

# *Helicobacter Pylori* Pozitif Kronik Aktif Gastrit ve Duodenal Ülserli Hastalarda MALT Prevalansı

## THE PREVALENCE OF MALT IN PATIENTS WITH HELICOBACTER PYLORI-POSITIVE CHRONIC ACTIVE GASTRITIS AND DUODENAL ULCER

Dr. Aslan ÇELEBİ,<sup>a</sup> Dr. Rıza ALİCANOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Serkan KESKİN,<sup>a</sup> Dr. Ela TEMELOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Deniz KOÇ,<sup>a</sup> Dr. Deniz ESİN,<sup>a</sup> Dr. Vildan ERCAN,<sup>b</sup> Dr. Başak GÖKÇEN<sup>c</sup>

<sup>a</sup>2. Dahiliye Kliniği, <sup>b</sup>1. Dahiliye Kliniği, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL  
<sup>c</sup>İç Hastalıkları Kliniği, Özel Uğurlu Hastanesi, KASTAMONU

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızda, endoskopik tetkikleri sonucu kronik aktif gastrit veya duodenal ülser tanısı alan hastalarda mukoza altında yer alan lenfoid doku "Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT)" prevalansını tespit etmek, *Helicobacter pylori* (Hp) yoğunluğu ve klinik tanılarla MALT ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, Haziran-Kasım 1999 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılarak duodenal ülser veya kronik aktif gastrit tanısı konulan ve mide mukoza biyopsilerinde Hp tespit edilen 77 hasta alındı. Hp eradikasyon tedavisi ya da antibiyotik tedavisi almış olanlar, mide cerrahisi geçirmiş olanlar, sistemik hastalığı ya da malignitesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Antrum ve korpustan alınan 3'er adet biyopsi materyali hemotoksilen eozin ve modifiye Giemsa ile boyanarak 2 patoloj tarafından incelendi.

**Bulgular:** Hastaların 30 (%39)'una duodenal ülser, 47 (%61)'sine kronik aktif gastrit tanısı konuldu. Elli biri (%66.2) MALT 2 ve 3 olarak değerlendirildi. İki grupta da benzer oranlarda MALT prevalansı saptandı. Hp yoğunluğu ile antral gastrit aktivitesi (AGA) arasındaki ilişki anlamlı iken ( $p=0.0001$ ), korpus gastriti aktivitesi (KGA) ve MALT skorları ile ilişkisi anlamsızdı ( $p>0.05$ ). AGA ile MALT skoru karşılaştırıldığında MALT skoru 1 olanların AGA ortalamaları  $1.27 \pm 0.83$ , 2 olanların  $1.5 \pm 0.93$ , 3 olanların  $1.81 \pm 0.7$  olup  $p=0.044$  olarak saptandı. KGA değerlendirildiğinde ise MALT skoru 1 olanların KGA ortalamaları  $1.08 \pm 0.93$ , 2 olanların  $0.88 \pm 0.83$ , 3 olanların  $1.28 \pm 1.1$  olup  $p=0.601$  idi.

**Sonuç:** Hp ile MALT skoru ve KGA arasında anlamlı ilişki bulunmazken AGA ile ilişkisi anlamlıydı. MALT skoru ile Hp yoğunluğu arasında anlamlı farkın bulunmaması MALT'ın, Hp yoğunluğundan ziyade immünolojik bir uyarı ile ortaya çıktığını desteklemektedir. Olgularımızın MALT skorunun 3. dereceyi geçmemesi ve literatürde de inflamasyonun daha çok lenfoid follikül evresinde kalması, çoğu Hp enfeksiyonunun aslında bu derecede inflamasyona yol açtığını düşündürmektedir.

### Abstract

**Objective:** In this study, we aimed to determine the prevalence of mucosa-associated lymphatic tissue (MALT) lymphoma in patients who had been diagnosed with either chronic active gastritis or duodenal ulcer on endoscopic examination. In addition, we sought to determine *Helicobacter pylori* (Hp) intensity and to correlate its relationship to MALT prevalence with regard to the clinical diagnosis.

**Material and Methods:** Seventy-seven patients were included. Gastric biopsy following upper gastrointestinal endoscopic examination was performed at Taksim Education and Research Hospital between June and November, 1999. Patients who had undergone prior Hp eradication or antibiotic treatment, gastric surgery, as well as those with known systemic disease or malignancies were excluded. Three biopsy specimens were taken from antrum and corpus. These fragments were stained with hematoxylin eosin and modified Giemsa and examined by two pathologists.

**Results:** Of 77 patients, 30 (39%) were diagnosed with duodenal ulcer and 47 (61%) were shown to have chronic active gastritis. 51 (66.2%) patients were classified as MALT 2 and 3. In both groups, a similar ratio of MALT prevalence was determined. Statistically, the relationship between Hp intensity and antral gastric activity (AGA) was significant ( $p=0.0001$ ), while the relationship between corpus gastric activity (CGA) and MALT score was not ( $p>0.05$ ). Upon comparing MALT score and AGA, when the MALT score was 1, the ratio of AGA was  $1.27 \pm 0.83$ ; in MALT 2, the ratio was  $1.5 \pm 0.93$  and in MALT 3 it was  $1.81 \pm 0.7$  ( $p=0.044$ ). With regard to CGA, when the MALT score was 1, the ratio was  $1.08 \pm 0.93$ ; for MALT 2 and 3 the ratios were  $0.88 \pm 0.83$  and  $1.28 \pm 1.1$  ( $p=0.601$ ), respectively.

**Conclusion:** We found that there was not an expressive relationship between MALT score and Hp, and although the relationship between MALT and AGA was significant, it was not with CGA. The contention that no significant difference between MALT and Hp intensity exists is supported by the fact that MALT appears to be more often related to immunological stimulus than Hp intensity. The MALT score of our cases did not exceed class 3 and, in the literature, inflammation usually occurs around the lenfoid follicle. These findings indicate that Hp infection can cause such inflammation.

**Anahtar Kelimeler:** MALT lenfoma,  
*Helicobacter pylori*, endoskopi, biyopsi

**Key Words:** Lymphoma, Mucosa-Associated Lymphoid Tissue,  
*Helicobacter pylori*, endoscopy, biopsy

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:627-635

Geliş Tarihi/Received: 19.10.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 23.06.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Serkan KESKİN  
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
2. Dahiliye Kliniği, Siraselviler Cad., Beyoğlu, İSTANBUL  
drkeskin76@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25

**D**uodenal ülser (DÜ)'lerin %95'ine, gastrik ülserlerin ise %60-80'ine *Helicobacter pylori* (Hp) neden olmaktadır. Normal midede lenfoid doku ve follikül bulunmaz. Hp gast-

riti olan çoğu hastanın mide mukoza biyopsisinde lenfoid doku saptanmaktadır.<sup>1</sup> “Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT)” gelişiminin, Hp enfeksiyonunun neden olduğu immünolojik uyarı ile ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>2</sup> MALT zemininde Hp antijeni ile uyarılan T hücrelerinin yardımı ile neoplastik bir klon çoğalır ve erken dönem MALT lenfoma halini alır.

Hp gastritinin MALT lenfomasındaki rolünü destekleyen bir bulgu, mide MALT lenfomaların %92’sinde Hp enfeksiyonunun bulunmasıdır. Hp eradikasyonu ile lezyonlarda gerileme, hatta tam iyileşme sağlandığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur.

Çalışmamızda, endoskopik tetkikleri sonucu kronik aktif gastrit veya DÜ tanısı alan hastalarda MALT prevalansını tespit etmek, Hp yoğunluğu ve klinik tanımlarla MALT ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışmamıza, Haziran-Kasım 1999 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde fiberoptik gastroskop (Pentax FG 32) ile üst gastrointestinal sistem endoskopileri yapılarak DÜ veya kronik aktif gastrit tanısı konulan ve mide mukoza biyopsilerinde Hp tespit edilen 77 hasta alındı. Daha önce Hp eradikasyon tedavisi veya başka bir nedenle antibiyotik tedavisi almış olanlar, mide cerrahisi geçirmiş olanlar, sistemik hastalığı ya da

malignitesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Gastroskopi sırasında antrum ve korpustan alınan 3’er adet biyopsi materyali %10’luk formalin ile tespit edilerek patolojik tetkike gönderildi. Parafin bloklardan elde edilen 0.3-0.4 mikronluk 6’şar adet kesit, hemotoksilen eozin ve modifiye Giemsa ile boyandı. Tüm spesimenler mukozanın tüm kalınlığını ve muskularis mukozayı içeriyordu. Olguların mide biyopsileri 2 patolog tarafından, Hp yoğunluğu, MALT varlığı, antrum ve korpus gastritinin aktivitesi açısından değerlendirildi. Duodenal biyopsi yapılmadı.

Epiteli boyamak amacıyla Signet Data Sheet marka monoklonal mouse AE-1/AE-3 Pansitokeratin boyası, intraepitelyal hücrelerin B lenfositler olduğunu göstermek amacıyla Signet Data Sheet marka monoklonal CD-20 B-cell boyası kullanıldı. Pansitokeratin ile olguların hepsinde pozitif boyanma saptanırken, 21 olguda CD 20 ile çevreleri kırmızı renkte boyanan B lenfositleri gösterildi. Pansitokeratin ile lenfoepitelyal lezyonlar kahverengi-kırmızı renkte boyanırken epitel içindeki B lenfositleri soluk görünmekteydi.

Sydney sistemine göre Hp yoğunluğu şu şekilde değerlendirildi: + tek tük bakteri; ++ orta miktarda bakteri; +++ kümeler halinde çok bakteri. MALT varlığı değerlendirilirken Wotherspoon’un geliştirmiş olduğu skorlama sistemi kullanıldı (Tablo 1).<sup>3</sup> MALT skoru 3 olan 43 olguda ileri boyama teknikleri kullanıldı.

**Tablo 1.** MALT lenfoma tanısında histolojik skorlama sistemi.

Derece	Tanım	Histolojik bulgular
0	Normal	Lamina propriada nadir plazma hücreleri olabilir Lenfoid follikül yoktur
1	Kronik aktif gastrit	Lamina propriada küçük lenfosit kümeleri vardır Lenfoid follikül ve lenfoepitelyal lezyon yoktur
2	Lenfoid follikül oluşumu ile birlikte kronik aktif gastrit	Belirgin lenfoid follikül vardır Lenfoepitelyal lezyon yoktur
3	Lamina propriada şüpheli lenfoid infiltrasyon-muhtemelen reaktif	Lamina propriayı ve epiteli yaygın olarak infiltre eden küçük lenfositler tarafından çevrelenmiş lenfoid folliküller vardır. Lenfoepitelyal lezyon vardır
4	Lamina propriada şüpheli lenfoid infiltrasyon-muhtemelen lenfoma benzeri hücreler lenfoid follikülleri çevrelemiştir	Küçük gruplar halinde lamina propria ve epiteli yaygın olarak infiltre eden sentrosit benzeri hücreler lenfoid follikülleri çevrelemiştir
5	Düşük dereceli B-hücre MALT lenfoması	Belirgin lenfoepitelyal lezyon ve birlikte lamina propriada yoğun sentrosit benzeri hücre infiltrasyonu

Antrum ve korpus gastritinin aktivitesi, Sydney sistemine göre şu şekilde derecelendirildi: -; aktivite yok, +; foveolar epitelde az miktarda polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu, ++; foveolar epitelde orta miktarda PMNL infiltrasyonu, +++; foveolar epitelde çok miktarda PMNL infiltrasyonu.

#### İstatistiksel analiz

SPSS (SPSS for Windows release 5.0.1 Inc., 1992) ve Statistica (Statistica for Windows 5.0 Statsoft Inc., 1995) yazılımları kullanılarak bilgisayar aracılığı ile yapıldı. İstatistiksel test olarak ki-kare ( $\chi^2$ ), Kruskal Wallis (KW), Mann-Whitney U (MU), Student's t testleri kullanıldı. İstatistiksel fark olarak  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız başlangıcında hastanemiz etik kurulu onayı alınmıştır.

#### Bulgular

Çalışmaya 77 hasta (36 erkek, 41 kadın) alındı. Olguların yaşları 14-73 arasında değişmekte olup erkeklerin yaş ortalaması  $42.86 \pm 13.47$ , kadınların yaş ortalaması  $44.51 \pm 15.95$  bulundu ( $p = 0.628$ ). Kadın ve erkekler arasında sigara, non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı, Hp durumu, antral gastrit aktivitesi (AGA) ve MALT skoru yönünden istatistiksel olarak fark yoktu. Korpus gastriti aktiviteleri (KGA) yönünden incelendiğinde ise KGA 0 ve 1 olan daha fazla kadın hastamız olmasına karşın KGA 2 ve 3 olan daha fazla erkek hastamız vardı ( $p = 0.03$ ) (Tablo 2). KGA ortalamalarına bakıldığında ise erkeklerde KGA ortalaması  $1.44 \pm 1.13$  iken kadınlarda  $0.93 \pm 0.85$  olup  $p = 0.052$  idi. AGA ortalamaları ise erkek hastalarımızda  $1.64 \pm 0.8$  iken kadın hastalarımızda  $1.56 \pm 0.81$  olup  $p = 0.951$  idi.

Hastaların 20 (%25.9)'si NSAİİ, 29 (%37.6)'u sigara kullanmaktaydı. NSAİİ veya sigara kullanımı ile Hp yoğunluğu, MALT skoru, AGA, KGA ve klinik tanı karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Hastalarımızın 26 (%33.8)'sında MALT skoru 1, 8 (%10.4)'ünde MALT skoru 2, 43 (%55.8)'ünde MALT skoru 3 olarak tespit edildi. MALT skoru 0, 4 ve 5 olan hastamız yoktu (Tablo 3).

**Tablo 2.** Kadın ve erkek bireylerin incelenen değerler açısından karşılaştırılması.

		Erkek	Kadın	
Yaş		$42.86 \pm 13.47$	$44.51 \pm 15.95$	t: -0.48 p= 0.628
Sigara	Yok	20 (%55.6)	28 (%68.3)	
	Var	16 (%44.4)	13 (%31.7)	$\chi^2$ : 1.32 p= 0.250
NSAİİ	Yok	26 (%72.2)	31 (%75.6)	
	Var	10 (%27.8)	10 (%24.4)	$\chi^2$ : 0.14 p= 0.735
Hp durumu	+	7 (%19.4)	11 (%26.8)	
	++	12 (%33.3)	11 (%26.8)	
	+++	17 (%47.2)	19 (%46.3)	$\chi^2$ : 0.722 p= 0.697
Malt skoru	1	12 (%33.3)	14 (%34.1)	
	2	1 (%2.8)	7 (%17.1)	
	3	23 (%63.9)	20 (%48.8)	$\chi^2$ : 4.55 p= 0.102
Gastrit aktivitesi antrum	0	2 (%5.6)	6 (%14.6)	
	1	14 (%38.9)	8 (%19.5)	
	2	15 (%41.7)	25 (%61.0)	
Gastrit aktivitesi korpus	3	5 (%13.9)	2 (%4.9)	$\chi^2$ : 7.12 p= 0.06
	0	10 (%27.8)	14 (%34.1)	
	1	8 (%22.2)	18 (%43.9)	
	2	10 (%27.8)	7 (%17.1)	
	3	8 (%22.2)	2 (%4.9)	$\chi^2$ : 8.35 p= 0.03

Hastaların 30 (%39)'una DÜ, 47 (%61)'sine kronik aktif gastrit tanısı konuldu. DÜ'lü olguların yaş ortalaması  $45.53 \pm 12.49$  iken, gastritli olguların yaş ortalaması  $42.6 \pm 16.08$  olup  $p = 0.282$  idi. DÜ'lü ve gastritli olguların MALT skorları  $\chi^2$  testi ile karşılaştırıldığında MALT skoru 1 olan 10 DÜ, 16 gastritli olgu, MALT skoru 2 olan 4 DÜ, 4 gastritli olgu, MALT skoru 3 olan 16 DÜ, 27 gastritli olgu vardı ( $p = 0.791$ ). Her iki grubun Hp yoğunluğu karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunamadı ( $p = 0.649$ ) (Tablo 4).

Hp yoğunluğu ile AGA karşılaştırıldığında AGA olmayan 7 Hp+, 1 Hp+++ olgu varken Hp++ olgumuz yoktu. AGA + olan 6 Hp+, 9 Hp++, 7 Hp+++ olgu, AGA ++ olan 5 Hp+, 14 Hp++, 21 Hp+++ olgumuz vardı. AGA +++ olan 7 olgunun tamamı Hp+++ idi. Bu bulgularla  $p = 0.0001$  idi. Hp yoğunluğu ile KGA karşılaştırıldığında ise KGA ++ ve +++ olan olgularda Hp yoğunluğu artmasına karşın istatistiksel anlamlılık yoktu

**Tablo 3.** Olgularımızın MALT skoruna göre dağılımı.

MALT skoru	Olgu sayısı	%
0	0	0
1	26	33.8
2	8	10.4
3	43	55.8
4	0	0
5	0	0

**Tablo 4.** Duodenal ülser ve gastritli olguların karşılaştırılması.

	DÜ	Gastrit	p
Yaş	45.53 ± 12.49	42.6 ± 16.08	MW: 602 0.282
MALT skoru	1 10 (%33.3)	16 (%34.0)	$\chi^2$ : 0.468 p= 0.791
	2 4 (%13.3)	4 (%8.5)	
	3 16 (%53.3)	27 (%57.4)	
Hp durumu	+ 6 (%20)	12 (%25.5)	$\chi^2$ : 0.864 p= 0.649
	++ 8 (%26.7)	15 (%31.9)	
	+++ 16 (%53.3)	20 (%42.6)	

(p= 0.078). Hp yoğunluğu ile MALT skoru karşılaştırıldığında MALT 1 olan 10 Hp+, 6 Hp++, 10 Hp+++, MALT 2 olan 2 Hp+, 1 Hp++, 5 Hp+++, MALT 3 olan 6 Hp+, 16 Hp++, 21 Hp+++ olgu bulundu. Hp yoğunluğu ile MALT skoru arasında istatistiksel ilişki yoktu (p= 0.136) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hp yoğunluğu ile AGA, KGA ve MALT skorunun karşılaştırılması.

		Hp (+)	Hp (++)	Hp (+++)	
AGA	0	7 (%38.9)	0 (%0.0)	1 (%2.8)	$\chi^2$ :31.19, p= 0.0001
	1	6 (%33.3)	9 (%39.1)	7 (%19.4)	
	2	5 (%27.8)	14 (%60.9)	21 (%58.3)	
	3	0 (%0.0)	0 (%0.0)	7 (%19.4)	
KGA	0	6 (%33.3)	10 (%43.5)	8 (%22.2)	$\chi^2$ :11.34, p= 0.078
	1	9 (%50.0)	8 (%34.8)	9 (%25.0)	
	2	1 (%5.6)	4 (%17.4)	12 (%33.3)	
	3	2 (%11.1)	1 (%4.3)	7 (%19.4)	
MALT skoru	1	10 (%55.6)	6 (%26.1)	10 (%27.8)	$\chi^2$ :7, p= 0.136
	2	2 (%11.1)	1 (%4.3)	5 (%13.9)	
	3	6 (%33.3)	16 (%69.6)	21 (%58.3)	

AGA: Antral gastrit aktivitesi,

KGA: Korpus gastriti aktivitesi.

AGA ile MALT skoru karşılaştırıldığında, AGA olmayan 6 MALT 1, 1 MALT 2, 1 MALT 3; AGA + olan 7 MALT 1, 3 MALT 2, 12 MALT 3; AGA ++ olan 13 MALT 1, 3 MALT 2, 24 MALT 3; AGA +++ olup MALT 1 olan olgu yok iken, 1 MALT 2, 6 MALT 3 olgu vardı. Bütün veriler değerlendirildiğinde p= 0.08 bulundu (Tablo 6).

KGA ile MALT skoru karşılaştırıldığında, KGA olmayan 8 MALT 1, 3 MALT 2, 13 MALT 3; KGA + olan 10 MALT 1, 3 MALT 2, 13 MALT 3; KGA ++ olan 6 MALT 1, 2 MALT 2, 9 MALT 3; KGA +++ olup MALT 1 olan 2 olgu varken, MALT 2 olan olgumuz yoktu, 8 olgu ise MALT 3 olarak değerlendirildi. Bütün veriler değerlendirildiğinde p= 0.784 bulundu (Tablo 7).

Olguların AGA ve KGA ortalamaları MALT skorları ile karşılaştırıldığında MALT skoru 1 olanların AGA ortalamaları  $1.27 \pm 0.83$ , 2 olanların  $1.5 \pm 0.93$ , 3 olanların  $1.81 \pm 0.7$  olup p= 0.044 olarak bulundu. KGA değerlendirildiğinde ise MALT skoru 1 olanların KGA ortalamaları  $1.08 \pm 0.93$ , 2 olanların  $0.88 \pm 0.83$ , 3 olanların  $1.28 \pm 1.1$  olup p= 0.601 olarak bulundu (Tablo 8).

## Tartışma ve Sonuç

Mukoza altında yer alan lenfoid doku (MALT) lenfomaları MALT lenfoması (Maltoma) olarak adlandırılır. MALT lenfomaları tüm Hodgkin Dışı

**Tablo 6.** AGA ile MALT skorunun değerlendirilmesi.

		MALT Skoru		
		1	2	3
AGA	0	6 (%23.1)	1 (%12.5)	1 (%2.3)
	1	7 (%26.9)	3 (%37.5)	12 (%27.9)
	2	13 (%50)	3 (%37.5)	24 (%55.8)
	3	0	1 (%12.5)	6 (%14.0)

$\chi^2$ : 11.05, p= 0.08.

**Tablo 7.** KGA ile MALT skorunun değerlendirilmesi.

		MALT Skoru		
		1	2	3
KGA	0	8 (%30.8)	3 (%37.5)	13 (%30.2)
	1	10 (%38.5)	3 (%37.5)	13 (%30.2)
	2	6 (%23.1)	2 (%25)	9 (%20.9)
	3	2 (%7.7)	0	8 (%18.6)

$\chi^2$ : 3.19, p= 0.784.

Lenfomalar'ın yaklaşık %8'ini oluştururlar. MALT lenfoması hücrelerinin kökeni marjinal bölgedeki lenfositlerdir. Midenin histolojik kesitlerinde organize lenfoid doku olmamasına karşılık Hp kolonizasyonu ve kronik gastriti sonrası lenfoid doku oluşmaktadır. Hp'ye bağlı kronik gastritli olguların çok azında MALT hücrelerinden köken alan primer B hücreli gastrik lenfoma gelişmektedir. Hp, spesifik T hücre yönlendirimiyle Hp'nin ısı şok proteini gibi bazı proteinleri B lenfositlerin gastrik mukozaya karşı otoimmün antikor yapımına sebep olmaktadır. Bu durum primer gastrik lenfoma oluşumunda hazırlayıcı bir faktördür. Hazırlayıcı faktörler varlığında neoplastik B hücre transformasyonunu başlatan mutajenik etkenler olmalıdır. Halen bilinmeyen bu mutajenik etkenlerle lenfoid dokudaki B hücreleri, otoimmün fenomen ve sitokinlerden zengin mikroçevre eşliğinde primer düşük dereceli B hücreli gastrik lenfoma hücresine transforme olmaktadır.<sup>4</sup> Mide MALT lenfomaların neredeyse tümünde Hp mevcuttur.<sup>5</sup>

MALT lenfomaları kadınlarda daha sık olmak üzere 50 yaşın üzerindeki erişkinlerde görülen tümörlerdir. En sık midede görülürler. Tiroid, tükrük bezleri, akciğerler, göz yaşı bezleri gibi birçok ektranodal bölgeden kaynaklanırlar da mutlaka epiteliyal veya mukozal kökenlidirler.<sup>6</sup> Midede ise kanserlerde olduğu gibi en sık antrumu tutar. Çalışmamızda MALT skorları ile AGA ortalamaları ilişkisi anlamlı bulunurken KGA ortalamaları ile ilişki anlamlı değildi (Tablo 8). Aynı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel ilişkinin bulunmaması olgu sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Kadın ve erkekler KGA'ları açısından değerlendirildiğinde KGA ileri olanların erkek, düşük olanların kadın hastalar olduğu görülmektedir. Bu, kadın hastalarda daha fazla gastritli olgu bulunmasına, erkek hastalarda Hp yoğunluğunun daha fazla olmasına bağlanabilir.

Dış çevreden kaynaklanan antijenlere maruz kalan mukozal bölgelerdeki lenfoid dokuda değişiklikler olduğu gösterilmiştir. MALT lenfomaları ile birlikte birçok hastada Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklar bulunur.<sup>7</sup>

Gastrik MALT lenfoma ile Hp arasındaki ilişki, ilk olarak Wotherspoon ve ark.nın yaptığı ve MALT lenfomalı 110 olgunun 101 (%92)'inde Hp tespit ettikleri çalışma ile gündeme gelmiştir.<sup>8</sup> Sonraki çalışmalarla da, MALT lenfomalı hastalarda Hp insidansının yüksek oluşunun ve eradikasyon tedavisi ile özellikle düşük dereceli olanların gerileyebildiğinin ve hatta tamamen tedavi edilebildiğinin gösterilmesi de bu ilişkiyi desteklemektedir.<sup>4,9-11</sup>

Wyatt ve Rathbone'nin 1988'de yayınladıkları ve 419 çift antrum ve korpus mukoza biyopsi

**Tablo 8.** MALT skoru ile antrum ve korpus gastriti aktivitelerinin karşılaştırılması.

	MALT 1	MALT 2	MALT 3	KW	p
AGA ortalaması	1.27 ± 0.83	1.5 ± 0.93	1.81 ± 0.7	6.26	0.044
KGA ortalaması	1.08 ± 0.93	0.88 ± 0.83	1.28 ± 1.1	1.01	0.601

spesimenini inceledikleri çalışmada, Hp gastriti olan hastaların %27.4'ünde lenfoid folliküller tespit etmişlerdir.<sup>12</sup> Daha sonra ise Eidt ve Stolte, 1297 Hp (+) hastanın en az iki antrum biyopsisini incelediğinde, olguların %54'ünde lenfoid folliküller bulunduğunu gördüler.<sup>2</sup>

Çalışmamızda, Hp ile enfekte hastaların %66.2 (MALT skoru 2 ve 3)'ünde MALT saptandı (Tablo 1, 2). Hp yoğunluğu arttıkça MALT (+) hasta sayısı da artmaktaydı ancak p değeri 0.136 idi. Bu bulgu literatür sonuçları ile uyumlu olmakla beraber, daha fazla hastayı kapsayan çalışmalarla istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Sağlıklı kişilerde midede MALT yoktur. Midede MALT gelişmesi Hp'nin antijenik uyarısıyla oluşur. Hp, non-neoplastik T lenfositlerini uyarak sitokinlerin salınımına, bu da B lenfositlerinin proliferasyonuna yol açar.<sup>6</sup> Çalışmamızda Hp yoğunluğu ile MALT skoru arasında ilişki bulunmadık. Hp'nin neden olduğu immünolojik uyarının midede MALT gelişimini tetiklediği göz önüne alınırsa, uyarıyı yapan ajanın yoğunluğunun önemli bir faktör olmadığı düşünülebilir.

Zaitoun ve ark.nın yaptığı çalışmada Hp (+) gastritlerin %85'inde lenfoid folliküller saptanmış ve lenfoid follikül oranı antrum mukozasından alınan biyopsilerde daha yüksek bulunmuştur.<sup>13</sup> Bizim çalışmamızda da MALT skorları ortalaması ile AGA ortalamalarının istatistiksel anlam ifade eden ilişkisi varken KGA ortalamaları ile ilişkisi yoktu. Bu, Hp'nin antruma daha çok yerleşmesi ve burada etkisini daha çok göstermesinin sonucu olabilir. Çalışmamızda Hp yoğunluğu ile AGA arasında istatistiksel anlam ifade eden ilişki ( $p=0.0001$ ), korpus gastriti ile yoktu ( $p=0.078$ ). Bu bulgu Hp ile MALT ilişkisini desteklemektedir.<sup>1</sup> Bununla birlikte pangastritlerde ve aktivitesi yüksek gastritlerde lenfoid follikül görülme sıklığının arttığı gözlenmiştir. Çalışmamızda AGA ++ ve +++, KGA ++ ve +++ ile MALT 2 ve 3 olguları birleştirilerek değerlendirildiğinde aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p>0.05$ ). Bu bulgular, inflamasyonun MALT gelişimindeki rolünü desteklemekte ve literatür sonuçları ile paralellik göstermektedir.<sup>6,14</sup>

Ülkemizde yapılan ve Hp'ye bağlı çeşitli gastroduodenal patolojilerde lenfoid follikül görülme sıklığını araştıran bir çalışmada, non-ülser dispepsili olguların %44.5'inde, komplikasyonsuz DÜ'lü olguların %47.8'inde, obstrüksiyonla komplike DÜ'lü olguların ise %70'inde bir veya birden çok germinal merkezli lenfoid follikül saptanmış, Hp enfeksiyonunda lenfoid follikül varlığının pozitif kestirim değeri %96 olarak bulunmuştur.<sup>15</sup> Çeşitli gastrointestinal hastalıklarda Hp sıklığı Tablo 9'da ifade edilmiştir.<sup>16</sup>

Hp yoğunluğu ile inflamasyonun histopatolojik değerlendirmesi göz önüne alınarak yapılan bir çalışmada, 82 olgudan Hp (-) olanlarda lenfoid follikül bulunmazken, Hp (+) olanların hepsinde antrumda daha yoğun olmak üzere lenfoid folliküllere rastlanmıştır.<sup>1</sup> Aynı grubun daha sonraki çalışmasında ise kronik aktif gastritli 153 hastanın 110 (%71.8)'unda bir ya da daha çok lenfoid follikül tespit edilmiş, bu 110 hastanın 101'inde Hp (+) olarak bulunmuştur. Lenfoid follikül bulunan fakat Hp (-) olan 9 hastanın 8'inde biyopsilerin ülser kenarından alındığı bildirilmiştir. Mide biyopsi örneğinde tek germinal merkezli lenfoid follikül bulunmasının bile aynı hastadan alınan başka bir biyopsi örneğinde Hp tespit edebilme olasılığını arttırdığı görülmektedir.<sup>17</sup>

Wyatt ve Rathbone'nun Hp gastriti olan olgularda saptadıkları %27.4 MALT prevalansından sonra, Genta ve ark. inceledikleri olguların hepsinde MALT tespit ettiler.<sup>1,12</sup> Biz ise 3'er adet antrum ve korpus biyopsisini inceleyerek olgularımızın

**Tablo 9.** Çeşitli gastrointestinal hastalıklarda Hp prevalansı.<sup>16</sup>

Hastalık	%
Histolojik gastrit	
Kronik aktif gastrit	70-90
Atrofik gastrit	44-97
İntestinal metaplazi	59-93
Displazi	87-100
Non-ülser dispepsi	41-78
Duodenal ülser	78-100
Gastrik ülser	58-96
MALTOMA	92
Mide kanseri	59-100

%66.2'sinde MALT 2 ve 3 prevalansı bulduk. Düşük oranlar biyopsi sayısının az olmasına bağlanabilir. Büyük örnek alınmasına olanak sağlayan jumbo forseps ile biyopsilerin alındığı çalışmalarda %100'e varan oranlarda lenfoid folliküllere rastlanmıştır. Biyopsi tekniği, sonuçları etkilemekte ve MALT insidansı beklenenden düşük bulunabilmektedir.<sup>9,18</sup>

İntraepitelyal hücrelerin tipini belirlemek amacıyla immünohistokimyasal boya uyguladığımız 43 olgunun hepsinde epitel sitokeratin ile boyanmış, 21'inde de lenfoepitelyal lezyonlarda CD 20 ile boyanan B lenfositleri tespit edilmiştir.

Saxena'nın yaptığı çalışmada, MALT (+) Hp gastritli 20 hastada klonal B-hücre topluluklarının varlığı ile bunların reaktif lenfoid infiltrasyonlar ile malign olanların ayırıcı tanısındaki yeri araştırılmıştır. Bu çalışmada da kullandığımız histolojik skorlama sistemi kullanılmış, 2. dereceye giren 17, 3. dereceye giren 3 olgunun hepsinde immünohistokimyasal yöntemlerle epitel içinde tek tük B-lenfositleri gösterilmiş, 3. dereceye giren bir olguda destrüktif olmayan lenfoepitelyal lezyon saptanmıştır. B-hücre monoklonalitesine bakıldığında ise, hastaların yarısında klonal bantlar bulunmuş fakat bunların daha derin kesitlerden üretilmemesi nedeni ile kontrol grubundaki MALT lenfomalı hastalardan ayrıldığı belirtilmiştir. Yayının yapıldığı süreye kadar 21-44 ay takip edilen hastaların hiçbirinde lenfoma gelişmemiştir.<sup>19</sup>

B lenfositleri ile ilgili oranların bu kadar değişken oluşu ve bizim çalışmamızda da olguların yarısında B lenfositlerinin epitel içinde boyanmış olması teknik farklılıklarla, histolojik kesit kalınlığının tek tük B hücrelerinin görülmesine olanak sağlamaması ile açıklanabilir.<sup>19</sup> Kullandığımız histolojik sınıflamaya göre lenfoepitelyal lezyon içinde bol miktarda B lenfositleri bulunması histolojik dereceyi arttırmakta, MALT lenfoma tanısı olasılığı da yükselmektedir. Bizim çalışmamızda en fazla 3. histolojik dereceye giren olgular bulunmaktaydı.

Eidt ve ark.nın yaptığı çalışmada, biyopsi spesimenlerinde çok miktarda lenfoid infiltrasyon saptanan 61 olgu ele alınmıştır. Hp eradikasyon

tedavisinden 4 hafta sonra olguların 46'sında (%76.4) histolojik gerileme gözlenmiş, bu da reaktif bir infiltrasyon olduğunu doğrulamıştır. Yedi olguda (%11.5) histolojik görünüm değişmemiş, 8 (%13.1)'inde yineleyen biyopsilerle düşük-dereceli MALT lenfoma tanısı konulmasını sağlayan lenfoepitelyal lezyonlar gözlenmiştir.<sup>20</sup> Histolojik görünümün değişmediği olgular, Hp yokluğu düşük oranda olsa da MALT varlığı veya Hp'nin eradike edilememiş olabileceği şeklinde açıklanabilir. Hp eradikasyonu ile düşük-dereceli MALT lenfomaların önemli oranda gerileyebileceğine veya tedavi edilebileceğine ilişkin çok sayıda yayın olmasına rağmen yine de bu bulgular, eradikasyonun Hp'nin neden olduğu atipik lenfoid infiltrasyonların doğrulanmasında yardımcı olmuştur.

Hp eradikasyonu yapılan hastaların %54'ünde lezyonlarda tam gerileme, %23'ünde kısmi gerileme, %23'ünde ise cevapsızlık bildirilmiştir.<sup>21</sup> Hp pozitif, 15'i MALT (+), 15'i MALT (-) 30 hastanın eradikasyon tedavisinden sonra 30.6 ay takip edildiği bir çalışmada, takip sırasında MALT (+) gruptaki 3 hastada reenfeksiyon gerçekleşmiş ve tekrar MALT ortaya çıkmıştır. Bu hastaların tümünde MALT skoru öncekinin aynısı olmuştur. Tekrar verilen Hp eradikasyon tedavisi ile MALT kaybolmuştur. MALT (-) gruptaki reenfekte olan hastaların hiçbirinde MALT ortaya çıkmamıştır.<sup>22</sup> Bu bulgular, Hp enfeksiyonunun tek başına belirleyici olmayıp, kişisel yatkınlığın da MALT oluşumunu ve onun derecesini belirleyen önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte 'low-grade' lezyonlar sıklıkla enfeksiyonun eradikasyonu ile gerilerken 'high-grade' hastalıkta ise genellikle cerrahi rezeksiyon ve/veya kemoterapi gerekmektedir.<sup>23</sup> Pinotti ve ark.nın 93 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada düşük evre MALT lenfoma tedavisinde verilen başlangıç tedavi ne olursa olsun (kemoterapi, cerrahi, cerrahi ve ek olarak kemoterapi veya radyoterapi veya Hp'ye karşı eradikasyon tedavisi) total yaşam oranı ve hastaliksız geçen yaşam oranı yönünden arada bir fark olmadığını bulmuşlardır.<sup>24</sup> Yine bir başka çalışmada yalnız antibiyotik tedavi

si ile %97 oranında Hp eradikasyonu sağlanabildiği ve bu hastaların %67'sinde MALT lenfomada histolojik olarak gerileme görüldüğü, histolojik gerilemenin görülebilmesi için ortalama geçen sürenin ise 5 ay (3-18 ay) olduğu bildirilmiştir.<sup>25</sup> Erken evre lezyonlarda hastalık henüz mukoza ve submukozaya sınırlı iken uygulanan antibiyotik tedavisi etkili ancak hastalık muskularis mukoza, seroza veya perigastrik lenf nodlarını infiltre ettikten sonra etkinliği azalmaktadır.<sup>6,10</sup>

Sonuç olarak Hp (+) olan kronik aktif gastrit ve DÜ'lü olgularla yaptığımız çalışmada, Hp ile AGA arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur. Hp yoğunluğu ile MALT skorunun istatistiksel anlam ifade etmeyen ilişkisi yoğunluktan çok inflamasyonun etkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde yapılmış olan benzer çalışmalarla ortak bir derecelendirme sisteminin olmaması sonuçların birebir değerlendirilmesini güçleştirmektedir. MALT sınıflaması yapılırken biyopsi sayısı ve yeri çok önemlidir. Çok sayıda ve prepilorik antrumu ve korpusu kapsayan biyopsilerin alınması skorlamanın daha doğru yapılmasını sağlayacaktır.

Eradikasyon tedavisi ile MALT'ın kaybolması veya gerilemesi ve reenfeksiyonda aynı dereceli MALT gelişimi saptanması Hp'nin MALT gelişimindeki rolünü desteklemektedir. Ancak, ileri evrelerde MALT gelişiminin nadir görülmesi, her olguda MALT gelişiminin olmaması ve MALT skorunun her olguda aynı olmaması düşük dereceli MALT lenfomalarda sözü edilen ve tam olarak açıklığa kavuşturulmamış bazı genetik bozuklukları ve kişisel farklılıkları düşündürmektedir.

Olgularımızın MALT skorunun 3. dereceyi geçmemesi ve literatürde de inflamasyonun daha çok lenfoid follikül evresinde kalması, çoğu Hp enfeksiyonunun aslında bu derecede inflamasyona yol açtığını düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *H. pylori* infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993;24:577-83.
- Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in antral mucosa: Immune response to *Campylobacter pylori*? *J Clin Pathol* 1989;42:1269-71.
- Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, et al. Diagnosis and post-treatment follow-up of *H. pylori* positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: Histology, polymerase chain reaction or both? *Blood* 1996;87:1255-60.
- Tanrıöver B, Kadayıfçı A, Akcan Y. Primer gastrik lenfoma patogeneğinde *Helicobacter pylori*'nin rolü. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 1995;5:44-7.
- Dursun M, Göral V, Canoruç F, Yıldız F, Tuzcu A. İki Mide Malt Lenfoma Olgusunun *Helicobacter Pylori* Eradikasyonu İle Başarılı Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2002;13:103-7.
- Demir S, Tokyol Ç, Ellidokuz E, Gökçe Ç. Klinikopatolojik tartışmalar serisi-3. Kabızlık şikayeti ile gelen bir hasta. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004;5:81-9.
- Hacıhanefioğlu A, Aktan M, Turgut M, Ağan M. Maltoma: İki Olgu Sunumu. *İstanbul Tıp Fak. Mecmuası* 1999;62:1.
- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *H. pylori* associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-6.
- Songür Y, Tezel A, Ensari A, Aydoğ G. Gastrik MALT lenfomalı hastaların endosonografik bulguları. *Turk J Gastroenterol* 2000;11:293-9.
- Steinbach G, Ford R, Glober G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95.
- Enno A, O'Rourke J, Braye S, Howlett R, Lee A. Antigen-dependent progression of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma in the stomach. Effects of antimicrobial therapy on gastric MALT lymphoma in mice. *Am J Pathol* 1998;152:1625-32.
- Wyatt JI, Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1998;23:257-64.
- Zaitoun AM. The prevalence of lymphoid follicles in *H. pylori* associated gastritis in patients with ulcers and non-ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol* 1995;48:325-9.
- Demirci F, Özçarpıcı K, Erkılcı S, Okan V, Araz M, Aktaran Ş. Relationship between atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia and *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol*. 2001;12:169-70.
- Taşkın V, Gürler İ, Sarı R, et al. *H. pylori*'ye bağlı gelişmiş çeşitli gastrointestinal patolojilerde lenfoid follikül ve intestinal metaplazi görülme sıklığı. *Turk J Gastroenterol* 1999;10:197-201.
- Özden A. İşte *Helicobacter pylori*, Gastrit, Peptik ülser. 1. Baskı. İstanbul: Türk Gastroenteroloji Derneği Yayını; 1995. p.54-5.
- Genta RM, Hamner HW. The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:740-3.
- Demir MA, Neşe N, Saruç M, Yüceyar H, Ayhan S. Dispeptik olgularda "Incisura Angularis" biopsisinin özellikleri. *Turk J Gastroenterol* 2001;12:211-3.
- Saxena A, Moshynska O, Kanthan R, Bhutani M, Maksymuk AW, Lukie BE. Distinct B-cell clonal bands in *Helicobacter pylori* gastritis with lymphoid hyperplasia. *J Pathol* 2000;190:47-54.



20. Eidt S, Bayerdorffer E, Stolte M, Fischer R. Atypical lymphoid infiltrations of the gastric mucosa-their interpretation and management by eradication of *H. pylori*. *Pathol Res Pract* 1996;192:560-5.
21. Yücesoy M. Maltoma ve mide lenfoması. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2002;13:159-60.
22. Tursi A, Cammarota G, Papa A, Cuoco L, Fedeli G, Gasbarrini G. Long-term follow-up of disappearance of gastric mucosa-associated lymphoid tissue after anti-*H. pylori* therapy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1849-52.
23. Beşışık F. Mide ve duodenum hastalıkları. In: Ökten A, ed. *Gastroenterohepatoloji*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. p.46-8.
24. Pinotti G, Zucca E, Roggero E, et al. Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997;26:527-37.
25. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000;96:410-9.