

# Helicobacter pylori'nin İntestinal Metaplazi, Gastrik Atrofi ve Bcl-2 ile İlişkisi

## THE RELATION OF HELICOBACTER PYLORI WITH INTESTINAL METAPLASIA, GASTRIC ATROPHY AND Bcl-2

Dr. Derya TOPAL,<sup>a</sup> Dr. Vedat GÖRAL,<sup>a</sup> Dr. Fahri YILMAZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Gastroenteroloji BD, <sup>b</sup>Patoloji AD, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, DİYARBAKIR

### Özet

**Amaç:** Gastrik kanserdeki olaylar dizisinin; kronik gastrit, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve karsinoma şeklinde olduğu kabul edilmektedir. Helicobacter pylori (Hp)'nin bu kronik olaylar zincirinin başında yer aldığı bilinmektedir. Bu nedenle; Hp'nin kronik inflamasyon, atrofi, aktivite derecesi, intestinal metaplazi ve bcl-2 ile ilişkisini araştırdık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı 52 olup; 35'i kadın (%67.3), 17'si erkek (%32.7) hastadan oluşmaktadır. Kadınların yaş ortalaması 44.5; erkeklerin yaş ortalaması ise 41.5 olarak tespit edildi. Tüm olgularda %53.8 oranında Hp saptandı ve tüm olgularda kronik inflamasyon bulundu. Olgularımızda displazi ve gastrik Ca saptanmadı. Hp saptanan hastalarda atrofi oranı %82.1; İM oranı %25; nötrofil aktivite oranı %89.3 bulundu. Hp (-) hastalarda atrofi oranı %37.5, İM oranı %8.3, nötrofil aktivite oranı %8.3 bulundu. Hp yoğunluğu ile kronik inflamasyon derecesi, atrofi derecesi ve aktivite derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere (+) korelasyon görüldü.

**Bulgular:** Hp saptanan hastaların %7.1'inde bcl-2 (+) bulunurken, Hp (-) hastaların %4.1'inde bcl-2 (+) bulundu. Ancak, Hp (+) kronik atrofik gastritli 23 hastanın 2 (%8.7)'sinde bcl-2 (+) iken, Hp (-) kronik atrofik gastritli 9 hastanın 1'inde (%11.1) bcl-2 (+) bulundu. Yani Hp (-) kronik atrofik gastritte, Hp (+) kronik atrofik gastrite göre daha fazla bcl-2 (+)'liği görüldü. Hp (+) saptanan bcl-2 (+) 2 olguda da atrofi ve İM birlikteliği görüldü. Atrofide bcl-2 (+)'liği %9.3 iken; İM'de ise %22.2 bulundu. Sonuç olarak İM'de atrofiye göre oransal olarak daha fazla bcl-2 (+)'liği görüldü. Bu verilere göre, oransal olarak bcl-2 (+)'liği Hp (+)'lerde daha fazla bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yine, bcl-2 (+)'liği ile atrofi arasında istatistiksel verilere göre anlamlı bir fark bulunmadı. Bu durum olgu sayısının fazla olmamasına bağlandı. İM ile bcl-2 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, aralarında (+) korelasyon saptanmıştır.

**Sonuç:** Bu verilerden; Hp enfeksiyonunun kronik gastritle sonuçlandığını, atrofi, İM gelişiminde önemli bir rolü olduğunu ve Hp enfeksiyonunun nötrofil aktivasyonu ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu saptadık. Hp yoğunluğu arttıkça kronik gastrit derecesi, aktivite derecesi ve atrofi derecesi arttığını gördük. Apoptozisi arttırdığı bilinen Hp'nin, direkt olarak değil de, indirekt olarak atrofi oluşumuna yol açarak antiapoptotik bir gen olan bcl-2 ekspresyonunu da arttırdığını tespit ettik. İM'de atrofiye göre daha fazla bcl-2 (+)'liği gördük. İstatistiksel oranların anlam kazanması ve gastrik kansere doğru ilerledikçe bcl-2 ekspresyonunun arttığını desteklemek için, displazik ve gastrik Ca'lı hastaları da kapsayacak şekilde, geniş olgu serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Helicobacter pylori, intestinal metaplazi, gastrik atrofi, bcl-2

**Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2004, 15:65-73**

**Geliş Tarihi/Received:** 28.10.2003 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.03.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Vedat GÖRAL  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,  
DİYARBAKIR  
vgoral@dicle.edu.tr

Copyright © by 2004 Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2004, 15

### Abstract

**Objective:** It's assumed that, the occurrence series in gastric cancer is as following; chronic gastritis, atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, and carcinoma. It's known that Helicobacter pylori (Hp) is around the chain of these chronic phenomena. Therefore, we studied the relation of Hp with chronic inflammation, atrophy, activity level, intestinal metaplasia and bcl-2.

**Material and Methods:** The number of the patients included in this study was 52; 35 (67.3%) of them were female and 17 (32.7%) of them were male. The average ages of women and men were determined as 44.5 and 41.5, respectively. Hp was determined in 53.8% of all cases and chronic inflammation was found in all cases. No dysplasia or gastric cancer was found in our cases. Among the patients that Hp was found in, the rate of atrophy was 82.1%, the rate of IM was 25%, and the rate of neutrophile activity was 89.3%. These rates were found as 37.5%, 8.3% and 8.3%, respectively, among the Hp negative patients. A statistically remarkable positive correlation was found between the Hp intensity and the degrees of chronic inflammation, atrophy and activity.

**Results:** Bcl-2 was found positive in 7.1% of the patients with Hp, and in 4.1% of the Hp negative patients. However, bcl-2 was positive in 2 (8.7%) of 23 Hp positive patients with chronic atrophic gastritis and it was also positive in 1 (11.1%) of 9 Hp negative patients with chronic atrophic gastritis. In other words, bcl-2 was found more in Hp negative chronic atrophic gastritis than Hp positive chronic atrophic gastritis. Also, atrophy and IM were together in 2 bcl-2 positive patients that Hp was positive. bcl-2 was positive in 9.3% of the patients with atrophy and in 22.2% of the patients with IM. Therefore, bcl-2 was found positive more in IM than atrophy, proportionally. According to these data, although bcl-2 was found positive more in Hp positive ones proportionally it was not statistically remarkable. Nevertheless, no remarkable difference was found between bcl-2 positiveness and atrophy according to the statistical data. The data between IM and bcl-2 were found statistically remarkable and a positive correlation was found between them.

**Conclusion:** We concluded these data as following; Hp infections results in chronic gastritis, it has a role in developments of atrophy and IM, and Hp infection has a remarkable relation with neutrophile activation. The more Hp intensity gets high the more the degrees of chronic gastritis, activity and atrophy increase. We also found that Hp, which is known to increase apoptosis, increases the expression of the bcl-2 that is an anti-apoptotic gene not directly but by causing atrophy development. We observed more bcl-2 positiveness in IM than atrophy. The studies with extensive series of cases including the patients with dysplasia and gastric cancer are needed to gain sense to statistical rates and to support the suggestion that bcl-2 expression increases with the progression of gastric cancer.

**Key Words:** Helicobacter pylori, intestinal metaplasia, gastric atrophy, bcl-2

Helicobacter pylori (Hp) enfeksiyonu, dünyadaki en yaygın bakteriyel enfeksiyondur.<sup>1</sup> Hp, akut ve kronik gastrit dışında, duodenal ve gastrik ülser, gastrik kanser, MALT-lenfoma, GÖRH etiyojiji-

sinde rol oynayan önemli bir bakteridir. Hp ile enfekte olanların yaklaşık %20'sinde klinik olarak hastalık varken, %80'i asemptomatiktir. Bu bakteri ile enfekte olanların yakınması olsun veya olmasın hepsinde histopatolojik olarak gastrit vardır.

Hp enfeksiyonu organizma için son derece önemli bir hastalıktır. Enfeksiyon her zaman kronik gastrite neden olmakla birlikte, daha sonra oluşan klinik manifestasyonlar değişkenlik gösterir. Hp enfeksiyonu bulunan kişilerde gastrik kanser riskinin, Hp enfeksiyonu olmayan insanlara göre daha fazla olması ve yine Hp enfeksiyonu bulunan kişilerde, yıllar sonra gastrik kanser görülme riskinin artması, Hp ile gastrik kanser arasındaki ilişkinin araştırılmasına neden olmuştur. Hp ile enfekte olan insanların neden sadece bir kısmında gastrik kanser geliştiği konusunda yapılan çalışmalarda ise, ilave faktörlerin (genetik, beslenme vs.) etken olabileceği düşünülmüştür. Gastrik kanserdeki olaylar dizisinin; kronik gastrit, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve karsinoma şeklinde olduğu kabul edilmektedir. Hp'nin bu kronik olaylar zincirinin başında yer aldığı bilinmektedir. Bu nedenle; bu çalışmamızda, Hp'nin kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve bcl-2 ile ilişkisini araştırmayı düşündük.

### Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, Gastroenteroloji ve Patoloji Anabilim Dalları arasında yapılan prospektif bir çalışma olup, 2002 yılı Ocak-Temmuz ayları arasında gastroenteroloji kliniğine başvuran, dispeptik yakınmaları olan ancak daha önce Hp için eradikasyon tedavisi almamış, endoskopilerinde antral predominant gastrit saptanan 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastadan steril şartlarda en az 3'ü antrumdan olmak üzere toplam 6-8 adet biyopsi alındı. Alınan biyopsi örnekleri %10'luk formalinde tespit edilerek Patoloji Anabilim Dalı'nda incelemeye alındı.

Dokular rutin takip işlemlerinden geçirildikten sonra parafine gömüldü. Parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında alınan kesitler, deparafinizasyon işleminden sonra rutin hematoksilin ve eozin boyası ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Gerekli görülenlere Hp varlığı ve yoğunluğunu ortaya çıkarabilmek için, giemsa boyası uygulandı. Histopatolojik değerlendirme güncelleştirilmiş Sydney Sistemi'ne göre yapıldı.

İmmünohistokimyasal çalışma için Avidin-Biotin-Peroksidaz yöntemi kullanıldı. Bu amaçla, her parafin bloktan elde edilen bir adet 4 mikron kalınlığındaki kesitler polilizinli lamlara alındı. Lamlar bir gece, +4°C'de kurutulduktan sonra, ksilolde deparafinize ve %95'lik etil alkolde rehidrate edildi. Rehidrate edilmiş kesitler "phosphate buffered saline (PBS)" konulmuş plastik kap içine yerleştirilerek, 121°C'de bir kez olmak üzere 50 dakika etüv içine konuldu. Endojen peroksiti bloke etmek için %3'lük hidrojen peroksit kullanıldı. Antijeni açığa çıkarmak için mikrodalga fırında 20 dakika bekletildi. Blok solüsyonu ile yapılan işlemten sonra kesitlere bcl-2 antikoru (Dako, mouse anti-bcl-2, Carpinteria, CA) damlatılarak dokular nemli ortamda 1 saat bekletildi. Kesitler PBS ile yıkandıktan sonra biotinli anti-mouse sekonder antikoru ile 20 dakika ve streptavidin konjugate ile 20 dakika inkübe edildi. Kromojen olarak "3 amino-9-ethyl carbazole (AEC)" substratı kullanıldı. Mayer hematoksilini ile zıt boyama uygulandı, dehidrate edildi, berraklaştırıldı ve gliserin jelle kapatıldı. Pozitif kontroller için, bcl-2 ile pozitif boyandığı bilinen tonsilla palatina örnekleri kullanıldı. Negatif kontroller için primer antikoru yerine PBS kullanılarak diğer basamaklar aynen uygulanarak sağlandı.

Tüm olgular Sydney sınıflamasına göre değerlendirildi ve Hp'nin kronik inflamasyon, atrofi, intestinal metaplazi, aktivite ve bcl-2 ilişkisi araştırıldı. İstatistiksel veriler SPSS 7.5 bilgisayar programında yapıldı. Verilerin analizi Chi-Square (kare) testi kullanılarak hesaplandı.  $p < 0.05$  anlamlı değer olarak kabul edildi. Veriler arasındaki ilişkinin saptanmasında Spearman korelasyon testi kullanıldı.

### Bulgular

Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı 52 olup; 35'i kadın (%67.3), 17'si erkek (%32.7) hastadan oluşmaktadır. Kadınların yaş ortalaması 44.5; erkeklerin yaş ortalaması ise 41.5 olarak tespit edildi.

**Hp-inflamasyon ilişkisi:** 52 hastanın 28 (%53.8)'inde Hp saptanırken, 24 (%46.2)'ünde Hp (-) bulundu.

Hp (+) 16 hastanın 14 (%87.5)'ünde hafif derecede, 2 (%12.5)'sinde orta derecede kronik inflamasyon saptanmıştır. Hp (++) 8 hastanın 4 (%50)'ünde hafif derecede, 3 (%37.5)'ünde orta derecede, 1 (%12.5)'inde belirgin derecede kronik inflamasyon saptanmıştır. Hp (+++) 4 hastanın; 3 (%75)'ünde orta derecede, 1 (%25)'inde belirgin derecede kronik inflamasyon saptanmıştır. Hp (-) 24 hastanın 22 (%91.7)'sinde hafif derecede, 2 (%8.3)'sinde orta derecede kronik inflamasyon saptanmıştır (Tablo 1, Grafik 1).

Hp yoğunluğu ile kronik inflamasyon derecesi arasında ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analiz anlamlı kabul edilip (p: 0.001), Hp yoğunluğu ile kronik inflamasyon derecesi arasında (+) korelasyon (r: 0.59) saptanmıştır.

**Hp-gastrik atrofi ilişkisi:** Hp (-) 24 hastanın 15 (%62.5)'inde atrofi görülmezken, 9 (%37.5)'unda hafif dereceli atrofi görüldü. Hp (-) hastalarda orta ve belirgin derecede atrofi görülmedi.

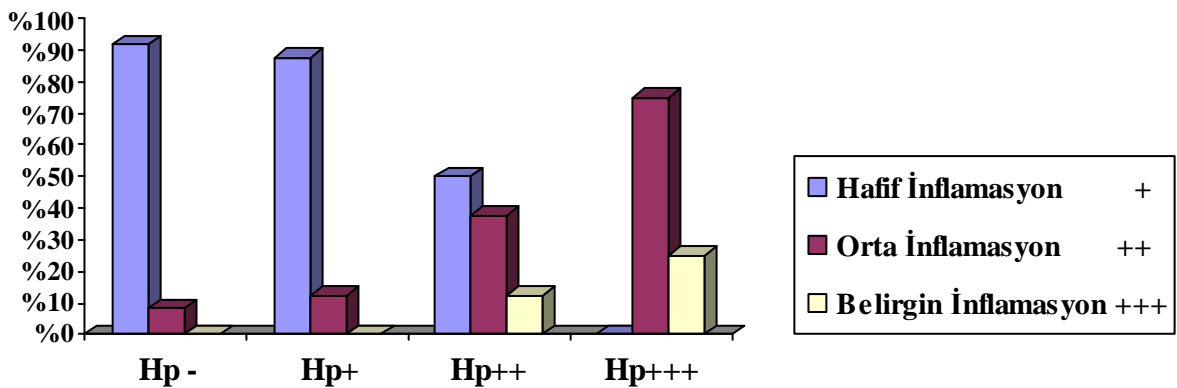
Hp pozitif saptanan 28 hastanın 23 (%82.1)'ünde atrofi saptanırken, 5 hastada (%17.9) atrofi saptanmadı. Hp (+) olan 16 hastanın 4 (%25)'ünde atrofi görülmezken; 8 (%50)'inde hafif derecede, 4 (%25)'ünde orta derecede atrofi tespit edilmiştir. Hp (++) olan 8 hastanın 1 (%12.5)'inde atrofi görülmezken; 3 (%37.5)'ünde hafif derecede, 3 (%37.5)'ünde orta derecede, 1 (%12.5)'inde belirgin derecede atrofi tespit edilmiştir. Hp (+++) olan 4 hastanın 3 (%75)'ünde orta derecede, 1 (%25)'inde ise belirgin derecede atrofi tespit edilmiştir (Tablo 2, Grafik 2 ve 3).

Hp yoğunluğu ile atrofi derecesi arasında ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analiz anlamlı kabul edilip (p: 0.0001), Hp yoğunluğu ile atrofi derecesi arasında (+) korelasyon (r: 0.67) saptanmıştır.

**Hp-intestinal metaplazi ilişkisi:** İM, tüm olguların 9 (%17.3)'unda görülüp; Hp saptanan toplam 28 hastanın 7 (%25)'sinde görülürken, Hp (-) 24 hastanın ise 2 (%8.3)'sinde görülmüştür (Tablo 4). Olguların 9'u da kronik atrofik gastritte (%28.1) görülmüş olup, kronik non atrofik gastritte İM görülmemiştir.

**Tablo 1.** Hp yoğunluğu ile kronik inflamasyon derecesi arasındaki ilişki.

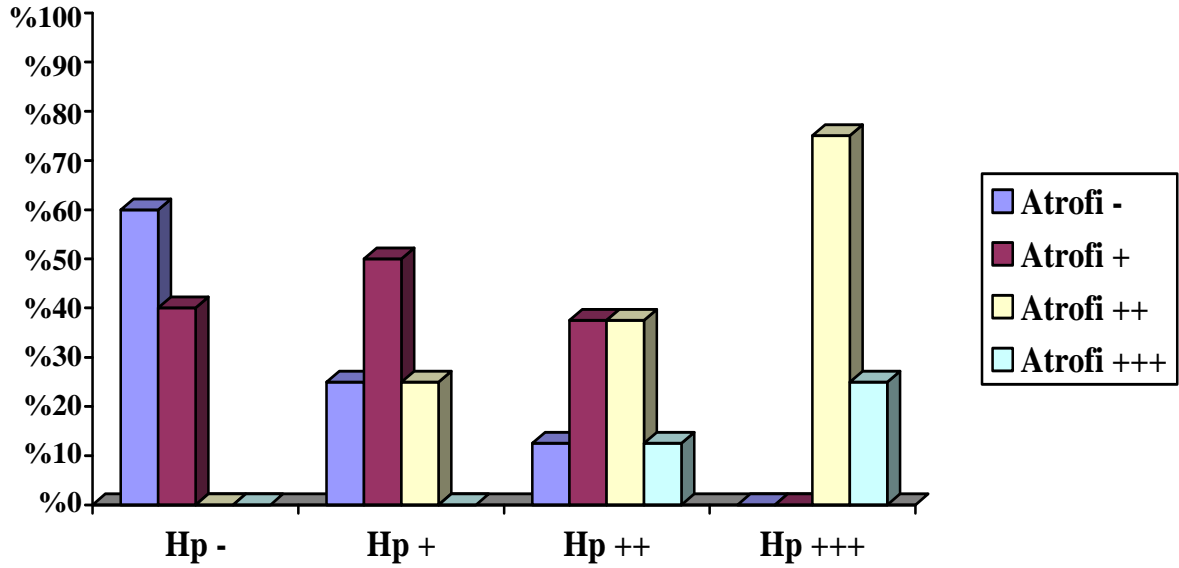
	Hp (-)	Hp (+)	Hp (++)	Hp (+++)	Toplam
Hafif inflamasyon	22	14	4	-	40
Orta inflamasyon	2	2	3	3	10
Belirgin inflamasyon	-	-	1	1	2
<b>Toplam</b>	<b>24</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>52</b>



**Grafik 1.** Hp yoğunluğu ile kronik inflamasyon derecesi arasındaki oransal ilişki.

**Tablo 2.** Hp yoğunluğu ile atrofi derecesi arasındaki ilişki.

	Hp (-)	Hp (+)	Hp (++)	Hp (+++)	Toplam
Atrofi yok	15	4	1	-	20
Hafif derecede atrofi	9	8	3	-	20
Orta derecede atrofi	-	4	3	3	10
Belirgin atrofi	-	-	1	1	2
<b>Toplam</b>	24	16	8	4	52

**Grafik 2.** Hp yoğunluğu ile atrofi derecesi arasındaki oransal ilişki.**Tablo 3.** Hp ile atrofi ilişkisi.

	Hp (+)	Hp (-)	Toplam
Kronik atrofik gastrit	23	9	32
Kronik nonatrofik gastrit	5	15	20
<b>Toplam</b>	28	24	52

Hp yoğunluğu ile intestinal metaplazi derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen ( $p > 0.05$ ), İM ile atrofi arasında sınırda bir ilişki ( $p: 0.05$ ) bulunmuştur.

**Hp-Aktivasyon ilişkisi:** Hp pozitif 28 olgunun 25 (%89.3)'ünde aktivasyon görülmüştür.

Hp (+) olan 16 hastanın 3 (%18.7)'ünde aktivasyon görülmezken; 12 (%75)'inde hafif derecede, 1 (%6.3)'inde orta derecede aktivasyon tespit

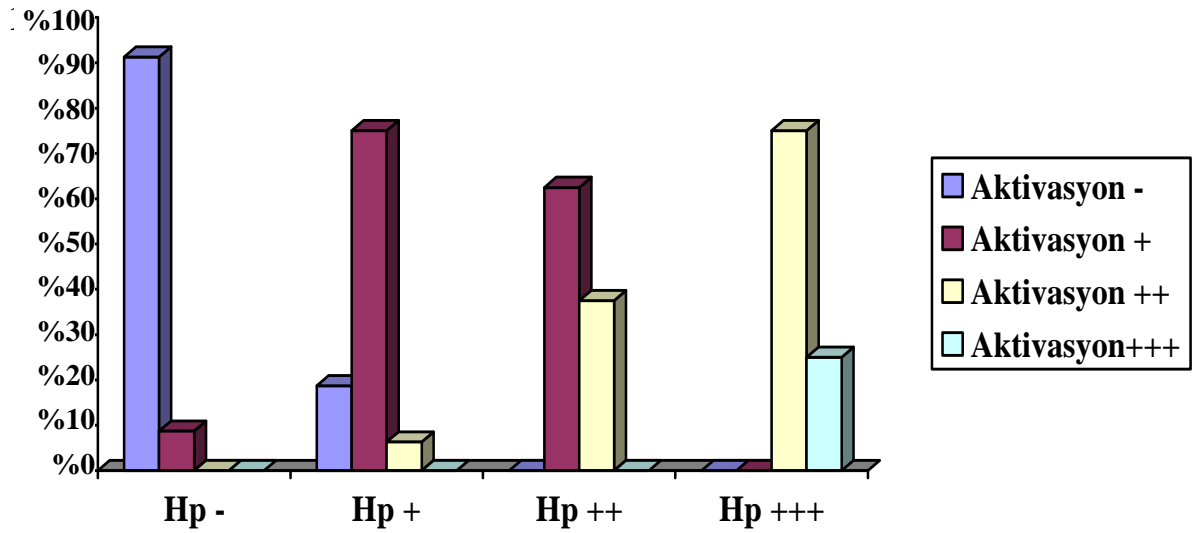
edilmiştir. Hp (++) olan 8 hastanın 5 (%62.5)'inde hafif derecede, geri kalan 3 (%37.5)'ünde ise orta derecede aktivasyon tespit edilmiştir. Hp (+++) olan 4 hastanın 3 (%75)'ünde orta derecede, 1 (%25)'inde ise ileri derecede aktivasyon tespit edilmiştir. Hp (-) 24 hastanın 21 (%87.5)'inde aktivasyon görülmez iken, 2 (%8.3)'sinde hafif dereceli, 1 (%4.2)'inde orta dereceli aktivasyon görülmüştür (Tablo 5, Grafik 3).

**Tablo 4.** Hp, kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi arasındaki ilişki.

	Hp(+) kronik atrofik gastrit	Hp (-) kronik atrofik gastrit	Toplam
İM (+)	7	2	9
İM (-)	16	7	23
<b>Toplam</b>	<b>23</b>	<b>9</b>	<b>32</b>

**Tablo 5.** Hp yoğunluğu ile aktivasyon derecesi arasındaki ilişki.

	Hp (-)	Hp (+)	Hp (++)	Hp (+++)	Toplam
Aktivasyon yok	21	3	-	-	24
Hafif derecede aktivasyon	2	12	5	-	19
Orta derecede aktivasyon	1	1	3	3	8
Belirgin aktivasyon	-	-	-	1	1
<b>Toplam</b>	<b>24</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>52</b>

**Grafik 3.** Hp yoğunluğu ile aktivasyon derecesi arasındaki oransal ilişki.

Hp yoğunluğu ile aktivite derecesi arasında ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analiz anlamlı bulunup ( $p: 0.0001$ ), Hp yoğunluğu ile aktivite derecesi arasında (+) korelasyon ( $r: 0.8$ ) saptanmıştır.

**Hp-Bcl-2 ilişkisi:** Hp saptanan 28 olgunun 2 (%7.1)'inde bcl-2 (+) bulunmuştur. Hp (-) 24 olgunun 1 (%4.1)'inde bcl-2 (+) bulunmuştur (Tablo 6). Kronik atrofik gastritli 32 hastanın 3 (%9.3)'ünde bcl-2 (+) saptandı (Resim 1). Kronik non atrofik gastritte bcl-2 (+)'liği görülmedi.

Hp (+) kronik atrofik gastritli 23 hastanın 2 (%8.7)'inde bcl-2 (+) iken; Hp (-) kronik atrofik gastritli 9 hastanın 1 (%11.1)'inde bcl-2 (+) bulunmuştur. İM (+) saptanan 9 hastanın 2 (%22.2)'inde bcl-2 ile (+) boyanma görüldü. Mevcut 2 olgu da Hp (+) kronik atrofik gastritte görüldü.

Hp ile bcl-2 arasında ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark bulunamamasına

**Tablo 6.** Hp ile bcl-2 arasındaki ilişki.

	Hp (+)	Hp (-)	Toplam
Bcl-2 (+)	2	1	3
Bcl-2 (-)	26	23	49
<b>Toplam</b>	28	24	52

**Resim 1.** Bcl-2 antikoruna ile pozitif boyanma gösteren glandüler hücreler (Ok ile işaretli stoplazması kahverengi < boyanan hücreler) (immünperoksidaz x 200).

rağmen ( $p > 0.05$ ), İM ile bcl-2 arasında istatistiksel veriler anlamlı bulunup ( $p: 0.0001$ ), aralarında (+) korelasyon ( $r: 0.53$ ) saptanmıştır. Bcl-2 (+) olguların 3'ü de kronik atrofik gastritte görülmesine rağmen, bcl-2 (+)'liği ile atrofi arasında istatistiksel verilere göre anlamlı bir fark bulunamadı.

### Tartışma

Hp, dünya nüfusunun yarıdan çoğunda görülen kronik bir enfeksiyon hastalığının etiyolojik ajanıdır. Hp görülme sıklığı, ülkeler arasında, hatta ülkeler içinde bölgeden bölgeye değişebilir ve bu sıklığın, düşük sosyoekonomik statü ile ilişkili olduğu görülmektedir. Hp'nin nereden bulaştığı ve nasıl geçtiği kesin olarak bilinmemektedir. Bugüne kadar insan dışında, bu bakteri için rezervuar gösterilememiştir. Hp'nin insandan insana oral-oral, gastro-oral ya da fekal-oral yolla bulaştığına inanılmaktadır.

Antral gastrit, gastrik ve duodenal ülser, mide kanseri, MALT lenfoma, Hp'nin kesinlikle etken

olduğu hastalıklar grubunda iken; non-ülser dispepsi, çocuklarda büyüme geriliği, koroner kalp hastalığı, Menetrier hastalığı ise bakterinin etken olduğu konusunda ciddi iddiaların olduğu hastalıklar grubundadır. Hp enfeksiyonu, daima midede inflamasyonla beraberdir ve mutlaka kronik gastrite gider. Bu nedenle, hemen tüm Hp enfekte bireylerde en çok antrumu tutan ve nötrofil infiltrasyonu ile birlikte olan hafif ve orta şiddette kronik gastrit bulunur.

Gastrik kanserdeki olaylar dizisinin; kronik gastrit, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve karsinoma şeklinde olduğu kabul edilmektedir. Hp'nin bu kronik olaylar zincirinin başında yer aldığı bilinmektedir. Bu nedenle; Hp'nin kronik inflamasyon, atrofi, aktivite derecesi, intestinal metaplazi ve bcl-2 ile ilişkisini ve literatürde bu konuda yapılmış çalışmaları araştırdık.

Kenji ve arkadaşları; Hp enfeksiyonu ile atrofi, İM, gastrit derecesi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir.<sup>2</sup> Hp enfeksiyonu ile gastrit derecesi arasında direkt ilişkinin bulunduğunu, atrofinin ve İM'nin Hp enfeksiyonu sonucu olduğunu saptamışlardır. Sipponen ve arkadaşları, Hp kolonizasyon derecesi ile inflamasyon derecesi arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır.<sup>3</sup> Asaka ve arkadaşları ise, Hp'nin atrofik gastrit ve intestinal metaplazi ile ilişkisini incelemişlerdir.<sup>4</sup> Hp enfekte grupta atrofik gastrit oranı %82.9 iken, enfekte olmayan grupta bu oranı %9.8 olarak saptamışlardır. Benzer olarak intestinal metaplazi sıklığı enfekte grupta %43.1 iken enfekte olmayan grupta ise %6.2 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak Hp (+) hastalarda, Hp (-) hastalara göre atrofi ve İM oranı fazla bulunmuştur.

Sasa ve arkadaşları, gastrik aktivite derecesi ile Hp kolonizasyon derecesi arasında pozitif korelasyon olduğunu, buna karşılık atrofi ve İM sıklığı ile Hp kolonizasyon derecesi arasında negatif korelasyon olduğunu savunmuşlardır.<sup>5</sup> Heng Jun ve arkadaşları, Hp, atrofi, İM, displazi, gastrik Ca ile bcl-2 arasındaki ilişkiyi incelemişler ve atrofiden gastrik Ca'ya gidildikçe bcl-2 ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir.<sup>6</sup>

Maor-Kendler Y ve arkadaşları, atrofik gastritte, apoptozisi engelleyen bir gen olan bcl-2 miktarının arttığını görmüşler, ancak bu durumun Hp ile direkt olarak ilgisini bulamamışlardır ve bcl-2 (+)'liğinin atrofiden kaynaklandığını savunmuşlardır.<sup>7</sup> Jorge ve arkadaşları, kronik gastritli 57 hastadan antral biyopsi yapıp, Hp ile bcl-2 ilişkisini incelemişler ve Hp (+)'nin direkt olarak bcl-2 ekspresyonunu arttırdığını saptamışlardır.<sup>8</sup> Il Ju Choi ve arkadaşları, Hp'nin apoptozise sebep olduğu gibi, antiapoptotik bcl-2 ekspresyonunu da direkt arttırdığını savunmuşlardır.<sup>9</sup> Y Yang ve arkadaşları, Hp'nin bcl-2 ekspresyonunu azaltıp apoptozise neden olduğunu bulmuşlardır.<sup>10</sup>

Bizim çalışmamızda, 52 hastanın 28 (%53.8)'inde Hp saptanırken, 24 (%46.2)'ünde Hp (-) bulundu. Hp (-) 24 hastanın 22 (%91.7)'sinde hafif derecede, 2 (%8.3)'sinde orta derecede kronik inflamasyon saptanmıştır. Hp (+) 16 hastanın 14 (%87.5)'ünde hafif derecede, 2 (%12.5)'sinde orta derecede kronik inflamasyon saptanmıştır. Hp (++) 8 hastanın 4 (%50)'ünde hafif derecede, 3 (%37.5)'ünde orta derecede, 1 (%12.5)'inde belirgin derecede kronik inflamasyon saptanmıştır. Hp (+++) 4 hastanın 3 (%75)'ünde orta derecede, 1 (%25)'inde belirgin derecede kronik inflamasyon saptanmıştır. Bu verilere göre, bizim çalışmamızda Hp yoğunluğu arttıkça kronik inflamasyon derecesinin de arttığı gösterilmiş olup, aralarında istatistiki olarak anlamlı, pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, Kenji ve arkadaşları ile Sipponen ve arkadaşlarının yaptıkları iki ayrı çalışmayla uyumlu bulunmuştur.

Hp (-) 24 hastanın 15 (%62.5)'inde atrofi görülmezken, 9 (%37.5)'unda hafif dereceli atrofi görüldü. Hp (-) hastalarda orta ve belirgin derecede atrofi görülmedi. Hp saptanan 28 hastanın 23 (%82.1)'ünde atrofi saptanırken, 5 hastada (%17.9) atrofi saptanmadı. Hp (+) olan 16 hastanın 4 (%25)'ünde atrofi görülmezken, 8 (%50)'inde hafif derecede, 4 (%25)'ünde orta derecede atrofi tespit edilmiştir. Hp (++) olan 8 hastanın 1 (%12.5)'inde atrofi görülmezken, 3 (%37.5)'ünde hafif derecede, 3 (%37.5)'ünde orta derecede, 1 (%12.5)'inde belirgin derecede atrofi tespit edilmiştir. Hp (+++)

olan 4 hastanın 3 (%75)'ünde orta derecede, 1 (%25)'inde ise belirgin derecede atrofi tespit edilmiştir. Bu verilere göre, çalışmamızda Hp yoğunluğu ile atrofi derecesi arasında, istatistiki olarak pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar, Kenji ve arkadaşları ile Asaka ve arkadaşlarının yaptıkları iki ayrı çalışmayla uyumlu bulunmuştur. Buna karşılık, atrofi sıklığı ile Hp kolonizasyon derecesi arasında negatif korelasyon bulan Sasa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla uyumlu bulunmadı. Bu durum şöyle bir sonuca bağlanabilir; Hp atrofiye neden olmakta, ancak atrofik alanlarda kolonize olamamaktadır. Nitekim çalışmamızda da atrofi görülen glandlarda Hp kolonizasyonu görülmedi; ancak atrofik glandların görülmediği diğer alanlarda atrofi derecesiyle uyumlu bulunmak üzere Hp kolonizasyonu görüldü ve bu sonuç Sasa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayı da açıklayabilir.

İM, Hp saptanan toplam 28 hastanın 7 (%25)'sinde görülürken, Hp (-) 24 hastanın ise 2 (%8.3)'sinde görülmüştür. Bu verilere göre çalışmamızda, Hp yoğunluğu ile intestinal metaplazi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, ancak oransal olarak Hp (+) olgularda Hp (-)'lere göre İM daha sık görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının nedeni olgu sayısı azlığına bağlandı. Bu sonuçlar, Kenji ve arkadaşları ile Asaka ve arkadaşlarının yaptıkları iki ayrı çalışmayla da uyumlu bulunmuştur. Buna karşılık, İM sıklığı ile Hp kolonizasyon derecesi arasında negatif korelasyon bulan Sasa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla uyumlu bulunmadı. Atrofide olduğu gibi, Hp İM'ye yol açar, ancak İM alanlarında Hp kolonize olamaz. Çünkü Hp sadece gastrik epitele yapışarak kolonize olur. Nitekim çalışmamızda da İM görülen alanlarda Hp kolonizasyonu görülmezken, aynı biyopsilerin İM görülmeyen diğer kesitlerinde Hp kolonizasyonunun olduğu görüldü.

İM (+) saptanan olguların 9'u da kronik atrofik gastritte (%28.1) görülmüş olup, kronik non atrofik gastritte İM görülmemiştir. Bu verilere göre, İM ile atrofi arasında istatistiki olarak sınırdadır.

bir ilişki bulunmuş olup, bu bulgulardan Hp varlığının atrofi gelişiminde önemli bir faktör olduğu ve atrofinin de İM'ye yol açtığı sonucu çıkarılabilir.

Hp (-) 24 hastanın 21 (%87.5)'inde aktivasyon görülmezken, 2 (%8.3)'sinde hafif dereceli, 1 (%4.2)'inde orta dereceli aktivasyon görülmüştür. 28 Hp (+) olgunun 25 (%89.3)'inde aktivasyon görülmüştür. Hp (+) olan 16 hastanın 3 (%18.7)'ünde aktivasyon görülmezken,, 12 (%75)'sinde hafif derecede, 1 (%6.3)'inde orta derecede aktivasyon tespit edilmiştir. Hp (++) olan 8 hastanın 5 (%62.5)'inde hafif derecede, geri kalan 3 (%37.5)'ünde ise orta derecede aktivasyon tespit edilmiştir. Hp (+++) olan 4 hastanın 3 (%75)'ünde orta derecede, 1 (%25)'inde ise ileri derecede aktivasyon tespit edilmiştir. Bu verilere göre çalışmamızda, Hp yoğunluğu arttıkça aktivite derecesinin de arttığı gösterilmiş olup, aralarında istatistiki olarak anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuçlar Sasa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla da uyumlu bulunmuştur.

Toplam 3 olguda bcl-2 (+) tespit edilmiştir. Hp saptanan 28 olgunun 2 (%7.1)'sinde, Hp (-) 24 olgunun ise 1 (%4.1)'inde bcl-2 (+) bulunmuştur. Bu verilere göre, oransal olarak bcl-2 (+)'liği Hp (+)'lerde daha fazla bulunmasına rağmen, istatistiki olarak anlamlı bulunamamıştır. Bcl-2 (+) olguların 3'ü de atrofide (%9.3) görülmesine rağmen bcl-2 (+)'liği ile atrofi arasında istatistiksel verilere göre anlamlı bir fark bulunamadı. Bu durum olgu sayısı yetersizliğine bağlandı. Çalışmamızda Hp (+) kronik atrofik gastritli 23 hastanın 2 (%8.7)'sinde bcl-2 (+) iken, Hp (-) kronik atrofik gastritli 9 hastanın 1 (%11.1)'inde bcl-2 (+) bulunmuştur. Yani Hp (-) kronik atrofik gastritli hastalarda, Hp (+) kronik atrofik gastritli hastalara göre daha yüksek oranda bcl-2 (+) görülmüştür. Bu sonuç bize Hp'nin bcl-2'yi atrofiye yol açarak arttırdığını göstermektedir. Yani bcl-2 Hp ile indirekt; atrofi ile direkt ilişkilidir. Bu sonucumuz, artmış bcl-2 ekspresyonunun atrofiyle ilişkili olduğunu, Hp ile direkt olarak ilişkisi olmadığını savunan Maor-Kendler Y ve arkadaşlarının görüşünü desteklemektedir. Buna karşılık,

Hp'nin direkt olarak bcl-2'yi arttırdığını savunan Jorge ve arkadaşları ile Il Ju Choi ve arkadaşlarının ve yine Hp'nin bcl-2 ekspresyonunu azalttığını savunan Y Yang ve arkadaşlarının görüşünü desteklememektedir.

Hp ve bcl-2 (+)'nin olduğu 2 olguda da atrofi ve İM mevcut bulundu. İM'de bcl-2 oranına bakılacak olursa; İM (+) saptanan 9 hastanın 2 (%22.2)'sinde bcl-2 ile (+) boyanma görülürken, İM (-) 43 hastanın 1 (%2.3)'inde bcl-2 (+)'liği görüldü. İM ile bcl-2 arasında, istatistiki olarak veriler anlamlı bulunmuş olup, aralarında (+) korelasyon saptanmıştır. İM'de atrofiye göre bcl-2 ekspresyonunun fazla olması, Heng Jun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı destekleyebilir ve gastrik kansere doğru ilerledikçe bcl-2 ekspresyonunun arttığını düşündürebilir.

Bu verilerden şöyle bir sonuç çıkardık; Hp enfeksiyonunun, kronik gastritle sonuçlandığını, atrofi, İM gelişiminde önemli bir rolü olduğunu ve nötrofil aktivasyonu ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu saptadık. Hp yoğunluğu arttıkça kronik gastrit derecesi, aktivite derecesi ve atrofi derecesinin arttığını gördük. Apoptozisi arttırdığı bilinen Hp'nin indirekt olarak, atrofi oluşumuna yol açarak, antiapoptotik bir gen olan bcl-2 ekspresyonunu da arttırdığını tespit ettik. İM'de atrofiye göre daha fazla bcl-2 (+)'liği gördük. İstatistiksel oranların anlam kazanması ve gastrik kansere doğru ilerledikçe bcl-2 ekspresyonunun arttığını desteklemek için, displazik ve gastrik Ca'lı hastaları da kapsayacak şekilde geniş olgu serili çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Brown LM. Helicobacter pylori epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22(2):283-97.
2. Kenji O, Mitsuo O, Hiroshi M, et al. Association of Helicobacter pylori infection with atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000;15(10):1105.
3. Sipponen P, Stolte M. Clinical impact of routine biopsies of the gastric antrum and body. *Endoscopy* 1997;29:671-8.
4. Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: Results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001;6:294-9.



5. Sasa G, Milosav S, Vuka K. The relationship between the density of *Helicobacter pylori* colonisation and the degree of gastritis severity. *Gastroenterolhepatol* 2002;21:3-4.
6. Heng Jun G, Lian Z, Jian Feng B, et al. Multiple genetic alterations and behavior of cellular biology in gastric cancer and other gastric mucosal lesions: *H. pylori* infection, histological types and staging. *World J Gastroenterol* 2000;6(6):848-54.
7. Maor-Kendler Y, Gabay G, Bernheim J, et al. Expression of bcl-2 in autoimmune and *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis. *Digestive Diseases and Sciences* 1999;44 (4):680-5.
8. Jorge O, Cuello Carrion FD, Jorge A, Ciocca DR. *Helicobacter pylori* infection affects the expression of PCNA, p53, c-erbB-2 and Bcl-2 in the human gastric mucosa. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95(2):97-104, 89-96.
9. Il Ju Choi, Joo Sung K, Jung Mogg K, et al. Effect of inhibition of extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 pathway on apoptosis and bcl-2 expression in *Helicobacter pylori*-infected AGS cells. *Infection and Immunity* 2003;71(2):830-7.
10. Yang Y, Deng CS, Peng JZ, Wong BC, Lam SK, Xia HH. Effect of *Helicobacter pylori* on apoptosis and apoptosis related genes in gastric cancer cells. *Mol Pathol* 2003;56(1):19-24.