *Gastroenterology* 1998; 114: 676.
- 121) Bechi P, Balzi M, Becciolini A, Maugeri A, Raggi CC, Amorosi A, Dei R. *Helicobacter pylori* and cell proliferation of the gastric mucosa: possible implications for gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 271-6.
- 122) Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U, Clarke MR, Sakai P, Ishioka S, Garrido AB, Gama-Rodrigues J, Safatle NF, Reynolds JC. Relationship between persistence of *Helicobacter pylori* and dysplasia, intestinal metaplasia, atrophy, inflammation, and cell proliferation following partial gastrectomy. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 243-52.
- 123) Cirillo M, Gennarelli N, Coppola G, Perrotta A, Fabbrocino P, Fusco A, et al. Subtype of intestinal metaplasia related with *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 1998; 59 (Suppl 3): 441 (Abstract).
- 124) Irkkan Ç, Aktepe F, Pak I: 'Helicobacter Pylori' infeksiyonunun Gastrik Mukozal Hücre Proliferasiyonuna Etkisi. *Patoloji Bülteni* 2000; 17: 76-79.
- 125) Chow KW, Bank S, Ahn J, Blumstein M, Kanz V. *Helicobacter pylori* infection does not increase gastric antrum mucosal cell proliferation. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 64-66.
- 126) Sipponen, Äärönen, Kääriäinen I, et al: Chronic antral gastritis, Lewis a-phenotype, and male sex as factors in predicting coexisting duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 581.
- 127) Genta RM, Graham DR: Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: A topographic study of *Helicobacter pylori*: A topographic study of H. pylori density and distribution. *Gastrointes Endosc* 1994; 40: 342-345.
- 128) Bukin YV, Zaridze DG, Draudin-Krylenko VA, et al. Effect of beta-carotene supplementation on activity of ornithine decarboxylase in stomach mucosa of patients with chronic atrophic gastritis. *Eur J Cancer Prevent* 1993; 2: 61-68.
- 129) Tsujii M, Kawano S, Tsujii S, Nagano K, Sasaki Y, Hayashi N, et al. Cell kinetics of mucosal atrophy in rat stomach induced by long-term administration of ammonia. *Gastroenterology* 1993; 104: 796-801.

- 130) Abdel-Wahab M, Attallah AM, Elshal MF, Abdel-Raouf M, Zalata KR, el-Ghawalby N, Ezzat F. Cellular proliferation and ploidy of the gastric mucosa: the role of *Helicobacter pylori*. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 880-5.
- 131) Peek RM, Moss SF, Tham KT, Perez-perez , Wang S, Millar GG, et al. *Helicobacter pylori* CagA (+) strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 863-68.
- 132) Van Der Hulst RWM, Van Der Ende A, Dekker FW, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation to CagA: A prospective 1-year follow-up study. *Gastroenterology* 1997; 113: 25-30.
- 133) Jones DM, Lessells AM, Eldridge J: *Campylobacter* like organisms on the gastric mucosa: culture, histological, and serological studies *J Clin Pathol* 1984; 37: 1002-6.
- 134) 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)
- 135) Genta MR, Hammer HW and Graham DY Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24: 577-583.
- 136) Akpolat N, Dilek H, Kösem M, Uğraş S: Midede Lenfoid folikül Oluşumunun Önemi, Sıklığı, Dağılımı, Gastrit ve *Helicobacter Pylori* ile İlişkisi. *Patoloji Bülteni* 2000; 17: 22-25.
- 137) Genta RM, Gurer IE, Graham DY, Krishnan B, Segura AM, Gutierrez O, Kım JG, Burchette JL: Adherence of *Helicobacter pylori* to areas of incomplete intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996; 111: 1206-1211.
- 138) Moss SF, Peek RM, Tham KT, Perez-Perez GI, Wang S, Miller GG, Atherton JC, Holt PR, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* cagA<sup>+</sup> strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 18; 89(12): 863-8.
- 139) Moss SF, Calam J, Agarwal B, et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 38: 498-501.
- 140) Anti M, Armuzzi A, Iacone E, Valenti A, Lippi ME, Covino M, et al. Epithelial-cell apoptosis and proliferation in *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 153-9.
- 141) Jang TJ, Kim JR. Proliferation and apoptosis in gastric antral epithelial cells of patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2000; 35 (4): 265-71.

142) Nakajima N, Kuwayama H, Tanaka N, Nakajima M, Eastwood GL. Campylobacter pylori-filtrate inhibits human epithelial growth factor –stimulated gastric epithelial cell proliferation in vitro (Abstract). Gastroenterology 1990; 98: A94.

