

İntestinal Metaplazi Subtipleri ve Helikobakter Piloni

Dr. Hülya UZUNİSMAİL, Dr. Laika KARABULUT, Dr. Süha GÖKSEL,
Dr. Haluk ŞAVLI, Dr. İsmail DİNÇ

Özet: İntestinal metaplazi ve subtipleri ile Helikobakter pilori ilişkisini araştırmak için 222 hasta çalışmaya alındı. Bu amaçla gastrit, mide ülseri, gastroduodenit ve duodenal ülserli hastalardan en az 2 antrum biyopsisi alındı.

İntestinal metaplazi 48 (%21.6) ve H. pilori 186 (%83.8) hastada saptandı. İntestinal metaplazi H. pilori pozitif olguların 42'sinde (%22.6), H pilori negatif olguların 6'sında (%16.7) mevcuttu ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

İntestinal metaplazi gastrit, mide ülseri, gastroduodenit ve duodenal ülserli hastalarda sırasıyla %20,4, %25, %20,9, %20,5 bulundu. Bu gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı.

Tip I intestinal metaplazi 29 (%60,4), Tip I +II intestinal metaplazi 17 (%35,4), tip II 2 (%4,2) hastada tesbit edildi. Tip III intestinal metaplazi gözlenmedi.

İntestinal metaplazi ve H. pilori pozitif olan hastalarda yaş ortalaması $51 \pm 12,9$ olmasına karşın, H. pilori negatif intestinal metaplazili hastalarda 68 ± 7.1 bulundu ($p < 0.01$).

H. pilorinin intestinal metaplazi gelişmesinde rol oynayan faktörlerden biri olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: İntestinal metaplazi, intestinal metaplazi subtipleri, helicobakter pilori.

Summary: INTESTINAL METAPLASIA, SUB-TYPES AND HELICOBACTER PYLORI.

To study the relationship between helicobacter pylori and intestinal metaplasia and its subtypes, 222 patients were examined. For this purpose, at least 2 antral biopsies from the patients with gastritis, gastric ulcers, gastroduodenitis and duodenal ulcers were taken.

Overall intestinal metaplasia was found in 48 patients (21.6%) and H. pylori was found in 186 patients (83.8%), intestinal metaplasia was present in 42 patients with H. pylori positive (22,6%). There were no statistically significant differences between these two groups.

İntestinal metaplasia was found in patients with gastritis, gastric ulcers, gastroduodenitis, and duodenal ulcers 20,4%, 25%, 20,9%, 20,5% respectively. There were no statistically significant differences between these groups.

Type I intestinal metaplasia was found in 29 patients (60,4%), type I + II intestinal metaplasia were found in 17 patients (%35, 4) and type II in 2 (%4,2). No type III intestinal metaplasia was detected.

The mean age of patients with intestinal metaplasia positive who were also H. pylori positive was $51 \pm 12,9$ years whereas the mean age of intestinal metaplasia positive patients who were H. pylori negative was 68 ± 7.1 years ($p < 0.01$).

It is concluded that H. pylori might be one of the factors which plays a role in the development of intestinal metaplasia.

Key Words: Intestinal metaplasia, subtypes of intestinal metaplasia, helicobacter pylori.

İntestinal metaplazi (IM) gastrit, mide ülseri, duodenal ülser ve mide kanseri ile birlikte bulunabilen bir patolojidir. IM hücre morfolojisi, farklılaşması ve sekrete edilen müküsün özelliklerine göre 3 subtipi ayrılır (1). Tip I IM'de emici hücreler ve goblet hücreleri bulunur. Tip III IM'de ise emici hücrelerin yerini silindirik hücreler alır, glandüler yapı bozulur, hücrelerde atipi yanında diferansiasyon azalması görülür. Her üç tipte de goblet hücreleri sialomükün sekrete ederler. Tip III IM'de silindirik hücreler sulfomükün salgırlar ki bu subtipin en önemli ayırtıcı özelliklerinden biridir. Tip III IM, sulfomükün sekrete eden IM, tip II B IM veya kolinik tip IM olarak ta adlandırılmaktadır. Tablo I de IM'lerin Jass ve Filipe'e göre sınıflaması görülmektedir (1).

Tip I IM normal midede yaşla artan sıklıkta bulunabilir (1-3). Tip II IM'nin normal midede bulunması olağan değildir. Yayınların çoğunda tip III IM ile intestinal tip mide kanseri arasında anlamlı ilişki bulunurken (1,4,5), bu konuya şüphe ile bakanlar da mevcuttur (2,6).

Craanen ve arkadaşları (7), IM'nin H pilori pozitif olan hastaların antrumlarında, negatif olanlara göre artmış olduğunu bildirmektedirler. IM'nin subtipleri ile yaptıkları diğer bir çalışmada ise, tip III IM'nin H pilori pozitif olgularda negatiflere göre az olduğunu saptamışlardır. Bu durumu, bakterinin kolonizasyonu için ortamın uygun olmamasına bağlamaktadırlar (8).

Kliniğimizde yapılan çeşitli çalışmalarda H. pilori pozitifliği, selim mide lezyonlarında %85'in üzerinde bulunmuştur. Bu çalışma H pilori enfeksiyonunun çok yaygın olduğu bu grupta, IM sıklığını ve subtiplerini araştırma amacı ile yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya üst gastrointestinal sistem endoskopilerinde gastrit (49), mide ülseri (12), gastroduodenit (81), duodenal ülser (73) ve Billroth II operasyonu (7) saptanan 222 olgu alındı. Gastrit, gastroduodenit, mide ve duodenal ülserli hastalardan biyopsiler, pilordan en az 4 cm uzaklıkta olmak üzere antrumdan, Billroth II opeasyonlu-

larda stomaya yakın mide mukozasından en az 2 adet olmak üzere alındı ve %10 formalin içeri-sine konuldu.

Patoloji Anabilim Dalında rutin takip işlemlerinden sonra hematoksilen eosin ve modifiye giemsa boyası uygulanarak gastrit varlığı, tipi ve H pilori varlığı araştırıldı.

Atrofi birkaç alanda görülüyorsa fokal, kesitlerin yarısında veya fazlasında bulunuyorsa yaygın olarak 4 değerlendirildi.

IM mide bezleri arasında bir ya da birkaç alanda mevcutsa fokal, kesitlerin yarısında veya fazlasında bulunuyorsa yaygın olarak kabul edildi.

IM subtipleri tayini Jass ve Filipe'e göre Tablo I'de gösterildiği gibi yapıldı. Bu sınıflama için parafin kesitere alcian blue pH 2.5/periodic acid schiff (AB pH 2.5/PAS) ve high iron diamine/alcian blue pH 2,5 (HID/AB pH 2,5) boya yöntemleri uygulandı (9).

İstatistik değerlendirmeler testi ile yapıldı.

TabloI: IM'de Jass-Filipe sınıflaması.

Tip I (komplet) İM

Metaplastik bezler düzenli yapıdadır
Epitel olgun emici hücreler ve goblet hücrelerinden oluşur
Goblet hücreleri genellikle N-asetil sialomükün içerir
Nadir de olsa sulfomükün veya o-asetil sialomükün salgılayabilir
Emici hücrelerin fıtıçması kenarları vardır
Paneth hücreleri genellikle vardır

Tip II (inkomplet) İM

Metaplastik bezler uzun ve kıvrımlıdır
Hafif düzensiz yapı gösterir
Emici hücre tektük veya yoktur
Goblet hücreleri ve çeşitli diferansiasyon derecesinde silindirik mükünöz hücreler vardır
Silindirik hücreler nötral mükün ve /veya az miktarda sialomükün salgılar
Goblet hücreleri nötral mükün ve/veya nadiren sulfomükün salgılar

Tip III (inkomplet) İM

Metaplastik bezlerin yapısında belirgin düzensizlik vardır
Hücrelerde atipi vardır ve diferansiasyon kaybı çok daha belirgindir
Silindirik hücreler ön planda sulfomükün salgılar
Goblet hücreleri ise sialomükün ve/veya sulfomükün salgılar

Tablo II: Tüm vakaların endoskopik tanıları, H. pilori varlığı, yaş ortalamaları.

Endoskopik Tanı	H. pilori (+) %	H. pilori (-) %	Kadın Yaş ort., median yaş	Erkek Yaş ort., median yaş
Gastrit(49)	39 (79.6)	10 (20.4)	31 (48.8 ± 15.4,50)	18 (51.5 ± 14.1,40)
Mide ülseri (12)	9 (75)	3 (25)	6 (61.7 ± 13.3,67)	6 (61.7 ± 4.5,61.5)
Gastroduodenit (81)	66 (81.5)	15 (18.5)	38 (44.7 ± 14.2,44)	43 (47.9 ± 15.9,46)
Duodenal ülser (73)	67 (91.8)	6 (8.2)	24 (48.6 ± 16.6,48)	49 (43.1 ± 14.6,39)
Bilroth II op. (7)	5 (71.4)	2 (28.6)	2 (42 ± 5.6,42)	5 (53.8 ± 12.8,58)

SONUÇLAR

Çalışmaya 101 kadın, 121 erkek toplam 222 hasta alınmıştır. Hastaların endoskopik tanıları, H. pilori durumları ve yaşları tablo II'de gösterilmektedir. H. pilori histolojik olarak 186 (%83,8) olguda pozitif, 36 (%16,2) olguda negatif bulunmuştur.

İM, tüm olguların 48'inde (%21,6), H. pilori pozitif 186 olgunun 42'sinde (22,6), negatif 36 olgunun 6'sında (%16,7) saptanmıştır. İstatistiksel olarak bu iki grup değerlendirildiğinde anlamlı farklılık bulunamamıştır.

İM, gastrit, gastroduodenit, duodenal ve mide ülserinde %20,4 -%25 arasında değişen oranlarda mevcut olup istatistiksel olarak bu gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Billroth II ameliyatlısı 7 hastanın 3'ünde (%42,6) İM saptanmış olmasına rağmen diğer gruplarla karşılaştırıldığında bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı anlaşılmıştır. Tablo III'de İM'li olguların endoskopik bulguları ve H. pilori durumları görülmektedir.

Tablo IV'de İM'li olguların H. pilorinin pozitif ve negatif olmasına göre yaş ortalamaları görülmektedir. İM bulunan mide ve duodenal ülserli hastalarda H. pilori negatif grup olmadığından değerlendirme diğer gruplar arasında yapılmış-

tır. H. pilori pozitif olgularda İM'nin daha genç yaşlarda görüldüğü ve bu durumun istatistiksel değerlendirmede ileri derecede anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.01$).

İM'ye eşlik eden histopatolojik bulgular: 48 İM'li olgunun 18'inde (37,5) İM, kronik yüzeysel gastrit birlikte bulunmuştur. Bu İM'lerin hepsi fokal olup, 15'i tip I, 3'ü ise tip I + II dir. Resim 1'de kronik yüzeysel gastritle birlikte bulunan fokal İM görülmektedir. Atrofi 30 olguda gözlenmiştir ve 21 hastada fokal (%43,75), 9'unda (%18,75) ise yaygın bulunmuştur. Resim 2'de atrofi ile birlikte olan İM görülmektedir. Tablo V'de İM'ye eşlik eden histopatolojik bulgular görülmektedir.

İM subtipleri:

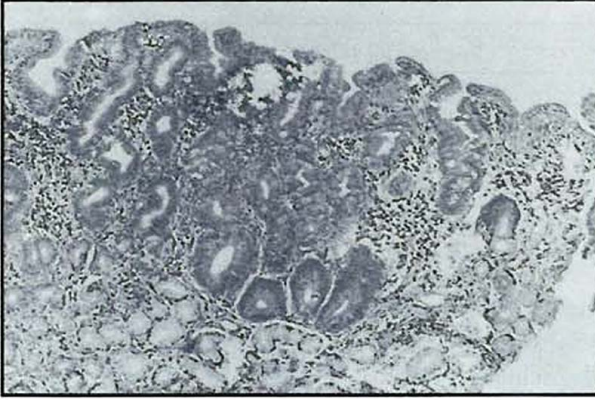
Olgularımızda tip III İM gözlenmemiştir. 29 hastada (%60,4) İM tip I şeklinde olup fokal odaklar halinde bulunmuştur. Tip I İM yaygın olarak saptanmamıştır. Aynı biyopsi örneklerinde Tip I ve Tip II İM 17 hastada birlikte bulunmuştur. Tip I + II İM 10 olguda fokal 7'sinde ise yaygın gözlenmiştir. Tip II İM 2 hastada saptanmış ve ikisi de yaygın bulunmuştur. İM subtipleri, H. pilori pozitif ve negatif olgularda istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir. Tablo'da İM subtipleri ve H. pilori ilişkisi görülmektedir.

Tablo III: İM'li olguların endoskopik bulguları ve H. pilori ilişkisi.

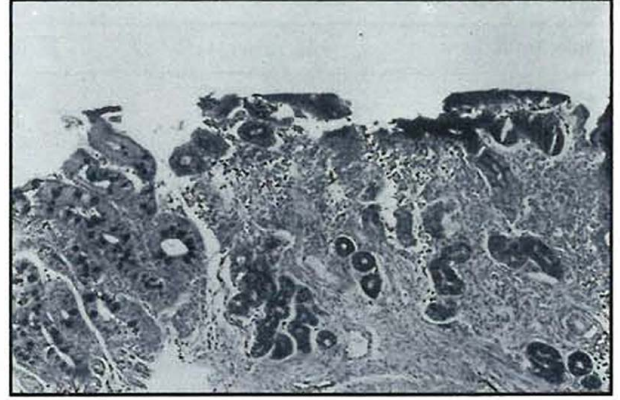
Endoskopik tanı	İM %	H. pilori(+) %	H. pilori(-) %
Gastrit (49)	10 (20.4)	7 (70)	3 (30)
mide ülseri (12)	3 (25)	3 (100)	-
Gastroduodenit (81)	17 (20.9)	15 (88.2)	2 (11.8)
Duodenal ülser (73)	15 (20.5)	15 (100)	-
Bilroth (7)	3 (42.8)	2 (66.7)	1 (33.3)

Tablo IV: H. pilori (+) ve (-) olan İM'li hastalarda yaş ortalamaları.

		H. pilori (+)	H. pilori(-)
Gastrit	(10)	54.6 ± 6.9	64.3 ± 5
Mide ülseri	(3)	58 ± 15.6	-
Gastroduodenit	(17)	47.6 ± 13.6	75.5 ± 6.4
duodenal ülser	(15)	48.2 ± 13.6	-
Billroth II	(3)	61.5 ± 4.9	65
Toplam	(48)	51 ± 12.9	68.2 ± 7.1



Resim 1: Kronik yüzeyel gastrit ve intestinal metaplazi; Yüzey ve pit epitelinde rejenerasyon, foveolar bölgeye sınırlı iltihabi infiltrasyon, sağ orta bölümde goblet hücreleri; silindirik epitel hücrelerinden oluşan İM, (HE X80).



Resim 2: Kronik atrofik gastrit ve fokal, tip I intestinal metaplazi-Metaplastik epitel asidik münin içeren goblet hücreleri ve fırçamsı kenarları (AB pH 2.5/PASX80).

TARTIŞMA

İM ilk kez Kupffer tarafından 1883'te kronik gastritin bir bulgusu olarak tanımlanmıştır. 1896'da Schmidt İM'yi kronik atrofik gastrit sonucu oluşan bir patoloji olarak kabul etmiştir. Correa ve arkadaşları (10), kronik yüzeyel gastritin zamanla ilerleyerek atrofik gastrite, İM ve displazilere dönüşebileceğini ileri sürmüşlerdir. Atrofisiz metaplasizis gastritin zamanla İM ile birlikte olan atrofik gastrite dönüşebileceği Kekki ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (11).

İM atrofik gastritte oldukça sık rastlanan bir patolojidir. Bir çalışmada atrofik gastritli olgular da %81 tip I, %14 de tip III İM bulunmuştur(12).

Çalışmamızda ise 48 İM'li olgunun 18'inde (%37,5) İM kronik yüzeyel gastritle birlikte bulunmuştur. Bunların 16'sında, iltihab hücreleri arasında lökositler artmış olup kronik aktif yüzeyel gastrit mevcuttur. Correa (13), İM'nin no-

natrofik gastritlerden kronik yüzeyel gastritte bulunmadığını ama diffüz antral gastritlerde nadiren görülebileceğini bildirmektedir. Ancak 2500'den fazla biyopsi materyalini içeren bir çalışmada, oran verilmemiş olmasına rağmen kronik yüzeyel gastritlerde İM'nin yüzey epitelinde ve pitlerde sık olmadan görülebileceği bildirilmektedir (14). H. pilori ve İM ilişkisini araştıran çalışmada gastritin tipi verilmemiştir (7). Aynı yazarların İM'nin subtiplerini araştıran çalışmalarında ise, İM'nin atrofisiz gastritte de bulunabileceği bildirilmektedir (8).

İM normal mide mukozasında %3 oranında oranında görülmektedir (1). Imai ve arkadaşları (3), otopsi sonuçlarına göre İM'yi 40-49 yaş grubunda normal midelerde %34 oranında bulmuşlardır. İM normal midelerde de bulunabileceğine göre mutlaka atrofik gastrit birlikteliği beklenmemelidir. Çalışmamızda kronik yüzeyel gastritle birlikte bulunan İM'lerin hepsi fokal olup büyük çoğunluğu da tip I dir.

Tablo V: İM ile birlikte olan histopatolojik bulgular.

	Kronik yüzeyel gast.	Fokal atrofi	Yaygın atrofi
Gastrit (10)	1	6	3
Mide ülseri (3)		1	2
Gastroduodenit (17)	7	9	1
Duodenal ülser (15)	10	5	-
Bilroth II (3)	-	-	3
	18,(%37.5)	21 (%43.75)	9(%18.75)

Tablo VI: İM subtiplerinin H. pilori ile ilişkisi.

	H. pilori (+)	H. pilori (-)	%
Tip I Fokal	26	3	60.4
Tip I+II Fokal	9	1	
Tip I+II yaygın	6	1	35.4
Tip II Yaygın	1	1	4.2

Gastritli olgularımızda İM sıklığı %20.4 bulunmuştur. Gastritte İM sıklığı %24, %29.5 olarak bildirilmektedir (1,7). Atrofik gastritli olgularla yapılan çalışmada ise bu oran %81 dir (12). Çalışmamızda İM saptanan 10 gastritli hastanın 6'sında fokal, 3'ünde ise yaygın atrofi bulunmuştur.

Mide ülserli hastalarda İM sıklığı %39, 52, 37,70 olarak bildirilmektedir (1,7,15,16). Çalışmamızda bu oran %25 bulunmuş olup yukarıdaki değerlere göre oldukça düşüktür. Bunda ülser çevresinden değil de antrum mukozasından alınmış biyopsilerin değerlendirilmesinin etkisi büyüktür. Ancak %37 sonucu verilen çalışmada da biyopsiler antrumdan alınmıştır (15).

Duodenal ülserli hastalarımızda İM sıklığı %20,5 dur. Correa (13), duodenal ülserde diffüz antral gastritin bulunduğunu ve genel olarak bunlarda atrofi ve İM görülmeyeceğini, nadiren İM rastlanabileceğini bildirmektedir. İM bulunan 15 duodenal ülserli olgumuzun 10'unda kronik aktif yüzeysel gastritin, 5'inde ise fokal atrofinin bulunması yukardaki bilgilere uymamaktadır. Ancak Sabola ve arkadaşları (15), duodenal ülserde İM sıklığını %17.5 bulmuşlardır.

Çalışmamızda İM, H. pilori pozitif 186 olgunun 42'sinde (%22,6), negatif 36 olgunun 6'sında bulunmuş olmasına rağmen istatistiksel olarak bu gruplar arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Craanen ve arkadaşları (7), İM'yi H. pilori pozitif grupta %33.9, negatif grupta %15,6 ve pozitif olanlarda anlamlı artmış olarak bulmuşlardır. Yazarlar H. piloriyi, intestinal tip mide kanseri için prekürsör kabul edilen İM'nin oluşu-

munda rol oynayan önemli bir faktör olarak kabul etmişlerdir. Daha sonraki çalışmalarında, H. pilori pozitif olanlarda Tip I ve Tip II İM'nin Tip III İM'ye göre artmış olduğunu saptamışlardır. Mide karsinogenezinde Tip III İM'nin rolü kabul edilen bir gerçektir. Tip III İM'nin, Tip I ve II yi takiben geliştiğini, artık bu ortamın bakterinin kolonizasyonu için uygun olmadığını ve bu nedenle Tip III İM'nin H. pilori negatif olanlarda daha fazla bulunduğunu ileri sürmektedirler(8). Ancak Silva ve arkadaşları (12) ise 6 yıl takibettikleri tip I İM'li olgularının %61'inin değişmeden kaldığını, %34'ünün de iyileştiğini bildirmektedirler. Ayrıca bu grupta tip III İM'ye dönüşüm de gözlemlenmiştir. Tip I İM'yi iyileşebilen reaktif bir patoloji olarak kabul etmişlerdir. Hastalarımızda tip III İM saptanamamıştır. Bunda çalışmaya kanserli olguların alınmaması etkili olabilir.

Çeşitli yayınlarda diyet özellikle aşırı tuzlu gıdalarla beslenme, sigara ve safra reflüsü gibi diğer etkenler de İM oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (15-19). Çalışmamızda İM en yüksek oranda Billroth II ameliyatlılarında bulunmuştur (%42), ancak bu grubun sayıca az olması nedeniyle anlamlı sonuç alınamamıştır.

Çalışmamızda İM sıklığı H. pilori negatif ve pozitif gruplarda anlamlı farklılık göstermemesine rağmen, pozitif grupta yaş ortalaması çok anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Aynı sonucu Craanen ve arkadaşları (7) da bildirmektedirler. Mide mukozasında kronik ve eradike edilmedikçe süregiden gastrite neden olan H. pilorinin bu nedenle, İM oluşumunda diğer faktörlerin yanında yer alabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Filipe MI, Jass JR, Intestinal metaplasia, Subtypes and cancer risk. Filipe MI, Jass JR (Ed): Gastric carcinoma, Churchill Livingstone, London 1986 pp:87-115.
2. Matsukuma A, Mori M, Enjoji M. Sulphomucin secreting intestinal metaplasia in the human gastric mucosa. Cancer 1990, 66: 689-94.
3. Imai T, Murayama H, Time trend in the prevalence of intestinal metaplasia in Japan, Cancer 1983, 52: 353-61.
4. Lauren P, Histogenesis of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. Scand J Gastroenterol, 1991, 26: 160-4.
5. Sipponen P, Kekki M, Siurala M, Age related trends of gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma patients and in controls representing the population in large. Br J Cancer, 1984, 49: 521-30.
6. Ectors N, Dixon MF. The prognostic value of sulphomucin positive intestinal metaplasia in the development of gastric cancer. Histopathology 1986, 10: 1271-7.
7. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat NJ. Intestinal metaplasia and Helicobacter pylori: an endoscopic bioptic study of gastric antrum. Gut, 1992, 33: 16-20.

8. Craanen Me, Blok P, Dekker W, Ferwerda J Tytgat NJ. Subtypes of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*. *Gut* 1992, 33: 597-600.
9. Cook HC, Carbohydrates, Bancroft JD, Stevens A (Ed). Theory and practice of histological techniques. Churchill, Livingstone, London, 1977, pp: 180-216.
10. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannebaum S, Archer M, A model for gastric cancer epidemiology, Hypothesis. *Lancet*, 1975, 2: 58-60.
11. Kekki M, Siurala M, Varis K, Sipponen p, Sistonen P, Nevanlinna RH, Clasification principles and genetics of chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*, 1987, 22: 1-28.
12. Silva S, Filipe M, Pinho A, Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic atrophic gastritis and gastric ulcer. A follow up study. *Gut*, 1990, 31: 1097-104.
13. Correa P, Chronic gastritis. Whitehead R: *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. Churchill Livingstone, London, Newyork, 1989, pp: 402-20.
14. Whitehead R, Truelove SC, Gear WL. The histological diagnosis of gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. *J Clin Path*, 1972, 25: 1-11.
15. Sabola GM, Axon ATR, Dixon MF, Morphology of chronic antral gastritis, relationship to age, *Helicobacter* status and peptic ulceration. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1992, 4: 825-9.
16. Oohara T, Tohma H, Aona g, Ukawa S, Kondo Y. Intestinal metaplasia f the regenerative epithelia in 549 gastric ulcers. *Hum Pahol*, 1983, 14: 1066-71.
17. Houghton PWS, Mortensen NJMCC, Weg T, Cooper MJ, Morgan AP, Burton P, Intragastric bile acids and histologic changes in gastric mucosa. *Br J surg*, 1986, 73: 354-6.
18. Correa P, Cuello C, Fajarda LF, Haenszel W, Bolonos O, De Ramires B. Diet and gastric cancer, nutrition survey in a high risk area. *J Natl Cancer Inst*, 1983, 70: 673-78.
19. Tatsuda M, Iishi H, Okuda S. Effect of cigarette smoking on acid-secreting area and intestinal metaplasia in the stomach. *Dig Dis Sci* 1988, 33: 23-9.