

## Kronik Gastrit Olgularında İntestinal Metaplazi Sıklığı ve İntestinal Metaplazi İle Helicobacter Pylori İlişkisi

Şaduman BALABAN ADIM\*, Gülaydan FİLİZ\*, Selim GÜREL\*\*, Ömer YERCI\*, Tümay ÖZGÜR\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

İntestinal metaplazinin (İM) Helicobacter pylori (Hp) enfeksiyonu ile sıkı bir birliktelik gösterdiği, Hp'nin İM patogenezinde kolaylaştırıcı rol oynadığı birçok kaynakta bildirilmiştir. Biz de yaptığımız prospektif çalışmada 8 aylık bir süre boyunca Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Patoloji Anabilim Dalında (ABD) biyopsi materyallerinde gastrit tanısı alan 122 olguda İM varlığının sıklığını, tiplerini ve Hp ile olan birlikteliğini araştırdık. İM'li olguların yaş ortalaması 50.78±9.76 olarak gözlemlendi. İM'li olguların yaş sınırları 30-65 olup, kadın / erkek oranı 2 / 5 idi. İM düşünülen biyopsi materyallerine siyalomüsin ve sülfomüsin ayırt etmek amacıyla PAS / Alcian Blue pH=2,5 ve High Iron Diamine / Alcian Blue pH=2,5 kombine boyaları uygulanarak Filipe klasifikasyonuna göre İM tiplendirildi. 122 olgudan 14'ünde (%11.5) İM saptandı. İM, 4 olguda (%28.6) tip I, 9 olguda (%64.3) tip II, 1 olguda (%7.1) ise tip III şeklindeydi. Tip I'de %50, tip II'de %66.7 oranında Hp pozitifliği saptanırken tip III İM'li 1 olgu Hp negatifti.

**Anahtar Kelimeler:** Helicobacter pylori. İntestinal metaplazi.

### Frequency of Intestinal Metaplasia and Its Relation with Helicobacter Pylori in Chronic Gastritis Cases

### ABSTRACT

Concordance of intestinal metaplasia (IM) with Helicobacter pylori (Hp) infection and the role of Helicobacter pylori in pathogenesis of intestinal metaplasia have been reported in many reviews. We researched for the frequency and types of IM and concordance of Hp in 122 cases diagnosed as chronic gastritis in Uludağ University Medical Faculty during the 8 months in this prospective study. The median age of IM cases was 50.78±9.76. The age limits of IM cases were 30-65 and female / male ratio was 2/5. PAS / Alcian Blue pH=2,5 and High Iron Diamine / Alcian Blue pH=2,5 combined stains were applied to biopsy materials that were pre-diagnosed as IM to distinguish siyalo and sulphomusine. IM cases were grouped according to Filipe Classification. IM was obtained in 14 (%11.5) of 122 cases. IM was type I in 4 (%28.6), type II in 9 (%64.3) cases and type III in 1 (%7.1) case. Hp was positive in %50 of type I and %66.7 of type II IM cases. One case diagnosed as type III was negative for Hp.

**Key Words:** Helicobacter pylori. Intestinal metaplasia.

Warren ve Marshall 1983 yılında yayınladıkları bir çalışmada, peptik ülser ve kronik aktif gastritisli olguların gastrik antral biyopsilerinde saptadıkları identifiye edilemeyen kıvrımlı basillerden bahsetmişlerdir<sup>1</sup>. Bu bakteri ilk olarak Campylobacter pylori olarak adlandırılmış, daha sonra bazı özellikleri ile campylobacter ailesinden ayrılarak Helicobacter pylori denilmiştir. Uzun zamandır varlığı bilinen an-

cak bu çalışmalarla yeniden gündeme gelen Hp'nin ülsersiz dispepsiden gastrik kanser ve primer gastrik lenfomaya kadar uzanan geniş bir hastalık grubundan sorumlu olduğu çalışmalarla rapor edilmiştir<sup>2-4</sup>.

Hp'ye bağlı kronik olarak uyarılan epitelde, kronik aktif gastrit ile başlayan bir sürecin, İM'li kronik atrofik gastrite ve son olarak da displazi ve gastrik karsinomaya kadar ilerlediğini savunan pek çok çalışma vardır<sup>5-7</sup>.

Hp ve İM'nin her ikisinin de en çok gastrik antrumda lokalize olması ve İM'nin Hp (+) hastalarda (-) olanlardan daha sık olarak görülmesi İM ile Hp arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda Hp'nin İM morfogenezinde kolaylaştırıcı rol oynadığı, İM'nin yaş ve safra reflusu ile arttığı ve İM oluşumunda genetik ve coğrafik faktörlerin de etkili olduğu belirtilmektedir<sup>8-10</sup>.

Geliş Tarihi: 16.01.2008

Kabul Tarihi: 26.02.2008

Dr. Şaduman BALABAN ADIM  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Patoloji Anabilim Dalı  
16059 Görükle / BURSA  
İş Tel. : 0 224 295 00 00 - 53681  
Faks : 0 224 442 80 38  
E-mail : sadumanbalaban@hotmail.com

## Gereç ve Yöntem

UÜTF Gastroenteroloji ABD'na gelen 145 olgu, şikayet ve fizik muayene bulgularına göre değerlendirildikten sonra çalışmaya alındı. Hastalara Xylocain sprej ile lokal farengeal anestezi sağlandıktan sonra FG- 100ct Fujinon gastroskop ile özofagogastroskopi uygulandı. Mide antrum ve korpusun farklı alanlarından alınan 2 adet biyopsi materyali % 10'luk formalinde fikse edilip, rutin takip işlemlerinden geçirildikten sonra hazırlanan parafin bloklardan 4-6 µm'lik kesitler yapıldı. Yapılan kesitler HE ile boyanıp histomorfoloji ve Hp varlığı açısından değerlendirildi.

İM saptanan olgular aşağıdaki özelliklere dikkat edilerek gradelendirildi.

- Birkaç tubulun ya da total alanın 1/3'ünden azının tutulduğu olgular: (+) Hafif dereceli İM
- 1/3 – 2/3 arası tutulumun olduğu olgular: (++) Orta dereceli İM
- 2/3'ünden fazla tutulumun olduğu olgular: (+++) Şiddetli derecede İM

Bu olgulara PAS ile nötral mütünü, Alcian Blue ile siyalomütünü ve High Iron Diamine ile sülfomütünü göstermek amacıyla PAS / Alcian Blue pH=2,5 ve High Iron Daimine / Alcian Blue pH=2,5 kombine boyaları uygulandı ve Filipe klasifikasyonuna göre tiplendirme yapıldı<sup>11</sup>:

- Tip I İM'de; siyalomütünü ya da bazen sülfomütünü sekrete eden goblet hücreleri, paneth hücreleri, mukus sekrete etmeyen absorbtif hücreler vardır.
- Tip II İM'de; tip I'den farklı olarak paneth hücreleri ve absorbtif hücreler yoktur. Sülfomütünü sekrete etmeyen kolumnar hücreler vardır.
- Tip III İM de tip II ile benzer olup, buradaki kolumnar hücreler sülfomütünü sekrete ederler.

Çalışmada istatistiksel olarak 50 yaş altı ve üstü yaş grupları arasındaki İM prevalansını karşılaştırmak için iki örneklem Kolmogorov Smirnov testinden, İM tipleri ile Hp birlikteliğini karşılaştırmak için de Fisher'in Kesin Ki Kare testinden yararlanıldı.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 145 olgudan 122'sinde kronik gastrit saptanırken, bunların da sadece 14'ünde (%11.5) İM saptandı.

Bu 14 olgunun yaşları 30 ile 65 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 50.78±9.76 idi. Kronik gastritli olgularda İM'nin yaşlara göre dağılımına bakıldığında, 50 yaş altındaki 59 olgunun 6'sında (%10.2) ve 50 yaş

üstündeki 63 olgunun 8'inde (%12.7) İM saptandı. İM'nin 50 yaş ve üzerinde anlamlı olarak daha fazla görüldüğü ortaya çıktı (p<0,05).

Olguların 4'ü (%28.6) kadın, 10'u (%71.4) erkekti. On dört olgudan 8'inde (%57.1) Hp pozitif, 6'sında (%42.9) Hp negatif olarak bulundu.

Olguların yaş, endoskopik bulgu, histolojik tanı ve Hp varlığı veya yokluğu Tablo I'de verilmiştir.

**Tablo I.** İM'li olguların yaş, endoskopik ve histolojik tanıları ile Hp birlikteliği

No	Yaş	Cins	Endoskopik tanı	Histolojik tanı	HP	İM şiddeti
1	65	K	EG,DU	İMKG	+	++
2	56	E	EG	İMKG	-	++
3	47	E	EG	İMKG	-	+
4	40	K	EG	İMKAG	+	++
5	30	K	EG	İMKG	+	+
6	55	E	EG	İMKG	-	+
7	65	E	EG	İMKG	+	+
8	63	E	EG,ED	İMKG	-	+++
9	50	E	EG,ED	İMKAG	+	++
10	50	E	EG,DU	İMKAG	+	+++
11	51	E	DU	İMKG	+	+++
12	49	K	Normal	İMKAG	-	+
13	47	E	EG	İMKG	-	++
14	43	E	EG,ED	İMKG	+	+

EG: Eritematöz gastrit

ED: Eritematöz duodenit

DU: Duodenal ulkus

İMKG: İntestinal metaplazili kronik gastrit

İMKAG: İntestinal metaplazili kronik aktif gastrit

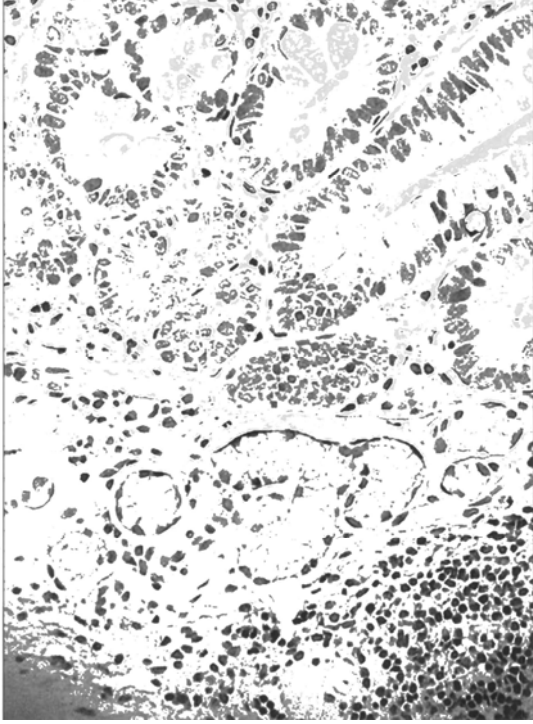
İM saptanan 14 olgunun tümünde (%100) siyalomütünü ve nötral mütünü pozitif olduğu halde, sadece 2 olguda (%14.3) sülfomütünü karakterinde boyanma saptandı. Bunlardan tip II 9 olguda (%64.3), tip I 4 olguda (%28.5) ve tip III sadece bir olguda (%7.2) görüldü (Şekil 1-3).

Hp birliktelikleri açısından incelendiğinde tip I'de %50, tip II'de %66.7 oranında Hp pozitifliği saptanırken, tip III İM'li 1 olgu Hp negatifti (Şekil 4, Tablo II). Tip III İM'li olgu sayısı 1 olduğu için tip II İM'li olgularla bir arada değerlendirilip, bu grup tip I İM'li olgularla Hp varlığı açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında bir fark bulunamadı (p=1.00).

**Tablo II.** İM tipleri ile Hp arasındaki ilişki

İM	HP (+)	HP (-)	Toplam
Tip I	2	2	4
Tip II	6	3	9
Tip III	0	1	1
Toplam	8	6	14

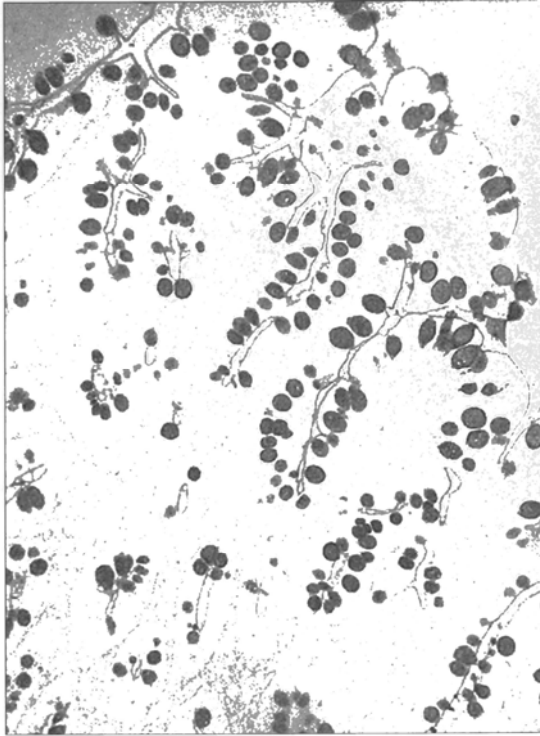
## Kronik Gastritte İntestinal Metaplazi Sıklığı ve Helicobacter Pylori



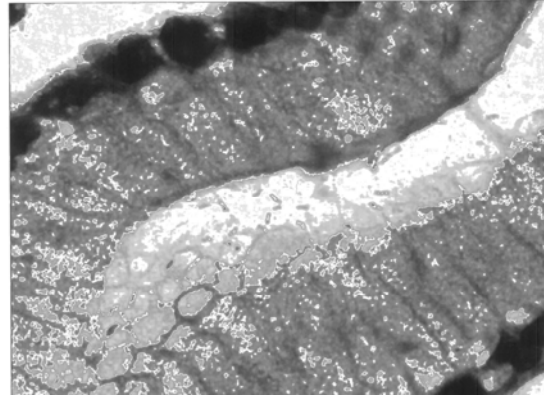
Şekil 1:  
Tip I intestinal metaplazi olgusunda goblet hücreleri  
ile paneth hücreleri birlikteliği  
(Alcian blue ph:2.5 x 40)



Şekil 3:  
Tip III intestinal metaplazili olguda kolumnar hücre-  
lerde sülfomüsin pozitifliği  
(Hematoksilen Eozin x 400)



Şekil 2:  
Şiddetli Tip II intestinal metaplazi  
(Hematoksilen Eozin x 200)



Şekil 4:  
Gastrik gudde müsini içinde Helikobakter pylori var-  
lığı (Hematoksilen Eozin x 1000)

### Tartışma

İM'nin, Hp enfeksiyonu ile sıkı bir ilişki içinde olduğu ve Hp'nin İM morfogenezinde kolaylaştırıcı rol oynadığı, kronik Hp enfeksiyonu ile birlikte olduğu takdirde prekanseröz bir lezyon olduğu belirtilmektedir<sup>12-14</sup>. Hp pozitif gastritli hastalarda, intestinal metaplazi yüksek prevalans göstermektedir. İM prevalansı, farklı ülkelerde ya da aynı ülkedeki farklı etnik gruplarda farklılıklar göstermektedir. Genellikle bu prevalans farklılıkları bu toplumdaki gastrik kanser insidansı ile paralellik göstermektedir<sup>13</sup>.

Fontham ve ark. Hp negatif bireylere oranla Hp pozitif hastalarda İM sıklığının 4.7 kez arttığını saptamışlardır<sup>15</sup>.

Craanen ve ark., 50 yaş altı grupta İM sıklığını %10 ve 50 yaş ve üzeri grupta %32 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada İM'nin yaşla arttığı bildirilmiştir<sup>16</sup>. Ülkemizde Akpolat'ın yaptığı bir tez çalışmasında da benzer şekilde 50 yaş altında %14, 50 yaş ve üzerinde %44 oranında İM varlığı saptanmıştır. Bu çalışmada en düşük oran (%11) 20 –29 yaş grubunda, en yüksek oran ise (%83) 70 –79 yaş grubunda saptanırken, İM'nin yaşla birlikte arttığı izlenmiştir<sup>15</sup>. Bizim çalışmamızda 50 yaş altı olguların %10.2'sinde, 50 yaş ve üzeri olguların %12.7'sinde İM varlığı tespit edilmiş olup, 50 yaş ve üzerinde anlamlı olarak daha fazla görüldüğü ortaya çıkmıştır (p<0,05).

Craanen ve ark. tüm olguların %25'inde<sup>16</sup>, Akpolat ise tüm olguların %24'ünde İM varlığı saptamışlardır<sup>15</sup>. Bizim çalışmamızda ise tüm olguların %9.6'sında İM saptandı. Diğer çalışmalara oranla bizdeki İM prevalansının düşük bulunmasının nedenleri şöyle açıklanabilir:

- Gerçekten olgularımızda İM sıklığı düşük olabilir. İM prevalansının farklı ülkelerde veya aynı ülkenin farklı etnik grupları arasında farklılıklar olabileğine daha önce değinilmişti.
- Yeterince ve/veya uygun biyopsi örnekleme yapılamamış olabilir. Bilindiği gibi İM özellikle inkomplet olduğu durumlarda midede yama tarzında dağılım göstermektedir.
- Daha küçük bir ihtimalle, İM biyopside çok az bir alanı tutmuşsa gözden kaçmış olabilir.

Çalışmamızda İM'li olguların % 57,1'inde Hp pozitif bulunurken % 42,9'unda Hp negatif bulundu. Craanen ve ark.'nın yaptığı çalışmada Hp pozitifliği % 73 olarak bulunmuş olup, Hp varlığının İM gelişiminde önemli bir faktör olduğu ispatlanmıştır<sup>16</sup>. Bizdeki değerler Craanen ve ark.'nın bulduğu değerler kadar anlamlı olmamakla birlikte İM'de Hp pozitif ve negatif olgular arasında hafif de olsa anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır (p<0,05). Bu da kaynaklarla uyumludur.

Craanen ve ark., İM saptanan olguların, %99'unda tip I, % 79'unda tip II ve %16'sında tip III İM gözlemişlerdir<sup>12</sup>. Shah ve ark. ise, İM'li olguların %32'sinde tip I, %50'sinde tip II ve %18'inde tip III İM bulmuşlardır<sup>17</sup>. Bu iki çalışmada elde edilen değerlerin bu kadar farklı olması, İM kriterlerinin farklılığından kaynaklanmaktadır. İlk çalışmada İM izlenen olgularda şiddet açısından birden fazla İM tipi de hesaplama dahil edilirken, ikinci çalışmada sadece en şiddetli İM tipi hesaplamada göz önünde bulundurulmuştur.

Bu çalışmada, İM'li biyopsi materyalinin % 28,6'sında tip I, % 64,3'ünde tip II ve % 7,1'inde tip III İM saptanmıştır. Bu oranlar biraz farklı olmakla birlikte, Shah ve ark.'nın bulguları ile paralellik göstermektedir.

Hp varlığı ve yokluğu ile İM tipleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmektedir. Hp pozitifliği tip I

İM' de %99, Tip II'de %76.5 ve tip III'de %11.2 olarak bildirilirken, tip III' deki Hp pozitifliğinin düştüğü mukozal yapının ileri derecede bozulmasına bağlanmaktadır<sup>12</sup>.

Bu çalışmada, tip I'de %50 ve tip II'de %66,7 oranında Hp pozitifliği saptandı. Elde edilen oranların literatüre göre oldukça farklı olması, İM'li olgu sayısının azlığına bağlandı.

## Kaynaklar

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Letter to editor. Lancet 1983; 1: 1273-5.
2. Fennerty MB: Helicobacter Pylori. Arch Intern Med 1994; 154: 721-7.
3. Owen DA. Stomach, In: Ed. Sternberg S. Diagnostic Surgical Pathology 2<sup>nd</sup> edition, New York: Raven Press,1996: Vol. 2, 1283-91.
4. Lee Y, Jeon YC, Koo TY, et al. Histologic changes of gastric atrophy and intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication. Korean J Gastroenterol 2007; 50(5): 299-305.
5. Correa P, Fox J, Fontham E, Ruiz B, et al. Helicobacter Pylori and gastric carcinoma. Cancer 1990; 66: 2569-74.
6. Hansson LE, Engstrand L, Nyren O, Doyle J, et al. Helicobacter pylori infection: Independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. Gastroenterology 1993; 105: 1098-103.
7. Rokkas T, Pistiolas T, Sechopoulos P, Robotis I, Marganitis G. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and metaanalysis. Helicobacter 2007 Nov; 21 Suppl 2: 32-8.
8. Wyatt JI. Histopathology of gastroduodenal inflammation: The impact of helicobacter pylori. Histopathology 1995; 26: 1-15.
9. Rugge M, Di Mario F, Cassaro M, Baffa R, Farinati F, Rubio J.Jr, Ninfo V. Pathology of the gastric antrum and body associated with Helicobacter pylori infection in non-ulcerous patients: is the bacterium a promoter of intestinal metaplasia? Histopathology 1993; 22: 9-15.
10. Nai GA, Parizi ACG, Barbosa RL. Association between Helicobacter pylori concentration and the combining frequency of histopathological findings in gastric biopsies and specimens. Arq. Gastroenterol 2007; 44(3): 240-8.
11. Jass JR, Filipe MI. The musin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. Histochem J 1981; 13 (6): 931-9.
12. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Ferwerda J, Tytgat GN. Subtypes of intestinal metaplasia and Helicobacter pylori. Gut 1992; 33: 597-600.
13. Fraser AG, Peng S, Jass JR. Intestinal metaplasia subtypes and Helicobacter pylori infection: A comparison of ethnic groups in New Zealand. J of Gastroenterol and Hepatol 1998; 13: 560-5.
14. Voutilainen M, Farkkila M, Juhola M. and et al. Complete and incomplete intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction: prevalences and associations with endoscopic erosive oesophagitis and gastritis. Gut 1999; 45: 644-8
15. Akpolat N. Helicobacter pylorinin midede oluşturduğu morfolojik değişiklikler. Uzmanlık tezi. Van: Van Üniversitesi; 1998.
16. Craanen, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GNJ. Intestinal metaplasia and Helicobacter pylori: an endoscopic biopsitic study of the gastric antrum. Gut 1992; 33: 16-20.
17. Shah KA, Deacon AJ, Dunscombe P, Price AB. Intestinal metaplasia subtyping: evaluation of Gomori's aldehyde fuchsin for routine diagnostic use. Histopathology 1997; 31: 277-83.