

HELICOBACTER PYLORI İNFEKSİYONU İLE MİDE KANSERİ VE MİDE LENFOMASI İLİŞKİSİ

Dursun BUĞRA

Bir infeksiyonun seyri mikroorganizma ile konak ve çevre faktörlerinin ilişkilerine bağlı olarak belirlenir. *Helicobacter pylori* infeksiyonu uzun vadede üç aşamalı bir seyir gösterir. Mide pH'sını ölçü olarak ele alırsak bu üç aşama kolaylıkla ortaya konabilir(13).

İnfeksiyonun akut safhası organizmanın mideye girişini takip eden günler ya da haftalarda ortaya çıkar ve hipo ya da anasidite ile seyreder. Bu safhada midede infekte olan kısım antrumdur, submukozada yaygın nötrofil infiltrasyonu gözlenir(2).

Kısa süreli akut infeksiyon dönemini takiben mide pH'sı normale döner, uzun bir süre normal ya da normalin altında seyreder. Bu kronik aktif gastrit döneminde nötrofil infiltrasyonuna lenfositler, eosinfiller ve monositler eklenir, submukozada lenf folikülleri ortaya çıkar. Hastaların çoğunuğu belirti yoktur, ancak bazlarında mide ya da duodenum ülserleri ortaya çıkarken, diğer bazlarında ise lenfoproliferatif hastalıklar meydana gelir(9).

On yıldan uzun süren *H.pylori* infeksiyonunu takiben atrofik gastrit ortaya çıkar ve pH yavaş yavaş yükselir. Başlangıçta atrofi sadece antrum mukozasını ilgilendirirken, zamanla tüm mide mukozasını tutar ve monositler inflamasyonun en belirgin hücresi olarak dikkati çekerler. Hastaların önemli bir bölümünde yine klinik belirti gözlenmezken, midenin habis hastalıkları olasılığı belirgin biçimde artar. Bu doğrultuda *H.pylori* pozitif hastalarda uzun süreli omeprazol kullanımının atrofiyi artıracak habasete zemin hazırlayabileceği tartışmaları gündeme gelmektedir(8,10).

Epidemiyoji uzmanları peptik ülser ve mide kanseri gelişimi konusunda *H.pylori*'nin vazgeçilmez rolü üzerinde fikir birliği içinledirler. *H.pylori* infeksiyonunun yaygınlığına karşın bu tür hastalıkların sikliğinin o denli fazla olmaması diğer bazı etkenleri de gündeme getirmektedir (Tablo)(13).

Tablo 1. *H.pylori* infeksiyonunun seyrinde rol oynayan etkenler.

Mikroorganizmaya bağlı
Virülsans etkenleri
VAC A
Cag A
Nötrofil aktivasyonu
İnfeksiyonun yoğunluğu
Konağa bağlı
Yaş
Genetik yatkınlık
İnfeksiyonun yeri
Çevreye bağlı
Tütün kullanımı
Alkol kullanımı
Mutajenler
Nitratlar
Aşırı tuzlu gıda tüketimi

Mikroorganizmanın virülansı ile mide mukozasında ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler arasında bir paralellik gözlenmektedir(7). İnfeksiyonun başlangıç yaşı da önemli bir etkendir. *H.pylori* ile ne kadar genç yaşta karşılaşılırsa, mide kanseri gelişme riski o denli artmaktadır(13).

Diger taraftan konağa ve çevreye ait etkenler de gözardı edilemez. Genetik faktörler, tütün ve alkol kullanımı, mutajenlerin varlığı da *H.pylori* ile infekte midelerde hastalıkların ortaya çıkışını kolaylaştırıcı diğer etkenleri oluştururlar(1).

Mide kanseri dünyada en sık görülen habis hastalıklardan biridir; oluşumunda pek çok neden suçlanmaktadır. *H.pylori* Laureen sınıflamasına göre intestinal tip mide kanserinin oluşumunda başlıca rolü oynamaktadır, çünkü yüzeyel gastrit, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve kanser sürecinde tetiği çeken etken olarak gösterilmekte, aynı zamanda mutajen etki gösterdiği bildirilmektedir(6).

Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, 1994 yılında *H.pylori*'yi mutlak biyolojik karsinojen grubuna almıştır(13). Gelişmekte olan ülkelerde *H.pylori* infeksiyonunun yaygın olarak gözlenmesinin yanı sıra mide kanseri sıklığı da yüksek bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde mide kanserinin sıklığı azalmakla birlikte, yüksek oranda *H.pylori* infeksiyonuna maruz kalan Latin Amerika kökenlilerde ve siyah ırkta mide kanseri sıklığı yine yüksek kalmaktadır(12).

Eurogast Study Group'un çalışmasında *H.pylori*'ye yönelik yüksek seropozitivite, beraberinde yüksek oranda mide kanseri sıklığını da getirmektedir(3). Bu çalışmaya göre en düşük oran ABD'de, en yüksek oran Japonya'da çıkmıştır.

H.pylori ile mide kanseri arasındaki ilişki Hawai'de yaşayan Japon-Amerikalı kişilerde ortaya konmuştur(11). Honolulu Kalb Programı çerçevesinde 13 yıl önce alınan kan örneklerinde *H.pylori* serolojik tetkikleri yapılmış, serolojisi pozitif olanarda mide kanseri gelişme riski 6 kat yüksek bulunmuştur.

Bati ülkelerinde mide kanserleri belirti verdiklerinde çoğunlukla ileri evrede bulunmakta ve cerrahi tedavi sonuçları yüz güldürücü olamamaktadır. Hastalıkın sık görüldüğü bölgelerde daha etkili bir tarama yöntemiyle atrofik gastrit, intestinal metaplazi gibi prekanseröz lezyonların belirlenmesine çalışılmıştır. Çünkü *H.pylori* eradikasyon sonrası gastritte bazı değişiklikler gözlenmektedir. Özellikle nötrofiller mide mukozasındaki yerlerinden hızla göç ederler. Eozinfiller ve monositlerin temizlenmesi daha uzun sürer. Mikroorganizmanın eradikasyonunu izleyen 12 ay boyunca submukozadaki lenf folikülleri de geriler(4). Bununla beraber ileri evredeki mukoza atrofisi çoğunlukla geri dönüşümsüzdür ve *H.pylori* yokluğununa rağmen varlığını sürdürür. *H.pylori* eradikasyonunun kanser profilaksisindeki rolü henüz araştırma aşamasındadır. Konuya ilgili prospектив araştırmala ihtiyaç vardır. En önemlisi *H.pylori* 'ye yönelik aşının bulunması halinde dünya çapında ciddi bir tümör kontrolü sağlanabilecektir.

Helicobacter infeksiyonu ile lenfoproliferatif hastalıklar arasında doğrudan ilişki ortaya konmuştur. *H.pylori* ile infekte olmayan mide mukozasında az sayıda lenfosit görülür, infeksiyon ortaya çıktıktan sonra çok sayıda lenfosit mide submukozasını infiltrer eder ve lenf folikülleri oluşturur. Biraraya gelen lenfositler Peyer plaklarında olduğu gibi mukoza ile ilişkili lenfoid dokuyu (Mucosa associated lymphoid tissue-MALT) meydana getirirler. Bu yapı bazı olgularda düşük dereceli B hücreli lenfomaya (low grade MALT lenfoma - MALToma) ilderleyebilir(5).

MALTomali olguların %90'ından fazlasında *H.pylori* pozitif bulunmaktadır. Bu bulgular midenin MALT lenfomasında *H.pylori* 'nin en önemli antijenik etken olduğunu göstermektedir. Low grade mide lenfomalarının sadece mukozya tuttuğu olgularda *H.pylori* eradikasyonunun lenfomanın gerilemesiyle sonuçlanması tedavide önemli bir ilerleme oluşturmaktadır(14). İleri evre lenfomalarda ve high grade

tümörlerde aynı tedaviye ne oranda cevap alınacağı henüz bilinmemektedir.

H.pylori eradikasyonunu takiben lenfomanın nüks edip etmeyeceği, takipte ne tür bir yol izleneceği konularında henüz kesin bir sonuç elde edilememiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Borody TJ, George LL, Brandl S et al: Smoking does not contribute to duodenal ulcer relapse after Helicobacter pylori eradication, *Am J Gastroenterol* 87:1390 (1992).
- 2- Dixon MF: Histological responses to Helicobacter pylori infection: gastritis, atrophy and preneoplasia, *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 9:467 (1995).
- 3- EUROCOST Study Group: An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer, *Lancet* 341:1359 (1993).
- 4- Genta RM, Ginger ML, Graham DY: Changes in the gastric mucosa following eradication of Helicobacter pylori, *Mod Path* 6:281 (1993).
- 5- Isaacson PG: Recent developments in our understanding of gastric lymphomas, *Am J Surg Pathol* 20(Suppl 1):S1 (1996).
- 6- Jankowski J: Helicobacter infection and gastric cancer, *Brit Med J* 302:1534 (1991).
- 7- Khulusi S, Mendall MA, Patel P et al: Helicobacter pylori infection density and gastric inflammation in duodenal ulcer and non-ulcer subjects, *Gut* 37:319 (1995).
- 8- Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC et al: Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication, *N Engl J Med* 334:1018 (1996).
- 9- Lee A, Fox J, Hazell S: Pathogenicity of Helicobacter pylori: a perspective, *Infect Immun* 61:1601 (1993).
- 10- Niemela S, Karttunen T, Kerola T: Helicobacter pylori associated gastritis. Evolution of histologic changes over 10 years, *Scand J Gastroenterol* 30:542 (1995).
- 11- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH et al: Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii, *N Engl J Med* 325:1132 (1991).
- 12- Parsonnet J: Helicobacter pylori and gastric cancer, *Gastroenterol Clin N Am* 22:89 (1993).
- 13- Schawesinger WH: Is Helicobacter pylori a myth or the missing link? *Am J Surg* 172:411 (1996).
- 14- Wotherspoon AC, Ortiz Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG: Helicobacter pylori associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma, *Lancet* 338:1175 (1991).