

4966.

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

Patoloji Anabilim Dalı

—oOo—

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Feriha Öz

**MİDEDE İNTESTİNAL METAPLAZİ ALT GRUPLARININ
HİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ
İNTESTİNAL METAPLAZİ-KARSİNOM İLİŞKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Süha Çetin

Süha Çetin

İSTANBUL - 1988

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
Tez Yürütme Merkezi

T.C.

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

_____.
Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Feriha Öz



MİDEDE İNTESTİNAL METAPLAZİ ALT GRUPLARININ
HİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ
İNTESTİNAL METAPLAZİ-KARSİNOM İLİŞKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

DR.SÜHA ÇETİN

İstanbul 1988

W. O.
Yük. Öğr. Dr.
Gastrositeoloji
T.C. Sağlık Bakanlığı

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Giriş	1 - 27
Bulgular	28 - 45
Tartışma	46 - 56
Sonuçlar	57
Özet	58
Kaynaklar	59 - 67
Resimler	68 - 85

G İ R İ Ő

Ülkemizde, mide karsinomu insidensi ve prevalansı açısından sağlıklı istatistik bilgi yoktur. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'nin(SSYB) 1979-1980-1981 yıllarını kapsayan "Sağlık İstatistik Yıllığı"nda Türkiye'de mide habis tümörü olan toplam vaka sayısı yıllara göre sırasıyla 3504, 3430, 3213 olarak bildirilmiştir (86). SSYB'nin 1984 yılı "Kanser İhbarlarının Değerlendirilmesi" kitabında ise sindirim sistemi ve periton habis tümörleri olan toplam vaka sayısı 1544'dür(36). Çamlıbel ve arkadaşlarının Ankara Onkoloji Hastanesi'nde yaptıkları 10 yıllık dönemi kapsayan çalışmada, mide kanserlerinin tüm kanserler arasında sıklık yönünden 6. sırayı aldığı bildirilmektedir(12). Bu verilerden mide karsinomuna ilişkin rakamlar elde etmek mümkün değildir. Çünkü rakamlar ya "midenin habis tümörleri" biçiminde, mezenkimal tümörleri de içeren geniş bir başlık altında bildirilmekte ya da tüm sindirim sistemi ve periton gibi bir çok organın kanserlerini içerecek şekilde verilmektedir.

Yukarıdaki bilgilere bakıldığında, mide karsinomunun toplumumuzun sağlık sorunları arasındaki yerinin tam bilinmediği açıktır. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na yılda ortalama 58 mide karsinomlu gastrektomi materyali gelmektedir. Ayrıca Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne baş vuran ancak inoperabl olan ya da tanısı hastanemizde konarak, tedavisi başka yerlerde yapılan vakaları bilmemekteyiz. Bununla beraber mide karsinomu Anabilim Dalı'mızda sık karşılan habis tümörlerden biridir.

Öte yandan mide mukozasında intestinal metaplazi(İM) ile mide karsinomu arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir(32). 1955'de Morson morfolojik bir çalışma ile metaplastik epitelden doğan 5 mide karsinomu bildirmiştir(56). 1965'de Lauren(42) ilerlemiş mide karsinomlarını intestinal tip ve diffuz tip olarak ayırmış, intestinal tip karsinomun İM'den doğabileceğini ileri sürmüştür. Ardından Nakamura ve arkadaşları(60) 5 mm'den küçük boyutta (minute) karsinomları da adenokarsinom ve diffuz tip karsinom olarak sınıflandırmışlar, adenokarsinomların histogenetik olarak İM gösteren mukozadan diffuz tip karsinomların ise esas olarak mide mukozasından köken aldıklarını öne sürmüşlerdir.

İM'nin mide karsinomundan başka atrofik gastrit, mide ülseri, duodenum ülseri, mide polipleri gibi selim lezyonlara da sık olarak eşlik ettiği bilinmektedir(21,30,63,66,71,77,90,94). Bu bilgi prekanseröz lezyon olarak İM'nin değerini azaltmaktadır. Ayrıca farklı histolojik tipteki mide karsinomları, bu karsinomlara eşlik eden gastrit ve İM açısından farklılıklar göstermektedir(25,42,51,56,60).

Bu sorunlar temelinde yapılan araştırmalarda farklı İM tipleri olduğu bulunmuş ve mide karsinomu ile daha özel bir ilişkisi olabileceğİM tipi araştırılmıştır(22, 27,31,44,74). Bu tip çalışmaların çoğunda sulfomüsin içeren inkomplet tip İM'nin mide karsinomu ile daha yakın ilişkisi olduğu saptanmış ve bu tip İM'nin prekan- seröz olabileceği ileri sürülmüştür(17,29,33,76,78).

Özellikle mide karsinomu insidensinin yüksek olduğu ölkelerde erken tanı aı- sından, atrofik gastrit --→ İM --→ mide karsinomu ardıllığının kesinleştirilmesi ve İM'nin prekanseröz bir lezyon olup olmadığının belirlenmesi henüz sonuca ulaş- mamış bir problemdir.

Mide karsinomunun ölkemizde pek de küçümsenmeyecek bir sağlık sorunu olduğunu düşünerek, ayrıca İM ve alt guruplarının ölkemizdeki dağılımını da sağlıklı olarak bilmediğimizi gözönüne alarak, bütünü küçük bir kesitini yansıtan Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen gastrektomi materyalinde mide karsinomu- nu ve evre mide mukozasında İM ve alt guruplarını incelemeyi amaçladık.

NORMAL MİDE MUKOZASININ ÖZELLİKLERİ

Mide duvarı içten dışa mukoza, submukoza, kas tabakası ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşmaktadır. İltihabi olayların özellikle mide mukoza değişikliklerine yol açması ve karsinomların mukozadan köken alması nedeniyle mukoza özellikleri gözden geçirilecektir.

Makroskopik Özellikler:

Bilindiği gibi mide anatomik olarak kardial, fundus, korpus ve pilorik antrum olmak üzere dört bölgeye ayrılır. Mukoza da bu anatomik bölgelere kısmen uyan histolojik ve işlevsel değişiklikler gösterir.

Kardia, özofagus çok katlı yassı epiteli ile mide epitelinin birleştiği yerden başlayarak distale doğru 0.5cm ile 3-4 cm arasında değişen bir alanı kapsar. Makroskopik olarak ayırd edilemeyen kardial mukozası ancak histolojik özellikleri ile tanınır.

Fundus, mide-özofagus birleşim yerinden yatay çekilen bir çizginin üstünde kalan bölümdür. Doğumdan sonraki yaşamda midenin gerilmesi ile gelişir. Geri kalan midenin 2/3 kısmı korpus, 1/3 distal kısmı ise pilorik antrumdur. Korpus ve fundus mukozası makroskopik olarak aynı görünümündedir. Mukozada uzun ve dallanmış birçok kıvrımlar vardır. Kıvrımlar mide uzun eksenine paralel seyretme eğilimindedir. Küçük kurvaturda bu kıvrımlara rastlanmaz. Kıvrımların kalınlığı dilatasyon derecesine bağlıdır. Fundus ve korpusta mukoza kalınlığı 0.4-1.5 mm olup, mukoza kas tabakası üzerinde kolayca kaydırılabilir.

Antrum ve korpus mukozaları arasındaki sınır genellikle makroskopik olarak farkedilemez. İnsisura Angularis her iki bölge arasındaki sınırı belirler gibi gözükse de, bu ayırım her zaman doğru olmaz. Antrum mukozasında kıvrımlar çok daha az olup, mukoza mükümler tabakaya daha sıkı bağlanmıştır, mükümler tabaka üzerinde kolayca kaydırılmaz. Burada mukoza daha ince olup 0.2-1 mm kalınlığındadır(14,52,57).

Mikroskopik Özellikler:

Mide mukozasının histolojik yapısına baktığımızda yüzey epitelinin tüm bölgelerde aynı olduğunu görürüz. Yüzey epiteli tek sıralı düzgün, bazal çekirdekli, apikal kısımlarında Diastaz/Periodic Acid Schiff (D/PAS) ile PAS pozitif (koyu pembe) boyanan nötral mükün içeren yüksek silindirik hücrelerden oluşmuştur(Resim 1-3). Yüzey epiteli mukozanın destek dokusu (lamina propria) içine girerek

mide pit'lerini (kript veya foveola) denen girintileri oluşturur. Bu girintiler bölgeye göre değişen özelleşmiş mide bezleri ile devam eder ve mukoza epiteli mukoza tabanına kadar uzanır. Böylece tüm bölgelerde mide mukozası yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabakaya ayrılabilir. Yüzeysel tabaka mukoza yüzeyinden pit'lerin dibine kadar olan kısımdır. Derin tabaka ise pit'lerin dibinden, mukoza-submukoza sınırı olan muskularis mukozaya kadar uzanır. Yüzeysel ve derin tabaka yüksekliklerinin oranı mide bölgelerine göre değişiklik gösterir. Derin kısımda pit'lerin dibine açılan özelleşmiş mide bezleri yer alır.

Mide mukozasının destek dokusu olan lamina propria, ince duvarlı kan damarları, lenfa damarları, düz kas lifleri, kollojen ve retiküler lifler, belirli yoğunlukta mononükleer iltihap hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri içeren gevşek bir bağ dokusudur. İltihap hücreleri antrum bölgesinde daha yoğundur, yaşla doğru orantılı olarak artar ve antrumda lenf folikülleri halinde birikir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde patolojik olarak kabul edilen bu lenf folikülleri yaşlılarda normal bir bulgudur.

Mukozanın histolojik ve histokimyasal özellikleri bölgelere göre önemli değişiklikler gösterir;

Kardia mukozası: Burada pit derinliği tüm mukoza kalınlığının yaklaşık yarısını oluşturur. Derin tabakadaki bezler basit tubuler veya birleşik tubulo-rasemöz yapıdadır. Bezler birbirleri ile birleşmiş, muskularis mukoza çıkıntıları ile guurplara ayrılmış olup, kistik genişleme sık olarak gözlenir. Bezleri döşeyen epitel, yüzeysel epitel gibi nötral müsin salgılayan hücrelerden oluşmuştur. Bunların arasında nadiren parietal ve hatta esas(chief) hücreler de olabilir. Kardia mukozasında endokrin hücreler de sıktır.

Korpus mukozası: Hem fundus hem de korpusu döşeyen bu mukoza bazı yazarlarca "fundus" mukozası olarak da adlandırılır. Mide mukozasının en geniş kısmını oluşturur. Pit derinliği mukozanın 1/4'ü kadardır. Bezler basit, düzgün tubuler yapı gösterir. Bezlerde kistik genişleme çok nadirdir. 1-4 kadar bez hafif bir daralma veya boyun bölgesi ile her bir pit'in tabanına açılırlar. Korpus bezleri 4 tip hücre içerir. Bunlar müsin salgılayan (müsinöz) boyun hücreleri, parietal (kenar, oksintik) hücreler, esas (chief, zimogenik) hücreler ve endokrin hücrelerdir.

Müsin salgılayan boyun hücreleri, bez ile pit'lerin geçiş bölgesinde yerleşmiş olup, parietal hücreler arasında dağılmışlardır. Özellikle antrum mukozasına yaklaşıldığında bezlerin daha derin kısımlarında da olabilirler. Çekirdekleri bazalde yer almış, hafif granüler sitoplazmalı, düzensiz biçimli bu hücreler D/PAS ile pozitif(koyu pembe) boyanan nötral müsin içerirler. Ancak boyanma şiddeti yüzeysel ve pit epiteli kadar kuvvetli değildir, çünkü az miktarda karboksilli asit müsin de içerirler. Karboksilli asit müsinler Alcian Blue(AB) boya yöntemi ile pH2.5'da zayıf boyanma gösterir(Resim 1,2).

Bezlerin üst kısmını döşeyen hücrelerin çoğu parietal hücrelerdir. Parietal hücreler yuvarlak ya da piramidal biçimde olup çekirdekleri hücre merkezinde, sitoplazmaları eozinofilik ve vakuollüdür. Parietal hücreler hidroklorik asid, intrensek faktör, kan gurubu maddeleri, potasyum klorür salgılar. Histokimyasal olarak yüksek konsantrasyonda süksinat, laktat dehidrogenaz, NADH tetrazolyum redüktaz içerdikleri de gösterilmiştir.

Zimogen hücreler bezlerin alt yarısında sayıca üstünlük gösterirler. Parietal hücrelerle yanyanırlar. Bazal yerleşimli büyük çekirdekleri, sitoplazmalarında bazofilik granülleri olan bu hücreler tip I ve tip II pepsinojen, proteolitik enzimler ve çeşitli elektrolitler salgılar.

Korpus bezlerinde endokrin hücreler az sayıdadır. Bunlar bezlerin tabanında, zimogen hücreler arasında yerleşmişlerdir.

Antrum mukozası: Pilor mukozası da denir. Antrum mukozası midenin 1/3 alt kısmında, üçgen şeklinde bir alana yayılır. Bu alan özellikle küçük kurvatur bölgesinde kişiden kişiye büyük değişiklikler gösterir. Bazılarında özofagusa kadar antral mukoza devam edebilir. Korpus ve antrum mukozaları birbirinden keskin bir hatla ya da 1-2 cm'lik geçiş bölgesi ile ayrılır. Antrum mukozasında, kardiada olduğu gibi gastrik pitler korpus mukozasına göre daha derindir. Bezler basit ya da dallanmış tubuler yapı gösterir. Kardiaya benzer şekilde nötral müsün salgılayan hücrelerle döşelidirler(Resim 3). Bazan az miktarda asidik sulfomüsün salgıladıkları da gözlenir. Antrum bezlerinde seyrek olarak parietal hücrelere ve az sayıda endokrin hücrelere rastlanır. Antrum mukozasını korpus mukozasından ayıran en önemli özellik zimogen hücrelerin antrum mukozasında olmayışıdır(13, 14,22,23,35,44,52,57).

Mide bezlerindeki endokrin hücrelerin özellikleri:

Haematoxylin-eosin(HE) ile boyanmış kesitlerde endokrin hücreler, bezlerin bazal membranına yakın, diğer epitel hücreleri arasında dağılmış olarak, berrak bir alanla çevrilmiş görünümündedirler. Bu hücrelerin çok azı enterokromaffin (argentaffin) hücrelerdir. Argentaffin hücreler serotonin (5-hydroxytryptamine) içerirler, gümüş tuzları ve pozitif diazo reaksiyonu ile gösterilebilir. Endokrin hücreler ise argentaffin ya da argirofil değildir. İmmunhistokimya (İHK) yöntemleri ile Neuron Spesifik Enolase (NSE) içerdikleri gösterilmiştir.

Endokrin hücrelerin içerdikleri biogenik aminler veya polipeptid hormonlar İHK yöntemleri ile tanınmaktadır. Bu yöntemlerle korpus ve antrumda somatostatin üreten D hücreleri, VIP ile immunreaktif olan D₁ hücreleri, bombesin içeren P hücreleri, pankreatik polipeptid içeren PP hücreleri ayırd edilmiştir. Korpusda enterokromaffin'e benzer (ELC) hücreler, Grimelius pozitif X hücreleri vardır. Bunların ne ürettikleri bilinmemektedir. Sekretin içeren S hücreleri antrum mukozası 1/3 bölümünde, gastrin içeren G hücreleri antrum mukozası 1/3 orta kısmında bulunurlar. G hücreleri de Grimelius yöntemi ile pozitif boyanır(14,35,57).

Normal mide mukozasında hücre kinetikleri:

Tüm mide-barsak kanalında mukoza epitelini sürekli yenilenir. Mide boşluğuna her bir dakika içinde, yaklaşık 500.000 hücre dökülür. Dökülen epitelin yerini, mide bezleri ve pitler arasında isthmus(boyun) bölgesi denen kısımda yerleşmiş immatür stem hücrelerden gelişen yeni epitel hücreleri alır. Bu bölgede çoğalan hücreler gerekli yönde diferansiye olarak mide yüzeyine ve bezlere doğru göç ederler. Müköz hücreler diferansiye olarak yüzeye ulaştıklarında bölünme yeteneklerini ve farklı yapıda glikoprotein üretme yeteneklerini kaybederler. Bu diferansiye hücreler ortalama 8 günlük bir yaşam süresinden sonra mide boşluğuna dökülür.

Yüzey epitelinin yenilenmesi bez epitelinden daha hızlıdır. Antrum bezlerinin yenilenme hızı ise korpus bezlerinden daha fazladır. Mide mukozasında epitelin yenilenmesi sayısız endogen ve eksojen uyarıların etkisi altındadır(14,21,35,43,45,57).

MİDE KARSİNOMU

Midenin habis tümörlerinin %95'ini adenokarsinomları oluşturur. Midenin adenokantom, epidermoid karsinom, habis karsinoid tümörü gibi başka karsinomları olmakla birlikte, mide karsinomu terimi genellikle bez epitelinin çıkan adenokarsinomlar için kullanılır(47). Biz de karsinom terimini kullanırken adenokarsinomu ifade etmekteyiz.

Mide karsinomu Japonya, Şili, Kolombiya, Finlandiya, İrlanda gibi ülkelerde yüksek insidens gösterir(8,47,52). Mide karsinomu erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür ve 55-64 yaşları arasında en sıktır(52).

Mide karsinomunda etyolojik faktörler

Etyolojide rol oynayan çeşitli endogen ve eksogen faktörler vardır. Endogen faktörlerden kalıtımda, otozomal resesiv genlerin kan gurupları ile ilişkili olarak etyolojide etkili olduğu görülmüştür. Kan gurubu A olan kişilerde, normal popülasyona göre mide karsinomu riski 7 kez fazladır. Otozomal dominant genlerin rol oynadığı hipogammaglobulinemi, "Cancer family" sendromu gibi bazı durumlarda mide karsinomuna predispozisyon oluşturduğu saptanmıştır(26).

Eksogen faktörler içinde beslenme alışkanlıkları önemlidir. Diyetle hayvansal yağ ve proteinlerin düşük oranda, kompleks karbonhidratların, özellikle tahıllardan elde edilen proteinlerin yüksek oranda olması, taze yeşil ve lifli bitkilerin az olması, çok tuz ve çok nitrat alımı midede karsinom gelişmesini kolaylaştırmaktadır(8,52). Eksogen faktörler içine endüstri artıkları da girmektedir. Kömür ocakları, nikel rafinerilerinde çalışanlar ve asbestos işçilerinde mide karsinomu riski artmaktadır(47,52).

Endogen ve eksogen faktörler mide içi mikroçevreyi değiştirerek karsinom gelişmesine neden olurlar. Burada en önemli faktör hipoklorhidri, yani mide içeriğinde pH'nın yükselmesidir.

Hipoklorhidrinin gelişmesinde ilk basamak mide mukozasının atrofisidir. 70 yaşından sonra sık görülen hipoklorhidrinin erken yaşlarda görülmesinde; protein malnütrüsyonu, selülozdan zengin besinlerin sık alınması, virus infeksiyonları, yüksek oranda tuz alımına bağlı osmotik basınç, yiyeceklerle alınan kimyasal ve fiziksel irritanlar, endüstri kollarında çalışanların oral yolla aldığı irritanlar gibi faktörlerin önemli rolü olduğu görülmüştür. Ayrıca hipogammaglobulinemi pernisiöz anemi gibi genetik predispozisyonun olduğu durumlarda, parsiyel gastrektomi, vagotomi gibi cerrahi girişimler sonrasında hipoklorhidri gelişir.

Hipoklorhidrinin en önemli sonucu mide içeriğindeki bakteri sayısının artışına paralel olarak nitrit, N-nitroso bileşikleri ve safra asitlerinin konsantrasyonunda artıştır. Nitrit konsantrasyonunun artması ile mide displazisinde artış olduğu, mide atrofisinden mide karsinomuna ilerlemede nitrit, safra asitleri, bakteri konsantrasyonlarındaki artışın etkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(26).

Mide karsinomunda prekürsör veya prekanseröz olan lezyon ve durumlar:

Prekanseröz lezyon kavramı, karsinoma öncülük eden ve kesinlikle karsinoma ilerleyecek olan bir lezyonu tanımlar. Prekürsör lezyon ise kronolojik olarak karsinoma öncülük eden fakat mutlaka karsinoma dönüşmesi gerekmeyen lezyonlar için kullanılır. Başka bir deyişle prekürsör lezyondan karsinom gelişebilir veya gelişmeyebilir(7). Ancak bu kavramlar karışık bir şekilde kullanılmakta olup, aşağıda bahsedilecek lezyon ve durumlara bazı yazarlarca prekanseröz, bazılarınca da prekürsör denmektedir.

Kronik Atrofik Gastrit ve İM: Kronik atrofik gastrit ile karsinom arasındaki yakın ilişki uzun yıllardır bilinmekle birlikte, hastaların uzun süreli takiplerinde, az sayıda vakada 15-20 yıl içinde karsinom geliştiği görülmüştür(81-85).

İM ve intestinal tip karsinom arasındaki ilişki son yıllarda çeşitli yönleri ile incelenmiştir. İM mide karsinomu prekürsörü olarak kabul edilirken, tek başına görülen kronik atrofik gastritin tümöre reaksiyon olarak geliştiğine inanılmaktadır(7,21,47,57).

Pernisiöz Anemi: Pernisiöz anemili kişilerin midesinde adenomatöz polip ve karsinom gelişmesi, normal topluma oranla 3-4 kez daha fazladır(14,85,).

Pernisiöz anemi TipA atrofik gastritle karakterize olup(5,21,85), pernisiöz anemili kişilerde karsinom sıklığının artması, fundus ve korpusta atrofik gastrit ve İM'nin yoğun olmasına bağlanmaktadır(7,57,78).

Menetrier Hastalığı: Mide korpusunda bezlerde atrofi, yüzey epitelinde aşırı hiperplazi ile karakterize olan bu hastalık bazı yazarlarca karsinom prekürsörleri arasında bahsedilir(14,52,81).

Midede Kronik Peptik Ülser: 9-10 yıllık uzun takiplerin yapılabildiği hastalarda selim bir ülserin habisleşme sıklığının %9-10 arasında olduğu izlenmiştir(47,52,81). Mide ülserinin seyrek olarak habisleştiği kabul edilmekle birlikte(47,52,57,81), mide ülserine komşu mukozada İM ve displazi sıklığına dikkat çekilmektedir (3,81).

Mide Polipleri: Midedeki hamartomatöz poliplerden karsinom gelişmez. Hiperplastik poliplerde karsinom gelişmesi seyrek olmasına karşın gerçek adenomatöz poliplerde çok daha sıktır(47,57,81).

Selim Lezyonlar İçin Yapılan Mide Ameliyatları: Duedonum ülseri, mide ülseri gibi selim lezyonlar nedeniyle yapılan parsiyel gastrektomilerden sonra, kalan mide parçasında karsinom riskinin arttığı bilinmektedir(47,81,83). Ameliyattan sonra

karsinom gelişmesi 15-40. yıl içinde olmaktadır(14,47).

Gastrektomi sonrası kalan mide mukozasında atrofik gastritin çok hızla geliştiği(94) ve kontrol gurubuna göre İM'nin çok daha sık olduğu(3) bildirilmektedir.

Displazi: Displazinin midede ekspansif veya intestinal tip karsinomlar için pre-kanseröz lezyon olduğu oysa infiltratif veya difuz tip karsinomların gelişiminde önemli rol oynamadığı ileri sürülmektedir(53).

Mide karsinomunda makroskopik ve mikroskopik özellikler:

Mide karsinomu "erken mide karsinomu" ve "ilerlemiş mide karsinomu" olarak ayrılabilir. Erken mide karsinomu mide mukozası veya yokluğu önemli değildir. İlerlemiş mide karsinomu ise midenin müköler tabakası ve serozasına yayılan karsinomdur(57).

Erken mide karsinomu ile ilerlemiş mide karsinomu arasında yaş, cinsiyet ve lokalizasyon açısından fark yoktur(96).

Mide Karsinomunda Lokalizasyon: Karsinom midenin herhangi bir yerinden çıkabilir ancak en sık rastlandığı bölgeler antrum ve küçük kurvaturdur(14,52,57,96). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kardia bölgesinde karsinomların sanıldığı kadar az olmadığı bildirilmektedir(2,48).

Özellikle erken mide karsinomları sık olarak multifokal olabilir(16).

Mide Karsinomunda Boyutlar: İlerlemiş mide karsinomlarında tümör boyutları ileri derecede değişkendir(52). Erken mide karsinomlarının genellikle 2 cm'yi aşmadıkları ancak daha büyük boyutlarda olabileceği bildirilmektedir(96). Son yıllarda Japonlar tarafından "minute" mide karsinomu kavramı geliştirilmiştir. 0.5 cm ve daha küçük boyutlardaki mide karsinomlarına bu ad verilmektedir(65).

Mide Karsinomunda Makroskopik Tipler: Günümüzde, Bormann'ın 1926'da önerdiği makroskopik sınıflamanın bir uyarlaması kullanılmaktadır(52,54). Buna göre 5 tip mide karsinomu tanımlanır.

1. Yüzeysel karsinom: Bormann sınıflamasında olmayan bu tip, makroskopik olarak müköler tabakaya yayılmayan tümörleri kapsar. Genellikle erken mide karsinomları bu tipe girer. Japon Gastroenteroloji ve Endoskopi Topluluğu tarafından erken mide karsinomları için çok daha detaylı bir makroskopik sınıflama önerilmiştir (64).

2. Polipoid karsinom: Bormann'ın tip I karsinomuna uyar. Mide lümenine uzanan büyük sapsız polip görünümünde bir kitle şeklindedir. Yüzeyinde düzensiz ülser ve erezyonlar olabilir. Mide duvarına derin infiltrasyon nadir olmamakla birlikte, yan taraflara yayılım belirgin değildir.

3. Fungatif karsinom: Bormann'ın tip II karsinomuna uyar. Mide karsinomlarının yaklaşık %30'unu oluşturur. Çevre mide duvarından birkaç santimetre yüksektir. Lümen içine uzanan geniş bir kitle şeklinde olup mide duvarında derine ve yanlara doğru infiltratir.

4. Ülseroinfiltratif karsinom: Bormann'ın tip III karsinomuna uyar. Mide karsinomlarının %30-40 kadarını oluşturur. Tümör 2-8 cm çapında derince bir ülser şeklindedir. Krater ağzı gibi kalkık ve düzensiz kenarları vardır. Duvara derin infiltrasyon vardır, bazı vakalarda yanlara infiltrasyon az olup tipik kronik peptik ülser biçiminde olabilir.

5. Diffuz infiltratif karsinom: Bormann'ın tip IV karsinomuna uyar. Mide karsinomlarının %10'u bu tiptedir. Midenin tamamı ya da geniş bir kısmını kaplayabilir. Mide mukozasının kıvrımları silinmiş olup yüzeysel ülserler ya da lümen kabaran nodüller olabilir. Bu tipin ilerlemesi ile Linitis Plastica oluşur.

Mide Karsinomunda Histolojik Tipler:

Lauren(42) mide karsinomlarını "intestinal tip" ve "diffuz tip" olarak iki guruba ayırmış, bu iki guruba dahil edilemeyenleri de "sınıflandırılmayanlar" başlığı altında toplamıştır. Bu sınıflamada tümörün histolojik, sitolojik özellikleri müsin sekresyonu ve tümörün büyüme biçimi göz önüne alınır.

İntestinal tip karsinomda en belirgin özellik tümör hücrelerinin oluşturduğu bez yapıları olup, bu tipde müsin sekresyonu az görülür. Müsin varsa ya hücre sitoplazmasında sınırlı ya da hücre dışında bez yapılarının lümenindedir. Tümör çevre dokudan belirgin ve düzgün bir sınırla ayrılmıştır.

Diffuz tip karsinomda tümör hücreleri daha küçük ve uniform olup küçük ya da büyük solid kitleler oluşturur. Müsin daha sık olup, ya taşlıyüzük hücreleri biçiminde hücre içi, ya da müsin gölleri şeklinde hücre dışıdır. Tümör sınırları ileri derecede düzensizlik gösterir.

Ming sınıflamasında (51) tümörün biyolojik davranışı göz önünde tutularak mide karsinomları ekspansiv tip ve infiltratif tip olmak üzere iki guruba ayrılır.

Ekspansiv tipte tümör hücrelerinin oluşturduğu düzgün bez yapıları ön plandadır. Bu bez yapılarından oluşan tümör kitleleri çevre dokudan belirgin ve keskin bir sınırla ayrılır, çevre doku sıkışmış görünümündedir.

İnfiltratif tipte, tümör hücreleri tek tek çevre doku içinde yayılan taşlıyüzük hücreleri karakterinde ya da daha az diferansiye hücreler şeklindedir.

Jass sınıflaması(33) Lauren ve Ming sınıflamalarının bir sentezi şeklindedir. Bu sınıflamada ek olarak çevre mide mukozası ve tümörün müsin tipi de göz önünde tutulur. Çeşitli kriterlere verilen puanların toplamına göre mide karsinomu "intestinal tip" ve "gastrik tip" olmak üzere ikiye ayrılır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1977'de yaptığı sınıflamada(67) mide adenokarsinomu 4 tipe ayrılır. Papiller, tubuler, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tipler. Bu dört tipin hepsi iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve az diferansiye olarak derecelendirilir.

Yukarıda kısaca açıklanan sınıflamalar dışında Mulligan sınıflaması(54,57) ve Japon Mide Kanseri Araştırma Topluluğu'nun sınıflaması(54) vardır.

Mide karsinomunda yayılma yolları:

Mide karsinomu direkt yolla duvar katlarına, omentum minus ve majusa, karaciğere, diafragma, pankreas, dalak, safra yolları ve transvers kolona yayılır.

Lenf yolları ile mide karsinomu önce bölgesel lenf düğümlerine, buradan uzak Virchow düğümü, sol aksiller lenf düğümleri, umbilikal lenf düğümlerine metastaz yapar.

Kan yolu ile karaciğer, akciğer, kemik ve beyin metastazları yapan mide karsinomu periton yolu ile ya yaygın peritoneal metastazlar veya pelvise yayılma ile overin Krukenburg tümörü gibi metastazlar yapar(47,57).

Mide karsinomunda prognoz:

Prognozda en belirleyici etken karsinomun vücuttaki yaygınlığı ve tedavidir. Karsinomun yaygınlığı genellikle TNM evrelendirme sistemi ile belirlenir.

Erken mide karsinomlarında prognoz daha iyi olup, cerrahi tedaviden sonra 5 yıllık survi %95'dir. Erken mide karsinomlarında submukoza invazyonu prognozu kötü yönde etkiler(57). 0.5 cm ve daha küçük "minute" karsinomların da submukoza ve damar invazyonunun tümör hücrelerindeki DNA yoğunluğu ile ilişkili olduğu ve anöploid, yüksek ploidi olan hücrelerin daha agresiv davranış gösterdiği izlenmiştir(11,24,40).

İlerlemiş mide karsinomlarında prognozu etkileyen faktörler arasında tümör büyüklüğü, tümörün histolojik tipi, stromadaki iltihabi hücre infiltrasyonu üzerinde durulmuştur.

Tümör çapı 2 cm'den küçük olan karsinomlarda prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir(57). İntestinal tip karsinomun, diffuz tip karsinoma göre daha iyi bir prognozu vardır(84).

Stromada lenfoplazmositer iltihabi reaksiyonun prognozu iyi yönde etkilediği (57), lenfoid dokunun dendritik retikulum hücrelerinden Langerhans hücrelerinin, tümör stromasındaki sayısal değerinin prognozda iyi yönde etkili olduğu(91) ile ri sürülmektedir.

MİDE MUKOZASINDA İNTESTİNAL METAPLAZİ

Özellikle kronik gastrit sürecinde, mide mukozası yüzey ve bez epitelinin barsak mukozası epiteline benzer morfolojik özellikleri içerdiği görülür. İntestinalizasyon olarak da adlandırılan bu durum önceleri heterotopi olarak kabul ediliyordu(72), mide karsinomu patogeneğinde heterotopik barsak mukozasının rolü olduğu tartışılıyordu(32).

Heterotopi, doku ya da organların, normal olarak olmaması gereken yerde bulunmasıdır(1). Genellikle prenatal dönemde, organogenez sırasında gelişen bir durumdur. Metaplazi ise, epitelyal veya mezenkimal olgun bir hücre tipinin başka bir olgun hücre tipine değişmesidir. Postnatal olarak, zararlı çevresel etkenlerin varlığında bir uyum mekanizması şeklinde gelişir. Reversibl olabilir veya neoplastik değişim gösterebilir(70).

Çeşitli epidemiyolojik ve histogenetik çalışmalar sonucu, mide mukozasında görülen barsak epitelinin bir metaplazi olduğu gösterilmiştir.

İM kronik gastrit, özellikle atrofik gastritle birlikte çok sık görülür(57,21,95). Atrofik gastrit gibi en sık antrum ve küçük kurvatur bölgelerinde lokalizedir(17,23,57,59,71). Yaşla doğru orantılı olarak sıklığı artar(59,71,80). Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda(73) ve gastrektomi sonrası vücutta kalan mide mukozasının incelenmesinde(77) İM'nin zamanla geliştiği görülmüştür. Midede peptik ülser ve kronik gastrit için yapılan medikal tedavi sonrasında İM'nin gerilediği de saptanmıştır(93). Bu bulgular olayın bir metaplazi olduğunu destekler.

Mide mukozasında İM, genel bir yaklaşımla normalde mide mukozasında bulunmayan oysa barsak epiteline bulunan goblet hücreleri, emiçi hücreler, Paneth hücreleri ve endokrin hücrelerin varlığı ile tanınır(13,14,57). Ancak her zaman bu elemanların tümünü metaplastik epitelde görmek mümkün değildir. Başka bir deyişle İM her zaman barsak epitelinin bütün özelliklerini göstermez, değişik histomorfolojik ve histokimyasal özelliklerle karşımıza çıkar. Bu yüzden çeşitli alt guruplara(tiplere) ayrılmıştır.

İM'nin diğer özelliklerinin daha iyi anlaşılabilmesi için öncelikle İM tiplerinden bahsedilecektir.

İntestinal metaplazi tipleri:

Tüm mide-barsak kanalında epitel hücrelerinin büyük bir kısmı epitelyal müsin dediğimiz mukopolisakkarid yapısında bir madde üretir ve salgılar. Epitelyal müsin, kimyasal yapısına göre çeşitli boya yöntemleri ile farklı boyanma özelliğinde olan, nötral ve asidik müsin olmak üzere iki temel guruba ayrılır(6).

Midede baskın olarak nötral müsin(Resim 1,3), ince ve kalın barsaklarda ise baskın olarak asidik müsin mevcuttur(Resim 4,6). Asidik müsinin baskın olduğu ince ve kalın barsak epitelinde de farklılıklar vardır. İnce barsakda asidik müsinlerin alt gurubu sialomüsinler ön planda iken(Resim 5), kalın barsakda yine asidik müsinlerin diğer bir alt gurubu olan sülfomüsinler(Resim 8) ve o-asetil sialomüsinler(Resim 7) ön plana çıkar(6,22,18,75).

Çeşitli özel boya yöntemleri ile dokularda farklı müsin tiplerini saptamak mümkündür(6,9,82). Bu yöntemlerle Mide-barsak kanalı müsinlerinin boyanma özelliklerine ait literatür bilgileri Tablo I'de özetlenmiştir.

TABLO I
Histokimyasal Boya Yöntemleri İle Mide-Barsak Kanalındaki
Epitelyal Müsinlerin Boyanma Özellikleri

Boya yöntemleri	Nötral M.	N-asetil sialomü.	O-asetil sialomü.	Sülfomüsin
Alcian Blue pH2.5/ Periodic Acid Schiff (ABpH2.5/PAS)	koyu- ⁺ pembe	mavi	mavi	mavi
High Iron Diamine/ Alcian Blue pH2.5 (HID/ABpH2.5)	boyanmaz	mavi	mavi	kahverengi ⁺⁺ siyah
Periodate Borohydrate/ saponification/PAS (PB/KDH/PAS)	boyanmaz	boyanmaz	koyu- pembe	boyanmaz

+: Aynı hücrede nötral ve asidik müsinler bir arada ise, hücrede mor renkte boyanma görülür.

++: Aynı hücrede sülfomüsin ve sülfatsız asidik müsinler bir arada bulunuyorsa hücrede kahverengi ve mavi boyanma birlikte görülür.

Mide-barsak kanalının normal ve patolojik durumlardaki müsin özelliklerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda, mide mukozasında İM'nin çeşitli müsin tiplerini içerdiği, yani müsin içeriği açısından tek düze bir yapı göstermediği izlenmiştir(22,44). İM'de görülen bu değişikliğin sadece müsin tipleri ile sınırlı kalmadığı, ışık mikroskobu, elektron mikroskobu düzeyinde yapısal farklılıkların

bulunduğu, enzim özelliklerinin, immunhistokimya yöntemleri ile çeşitli antijenik özelliklerin de farklı olduğu saptanmıştır(17,19,31,33,38,52).

Günümüzde İM tiplerinin sınıflandırılmasında en geçerli yöntem, histokimyasal yöntemlere dayanılarak yapılan histomorfolojik sınıflandırmalardır.

Yazarların çoğu ortak bir görüşle İM'yi komplet ve inkomplet olarak sınıflandırır(17,33,38,74).

Komplet tip: Yüzey ve/veya bez epiteli tamamen barsak epiteli tipindedir. Asidik müsin içeren goblet hücreleri ve bunlar arasında müsin üretmeyen, fırçamsı kenarlı emici hücrelerden oluşur(Resim 13). Bu tipte metaplastik bezlerin tabanında Paneth hücreleri sık olarak görülür, endokrin hücreler de vardır. Bezler düzgün basit tubuler yapıdadır. Yüzey ince barsaktaki villus yapılarına benzer görünümde olabilir.

İnkomplet tip: Bez ve/veya yüzey epiteli barsak epitelinin tüm özelliklerini değil, bazı özelliklerini taşımaktadır. Arada mide mukoza epiteli özellikleri vardır. Asidik müsin içeren goblet hücreleri mutlaka görülür. Değişiklik goblet hücreleri arasında kalan silendirik hücrelerde gözlenir. Fırçamsı kenarlı emici hücreler ya çok seyrek ya da yoktur. Silendirik hücrelerin büyük bir çoğunluğu ya da hepsi müsin üretir(Resim 14). Silendirik hücrelerdeki müsin ya mideye benzer şekilde nötral müsin (bu hücreler metaplaziye uğramamış normal mide epiteli hücreleri olarak kabul edilir) ya da sialomüsin ve/veya sulfomüsin tipinde asidik müsin. İnkomplet İM gösteren bezler de basit tubuler yapıda olmakla birlikte daha düzensiz seyir gösterirler(Resim 15). Paneth hücreleri ya çok seyrek ya da hiç görülmez.

Bu iki temel İM tipi üzerinde, goblet hücreleri ve silendirik hücrelerin ürettikleri müsin tiplerine göre çeşitlemeler yapılarak, temelde birbirine yakın olan bir çok sınıflama biçimi ortaya atılmıştır.

Jass ve Filipe Sınıflaması(17,19,33): İntestinal metaplazi, Tip I, Tip II, Tip III olmak üzere üç guruba ayrılır.

Tip I (komplet) İM (Resim 13): Metaplastik bezler yani kriptalar düzenli yapıdadır. Epitel olgun emici hücreler ve goblet hücrelerinden oluşur. Goblet hücreleri genellikle N-asetil sialomüsin içerir. Nadir de olsa sulfomüsin(Resim 18) veya o-asetil sialomüsin de salgılayabilir. Emici hücrelerin fırçamsı kenarları vardır. Paneth hücreleri genellikle vardır.

Tip II (inkomplet) İM (Resim 14): Kriptalar uzun ve kıvrımlıdır. Hafif düzensiz yapı gözlenir. Epitelde emici hücre tektükdür, ya da yoktur. Goblet hücreleri ve çeşitli diferansiyasyon derecesinde silendirik müsinöz hücreler vardır. Silendirik hücreler nötral müsin ve/veya az miktarda sialomüsin salgılar. Goblet hücreleri sialomüsin ve/veya nadiren sulfomüsin salgılar.

Tip III (inkomplet) İM (Resim 15,16): Kripta yapısında belirgin düzensizlik vardır. Hücrelerde atipi ve diferansiasyon kaybı çok daha belirgindir. Silendirik hücreler ön planda sulfomüsin salgılar. Goblet hücreleri ise sialomüsin ve/veya sulfomüsin salgılar.

Jass ve Filipe'ye göre üç İM tipinin her birinde silendirik hücrelerin boyutları farklıdır. Silendirik hücreler Tip III'de en yüksek boyuta ulaşır. Goblet hücreleri her üç tipte de sulfomüsin salgılayabilir. Bu yüzden sulfomüsin içeren goblet hücreleri Tip III'ün ayırıcı özelliği değildir. Silendirik hücrelerde sulfomüsin görülmesi Tip III için özeldir.

Jass ve Filipe'ye göre İM dinamik bir süreci yansıtır. Üç tip arasında geçiş formları görülebilir. Bir form gelişirken diğer form geriler.

Segura ve Montero Sınıflaması(74): Bu yazarlar öncelikle normal ince barsak mukozasındaki goblet hücrelerini iki tipe ayırmışlardır. Tip 1 ince barsak goblet hücreleri sadece AMpH2.5 ile boyanan N-asetil sialomüsin içerir ve villuslarda lokalizedir. Tip 2 ince barsak goblet hücreleri ise hem ABpH2.5 ile hem de PB/KOH/PAS ile boyanabilen o-asetil sialomüsin içerir ve kriptalarda lokalizedir. Bir de kalın barsak goblet hücreleri vardır ki, bunlar ABpH2.5 ile boyanan N-asetil sialomüsin, Azur A ile boyanan sulfomüsin, PB/KOH/PAS ile boyanan o-asetil sialomüsinleri içerir.

Bunları göz önüne alarak intestinal metaplaziyi önce komplet ve inkomplet olarak ayırmışlardır. Komplet İM'de içerdiği goblet hücre tipine göre 1- İnce barsak metaplazisi Tip 1, 2- İnce barsak metaplazisi Tip 2, 3- Kalın barsak metaplazisi olmak üzere 3 alt guruba ayırmışlardır.

İkinci temel alt gurup olan inkomplet metaplaziyi ise değişik asidik müsinleri içerebilen goblet hücreleri, nötral müsin ve/veya değişik asidik müsinleri içeren silendirik hücrelerle tanımlamışlardır.

Teglbjerg ve Nielsen(89) sadece AMpH2.5/PAS ve PB/KOH/PAS boya yöntemlerini kullanarak bir sınıflama yapmışlardır. Böylece İM'yi o-asetil sialomüsin içermeyen ince barsak tipi ve o-asetil sialomüsin içeren kalın barsak tipi olarak iki guruba ayırmışlardır.

Sipponen ve arkadaşları(78) HID/ABpH2.5 boya yönteminin sonuçlarına göre sulfomüsin içerenlere kalınbarsak tipi İM, sulfomüsin içermeyenlere incebarsak tipi İM demişlerdir.

Huang ve arkadaşları da(29) İM'yi incebarsak tipi ve kalınbarsak tipi olmak üzere ikiye ayırmışlardır. Bu araştırmacılara göre kalınbarsak tipi İM, 1-sulfo-

müsin içeren alt gurup, 2- o-asetil sialomüsin içeren alt gurup olarak ikiye, incebarsak tipi İM ise 1- komplet, 2- inkomplet olmak üzere ikiye ayrılır.

Yukarıda bahsedilen sınıflamalar dışında Kawachi(38), Iida(31), Hattori(25), Hirota(27) gibi araştırmacılar da enzimatik yöntemlerle ve AMPH2.5)PAS boya yöntemine göre İM'yi sadece komplet ve inkomplet olarak ayırmakla yetinmektedir.

İM'nin elektron mikroskobu düzeyinde özellikleri:

Elektron mikroskobunda metaplastik bezler incebarsak bezlerine çok benzer. Goblet hücreleri paket oluşturmuş büyük müsin granülleri içerir. Müsin granülleri, sitoplazmada bazalde bulunan çekirdeğin üzerinde yerleşmiştir. Mitokondriler ve endoplazmik retikulum, hücrenin yan tarafına sıkışmıştır. Çekirdek üzerinde belirgin bir golgi sistemi vardır. Goblet hücreleri arasındaki silendirik hücreler yüzeylerinde iyi gelişmiş ve sık olarak yerleşmiş mikrovilluslara, birçok mitokondriye ve parmaksı çıkıntılar şeklinde birbirine sıkıca geçen yan zarlara sahiptir.

Elektron mikroskobunda inkomplet İM'de yukarıda tarif edilen goblet hücreleri arasında midenin foveolar hücreleri ve karışık müsin granülleri içeren hücreler görülür(52).

İM'nin enzim özellikleri:

Normal mide mukozasının yüzey epiteli alkalın fosfataz ve aminopeptidaz içermezken, İM'de ve normal barsak mukozasında bu enzimler vardır. İM'de tiamin pirofosfataz, beta glukuronidaz belirgin olarak artmıştır. Enzim boya teknikleri ile tüm midede İM yayılımı makroskopik olarak gösterilebilir(38,52,57,59).

İM'de suksinik dehidrogenaz, nikotinamid adenin dinükleotid dehidrogenaz, adenin dinükleotid dehidrogenaz aktiviteleri yüksek düzeydedir. Asid fosfataz, adenozin trifosfataz, lösin aminopeptidaz, laktik dehidrogenaz da yüzey epitelinde belirir ve bunlar metaplastik epitelde emici özelliğın kazanıldığını gösterir. Laktaz, sukraz, maltaz gibi disakkaridazlar da gösterilmiştir(21).

İM enzim özelliklerine göre de, ince ve kalın barsak tipleri, komplet ve inkomplet tipler şeklinde ayrılmıştır. Alkalın fosfataz aktivitesi varsa incebarsak tipi, yoksa kalınbarsak tipi olarak kabul edilmiştir(19). Lösin aminopeptidaz gibi incebarsak diferansiasyonunu belirleyen enzimlerin varlığı ve yokluğuna göre de komplet ve inkomplet olarak belirlenmiştir(38,59). Ayrıca inkomplet olan bazı bezlerde çeşitli enzimlerin az miktarda görülmesi, İM tipleri arasında geniş formları olduğunu destekleyebilir(19).

İM'de endokrin hücreler:

İM'de görülen bezlerde, normal mide bezlerine göre daha fazla sayıda endokrin hücre olduğu bilinmektedir(52,57,95). Son yıllarda, histokimya yöntemlerine ek olarak, immunhistokimya yöntemleri ile de bu konuda daha ayrıntılı bilgiler edinilmiştir(4).

İnce barsak tipi İM ve kalın barsak tipi İM'nin endokrin hücreler açısından değişiklik gösterip göstermediği araştırıldığında, endokrin hücrelerin her iki tipte de benzer dağılım gösterdiği saptanmıştır(55).

İM'de İgA ve salgılayıcı eleman:

Salgılayıcı eleman normal mide mukozasında ya çok azdır ya da yoktur. İM'de İgA ve salgılayıcı eleman araştırıldığında, komplet olarak sınıflanan İM tiplerinde, incebarsakdaki gibi tüm kriptalarda, silendirik hücrelerde yoğun İgA ve salgılayıcı eleman bulunmuştur. İnkomplet İM'de ise sadece kripta tabanındaki silendirik hücrelerde İgA ve salgılayıcı eleman saptanmıştır(19).

İM'de karsinoembriyonik benzeri antijen (CE-like antigen):

İM varlığında mide sıvısında CEA düzeyinin arttığı gözlenmiştir(61). Benzer bulgu histolojik olarak da saptanmıştır. Normal mide mukozasında CEA-benzeri materyal ya çok azdır ya da hiç görülmez. İM'de ise CEA ile boyanan hücre sayısı ve boyanma yoğunluğu artar(15).

İM'de barsak müsin antijenleri:

Ma ve arkadaşları İnce Barsak Müsin Antijeni ve Kalın Barsak Müsin Antijeni ile İM ve mide karsinomlarının ilişkisini araştırmıştır(46).

İBMA, normal erişkin duodenum ve jejunumunda, 10 haftalık fetusun tüm barsak kanalında, daha büyük fetusların ince barsaklarında, midede intestinal metaplazide, mide-kalın barsak ve overin müsinöz karsinomlarında bulunur.

KBMA ise normal erişkinin sadece kalın barsağında, 10 haftadan büyük fetusların sadece kalın barsağında, midede İM'de, kalın barsak adenokarsinomu, mide ve overin müsinöz karsinomlarında bulunur.

Ma ve arkadaşlarının çalışmasında İBMA'nin metaplastik bezlerin alt kısımlarında yoğunlaştığı, KBMA'nin ise metaplastik bezlerin yüzeyel kısmında yoğunlaştığı görülmüştür. Böylece metaplastik bezlerinden kısmında diferansiasyon sürecinin daha ileri dönemindeki hücrelerin bulunduğunu ve bu görünümün kalın barsağın embriyonal gelişmesine uyduğunu öne sürmüşlerdir.

İM'de lektin profilleri:

Lektinler esas olarak bitkilerde ve bazı vertebrali ya da vertebrasızlarda bulunan proteinlerdir. Bu proteinler hücre yüzeyindeki özel şeker molekülleri ya da molekül guruplarına spesifik olarak bağlanırlar. Tıbbi olarak habis değişimin araştırılmasında ve normal hücreleri habis hücrelerden ayırmak amacıyla kullanılır. Çeşitli lektin tipleri vardır(18).

Hotta ve arkadaşlarının(28) bir lektin olan Concanavalin A'yı (Con-A) kullanarak mide glikoproteinlerini incelemesinden sonra bu yönde çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Normal mide mukozasının müsin üreten hücreleri bir çok lektin tipi ile reaksiyona girer. Ancak yüzey epiteli ConA ve PNA lektin tipleri ile reaksiyona girmez. Oysa boyun bölgesindeki indifferansiye hücreler barsak epitelinin silendirik hücrelerine benzer şekilde PNA bağlanması gösterir.

İM'de silendirik hücrelerin, normal barsak emici hücreleri ve normal mide mukozası indifferansiye hücrelerine benzer şekilde PNA pozitifliği göstermesi, goblet hücrelerinin de normal kalın barsağa benzer şekilde Con A pozitifliği göstermesi ilginçtir(19).

İM'de hücre kinetikleri:

İnce ve kalın barsaklarda proliferen olan hücre tabakası kriptalardadır. İnce barsakta kriptaların alt yarısı, kalınbarsakta ise alt 2/3 kısım proliferatif bölgeyi oluşturur. Burada mitozla çoğalan indifferansiye hücreler kripta yüzeyine ve incebarsakta villuslara doğru, diferansiye olarak göç ederler(35,45,75).

Atrofik gastritte olduğu gibi İM'de de hücre proliferasyonu normal mide mukozasından daha hızlıdır(35,45). İM'de hücre proliferasyonu barsaktakine benzer(21, 43). Metaplastik bezlerde hücre proliferasyonu esas olarak kripta tabanındadır. Bu durum komplet tip İM'de görülür. İnkompel tip İM ise daha az stabil bir durumdur ve mitotik aktivite fazladır(43).

İM'de etyopatogenez:

İM'nin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Tablo II'de mide mukozasında çeşitli histolojik değişikliklere yol açan olası nedenler görülmektedir.

X-ışınları, MNNG (N-metil-N-nitro-N-nitrosogyanidin) ve N-alkil-MNG(N-alkil-N-nitro-N-nitrosoguanidin) gibi karsinojenler ile yapılan deneysel hayvan çalışmalarında mide mukozasında İM'nin geliştiği gözlenmiştir(73).

Çevresel etkiler altında, İM ne tür bir mekanizma ile gelişmektedir? Bu soruya kesin bir cevap bulunamamıştır. Ancak üç yol ileri sürülmüştür(19).

1- Stem hücreden yeni bir yol

2- Tam olarak diferansiye olmamış "intermediate" hücrenin metaplastik hücreye

transformasyonu

3- Olgun hücrenin direkt transformasyonu.

Metaplastik transformasyon hangi yoldan gelişmiş olursa olsun, sonuçta karşımıza çıkan ya histolojik, histokimyasal, enzimatik, fonksiyonel özellikleri ile incebarsak epiteline çok benzeyen komplet tip İM'dir ya da tüm özellikleri değişik oranlarda taklit eden inkomplet İM'dir.

TABLO II

Mide Mukozasında Değişikliklere Yol Açan Olası Nedenler
(Hill, M.J. Aetiology and microenvironmet of gastric cancer'den alınmıştır)

Mide mukozasındaki değişiklikler	Olası nedenler
Atrofik gastrit, gastrik atrofi	-Protein malnütrüsyonu -Sellülozdan zengin diyet -Virus infeksiyonu -Fazla tuz alımına bağlı osmotik basınç -Fiziksel iritanlar(talk tozu gibi) -Kimyasal iritanlar(tütsülenmiş yiyecek, baharat gibi) -Genetik faktörler -Cerrahi girişimler
İntestinal Metaplazi	-Nitrit veya nitrit metabolitleri -Safra asitleri -Tütsülenmiş besinler veya besinlere korumak için katılan maddeler -Vitamin A ve/veya C eksikliği
Epitel Displazisi	-Nitrit veya nitrit metabolitleri -Safra asitleri -Fizik veya kimyasal iritanlar -Vitamin A ve/veya C eksikliği

İM'de epidemiyolojik bilgiler:

İM mide mukozasında sık karşılaşılan bir lezyondur. Mide karsinom sıklığının yüksek olduğu ülkelerde, eşleştirilmiş yaş guruplarında yapılan çalışmalarda, İM'nin midenin selim lezyonlarında görülme sıklığının ve mide mukozasında yayılma derecesinin, mide karsinomuna göre daha az olduğu görülmüştür(17,71,76,80).

Mide karsinom insidensi yüksek olan Japon'yadan, mide karsinom insidensi düşük olan Hawai'ye göç eden Japonlar'da mide karsinomu ile birlikte İM'nin insidensi de azalmaktadır(30).

İM sıklığı mide karsinomlarının tiplerine göre de değişmektedir. İntestinal tip mide karsinomunda İM çok daha sık görülürken, diffuz tip mide karsinomunda daha seyrek görülmektedir(17,20,27,31,33,59,60,76,79,80,89).

Eski yıllara göre toplumlarda mide karsinomu tiplerinin sıklığının değişmesi ile birlikte İM'de intestinal tip karsinoma paralel olarak azalma göstermektedir(2,30,37).

İntestinal metaplazi yaşla birlikte sıklığı artan bir lezyondur(17,30,80).

Midede İM'nin birlikte bulunduğu lezyonlar ve durumlar:

Kronik gastrit ve İM: İM, kronik gastrite çok benzer olarak en sık antrum ve küçük kurvaturda görülür ve sıklığı yaş ile artar(2,17,57,59,71,76).

Kronik gastrit morfolojik olarak; kronik yüzeysel gastrit, atrofik gastrit ve gastrik atrofi olarak ayrılır(13,21,57,70). İM en sık atrofik gastrit ile birlikte görülür. Hatta önceleri İM'nin atrofik gastritin bir özelliği olduğu kabul edilirdi(21). Ancak günümüzde kronik yüzeysel gastritte de İM gelişebileceği ve bu durumda İM'nin sadece yüzey epitelinde görüldüğü bilinmektedir(95).

Kronik gastrit, gastritin mide mukozasında yayıldığı bölgeye ve serumda parietal hücre antikorlarının bulunup bulunmayışına göre Tip A gastrit ve Tip B gastrit olarak sınıflandırılır(21).Tip A gastrit fundusu tutar ve serumda parietal hücre antikoru varlığı- mukozada parietal hücre kaybı ile karakterizedir. Klinikte genellikle pernisiöz anemi ile seyreder(5). Tip B gastrit ise antrumu tutar ve serumda parietal hücre antikoru yoktur. Parietal hücre antikorlarının immunperoksidaz yöntemi ile mide mukozasına uygulanması sonucu parietal hücre kaybı gösterilebilir(92).

İM en sık Tip B gastritte görülmekle birlikte Tip A gastritte de sık görülen bir lezyondur(78,79,88). Tip A gastritli kişilerde de normal popülasyona göre mide karsinom riski yüksek olmakla birlikte, Tip B gastriti olanlarda İM gibi mide karsinomu da çok daha sık olarak gözlenmektedir(23,76,85).

Kronik gastrit etyopatogenezinin göre de otoimmün, hipersekretuar ve çevresel (environmental) nedenli olarak üç guruba ayrılır(7). İM'nin çevresel nedenli kronik gastritle ortak bir yayılma biçimi olduğu görülmüştür(76).

Kronik peptik ülser ve İM: Midesinde kronik peptik ülseri olan kişilerde İM sıklığı, duodenum ülseri olan kişilerden çok daha fazladır(30,66,69,74,76). Midede kronik peptik ülser çevresindeki İM alt gurupları incelendiğinde komplet İM, inkomplet İM'den daha fazla ya da eşit oranda görülür(27,66,74,76). Mide karsinomu ile yakın ilişki gösteren Tip III(inkomplet, silindirik hücrelerde sulmüsin içeren) İM mide ülserinde, mide karsinomuna göre anlamlı olarak azdır(74).

Mide polipleri ve İM: Mide mukozasında gelişen, hamartomatöz olmayan polipler başlıca 3 guruba ayrılabilir; 1-hiperplastik polip, 2-adenomatöz polip, 3-karsinommatöz polip(hiperplastik polip veya adenomatöz polipden köken almış olabilir) (23,41,62,90).

Poliplere komşu mukozada İM incelendiğinde; hiperplastik polipler çevresinde İM çok nadir görülmesine karşın, adenomatöz polipler çevresinde çok sık bulunmaktadır(41). Ayrıca hiperplastik polipler çevresinde görülen İM, büyük oranda komplet tiptir(63).

Kozuka, karsinomlarda olduğu gibi adenomatöz poliplerde de İM'nin predispozan bir faktör olduğunu ileri sürmüştür(41).

Parsiyel gastrektomi sonrası mide mukozası ve İM: Gastrektomi ameliyatından sonra mide karsinomu riskinin arttığı bilinmektedir(47,57,81). Vücutta kalan mide mukozasında görülen değişiklikler arasında İM'de vardır(77). İM en sık Billroth II ameliyatından sonra görülmekte olup, vagotomi ve piloroplasti, Billroth I ameliyatlarından sonra İM sıklığı sırasıyla azalmaktadır(94).

Gastrektomi sonrası mide kalıntısında karsinom gelişen hastalarda, mide mukozasındaki İM alt gurupları incelendiğinde, Tip I ve Tip II(Jass-Filipe) İM'nin çok daha sık görülmesine karşın, Tip III İM'nin nadir olduğu izlenmiştir. Ancak mide karsinomları içinde diffuz tip bu durumda daha sık görülmektedir(3).

Midenin karsinoid tümörü ve İM: Mendelsohn ve arkadaşları mide karsinoidi olan 11 vakalılık serilerinde, vakaların hepsinde karsinoid çevresindeki mide mukozasında İM bulmuşlardır İM alanında barsakta bulunan endokrin hücrelerin varlığı bilinmektedir. Ayrıca İM'nin yaygın olduğu ve aklorhidrinin bulunduğu durumlarda mide mukozasında G hücre hiperplazisi de sık olarak gözlenmektedir. Mendelsohn bu açılardan kendi bulgularına dayanarak, midede İM'nin karsinoid gelişmesinde predispozan faktör olabileceğini öne sürmüştür(49).

Mide karsinomu ve İM: Mide karsinomu ve İM arasındaki ilişkinin saptanması ve mide karsinomu histogenezinde İM'nin rolünün araştırılması çok eski yıllara dayanır(32,50,51,60,42).

Sonraki yıllarda İM tipleri ve mide karsinomu histolojik tipleri arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Sonuçta, farklı araştırmacıların farklı sınıflamalarına göre "inkomplet İM", "kolonik tip İM", "Tip III İM" tipleri ile "intestinal tip" ya da "ekspansiv tip" mide karsinomları arasında histogenez yönünden yakın ilişki olduğu saptanmıştır(17,25,27,29,31,33,74,76,78,79,97).

GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 1987-31 Aralık 1987 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen 129 adet gastrektomi piyesi, büyük kurvaturdan açılarak, mukoza yüzeyi temizlendikten sonra %10 'luk formalin solüsyonunda fikse edildi.

Fiksasyondan önce mide mukozasında görülen ülser, tümör gibi değişikliklerin makroskopik özellikleri, boyut ve lokalizasyonları kaydedildi.

Fiksasyon işleminden sonra mikroskopik inceleme için örnek doku parçalarının alınışında aşağıdaki sistem uygulandı(Şekil I):

- Ülser tabanından veya tümör merkezinden, tüm duvar kalınlığını içerecek şekilde, lezyonun büyüklüğüne bağlı olarak 1-3 adet örnek alındı.
- Lezyonların sağlam görünümdeki mide mukozası ile komşu olduğu alandan, saat kadranının 3,6,9,12 hizalarına uyacak şekilde 4 adet örnek alındı.
- Kadranın aynı hizalarına uyacak şekilde, lezyondan 1 cm uzak mide mukozasından 4 örnek daha alındı.
- Lezyonlardan en az 2 cm, mümkün olduğu takdirde daha uzak mide mukozası alanlarından, lezyonun lokalizasyonuna ve kalan sağlam mukoza alanının genişliğine göre 2-4'er adet örnek alındı.
- Lezyon görülmeyen midelerde(duodenum ülseri nedeniyle yapılan antrektomi materyali), antrum küçük kurvatur, büyük kurvatur, ön ve arka duvarlarından ikişer santimetre uzunluğunda birer örnek alındı.
- Tüm gastrektomi materyalinde üst ve alt cerrahi sınırlardan örnekler alındı.
- Tüm gastrektomi materyalinde küçük ve büyük kurvaturda bulunabilen tüm lenf düğümlerinden lokalizasyon ve sayı belirtilerek örnekler alındı.

Tüm örnekler her vakada ayrı ayrı numaralandırılarak takibe alındı.

Gastrektomi materyalinden alınan örnek doku parçaları, rutin takip işlemlerinden sonra 4-6 mikron kalınlığında kesilerek hematoksilien-eozin boya yöntemi ile boyandı. İlk rutin mikroskopik inceleme sırasında karsinom tanısı alan 48 vaka üzerinde ayrıntılı inceleme yapıldı. Kalan 81 vakada mikroskopik olarak da pep-

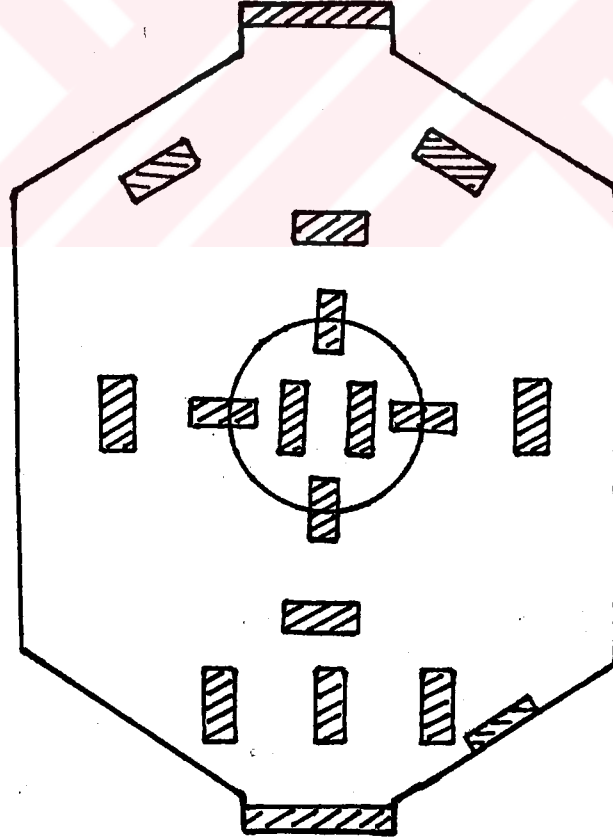
tik ülser çevresinde karsinom veya 0.5 cm ve daha küçük çapta karsinom odağı bulunmadığı için bunlar çalışma dışı bırakıldı.

Karsinom tanısı alan 48 vakada, yaş, cinsiyet, gastrektomi şekli, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, tümörün makroskopik tipi gibi özellikler kaydedildi.

Mikroskopik değerlendirmede, tümörün histolojik tipi, tümörün duvar invazyonu derecesi, lenf yolu, sinir invazyonu, kan yolu invazyonu araştırıldı. Lenf düğümü metastazı varsa bunların sayıları ve bölgeleri kaydedildi. Tümörün makroskopik lokalizasyonu ile mikroskopik lokalizasyonu karşılaştırıldı.

Tümöre komşu, tümörden 1 cm uzak ve tümörden uzak mide mukozasında kronik gastrit varlığı ve tipleri, İM varlığı, İM'nin yoğunluğu, tipleri, displazi varlığı araştırıldı.

Her vakada İM görülen örneklerin blokları ve tümör içeren birer blok ayrılarak bunlardan üçer lama 4-6 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitlere ABpH2.5/PAS, HID/ABpH2.5, PB/KOH/PAS boya yöntemleri uygulandı. Müsin tiplerini saptamak amacıyla uygulanan bu boya yöntemlerinde boya işlemi sırasında normal mide, kalınbarsak, incebarsak mukozaları kontrol olarak kullanıldı.



Şekil I: Gastrektomi materyalinde, mide mukozasının örnekleme sistemi görülmektedir. İçi taralı olan alanlar örnek dokuların alındığı kısımlar, merkezdeki daire ise lezyonu göstermektedir.

Boya yöntemleri:

Alcian Blue pH2.5 - Periodic Acid Schiff (AB pH2.5/PAS) boya yöntemi(6,18):

Solüsyonlar; - Alcian Blue 8 GX, %3 asetik asit ile %1'lik solüsyon hazırlanır,
-Schiff ayıracı,

Yöntem; -Kesitler deparafinize edilir, suyu alınır,
-5 dakika ABpH2.5 solüsyonunda bekletilir,
-Suda ve sonra distile suda yıkanır,
-%1'lik periodik asidde 2 dakika bekletilir,
-Distile suda iyice yıkanır,
-8 dakika Schiff ayıracında tutulur,
-Akarsuda 5-10 dakika yıkanır,
-Çekirdekleri boyamak için Erlich olmayan bir hematoksilen ile hafifçe boyanır,
-Suda yıkanır,
-Absolü alkolde yıkanır,
-Ksilen ile parlatılır ve kapatılır.

Sonuç: -Mavi; asit müsinlerin bir kısmı
-Koyu pembe; nötral müsinler
-Açık mavi; çekirdekler
-Müsinler karışık ise baskın olan elemana göre, renk mavi-mor ile mor-menekşe veya leylak rengine kadar değişir.

High Iron Diamine-Alcian Blue pH2.5(HID/ABpH2.5) boya yöntemi(6,18,82):

Solüsyonlar; -Diamin solüsyonu, 120 mg N-N'-dimetil-m-fenilen diamin ve 20 mg N-N'-dimetil-p-fenilen diamin'i 50 ml distile su içinde çözdürerek hazırlanır. Bu çözeltiliye %60'luk ferrik klorid eklenir. Solüsyon her seferinde taze hazırlanmalıdır.
-%1'lik Alcian Blue solüsyonu, %3 asetik asid içinde hazırlanır.

Yöntem; -Kesitler deparafinize edilir ve kurutulur,
-Kesitler oda sıcaklığında 18 saat diamin solüsyonu ile muamele edilir,
-Distile suda çok kısa olarak çalkalanır,
-%3'lük asetik asid ile hazırlanan %1'lik AB solüsyonu ile 30 dakika muamele edilir,
-%80'lik alkolde iyice yıkanır,
-Kurutulur, parlatılır, kapatılır.

- Sonuç; - Siyah-kahverengi; sulfomüsinler
- Mavi; diğer asidik müsinler.

Periodic Acid Sodium Borohydride-Saponification-PAS(PB/KOH/PAS) boya yöntemi(9, 18):

- Solüsyonlar; -%1 sulandırılmış periodik asid
-%2.45 sulandırılmış 100 ml Borik asid
-167 ml sodyumborohidrat solüsyonu; 1.89 gr borohidrat 167 ml distile suda çözündürülerek hazırlanır
-%0.5 potasyum hidroksit alkolik (%70'lik alkolde hazırlanır)
-Schiff ayıracı
-Herhangi bir çekirdek boyası

- Yöntem; -Kesitler deparafinize edilir ve kurutulur,
-%1 sulandırılmış periodik asidde 1 saat tutulur,
-10 dakika akarsuda yıkanır
-Kesitler %2.45'lik 100 ml borik asid içine yatırılır ve yarım saatte damla damla 167 ml borohidrat solüsyonu eklenir. Bu karışımda 1 saat daha bekletilir. Reaksiyonu yavaşlatmak için kap buz küpleri ile çevrilir. Oda sıcaklığında kesitler kopar.
-Akarsuda 10 dakika yıkanır,
-%70'lik alkol içinde hafifçe yıkanır,
-%0.5'lik alkolik KOH ile 30 dakika muamele edilir,
-%70'lik alkolde yıkanır,
-10 dakika akarsuda yıkanır,
-%1'lik periodik asidde 5 dakika bekletilir,
-Akarsuda 5 dakika yıkanır,
-15 dakika Schiff ayıracında tutulur,
-10 dakika akarsuda yıkanır,
-Hafifçe Carazi ile karşıt boya yapılır,
-5 dakika akarsuda mavileştirilir,
-Kurutulur, parlatılır, kapatılır.

- Sonuç; bu boya yöntemi sonucunda izlenen PAS aktivitesi o-asetil sialomüsinleri gösterir.

Hematoksilen-eozin ve diğer üç boya yöntemi sonuçlarına göre karsinomun ve İM'nin histolojik sınıflamaları yapıldı.

Mide karsinomunun histolojik sınıflamasında Jass'ın uyguladığı yöntem esas alındı(33). Bu yönteme göre tümörün histolojik özellikleri, müsin içeriği, yayılma biçimi ve komşu mide mukozasındaki İM yoğunluğu puanlandırıldı. Bu puanların toplamına göre elde edilen değer sonucunda mide karsinomları "intestinal tip" ve "gastrik tip" olarak iki guruba ayrıldı(Tablo III).

TABLO III

Mide Karsinomlarının Sınıflamasında Kullandığımız Puanlama Sistemi

Tümör çevresinde yaygın İM	+3
Tümör çevresinde İM yok ya da çok az	-3
Tümör çevresinde orta derecede İM var	0
Tümör ekspansiv yayılıyor	+2
Tümör infiltratif yayılıyor	-2
Tümör bazı alanlarda infiltratif bazı alanlarda ekspansiv yayılıyor	0
Tubuler diferansiyasyon üstün	+2
Tubuler diferansiyasyon çok az ya da yok	-2
Tümörde asidik müsin üstün	+1
Tümörde müsin sekresyonu yok	+1
Tümörde nötral müsin üstün	-1
Tümörde müsin esas olarak taşlı yüzük hücrelerinde sınırlı	-1

Toplam değer; +4 ile +8 ve arasında ise İNTESTİNAL TİP
-9 ile +3 ve arasında ise GASTRİK TİP
olarak kabul edildi.

Mide mukoza örneklerinde kronik gastrit varsa bu yüzeysel gastrit, kronik atrofik gastrit ve gastrik atrofi olarak sınıflandırıldı. Her vaka için mukozanın tümöre uzaklığı kaydedildi.

İM'nin yoğunluğu Sipponen'in derecelendirmesine benzer şekilde değerlendirildi(79). Kesitteki mide mukozasında İM görülmediğinde skor 0, kesitte 1-2 metaplastik bez varsa; skor I, kesitte çok sayıda mide bezleri arasında fokal ve seyrek dağılmış metaplastik bezler varsa; skor II (Resim 21), kesitte sık aralarla metaplastik bez toplulukları var veya kesitin tamamı metaplastik bezlerden oluşuyorsa; skor III (Resim 15,20) denildi.

İM'nin histolojik tipleri Jass ve Filipe sınıflamasına göre ayrıldı(17,19,33).

(Bu sınıflamanın ayrıntıları sayfa 19'da anlatılmıştır.)

İstatistik hesaplamalar Yates X^2 yöntemi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

1 Ocak-31 Aralık 1987 tarihleri arasında, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na 129 adet gastrektomi materyali gelmiştir. 56 vaka(%43.4) çeşitli tiplerde mide tümörü tanısı almıştır. Bunlar içinden 48 vakaya mide karsinomu tanısı konmuştur(Tablo IV). Mide karsinomu tanısı alan vakalar tüm gastrektomi materyalinin %37.2'sini, tüm mide tümörlerinin %85.7'sini, tüm mide habis tümörlerinin ise %90.5'ini oluşturmaktadır.

Mide karsinomu tanısı alan 48 vakanın 12'si proksimal parsiyel veya subtotal rezeksiyon, 26'sı distal parsiyel veya subtotal rezeksiyon, 10'u total gastrektomi şeklinde idi.

TABLO IV
1987 Yılı İçinde CTF Patoloji Anabilim Dalı'nda
Tümör Tanısı Alan Gastrektomi Materyalinde
Tümör Cinslerinin Dağılımı

Tümör cinsi	Vaka sayısı ve yüzdesi
Leiomyom	3(%5.3)
Fuziform hücreli sarkom	1(%1.7)
Habis Lenfoma	4(%7.1)
Karsinom	48(%85.7)
Toplam	56

HISTOKİMYA YÖNTEMLERİNİN SONUÇLARI

İM tiplerinin saptanması ve karsinomda görülen müsin cinsini araştırmak için 3 adet histokimyasal özel boya yöntemi kullanıldı. Bunlardan 2 tanesi kombine yöntemdi. Bu yöntemler ile müsin tiplerinin boyanma özellikleri Tablo V'de özetlenmiştir.

ABpH2.5/PAS kombine boya yönteminde, ABpH2.5 ile maviye boyanan asidik müsinler ve PAS ile koyu pembe boyanan nötral müsinler aynı kesitte bir arada görülebiliyordu(Resim 12).

TABLO V
Histokimya Yöntemleri İle Müsin Tiplerinin Boyanma Özellikleri

Boya Yöntemi	Renk	Müsin Tipi
ABpH2.5/PAS	Mavi Koyu pembe	Asidik müsinler Nötral müsinler
HID/ABpH2.5	Kahverengi-siyah Mavi	Sulfomüsin Asetil Müsinler
PB/KOH/PAS	Koyu pembe	O-asetil sialomüsinler

HID/ABpH2.5 kombine boya yönteminde HID ile kahverengi-siyah boyanan sulfomüsinleri ve ABpH2.5 ile mavi boyanan diğer asidik müsinleri bir arada görmek mümkündür(Resim 8). Bu yöntem ile nötral müsinler boyanmadı(Resim 2). Aynı hücrede hem sulfomüsin hem de diğer asidik müsinler varsa, sitoplazmada hem mavi hem de kahverengi boyanma görülüyordu(Resim 8).

TABLO VI
Normal Mide-barsak Kanalındaki Mukoza Müsin Tiplerini Ayıran
Üç Özel Boya Yönteminin Sonuçları

Mukoza Tipi	Boya Yöntemleri		
	ABpH2.5/PAS	HID/ABpH2.5	PB/KOH/PAS
Antrum ve kardial mukozası	yüzey ve günde epiteli PAS(+) ABpH2.5(-)	yüzey ve günde epiteli HID(-) ABpH2.5(✓)	yüzey ve günde epiteli PAS(-)
Fundus ve korpus mukozası	yüzey epiteli PAS(+) ABpH2.5(-)	yüzey epiteli HID(-) ABpH2.5(-)	yüzey epiteli PAS(-)
İncebarsak mukozası	goblet hücreleri PAS(-) ABpH2.5(+)	goblet hücreleri HID(-) ABpH2.5(+)	goblet hücreleri PAS(-)
Kalınbarsak mukozası	goblet hücreleri PAS(-) ABpH2.5(+)	goblet hücreleri HID(+) ABpH2.5(+)	goblet hücreleri PAS(+)

(✓): Tüm mide mukozasında boyun hücrelerinde bazan ABpH2.5 ile hafif boyanma görülüyordu.

PB/KOH/PAS BOYA YÖNTEMİ İLE- O-asetil sialomüsinler dışında tüm müsin tipleri inaktive edilerek, sadece o-asetil sialomüsinler PAS pozitifliği gösteriyordu(Resim 7). Diğer asidik müsinler ve nötral müsinler bu yöntemle boyanmıyordu(Resim-23).

ABpH2.5/PAS boya yöntemi ile asidik müsin olduğu saptanan, HID ile kahverengi-siyah boyanmayan PB/KOH/PAS ile PAS(-) olan asidik müsinler, pH2.5'da Alcian Blue ile boyanma özelliğinde olduğundan N-asetil sialomüsin olarak kabul edildi(Resim 19).

Bu üç boya yöntemi ile mide-barsak kanalının normal mukozasının müsin özellikleri Tablo VI'da, mide mukozasındaki İM tiplerinin müsin özellikleri Tablo VII'de gösterilmiştir.

TABLO VII
İntestinal Metaplazi Tiplerinde Üç Boya Yönteminin Sonuçları

İM Tipleri	Hücre Cinsi	Boyama Özellikleri		
		ABpH2.5/PAS	HID/ABpH2.5	PB/KOH/PAS
Tip I(komplet) İM	silendirik hücreler	ABpH2.5(-) PAS(-)'	HID(-) ABpH2.5(-)	PAS(-)
	goblet hücreleri	ABpH2.5(+) PAS(-)	HID(+) ABpH2.5(+)	PAS(+)
Tip II(inkomplet) İM	silendirik hücreleri	ABpH2.5(+) PAS(+)''	HID(-) ABpH2.5(+)	PAS(-)
	goblet hücreleri	ABpH2.5(+) PAS(-)	HID(+) ABpH2.5(+)	PAS(-)
Tip III(inkomplet) İM	silendirik hücreler	ABpH2.5(+) PAS(-)	HID(+)''' ABpH2.5(+)	PAS(-)
	goblet hücreleri	ABpH2.5(+) PAS(-)	HID(+) ABpH2.5(+)	PAS(-)

- ('): Tip I İM'de silendirik hücrelerin fırçamsı kenarları PAS pozitifliği gösterir, ancak sitoplazmalarında boyanma yoktur.
- (''): Tip II İM'nin temel özelliklerinden biri goblet hücrelerinin arasındaki silendirik hücrelerde nötral müsin bulunmasıdır. Ancak bazı hücrelerde hem nötral müsin hem asidik müsin birarada bulunabilir.
- (''''): Tip III İM'nin tanıtıcı özelliği silendirik hücrelerde sulfomüsin bulunmasıdır. Arada seyrek olarak ABpH2.5(+) asidik müsin içeren hücre de görülebilir.

MİDE KARSİNOMLARININ ÖZELLİKLERİ

47(%97.9) vaka ilerlemiş tipte mide karsinomu, 1(%2) vaka ise erken tipte mide karsinomu idi. Erken mide karsinomu daha önce duodenum ülseri nedeniyle antrektomi yapılmış olan hastanın, kalan mide mukozasında gelişen hiperplastik polip zemininden doğduğu için bu vakanın özellikleri ayrıca incelendi ve istatistik değerlendirmelere alınmadı.

Mide karsinomlarının histolojik tipleri: 47 adet ilerlemiş mide karsinomunda histolojik sınıflama, Jass sınıflamasına göre yapıldı(33). 19(%40.4) vaka +4 ve daha yüksek toplam değerler alarak intestinal tip mide karsinomu tanısı aldı(Resim 29,33,34). 28(%59.5) vaka ise +3 ve daha az toplam değerler alarak gastrik tip mide karsinomu tanısı aldı(Resim 25,26,35).

Erken mide karsinomu olan 1 vaka, erken mide karsinomlarının mukozal tipi olup iyi diferansiye adenokarsinom özelliğinde idi.

Mide karsinomlarının makroskopik tipleri(Tablo VIII): 1 vaka yüzeysel tipte karsinomdu. Erken tipte mide karsinomu olan, karsinomatöz polip şeklinde de adlandırılan bu vaka erken mide karsinomlarının makroskopik tiplerinden TipI'e uyuyordu.

İlerlemiş tipte mide karsinomu olan 47 vakanın 3(%6.3)'ü polipoid tipte, 15(%31.9)'i fungatif tipte, 23(%48.9)'ü ülseroinfiltratif tipte, 6(%12.7)'si difüz infiltratif tipte idi.

Mide karsinomlarının histolojik ve makroskopik tipleri karşılaştırıldığında; 19 intestinal tip mide karsinomunun 3'ü polipoid tipte, 6'sı fungatif tipte, 7'si ülseroinfiltratif tipte, 3'ü difüz infiltratif tipte idi.

Gastrik tip mide karsinomlarının ise 9'u fungatif, 16'si ülseroinfiltratif, 3'ü difüz infiltratif tipte idi. Gastrik tip mide karsinomlarının %57.1'i ülseroinfiltratif tipte görülürken, polipoid tipte karsinom hiç görülmedi.

Mide karsinomlarının lokalizasyonu(Tablo IX): 48 vakanın 14'ünde(%29.1), tümör midenin 1/3 üst bölümünde, 5'inde(%10.4) midenin 1/3 orta bölümünde, 28 (%58.3) vakada ise tümör midenin 1/3 alt bölümünde yerleşmişti. 1 vakada ise tümör midenin tümüne yayılmıştı.

Karsinomların histolojik tiplerine göre midede lokalizasyonlarına bakıldığında; 19 intestinal tip mide karsinomunun 4'ünde tümör midenin 1/3 üst bölümünde, 15'inde midenin 1/3 alt bölümünde yerleşmişti. Bu tip karsinomlarda midenin 1/3 orta bölümüne yerleşmiş veya tüm mideye yayılmış tümör görülmedi.

28 gastrik tip mide karsinomunun 9'unda tümör 1/3 üst mide bölümünde, 5'inde 1/3 orta mide bölümünde, 13'ünde 1/3 alt mide bölümünde yerleşmişti. 1 vakada ise karsinom tüm mideye yayılmıştı.

Erken mide karsinomu olan 1 vakada ise tümör 1/3 üst mide bölümünde idi.

TABLO VIII
İlirlemiş Mide Karsinomlarının Histolojik Tiplerine Göre
Makroskopik Tipleri

Karsinom Tipi	M a k r o s k o p i k T i p l e r				Toplam
	Polipoid tip	Füngeratif tip	Ülsero-infiltratif tip	Diffuz-infiltratif tip	
İntestinal tip karsinom	3(%15.7)	6(%31.5)	7(%36.8)	3(%15.)	19
Gastrik tip karsinom	-	9(%32.1)	16(%57.1)	3(%10.7)	28
Toplam	3(%6.3)	15(%31.9)	23(%18.9)	6(%12.7)	47

TABLO IX
Mide Karsinomlarının Tiplerine Göre
Midedeki Lokalizasyonları

Karsinom Tipi	L o k a l i z a s y o n				Toplam
	1/3 üst mide	1/3 orta mide	1/3 alt mide	Tüm mide	
İntestinal tip karsinom	4(%21)	-	15(%78.9)	-	19
Gastrik tip karsinom	9(%32.1)	5(%17.8)	13(%46.4)	1(%3.5)	28
Karsinomatöz polip	1	-	-	-	1
Toplam	14(%29.1)	5(%10.4)	28(%58.3)	1(%2)	48

Mide karsinomlarında yaş ve cinsiyet (Tablo X): 48 vakanın 16(%33.3)'sı kadın, 32(%66.6)'si erkek olmak üzere, mide karsinomu erkeklerde 2 kez daha sık görüldü.

İntestinal tip mide karsinomu olan vakaların 5'i kadın 14'ü erkek olup, kadın/erkek oranı; 1/2.8 idi.

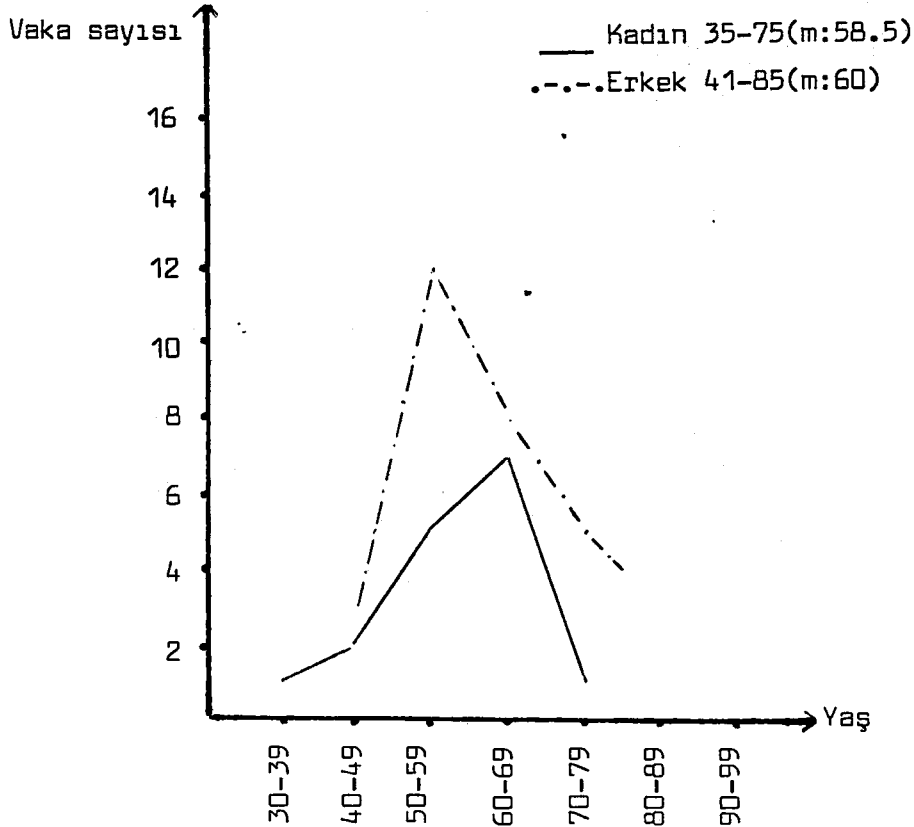
Gastrik tip mide karsinomu olan vakaların ise 10'u kadın, 18'i erkek olup, bunlarda kadın/erkek oranı; 1/1.8 idi. Her iki tip mide karsinomu da erkeklerde daha sık görüldü.

48 vakada yaş sınırları 35-85, median 60 idi. Vakalar 6. ve 7. dekadlarda yoğunlaşmaktaydı(Şekil II). Kadın vakalarda yaş sınırı 35-75, median:58.5, erkek vakalarda yaş sınırları 41-85, median:61.5 idi.

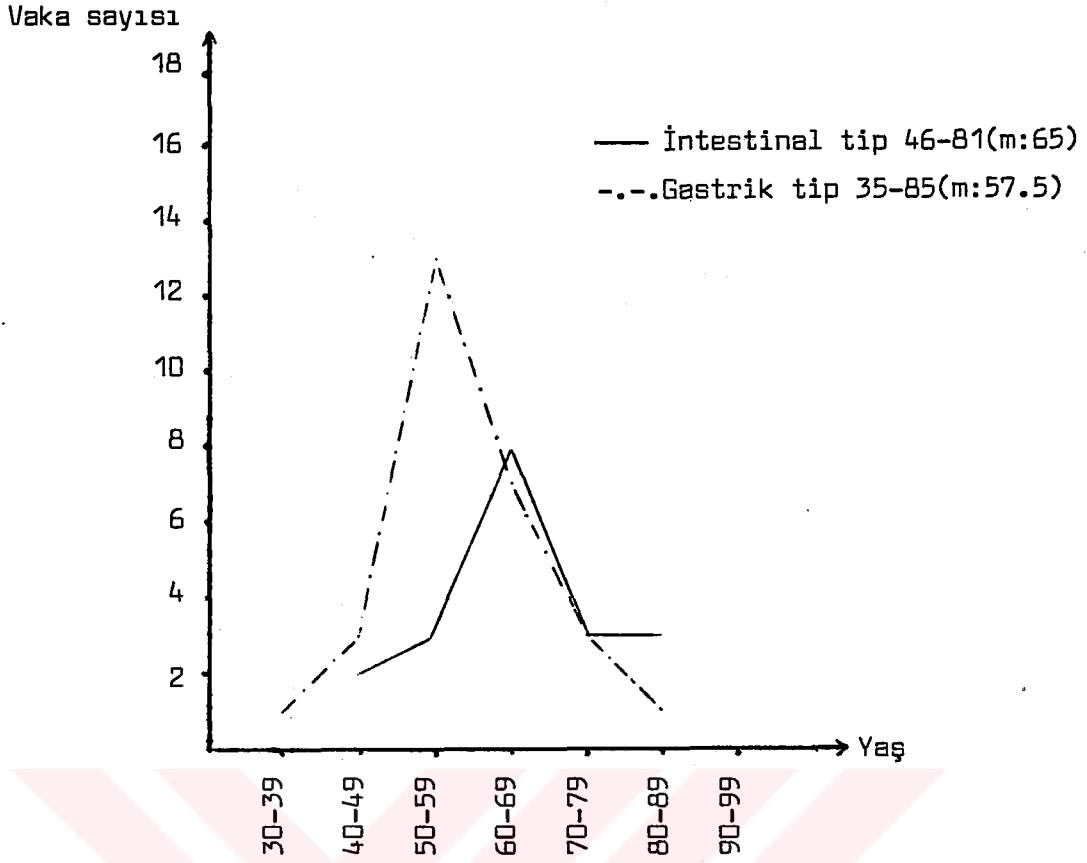
İntestinal tip mide karsinomlarında yaş sınırları 46-81, median:65 olup, en sık 7. dekatta görülmekteydi. Gastrik tip karsinomlarda yaş sınırları 35-85, media:57.5 idi ve en sık 6. dekatta görülmekteydi(Şekil III).

TABLO X
Mide Karsinomlarında Tümör Tipine Göre Yaş ve Cinsiyet

Karsinom Tipi	Vaka sayısı	Yaş	Kadın/Erkek
İntestinal tip karsinom	19	46-81 (m:65)	1/2.8
Gastrik tip karsinom	28	35-85 (m:57.5)	1/1.8
Karsinomatöz polip	1	56	1



Şekil II: Mide karsinomu olan vakalarda, cinsiyete göre yaş eğrileri.



Şekil III: Mide karsinomu tiplerine göre yaş eğrileri.

Mide karsinomlarında diğer histolojik özellikler (Tablo XI): Erken mide karsinomu olan 1 vakada, tümör polip içinde ve mukozada sınırlı olup, lenf düğümü metastazı görülmedi.

İlerlemiş mide karsinoları içinde, 19 adet intestinal tip mide karsinomunun 5'i (%26.3) m.üsküler tabakada sınırlı, 14'ü (%73.6) ise serozaya infiltre idi. İntestinal tip karsinomların 17'sinde lenf yolu invazyonu, 1'inde perinöral invazyon görüldü. Kan damarı invazyonu saptanmadı.

İntestinal tip karsinom olan 5 vakada lenf düğümü metastazı saptanmadı. Lenf düğümü metastazı olan 14 vakanın 4'ünde sadece küçük kurvatur bölgesi lenf düğümlerinde, 9 vakada ise her iki bölge lenf düğümlerinde metastaz vardı. İntestinal tip karsinomların 3'ünde (%15.7) cerrahi sınırlarda tümör mevcuttu. Bu vakaların hepsinde tümör infiltrasyonu alt cerrahi sınırda idi.

28 adet gastrik tip mide karsinomunun 4'ü m.üsküler tabakada sınırlı iken, 25'i (%89.2) serozaya infiltre idi. 22 vakada lenf damarı invazyonu, 7 vakada perinöral invazyon vardı. Gastrik tip mide karsinomu olan vakaların 9'unda lenf düğümü metastazı görülmedi. Lenf düğümü metastazı olan 19 (%67.8) vakanın 6'sında sadece küçük kurvatur bölgesi lenf düğümlerinde, 3'ünde sadece büyük kurvatur bölgesi lenf düğümlerinde, 10'unda her iki bölge lenf düğümlerinde tümör metastazı vardı. Gastrik tip karsinomların 10'unda cerrahi sınırlarda tümör mevcut idi. Üç vakada sadece alt cerrahi sınırda, 4 vakada sadece üst cerrahi sınırda, 3 vakada ise her iki cerrahi sınırda tümör gözlemlendi.

TABLO XI
İlerlemiş Mide Karsinomlarında
Çeşitli Histolojik Özelliklerin Dağılımı

Karsinom tipi	Toplam vaka	Seroza invazyonu	Lenf yolu invazyonu	Perinöral invazyon	Lenf düğümü metastazı	Cerrahi sınırda tümör
İntestinal tip karsinom	19	14 (%73.6)	17 (%89.4)	1 (%5.2)	14 (%73.6)	3 (%15.7)
Gastrik tip karsinom	28	25 (%89.2)	22 (%78.5)	7 (%25)	19 (%67.8)	10 (%35.7)
Toplam	47	39 (%82.9)	39 (%82.9)	8 (%17)	33 (%70.2)	13 (%27.6)

Mide karsinomlarında müsin özellikleri (Tablo XII-XIII): Histokimyasal boya yöntemleri ile 48 vaka içinde 39 ilerlemiş mide karsinomu ve 1 erken mide karsinomunda, tümör dokusunda müsin varlığı saptandı.

Müsin üretimi saptanan 14 intestinal tip karsinomun 12'sinde, müsin esas olarak tümör hücrelerinin oluşturduğu halka yapılarının lümeninde hücre dışı olarak, 12 vakanın 9'unda da halka yapıları oluşturan hücrelerin apikal kısmında hücre içi olarak yer almakta idi. Diğer 2 vakada müsin esas olarak müsin gölcükleri şeklinde ortaya çıkarken, hücre içi müsin de görülüyordu.

İntestinal tip karsinomların hepsinde müsin asidik tipte idi (Resim 29), nötral tipte müsin bu vakaların hiç birinde görülmedi. 5 vakada sadece ABpH2.5 ile mavi boyanan N-asetil sialomüsin gözlenirken, 5 vakada HID ile siyah ve/veya kahverengi boyanan sulfomüsin (Resim 30), 6 vakada PB/KOH/PAS ile pembe boyanan o-asetil sialomüsin (Resim 27) diğer asidik müsinlere eşlik ediyordu.

Müsin üretimi saptanan 25 gastrik tip karsinomun 16'sında müsin taşlı yüzük hücrelerinin sitoplazmasında (Resim 25), 3 vakada halka yapan tümör hücrelerinin apikal kısmında, 6 vakada halka yapılarının lümeninde, 8 vakada geniş müsin gölcükleri şeklinde idi.

Gastrik tip karsinomların 1 tanesinde tümör hücrelerinin sadece nötral tip müsin yaptığı görüldü. 4 vakada nötral müsin asidik müsinle birlikte görülüyordu. 20 vakada sadece asidik müsin vardı. Asidik müsin içeren toplam 24 vakanın 10'un da N-asetil sialomüsin, 1'inde sulfomüsin tek tip asidik müsin şeklinde görülürken, 8 vakada sulfomüsin, 4 vakada o-asetil sialomüsin (Resim 26) diğer müsin tiplerine eşlik ediyordu.

Erken mide karsinomu olan 1 vakada tümörde asidik müsin yapımı gözlemlendi (Resim 31).

TABLO XII

İlerlemiş Mide Karsinomlarında Müsin Varlığı,
Müsin Lokalizasyonu

Karsinom tipi	Vaka sayısı	Müsin(+) vaka	Apikal müsin	Taşlıyüzük hücresi	Lüminal müsin	Müsin gölü
İntestinal tip karsinom	19	14 (%73.6)	11 (%57.8)	-	12 (%63.1)	2 (%10.5)
Gastrik tip karsinom	28	25 (%89.2)	3 (%10.7)	16 (%57.1)	6 (%21.4)	8 (%28.5)
Toplam	47	39 (%82.9)	14 (%29.7)	16 (%34)	18 (%38.2)	10 (%21.2)

TABLO XIII

İlerlemiş Mide Karsinomlarında Müsin Tipleri

Karsinom tipi	Toplam vaka	Müsin(+) vaka	Nötral müsin	N-asetil sialomüsin	o-asetil sialomüsin	Sulfomüsin
İntestinal tip karsinom	19	14 (%73.6)	-	14' (%73.6)	6 (%31.5)	5 (%26.3)
Gastrik tip karsinom	28	25 (%89.2)	4'' (%14.2)	24''' (%85.7)	4 (%14.2)	1 (%3.5)

('): 5 vakada sadece N-asetil sialomüsin mevcuttu, diğer vakalarda bu müsin tipi diğer asidik müsin tiplerine eşlik ediyordu.

(''): 1 vakada sadece nötral müsin vardı. Kalan 3 vakada nötral müsin çeşitli asidik müsin tiplerine eşlik ediyordu.

(''''): 10 vakada sadece N-asetil sialomüsin vardı. 14 vakada bu müsin tipi diğer müsin tiplerine eşlik ediyordu.

KARSİNOM ÇEVRESİNDEKİ MİDE MUKOZASININ ÖZELLİKLERİ

Karsinom tanısı alan 48 gastrektomi materyalinde, karsinom çevresindeki mide mukozası 1)tümöre komşu, 2) tümörden 1 cm uzak, 3) tümörden uzak mide mukozası şeklinde üç bölüme ayrılarak incelendi.

Erken mide karsinomu olan 1 vakada, karsinom polip içinde sınırlı idi. Hiperplastik polip zemininde gelişen bu karsinomda neoplastik olmayan alanlarda bezlerin bir kısmı, mide mukozası yüzey epiteli karakterinde nötral müsin içeren psödostratifiye silendirik epitel ile döşeliydi. Bazı bezlerde ise İM vardı(Resim 31). Histokimya boya yöntemleri ile İM'nin, o-asetil sialomüsin içeren Tip I İM(Resim 32) ve Tip III İM karakterinde olduğu gözlemlendi. Polip çevresindeki korpus tipi mukozada kronik aktif yüzeysel gastrit vardı.

Karsinoma Komşu Mide Mukozası:

Karsinom tiplerine göre İM ve diğer mukoza değişiklikleri(Tablo XIV): 19 intestinal tip mide karsinomunun hepsinde(%100) komşu mide mukozasında İM vardı. İntestinal tip karsinomların 18(%94.7)'inde komşu mukozadaki İM Skor III, 1'inde ise Skor II idi.

28 adet gastrik tip mide karsinomunun 13(%46.4)'ünde komşu mukozada İM vardı. Gastrik tip karsinomların 3(%10.7)'ünde İM Skor III, 10'unda Skor II idi. Komşu mide mukozasında İM olmayan 15 gastrik tip mide karsinomundan 12'sinde yüzeysel kronik gastrit , 2'sinde atrofik gastrit, 1'inde ise gastrik atrofi(Resim 11) saptandı. Yüzeysel kronik gastrit görülen 12 vakanın 2'sinde polimorf nüveli lökositlerin üstünlük gösterdiği, epitel regenerasyonunun olaya eşlik ettiği aktif gastrit vardı. 1 vakada ise ağır displazi gözlemlendi.

Komşu mide mukozasında, metaplastik epitelde gözlenen müsin tipleri(Tablo XV): Sulfomüsin, 19 intestinal tip karsinomun 11(%57.8)'inde, 28 gastrik tip karsinomun 5(%17.8)'inde, komşu mukozadaki metaplastik epitelde gözlemlendi. Sulfomüsin içeren İM'nin intestinal tip karsinomlarda, gastrik tip karsinomlara göre daha sık oluşu istatistik olarak da anlamlı idi($p < 0.01$).

O-asetil sialomüsin içeren İM, 19 intestinal tip karsinomun 14(%73.6)'ünde, 28 gastrik tip karsinomun 7(%25)'sinde komşu mukozada görüldü. O-asetil sialomüsin içeren İM de intestinal tip karsinomlarda gastrik tip karsinomlara göre daha sık görülüyordu ve bu fark istatistik olarak anlamlı bulundu($p < 0.01$).

İM tipleri(Tablo XVI)(Şekil IV): Tip I (komplet)(Resim 12,13), her iki karsinom tipinde de komşu mide mukozasında İM olan tüm vakalarda izlendi. Diğer İM tipleri değişik oranlarla Tip I'e eşlik ediyordu.

Tip II(inkomplet) İM(Resim 14); 19 intestinal tip mide karsinomunun 11(%57.8)'inde, 28 gastrik tip mide karsinomunun 7(%25)'sinde komşu mide mukozasında görül-

dü. Tip II İM intestinal tip mide karsinomlarında daha sık görülüyordu.

Tip III(inkomplet) İM(Resim 15,16); 19 intestinal tip mide karsinomunun 9'unda(%47.3), 28 gastrik tip mide karsinomunun ise 3(%10)'unda komşu mide mukozasında görüldü. Tip III İM'nin intestinal tip karsinomlarda, gastrik tip karsinomlara göre daha sık görülmesi istatistik olarak da anlamlı bulundu($p < 0.01$).

İM'nin komplet ve inkomplet tipleri açısından karsinoma komşu mide mukozası incelendiğinde (Tablo XVII), intestinal tip karsinomların 18(%94.7)'inde, gastrik tip karsinomların ise 7(%25)'sinde inkomplet(TipII, TipIII) İM tipleri, komplet(TipI) İM'ye eşlik ediyordu. İntestinal tip karsinomlarda inkomplet İM tipleri, gastrik tip karsinomlara göre daha sık görülmekte olup, iki karsinom tipi arasındaki bu fark istatistik olarak ileri derecede anlamlı bulundu($p < 0.001$).

Karsinoma komşu mide mukozasında komplet ve inkomplet İM tiplerinin metaplastik epiteldeki sıklığına bakıldığında (Tablo XVII); 19 intestinal tip karsinomun 1'inde komşu mide mukozasında sadece komplet İM vardı. Kalan 18 vakanın 3'ünde komplet tip inkomplet tiplerden üstün, 9 vakada komplet ve inkomplet eşit oranda, 6 vakada inkomplet İM tipleri daha üstün olarak görüldü.

28 gastrik tip karsinomun 6'sında komşu mukozada sadece komplet tip İM vardı. Komşu mukozada İM görülen diğer 7 vakanın 4'ünde komplet tip üstün, 1'inde komplet ve inkomplet tipler eşit oranda, 2 vakada inkomplet tipler üstün görüldü.

İM tiplerindeki müsin özelliklerine bakıldığında (Tablo XVI); karsinoma komşu mide mukozasında Tip I İM olan 19 intestinal tip mide karsinomundan 4 tanesinde metaplastik bezlerin goblet hücrelerinde o-asetil sialomüsin varlığı(Resim 27), 6 tanesinde goblet hücrelerinde sulfomüsin varlığı(Resim 18), 4 vakada ise aynı metaplastik bezlerin goblet hücrelerinde hem sulfomüsin hem de o-asetil sialomüsin varlığı gözlemlendi(Resim 22,23,24). Komşu mukozada Tip II İM olan 11 intestinal tip karsinomun ikisinde metaplastik bezlerin goblet hücrelerinde sulfomüsin vardı.

Gastrik tip karsinomlarda, komşu mide mukozasında Tip I İM olan 13 vakanın 4'ünde metaplastik bezlerin goblet hücrelerinde sulfomüsin, 7'sinde o-asetil sialomüsin, 2'sinde ise aynı metaplastik bezin goblet hücrelerinde hem sulfomüsin hem de o-asetil sialomüsin varlığı saptandı. Komşu mide mukozasında Tip II İM olan 7 gastrik tip mide karsinomundan 1'inde metaplastik bezlerin goblet hücrelerinde sulfomüsin vardı.

Karsinomdan 1 cm Uzak Mide Mukozası

Karsinom tiplerine göre İM ve diğer mukoza değişiklikleri (Tablo XIV); 19 intestinal tip mide karsinomunun 18(%94.7)'inde 1 cm uzak mide mukozasında İM vardı. Bu vakaların 16'sında İM Skor III, 2'sinde Skor II idi. 1 cm uzak mide mukozasında İM görülmeyen 1 vakada ağır atrofik gastrit vardı.

28 gastrik tip mide karsinomunun 11(%39.2)'inde 1 cm uzak mide mukozasında İM vardı. Bunların 6'sında İM Skor III, 3'ünde Skor II, 2'sinde Skor I idi, 1 cm uzak mide mukozasında İM görülmeyen 17 gastrik tip mide karsinomu vakasının 11'inde yüzeysel kronik gastrit, 4'ünde atrofik gastrit vardı. Yüzeysel kronik gastrit görülen vakaların 2'sinde gastrit aktif karakterde idi. 1cm uzak mide mukozasında İM görülmeyen 2 vakada ise ışık mikroskobu ile belirlenebilecek bir değişiklik izlenmedi.

1 cm uzak mide mukozasında metaplastik epitelde gözlenen müsin tipleri (Tablo XV); Sulfomüsin, 19 intestinal tip karsinomun 9(%47.3)'unda, 28 gastrik tip karsinomun 6(%21.4)'sında 1 cm uzak mukozadaki metaplastik epitelde gözlendi.

O-asetil sialomüsin içeren İM, 19 intestinal tip karsinomun 12(%63.1)'sinde, 28 gastrik tip karsinomun 7(%25)'sinde 1 cm uzak mide mukozasında görüldü.

İM tipleri (Tablo XVI) (Şekil IV); Tip I (komplet) İM her iki karsinom tipinde de, 1 cm uzak mide mukozasında İM olan tüm vakalarda izlendi.

Tip II (inkomplet) İM; 19 intestinal tip mide karsinomunun 12(%63.1)'sinde, 28 gastrik tip mide karsinomunun 2(%7.1)'sinde 1 cm uzak mide mukozasında görüldü.

Tip III (inkomplet) İM; 19 intestinal tip mide karsinomunun 3(%15.7)'ünde, 28 gastrik tip mide karsinomunun 4(%14.2)'ünde 1 cm uzak mide mukozasında görüldü.

İM'nin komplet ve inkomplet tipleri açısından her iki tip mide karsinomundan 1 cm uzak mide mukozası incelendiğinde (Tablo XVII), 19 intestinal tip karsinomun 15(%78.9)'inde, 28 gastrik tip karsinomun 9(%32.1)'unda inkomplet İM tipleri (Tip II, III), komplet İM (Tip I)'ye eşlik ediyordu.

Karsinomdan 1 cm uzak mide mukozasında komplet ve inkomplet İM tiplerinin metaplastik epiteldeki sıklığına bakıldığında; 19 intestinal tip karsinomun 3'ünde sadece komplet İM vardı, 6 vakada komplet tip diğer tiplerden üstün olup, 9 vakada komplet ve inkomplet tipler eşit oranda idi.

28 gastrik tip karsinomdan 2'sinde sadece komplet tip İM varken, 5 vakada komplet tip diğer tiplerden üstün, 3 vakada komplet ve inkomplet tipler eşit oranda, 1 vakada ise inkomplet tip İM gösteren bezler sayıca fazla idi.

İM tiplerindeki müsin özelliklerine bakıldığında (Tablo XVI); karsinomdan 1 cm uzak mide mukozasında Tip I İM olan 18 intestinal tip mide karsinomundan 8'inde metaplastik bezlerin goblet hücrelerinde sulfomüsin, 12'sinde o-asetil sialomüsin, 4'ünde aynı bezlerin goblet hücrelerinde hem sulfomüsin hem de o-asetil sialomüsin gözlendi. Karsinomdan uzak mide mukozasında Tip II İM görülen 12 intestinal tip karsinom vakasının birinde metaplastik epitelin goblet hücrelerinde sulfomüsin vardı.

Gastrik tip karsinomlarda, karsinomdan 1 cm uzak mide mukozasında Tip I İM olan 11 vakanın 4'ünde metaplastik bezlerin goblet hücrelerinde sulfomüsin,

6'sında o-asetil sialomüsin, 3'ünde aynı bezlerin goblet hücrelerinde hem o-asetil sialomüsin hem de sulfomüsin vardı. 1 cm uzak mide mukozasında TipII İM görülen 8 gastrik tip mide karsinomu vakasından 1'inde metaplastik epitelin goblet hücrelerinde sulfomüsin vardı.

Karsinomdan Uzak Mide Mukozası

Karsinom tiplerine göre İM ve diğer mukoza değişiklikleri(Tablo XIV); 19 intestinal tip mide karsinomunun 12(%63.1)'sinde uzak mide mukozasında İM vardı. Bunların 10 tanesinde İM Skor III, 1'inde Skor II, 1'inde Skor I idi. Uzak mide mukozasında İM görülmeyen 7 intestinal tip karsinom vakasından 5'inde bu mukozada kronik yüzeysel gastrit, 2'sinde atrofik gastrit görüldü.

28 gastrik tip mide karsinomunun 7(%25)'sinde uzak mide mukozasında İM vardı. Bu vakaların 3'ünde İM Skor III, 3'ünde Skor II, 1'inde Skor I idi. Bu mukozada İM görülmeyen 21 gastrik karsinom vakasının 14'ünde kronik yüzeysel gastrit, 1'inde atrofik gastrit saptandı. 1 vakada ise uzak mide mukozasında ışık mikroskobu ile saptanabilecek değişiklik yoktu.

Uzak mide mukozasında metaplastik epitelde gözlenen müsin tipleri(Tablo XV); Sulfomüsin, 19 intestinal tip karsinomun 5(%26)'inde, 28 gastrik tip karsinomun 1(%3.5)'inde uzak mukozadaki metaplastik epitelde gözlendi.

O-asetil sialomüsin içeren İM, 19 intestinal tip karsinomun 9(%47.3)'unda, 28 gastrik tip karsinomun 3(%10.7)'ünde uzak mide mukozasında görüldü.

İM tipleri(Tablo XVI)(Şekil IV); Tip I(komplet) İM 19 intestinal tip mide karsinomundan, uzak mukozada İM gösteren 12 vakanın hepsinde, 28 gastrik tip mide karsinomundan uzak mukozada İM gösteren 7 vakanın 6'sında görüldü.

Tip II(inkomplet) İM; 19 intestinal tip karsinomun 11(%57.8)'inde, 28 gastrik tip karsinomun ise 5(%17.8)'inde uzak mide mukozasında görüldü.

Tip III(inkomplet) İM; 19 intestinal tip karsinomun 2(%10.5)'sinde, 28 gastrik tip karsinomun ise 1(%3.5)'inde uzak mide mukozasında vardı.

İM'nin komplet ve inkomplet tipleri açısından her iki tip mide karsinomunda, uzak mide mukozası incelendiğinde (Tablo XVII); 19 intestinal tip karsinomun 11(%57.8)'inde, 28 gastrik tip karsinomun 5(%17.8)'inde inkomplet İM tipleri vardı.

Karsinomdan uzak mide mukozasında komplet ve inkomplet İM tiplerinin metaplastik epiteldeki sıklığına bakıldığında; 19 intestinal tip karsinomun 1'inde sadece komplet İM vardı, 2'sinde komplet ve inkomplet tipler eşit oranda, 9'unda komplet tipler üstün olarak görüldü.

28 gastrik tip karsinomdan 2'sinde sadece komplet tip İM, 1'inde komplet ve inkomplet tipler eşit oranda, 3'ünde komplet tip İM üstün olarak izlendi. 1 vakada ise sadece inkomplet tip İM vardı.

İM tiplerindeki müsin özelliklerine bakıldığında (Tablo XVI); karsinomdan uzak mide mukozasında Tip I İM olan 4 intestinal tip mide karsinomunda metaplastik epitelin goblet hücrelerinde sulfomüsin, 9'unda o-asetil sialomüsin, 2'sinde aynı metaplastik bezin goblet hücrelerinde hem sulfomüsin hem de o-asetil sialomüsin görüldü. Uzak mukozada Tip II İM görülen 11 intestinal tip karsinomun hiç birinde metaplastik epitelde sulfomüsin içeren goblet hücrelerine rastlanmadı.

Gastrik tip karsinomlarda, karsinomdan uzak mide mukozasında Tip I İM olan 6 vakanın 1'inde metaplastik epitelin goblet hücrelerinde sulfomüsin, 3'ünde o-asetil sialomüsin görüldü. Aynı metaplastik bezin goblet hücrelerinde hem o-asetil sialomüsin hem de sulfomüsin görülen vaka hiç yoktu. Karsinomdan uzak mide mukozasında Tip II İM içeren gastrik tip karsinomlu vakaların hiç birinde metaplastik epitelin goblet hücrelerinde sulfomüsin görülmedi.

TABLO XIV
Tümör Çevresindeki Mukozanın
Mide Karsinomu Tiplerine Göre Özellikleri

Mukoza bölgesi	Tümör tipi	İM(+) vaka	İM Skoru			İM(-) vaka	İM olmalayan mukoza özelliği			
			III	II	I		KYG	KAG	GA	Normal
intestinal										
Komşu	tip	19 ⁽¹⁾	18	1	-	-	-	-	-	-
	(19)	(%100)	(%94.7)	(%5.2)						
mukoza gastrik										
	tip	13 ⁽¹⁾	3	10	-	15	12	2	1	-
	(28)	(%46.4)	(%10.7)	(%35.7)		(%53.5)	(%42.8)	(%7.1)	(%3.5)	
intestinal										
1cm uzak	tip	18	16	2	-	1	-	1	-	-
	(19)	(%94.7)	(%84.2)	(%10.5)		(%5.2)		(%5.2)		
mukoza gastrik										
	tip	11	6	3	2	17	11	4	-	2
	(28)	(%39.2)	(%21.4)	(%10.7)	(%7.1)	(%60.7)	(%39.2)	(%14.2)		(%7.1)
intestinal										
uzak	tip	12	10	1	1	7	5	2	-	-
	(19)	(%63.1)	(%52.6)	(%5.2)	(%5.2)	(%36.8)	(%26.3)	(%10.5)		
mukoza gastrik										
	tip	7	3	3	1	21	14	1	-	1
	(28)	(%25)	(%10.7)	(%10.7)	(%3.5)	(%75)	(%50)	(%3.5)		(%3.5)

(¹): İM, intestinal tip karsinomlarda komşu mukozada daha sık görülmektedir.

Bu fark istatistik olarak da anlamlıdır(p<0.001).

KYG: Kronik yüzeysel gastrit.

KAG: Kronik atrofik gastrit.

GA : Gastrik atrofi.

TABLO XV
Tümör Çevresindeki Mukozada
İntestinal Metaplazi Müsin Tiplerinin Dağılımı

Mukoza bölgesi	Tümör tipi	İM(+) vaka	Sulfomüsin (+) vaka	O-asetil sialomüsin (+) vaka
Komşu mukoza	intestinal tip	19 (19)	11' (%57.8)	14'' (%73.6)
	gastrik tip	13 (28)	5' (%17.8)	7'' (%25)
1cm uzak mukoza	intestinal tip	18 (19)	9 (%47.3)	12 (%63.1)
	gastrik tip	11 (28)	6 (%21.4)	7 (%25)
Uzak mukoza	intestinal tip	12 (19)	5 (%26)	9 (%47.3)
	gastrik tip	7 (28)	1 (%3.5)	3 (%10.7)

('): Tümöre komşu mukozada, intestinal tip karsinomlarda sulfomüsin içeren İM daha sık görülüyordu ve bu fark istatistik olarak da anlamlı idi($p < 0.01$).

(''): Tümöre komşu mukozada, intestinal tip karsinomlarda o-asetil sialomüsin içeren İM daha sık görülüyordu. Bu fark da istatistik olarak anlamlı bulundu($p < 0.01$).

TABLO XVI

Karsinom Çevresindeki Mukozada
İM Tipleri ve Bunların Müsin Özellikleri

Mukoza bölgesi	Tümör tipi	İM(+) vaka	TipI (+)	TipI+S (+)	TipI+O (+)	TipI+S+O (+)	TipII (+)	TipII+S (+)	TipIII (+)
Komşu mukoza	İMİK	19	19	6	14	4	11	2	9'
	(19)	(%100)	(%100)	(%31.5)	(%73.6)	(%21)	(%57.8)	(%10.5)	(%47.3)
mukoza	GMİK	13	13	4	7	2	7	1	3'
	(28)	(%46.4)	(%46.4)	(%14.2)	(%25)	(%7.1)	(%25)	(%3.5)	(%10.7)
1cm uzak mukoza	İMİK	18	18	8	12	4	12	1	3
	(19)	(%94.7)	(%94.7)	(%42.1)	(%63.1)	(%21)	(%63.1)	(%5.2)	(%15.7)
mukoza	GMİK	11	11	4	6	3	2	1	4
	(28)	(%39.2)	(%39.2)	(%14.2)	(%21.4)	(%10.7)	(%7.1)	(%3.5)	(%14.2)
Uzak mukoza	İMİK	12	12	4	9	2	11	-	2
	(19)	(%63.1)	(%63.1)	(%21)	(%47.3)	(%10.5)	(%57.8)		(%10.5)
mukoza	GMİK	7	6	1	3	-	5	-	1
	(28)	(%25)	(%21.4)	(%3.5)	(%10.7)		(%17.8)		(%3.5)

('): Tip III İM tümöre komşu alanda intestinal tip karsinomlarda, gastrik tip karsinoma göre daha sık görülmektedir. Bu fark istatistik olarak da anlamlı olup ($p < 0.01$)'dir.

İMİK; intestinal tip mide karsinomu, GMİK; gastrik tip mide karsinomu
S; sulfomüsin, O; o-asetil sialomüsin.

TABLO XVII

Karsinom Çevresindeki Mukozada
Komplet ve İnkomp. İM Tiplerinin Dağılımı

Mukoza bölgesi	Tümör tipi	İM(+) vaka	Yalnız komplet	Komp. İnkomp.	Komp.= İnkomp.	Komp.< İnkomp.	Yalnız İnkomp.	İnkomp. tüm vaka
Komşu mukoza	İMİK	19	1	3	9	6	-	18'
	(19)	(%100)	(%5.2)	(%15.7)	(%47.3)	(%31.5)		(%94.7)
mukoza	GMİK	13	6	4	1	2	-	7'
	(28)	(%46.4)	(%21.4)	(%14.2)	(%3.5)	(%7.1)		(%25)
1cm uzak mukoza	İMİK	18	3	6	9	-	-	15''
	(19)	(%94.7)	(%15.7)	(%21.4)	(%32.1)			(%53.5)
mukoza	GMİK	11	2	5	3	1	-	9''
	(28)	(%39.2)	(%7.1)	(%17.8)	(%10.7)	(%3.5)		(%32.1)
Uzak mukoza	İMİK	12	1	9	2	-	-	11'''
	(19)	(%63.1)	(%5.2)	(%47.3)	(%10.5)			(%57.8)
mukoza	GMİK	7	2	3	1	-	1	5'''
	(28)	(%25)	(%7.1)	(%10.7)	(%3.5)		(%3.5)	(%17.8)

('): ($p < 0.001$)

(''): ($p < 0.01$)

('''): ($p < 0.01$)

Tümörden farklı uzaklıktaki mukoza alanlarının İM varlığı açısından değerlendirilmesi: Karsinomdan uzak mide mukozasında İM olmayan 7 intestinal tip mide karsinomundan 6'sında tümöre komşu mukoza ve tümörden 1 cm uzak mide mukozasında İM vardı. Sadece tümöre komşu mukozada İM olan 1 vakada ise 1 cm uzak mide mukozasında atrofik gastrit, uzak mide mukozasında ise kronik yüzeysel gastrit vardı.

Karsinomdan uzak mide mukozasında İM görülen 12 intestinal tip mide karsinomu vakasının 6'sında tümöre komşu mukoza ile tümörden uzak mukoza aynı tipde mide mukozası karakterinde iken, kalan 6 vakada komşu mukoza antrum mukozası, uzak mukoza ise korpus mukozası tipinde idi.

28 gastrik tip mide karsinomunun 13'ünde komşu mukozada, 11'inde 1 cm uzak mide mukozasında, 7'sinde uzak mide mukozasında İM görüldü. 21 vakada ise uzak mide mukozasında İM yoktu.

Gastrik tip mide karsinomlarından 10'unda hiçbir mukoza alanında İM görülmedi. Bunlardan 6'sı 1/3 alt mide bölümünde, 3'ü 1/3 üst mide bölümünde, 1'i 1/3 orta mide bölümünde lokalize idi.

Uzak mide mukozasında İM olmayan 1 vakada, tümöre komşu alanda da İM yokken, tümörden 1 cm uzak mide mukozasında İM görüldü. Uzak mide mukozasında İM olmayan diğer 10 vakanın 6'sında sadece tümöre komşu alanda, 4'ünde hem tümöre komşu hem 1 cm uzak mide mukozasında İM görüldü.

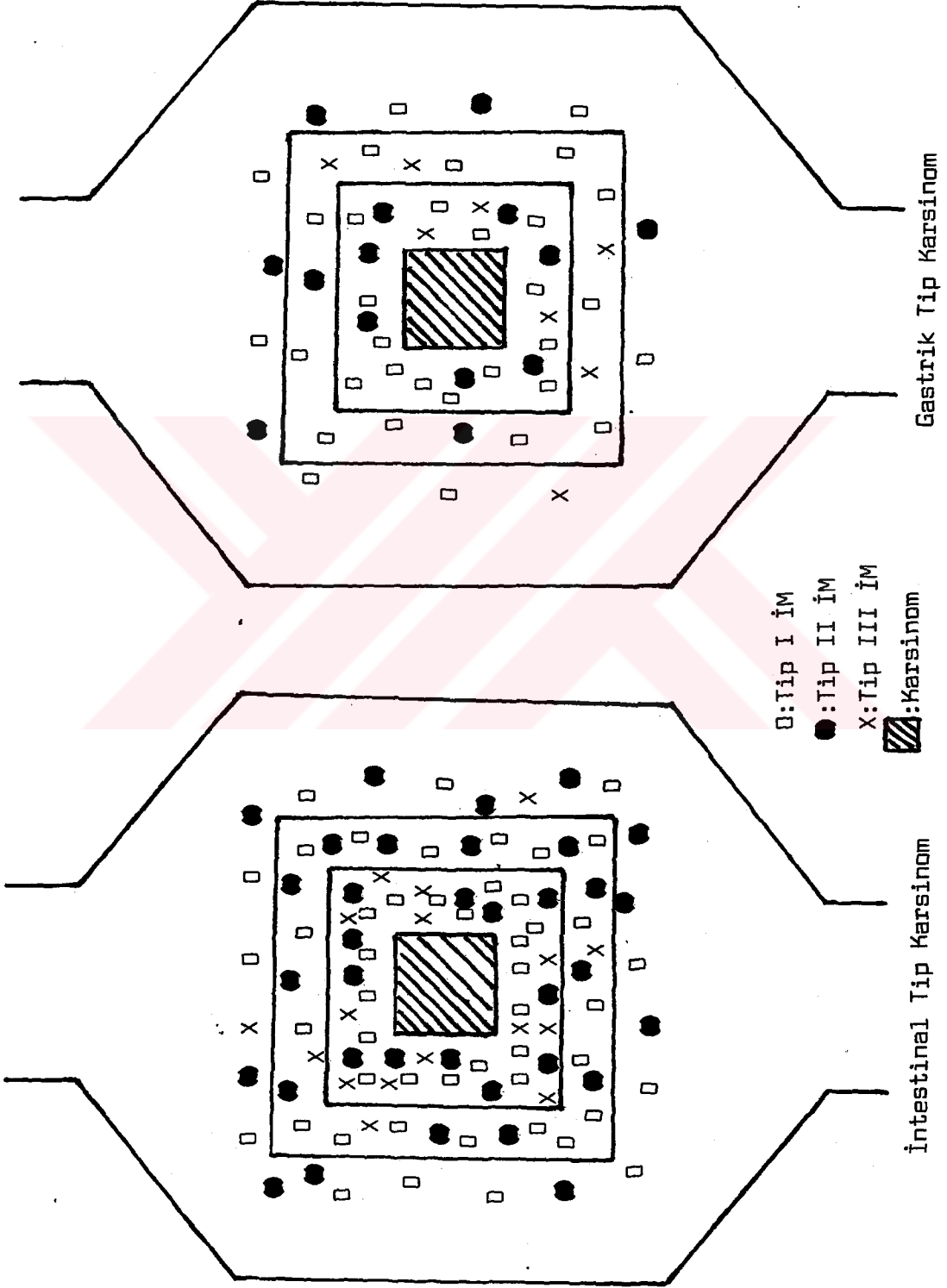
Karsinomdan uzak mide mukozasında İM görülen 7 gastrik tip karsinomun 2'sinde tümöre komşu mide mukozasında İM yoktu. Bu iki vakada uzak mukoza antrum tipinde idi. Kalan 5 vakanın 2'sinde tümöre komşu mukoza antrum tipinde, uzak mukoza korpus mukozası tipinde olup her iki alanda da İM vardı. 3 vakada ise tümöre komşu mukoza korpus tipinde uzak mukoza antrum tipinde olup her iki alanda da İM vardı.

Tümördeki müsin tiplerinin, komşu mukozadaki müsin tipleri ile ilişkisi; intestinal tip karsinomların 14'ünde(%73.6), gastrik tip karsinomların 25'inde (%89.2) tümör dokusunda müsin görüldü.

Tümörde sulfomüsin gözlenen 5 intestinal tip mide karsinomundan 2'sinde komşu mukozadaki metaplastik bezlerde sulfomüsin vardı, 3 vakada ise yoktu. Tümörde o-asetil sialomüsin olan 6 intestinal tip karsinomun hepsinde komşu İM alanında o-asetil sialomüsin vardı(Resim 27).

Gastrik tip karsinomların 9'unda tümörde sulfomüsin vardı. Bunların 3'ünde komşu İM alanında sulfomüsin mevcut iken, 3'ünde görülmedi. 3'ünde ise komşu epitelde hiç İM yoktu. O-asetil sialomüsin içeren 4 gastrik tip mide karsinomundan 1'inde komşu İM alanında da aynı tip müsin vardı. 1 vakada ise komşu İM alanında bu tip müsin görülmedi. Kalan 2 vakada ise komşu mukozada İM yoktu(Resim 26).

Asidik müsin içeren 13 gastrik tip mide karsinomunda ise komşu mukozada İM görülmedi.



Şekil IV: Her iki tip mide karsinomunda çevre mide mukozasında İM tiplerinin dağılımı.

TARTIŞMA

1 yıllık gastrektomi materyalimizde mide karsinomu midenin habis tümörlerinin %90.3'ünü oluşturmaktadır. Bunu %7.5 gibi bir sıklıkla mide lenfomaları takip etmektedir. Mide karsinomlarının mide habis tümörleri içinde en sık görülen tümör olması literatürle uyumludur(47,52,57).

Mide karsinomlarının histolojik tipleri: Bu çalışmada uyguladığımız sınıflama yönteminde(33) mide karsinomları intestinal tip ve gastrik tip olmak üzere 2 tipe ayrıldı.

İntestinal tip mide karsinomu Lauren(42) sınıflamasındaki intestinal tip mide karsinomu ve Ming(51) sınıflamasındaki ekspansiv tip mide karsinomu ile yakın benzerlik göstermektedir. Gastrik tip mide karsinomu ise Lauren sınıflamasındaki diffuz tip, Ming sınıflamasındaki infiltratif tip karsinoma benzer.

Bizim uyguladığımız Jass sınıflamasında komşu mide mukozasında İM varlığı ya da yokluğu sınıflama kriterlerinden biridir. Lauren'in intestinal tipinde ve Ming'in ekspansiv tipinde komşu mukozada İM diğer karsinom tiplerine oranla anlamlı bir şekilde siktir(42,51).

Jass sınıflamasında ayrıca tümörün müsin üretip üretmediği, müsin üretimi varsa, müsinin lokalizasyonu ve cinsi sınıflama kriterlerindedir. Çeşitli çalışmalarda intestinal tip karsinomların asidik müsin ürettiği gastrik tip karsinomların ise nötral müsin ve yanısıra asidik müsin ürettiği gözlenmiştir(42,50,51,74). Bizim intestinal tip karsinom tanısı alan vakalarımızın hepsinde asidik müsin vardır ve nötral müsin hiç görülmemiştir. Gastrik tip karsinomlu vakaların içinde sadece nötral müsin yapan 1 vaka vardır. Diğerlerinde nötral ve asidik müsinler birlikte gözlenmiştir.

Mide karsinomlarında asidik müsinlerin tiplerine bakıldığında; en sık N-asetil sialomüsin görülmektedir(%80.8), bunu sıklık sırasına göre o-asetil sialomüsin (%21.2) ve sulfomüsin takip etmektedir(%12.7).Görüldüğü gibi bizim vakalarımızda o-asetil sialomüsin mide karsinomlarında, literatürde bildirildiği kadar seyrek değildir(10,89).

Lauren'in intestinal tip, Ming'in ekspansiv tip karsinomlarında olduğu gibi, intestinal tip karsinomlu vakalarımızda, tümör hücrelerinin oluşturduğu düzenli halka yapıları ön planda idi. Gastrik tip karsinomlu vakalarımızda ise, Lauren'in diffuz, Ming'in infiltratif tiplerinde olduğu gibi taşlı yüzük hücreleri şeklindeki tümör hücreleri önplanda idi.

Lauren intestinal tip karsinomda tümör kitlelerinin çevre dokudan düzgün bir sınırla ayrıldığına, diffuz tip karsinomların ise infiltratif bir yayılımı olduğuna dikkati çeker. Ming sınıflamasında temel kriter zaten tümörün yayılma biçimidir. Jass sınıflamasında da tümörün yayılım biçimi kriterlerden biridir. Vakalarımız içinde gastrik tip karsinom tanısı alanlarda genellikle infiltratif yayılma(%82.1)(Resim 35), intestinal tip karsinomlarda ise çoğunlukla ekspansiv yayılma(%52.6/(Resim 33) saptadık. Ancak intestinal tip karsinomda infiltratif yayılma da sık rastlanan bir bulguydu(%26.3)(Resim 34). Ayrıca her iki tipte de az sayıda vakada hem infiltratif hem de ekspansiv yayılma görüldü.

Mide karsinomunu ve mide karsinomunun histogenetik kökenini araştıran pekçok çalışmada Lauren sınıflaması tercih edilmiştir. Eski çalışmalarda intestinal tip karsinomun sıklık bakımından diffuz tip karsinomdan daha fazla görüldüğü bildirilmiştir(47,51,79,80). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise mide karsinom insidensinin yüksek olduğu toplumlarda karsinom tipleri arasındaki sıklık farklılığının eskiye göre değiştiği bildirilmektedir(2,37). İntestinal tip karsinom epidemik bir karakter gösterirken, diffuz tip karsinomun endemik bir karakter gösterdiği (20), karsinom tiplerinin sıklığı arasındaki bu değişimin beslenme alışkanlıklarındaki değişime bağlı olabileceği ileri sürülmektedir(37).

Bizim vakalarımız içinde gastrik tip karsinomlar intestinal tip karsinomların iki katı kadardır. Özoran'ın(68) 30 vakalık serisinde, Lauren sınıflaması kullanılmıştır ve intestinal tip karsinomlar diffuz tipe oranla 1.7 kat daha fazla bulunmuştur. Farklı sınıflama yöntemlerinin kullanılmasının ve kısmen de araştırmacılar arasındaki yorum farkının bu sonuçları etkilemiş olması mümkündür. Bu yüzden toplumumuzdaki mide karsinomları tiplerinin saptanması, eski ve son yıllar arasında değişim olup olmadığının anlaşılması için geniş serilerde eskiye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Erken ve ilerlemiş mide karsinomları: Mide karsinomu insidensinin yüksek olduğu toplumlarda, hastaların yaşam sürelerini uzatmak amacıyla yapılan yaygın endoskopik taramalar sonucu erken mide karsinomu insidensinde artış görülmektedir(64). Ayrıca son yıllarda, endoskopi sırasında erken mide karsinomlarını daha kolay saptayabilmek ve mide mukozasında İM yaygınlığını anlayabilmek amacıyla "kromoendoskopik" yöntemler geliştirilmiştir(87,88).

Bizim serimizde sadece 1 vakada erken mide karsinomu saptanmıştır. Kalan vakaların hepsinde(%97.9) ilerlemiş mide karsinomu vardır. İlerlemiş mide karsinomu olan vakaların %82.9'unda seroza invazyonu, %70.2'sinde bölgesel lenf düğümü metastazı vardır. Bunlar prognozu kötü yönde etkileyen bulgulardır.

Ek olarak 13(%36.1) vakada gastrektomi materyalinin cerrahi sınırlarında tümör vardır. Proksimal gastrektomi ameliyatı sırasında üst cerrahi sınırı, distal gastrektomi ameliyatı sırasında alt cerrahi sınırı, total gastrektomi ameliyatı sırasında her iki cerrahi sınırı genişletmek ameliyat tekniği açısından mümkün olma-

yabilir. Ancak bizim vakalarımızdan 2 proksimal gastrektomi materyalinde alt cerrahi sınırdaki, 3 distal gastrektomi materyalinde üst cerrahi sınırdaki tümör görülmüştür. Bu vakalarda ameliyat sırasında yapılacak dondurma kesit yöntemi ile belkide hastadaki primer tümör kitlesinin mümkün olduğunca tam çıkarılması sağlanabilirdi. Bu noktanın dikkate alınması hem mide kansinomu tedavisinde başarı oranının artması, hem de hastaların prognozu açısından önemlidir.

İlerlemiş mide kansinomlarında diffuz tiplerin daha kötü prognoz gösterdiği saptanmıştır(84). Biz çalışmamızda prognozu araştırmadık ancak tümörün invazivliği ve metastaz sıklığı yönünden; seroza invazyonu, lenf yolu invazyonu, lenf düğümü metastazlarına bakıldığında, intestinal tip ve gastrik tip mide kansinomları arasında belirgin bir fark bulunmadı. Sadece gastrik tip kansinomlarda perinöral tümör invazyonu intestinal tip kansinomlara göre çok daha yüksek oranda idi(Tablo XI).

Mide kansinomlarının makroskopik tipleri: Vakalarımız içinde en sık görülen makroskopik tip ülseroinfiltratif tiptir(%48.9). Bunu sıklık sırasına göre fungatif tip(%31.9) takip etmektedir. Bu durum literatüre uygunluk göstermektedir(52,57).

Kansinomların histolojik ve makroskopik tipleri karşılaştırıldığında; intestinal tip kansinomlarda fungatif tip ve ülseroinfiltratif tip hemen hemen eşit oranda olmak üzere en sık görülmüştür(Tablo VIII). Gastrik tip kansinomlarda ise ülseroinfiltratif tip en sık görülmekte bunu daha düşük sıklıkta fungatif ve diffuz infiltratif tip izlemektedir. Tüm seride en az görülen tip polipoid tiptir ve polipoid tip kansinom vakaları intestinal tipler içinde görülmüş olup, gastrik tip kansinomlarda polipoid tipe hiç rastlanmamıştır(Tablo VIII).

Mide kansinomlarının lokalizasyonu: Vakaların çoğunluğunda (%59.6) tümör alt 1/3 mide bölümünde lokalize idi. Bunu %29.7 ile 1/3 üst mide bölümü, %10.6 ile 1/3 orta mide bölümü takip ediyordu(Tablo IX).

Kansinomların 1/3 alt mide bölümünü daha sık olarak seçmesi literatür bilgilerine uymaktadır(14,52,57,96). Eski çalışmalarda 1/3 üst mide bölümünde özellikle kardiada lokalize tümörlerin nadir olduğu bildirilmektedir. Oysa son yıllarda yapılan çalışmalarda kardial kansinomlarının eskiye oranla daha sık görüldüğü bildirilmektedir(2,48). Bizim vakalarımız içinde 1/3 üst mide bölümünde lokalize kansinomlar 2. sırayı almaktadır. Kardial kansinomu olarak tanımlanabilecek vaka sayısı az olup, %12.7 oranında görülmektedir. Ancak bu vakaların hepsi ilerlemiş tip kansinom olduğundan, 1/3 üst mide bölümündeki kansinomların fundus veya kardial yerleşimli olduğunu sağlıklı biçimde saptamak mümkün değildir.

Mide kansinomlarında yaş ve cinsiyet: Vakalarımızdamide kansinomu erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmüştür. Yaş açısından bakıldığında 6. ve 7. dekadlarda en sık rastlanmaktadır(Şekil II). Bu sonuçlar literatüre uymaktadır(52,96).

Ayrıca vakalarımızda gastrik tip karsinomların intestinal tip karsinomlara göre 1 dekad daha genç yaş gurubunda yoğunlaştığı izlenmiştir(Şekil III).

İNTESTİNAL METAPLAZİ TİPLERİ:

Çeşitli yazarlarca İM tiplerine ilişkin pekçok sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflamalarda ortak ve farklı yanlar bulmak mümkündür. Sınıflamaların birçoğunda "incebarsak tipi İM, kalınbarsak tipi İM" ve "komplet tip İM, inkomplet tip İM" kavramlarından bahsedilir.

İM'yi komplet ve inkomplet olarak ayıranlar arasında da bazı farklılıklar vardır. Bazıları sadece incebarsak tipi İM'yi komplet ve inkomplet olarak ayırırken (29), bazıları ince ve kalın barsak tipine bakmaksızın İM'yi komplet ve inkomplet olarak ayırır(25,27,31,38,39). Bazı yazarlar ise kalınbarsak tipi İM'yi komplet İM alt gurubu olarak kabul eder(74).

Histokimyasal yöntemlere ek olarak elektron mikroskobu, enzim özellikleri ve immunhistokimya yöntemleri ile de İM komplet ve inkomplet tiplere ayrılmıştır.

Histokimyasal yöntemlerde İM'yi komplet ve inkomplet olarak ayırmada en önemli kriter goblet hücrelerinin arasında, sitoplazmalarında nötral veya asidik müsinleri içeren silendirik hücrelerin varlığı ya da yokluğudur. Bu müsin yapan silendirik hücreler varsa İM kesinlikle inkomplet olarak kabul edilir(17,25,27,31,33,38,39,74). Komplet İM ise histokimyasal olarak goblet hücreleri arasında müsinöz silendirik hücrelerin yerine belirgin fırçamsı kenarlı emici hücrelerin varlığı ve Paneth hücrelerinin sık görülmesi ile tanınır(17,25,27,31,33,38,39,74). Emici hücrelerin ve Paneth hücrelerinin varlığı normal incebarsak epiteline çok benzemektedir.

Elektron mikroskobunda, goblet hücreleri arasındaki silendirik hücrelerin özellikleri, incebarsaktaki emici hücrelere benziyorsa komplet tip, bu silendirik hücrelerde müsin granülleri görülüyorsa inkomplet tip denmektedir(52).

Enzim özellikleri açısından bakıldığında; lösin aminopeptidaz gibi incebarsak diferansiasyonunu belirleyen enzimler varsa komplet yoksa inkomplet(38,59) olarak ayrılır. Veya fırçamsı kenara ait sukraz trehalaz gibi enzimlerin varlığına göre İM komplet olarak kabul edilir(19).

İmunhistokimya yöntemleri ile İgA ve salgılayıcı eleman incebarsaktakine benzer şekilde kriptaların tüm silendirik hücrelerinde yoğun olarak varsa komplet, sadece kripta tabanındaki silendirik hücrelerde varsa inkomplet olarak ayrılır (19).

Görülüyorki yukarıda bahsedilen tüm yöntemlerde komplet İM demek için İM'nin normal incebarsak epiteline benzemesi önemlidir. İnkomples İM ise incebarsak özelliklerini eksik olarak yansıtır. O zaman "Kalınbarsak tipi İM'yi nasıl tanımlamalıyız?", "Böyle bir İM tipi gerçekten var mıdır?" soruları ortaya çıkmaktadır.

İM'yi incebarsak ve kalınbarsak tipi olarak ayıran yazarlara göre kalınbarsak tipi İM tanımları şöyledir:

-Segura-Montero(74): Komplet tip İM gösteren bir bezde, goblet hücreleri sayısal olarak fırçamsı kenarlı emici hücrelere üstünlük gösteriyor ve kalınbarsaktaki gibi PB/KOH/PAS(o-asetil sialomüsin için), Azur A(sulfomüsin için) boya yöntemleri ile pozitif boyanma gösteriyorsa kalınbarsak tipidir.

-Teglbjerg-Nielsen(89): PB/KOH/PAS ile pozitif boyanan o-asetil sialomüsin içeren İM kalınbarsak tipidir. Bu müsinini içermeyen ise incebarsak tip İM'dir.

-Sipponen ve arkadaşları(78): HID ile pozitif boyanan sulfomüsin içeren İM kalınbarsak tipidir. Sulfomüsin içermeyen ise incebarsak tipi İM'dir.

-Huang ve arkadaşları(29): Bu yazarlar ise kalınbarsak tipi İM'yi 2 alt guruba ayırmışlardır. 1- Sulfomüsin içeren kalınbarsak tipi İM. 2- O-asetil sialomüsin içeren kalınbarsak tipi İM.

Jass ve Filipe ise kalınbarsak tipi İM kavramını kabul etmezler(19). Onlara göre, kalınbarsak tipi olarak kabul edilen ve sulfomüsin içeren İM'ler kalınbarsakta görülen ikinci müsin tipi olan o-asetil sialomüsinini içermeyenler. O-asetil sialomüsinin nadir olarak görüldüğü, kendi sınıflamalarındaki Tip I (komplet) İM ise zaten incebarsak tipidir. Üstelik sulfomüsin sadece kalınbarsağa özgü bir müsin tipi olmayıp, embriyonal dönemde ön barsaktan gelişen tüm organlarda bulunabilir.

Diğer taraftan enzim çalışmaları ile İM'de alkalin fosfataz aktivitesi varsa incebarsak tipi yoksa kalınbarsak tipi olarak ayrılmıştır(19,38).

Ma ve arkadaşları ince ve kalınbarsak müsin antiijenleri ile yaptıkları çalışmada İM'nin müsin antiijenleri yönünden kalınbarsağın embriyonal gelişmesine uyduğunu ileri sürmektedirler(46).

Lektin profilleri ile yapılan çalışmalarda ise goblet hücrelerinin kalınbarsağa benzer, silendirik hücrelerin ise hem incebarsağın emici hücreleri hem de normal midenin indifferansiye hücrelerine benzer lektin profilleri gösterdiği ileri sürülmektedir(19).

Müsin antiijenleri ve lektin profilleri üzerine yapılan çalışmalar yeni ve çok az sayıda olduğundan bu sonuçların geçerliliği tartışmalı olabilir. Alkalin fosfataz ile yapılan çalışmalarda ise, alkalin fosfatazın yokluğu inkomplet metaplaziyi de yansıtabileceğinden, bu yöntemle İM'yi ince ve kalınbarsak tipi olarak ayırmak yanlış olabilir.

Biz bu çalışmada İM'yi Jass ve Filipe'ye göre sınıfladık. Tip I, Tip II, Tip III İM tiplerine aynen katılmakla birlikte, goblet hücreleri arasında müsinöz silendirik hücreler görmediğimiz için komplet olarak kabul edip Tip I İM'ye dahil ettiğimiz bazı metaplastik bezler vardı, bu metaplastik bezlerde fırçamsı kenarı da göremiyorduk ve bez hemen tamamen goblet hücrelerinden oluşmuş görünümdeydi. Bu bezlerin bazılarında PB/KOH/PAS ile boyanan o-asetil sialomüsin, bazılarında ise HID ile boyanan sulfomüsin ve HID, PB/KOH/PAS ile boyanmayan ancak ABpH2.5

ile boyanan N-asetil sialomüsin vardı. Bazı bezlerde ise hem o-asetil sialomüsin hem de sulfomüsin varlığı dikkatimizi çekti(Resim 22,23,24).

Telgbjerg ve Huang'ın tariflerindeki gibi sadece o-asetil sialomüsin içeren metaplastik bezler veya Sipponen ve Huang'ın tariflerindeki gibi sadece sulfomüsin içeren metaplastik bezler kalınbarsak tipi olarak kabul edilmeyebilir; ancak kanımıza göre, bizim bulgularımızda olduğu gibi, aynı metaplastik bezde her iki müsin tipi bir arada görülüyorsa ve bu bezlerde goblet hücreleri emici hücrelere oranla sayısal olarak belirgin üstünlük gösteriyorsa, arada müsinöz silendirik hücreler de yoksa komplet ve kalınbarsak tipi İM'den bahsedebiliriz. Bu tanıma en yakın olan Segura-Montero sınıflamasındaki komplet kalınbarsak tipi İM'dir. Segura çalışmasında kalınbarsak tipi olarak tanımladığı İM'de hem PB/KOH/PAS ile pozitif boyanan o-asetil sialomüsinleri, hem de Azur-A ile pH2.5'da, alkole dirençli metakromazi veren sulfomüsinleri saptamıştır. Çalışmasında sulfomüsinler için HID yöntemini kullanmakla birlikte bu tipte HID ile elde ettiği sonuçlardan bahsetmemiştir. Ayrıca Azur-A genellikle asidik müsinler için kullanılan bir boya yöntemi olup, pH derecesine çok dikkat edilmelidir ve HID sulfomüsinler için daha güvenilir bir boya yöntemi olarak önerilmektedir(6).

Çalışmamızda goblet hücreleri arasında nötral müsin ve N-asetil sialomüsin içeren Tip II, Sulfomüsin ve n-asetil sialomüsin içeren müsinöz hücrelerle karakterize TipIII inkomplet metaplazilere ek olarak, sadece n-asetil sialomüsin içeren silendirik müsinöz hücrelerin bulunduğu inkomplet metaplastik bezler de görüldü(Resim 19). Bunlar Jass ve Filipe'nin ileri sürdükleri ve çeşitli enzimatik çalışmalarla da desteklendiği gibi geçiş formları olabilir(19,39).

Çalışmamızda ilginç olan, inkomplet (Tip II, III) İM tiplerinin hiçbirinde goblet hücreleri ve silendirik hücrelerde PB/KOH/PAS ile boyanan o-asetil sialomüsin görülmemesidir. Halbuku sulfomüsin Tip I, Tip II, Tip III İM'lerin hepsinde goblet hücrelerinde bulunabiliyordu(Resim 17,18).

Üteyandan İM tiplerinin birbirine geçiş formları şeklinde olabileceği ve inkomplet İM özellikle TipIII'ün daha az diferansiasyon düzeyinde olduğu ileri sürülmektedir. Bu şekilde düşünüldüğünde inkomplet İM daha diferansiye olduğunda ve olgunlaştığında incebarsak tipi komplet İM'ye mi yoksa kalınbarsak tipi komplet İM'ye mi dönecektir? sorusu akla gelmektedir.

Belirgin fırçamsı kenarlı emici hücrelerin ön planda olduğu Tip I İM gibi, Tip II ve Tip III İM'de de goblet hücre sayısı azdı. Ek olarak fırçamsı kenarlı emici hücrelerin ön planda olduğu Tip I İM ve Tip II, Tip III İM'de o-asetil sialomüsin hiç görülmedi. Biz çalışmamızdaki bu bulgulara göre Tip II(inkomplet) ve TipIII (inkomplet) İM tiplerinin, belirgin fırçamsı kenarlı emici hücrelerin ön planda olduğu Tip I (komplet) İM'ye ilerleyebileceğini düşünmekteyiz.

Buna karşılık, Jass ve Filipe sınıflamasında Tip I olarak yorumlanan, ancak bizim vakalarımızda, belirgin fırçamsı kenarlı emici hücreleri görmediğimiz, goblet hücrelerinden ileri derecede zengin, sadece sulfomüsin ya da sadece o-asetil

sialomüsin içeren, bizim "inkomplet kalın barsak tipi İM" olarak yorumladığımız İM tipinin, fırçamsı kenarlı emici hücrelerin görülmediği, goblet hücrelerinden zengin, hem sulfomüsin hem de o-asetil sialomüsin içeren "komplet kalınbarsak tipi" olarak yorumladığımız İM'ye ilerleyebileceğini düşünmekteyiz. İnkomplet Tip II ve Tip III olarak sınıflandırılan İM tiplerinde o-asetil sialomüsünün hiç görülmeysi de bu görüşümüzü desteklemektedir.

İM ve KARSİNOM İLİŞKİSİ:

1951'de Jarvi ve Lauren mide karsinomu patogeneğinde intestinal heterotopinin rolü olduğunu vurguladıktan sonra(32), Lauren mide karsinomlarını diffuz ve intestinal tip olarak ayırmış ve intestinal tip mide karsinomlarının İM'den doğduğunu belirtmiştir(42). Daha sonra Ming ve arkadaşları mide karsinomu histogeneğinde İM'nin rolü üzerinde durmuşlar(50), ve Lauren'in intestinal tip mide karsinomuna çok benzeyen ekspansiv tip karsinomun İM ile yakın ilişkisini saptamışlardır(51). Nakamura ve arkadaşları da 0.5 cm'den küçük karsinomlarda benzer sonuçlar elde etmişlerdir(60).

Epidemiyolojik çalışmalar da İM ve mide karsinomu arasındaki ilişkiyi destekler. Şöyleki; İM mide karsinomu gibi sıklığı yaşla doğru orantılı olarak artan bir lezyondur(17,30,80). Mide karsinomunun sık görüldüğü ülkelerde eşleştirilmiş yaş guruplarında, mide karsinomu olan vakalarda, midenin selim lezyonlarının olduğu vakalara göre İM daha sık görülmektedir ve mide mukozasında daha yaygındır (17,71,76,79,80). Mide karsinomu insidensinin yüksek olduğu Japonya'dan Hawai'ye göç edenlerde İM ile birlikte mide karsinomu insidensi de azalmaktadır(30). Son yıllarda İM ile birlikte İM'nin daha sık görüldüğü intestinal tip mide karsinomlarında da azalma vardır(37).

Bununla birlikte İM'nin midede değişik lezyonlarla birlikte ve sık görülen bir lezyon olması nedeniyle mide karsinomu ile daha özel bir ilişkisi olan İM tipi araştırılmıştır. Bu yönde yapılan çalışmalarda inkomplet İM tiplerinin, sulfomüsin içeren İM tiplerinin ve Tip III(Jass-Filipe) İM tipinin mide karsinomu olan kişilerde selim mide lezyonu olan veya mide hastalığı olmayan popülasyona göre anlamlı olarak daha sık bulunduğu görülmüştür(17,27,29,31,33,38,76,78,79,80).

Lauren ve Ming'in farklı histolojik tipte mide karsinomlarının İM ile farklı ilişki gösterdiği görüşüne dayanarak, İM tipleri ve mide karsinomu histolojik tipleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Prekanseroz olabileceği ileri sürülen inkomplet, sulfomüsin içeren İM tiplerinin, Tip III İM tipinin, intestinal(ekspansiv, iyi diferansiye adenokarsinom) mide karsinomu ile birlikte, diffuz tip (infiltratif tip, gastrik tip, indiferansiye) mide karsinomuna göre anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptanmıştır(17,20,27,31,33,60,76,59,79,80,89).

İM'nin dinamik bir süreci yansıttığı, normal diferansiasyon çizgisi bozulan midenin indiferansiye hücrelerinin yeni bir genetik düzenlenme ile barsak epiteli yönünde diferansiye olduğu ve metaplastik değişim sürecinde ara diferansiasyon basamaklarının inkomplet metaplazi biçiminde ortaya çıktığı düşünülmektedir(19, 34). Histokimyasal, enzim ve elektron mikroskopisi çalışmalarından elde edilen sonuçlar da bunu desteklemekte olup, az diferansiye metaplazi şekilleri, başka bir deyişle metaplastik bezlerde displazi hatta anaplazi varlığı kabul edilmektedir(50,53,58).

Filipe ve Jass birçok çalışmanın sonuçlarının sentezi ile Tip III İM'de diferansiasyon eksikliği olduğunu ve mide karsinomunda prekanseröz lezyon olarak kabul edilmese bile prekürsör olarak kabul edilmesi gerektiğini savunurlar(19).

Çalışmamızda İM tipleri ile mide karsinomu histolojik tipleri arasındaki ilişki incelendiğinde, intestinal tip karsinoma komşu mide mukozasında İM; gastrik tip karsinoma göre daha sık idi. Bu fark istatistik olarak da ileri derecede anlamlılık gösterdi($p < 0.001$).

Karsinom sınıflamasında komşu mukozada İM varlığı ya da yokluğu kriterlerden biri olduğundan yukarıdaki sonuç sağlıklı olmayabilir. Bu yüzden karsinomdan 1cm uzak ve daha uzak mukoza alanlarını da birlikte değerlendirdik. İM mide mukozasında yer yer görülebildiğinden(17,80), karsinomdan uzak mukozadaki İM'nin yerini önceden saptamamız mümkün değildi, dolayısı ile örnekler rast gele alındı.

Tablo XIV'de görüldüğü gibi, her iki tip karsinomda da karsinomdan uzaklaştıkça İM sıklığı azalmaktadır. Ancak intestinal tip karsinoma her üç mukoza alanında da İM, gastrik tip karsinoma göre daha sık görülmektedir. 1 cm uzak mukozada görülen fark intestinal karsinomun lehine $p < 0.001$ ile ileri derecede anlamlılık gösterirken, uzak mukoza alanları arasında görülen fark da intestinal tip karsinom lehine ve istatistik olarak anlamlı idi($p < 0.05$).

İntestinal tip karsinoma, karsinom çevresindeki mukozada sadece İM'nin görülme sıklığı değil, İM skoru da yüksekti. Her üç mukoza alanında da Skor III İM görülme sıklığı, intestinal tip karsinoma, gastrik tip karsinoma oranla belirgin olarak yüksekti (Tablo XIV).

Ayrıca gastrik tip karsinomların 10'unda(%35.5) karsinom çevresindeki hiç bir mukoza alanında İM görülmemişti. Oysa bu vakaların 6'sı 1/3 alt mide bölümünde lokalizedir ve midenin bu bölümü İM'nin en sık görüldüğü bölgedir(58,80). 3 vaka ise 1/3 üst mide bölümünde lokalize idi, bu alan da İM'nin ikinci sıklıkta görüldüğü bölgedir(80,87). Bu vakaların çok azında komşu mukoza alanında atrofik gastrit ve gastrik atrofi görülüyordu. Vakaların çoğunda kronik yüzeysel gastrit görülürken, 1 cm ve daha uzak mide mukozası alanlarında mide mukozasının tamamen sağlıklı görüldüğü vakalar da vardı (Tablo XIV).

İntestinal metaplazi tiplerine bakıldığında inkomplet İM'nin tümöre komşu alan da daha belirgin olmak üzere, tümöre 1 cm ve daha uzak mukoza alanlarında intestinal tip karsinoma daha sık görüldüğü saptandı. Her üç mukoza alanında da bu

fark istatistik olarak anlamlı idi(sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.01$, $p < 0.01$).

Sulfomüsin içeren metaplazi alanları ile tümör tipi ilişkisine bakıldığında komşu mukozada sulfomüsin içeren İM'nin intestinal tip karsinomla anlamlı olarak daha sık birlikte olduğu görüldü($p < 0.01$)

Tüm bu sonuçlar mide karsinomlarında prekanseröz olabileceği ileri sürülen inkomplet İM ile sulfomüsin içeren İM tiplerinin intestinal tip karsinomla, gastrik tip karsinoma göre daha yakın bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. İnkomples İM tipleri intestinal tip karsinomla daha sık birlikte görüldüğü gibi, intestinal tip karsinomların çoğunda her üç mukoza alanında da, inkomplet metaplazi gösteren bezler komplel İM gösterenlerden daha fazla sayıda ya da eşit oranda idi. Gastrik tip karsinomlarda ise bunun tersi görüldü(Tablo XVII). Literatürde de komplel İM tipinin midenin selim lezyonları ile, inkomplet tiplerin ise karsinomlarla daha sık birlikte görüldüğü bildirilmektedir(27,30,63,97).

Ancak İM'yi sadece komplel ve inkomplet olarak sınıflamak bunun karsinomla ilişkisini araştırmada yeterli olmayabilir. Jass ve Filipe müsinöz silendirik hücrelerde sulfomüsin ile karakterize Tip III İM'nin daha düşük diferansiasyon düzeyinde olduğunu ve mide karsinomu patogeneğinde daha özel bir rolü olduğunu savunmaktadırlar. Bu nedenle biz de vakalarımızda Tip III İM'nin mide karsinom tiplerindeki dağılımına baktık.

Tablo XVI'da görüldüğü gibi tümöre komşu mukozada Tip III İM intestinal tip karsinomlarda daha sık görülyordu. Bu fark istatistik olarak da anlamlı idi($p < 0.01$). İntestinal tip karsinomlarda tümörden uzaklaştıkça Tip III İM'nin sıklığında azalma görüldü. Komşu mukozayı tümörün köken aldığı mukoza olarak kabul edersek, tümörden uzaklaştıkça Tip III İM sıklığında azalma dikkat çekicidir. Gastrik tip karsinoma bakıldığında Tip III İM'nin çevre mukozada tüm alanlarda az görüldüğü izlendi. En sık karsinomdan 1 cm uzak mukozada görülyordu. Ancak gastrik tip karsinomlu vakalarda, komşu mukozada İM olmadığı halde 1 cm uzak ve daha uzak mukozada İM olan vakalar vardı. İntestinal tip karsinomlarda ise İM'nin komşu mukozadan uzak mukozaya doğru dereceli bir azalma gösterdiği izlendi.

Tüm vakalardaki karsinomdan uzak mukoza bir kontrol gurubu şeklinde alınıp buradaki İM tipleri, mide karsinomu tiplerinde komşu mukoza ile karşılaştırıldı.

İntestinal tip karsinomlarda komşu mukozada Tip III İM, karsinomdan uzak mukozaya göre daha sık görülyordu ve bu fark istatistik olarak da anlamlı idi($p < 0.001$).Oysa gastrik tip karsinomlarda komşu mukoza ve karsinomdan uzak mukozada arasında, Tip III İM açısından anlamlı bir fark bulunamadı($p < 0.05$).

Yukarıda kalınbarsak tipi İM'yi ve bu tipin komplel ve inkomplet formlarını bulgularımıza göre tanımlamıştık. Sulfomüsin ve o-asetil sialomüsin içeren ve bizim yorumumuza göre komplel kalınbarsak tipi olan İM, vakalarımız içinde en seyrek görülen İM tiplerinden biriydi(Tablo XVI). Bu tip İM her iki mide karsinomu tipinde görülmekle birlikte, intestinal tip karsinomda gastrik tip karsinoma göre her üç mukoza alanında da daha sık görülyordu. Bu tip İM'nin sıklığı da Tip III

İM'de olduğu gibi karsinomdan uzaklaştıkça azalıyordu. Komşu mukoza alanında o-asetil sialomüsin içeren ve inkomplet kalınbarsak tipi olarak yorumladığımız İM'nin intestinal tip karsinomlarda daha sık görülmesi istatistik olarak da anlamlı bulundu($p < 0.01$). İncelediğimiz literatürde İM'de o-asetil sialomüsin araştıran 4 çalışmanın sonuçları vardı(29,33,74,89). Bunlardan sadece Huang ve arkadaşlarının çalışmasında o-asetil sialomüsin içeren İM'nin mide karsinomlarında selim lezyonlara göre daha sık görüldüğü ancak bu farkın anlamlı bulunmadığı, bu tip İM'nin de mide karsinomu patogenezindeki rolünün araştırılması gerekliliği bildiriliyordu. Jass(33) kendi vakalarında bu tip müsinin seyrek görüldüğünü ve az sayıda vakada kuvvetli pozitiflik saptadığını bildiriyordu. Oysa bizim vakalarımızda bu müsin tipini içeren İM hem sık görüldü hem de kuvvetli boyanma gösteren vakalar çoğunlukta idi(Resim 23,27,28). Diğer yazarlar ise bu müsin tipi üzerinde çok durmamışlar ve sulfomüsin içeren metaplazi tiplerini daha ön planda incelemişlerdir.

Çalışmamızda kontrol gurubu olarak kullandığımız karsinomdan uzak mukoza ile intestinal tip karsinom ve gastrik tip karsinoma komşu mukozayı o-asetil sialomüsin içeren İM açısından karşılaştırdığımızda; bu İM formunun intestinal tip karsinoma komşu mukozada uzak mukozaya göre anlamlı bir şekilde sık olduğunu bulduk($p < 0.001$). Gastrik tip karsinoma komşu mukozada ise uzak mukozaya göre bu İM formu daha az görülüyordu ve fark anlamlı değildi($p > 0.05$).

İntestinal tip karsinomlarda İM mide mukozasında geniş bir alana yayılmakta ve bu alanlarda metaplastik bezler normal mide bezlerine sayısal üstünlük göstermekte idi. Ayrıca mide karsinomu patogenezinde rolü olduğu ileri sürülen inkomplet metaplazi tipleri metaplastik alanlarda, komplet İM'ye eşit ya da daha üstün oranda görüldü. Mide karsinomu patogenezinde daha özel bir rolü olduğu düşünülen Tip III İM'nin intestinal tip karsinoma komşu mukozada, gastrik tip karsinoma komşu mukozadan ve kontrol gurubu olarak kullanılan uzak mukozadan anlamlı bir şekilde daha sık görüldüğü saptandı.

Çalışmamızdan elde edilen bu sonuçlar İM'nin, özellikle Tip III İM'nin intestinal tip karsinomların patogenezinde büyük rol oynadığını kuvvetle desteklemektedir.

Muhtemelen mide mukozasında geniş bir alana yayılan ve inkomplet formlardan zengin İM midede mikroçevrenin değişmesinde rol oynamaktadır. Değişen mikroçevrenin mide karsinomu patogenezinde önemli rolü olduğu bilinmektedir(26). İnkomplet İM formlarında hücrelerin üreme hızının normal mide epiteline göre daha hızlı olduğu ve komplet formlara göre daha az stabil bir durum gösterdiği de bilinmektedir(35,43,45). Değişen mikroçevrenin de etkisiyle hücrelerin hızla proliferasyonu olduğu inkomplet İM tiplerinde belkide hücrenin neoplastik transformasyonu daha kolay olabilmektedir.

Öte yandan o-asetil sialomüsin içeren İM'nin de intestinal tip karsinomlara komşu mukozada gastrik tip karsinomlara komşu mukozadan ve kontrol gurubunu oluşturan uzak mukozadan anlamlı olarak daha sık görülmesi ilginçtir. Biz, çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak hem sulfomüsin hem o-asetil sialomüsin içeren komplet kalınbarsak tipi İM ve bunun inkomplet şekli olarak yorumladığımız sadece o-asetil sialomüsin içeren İM formlarının mide karsinomu patogeneğinde daha ayrıntılı olarak incelenmesinin yararlı olacağına inanmaktayız.



SONUÇLAR

İM tipleri ve İM-karsinom ilişkisini araştırdığımız çalışmamızdan elde edilen sonuçlar şöyledir:

İM tiplerine ilişkin olarak; bazı yazarların İM'nin ince ve kalınbarsak tipi şeklinde ayrılabilceği görüşü çalışmamızdaki bulgularla desteklenmiştir. Literatürde incebarsak tipi İM'nin komplet ve inkomplet formları bildirilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre kalınbarsak tipi İM'nin de komplet ve inkomplet formları olabileceği görüşü doğmuştur.

İM-karsinom ilişkisi açısından; çalışmamızın sonucunda İM'nin mide mukozasında görülme sıklığının, mukozadaki yaygınlığı ve yoğunluğunun, çeşitli İM tiplerinin, değişik mide karsinomu tiplerinde farklı davranış gösterdiği saptanmış olup, aynı görüşü paylaşan yazarların sonuçları desteklenmiştir. İM'nin intestinal tip mide karsinomunun patogeneğinde rol oynayabileceği, ancak gastrik tip karsinomlar ile böyle bir ilişkinin anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca mide karsinomu prekürsörü olarak kabul edilen Tip III İM ile intestinal tip mide karsinomu arasında daha anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamızdaki bulgulara göre tanımlanan inkomplet kalınbarsak tipi İM'nin de intestinal tip karsinomla anlamlı bir ilişki gösterdiği saptanmış ve bu tipin mide karsinomu patogeneğinde daha geniş kapsamlı olarak araştırılmasının yararı vurgulanmıştır.

Çalışmamız sırasında ayrıca mide karsinomu prognozu açısından önemli bazı bulgular gözlenmiştir; vakalarımızın hemen hepsi ilerlemiş mide karsinomu olup, Türkiye'de mide karsinomu açısından risk gurubu oluşturacak kişileri saptamak ve mide karsinomunu erken dönemde yakalayabilmek amacı ile, yurt dışında uygulanan yeni endoskopik yöntemlerle birlikte, sıkı bir klinik-patoloji işbirliğinin yararlı olacağı inancı doğmuştur.

Ayrıca vakalarımızın bir kısmında cerrahi sınırlarda tümör bulunduğu gözlenmiştir. Ameliyat sırasında dondurma kesit yöntemlerinin daha sık uygulanması ile prognozu etkileyecek bu durumun giderilmesi sağlanabilir.

Prognozu genellikle kötü olan mide karsinomunun ülkemizde gerçek insidensi ve prevalansını saptamanın ancak otopsi uygulamalarının daha sık yapılması ile mümkün olacağına inanmaktayız.

Ö Z E T

Ülkemizde, mide karsinomu ve İM açısından yapılan histopatolojik çalışmaların azlığı gözönüne alınarak, literatür bilgileri ışığında; a- mide karsinomu, b- İM ve tipleri, c- İM-karsinom ilişkisi incelendi.

Anabilim Dalı'mızın 1 yıllık gastrektomi materyali içinde, mide karsinomu tanısı alan vakalarda; karsinomdan, karsinoma komşu, karsinomdan 1 cm uzak ve karsinomdan uzak mukoza alanlarından alınan örneklerle müsin tiplerini belirlemek amacıyla 1- ABpH2.5/PAS, 2- HID/ABpH2.5, 3- PB/KOH/PAS olmak üzere 3 histokimyasal boya yöntemi uygulandı. Müsin tipleri ve çeşitli histopatolojik parametreler belirlendi.

Mide karsinomları Jass sınıflamasına göre, İM ise Jass ve Filipe sınıflamasına göre tiplendirildi.

Mide karsinomu tiplerinin histolojik özellikleri, yaş ve cinsiyet dağılımı literatür bilgilerine uyuyordu. Ancak o-asetil sialomüsin'in mide karsinomlarında literatürde bildirildiği kadar seyrek olmadığı görüldü.

İM tipleri içinde, "incebarsak tipi", "kalınbarsak tipi" İM kavramları ayrılarak, literatürde sadece incebarsak tipi İM için belirlenmiş olan "komplet" ve "inkomplet" İM formlarının, kalınbarsak tipi İM için de geçerli olduğu kanısına varıldı.

İM'nin ve özellikle mide karsinomu patogeneğinde önemli rolü olduğu vurgulanan TİP III İM'nin, gastrik tip mide karsinomundan çok intestinal tip mide karsinomu ile yakın bir ilişki gösterdiği saptandı.

Ek olarak, kalınbarsak tipi İM'nin inkomplet formlarından biri olarak yorumladığımız o-asetil sialomüsin içeren goblet hücreleri ile karakterize İM'nin de intestinal tip karsinomla yakın ilişki gösterdiği saptanarak, mide karsinomu gelişiminde bu İM tipinin de araştırılması önerildi.

KAYNAKLAR

- 1- Anderson, W.A.D., Scotti, T.M.: Synopsis of Pathology, 10. baskı, The C. V. Mosby Company, London, 1980.
- 2- Antonioli, D.A., Goldman, H.: Changes in the location and type of gastric adenocarcinoma. Cancer, 50: 775-781, 1982.
- 3- Bedossa, P., Lemigre, G., Martin, E.D.: Histochemical study of mucosubstance in carcinoma of the gastric remnant. Cancer, 60:2224-2227, 1987.
- 4- Bordi, C., Ravazzola, M.: Endocrine cells in the intestinal metaplasia of gastric mucosa. Am. J. Pathol., 96:391-398, 1987.
- 5- Chisholm M.: Immunology of gastritis. Clinics in Gastroenterology, 5:419-428, 1976.
- 6- Cook, H.C.: Carbohydrates. Bancroft, J.D., Stevens, A. (Ed): Theory and Practice of Histological Techniques, 11. bölüm, Churchill Livingstone, London, 1977. içinde.
- 7- Correa, P.: Precursors of gastric and esophageal cancer. Cancer, 50:2554-2565, 1982.
- 8- Correa, P.: Epidemiology of gastric cancer. Filipe, M.I., Jass, J.R. (ed): Gastric Carcinoma, 1. bölüm, Churchill Livingstone, London, 1986, içinde.
- 9- Culling, C.F.A., Reid, P.E., Clay, M.G., Dunn, W.L.: The histochemical demonstration of o-acetylated sialic acid in gastrointestinal mucins. J. Histochem. Cytochem., 22:826-831, 1974.
- 10- Culling, C.F.A., Reid, D.E., Burton, J.D., Dunn, W.L.: A histochemical method differentiating lower gastrointestinal tract mucin from other mucins in primary or metastatic tumours. J. Clin. Pathol., 28:656-658, 1975.
- 11- Czerniak, B., Herz, F., Koss, L.G.: DNA distribution patterns in early gastric carcinomas. Cancer, 59:113-117, 1987.

12- Çamlıbel,S., Akoğuz,K., Altınok,M.ve arkadaşları: Ankara Onkoloji Hastanesinin10 yıllık kanser hastalıklarınının değerlendirilmesi. Türkiye Kanseri Savaş Vakfı: 6. Ulusal Kanser Kongresi Bildirileri, Cilt 1, Ciltüt Matbaacılık Sanayi ve Tic. A. Ş., İstanbul, 1987, içinde.

13- Dawson,A.M.P.: Atlas of Gastrointestinal Pathology "as seen on biopsy", Current Histopathology. Vol:5-6, MTP press limited, Lanchester, England, 1983.

14- Day,D.W.: The Stomach. Morson,B.C.(Ed): Systemic Pathology of Symmers, Churchill Livingstone, London, 1987, içinde.

15- Ejeckam, G.C., Huang,S.N., Mc Caughey,W.T.E., Gold,P.: Immunohistopathologic study on carcinoembryonic antigen (CEA)-like material and immunoglobulin A in gastric malignancies. Cancer, 44:1604-1614, 1979.

16- Esaki,Y., Hirokawa,K., Yamashiro,M.: Multiple gastric cancers in the aged with special reference to intramucosal cancers. Cancer, 59:560-565, 1987.

17- Filipe,M.I., Potet,F., Bogomoletz,W.V. ve arkadaşları: Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. Gut., 26:1319-1326, 1985.

18- Filipe,M.I.:Malignant and inflamatory disease of the gastrointestinal tract. Filipe,M.I., Lake,B.D.(Ed): Histochemistry in Pathology, Churchill Livingstone, London, 1983, içinde.

19- Filipe,M.I., Jass,J.R.: Intestinal metaplasia subtypes and cancer risk. Filipe,M.I., Jass,J.R.(Ed.): Gastric Carcinoma, Churchill Livingstone, London, 1986, içinde.

20- Gedick,P., Bechtelsheimer,H., Wallfraf,R.M.: Premalignant lesions of the stomach. Isr. J. Med. Sci., 15:405-409, 1979.

21- Glass,G.B.J.; Pitchumoni,C.S.: Atrophic gastritis. Hum. Pathol., 6:219-250, 1975.

22- Goldman,H., Ming,S.C.: Mucins in normal and neoplastic gastrointestinal epithelium. Arch. Path., 85:580-586, 1968.

23- Goldman,H., Antonioli,D.A.: Mucosal biopsy of the esophagus, stomach and proximal duodenum. Hum. Pathol., 13:423-448, 1982.

24- Haraguchi,M., Okamura,T., Korenaga,D. ve arkadaşları: Heterogeneity of DNA ploidy in patients with undifferentiated carcinoma of the stomach. *Cancer*, 59:922-924, 1987.

25- Hattori,T.: Development of adenocarcinomas in the stomach. *Cancer*, 57: 1528-1534, 1986.

26- Hill,M.J.: Aetiology and microenvironment of gastric cancer. Filipe,M.I., Jass,J.R.(Ed.): *Gastric Carcinoma*, Churchill Livingstone, London, 1986, içinde.

27- Hirota,T., Yoshida,H., Onuma,C.ve arkadaşları: Incomplete type intestinal metaplasia and its relation to various kinds of gastric diseases:Especially its significance as preneoplastic lesions. Hirota,T.:Gastritis, intestinal metaplasia and ulcer of the stomach: Their significance as precancerous conditions. Tsukuba International Center, Japan International Cooperation Agency, Tokyo, 1985. içinde.

28- Hotta,K., Gosso., Kato,L.: Human gastric glycoproteins corresponding to paradoxical Concavalin A staining. *Histochemistry*, 76:107-112, 1982.

29- Huang,C.B., Xu,J., Huang,J.F., Meng,X.Y.: Sulphomucin colonic type intestinal metaplasia and carcinoma in the stomach. *Cancer*, 57:1370-1375, 1986.

30- Imai,T., Murayama,H.: Time trend in the prevalence of intestinal metaplasia in Japan. *Cancer*, 52:353-361, 1983.

31- Iida,F., Kusama,J.: Gastric carcinoma and intestinal metaplasia. *Cancer*, 50:2854-2858, 1982.

32- Jarvi,O., Lauren,P.: On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. *Acta. Path.*, 29:26-43, 1951.

33- Jass,J.R.: Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *J. Clin. Pathol.*, 33:801-810, 1980.

34- Jass,J.R., Filipe,M.I.: Disorders of differentiation and their pathobiological significance. New insights from functional probes. Filipe,M.I., Jass,J.R.: (Ed): *Gastric Carcinoma*, Churchill Livingstone, London, 1986, içinde.

35- Junguerira,L.C., Carneiro,L., Contopoulos,A.N.: *Basic Histology*, 2.baskı, Lange Medical Publications, California, 1971.

36- Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Kanser ihbarlarının değerlendirilmesi, 1984. T.C. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, Ankara, Sayfa 12-13, 1985.

37- Kato,L., Kitagawa,T., Nakamura,K., Sugana,H.: Changes in the histologic types of gastric carcinoma in Japan. *Cancer*, 48:2084-2087, 1981.

38- Kawachi,T. Kagure,K., Taraka,N. ve arkadaşları: Studies of intestinal metaplasia in the gastric mucosa by detection of disaccharidases with "Test-tape" J. Nati. *Cancer Instit.*, 53:19-30, 1974.

39- Kawachi,T., Kurisu,M., Numanya,N. ve arkadaşları: Precancerous changes in the stomach. *Cancer Res.*, 36:2673-2677, 1976.

40- Korenaga,D., Mori,M., Okamura,T.ve arkadaşları: DNA ploidy in clinical malignant gastric lesions less than 5 mm in diameter. *Cancer*, 58:2542-2545, 1986.

41- Kozuka,S.: Gastric polyps. Filipe,M.I., Jass,J.R.(Ed): *Gastric Carcinoma*, Churchill Livingstone, London, 1986, içinde.

42- Lauren,P.: The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta. Pathol. Microbiol. Scandinav.*, 64:31-49, 1965.

43- Lehnert,T., Deschner,E.E.: Cell kinetics of gastric cancer and precancer. Filipe,M.I., Jass,J.R.(Ed): *Gastric Carcinoma*, Churchill Livingstone, London, 1986, içinde.

44- Lev,R.: The mucin histochemistry of normal and neoplastic gastric mucosa. *Lab. Invest.*, 14:2080-2100, 1965.

45- Lipkin,M., Sherlock,P., Bell,B.: Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. *Gastroenterology*, 45:721-729, 1963.

46- Ma,J., De Boer,W.G.R.M., Nayman,J.: Intestinal mucinous substances in gastric intestinal metaplasia and carcinoma studied by immunofluorescence. *Cancer*, 49:1664-1667, 1982.

47- Macdonald,J.S., Cohn,I.Jr., Gunderson,L.L.: Cancer of the stomach. De Vita, V.T., Hellman,S., Dosenberg,S.A.(Ed): *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 2.baskı, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1985. içinde.

- 48- Mac Donald,W.C., Mac Donald,J.B.: Adenocarcinoma of the esophagus and/or gastric cardia. *Cancer*, 60:1094-1098, 1987.
- 49- Mendelsohn,G., De La Monte, S., Dunn,J.L., Yardley,J.H.: Gastric carcinoid tumors, endocrine cell hyperplasia and associated intestinal metaplasia. *Cancer*, 60:1022-1031, 1987.
- 50- Ming,S.C., Goldman,H., Frelman,D.G.: Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma in human stomach. *Cancer*, 20:1418-1429, 1967.
- 51- Ming,S.C.: Gastric carcinoma. A Pathobiological classification. *Cancer*, 39:2475-2485, 1977.
- 52- Ming,S.C.: Tumors of the Esophagus and Stomach. Atlas of Tumor Pathology, 7. Fasikül, 2.seri, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C., 1973.
- 53- Ming,S.C., Bajtai,A., Correa,P. ve arkadaşları: Gastric dysplasia. *Cancer*, 54: 1794-1801, 1984.
- 54- ming,S.C.: Classification of gastric carcinoma. Filipe,M.I., Jass,J.D.(Ed) Gastric Carcinoma, Churchill Livingstone, London, 1986, içinde.
- 55- Mingazzini,P., Carlet,F., Malchiodi,A.F. ve arkadaşları: Endocrine cells in intestinal metaplasia of the stomach. *J. Pathol.*, 144:171-178, 1984.
- 56- Morson,B.C.: Carcinoma arising from area of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Br. J. Cancer*, 9:377-385, 1955.
- 57- Morson,B.C., Dawson,I.M.P.: Gastrointestinal Pathology. 2.baskı, Blackwell Scientific, Oxford, 1979.
- 58- Nagayo,T.: Histopathology of gastric dysplasia. Filipe,M.I., Jass,J.R.(Ed): Gastric Carcinoma, Churchill Livingstone, London, 1986, içinde.
- 59- Nakahara,K.: Special features of intestinal metaplasia and its relation to early gastric carcinoma in man: Observation by a method in which leucine aminopeptidase activity is used. *J. Natl. Cancer Inst.*, 61:693-702, 1978.
- 60- Nakamura,K., Sugano,H., Takagi,K.: Carcinoma of the stomach in incipient phase:Its histogenesis and histological appearances. *Gan.*, 59:251-258, 1968.

- 61- Nitti,D., Farini,R., Grassi,F. ve arkadaşları: Carcinoembryonic antigen in gastric juice collected during endoscopy. *Cancer*, 52:2334-2337, 1983.
- 62- Niv,Y., Bat,L.: Gastric polyps. A clinical study. *Isr. J. Med. Sci.*, 21: 841-844, 1985.
- 63- Okada,T., Hirota,T., Unakami,M. ve arkadaşları: Spatial relation between hyperplastic polyp and subtypes of intestinal metaplasia. Hirota,T.: Gastritis, Intestinal Metaplasia and Ulcer of the Stomach: Their significance as precancerous conditions. Tsukuba International Center, Japan International Cooperation Agency, Tokyo, 1985, içinde.
- 64- Ohta,H., Noguchi,Y., Takagi,K. ve arkadaşları: Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. *Cancer*, 60:1099-1106, 1987.
- 65- Oohara,T. Tohma,H., Takezoe,K. ve arkadaşları: Minute gastric cancers less than 5 mm in diameter. *Cancer*, 50:801-810, 1982.
- 66- Oohara,T., Tohma,H, Aono,G. ve arkadaşları: Intestinal metaplasia of the regenerative epithelia in 549 gastric ulcers. *Hum. Pathol.*, 14:1066-1071, 1983.
- 67- Oota,K., Sobin,L.H.: Histological typing of gastric and esophageal tumors. International histological classification of tumors. No:18, World Health Organisation, Geneva, 1977.
- 68- Özoran,Y., Bakır,T., Erkul,S., Turgutalp,H.: İntestinal metaplazi ve mide karsinom ilişkisi. Patoloji simpozyumu, Samsun, 1987.
- 69- Özoran,Y., Bakır,T., Erkul,S., Turgutalp,H.: Kronik gastrit, gastrik ülser ve intestinal metaplazi ilişkisi. Patoloji simpozyumu, Samsun, 1987.
- 70- Robbins,S.L., Cotran,R.S., Kumar,V.: Pathologic Basis of Disease, bölüm 1, 3. baskı, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio De Janeiro, Sydney, Tokyo, 1984.
- 71- Doherty,G.A., Day,D.W.: Intestinal metaplasia in endoscopic biopsy specimens of gastric mucosa. *J. Clin. Pathol.*, 38:613-621, 1985.
- 72- Rubin,W. Ross,L.L., Jiffries,G.H., Sleisenber,M.H.: Intestinal Heterotopia: A fine Structural study. *Lab. Invest.*, 15: 1024-1049, 1966.

73- Saito,T.: Experimental carcinogenesis. Filipe,M.I., Jass,J.R.(Ed): Gastric Carcinoma, Churchill Livingstone, London, 1986, içinde.

74- Segura,D.I., Montero,C.: Histochemical charecterisation of different types of intestinal metaplasia in gastric mucosa. Cancer, 52:498-503,1983.

75- Shamsuddin,A.M., Phelps,P.C., Trump,B.F.: Human large intestinal epithelium: light microscoby, histochemistry and ultrastructure. Hum. Pathol., 13:790-803, 1982.

76- Silva,S., Filipe,M.I.: Intestinal metaplasia and its variants in the gastric mucosa of Portugues subjects. A comparative analysis of biopsy and gastrectomy material. Hum. Pathol., 17: 988-995, 1986.

77- Sinar,D.R., Flickinger,E.G., Park,H.K., Sloss,R.R.: Retrograde endoscopy of the bypassed stomach segment after gastric bypass surgery. South. Med. J., 78: 255-258, 1985.

78- Sipponen,P., Seppala,K., Varis,K. ve arkadaşları. Intestinal metaplasia with colonic-type sulphomucins in the gastric mucosa: Its association with gastric carcinoma. Acta. Path. Microbiol. Scand., 88:217-224,1980.

79- Sipponen,P., Kekki,M., Siurula,M.: Athrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma. Comparison with a representative population sample. Cancer, 52:1062-1068, 1983.

80- Sipponen,P., Kekki,M., Siurula,M.: Age related trends of gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma patients and in controls representing the population at large. Br. J. Cancer, 49:521-530,1984.

81- Sipponen,P., Kekki,M., Siurala,M.: Precancerous conditions. Filipe,M.I., Jass,J.R.(Ed): Gastric Carcinoma, Churchill Livingstone, London, 1986, içinde.

82- Spicer,S.S.: Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically. J. Histochem. Cytochem., 13: 211-234,1965.

83- Stalsberg,H., Taksdal,S.: Stomach cancer following gastric surgery for benign conditions. Lancet, 27:1175-1177, 1971.

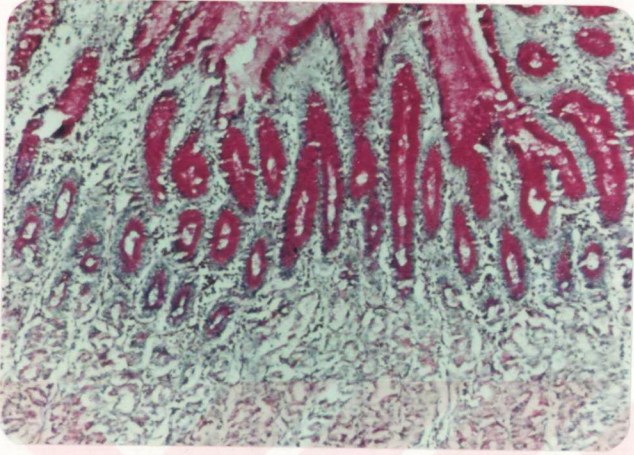
84- Stemmermann,G.N., Brown,C.: A survival study of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. Cancer, 33:1190-1195, 1974.

- 85- Strickland,R.G., Mackay,I.R.: A reapraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Dig. Dis.*, 18:426-440, 1973.
- 86- Tanıtma ve İstatistik Birimi. 1979-1981 Türkiye Sağlık ve İstatistik Yıllığı. S.S.Y.B. Yayınları, Ankara, 1983.
- 87- Tatsuta,M., Okuda,S., Tamura,H., Taniguchi,H.: Endoscopic diagnosis of early gastric cancer by the endoscopic congored-methylene blue test. *Cancer*, 50: 2956-2960, 1982.
- 88- Tatsuta,M., Iishi,H., Ichii,M. ve arkadaşları: Chromoendoscopic observations on extension and development of fundal gastritis and intestinal metaplasia. *Gastroenterology*, 88:70-74, 1985.
- 89- Teglbjerg,P.S., Nielsen,H.O.: Small intestinal type and colonic type intestinal metaplasia of the human stomach and their relationship to the histogenetic types of gastric adenocarcinoma. *Acta. Path. Microbiol. Scand.*, 86:351-355, 1978.
- 90- Tamasula,J.: Gastric polyps. Histological types and their relationship to gastric carcinoma. *Cancer*, 27:1346-1355, 1971.
- 91- Tsujitani,S., Furukawa,T., Tamada,R. ve arkadaşları: Langerhans cells and prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer*, 59:501-505, 1987.
- 92- Tsutsumi,Y., Hara,M.: Application of parietal cell autoantibody to histopathological studies. *Acta. Pathol. Jpn.*, 35:823-829, 1985.
- 93- Wagner,B.M.: Gastric morfology in ulcer patients receiving misoprostol. *Dig. Dis. Sci.*, 30:11 suppl: 129-132, 1985.
- 94- Weinstein,W.M., Buch,K.L., Elashoff,J. ve arkadaşları. The histology of the stomach in symptomatic patients after gastric surgery: A model to assess selective patterns of gastric mucosal injury. *Scand. J. Gastroenterol.*, 20: 109 suppl: 77-89, 1985.
- 95- Whitehead,R., Truelove,S.C., Gear,M.W.L.: The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscopie biopsy specimens. *J. Clin. Path.*, 25:1-11, 1972.

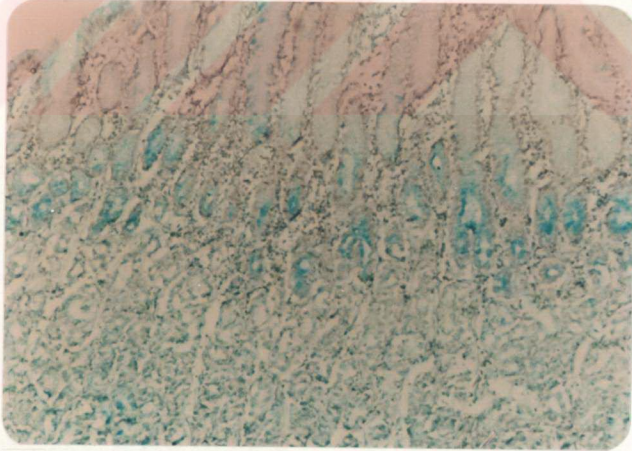
96- Williams,G.T.: Early gastric cancer. Filipe,M.I., Jass,J.D.(Ed): Gastric Carcinoma. Churchill Livingstone, London, 1986, içinde.

97- Yoshida,H., Hirota,T., Habashi,M. ve arkadaşları: Spatial relation subtype of intestinal metaplasia. Hirota,T.: Gastritis, Intestinal Metaplasia and Ulcer of the Stomach: Their Significance as Precancerous Conditions. Tsukuba International Center, Japan International Cooperation Agency, Tokyo, 1985, içinde.

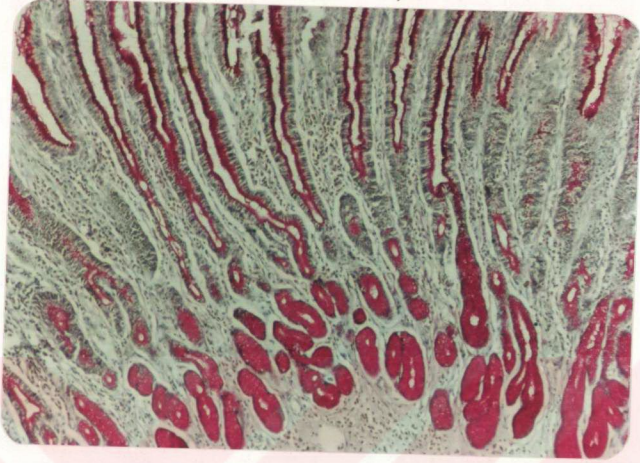




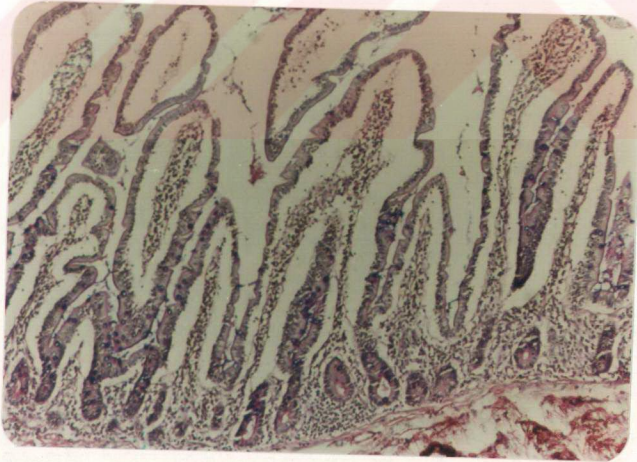
Resim 1: Normal korpus mukozası. Yüzey ve pit epiteli nötral müsin içerdiğinden kuvvetli PAS pozitif(koyu pembe) boyanmıştır. Boyun kısmındaki hücrelerde hafif bir grilik dikkati çekmektedir. Parietal ve zimogen hücreleri içeren bezlerde müsin yoktur. (Hafif pembe boyanma zemin boyanmasıdır.) (ABpH2.5/PASx80, B.4923/87)



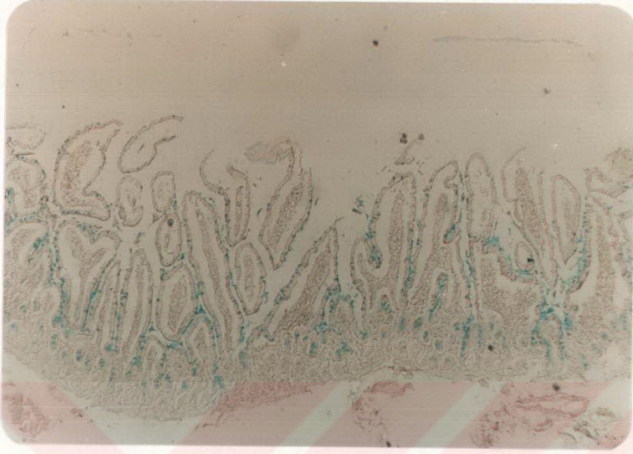
Resim 2: Resim 1'deki normal korpus mukozası. Boyun hücrelerinde mavi boyanma ile dikkati çeken asidik müsinler gözleniyor. Kahverengi-siyah boyanan sulfomüsinler mevcut değil. Nötral müsinler ise boya almamıştır.(HID/ABpH2.5x80, B.4923/87).



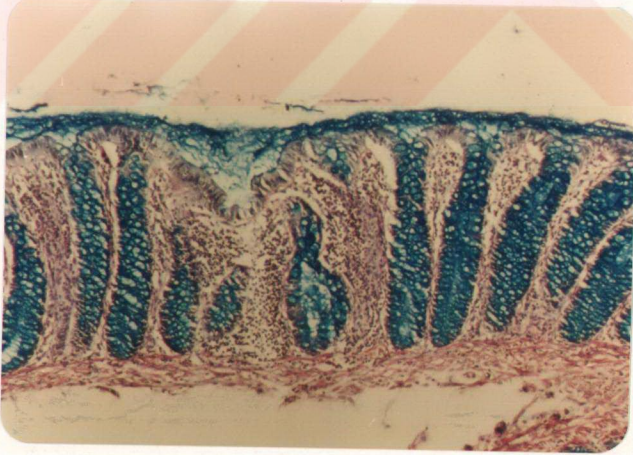
Resim 3: Normal antrum mukozası. Yüze, pit ve bez epitelinde PAS(+) boyanan (koyu pembe) nötral müsin varlığı görülmektedir. Mavi boyanan asidik müsin görülmemektedir.(ABpH2.5/PASx80, B.12020/87).



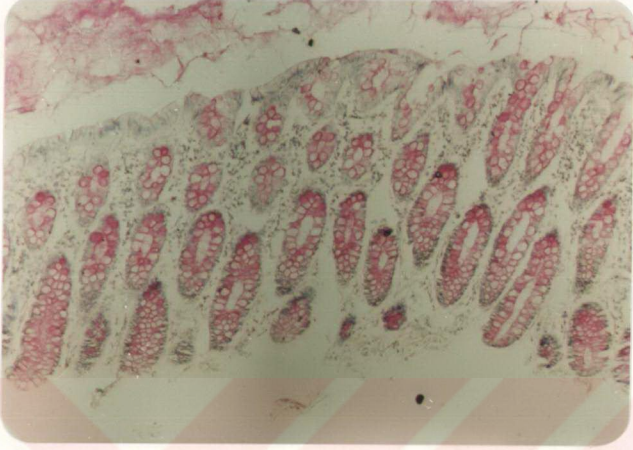
Resim 4: İncebarsak mukozası. Koyu mavi boyanan asidik müsin içeren goblet hücreleri ve çizgi şeklinde belirlenen emici hücrelerin fırçası kenarları görülmektedir.(ABpH2.5/PASx80, B.9539/87).



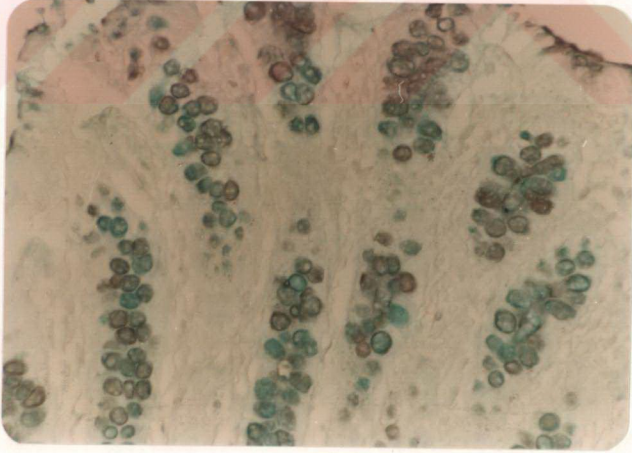
Resim 5: İncebarsak mukozası. Goblet hücrelerinde sadece sialomüsinler(mavi) görülmektedir. Kahverengi-siyah boyanan sulfomüsinler yoktur.(HID/ABpH2.5x32, B. 9539/87).



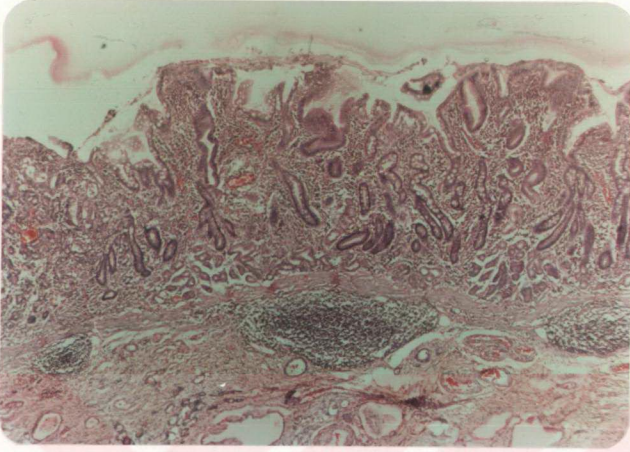
Resim 6: Kalınbarsak mukozası. Goblet hücrelerinin hepsinde asidik müsin(mavi) izlenmektedir.(Yüzeyle görülen mavilik serbes müsinin boyanması nedeniyledir.) (ABpH2.5/PASx80, B.3952/87).



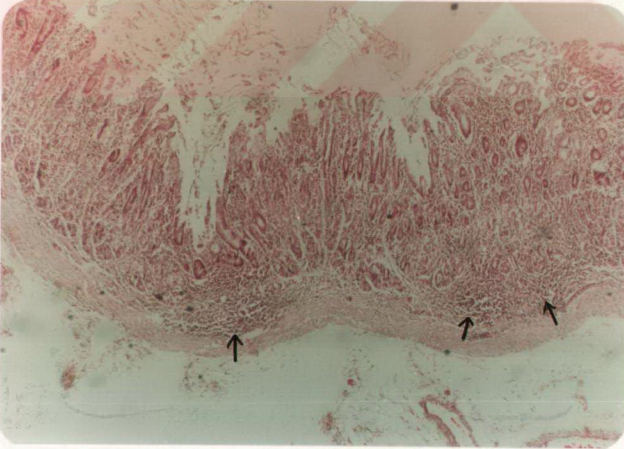
Resim 7: Kalınbarsak mukozası. Goblet hücrelerinde PAS(+) (pembe) boyanan o-asetil sialomüsin görülmektedir.(PB/KOH/PASx80, B.3952/87).



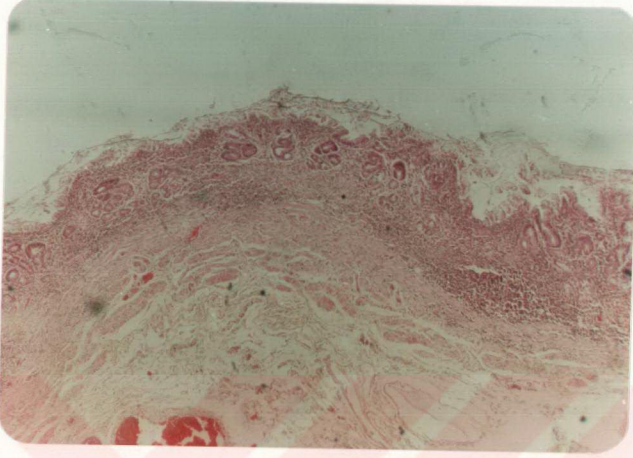
Resim 8: Kalınbarsak mukozası. Goblet hücrelerinde sulfomüsin(kahverengi-siyah) ve sialomüsinler(mavi) bir arada izlenmektedir.(HID/ABpH2.5x200, B.3952/87).



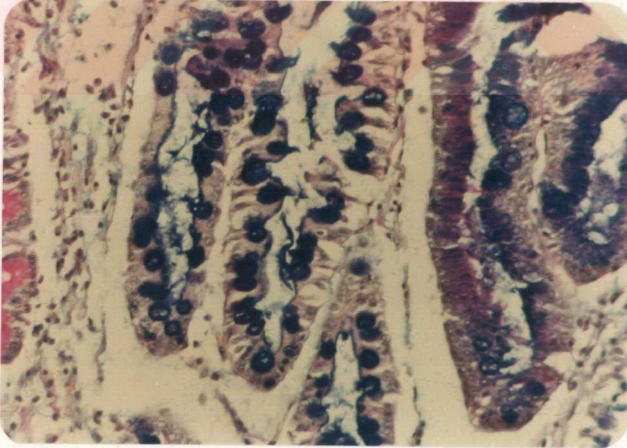
Resim 9: Antrum mukozasında kronik atrofik gastrit. Özellikle yüzey epitelinde ve sahanın sağ tarafındaki bez epitelinde İM belirgin. Derinde bazı antrum bezleri korunmuş olarak görülüyor.(H/Ex32, B.3802/87).



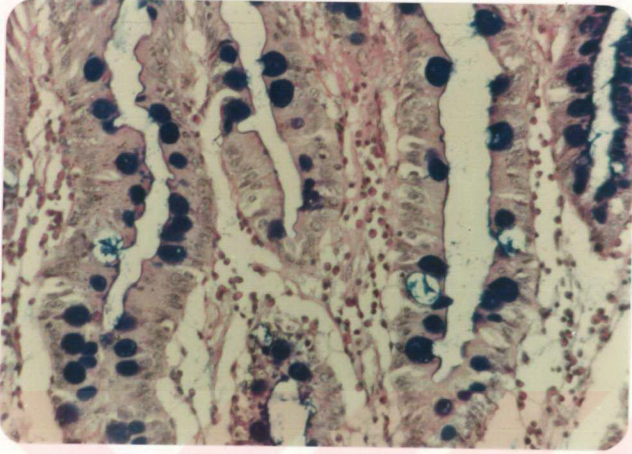
Resim 10: Korpus mukozasında kronik atrofik gastrit. Mide pitleri derinleşmiş olup, mukozada bez sayısında ve parietal hücre sayısında azalma, lamina propriada lenf folikülleri(ok) görülmektedir.(H/Ex32, B.9860/87).



Resim 11: Antrum mukozasında gastrik atrofi. Mukoza yüksekliğinde ileri derecede azalma görülmektedir. Mide bezleri hemen tamamen ortadan kalkmış olup yerini iltihap hücreleri ile infiltrate bağ dokusu almıştır.(Resimde görülen halkalar derinleşmiş mide pitlerine aittir.) (H/Ex32, B.9860/87).



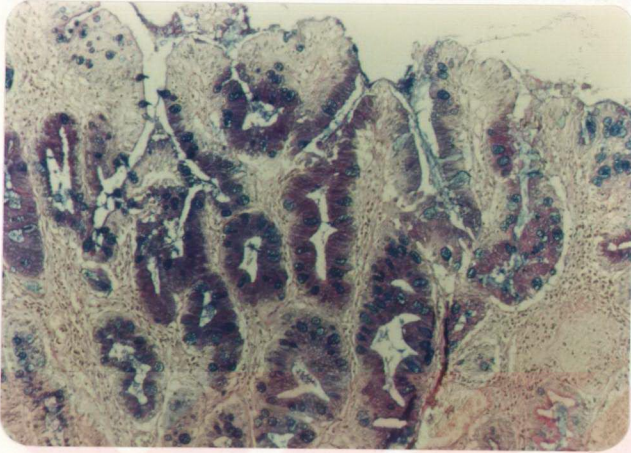
Resim 12: Mide mukozası. Sahanın sol kenarında nötral müsin içeren(pembe) pit epiteli, ortada asidik müsin içeren goblet hücreleri(mavi) ve belirgin fırçası kenarla karakterlenen Tip I(komplet) İM, sağ tarafta goblet hücreleri arasında asidik müsin içeren(mor-mavi) silendirik hücrelerle karakterlenen inkomplet İM izlenmektedir. (ABpH2.5/PASx200, B.3802/87).



Resim 13: Mide mukozasında asidik müsin içeren goblet hücreleri(mavi) ve belirgin fırçamsı kenarlı, müsin içermeyen emici hücrelerle karakterlenen Tip I (komplet) İM görülmektedir. (ABpH2.5/PASx200, B.11534/97).



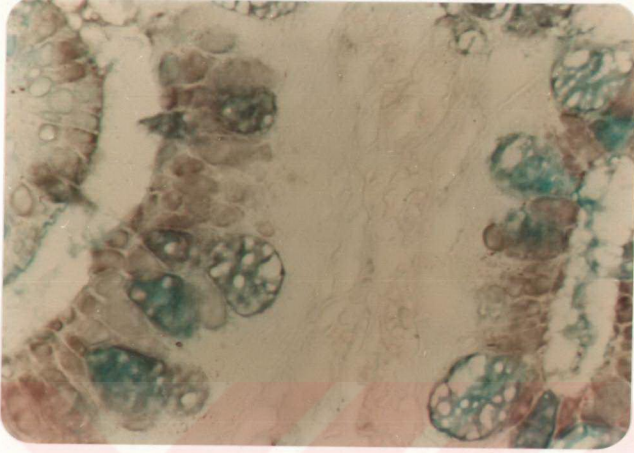
Resim 14: Mide mukozasında goblet hücreleri(mavi) ve aralarında nötral PAS(+) pozitif(pembe) yada asidik(mavi) müsin içeren silindirik hücrelerle karakterize Tip II(inkomplet) İM görülmektedir. (ABpH2.5/PASx500, B.7779/87).



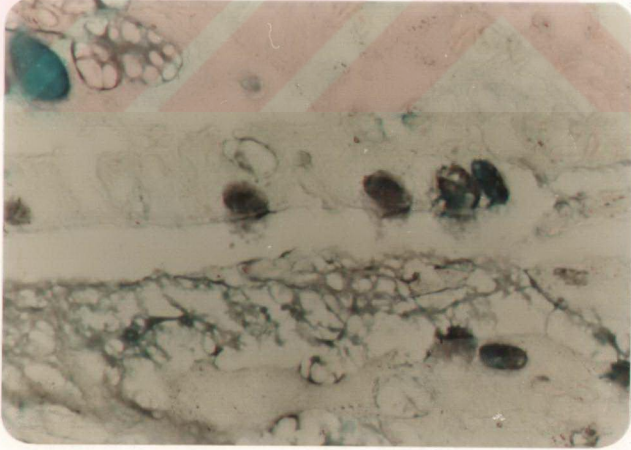
Resim 15: Skor III(yaygın) İM. Yüzejde Tip I(komplet) İM, derinde ise asidik müsin içeren silendirik hücrelerin bulunduğu inkomplet İM görülmekte. Sağ alt köşede müsin yapmadığı için belirli olmayan intestinal tip karsinom mevcuttur. (ABpH2.5/PASx80, B.837B/87).



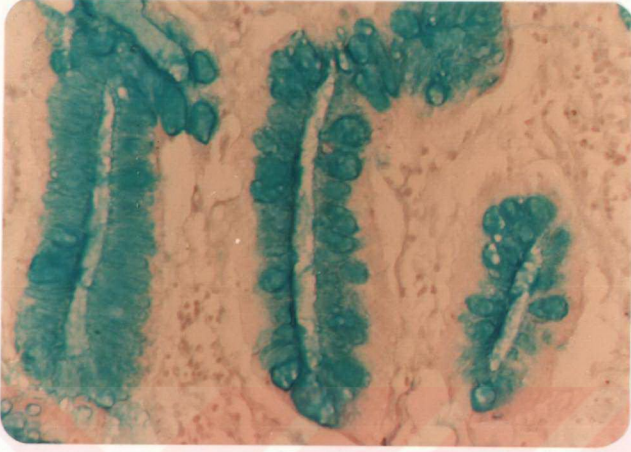
Resim 16: Resim 15'deki aynı vaka ve aynı blokdan alınan kesitte, inkomplet metaplazi gösteren epitelde silendirik hücrelerin çoğunun sulfomüsin içerdiği (kahverengi-siyah) görülmüyor. Tip III(inkomplet) İM.(HID/ABpH2.5x80, B.837B/87).



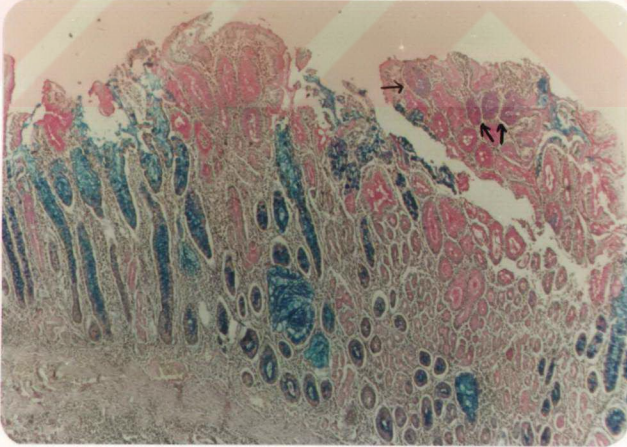
Resim 17: Resim 15 ve Resim 16'daki vakadan. Büyük büyütme ile goblet hücrelerinde sulfomüsin(kahverengi-siyah) ve sialomüsin(mavi) varlığı bir arada görülmektedir. Aradaki silindirik hücrelerde benzer şekilde çoğunda sulfomüsin, az bir kısmında sialomüsin içeriyor.(HID/ABpH2.5x500, B.8378/87).



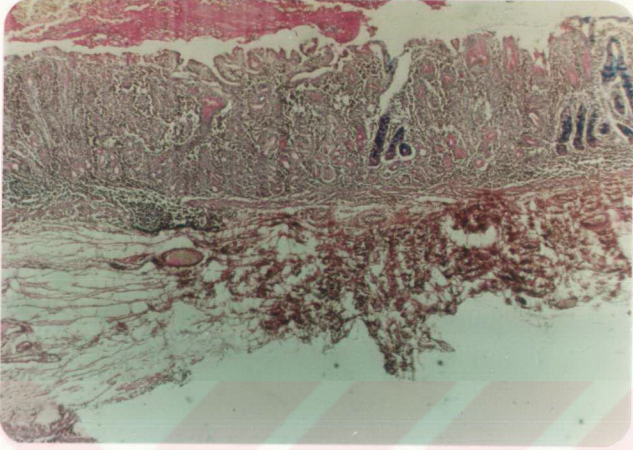
Resim 18: Tip I(komplet) İM. Sulfomüsin(kahverengi-siyah) goblet hücreleri görülmekte. Aradaki silindirik hücreler emici hücre olduğundan müsin içermemektedir. (HID/ABpH2.5x500, B.8378/87).



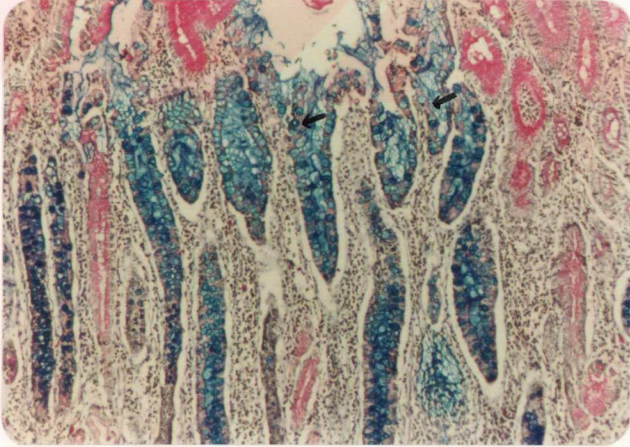
Resim 19: Gastrik tip karsinoma komşu mide mukozasında görülen inkomplet İM. Goblet hücreleri ve silindirik hücrelerin hiçbirinde sulfomüsin(kahverengi-siyah) yoktur, ancak hepsinde sialomüsin(mavi) vardır.(HID/ABpH2.5x200, B.4409/87).



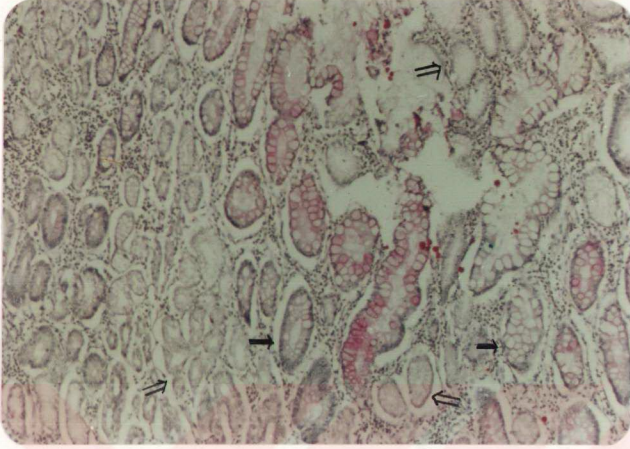
Resim 20: Skor III(fokal-sık) İM. Nötral müsin(pembe) içeren alanlar normal mide epiteli, asidik müsin içeren alanlar(mavi) metaplastik epitelidir. Sağ üst köşede bir kaç alanda inkomplet metaplazi vardır(ok). (ABpH2.5/PASx32, B.7871/87)



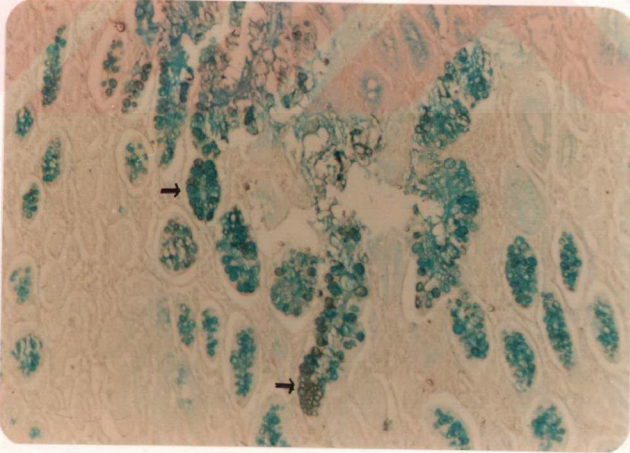
Resim 21: Atrofik gastritle birlikte Skor II(fokal-seyrek) İM(mavi boyanan bezler). (ABpH2.5/PASx32, B.6657/87).



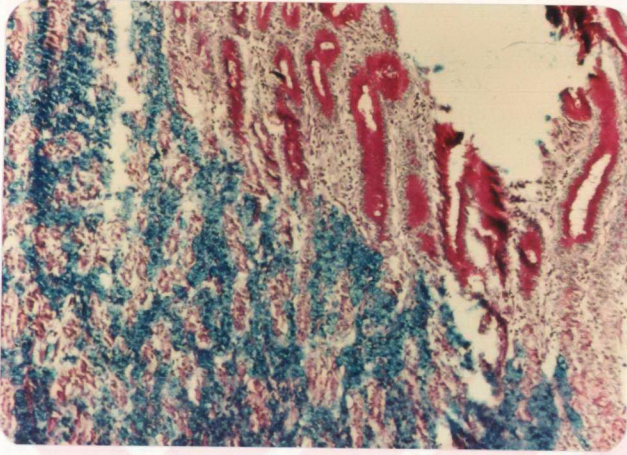
Resim 22: Skor III(fokal-sık) Tip I (komplet) İM. Goblet hücrelerinin arasında müsin içeren silindirik hücre yoktur. Fırçası kenar ancak yüzeysel kısımlarda belirgindir(ok). Goblet hücreleri dikkat çekecek sıklıktadır. Normal mide epiteli nötral müsin(Pembe) içermektedir. (ABpH2.5/PASx80, B.7871/87).



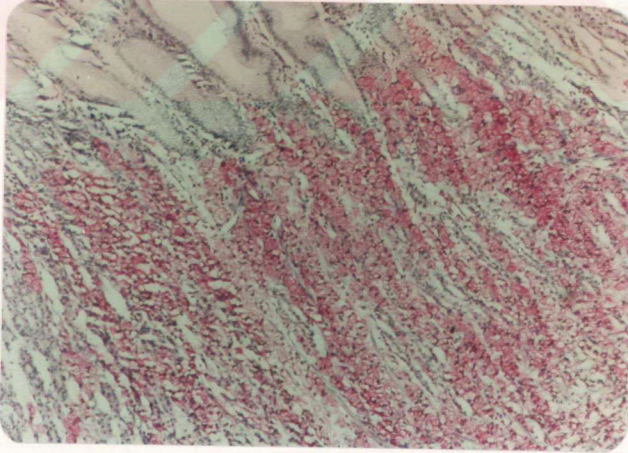
Resim 23: Resim 22'de görülen alandan alınan kesitte bazı metaplastik bezlerde goblet hücrelerinin o-asetil sialomüsin(pembe) içerdiği görülmektedir. Diğer asidik müsinleri içeren goblet hücreleri(tek ok) ve nötral müsin içeren normal mide epiteli(çift ok) boya almamıştır.(PB/KOH/PASx80, B.7871/87).



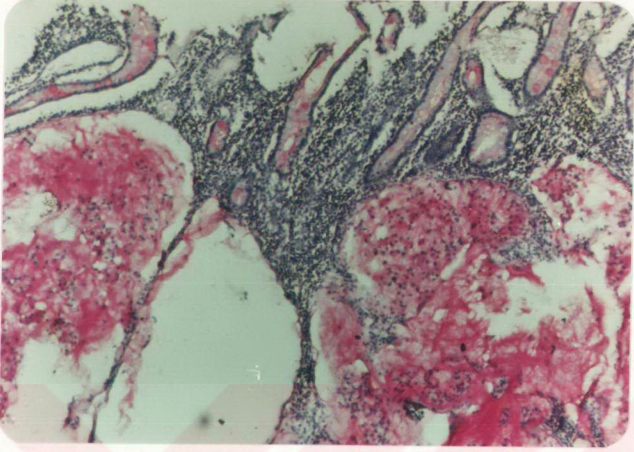
Resim 24: Resim 22 ve Resim 23 ile aynı alandan. Komplet İM içeren ve özellikle yukarıdaki resimde o-asetil sialomüsin içeren bezlerde aynı hücrelerde sulfomüsin varlığı(kahverengi-siyah)(ok) görülmektedir. Sialomüsinler mavi boyanmaktadır.(HID/ABpH2.5x80, B.7871/87).



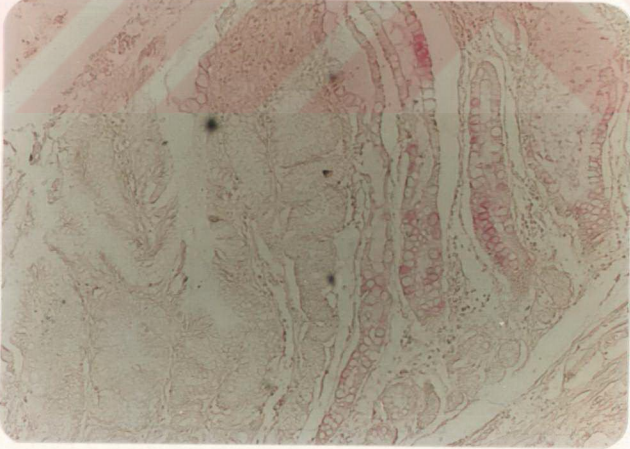
Resim 25: Mide mukozasını infiltre eden taşlı yüzük hücreleri ile karakterize gastrik tip karsinom. Sağlam mide epiteli nötral müsin içermektedir(koyu pembe). Karsinom hücreleri mavi boyanan asidik müsin içermektedir. (ABpH2.5/PASx80, B.5506/87).



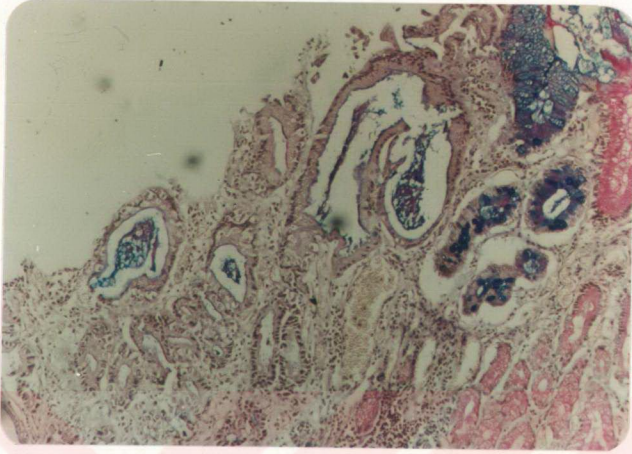
Resim 26: Resim 25 ile aynı vakadan. O-asetil sialomüsinPAS(+)(pembe) içeren taşlıyüzük hücresi karakterinde karsinom hücreleri görülmektedir. Mide epiteli nötral müsin içerdiği için bu boya yöntemi ile boyanmamıştır.(PB/KOH/PASx80, B. 87).5506/87).



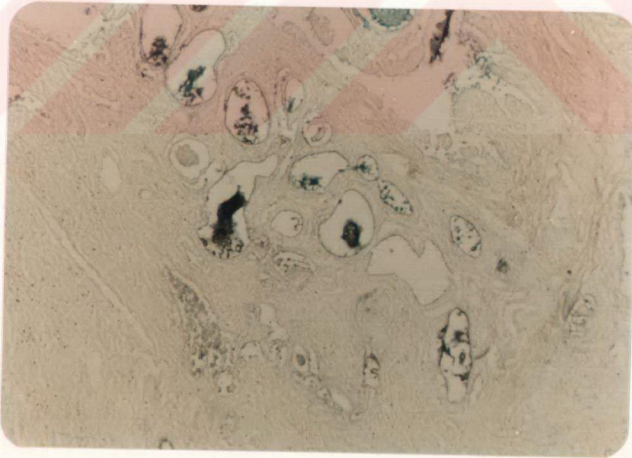
Resim 27: İntestinal tip mide karsinomu. Tümörün o-asetil sialomüsin ürettiği (pembe), komşu mukozada görülen metaplastik bezlerde aynı tip müsin varlığı görülmektedir. (PB/KOH/PASx80, 4010/87).



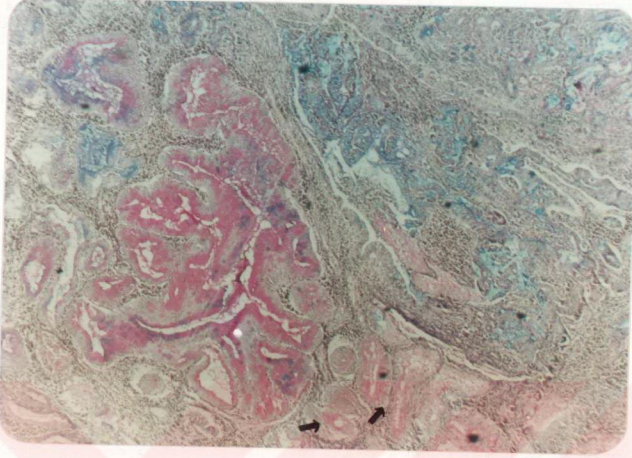
Resim 28: Sahanın sağ tarafında o-asetil sialomüsin içeren(pembe) metaplastik epitel, sol tarafında ise boyanmayan intestinal tip karsinom görülmektedir. (PB/KOH/PASx80, B.8880/87).



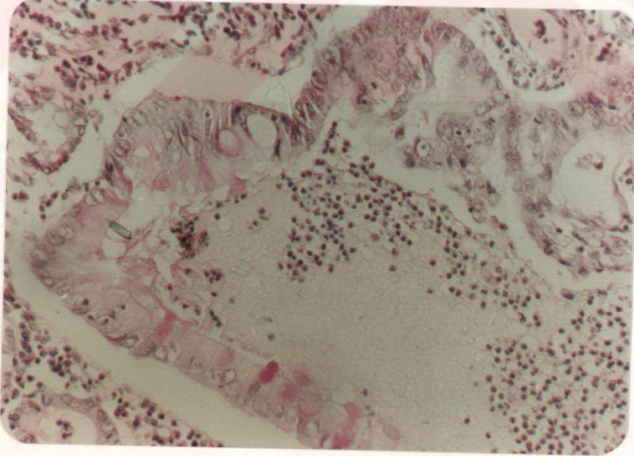
Resim 29: Sağ üst köşede inkomplet İM ve buna komşu intestinal tip mide karsinomu. Karsinomda lümen içi asidik(mavi) müsin varlığı görülmektedir.(ABpH2.5/PASx 80, B.7779/87).



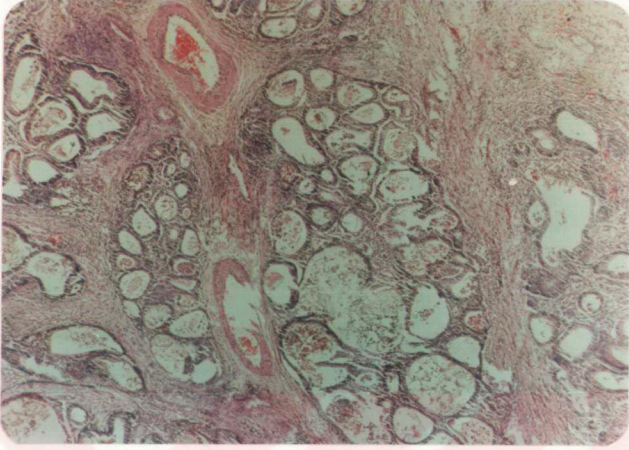
Resim 30: Resim 29 ile aynı vaka. Tümörde lümen içi ve hücre içi apikal yerleşimli müsin yapımı görülmektedir. Müsin sulfomüsin(kahverengi-siyah) ve N-asetil sialomüsin(mavi) karakterindedir. Sulfomüsin baskın olarak izlenmektedir. (HID/ABpH2.5x80, B.7779/87).



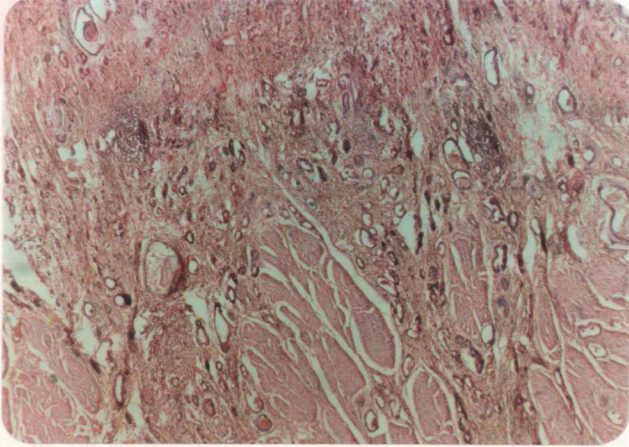
Resim 31: Hiperplastik polip zemininde gelişen erken mide kansinomu. Sahanın sol tarafında inkomplet İM gösteren epitel, sağ tarafında asidik müsin(mavi) içeren kansinom sahası izleniyor. Alt taraftapolibin normal epiteli var(ok). (ABpH2.5/PASx32, B.6976/87).



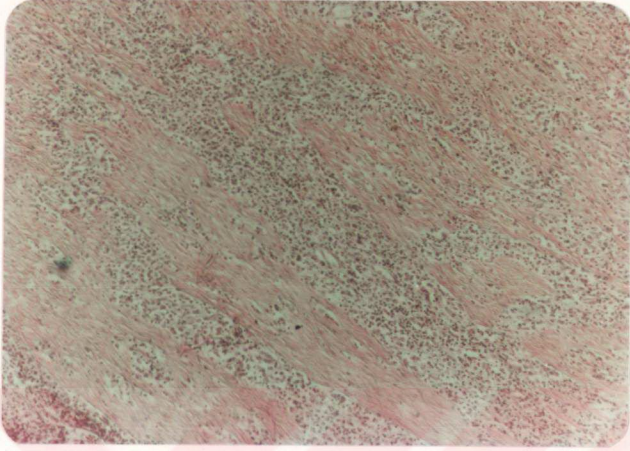
Resim 32: Resim 31 ile aynı vaka. Karsinomatöz epitel ile devam eden o-asetil sialomüsin(pembe) içeren metaplastik epitel.(PB/KQH/PASx200, B.6976/87).



Resim 33: İntestinal tip karsinomda ekspansiv yayılma. Tümör kitleleri adeta çevre dokuyu sıkıştırarak, ondan düzgün bir sınırla ayrılıyor.(H/Ex32, B.12258/87).



Resim 34: İntestinal tip karsinomda infiltratif tip yayılma. Tümörün oluşturduğu halkalar düz kas demetleri arasında tek tek yayılmakta.(H/Ex32, B.3802/87).



Resim 35: Gastrik tip karsinomda infiltratif yayılma. Tümör hücreleri düz kas demetleri ve liflerinin arasına girerek belirli bir yapı ünitesi oluşturamazın tek tek yayılıyor.(H/Ex80, B.1949/87).