

MİDE MUKOZASINDA İNTESTİNAL METAPLAZİ (İM)

Dr. Süha GÖKSEL (*)

ÖZET: Günümüzde bazı tipleri mide karsonomu prekürsörü olarak kabul edilen intestinal metaplazinin sınıflamaları, etyopatogenezi, epidemiyolojik özellikleri ve midede eşlik ettiği lezyonlar hakkında genel bilgiler anlatılmıştır.

SUMMARY: Some types of intestinal metaplasia has been recently accepted as one of the precursors of gastric cancer. The classification, etiopathogenesis, epidemiological characteristic and the accompanying lesions of intestinal metaplasia are compiled in this article.

GİRİŞ

Özellikle kronik gastrit sürecinde, mide mukozası yüzey ve bez epitelinin barsak mukozası epiteline benzer morfolojik özellikler içerdiği görülmüş, intestinalizasyon olarak da adlandırılan bu durum önceleri heterotopi olarak kabul edilmiştir (44). Mide karsonomu patogenezinde de heterotopik barsak mukozasının rolü araştırılmıştır (19).

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 (9,36,54). Atrofik gastrit gibi en sık antrum ve küçük kurvatur bölgelerinde lokalizedir (6,11,36,37,43). Yaşla doğru orantılı olarak sıklığı artar (37,43,51). Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda (45) ve gastrektomi sonrası vücutta kalan mide mukozasının incelenmesinde İM'nin zamanla geliştiği görülmüştür. Midede peptik ülser ve kronik gastrit için yapılan medikal tedavi sonrasında İM'nin gerilediği de saptanmıştır (53). Bu bulgular olayın bir metaplazi olduğunu desteklemektedir.

İM sınıflamaları: Mide mukozasında İM genel bir yaklaşımla normalde mide mukozasında bulunmayan oysa barsak epiteline bulunan goblet hücreleri, emici hücreler, Paneth hücreleri ve endokrin hücrelerin varlığı ile tanınır (3,4,36). 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.

İM'deki değişiklikler ilk kez mide-barsak kanalının normal ve patolojik durumlardaki müsin özelliklerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda ortaya çıkmış ve İM'nin müsin içeriği açısından tek düze bir yapı göstermediği izlenmiştir (10,28). Sonraki çalışmalar İM'de görülen değişikliklerin sadece müsin tipleri ile sınırlı kalmadığını, ışık mikroskobu, elektron mikroskobu düzeyinde de morfolojik farklılıklar içerdiği, enzim özelliklerinin, immunhistokimyasal yöntemler ile çeşitli antijenik özelliklerin de farklı olduğu saptanmıştır (6,7,18,20,24,34).

Günümüzde İM tiplerinin sınıflandırılmasında en geçerli olanı histokimyasal yöntemlere dayanılarak yapılan histomorfolojik sınıflandırmalardır. Yazarların çoğu ortak bir görüşle İM'yi komplet ve inkomplet olarak sınıflandırır (6,20,24,46). Komplet tip İM'de midenin yüzey ve/veya bez epiteli tamamen ince barsak epiteli tipindedir. Asidik müsin içeren goblet hücreleri ve bunlar arasında müsin içermeyen, fırçamsı kenarlı emici hücrelerden yapıldır. Bu tipte metap-

lastik bezlerin tabanında Paneth hücreleri sık görülür. Bezler düzgün tubuler yapıdadır. Yüzey ince barsaktaki villus yapılarına benzer görünümde olabilir (Resim 1). İnkomples İM'de ise metaplastik epitelde goblet hücrelerinin arasında emici hücrelerin yerinde ya mide mukoza epiteli özellikleri görülür ya da asidik müsin içeren silendirik hücreler vardır. Emici hücreler hiç yoktur ya da çok azdır. İnkomples metaplazi gösteren bezler basit tubuler yapıda olmakla birlikte daha düzensiz seyir gösterirler. Paneth hücreleri ya hiç yoktur ya da çok seyrek (Resim 2).

Araştırmacılar bu iki temel İM tipi üzerinde, goblet hücreleri ve silendirik hücrelerin ürettikleri müsin tiplerine göre temelde birbirine yakın olan çeşitli İM sınıflamaları ortaya atmışlardır. Tablo 1'de histokimyasal sınıflamalar içinde literatürde en sık kullanılan Jass-Filipe sınıflaması (6,7,20) görülmektedir.

İM'nin elektron mikroskobu düzeyinde özellikleri: Elektron mikroskobunda metaplastik bezler ince barsak bezlerine çok benzer. Goblet hücreleri paket oluşturmuş büyük müsin granülleri içerir. Müsin granülleri, sitoplazmada bazalde bulunan çekirdeğin üzerinde yerleşmiştir. Mitokondri-ler ve endoplazmik retikulum hücrenin yan tarafına sıkışmıştır. Çekirdek üzerinde belirgin bir golgi sistemi vardır. Goblet hücreleri arasında silendirik hücreler yüzeylerinde iyi gelişmiş ve sık olarak yerleşmiş mikrovilluslara, birçok mitokondriye ve parmaklı 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 (34).

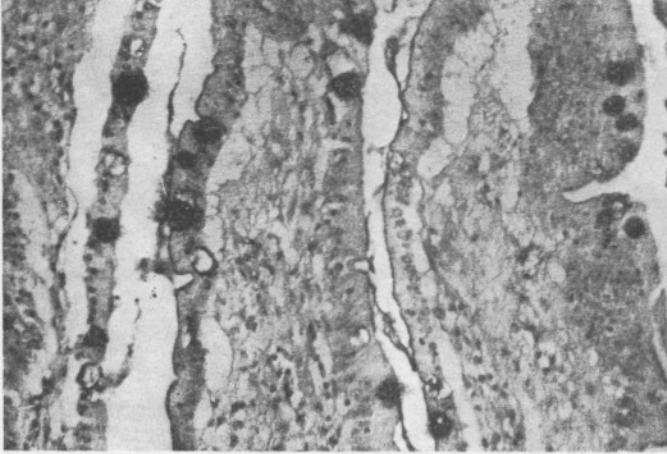
İM'nin enzim özellikleri: Normal mide mukozasının yüzey epiteli alkalın fosfataz ve aminopeptidaz içermekzen, İM'de ve normal barsak mukozasında bu enzimler vardır. İM'de ti-amin pirofosfataz, beta glukuronidaz belirgin olarak artmıştır. Enzim boya teknikleri ile tüm midede İM yayılımı makroskopik olarak gösterilebilir (24,34,36,37).

İM'de suksinik dehidrogenaz, nikotinamid adenin dinükleotid dehidrogenaz aktiviteleri yüksek düzeydedir. Asit fosfataz, adenozin trifosfataz, lösin aminopeptidaz, laktik dehidrogenaz da yüzey epiteline belirir ve bunlar metaplastik epitelde emici özelliğin kazanıldığını gösterir. Laktaz, sukraz, maltaz gibi disakkaridazlar da gösterilmiştir (9).

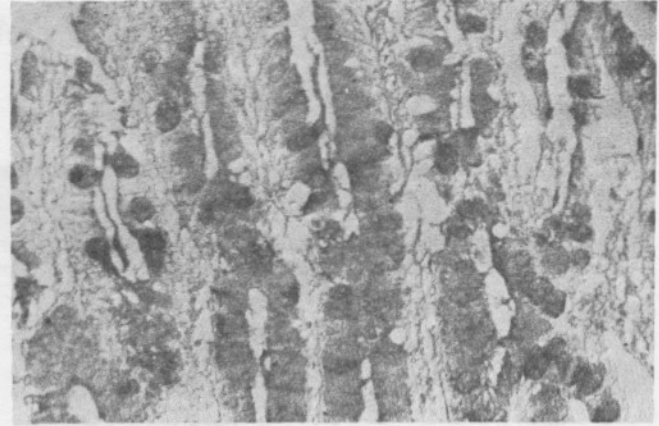
İM enzim özelliklerine göre de, ince ve kalın barsak tipleri, komplet ve inkomplet tipler şeklinde ayrılmıştır. Alkalın fosfataz aktivitesi varsa incebarsak tipi, yoksa kalınbarsak tipi olarak kabul edilmiştir (7). Lösin aminopeptidaz gibi incebarsak diferansiasyonunu belirleyen enzimlerin varlığı ve yokluğuna göre de komplet ve inkomplet olarak belirlenmiştir (24,37).

İM'de endokrin hücreler: İM görülen bezlerde, normal mide bezlerine göre daha fazla sayıda endokrin hücre olduğu

* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi



Resim 1: Mide yüzey epitelinde komplet İM görülüyor. Goblet hücreleri arasında belirgin fırçası kenarlı emici hücreler vardır (B:11534/87, ABpH2.5/PAS 200).



Resim 2: Mide yüzey epitelinde inkomplet İM görülüyor. Goblet hücreleri ve aralarında münis içeren silindirik hücreler vardır (B:2378/87, HIDIABpH2.5 200).

bilinmektedir (34,36,54). Son yıllarda histokimya yöntemlerine ek olarak immunhistokimya yöntemleri ile de bu konuda daha ayrıntılı bilgiler edinilmiştir (2). 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 (35).

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, incebarsaktaki gibi tüm kriptalarda, silindirik hücrelerde yoğun olarak saptanmışlardır. İnkomplet İM'de ise sadece kripta tabanındaki silindirik hücrelerde gözlenmişlerdir (7).

İM'de Dendritik Retikulum hücreleri: Tip III İM'de ve displastik epitelde bu hücrelerin diğer İM tipleri ve kronik gastrite oranla anlamlı olarak sık bulunduğu gözlenmiştir, Tip III İM'nin prekanseröz natürü desteklenmiştir (16).

İM'de karsinoembriyonik benzeri antijen (CE-like antigen): İM varlığında mide sıvısında CEA düzeyinin arttığı gözlenmiştir (39). 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 (5).

İM'de barsak münis antijenleri: Ma ve arkadaşları İnce Barsak Münis Antijeni ve Kalın Barsak Münis Antijeni ile İM ve mide kanserlerinin ilişkisini araştırmışlardır (30). İBMA normal erişkin duodenum ve jejunumunda, 10 haftalık fetusun tüm barsak kanalında, daha büyük fetusların ince barsaklarında, midede intestinal metaplazide, mide-kalın barsak ve tüm overin münisöz kanserlerinde bulunmuştur. KBMA ise normal erişkinin sadece kalınbarsağında, 10 haftadan büyük fetusların sadece kalınbarsaklarında, midede İM'de, kalınbarsak adenokarsinomunda, mide ve overin münisöz kanserlerinde bulunmuştur. Ma ve arkadaşları çalışmalarında İBMA'nın metaplastik bezlerin alt kısımlarında yoğunlaştığını, KBMA'nın ise metaplastik bezlerin yüzey kısmında yoğunlaştığını görmüşler, böylece metaplastik bezlerin üst kısmında diferansiasyon sürecinin daha ileri dönemindeki hücrelerin bulunduğunu ve bu görünümün kalınbarsağın embriyonal gelişmesine uyduğunu öne sürmüştür.

Ayrıca KBMA'nın hem mide kanserlerinde hem de Jass-Filipe sınıflamasındaki Tip III İM'de anlamlı olarak sık görüldüğü, bu durumun Tip III İM'nin prekanseröz natürünü desteklediği bildirilmektedir (21).

İM'de lektin profilleri: Normal mide mukozasının münis üreten hücreleri birçok lektin tipi ile reaksiyona girer. Ancak yüzey epiteli Concanavalin A(Con-A) ve PNA lektin tipleri ile reaksiyona girmez. Oysa mide bezlerinin boyun bölgesindeki indifferansiye hücreler barsak epitelinin silindirik hücrelerine PNA bağlanması gösterir. İM'de silindirik hücrelerin, normal barsak emici hücreleri ve normal mide mukozası indifferansiye hücrelerine benzer şekilde PNA pozitifliği göstermesi, goblet hücrelerinde normal kalınbarsağa benzer şekilde Con A pozitifliği göstermesi ilginçtir (7,14).

İM'de hücre kinetikleri: İnce ve kalın barsaklarda proliferasyon olan hücre tabakası kriptalardadır. İnce barsakta kriptaların alt yarısı, kalınbarsakta alt 2/3 kısım proliferatif bölgeyi oluşturur. Burada mitozla çoğalan indifferansiye hücreler kripta yüzeyine ve incebarsakta villuslara doğru, diferansiye olarak göç ederler (22,29,47).

Atrofik gastritte olduğu gibi İM'de de hücre proliferasyonu normal mide mukozasından daha hızlıdır (22,29). İM'de hücre proliferasyonu barsaktakine benzer ve esas olarak kripta tabanındadır. Bu durum komplet İM'de görülür. İnkomplet tip İM ise daha az stabil bir durumdur ve mitotik aktivite fazladır (27).

İM'de etyopatogenezi: İM'nin etyopatogenezi tam bilinmemektedir. Nitrit ve nitrat metabolitleri, safra asitleri, tütülenmiş besinler veya besinlere koruma için katılan maddeler, vitamin A ve/veya C eksikliği sorumlu tutulmaktadır. X ışınları, MNNG(N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin) ve N-alkil-NNNG(N-alkil-N-nitro-N-nitrosoguanidin) gibi karsinogenler ile yapılan deneysel hayvan çalışmalarında mide mukozasında İM'nin geliştiği gözlenmiştir (45).

Çevresel etkiler altında İM ne tür bir mekanizma ile gelişmektedir? Bu soruya kesin bir cevap bulunamamıştır. Ancak üç yol ileri sürülmüştür (7).

- 1- Stem hücreden yeni bir yol
- 2- Tam olarak diferansiye olmamış "intermediate" hücrenin metaplastik hücreye transformasyonu
- 3- Olgun hücrenin direkt transformasyona, Metaplastik transformasyon hangi yoldan gelişmiş

Tablo I: İM'de Jass-Filipe sınıflaması

Tip I (komplet) İM

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

TipII (inkomplet) İM

Metaplastik bezler 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 ise sialomüsin ve/veya nadiren sulfomüsin salgılar.

Tip III (inkomplet) İM

Metaplastik bezlerin yapısında belirgin düzensizlik vardır.
Hücrelerde atipi ve diferansiyasyon kaybı çok daha belirgindir.
Silendirik hücreler ön planda sulfomüsin salgılar.
Goblet hücreleri ise sialomüsin ve/veya sulfomüsin salgılar.

celendiğinde hiperplastik polipler çevresinde İM çok nadir görülmesine karşın, adenomatöz polipler çevresinde çok sık bulunmaktadır (25). Ayrıca hiperplastik polipler çevresinde görülen İM büyük oranda komplet tiptir (40). Bu yüzden İM'nin adenomatöz polipler için de predispozan bir faktör olduğu ileri sürülmüştür.

Midenin karsinoid tümörü ve İM: Mendelsohn ve arkadaşları mide karsinoidi olan 11 vakalık 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 (31).

Mide karsinomu ve İM: Mide karsinomu ve İM arasındaki ilişkinin saptanması ve mide karsinomu histogenezinde İM'nin rolünün araştırılması çok eski yıllara dayanır (19,26,32,33,38).

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 (6,12,13,15,18,20,46,48,49,50).

KAYNAKLAR

1. Antonioli D.A., Goldman H.: Changes in the location and type of gastric adenocarcinoma. *Cancer*, 50 775 (1982).
2. Bordi C., Ravazzola M.: Endocrine cells in the intestinal meplasia of gastric mucosa. *Am. J. Pathol.* 96 391 (1987).
3. Dawson A.M.P.: Atlas of Gastrointestinal Pathology "as seen on biopsy", Current Histopatolgy. Vol 5-6, Lanchester, England, MTP press limited (1983).
4. Day D.W.: The Stomach. Morson B.C.(Ed): Systemic Pathology of Symmers. London, Churchill Livingstone (1987).
5. 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 (1979).
6. 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 (1985).
7. Filipe M.I., Jass J.R.: Intestinal metaplasia subtypes and cancer risk. Filipe M.I., Jass J.R.(Ed.): Gastric Carcinoma, London, Churchill Livingstone (1983).
8. Gedick P., Bechtelsheimer H., Wallfrat R.M.: Premalignant lesions of the stomach. *Isr. J. Med. Sci.*, 15 405 (1979).
9. Glass G.B.J., Pitchumoni C.S.: Atrophic gastritis. *Hum. Pathol.*, 6 219 (1975).
10. Goldman H., Ming S.C.: Mucin in normal and neoplastic gastrointestinal epithelium. *Arch. Pathol.*, 85 580 (1968).
11. Goldman H., Antonioli D.A.: Mucosal biopsy of the esophagus, stomach and proximal duodenum. *Hum. Pathol.*, 13 423 (1982).
12. Hattori T.: Development of adenocarcinoma in the stomach. *Cancer*, 57 1528 (1986).
13. 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. Tokyo, Tsukuba International Center, Japan International Cooperation Agency (1985).
14. Hotta K., Gosso, Kato L.: Human gastric glycoproteins corres-

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.

İM'de epidemiyolojik bilgiler: İM mide mukozasında sık karşılaşılan bir lezyondur. Mide karsinom sıklığının yüksek olduğu ülkelerde, eşleştirilmiş yaş gruplarında yapılan çalışmalarda, İM'nin midenin selim lezyonlarında görülme sıklığının ve mide mukozasında yayılma derecesinin, mide karsinomuna göre daha az olduğu görülmüştür (6,43,48,51).

Mide karsinom insidensi yüksek olan Japonya'dan, mide karsinom insidensi düşük olan Hawai'ye göç eden Japonlar'da mide karsinomu ile birlikte İM'nin insidensi de azalmaktadır (17).

İM'nin sıklığı mide karsinomlarının tiplerine göre de değişmektedir. İntestinal tip mide karsinomunda İM çok daha sık görülürken, diffuz tip mide karsinomunda daha seyrek görülmektedir (6,8,13,18,20,37,38,48,50,51,52).

Eski yıllara göre toplumlarda mide karsinomu tiplerinin sıklığının değişmesi ile birlikte İM'de intestinal tip karsinoma paralel olarak azalma göstermektedir (1,17,23).

İntestinal metaplazi yaşla birlikte sıklığı artan bir lezyondur (6,17,51).

Midede İM'nin birlikte bulunduğu lezyonlar: Kronik gastrit ve İM:İM en sık atrofik gastritle birlikte bulunur. Hatta önceleri İM'nin atrofik gastritin bir özelliği olduğu kabul edilirdi (9). Ancak günümüzde kronik yüzeyel gastritte de İM gelişebileceği ve bu durumda İM'nin sadece yüzey epitelinde görüldüğü bilinmektedir (54).

Kronik peptik ülser ve İM: Midesinde kronik peptik ülseri olan kişilerde İM sıklığı, duodenum ülseri olan kişilerden çok daha fazladır (17,41,42,46,48). Midede kronik peptik ülser çevresindeki İM tipleri içinden komplet tiplerin inkomplet tiplerden daha fazla görüldüğü saptanmıştır (13,41,46,48).

Mide Polipleri ve İM: Mide poliplerinde komşu mukoza in-

- ponding to paradoxical Concavalin A staining. *Histochemistry*, 76 107 (1982).
15. Huang C.B., Xu J., Huang J.F., Meng X.Y.: Sulphomucin colonic type intestinal metaplasia and carcinoma in the stomach. *Cancer*, 57 1370 (1986).
 16. Huang J.A., Huang H.D., Peng O.B., Zhu Z.J., Yu X.R.: S100 protein-positive dendritic cells and the significance of their density in gastric precancerous lesions. *Proc. Chin. Acad. Med. Sci. Peking Union Med. Coll.* 5 93 (1990) (Özet).
 17. Imai T., Murayama H.: Time trend in the prevalence of intestinal metaplasia in Japan. *Cancer*, 52 353 (1983).
 18. Iida F., Kusama J.: Gastric carcinoma and intestinal metaplasia. *Cancer*, 50 2854 (1982).
 19. Jarvi O., Lauren P.: On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer, *Acta. Path.* 29 26 (1951).
 20. Jass J.R.: Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *J. Clin. Path.*, 33 801 (1980).
 21. Jiang L.Y.Q., Du X.X., Guo S.Y., Ma Z.: Intestinal metaplasia and gastric carcinoma. A histochemical and immunohistochemical study. *Chin. Med. J.*, 103 821 (1990). (Özet)
 22. Junguerira L.C., Carneiro L., Contopoulos A.N.: *Basic Histology*, 2. baskı, California, Lange Medical Publications (1971).
 23. Kato L., Kitagawa T., Nakamura K., Sugana H.: Changes in the histologic types of gastric carcinoma in Japan. *Cancer*, 48 2084 (1981).
 24. Kawachi T., Kagure K., Taraka N. ve arkadaşları: Studies of intestinal metaplasia in the gastric mucosa by detection of disaccharidases with "Test-tape". *J. Natl. Cancer Instit.*, 53 19 (1974).
 25. Kozuka S.: Gastric polyps. Filipe M.I., Jass J.R.(Ed): *Gastric Carcinoma*, London, Churchill Livingstone. (1986).
 26. Lauren P.: The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.*, 64 31 (1965).
 27. Lehnert T., Deschner E.E.: Cell kinetics of gastric cancer and precancer. Filipe M.I., Jass J.R.(Ed): *Gastric Carcinoma*, London, Churchill Livingstone (1986).
 28. Lev R.: The mucin histochemistry of normal and neoplastic gastric mucosa. *Lab. Invest.*, 14 2080 (1965).
 29. Lipkin M., Sherlock P., Bell B.: Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. *Gastroenterology*, 45 721 (1983).
 30. 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 (1982).
 31. 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 (1987).
 32. Ming S.C., Goldman H., Frelman D.G.: Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma in human stomach. *Cancer*, 20 1418 (1967).
 33. Ming S.C.: Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer*, 39 2475 (1977).
 34. Ming S.C.: Tumors of the Esophagus and Stomach. *Atlas of Tumor Pathology*, 7. fasikül, 2. seri, Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology (1973).
 35. Mingazzini P., Carlet F., Malchiodi A.F. ve arkadaşları: Endocrine cells in intestinal metaplasia of the stomach. *J. Pathol.*, 144 171 (1984).
 36. Morson B.C., Dawson I.M.P.: *Gastrointestinal Pathology*. 2. baskı, Oxford, Blackwell Scientific (1979).
 37. 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 (1978).
 38. Nakamura K., Sugano H., Takagi K.: Carcinoma of the stomach in incipient phase: Its histogenesis and histological appearances. *Gan.*, 59 251 (1968).
 39. Nitti D., Farini R., Grassi F. ve arkadaşları: Carcinoembryonic antigen in gastric juice collected during endoscopy. *Cancer*, 52 2334 (1983).
 40. 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. Tokyo, Tsukuba International Center, Japan International Cooperation Agency, (1985).
 41. Oahara T., Tohma H., Aono G. ve arkadaşları: Intestinal metaplasia of the regenerative epithelia in 549 gastric ulcers. *Hum. Pathol.*, 14 1066 (1983).
 42. Özoran Y., Bakır T., Erkul S., Turgutalp H.: Kronik gastrit, gartrik ülser ve intestinal metaplazi ilişkisi. *Patoloji simpozyumu*, Samsun, 1987.
 43. Dothery G.A., Day D.W.: Intestinal metaplasia in endoscopic biopsy specimens of gastric mucosa. *J. Clin. Pathol.*, 38 613 (1985).
 44. Rubin W., Ross L.L., Jiffries G.H., Sleisenber M.H.: Intestinal Heterotopia: A fine structural study. *Lab. Invest.*, 15 1024 (1966).
 45. Saito T.: Experimental carcinogenesis. Filipe M.I., Jass J.R. (Ed): *Gastric Carcinoma*, London, Churchill Livingstone (1986).
 46. Segura D.I., Montero C.: Histochemical characterisation of different types of intestinal metaplasia in gastric mucosa. *Cancer*, 52 498 (1983).
 47. Shamsuddin A.M., Phelps P.C., Trump B.F.: Human large intestinal epithelium: light microscopy, histochemistry and ultrastructure. *Hum. Pathol.*, 13 790 (1982).
 48. 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, (1986).
 49. 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 (1980).
 50. Sipponen P., Kekki M., Siurula M.: Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma. Comparison with a representative population sample. *Cancer*, 52 1062 (1983).
 51. 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 (1984).
 52. Teglbjerg P.S., Neilsen 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 (1978).
 53. Waner B.M.: Gastric morphology in ulcer patients receiving misoprostol. *Dig. Dis. Sci.*, 30 11 suppl. 129 (1985).
 54. Whitehead R., Truelove S.C., Gear M.W.L.: The histological diagnosis of cronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. *J. Clin. Pathol.* 25 1 (1972).