

# Mide Adenokarsinomunda Helikobakter Piloni Seroprevalansı

## THE SEROPREVALENCE OF HELICOBACTER PYLORI IN GASTRIC ADENOCARCINOMA

Dr.Abut KEBUDİ, Dr.Adnan İŞGÖR, Dr.Mustafa ÖZBAĞRIÇIK, Dr.Nezahat GÜRLER\*

Şişli Etfal Hastanesi, 2.Genel Cerrahi Kliniği\* İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ABD, İSTANBUL

### ÖZET

**Amaç:** Helikobakter pilori infeksiyonu ile mide adenokanseri arasındaki ilişki belirlenmeye çalışılmıştır. **Durum Değerlendirmesi:** Mide kanseri kansere bağlı ölümler arasında önemli yer tutar. Günümüzde erken yakalanan mide kanserlerinde iyi bir yaşam süresi sağlanabilmektedir. Ancak gelişmiş ülkelerde bile, tüm toplumun erken mide kanseri açısından taramak ve gerekli tedavileri uygulamak büyük ekonomik yük getirmektedir. Bu nedenle çalışmalar, mide kanserinde risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunların ortadan kaldırılması yönünde ağırlık kazanmaktadır. Son yıllarda H.piloni ile mide kanseri arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamızda, kantitatif ölçümlü serolojik test kullanılarak bu ilişki araştırılmıştır.

**Yöntem:** Bu prospektif klinik çalışma 01.02.1997-31.01.1998 tarihleri arasında kliniğimizde toplam 60 hastadan oluşan üç grup (20 mide adenokarsinomlu hasta, 20 selim mide hastası ve 20 gastrointestinal semptomları olmayan sağlıklı erişkin) üzerinde yapılmıştır. Tüm hasta ve kontrollerin serumlarında Premier H.Pylori EIA kiti kullanılarak H.piloni immünglobulin G değerleri ölçüldü. Her üç gruptan elde edilen sonuçlar kıyaslandı.

**Çıkarımlar:** Mide adenokarsinomlu ve selim mide hastalığı olan hastaların tamamında (%100), sağlıklı erişkinlerin 18'inde (%90) test sonuçları pozitif olarak sonuçlandı. Gruplardaki ortalama titrasyon seviyeleri kanserli grupta  $1.9325 \pm 0.6113$ , selim mide hastalığı grubunda  $1.45245 \pm 1.009$ , sağlıklı erişkin grubunda  $1.02045 \pm 0.8416$  olarak bulundu. Ortalama ve ortanca değerler en yüksek olarak kanserli grupta saptandı. Gruplar arası fark kanserli hastalar ile selim mide hastaları ( $p > 0.05$ ), ayrıca selim mide hastaları ile sağlıklı kontroller arasında önemsizken ( $p > 0.05$ ), kanserli hastalar ile sağlıklı kontroller arasında önemli bulundu ( $p < 0.01$ ).

**Sonuçlar:** Çalışmamızda H.piloni IgG tüm gruplarda yüksek oranda pozitif olarak saptandı. Dikkati çeken nokta, ortalama ve ortanca H.piloni titreleri mide adenokarsinomlu olgularda en yüksek seviyedeydi. İstatistiki olarak sadece kanserli hastalar ile sağlıklı kontroller arasındaki fark anlamlıydı. Bu sonuçlara göre, H.piloni seropozitifliği veya yüksek titrasyon seviyesi tek başına peptik ülser veya kanser tanısı için yeterli değildir. Diğer yandan, H.piloni enfeksiyonu saptanan hastalarda enfeksiyonu eradike ederek mide kanseri gelişiminin azaltılabileceği öne sürülmektedir. Öyleyse, üst gastrointestinal semptomları olan bireylerde H.piloni'ye karşı yüksek antikör titreleri saptandığında, hem enfeksiyon eradike edilmeli, hem de mide kanseri açısından araştırılmalı ve izlenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** H.piloni, mide kanseri, peptik ülser, gastritis, serolojik test

### SUMMARY

Gastric cancer is one of the major causes of death due to malignancy. Recently, studies have concentrated on identifying risk factors for gastric cancer and eliminating them. H.pylori carriage is strongly associated with the risk of development of atrophic gastritis which is a precursor lesion to gastric cancer. This study aims to investigate the seroprevalence of H.pylori in patients with gastric adenocarcinoma. This prospective clinical investigation conducted between February 1997 and January 1998 was performed on three groups: 20 patients with gastric adenocarcinoma, 20 patients with benign gastric disease (gastritis or peptic ulcer) and 20 healthy adults with no gastrointestinal

symptoms. H.pylori immunglobulin G levels were measured quantitatively in sera obtained from individuals in three groups and results among groups were compared statistically.

The seroprevalence of H.pylori was 100%, 100% and 90% in patients with gastric adenocarcinoma, with benign gastric disease and healthy adults respectively. The mean  $\pm$  SD levels of H.pylori were 1.9325 $\pm$ 0.6113 in gastric cancer group, 1.45245 $\pm$ 1.009 in benign gastric disease group and 1.02045 $\pm$ 0.8416 in healthy adults. Values obtained in patients with gastric cancer were significantly higher than those in healthy individuals ( $p < 0.01$ ).

In conclusion, the H.pylori IgG seroprevalence is very high in all groups. Seropositivity or high titers of H.pylori cannot identify peptic ulcer or gastric cancer. In patients with upper gastrointestinal system symptoms and high H.pylori titers, H.pylori infection has to be eradicated and these patients should be investigated for gastric cancer.

**Keywords:** H.pylori, gastric cancer, peptic ulcer, gastritis, serology

Mide kanserinin görülme sıklığı ülkeden ülkeye, hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde değişiklik gösterir. ABD'de her yıl yaklaşık 24.000 yeni mide kanseri ortaya çıkmakta ve erkeklerde kanserden ölümlerin %3'ünü mide kanserleri oluşturmaktadır. Yine aynı ülkede 100.000 ölümden 7.5'i mide kanserine bağlıdır (1,2,3,4).

Çevresel faktörler, diyet ve sosyoekonomik durum etyolojide rol oynayan önemli faktörlerdir (5,6).

Son zamanlarda Helikobakter Piloni (H. pilori) ile mide kanseri arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (6). 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) H.piloni'yi en önemli kanserojenlerden birisi olarak tanımlamıştır (7). H.piloni; gram (-), spiral şeklinde, mikro-aerofilik bir basildir. Özellikle düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayan insanlarda daha sık olarak rastlanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %70-90'ı H.piloni ile enfektedir. Bunları çoğu enfeksiyonu çocukluk çağında edinmiştir (5).

H.piloni tanısında kullanılan yöntemlerden birisi serolojik testtir. Noninvazif olması, hızlı ve kolay yapılabilmesinden dolayı tarama çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (8).

Bu çalışmada, mide kanseri, selim mide hastalığı olan hastalar ile sağlıklı erişkinlerden oluşturulan üç ayrı grupta kantitatif ölçümlü serolojik test kullanılarak H.piloni antikor titrasyonları ölçülmüş ve gruplar arasındaki titrasyon farkları değerlendirilerek H.piloni ile mide kanseri arasındaki ilişki belirlenmeye çalışılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışma 1.2.1997-31.1.1998 tarihleri arasında Şişli Etfal Hastanesi 2.Genel Cerrahi Kliniğinde histopatolojik tanı alan 20

mide adenokarsinomlu hasta (kanser grubu), endoskopik tanı almış 20 selim mide hastası (selim hastalık grubu = peptik ülser, gastrit) ve gastrointestinal semptomları olmayan 20 sağlıklı erişkinden (kontrol grubu) oluşan üç grup üzerinde yapılmıştır.

Median yaş kanser grubunda 62 (40-75), selim hastalık grubunda 53 (22-76) ve kontrol grubunda 43 (20-85) idi. Erkek:kadın oranı kanser grubunda 18:2, selim hastalık grubunda 8:12, kontrol grubunda ise 13:7 olarak bulundu (Tablo 1).

**TABLO 1: YAŞ VE CİNSİYET DAĞILIMI**

Gruplar	Yaş Dağılımı (ortanca)	Cinsiyet Dağılımı Erkek/Kadın
Kanser	40-75 (62)	18/2
Selim Mide Hst.	22-76 (53)	8/12
Kontrol	20-85 (43)	13/7

Tüm hasta ve kontrollerden izin alınarak 5ml venöz kan örnekleri toplandı, serum ayrılarak -70° C'de muhafaza edildi. Daha sonra, Premier H.piloni EIA (Meridien Diagnostics, Inc, Italy) kiti kullanılarak serumda H.piloni immunglobulin G değerleri ölçüldü. Deneyde H.piloni grup spesifik antijenleri ile kaplanmış mikrotitrasyon plakları katı faz olarak kullanıldı. Gruplardan alınan serumlar 1/50 oranında sulandırıldı. Daha sonra her bir serumdan 100µl alınarak antijen kaplı plaklara yerleştirildi. Aynı işlem kontrol pozitif ve negatif serumlara da uygulandı. Plaklar oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi. Bu süre sonunda üç kez yıkama yapıldı. Ardından insan immunglobulin G peroksidaz ile konjuge edilmiş monoklonal antikorlar kuyucuklara

eklendi. Oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi, yıkama sonrası tüm çukurlara renk geliştirici olarak substrat eklendi ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Süre bitiminde reaksiyon durduruldu ve örneklerin absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda spektrofotometre ile okundu. Optik dansitesi 0.100'un altında olanlar negatif, üstü pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel çalışmalarda Kruskal Wallis'in non-parametrik ANOVA ve Dunn's çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı.

## SONUÇLAR

Mide adenokarsinomlu ve selim mide hastalığı olan hastaların tamamında (%100), sağlıklı erişkinlerin 18'inde (%90) test sonuçları pozitif olarak saptandı. Gruplardaki ortalama titrasyon seviyeleri kanserli grupta  $1.9325 \pm 0.6113$ , selim mide hastalığı grubunda  $1.45245 \pm 1.009$ , sağlıklı erişkin grubunda  $1.02045 \pm 0.8416$  olarak bulundu (Tablo 2).

Ortalama ve ortanca değerler en yüksek olarak kanserli grupta saptandı. Gruplar arası fark mide kanserli hastalar ve selim mide hastalığı olanlar arasında ( $p > 0.05$ ), ayrıca selim mide hastalığı olan ve sağlıklı erişkinler arasında önemsizken ( $p > 0.05$ ), mide kanserli hastalar ve sağlıklı erişkinler arasında önemli bulundu ( $p < 0.01$ ) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Mide kanseri, kansere bağlı ölümler içerisinde önemli yer tutar. Günümüzde erken yakalanan mide kanserlerinde iyi bir yaşam süresi sağlanabilmektedir. Evre III mide kanserinde 5 yıllık yaşam %9, evre I'de ise %72 civarındadır (9). Ancak, gelişmiş ülkelerde bile, tüm toplumu erken mide kanseri açısından taramak ve gerekli tedavileri uygulamak büyük ekonomik yük getirmektedir. Bu nedenle, mide kanserinde risk faktörlerinin

belirlenmesi ve bunların ortadan kaldırılması daha uygun görünmekte, çalışmalar bu yönde ağırlık kazanmaktadır (10).

**TABLO 3: İSTATİSTİKİ SONUÇ**

İstatistiksel			
Karşılaştırma*	KW = 10.759	P = 0.0046	
Anlamlı farklılık gösteren gruplar**	Kanser-Kontrol	P < 0.01	

\* KW:Kruskal Wallis Testi

\*\* Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi

H.pilori enfeksiyonlarına dünyanın her yerinde rastlanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelere nüfusun %70-90'ı H.pilori ile enfektedir, ve olguların çoğu bu enfeksiyonu çocukluk çağına edinirler (5). Gelişmiş ülkelerde ise, enfeksiyonun prevalansı %25-50 arasında bildirilmekte ve sosyoekonomik düzey yükseldikçe enfeksiyon oranlarının düştüğü bildirilmektedir (5,11,12).

Gelişmekte olan bir ülke olan ülkemizdeki çalışmamızda, çoğu düşük sosyoekonomik düzeyden gelen gerek sağlıklı kontrol olguları, gerekse mide adenokarsinoma ve selim mide hastalığı olan olgularda H.pilori seroprevalansı gelişmekte olan ülkelere görüldüğü gibi sırasıyla %90, %100 ve %100 gibi çok yüksek düzeyde bulunmuştur.

H.pilori dokuya spesifik olarak, gastrik mukozal hücrelere yerleşir ve gastrik metaplazi varlığında duodenumda da saptanabilir (13,14). 1980'li yıllarda, kronik gastritin en önemli nedeni olduğu belirlendikten sonra duodenal ve gastrik ülserler de çok yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir (15,16,17,18). 1994'de ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) H.pilori'nin peptik ülser etyopatogenezinde primer rol oynadığını ve H.pilori ile enfekte bireylerde bakteriyi eradike ederek, peptik ülserin tedavi edilebileceğini vurguladı (19). Aynı yıllarda kronik gastrit ile mide adeno-

**TABLO 2: GRUPLARDA H.PYLORİ SEROLOJİK DEĞERLERİ**

Titrasyon Seviyesi	Kanserli	Selim Mide Hst.	Kontrol
n	20	20	20
Dağılım	0.377-2.796	0.19-3.0	0.0530-2.638
Ortalama $\pm$ SD (n)	$1.9325 \pm 0.6113$	$1.45245 \pm 1.009$	$1.02045 \pm 0.8416$
Ortanca	2.019	1.007	0.6665

karsinomu arasındaki ilişkiye ait kanıtlar yayınlanmaya başlandı. Buna göre, kronik aktif gastritte yıllar sonra atrofi, intestinal metaplazi ve displazi gelişmekte ve bu değişiklikler kanserle sonuçlanabilmektedir (10).

H.pilori ile kanser arasındaki ilişki hangi boyutlardadır? H.pilori kronik gastrite neden olduğuna göre, kanseri başlatan bir neden olarak kabul edilebilir. Ancak, H.pilori'nin direkt olarak genotoksik veya mutajenik etkiye sahip olduğu gösterilememiştir. Buna karşın 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün bir kolu olan Kanser Araştırmaları Uluslararası Örgütü (International Agency for Cancer Research), H.pilori'nin kanserojen olduğunu kabul etmiştir (20).

Sonuç olarak H.pilori: Mukozal hasara, hücre proliferasyon hızında artmaya ve mukozal koruyucu faktörlerde azalmaya yol açarak kanser gelişmesine neden olmaktadır (7,21,22,23,24).

H.pilori enfeksiyonu tanısında endoskopi altında alınan gastrik dokunun histolojik incelemesi, bakteri kültürü, üreaz testi gibi invaziv yöntemlerin yanı sıra, endoskopi gerektirmeyen daha kolay ve daha ucuz uygulanabilen serolojik testler ve ekspirasyon havasında üre seviyesi ölçümleri gibi yöntemler kullanılabilir. H.pilori enfeksiyonunda konakta bakteriyeye karşı özgül antikorlar oluşmaktadır ve daha önce de belirtildiği gibi, bu antikorların koruyucu bir etkisi bulunmamaktadır. Ancak IgG ve/veya IgA antikorlarının serolojik testlerle saptanması klinik H.pilori enfeksiyonunun tanısına önemli ölçüde yardımcı olmaktadır (8).

Serolojik testlerin tanı yöntemi olarak histolojik incelemeye daha üstün olduğunu bildiren araştırmacılar vardır. Bunun nedeni; mikroorganizmanın, midede homojen olarak dağılmamasıdır. Histolojik inceleme için alınan biopsiler midenin çok küçük bir bölgesini temsil ederken, serolojik inceleme midedeki tüm H.pilori'leri kapsamaktadır. Serumda H.pilori'ye karşı, antikor varlığı; aglutinasyon, kompleman birleşmesi ve ELISA gibi yöntemlerle araştırılmaktadır. ELISA en yaygın kullanılan yöntemdir. Çeşitli ticari serolojik kitlerin duyarlılık ve özgüllüğü %95'lere varmaktadır (25).

Retrospektif çalışmalara bakıldığında H.pilori'ye bağlı seropositivitenin kanserli olgularda %52-89, kontrollerde %43-78 arasında olduğu görülür. Prospektif çalışmalarda bu oranlar, kanserli olgularda %69-95, kontrollerde %47-76 olarak bildirilmiş ve seropozitif olguların uzun süreli izlemleri sonucunda kanser riskinin

anamlı bir şekilde arttığı saptanmıştır (26). Ülkemizde histolojik olarak yapılan bir çalışmada peptik ülserli olguların %65'inde, gastritli olguların %75'inde H.pilori bulunmuştur (27). Bizim çalışmamızda ise H.pilori IgG tüm gruplarda yüksek oranda pozitif olarak saptandı. Dikkati çeken nokta, ortalama ve ortaça H.pilori titreleri mide adekarsinomlu olgularda en yüksek seviyede idi. Bunu peptik ülser-gastritli hasta grubu ve sağlıklı erişkinler izlemekteydi. İstatistiki olarak kanser-selim hastalık grupları, selim hastalık-sağlıklı gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. Kanser-sağlıklı gruplar arasındaki fark anlamlıydı. Bu sonuçlara göre H.pilori seropozitifliği veya yüksek titrasyon seviyesi tek başına peptik ülser veya kanser tanısı için yeterli değildir. Bu nedenle uzun süre izlemli prospektif çalışmaların yapılmasına gerek vardır. Diğer yandan, H.pilori enfeksiyonu saptanan hastalarda, enfeksiyonu eradike ederek mide kanseri gelişiminin azaltılabileceği öne sürülmektedir. Öyleyse üst gastrointestinal semptomları olan bireylerde H.pilori'ye karşı yüksek antikor titreleri saptandığında, hem enfeksiyon eradike edilmeli, hem de mide kanseri açısından araştırılmalı ve izlenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Branum GD, Fink AS: Adenocarcinoma of the stomach. In: Sabiston DC, Lysterly HK, eds. *Textbook Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. Philadelphia WB Saunders, 1997:893-907.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *International J Cancer* 1993;54:594-606.
3. Office of Population Census and Surveys: *Annual Mortality Statistic*. London, HMSO, 1973-1986.
4. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL: The decline in gastric cancer: Epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiologic Reviews* 1986;8:1-27.
5. Taylor DN, Parsonnet J: Epidemiology and natural history of H.pylori infections. In: Blaser MJ, Smith PF, Ravdin J, Greenberg H and Guerrant RL, eds. *Infection of gastrointestinal tract*. New York, Raven Press 1995:551-564.
6. Barker DJP, Caggon D, Osmond C, Wickham C: Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1990;61:575-578.
7. Moayyedi P, Dixon MF: Significance of Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Gastrointest Endosc Clin of North Am* 1997;7:47-64.
8. Dunn BE, Cohen H and Blaser MJ: Helicobacter pylori. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:720-741.
9. Barr H, Greenall MJ: Carcinoma of the stomach. In: Morris PS, Malt AM, eds. *Oxford Textbook of*

Surgery. New York, Oxford Press 1994:931-943.

10. Boztaş G: *Helicobacter pylori* ve mide kanseri ilişkisi. "Özafagus ve Mide Kanseri" Uzmanlık Sonrası Eğitim Kursu 24-25 Ekim 1997, sayfa 76-78.

11. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD and Adam E: Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1991;100:1495-1501.

12. Mendall MA, Coggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D and Northfield TC: Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992;339:896-897.

13. deBoer WA, van Etten RJ, Schade RW, Ouwehand ME, Schneeberger PM and Tytgat GN: 4-day lansoprazole quadruple therapy: A highly effective cure for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1778-1782.

14. Morris AG, Zwi NJ, and Vanderwee M: *Campylobacter pylori* infection in Meckel's diverticula containing gastric mucosa. *Cut* 1989;30:1233-1235.

15. Blaser MJ: *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Infect Dis* 1990;161:626-633.

16. Clearfield HR: *Helicobacter pylori*: Agressor or Innocent Bystander? *Med Clin Nort Am* 1991;4:75-76.

17. Blaser MJ. Gastric campylobacter-like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1987;93:371-383.

18. Marshall BJ and Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;i:1311-1315.

19. NIH Consensus Conference: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease.

*JAMA* 1994;272:65-69.

20. Anonymous: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1-241.

21. Kocabeyoğlu Ö: *Helikobakter pilori* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, patogenezi ve laboratuvar tanısı. *Klinik Dergisi* 1992;5:11.

22. Blaser MJ: Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1992;102:720-727.

23. Correa P: *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19: (Suppl 1)537-543.

24. Lynch DAF, Mapstone NP, Clarke AMT et al: Cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy. *Cut* 1995;36:346-350.

25. Andrew A, Wyatt JJ, Dixon MF: Observer variation in the assessment of chronic gastritis according to the Sydney system. *Histopathology* 1994;25:317-322.

26. Forman D: The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 (Suppl 2):71-76.

27. Çalışkan M: Üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanan hastalarda *Helikobakter pilori* tanı yöntemleri ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, 1997.

#### YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Abud KEBUDİ

Salih Tozan Sok. Polat Apt.2/22

Gayrettepe 80300, İSTANBUL