

Noneroziv antral gastritte inflamatuvar aktivite ve *Helicobacter pylori* yoğunluğunun araştırılması

Inflammatory activity and intensity of *Helicobacter pylori* colonisation in non-erosive antral gastritis

Dr. Gürkan Başaran¹, Dr. Şerife Başaran², Dr. Ali Mert³, Dr. Zeynep Algün², Dr. Hakan Şentürk³

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı - İnfeksiyon Kliniği, İç hastalıkları uzmanı¹, Haseki Hastanesi Patoloji Bölümü², İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı³, İstanbul

ÖZET: Noneroziv antral gastrit, mide antral mukozasında *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) adlı bakterinin yol açtığı kabul edilen kronik mononükleer inflamasyondur. Bazan mononükleer inflamasyon gastritin aktivitesi de denen nötrofil granülosit infiltrasyonunun eşlik ettiği görülmektedir. Mukozada *H. pylori* yoğunluğu ile gastritin aktivitesinin şiddeti arasında ilişki olup olmadığı bilinmemektedir. Bu konudaki verilerle hastalığın daha iyi tanınması ve daha başarılı tedavi mümkün olabilecektir. Çalışmamızda mide mukozasında *H. pylori* yoğunluğu ile gastrit aktivitesinin ilişkisini araştırdık. Noneroziv antral gastrit tanısı konulmuş 100 mide mukozası örneği incelendi; 69'unda kronik diffüz gastrit (KDG), 20'sinde kronik yüzeysel gastrit (KYG), 11'inde kronik atrofik gastrit (KAG) bulundu. Aktivite ve bakteri yoğunluğu dörder semikantitatif dereceye ayrıldı. Önce gastritte aktivite ile *H. pylori* yoğunluğunun kuvvetli pozitif korelasyon içinde oldukları belirlendi ($r = 0.64$, $p < 0.05$). Daha sonra gastritin KDG, KYG ve KAG evreleri aktivite bakımından birbirleri ile karşılaştırıldı. Evreler *H. pylori* yoğunluğu bakımından da karşılaştırıldı. Bulgularımıza göre gastritevreleri hem aktivite hem de bakteri yoğunluğu bakımından $KDG > KYG > KAG$ şeklinde sıralanmaktadır.

KYG'in KDG ve KAG'ten farkı istatistiksel anlamda önemli olacak boyutta değildi. Ancak hem aktivite hem de bakteri yoğunluğu KDG'te KAG'tekinden anlamlı derecede fazlaydı (aktivite için; $X^2 = 20.42$, $p < 0.05$, *H. pylori* yoğunluğu için $X^2 = 13.34$, $p < 0.05$). Buna göre KDG, KAG'ten kesinlikle ve KYG'ten olasılıkla farklı bir evredir. Sonuç olarak bu çalışma ile noneroziv antral gastritte bakteri yoğunluğu ile aktivite arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulunmuştur; nötrofil infiltrasyonunun bakteri kolonizasyonuna bağlı olduğunu düşündürmek uygundur. KDG'te infeksiyon - inflamasyon aktivitesi KAG'e göre daha şiddetlidir. Ayrıca KDG ile incelediğimiz gastrit evresinin KAG'ten önemli farklılık göstermesi ve olasılıkla KYG'den de farklı olması, dolayısıyla daha yaygın olarak kullanılması gündeme getirilmeye değer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler : Gastrit, *Helicobacter pylori*, kronik diffüz gastrit.

SUMMARY: Nonerosive antral gastritis is the chronic mononuclear inflammation of gastric antral mucosa believed to be caused by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Sometimes the mononuclear inflammation is observed to be accompanied by neutrophilic granulocytic infiltration designated "activity" of the gastritis. The relationship between the intensities of mucosal bacterial colonisation and gastritic activity should be known. Data on this subject could offer better insight into the disease and higher success rate with treatment. In this study we investigated the relationship between the intensity of bacterial colonisation in the gastric mucosa and the activity of gastritis. We handled 100 gastric mucosa specimens diagnosed to have nonerosive antral gastritis; chronic diffuse gastritis (CDG) was found in 69 of them chronic superficial gastritis (CSG) in 20 and chronic atrophic gastritis (CAG) in 11. Both activity and *H. pylori* colonisation are classified into four semiquantitative grades. Initially, activity and *H. pylori* colonisation are identified to be in strong positive correlation in gastritis ($r = 0.64$, $p < 0.05$). Then CDG, CSG and CAG stages of gastritis are compared with each other in terms of activity. Such comparison is made also for bacterial colonisation. Our data indicate that stages of gastritis are sequenced in a decreasing order of $CDG > CSG > CAG$ in terms of both activity and bacterial colonisation. CSG's differences from CDG and CAG were not statistically significant. However, both activity and bacterial colonisation were significantly greater in CDG than in CAG (for activity $X^2 = 20.42$, $p < 0.05$, for colonisation $X^2 = 13.34$, $p < 0.05$). Accordingly, CDG is a gastritic stage different absolutely from CAG and possibly from CSG. As a result, in this study, it is found that gastritic activity and bacterial colonisation are in strong positive correlation in nonerosive antral gastritis; it is appropriate to consider that the neutrophilic infiltration is secondary to bacterial colonisation. Infection - inflammation activity is more intense in CDG than in CAG. Besides we consider that the term CDG may be employed more frequently because it is different substantially from CAG and probably from CSG.

Key words : Gastritis, *Helicobacter pylori*, chronic diffuse gastritis.

GİRİŞ

Helicobacter pylori (*H. pylori*), Marshall ve Warren tarafından 1983 yılında izole edilmiş bir bakteridir (1). Günümüzde bakterinin kronik antral gastrit, peptik ülser ve mide kanseri ile etyolojik ilişkisi bulunduğu kabul edilmektedir (2). Kronik antral gastritte mukozanın üst kısımlarında başlayan mononükleer inflamasyon zamanla yerini tüm mukozanın atrofisine bırakmaktadır. Bu kronik inflamasyon zemininde bazan nötrofil ve eozinofil lökosit infiltrasyonu gözlenmekte ve bu tür değişiklik kronik gastritin aktifleşmesi olarak isimlendirilmektedir. Gastrik mukozada bakteri varlığı ile nötrofil lökosit artışı arasında ilişki bulunması arada sebep - sonuç ilişkisi bulunduğunu düşündürcektir. Böyle bir ilişkinin bilinmesi enfeksiyonun patogeneze ışık tutacak, tanı, prognoz belirlenmesi ve tedavide faydalı olabilecektir. Kronik gastrit zemininde *H. pylori* ile nötrofil lökosit infiltrasyonunun ilişkisini çeşitli çalışmacılar incelemiştir. Petross ve Price araştırmalarında *H. pylori* ile aktivite arasında ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (3,4). Başka çalışma grupları ise ilişki varlığından bahsetmişlerdir (5-8). Literatürde *H. pylori* - aktivite ilişkisi hakkında çelişkili bulguların bildiriliyor olması üzerine konuyu kendi materyalimizde araştırmayı uygun bulduk.

Çalışmamızda kronik antral gastritin aktivitesi ile *H. pylori* yoğunluğunun ilişkisi, bu parametrelerin diffüz, yüzeyel ve atrofik evrelerdeki durumu araştırılmıştır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmamızda kronik antral gastrit tanısı konmuş 100 adet tam kat mide mukoza biopsi materyalinin % 10'luk formalin fiksasyonu sonrası hazırlanan parafin bloklarından 5 µ kalınlığında kesitler hazırlandı. Hematoksilen eozin ve modifiye Giemsa boyaları ile boyanan preparatlar ışık mikroskopu altında incelendi. Bu örnekler yüzeyel, diffüz ve atrofik evrelerine ayrıldılar. Mononükleer hücre infiltrasyonunun mukozanın bütün derinliğinin 1/3 üst kısmına sınırlı ve glandların azalmamış olması KYG olarak tanımlandı. Mukozanın tüm derinliği boyunca infiltrate ve glandların azalmış bulunması KDG şeklinde isimlendirildi. Gland atrofisinin infiltrasyona göre ön planda bulunduğu örnekler KAG sınıfına sokuldular.

Biopsi örneklerindeki *H. pylori* yoğunluğu dört semikantitatif dereceye ayrıldı (9). Buna göre kesitlerde bakteri bulunmadığında yoğunluk sıfırdır. Gastrik pilillerde ve mukoza yüzeyinde birkaç alanda

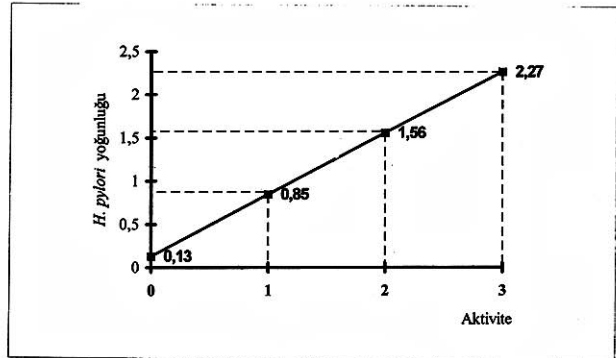
bakteri görüldüğünde yoğunluk 1, çok sayıda bakteri bulunduğunda 2, her alanda yoğun *H. pylori* varlığında 3'tür.

Gastritin aktivitesi de semikantitatif olarak nicelenildi (10). Lamina propria (I.p) ve epitelde çok nadir nötrofil granülosit bulunması halinde aktivite sıfır kabul edildi. Nötrofiller I.p.'da birkaç sahada rastlanan küçük odaklar halinde ise aktivite 1, I.p.'nın nötrofil kümeleri ile işgaline glandların az yoğunluktaki infiltrasyonunun eşlik edebildiği durum 2, infiltrasyon hem I.p. hem de glandlarda yaygın ve çok yoğun olduğunda 3 olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda kronik antral gastritin aktivitesi ile *H. pylori* yoğunluğu arasındaki ilişkinin araştırılmasında korelasyon - regresyon analizi kullanıldı. Yüzeyel, diffüz ve atrofik evrelerinin aktivite ve *H. pylori* yoğunluğu bakımından birbirleri ile karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı.

BULGULAR

Kronik antral gastrit tanısı almış 100 mide mukoza örneğinin 69'unda KDG, 20'sinde KYG ile 11'inde KAG özellikleri saptandı. Örneklerde evreler ayırdılmaksızın gastrit aktivitesi ile *H. pylori* yoğunluğu arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Aktivite ile bakteri yoğunluğunun kuvvetli pozitif korelasyon gösterdikleri anlaşıldı ($r = 0.64$, $p < 0.05$; grafik 1). Bu kuvvetli pozitif korelasyonun kronik antral gastritin her evresinde de geçerli olduğu tespit edildi. Korelasyon analizinde elde edilen r değerleri KDG'te 0.60, KYG'te 0.50, KAG'te 0.67 bulundu; tümünde $p < 0.05$ idi.



Grafik 1. Kronik antral gastritte *H. pylori* - aktivite ilişkisi

Kronik gastritin evreleri arasında hem aktivite hem de *H. pylori* yoğunluğu bakımından fark olup olmadığı da araştırıldı (Tablo 1 ve 2). Bulgulara göre gastrit aktivitesi, çoktan aza doğru KDG, KYG, KAG sırasını izlemektedir. Aktivite KDG'te KYG'ten ve KYG'te KAG'ten fazla görünmekle bir-

likte aradaki farklar istatistiksel önem taşıyacak boyutta değildi (sırasıyla; $X^2 = 5.19$, $p > 0.05$, $X^2 = 6.04$, $p > 0.05$). Ancak KDG'te KAG'e göre anlamlı derecede daha fazlaydı ($X^2 = 20.42$, $p < 0.05$). Aktivitede olduğu gibi H. pylori yoğunluğu da istatistiksel anlam taşımamakla birlikte KDG'te KYG'ten, KYG'te de KAG'ten daha fazla bulundu (sırasıyla; $X^2 = 5.41$, $p > 0.05$, $X^2 = 3.23$, $p > 0.05$). H. pylori yoğunluğu da aktivite gibi KDG'te KAG'ten belirgin derecede fazlaydı ($X^2 = 13.34$, $p < 0.05$).

Tablo 1. Gastrit evrelerinin aktivite bakımından karşılaştırılması

Aktivite*	0	1	2	3	toplam
Kronik diffüz gastrit**	4	13	23	29	69
Kronik yüzeysel gastrit**	4	3	8	5	20
Kronik atrofik gastrit**	5	1	2	2	11

* Aktivite 0'dan 3'e kadar dört semikantitatif dereceye ayrılmıştır.

** Karşılık gelen aktiviteyi gösteren olgu sayısı.

Tablo 2. Gastrit evrelerinin H. pylori yoğunluğu bakımından karşılaştırılması

H.pylori yoğunluğu*	0	1	2	3	toplam
Kronik diffüz gastrit**	11	17	22	19	69
Kronik yüzeysel gastrit**	8	3	5	4	20
Kronik atrofik gastrit**	7	2	2	0	11

* H. pylori yoğunluğu 0'dan 3'e kadar dört semikantitatif dereceye ayrılmıştır.

** Karşılık gelen H.pylori yoğunluğunu gösteren olgu sayısı.

TARTIŞMA

Kronik antral gastritin etyolojik bakımından H. pylori ile ilişkisi kabul edilmiştir. Yine kronik antral gastritli midelerde zaman zaman mononükleer hücre inflamasyonuna gastritin aktivitesi de denen nötrofil lökosit infiltrasyonu eşlik etmektedir. Kronik gastrit zemininde H. pylori ile nötrofil lökosit infiltrasyonunun ilişkisini çeşitli çalışmacılar incelemiştir. Petross ve Price araştırmalarında H. pylori ile aktivite arasında ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (3,4). Başka çalışma grupları ise arada ilişki gözlemlemişlerdir (5-8). Literatürde H. pylori - aktivite ilişkisi hakkında çelişkili bulguların bildirilmesi üzerine bu konuyu kendi materyalimizde araştırmayı uygun bulduk. Bakteri yoğunluğu ile aktivite arasında korelasyon varlığı arada sebep - sonuç ilişkisi bulunduğunun ip ucu olacaktır. Böyle bir korelasyonun tanınması insan organizması ile bakteri ilişkisinin aydınlanmasına yardımcı olacaktır. Bu

konudaki bilgi, tanı, prognoz tayini ve tedavide yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda kronik antral gastritte H. pylori yoğunluğu ile nötrofil lökosit infiltrasyonunun şiddeti (aktivite) arasında ilişki varlığını ve kronik gastritin evrelerinin bu iki özellik bakımından farkları olup olmadığını araştırdık.

Evreleri gözetilmeksizin tüm antral gastritleri ele aldığımızda mukozadaki bakteri yoğunluğu ile gastrit aktivitesinin paralel seyrederek kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi. Başka araştırmacılar tarafından bu konuda yapılan altı çalışmanın dördünde böyle bir korelasyonun bulunduğu bildirilmiştir (3-8). Biz, bu korelasyonun kronik gastritin her evresinde var olup olmadığını da denetlemek istedik. KYG, KDG ve KAG'in hepsinde aktivite ile bakteri yoğunluğunun kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Literatürü gözden geçirdiğimizde antral gastritin evrelerinde bakteri - aktivite ilişkisinin incelenmiş olmadığını gördük.

Kronik antral gastritin KYG, KDG ve KAG evreleri arasında aktivite ve bakteri yoğunluğu bakımından fark olup olmadığını da araştırdık. Gastrit evrelerinde aktivite ve bakteri yoğunluğu paralellik göstererek çoktan aza doğru KDG, KYG, KAG sırasını izlemekteydiler. Çoktan aza doğru olan bu sıralamada ortada bulunan KYG'in KDG ve KAG'ten farklı istatistiksel önem taşıyacak kadar fazla değildi. Ancak sıralamanın bir ucundaki KDG'te hem aktivite hem de bakteri yoğunluğu diğer uçtaki KAG'tekinden belirgin derecede daha fazlaydı. Literatür taramamızda antral gastritin evrelerini aktivite bakımından karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık. KDG'e yer vermeksizin KYG ve KAG'i H. pylori yoğunluğu açısından karşılaştıran iki çalışmada fark gözlenmediği bildirilmektedir (3,4).

Buraya kadar özetlenen verilerimiz, kronik antral gastritte H. pylori kolonizasyon yoğunluğu ile aktivitenin kuvvetli pozitif korelasyon göstermesi sebebiyle ikisi arasında sebep - sonuç ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu bulguya göre mukozada H. pylori kolonizasyonunun artışına cevap olarak nötrofil granülosit infiltrasyonu geliştiği ileri sürülebilir. Bakteri ile konak arasında geçen mücadele kronik gastritin erken döneminde (KDG) geç döneme (KAG) göre daha da canlıdır. Nötrofil ve bakteri yoğunluğu çoktan aza doğru KDG, KYG, KAG sırasını izlemektedir. Bu sıralama aynı zamanda mononükleer hücre infiltrasyonunun mukozada çoktan aza doğru takip ettiği sıradır. Buradan aktivite - bakteri - mononükleer infiltrasyon arasında üçlü pozitif korelasyon bulunduğu tahmin edilebi-

lir. Bu tahmin Marshall ve Warren'in bakteri - kronik inflamasyon ilişkisinin zayıf olduğunun bildirildiği çalışmayla uyumlu değilse de Andersen ve Jones tarafından yapılmış araştırmalarla desteklenmektedir (1,6,11). Her iki çalışmada da aktivite - bakteri-mononükleer infiltrasyon arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulunduğu bildirilmektedir.

Çalışmamızda ortaya konan bakteri ile aktivite arasındaki kuvvetli ilişkiden yola çıkılarak bu ilişkinin öneminin belirlenmesi başka araştırmaların konusu olmalıdır. Aktivitenin artış dönemlerinin semptomlarla ilgisinin, kronik gastritte atrofik evreye varış hızı üzerine etkisinin, peptik ülser veya adenokanser gelişimine katkısının, antibakteriyel tedavinin başarısı ile ilişkisinin araştırılması, konu hakkındaki "bilinmeyenler" sahasında atılacak sonraki adımlar olabilir.

Çalışmamızı planlarken irdelemeyi amaçladığımız ancak dikkatimizi çeken bir özellik KDG adıyla incelediğimiz histopatolojik kategorinin tahminimizin ötesinde önem taşıyor olmasıydı. Günlük uygulamalarımızda kronik antral gastritli mukoza örneklerinde mononükleer infiltrasyonun mukozanın tüm katlarını tutmuş ve glandların korunmuş olduğunu gözlüyorduk. Bu özellik inflamasyonun mukozanın sadece 1/3 üst kısmına sınırlı olduğunu ifade eden "yüzeyel gastrit" ve inflamasyonun azalmış, gland atrofisi meydana gelmiş olduğunu belirten "atrofik gastrit" terimleri ile yeterince tanımlanamıyordu. Bu sebeple Whitehead tarafından önerilmiş olan, gland atrofisi bulunmaksızın muko-

zanın tam kat mononükleer inflamasyon göstermesi anlamındaki "kronik diffüz gastrit" sınıflamasını araştırmamızda kullandık (12). Correa ve arkadaşlarının da bu sınıflamayı kullandıkları görülmektedir (13). Gerçekten de incelediğimiz 100 antral gastritli mukoza örneğinin 69'unun KDG tanımına uyan patolojik özellik göstermesi bu terimi kullanmamızın yerinde olduğunu bize düşündürmektedir. Aktivite ve *H. pylori* yoğunluğu bakımında KDG ile KAG arasında fark bulmamız da KDG'i kronik antral gastritin başlıbaşına bir evresi olarak ele alma gereğini vurgulamaktadır.

SONUÇ

Kronik antral gastritte aktivite - bakteri korelasyonu varlığı hakkında çeşitli araştırmacılar tarafından çelişkili bulgular sunulmuştur. Bu konuda bizim materyalimizin özelliklerinin belirlenmesine yönelik çalışmamızda kronik antral gastritte aktivite - bakteri korelasyonunun kuvvetli pozitifite gösterdiği bulunmuştur. Yani dokudaki bakteri artışı, nötrofil artışı ile sıkı bir birliktelik göstermektedir. Bu bulgu, aktivite - bakteri arasında sebep - sonuç ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. Verilerimizden mononükleer hücre infiltrasyonunun da bu korelasyona katıldığı çıkarımı yapılabilir. Ayrıca bazı yazarlar tarafından kullanılan "kronik diffüz gastrit" terimine günlük uygulamada daha yaygın olarak yer verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273.
2. Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 615.
3. Petross CW, Appleman MD, Cohen H. Prevalence of *Campylobacter pylori* and association with antral mucosal histology in subjects with and without upper gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 649.
4. Price AB, Levi J, Dolby JM, et al. *Campylobacter pylori*-dis in peptic ulcer disease: microbiology, pathology and scanning electron microscopy. *Gut* 1985; 26: 1183.
5. Blomberg B, Jarnerot G, Kjenllander J, et al. Prevalence of *Campylobacter pylori* in unselected Swedish population of patients referred for gastroscopy. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 358.
6. Anderson JP, Holck S, Povlsen CO, et al. *Campylobacter pyloridis* in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 219.
7. Wyatt JJ, Rathbone BJ, Heatley RV. Local immune response to gastric *Campylobacter* in non-ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol* 1986; 39: 863.
8. Berstad A, Alexander B, Weberg R, et al. Antacids reduce *Campylobacter pylori* colonization without healing the gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia and erosive prepyloric changes. *Gastroenterology* 1988; 95: 619.
9. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP. *Helicobacter pylori* infection and risk for gastric cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 112.
10. Borody T, Noonan S, Cole P. Long term *Campylobacter pylori* recurrence posteradication. *Gastroenterology* 1988; 94: A 43.
11. Jones DM, Leselles Am, Eldridge J. *Campylobacter*-like organisms on the gastric mucosa: culture, histological and serological studies. *J Clin Pathol* 1984; 37: 1002.
12. Whithead R. Chronic gastritis in gastrointestinal and esophageal pathology. *Churchill Livingstone* 1986; 402.
13. Correa P, Sardley JH. Grading and classification of chronic gastritis. One American response to the Sydney system. *Gastroenterology* 1992; 102: 355.