

Antral Biopsi Örneklerinde Helikobakter Piloni

Dr. A. ÖZDEN, Dr. Ş. DURLU, Dr. C. EKİNCİ,
Dr. M.TUNÇ, Dr. E. SELVİ, Dr. N. SİPAHİ

Özet: Yaş ortalamaları 41(16-71) olan 22 erkek, 27 kadın total 49 hastada 2 endoskopik antral biopsi örneğinde histopatolojik-sitolojik yöntemle Helikobakter Piloninin varlığı araştırıldı. Olguların 14'ünde normal panendoskopi, 15'inde Peptik Ülser, 14'ünde gastritis, 4'ünde Pernisiyöz Anemi, 2'sinde de iyileşmiş Duodenal Ülser tesbit edilen bu şahıslarda ayrıca Serumda Helikobakter Piloniye karşı IgG cinsi Antikor varlığı Eliza testi ile araştırıldı.

Pernisiyöz Anemili 4 hastanın birinde her üç metod ile de Helikobakter Piloni negatif bulundu. Diğer 48 hastanın tamamında Helikobakter Piloni yöntemlerinden biri veya birden çoğu ile pozitif bulundu. 7 hastada histoloji ve sitoloji(+) olmasına rağmen Eliza testi(-) idi.

Çalışmamızda Helikobakter Piloninin gösterilmesinde sitoloji ve histolojinin yeterli olduğu fakat Eliza testinin her vakada yeterli güvenilirlikte olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter pilori, Mide Antrumu biopsisi

1906'da Mide Ca'lı bir hastanın midesinden Spiroket izole edilmesinden sonra bu konuda yapılan çalışmalarla mide mukozasında Gastrospirillum Hominis, C.M.V, Herpes Simplex, Candida Albicans ve Helikobakter Piloni gibi mikroorganizmaların bulunabileceği, bunların mide hastalıklarıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. 1982 yılında Marshall ve Warren tarafından Helikobakter Piloninin mide mukozasından izole edilmesinden sonra bu konuyla ilgili yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Heli-

Summary: IDENTIFICATION OF HELICOBACTER PYLORI IN GASTRIC BIOPSY SMEARS

A total of 49 patients (22 male, 27 female, mean age 41(range 16-71) was investigated for the presence of Helicobacter pylori in three antral biopsy specimens. Endoscopic findings was normal in 14 subjects, peptic ulcer (12 duodenal ulcer, 2 duodenal and gastric ulcer, 1 gastric ulcer), gastritis in 14 subjects, Pernicious Anaemia in 4 subjects, healed duodenal ulcer in two subjects. To detect the presence of Helicobacter pylori by ELIZA(for detection of serum Ig G antibody to HB pylori), Cytology (May-Grunwald-Giemsa stained imprint smears) and histology (Haematoxylin and Eosin stained). Results are shown in Table.

HB Pylori was negative in one of 4 subjects with Pernicious Anaemia by three methods. HB Pylori was found positive in all other subjects (48 out of 49 subjects 98%). In seven of the subjects, HB Pylori was positive in histology and cytology but negative in ELIZA test.

Our finding indicate that ELIZA is not sufficient to detect the presence of HB Pylori in every case, on the other hand cytology and histology were found to be adequate to show the presence of HB Pylori.

Key words: Helicobacter pylori, Gastric biopsy

kobakter Piloni gastrik mukus plakları içinde yaşamaya adapte olmuş mikroorganizmaların spesifik bir bölümünü oluşturur. Bu mikroorganizmaların;

- 1- Spiral morfoloji,
- 2- Üreaz yapımı,
- 3- Mikroaerofilizm ve
- 4- Motilite gibi özellikleri vardır. Helikobakter Piloni Toksin de yapabilir.

ENDOSKOPIK TANI	HISTOLOJİ	SİTOLO-	ELİZA
Normal (n= 14)	14(% 100)	14(%100)	9(%64)
Peptik Ülser (n= 15)	14(%93)	14(%93)	13(%87)
Gastritis (n= 14)	14(%100)	13(%93)	14(%100)
Perizisiyöz Anemi(n= 4)	4(%0)	1(% 25)	3(%75)
İyileşmiş Duodenal Ülser(n= 2)	2(%100)	2(%100)	2(%100)
TOTAL. (n= 49)	44(%90)	44(% 90)	41(%84)

Bu mikroorganizmanın gastrik epitel üzerindeki Gliko-protein reseptörlere affinitesi vardır. Buna bağlı olarak mide dışındaki gastrik epitel de enfekte edebilir. Bu çalışmada uygun koşullarda alınan 2 adet Antral biopsinin histolojik, sitolojik incelenmesi ve serolojik olarak serumda Helikobaktere karşı gelişen IgG tabiatındaki antikorların tesbiti esasına dayanılarak midede Helikobakter Piloni varlığı araştırılmış ve bu yöntemlerin güvenilirliği birbiriyle karşılaştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na Eylül 1990-Haziran 1991 tarihleri arasında müracaat eden 49 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar akşamdan aç bırakılmış, hastaların yakınmaları, öyküsü, kullandığı ilaçlar, alışkanlıkları kaydedilmiştir. Hastaların 27'si kadın, 22'si Erkek olup, yaş sınırları 16 ile 71 arasında ve yaş ortalamaları 41'dir. Endoskopide değişik olgularda biopsi alınırken sterilize edilmiş Endoskop ve Ferseps kullanıldı. Her hastanın endoskopik bulguları kaydedilerek prepilorik antrumdan 2 adet biopsi örneği alındı. Biopsilerden biri nötral tamponlanmış formalde tesbit edilerek rutin işlem gördü. Kesitler 2 mikron kalınlığında yapıldı ve Hemotoksilen-Eosin ile boyandı. Diğer antral biopsi örneğinden hazırlanan sitoloji preparatı May-Grunwald-Giemsa ile boyandı. 49 olgudan 98 endoskopik biopsi alınarak yapılan bu çalışmadaki endoskopik tanıları; 14 hastada normal panendoskopi, 15 hastada peptik ülser (12 Duodenal Ülser, 2 Duodenal ve Gastrik Ülser, 1 Gastrik Ülser), 14 hastada Gastritis, 4 hastada Pernisiyöz Anemi ve 2 hastada iyi-

leşmiş Duodenal Ülser şeklinde idi.

SONUÇLAR

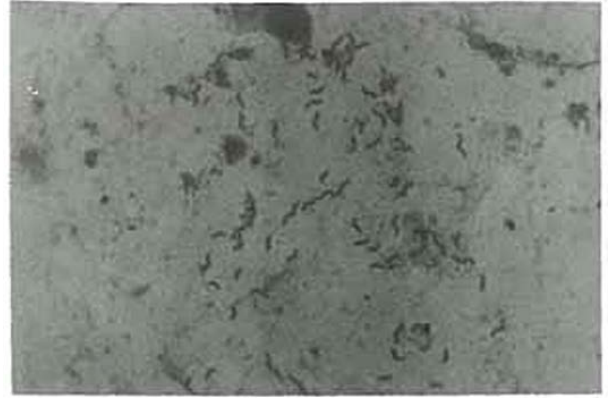
Endoskopik olarak normal bulgular olan 14 hastanın 10 tanesinde biopsi örneğinin incelenmesi sonucu Kronik Atrofik Gastritis, 4 tanesinde kronik süperfisial gastritis tesbit edildi. Normal endoskopi tesbit edilen bu hastaların tamamında histolojik ve sitolojik incelemede Helikobakter Piloni tesbit edildi (%100). Bu hastaların sadece 9 tanesinde (%64) Eliza testi ile serumlarında Helikobakter Piloniye karşı IgG sınıfında Antikor tesbit edilebildi. Endoskopik olarak Gastritis tanısı konan 14 olgunun 9'unda (%64) Kronik Atrofik Gastritis, 5'inde (%36) Kronik Süperfisial Gastritis tesbit edildi. Bu hastaların biopsi örneklerinde histolojik olarak 14'ünde (%100), sitolojik olarak 13 hastada (%93) ve Eliza testiyle 14'ünde (%100) Helikobakter Piloni ve Helikobakter Piloniye karşı Antikor tesbit edilmiştir.

Endoskopik olarak peptik ülser tanısı konan 15 hastanın 7 tanesinde Duodenal Ülser, 2 tanesinde Duodenal ülserle birlikte Gastrik Ülser, 5 tanesinde Duodenal ülserle beraber Antral Gastritis, 1 hastada sadece gastrik ülser tesbit edildi. Bu hastaların mide biopsilerinin değerlendirilmesinde 11 hastada Kronik Antral Gastritis(%73), 4 hastada Kronik Süperfisial Gastritis (%27) varlığı gösterildi. Bu gruptaki 15 hastanın 14'ünde (%93) sitoloji ve histoloji ve Helikobakter Piloni pozitif bulundu. Eliza yöntemiyle 15 hastanın 13'ünde (%90) serumda Helikobakter Piloniye karşı IgG tabiatında Antikor mevcuttu.

Pernisiyöz Anemili 4 hastanın tamamında (%100) Antral biopsi örneğinde Kronik Atrofik Gastrit vardı. Bu hastaların biopsi örneklerinin histolojik incelemesinde hiçbirinde Helikobakter Piloni izlenmemiştir(%0). Yalnız bir hastanın sitolojik incelemesinde Helikobakter Piloniye rastlanmıştır(%25). Eliza yöntemi ile



Resim 1: Histopatoloji 1000 Büyütmede Helikobakter Piloni



Resim 2: Sitoloji 1000 Büyütmede Helikobakter Piloni

bu hastaların 3 tanesinde (%75) serumda Helikobakter Piloniye karşı Antikor tesbit edilmiştir. Endoskopik olarak iyileşmiş Duodenal Ülser izlenen 2 olgunun Antral biopsilerinde Kronik Atrofik Gastritis bulunmuştur. Bu 2 hastada histolojik, sitolojik yöntemlerle Helikobakter Piloni varlığı gösterilmiş (%100), Eliza testinde de her 2 olguda serumda Helikobakter Piloniye karşı IgG tabiatında Antikor tesbit edilmiştir(%100). Resim-I ve II'de, Histopatoloji ve sitoloji preparatlarında Helikobakter Piloni gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Yakın bir geçmişte insan gastrik antral mukozasında kronik inflamasyonun başlıca sebebi olarak Helikobakter Piloninin tanınmasından sonra bu konuda yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Tip-B Gastritiste etiyolojik neden olarak gösterilen Helikobakter Piloninin Duodenum Ülseri, Gastrik Ülser, Non-Ülser Dispepsi ve Gastrik Kanseri de beraberliği bilinmektedir (1) Gastrik mukus plakları içinde yaşamaya adapte olmuş bu mikroorganizma gastrik epitel üzerindeki Glikoprotein reseptörlere bağlanır. Spiral morfoloji gösteren Helikobakter Piloni viskoz çevrede hareketini kolaylaştıran polar Flagellalara sahiptir. Asidik çevreye adaptasyonunu sağlayan üreaz yapımıyla aynı zamanda mukusu parçalayıp gastrik mukozal bariyerin bu defansif mekanizma-

smı bozar. Mikroaerofilik özelliktedir. Nutrisyonel gereksinimiyle ilgili olabilecek şekilde epitel hücreleri üzerinde yada bu hücrelere bağlı olarak kümeler halinde bulunur(2)

Helikobakter Piloninin Varlığı;

1- Midenin endoskopik multibl biopsilerinin histolojik ve sitolojik (imprint smear) incelemeleri, (gram boyasıyla boyandığında, Histopatolojinin duyarlılığı %92, özgüllüğü %100 olarak bildirilmektedir)

2- Bu biopsilerin uygun ortamda kültürü,

3- C13 veya C14 Üreaz solunum testleri,

4- Clo-test(Üreaz testi, spesifitesi %100, sensitivitesi %81-100'dür) ve

5- Helikobakter Piloniye karşı serumda bulunan IgG tabiatındaki antikorların gösterilmesiyle ortaya konulabilmektedir. Biz çalışmamızda endoskopik antral biopsi örnekleri olarak bunlardan hazırlanan imprint smears ile bu örneklerin histolojik ve sitolojik tetkiklerini yaptık. Ayrıca hastaların serumlarında Helikobakter Piloniye karşı gelişen IgG cinsi antikorları Eliza yöntemiyle araştırdık. Eliza testi özgüllüğü %97, duyarlılığı %95 olarak bildirilmektedir.

Çalışma grubumuzdaki 49 hasta üst gastrointestinal sistem yakınmaları (epi-gastrik ağrı, yanma, ekşime, şişkinlik hissi, geyirti, bulan-

tı, kusma) nedeniyle başvuran hastalardı. Bindiği gibi gastroskopik görünüm ile Histolojik tanı arasında her zaman bir beraberlik yoktur.

Endoskopik görünüm tamamen normal olduğu halde mukozada çeşitli histopatolojik lezyonlara rastlanabilmektedir. Bu nedenle multibiopsi mide biopsileri ve bu esnada hazırlanan sitoloji preparatlarıyla histolojik ve sitopatolojik lezyonlar ortaya konabilmekte, aynı zamanda Helikobakter Piloni varlığı araştırılabilir. Böylece hem tanısal, hem de etiyolojik olarak çift yönlü yaklaşım kurulabilmektedir. Çalışma grubumuzdaki 49 hastanın 48'inde Helikobakter Piloni varlığı ortaya konmuştur. Bu bulgu hastalardaki histopatolojik lezyonlarla uyumludur. Literatürde de özellikle Tip-B Gastritis'te etiyolojik ajan olarak gösterilen Helikobakter Piloninin peptik ülser (Duodenal Ülser, Gastrik Ülser), non-ülser, dispepsi, gastrik kanserle güçlü bir beraberliği olduğu bildirilmektedir(1). Özellikle Helikobakter Piloni ve Duodenal ülser arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir(3). Duodenal Ülserlerin %90'ına yakın kısmında Helikobakter Piloni enfeksiyonu ve Antral Gastritis bulunmaktadır. Duodenitislerin bir çoğunda bulbustaki metaplazik gastrik dokunun Helikobakter Piloni ile enfekte olduğu görülmüştür(4). Gastrik Ülserde Helikobakter Piloni bulunma oranı daha düşüktür(5,6). Bizim olgularımızda da Peptik Ülser ile Helikobakter Piloni beraberliği literatürde bildirilen değerlere uygun bir şekilde yüksek oranda bulunmuştur(%93).

Kronik Antral Gastritisin etiyolojisinde sorumlu ajan olarak gösterilen Helikobakter Piloni pangastritisde neden olabilmektedir. Helikobakter Piloni asit ortamda inhibe olmaktadır. Fakat Üre'nin bulunduğu ortamda pH 2.6 değerlerinde canlılığını devam ettirebilmektedir. Mikroorganizmanın Üreaz aktivitesi 4,5 in altındaki pH değerlerinde inhibe olur(7,8). Mide pH'sı yüksek olduğu

zaman antruma kolonize olarak epitel hücre yüzeylerine yerleşen Helikobakter Piloni üzerindeki mukus plaklarıyla mide asitinin olumsuz etkilerinden korunmaktadır. Mukus Plakları içinde yerleştikten sonra burada inflamasyona yol açarak gastritis gelişmesine neden olmaktadır. Bizim hastalarımızda endoskopik olarak gastritis tanısı olan 14 olgunun tamamında (%100) Helikobakter Piloni pozitifliği vardır. Bu bulgu literatürle uyumludur.

Pernisiyöz Anemili 4 olgunun 3 tanesinde Eliza yöntemiyle serumda Helikobakter Piloniye karşı IgG cinsi antikor tesbit edilmesine rağmen sadece 1 olguda sitolojik tetkik ile Helikobakter Piloni görülmüştür. Olguların hiç birinde histolojik incelemede Helikobakter Piloni görülmemiştir.

Literatürde Pernisiyöz Anemililerde Antral gastritise rastlanma sıklığının %36 olmasına karşılık Helikobakter Piloninin antral kolonizasyonu çok düşüktür (%6). Pernisiyöz Anemide otoimmün mekanizma ile gelişen kronik atrofik gastritiste yaygın bir şekilde oluşan intestinal metaplazi Helikobakter Piloninin kolonizasyonu için uygun gastrik mukozal alanların yerini alarak bu mikroorganizmanın kolonizasyonuna engel olabilmektedir (9, 10, 11). Yine Pernisiyöz Anemide anasidite nedeniyle mide de yerleşebilen diğer bakteriler Helikobakter Piloninin kolonizasyonuna kompetitif mekanizmayla engel olabilirler(11). Pernisiyöz Anemili 4 olgumuzdan hiç birinde histolojik incelemeyle Helikobakter Piloniye rastlanmamış, sadece 1 tanesinde sitolojik incelemede Helikobakter Piloni görülmüştür (%25). Bu bulgular literatürle uyumlu olmakla birlikte çalışmamızda Eliza yöntemiyle Pernisiyöz Anemili 4 olgunun 3 tanesinde serumda Helikobakter Piloniye karşı antikor tesbit edildi. Bu sonuç Pernisiyöz Anemide kronik atrofik gastritis gelişmeden evvel antrumda Helikobakter Piloni kolonizasyonunun oluşması ve kronik antral gastritise neden olarak kronik

atrofik gastrit geliştikten sonraki dönemde yaygın intestinal metaplazinin ortaya çıkmasından sonra mikroorganizmanın kolonizasyonu için uygun çevre faktörlerinin ortadan kalkması sonucu histolojik ve sitolojik incelemelerde Helikobakter Piloni pozitifliğinin düşük oranda görülmesi şeklinde açıklanabilir isede daha geniş olgu gruplarında çalışmaya ihtiyaç vardır.

Endoskopik olarak iyileşmiş Duodenum Ülseri tesbit edilen 2 olgunun ikisinde de Helikobakter Piloni pozitif bulunmuş (%100), histolojik olarak her iki olguda da Kronik Atrofik gastritis tesbit edilmiştir. Bu bulguda literatürle uyumludur. Helikobakter Piloniye karşı gelişen hüneral immünite varlığı bilinmektedir. Ig-A-G-M cinsi Ig'ler olup, bunlar kompleman aracılığıyla Polimorfo Nükleer-Lökositler-Monositler ve Lenfositlerin hüner immun yanıtlarına aracılık etmektedir. Ig-A gastrik mukozada bakterilerin epitelial hünerlere bağlanmasına engelliyerek protektif Ig olarakta rol oynar (13,14). Bu Ig'lerin varlığı biopsi örneklerinde gösterilebildiği gibi özellikle Helikobakter Piloniye karşı gelişen IgG

ve M hasta serumlarında Eliza yöntemiyle de gösterilebilir.

Çalışmamızda Eliza yöntemiyle Helikobakter Piloniye karşı gelişmiş IgG cinsi antikorları da araştırdık. 49 olgunun 48'inde histolojik ve sitolojik yöntemlerle Helikobakter Piloni pozitifliği gösterilmesine karşılık Eliza yöntemiyle ancak 41 hastada Anti-Helikobakter Piloni Ig-G antikorı varlığı bulundu. Endoskopik olarak gastritis tanısı alan tüm olgularda serolojik testin müsbet olduğu görüldü. Bu çalışmada Helikobakter pilori varlığının ortaya konulmasında multipl endoskopik biopsilerin histolojik ve sitolojik incelemelerinin hasta serumunda Anti-H-Piloni Ig-G antikor varlığının saptanması yöntemine göre daha güvenilir olduğu, histopatolojik ve etiyolojik değerlendirme olanağı vermesi ile de çok yönlü yararlar sağladığı sonucuna varıldı.

Helikobakter Piloninin B tipi gastritis ile etiyolojik ilişkisi ortaya konduğu halde Peptik Ülser, Pernisiyöz Anemi, Mide Kanseri ile ilişkisi yoğun çalışmalara konu olmakta devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Frederic A. Wyle. Helicobacter Pylori: Current Perspectives. J Clin Gastroenterol 1991. 13(Suppl. 1): S114-S124.
2. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Campylobacter Pylori. WC den Ouden BV, Amsterdam, 1989 s. 7-124.
3. Tytgat GNJ, Axon ATR, Dixon MF, Graham DY, Lee A and Marshall BJ. Helicobacter Pylori: Causal agent in peptic Ulcer disease? Working Party Reports. 1990:36-45.
4. Wyatt J.I., Rathbone B.J., Dixon M.F., Heatley R.V. Campylobacter Pyloridis and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. J Clin Pathol 1987. 40: 841-8.
5. Goodwin CS. Duodenal Ulcer, Campylobacter Pylori and the "Leaking Roof" Concept. Lancet 1988. 2: 1467-1469.
6. Johnston BJ, Reed PJ, Ali MH. Prevalence of Campylobacter Pylori in Duodenal and Gastric Mucosa-Relationship to inflammation. Scand J Gastroenterol 1988. 23(Suppl 142):69-75.
7. Borriello SP, Reed PJ, Dolby JM, Barclay FE, Webster ADB. Microbial and Met Metabolic Profile of Achlorhydric Stomach: Comparison of Pernicious Anaemia and Hypogammaglobulinemia. J Clin Pathol 1985.38:546-53.
8. Tompkins DS, West AP. Campylobacter Pylori, Acid, and bile. J Clin Pathol 1987.40: 1387.
9. Flejou JF, Bahame P, Smith AC, Stockbrugger RW, Rode J, and Price AB. Pernicious Anaemia and Campylobacter Liko Organism: is the Gastric Antrium Resistant to Colonisation. Gut 1989. 30:60-64.
10. Johnston BJ, Reed PJ, Ali MH. Campylobacter liko Organisms in duodenal and antral endoscopic biopsies:relationship to inflammation. Gut 1986. 27: 1132-7.
11. Steer HW. The Gastro-duodenal epithelium in peptic ulceration. J Pathol 1985. 146: 355-62.
12. James D. Dick. Helicobacter (Campylobacter) Pylori: A New Twist to an old Disease. Annu Rev Microbiol 1990.44: 249-69.
13. Rathbone BJ, Wyatt JI, Worsley BW, Shires SE. Systemic and local antibody responses to gastric campylobacter pyloridis in non-ulcer dyspepsia. Gut 1986. 27: 642-647.
14. Magnusson KE, Stornstrom J. Mucosal Barrier Mechanism Interplay between Secretory IgA (sIgA), IgG and mucins on the Surface Properties and Association of Salmonellae with Intestine Granulocytes. Immunology 1982.45: 239-48.