

Midede Vital Boyamanın İntestinal Metaplazi Tanısındaki Rolü

Dr. D. YAMAÇ, Dr. A. DURSUN, Dr. S. ÜNAL, Dr. C. TUNCER, Dr. U KANDİLCİ

Özet : Bu çalışmada, değişik lezyonları olan 33 hastaya metilen mavisi (MM) uygulanarak, boyanan 25 olgudan biyopsiler alındı. Biyopsilerdeki intestinal metaplazi (IM) oranı ile rutin endoskopi sırasında biyopsi alınan 34 hastanın sonuçları karşılaştırıldı. Boyama gurubundaki IM oranı kontrol gurubundaki IM oranına göre anlamlı yüksek bulundu($p<0.01$).

IM, sadece kronik atrofik gastrit olgularında izlendi ve oranının yaşla arttığı görüldü. Mide mukoza-nın MM ile dağınık, yama tarzında koyu mavi ince yapılar şeklinde boya tutması, IM'nin boyanma özelliği olarak gözlemlendi.

Ayrıca, saptanan 13 IM olgusunun morfolojik ve histokimyasal özellikler değerlendirilerek tipleri araştırıldı. 7 olguda Tip I (Komplet IM), 3 olguda Tip IIa (İnkomplet IM), 3 olguda Tip IIb (İnkomplet-sulfomüsin salgılayan) IM'ye rastlandı. IM tipleriyle MM ile boyanma özellikleri arasında bir ilişki görülmedi. Bu bulgularla, gastrik kansinomla ilişkisi bilinen Tip IIb IM'nin de MM ile boyandığı, ancak diğer tiplerden ayrımı için histokimyasal çalışma yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

Summary: VALUE OF ENDOSCOPIC VITAL DYEING FOR THE DIAGNOSIS OF INTESTINAL METAPLASIA

In this study, after dyeing 33 patients with methylene blue, multiple biopsies were taken from gastric mucosa of 25 patients who had various antral lesions. The occurrence of intestinal metaplasia (IM) in these specimens were compared with the specimens taken from 34 subjects with suspected lesions, during routine endoscopic examinations. Rate of occurrence of IM in the dye-spray group of patients was higher significantly than the control group ($p<0.01$).

IM appeared in proportion to aging and was observed only with chronic atrophic gastritis. Scattered, patchy, dark blue, fine dyeing was the characteristic pattern of IM.

Types of the IM of 13 patients were determined via using morphological and histochemical characteristics. Type I (Complete), Type IIa(Incomplete) and Type IIb(Incomplete secreting sulphomucin) IM were found in 7,3,3 cases respectively. There was no correlation between types of IM and dyeing characteristics. These findings suggested that, Type IIb IM is also stained with methylene blue. So, in order to differentiate types of IM, histochemical studies should be performed.

Anahtar Kelimeler: Endoskopik biyopsi, Metilen mavisi, İntestinal metaplazi.

Key words: Endoscopic biopsy, Methylene blue, Intestinal metaplasia

erken tanı ve tedavisindeki başarı, prekanse-röz lezyonları olan hastaların saptanması ve düzenli aralıklarla izlenmesi ile artar.

Kronik atrofik gastrit (KAG) toplumda sık rastlanan bir patolojidir(1,2,3). Asemptomatik kişilerde bile yüksek oranlarda bulunur(4,5). Birçok çalışmada, özellikle mide kanseri riski yüksek toplumlarda, KAG'ten İM, displazi ve karsinomaya doğru ilerleyici değişiklikler göstermiştir(6,7,8). KAG ve mide kanserinin histolojik spektrumu içinde malignite yönünden en erken bulgu İM'dir. Tıp IIb İM, gastrik karsinom ve displazisi olan hastalarda, benign gastrik patolojisi olan kişilere göre daha fazla görülmektedir(7,9-14). Bu nedenle KAG olan hastalarda İM varlığının gösterilmesi, malignite yönünden izlenmesi gereken hasta sayısını azaltarak klinisyenlere kolaylık sağlayacaktır.

KAG ve İM fokal lezyonlar şeklinde dağılım gösterir(15,16). İM endoskopik olarak normal mukozaya göre hiperemik, düzensiz alanlar şeklinde görülür. Bu görünümü, gastritin endoskopik görünümünden ayırtılabilmek çok güçtür(16,17). Bu durumda, tanının uygun yerlerden alınan biyopsiler ile konması mümkündür. 1970'li yıllarda Japonya'da erken mide kanserinin tanısını kolaylaştırmak amacıyla geliştirilmiş olan vital boya yöntemleri İM tanısı için de değerlidir(16,17). Boyama yöntemleri lezyonların değerlendirilmesini ve biyopsilerin bilinçli alınmasını sağlar. Bu çalışmanın amacı da, midede endoskopik olarak saptanan değişik lezyonlardan, MM ile boyayarak alınan biyopsilerde İM varlığının ve tiplerinin gösterilmesi ve MM'nin İM tiplerinin ayırıcı tanısındaki yerinin araştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmada, endoskopik olarak antral lezyon saptanan 33 hastaya, %0.7'lik MM ile vital boyama uygulandı. Yaş ortalaması farklı olmayan ve boya uygulanmayan 34 hasta kontrol

gurubu olarak oluşturuldu. Duodenal lezyonların eşlik ettiği hipersekretuar gastritte KAG gelişmeyeceği bilindiğinden (18,19), duodenal ülseri veya duodeniti olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Antral gastritin (B tipi), fundal gastrite(A tipi) göre toplumda daha sık görüldüğü (20), antral gastritin atrofik gastrite daha hızlı ilerlediği (21), İM'nin en fazla antrumda görüldüğü (10), İM Tip IIb'nin kesin ilişkisinin gösterildiği intestinal tip mide kanserinin daha çok antrumda yerleştiği (22,23) dikkate alınarak çalışmada hastalarında antrum değerlendirildi ve biyopsiler antrumdan alındı.

Hastalara endoskopiden 15 dakika önce, mide mukozası üzerindeki ortücü mukus tabakasını eritmek amacıyla, 20.000 p.u. (2 mgr) pepsinaz, 0.2 ml dimetilpolisiloksan, 1 gr sodyum bikarbonat, 80 ml distile sudan oluşan solüsyon içirildi (24). Tüm mideye yayılmasını sağlamak için, 15 dakika süreyle yatıp sağa sola dönmeleri istendi. Aynı zamanda mide motilitesini ve sekresyonunu azaltmak amacıyla, intramüsküler olarak 0.5 mgr Atropin ve 10 mgr Hiyosin-N-Butil Bromür yapıldı. Gastroskop yutturulup, midedeki fazla sıvı aspire edildi. Endoskopun biyopsi kanalından sokulan kateterle mide mukozası üzerine MM püskürtüldü. 3 dakika sonra suyla yıkanarak, boyalı sıvı aspire edildi. Mavi boyanan mukozal lezyonlarından biyopsiler alınıp (7±2 adet) filtre kağıtları üzerinde %10'luk formalin solüsyonu içinde fikse edildi. Boyanma varsa özellikleri ve yaygınlığı not edildi. Mukozanın MM ile fazla koyu olmayan, yama tarzında, dağınık, nonhomojen lezyonlar şeklinde boya tutması İM için "tipik"; çok koyu veya açık mavi, soliter, homojen sınırları belirgin lezyon şeklinde boya alması "atipik" boyanma olarak değerlendirildi(16,17,25). MM uygulanan ancak boya tutmayan 8 hasta çalışma grubundan çıkarıldı.

Kontrol gurubunu, rutin endoskopi sırasında

boyama yapılmadan biyopsi alınan 34 hasta oluşturdu. Alınan 2.7 ± 0.8 adet biyopsi aynı histopatolojik kriterlere göre değerlendirildi.

Biyopsi materyalleri parafin bloklara gömülerek 5 mikronluk kesitler hazırlandı. Kesitler Hematoksilin Eozin (HE), Periodic Acid Schiff/Alcian Blue pH2.5 (PAS/AB pH2.5) ve High Iron Diamine/Alcian Blue pH2.5 (HID/AB pH2.5) boya yöntemleri ile boyandı (26,27).

HE ile boyanan preparatlarda kronik gastritler Whitehead ve arkadaşlarının kriterleri esas alınarak değerlendirildi(28). Kronik atrofik gastrit az (KAG I), orta (KAG II) veya ileri derecede (KAG III) bez yapısı kaybına göre sınıflandırıldı. İM varlığı ayrıca belirtildi ve fırçası kenarlı matür absorbtif hücreler, kolumnar hücreler, goblet hücreleri ve paneth hücreleri araştırıldı. İM'nin yaygınlığı da değerlendirilerek tek bir glandı tutuyorsa fokal, biyopsi örneğinin 1/3'ünden az alanı tutuyorsa orta derecede yaygın, 1/3'ünden fazla alanı tutuyorsa yaygın dağılımdan söz edildi(10).

İM'lerdeki müsin profilini ortaya koymak için PAS/AB pH2.5 uygulandı ve nötral, asidik ve hem nötral hem de asidik özellik taşıyan müsinler ayırdedildi (26). HID/AB pH2.5 boyası ile ise İM'lerde sialomüsin, sulfomüsin varlığı araştırıldı (27).

PAS/AB pH2.5 yönteminde nötral müsinler kırmızı, asidik müsinler mavi, nötral ve asidik müsinin birlikte bulunduğu alanlar mor boyanır (26). HID/AB pH2.5 yönteminde ise sialomüsinler AB ile mavi, sulfomüsinler HID ile siyah boyanır (27).

Morfolojik ve histokimyasal özellikler birlikte değerlendirilerek İM'ler şu şekilde sınıflandırıldı(9,10,26,29): 1- Komplet İM (Tip I): Fırçası kenarlı matür absorbtif hücreler, asit sialomüsin salgılayan goblet hücreleri vardır. Epitelin görünümü ince barsak epiteline ben-

Tablo I: Vital boyama uygulanan olgular

Endoskopi Tanı	Histolojik Bulgu					Top.
	Akut Gastrit	Kr.Sup. Gastrit	Kronik I	Atrofik II	Gastrit III	
Gastrit	1		3	9 [3]*	7 [7]*	19
Gastrik ülser				2 [1]*	1 [1]*	3
Antral Polip				1 [1]*	1 [1]*	2
Toplam			3	12	9	25

I: Hafif, II: Orta, III: Ağır KAG
(*) : İntestinal metaplazi saptanan olgular

Tablo II: Kontrol gurubu olguları

Endoskopik Tanı	Histolojik Bulgu					Top.
	AG	KSG	KSG I	KAGII	KAGIII	
Gastrit	1	6	15 [3]*	5 [1]*		27
G. Ülser		2	1	2	1 [1]*	6
Antral Polip		1				1
Toplam	1	9	16	7	1	34

I: Hafif, II: Orta, III: Ağır KAG
(*) : İntestinal metaplazi saptanan olgular

zeyebilir, hatta bazen villus yapısı görülebilir. Paneth hücreleri her zaman bulunmamakla birlikte en karakteristik özelliştir.

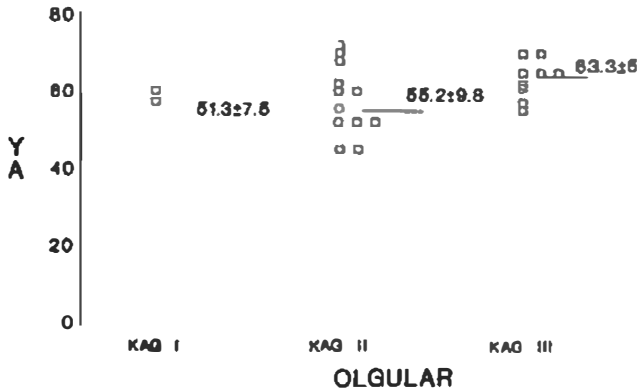
2- İnkomplet İM (Tip IIa): Matür absorbtif hücreler ve genellikle de paneth hücreleri yoktur. Asit sialomüsin salgılayan goblet hücreleri ve nötral müsin ve arada nötral müsin-sialomüsin salgılayan kolumnar mukus (Intermediate) hücreleri vardır.

3- İnkomplet İM (Tip IIb): Sulfomüsin salgılayan daha az diferansiye kolumnar mukus hücreleri vardır. Goblet hücreleri de sialomüsin ya da sulfomüsin şeklinde asidik müsin salgılar.

Sonuçlar yorumlanması için Fisher düzeltme testi ve yüzdelerin karşılaştırılması kullanıldı.

BULGULAR

Boyama gurubundaki 25 hastanın yaş ortalaması 58.2 ± 6 , kontrol gurubundaki 34 hasta-



Şekil 1: Kronik atrofik gastritli olgularda yaş dağılımı

nın ise 54 ± 11 bulundu ($p > 0,05$). Her iki gurubun endoskopik tanıları ve histolojik bulguları Tablo I ve Tablo II de gösterilmiştir.

KAG III olan tüm olgularda İM izlendi. Histolojik kesitlerdeki İM yaygınlığının, KAG III olgularında KAG II olgularına göre daha fazla olduğu görüldü. KAG I olgularında İM'ye rastlanmadı. Her iki gruptan alınan biyopsilerde, HE ile boyanan preparatların histolojik incelemesi sonucunda, MM ile boyanan hasta gurubunda 14, boyama uygulamadan biyopsi alınan kontrol gurubunda 5 İM saptandı. İki grup İM oranları arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.01$) (Tablo III).

Boyama gurubunda KAG I olan 3 hastanın yaş ortalaması 51.3 ± 7.5 , KAG II olan 12 hastanın yaş ortalaması 55.2 ± 9.8 , KAG III olan 9 olgunun ise 63.3 ± 5 bulundu. Yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Şekil 1).

MM ile boyanan mukozadaki boyanma özelliği değerlendirilerek 25 olgudaki boyanma tipik ve atipik olarak belirtildi. Tipik boyanma paterninde İM oranı, atipik paterne göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.01$) (Tablo IV).

25 olgu ayrıca müsin profilini belirlemek ve İM tiplendirmesi yapmak amacıyla PAS/AB pH2.5 ve HID/AB pH2.5 boya yöntemleri ile

Tablo III:

	Olgu	İM
Boyama Gurubu*	25	14
Kontrol Gurubu*	34	5

$p < 0.01$ (Yüzdelerin karşılaştırılması)

Tablo IV: Olguların intilen mavisi ile boyanma özellikleri ve intestinal metaplazi dağılımı

	Olgu	İM(+)
Tipik boyanma*	13	11
Atipik boyanma*	12	3

Tablo V:

	Tip I	Tip II a	Tip II b
İntestinal Metaplazi (13 olgu)	9	1	3
	Fokal	Orta derecede yaygın	İleri derecede yaygın
Tip I	5	2	
Tip IIa		1	2
Tip IIb		2	1

boyandı. (Şekil 2-6). Değerlendirilebilen 13 İM olgusu Tablo V'te görülmektedir.

TARTIŞMA

KAG histolojik bir tanı olup, değişik derecelerde inflamasyon, mide bezi yapısı kaybı ve İM ile karakterizedir. Bu değişiklikler korpus ve fundustan çok antrumda yer alır ve antrumdan başlayarak tüm mideye yayılır(7). Atrofik gastrit toplumda sık rastlanan bir patolojidir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada 50 yaşın üzerinde %53 oranında kronik gastrit belirtilmiştir(1). Norveç'te yapılan bir çalışmada %62.8 oranında gastrit bulunmuş, bunun %40.3'ü KAG, %27.1'i İM'li KAG olarak sınıflandırılmıştır (3). Gastrit oranının yüksek olduğu toplumlarda, asemptomatik kişilerde bile KAG'e yüksek oranda rastlanır. Örneğin Japonya'da Kimura, 70 yaşının üstündeki 570 asemptomatik kişide yaptığı araştırmada, erkeklerde %90, kadınlarda %87 oranında KAG saptamıştır(4). Asemptomatik İtalyan'larda ve Macar'larda kronik gastrit sı-



Şekil 2- KAG III olgusunda matur absorbtif epitelde belirgin fırçamsı kenar ve göhlet hücreleri izleniyor. (HE X32)



Şekil 3- Tip I intestinal metaplazide göhlet hücrelerinde AB(+) boyanma izleniyor. Absorbtif hücrelerde boyanma yoktur. (PAS/AB pH2.5 X 32)



Şekil 4- Tip I İM'de AB(+) boyanan göhlet hücreleri ve arada absorbtif epitel hücrelerinde boyanma görülmektedir. (HID/AB pH2.5 X 32)

rasıyla %48 ve %73 bulunmuştur(5).

KAG ve İM toplumunda yaşla artış göstermektedir. Siurala KAG ve İM'nin 51-65 yaşları arasındaki yıllık artış oranını %1.4 olarak bulunmuştur (1). Kolombiya'nın kanser gelişme riski yüksek bir bölgesinde yapılan progresif çalışmada, 1422 kişi ortalama 5.1 yıl izlenmiş, normal veya sürperfisyonel gastritten KAG, İM ve displaziye dönüşüm oranı yılda %3.3 bulunmuştur. 41 yaşının altında lezyonlardaki regresyon, progresyon oranına göre yüksek gözlenirken, 41 yaşın üstünde progresyon oranına göre yüksek gözlenirken, 41 yaşın üstünde progresyon daha yüksek bulunmuştur. Yıllık İM gelişim oranı %0.9 olarak hesaplanmıştır (6).

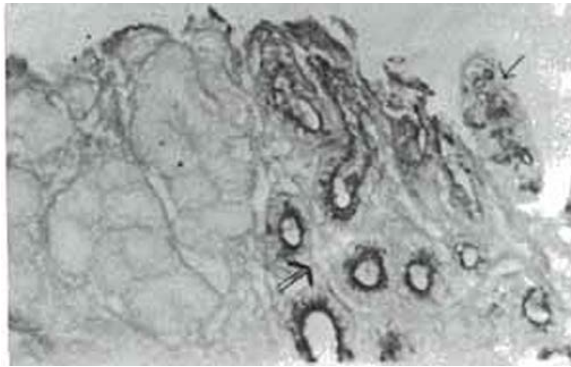
Şekil 1 de görüldüğü gibi boyama gurubunda KAG III saptanan hastaların yaş ortalaması (63.3 ± 5), KAG I ve KAG II saptanan hastaların yaş ortalamalarına göre daha yüksektir. İM saptanan 13 olgunun 9'unun yaşı 60, 4'ünün yaşı ise 50'nin üzerindedir. Her iki grupta akut gastritte ve KSG'te İM görülmediği gibi İM nin yalnızca KAG'lı olgulara eşlik ettiği gözlenmiştir. Histolojik bulguları KAG III ile uyumlu olan olgularımızın tümünde İM vardır. Bu bulgular İM'nin en yüksek oranda KAG ile ve ileri yaşlarda görüldüğünü bildiren araştırmalarla uyumludur (1.21.22.30).

MM uygulanan olgularda, boyamadan alınan olgulara göre İM oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p < 0.01$) (Tablo III).

İM'li gastrit ve kanser dokusu MM'ni değişik boyanma özellikleriyle tutar. Karsinomlar homojen, kaba lezyonlar şeklinde ve koyu mavi boyanır. İM daha açık renk, multiple, noktasal tarzda, sınırları belirgin olmayan nice yapılar şeklinde boyanır ve boyanma şekli mide mukozasının foveoler yapısıyla uyumludur (16,17) (Şekil 7,8). Normal mide mukozası, benign gastrik ülserin kenarları, İM'siz gastrit MM ile boyanmaz. Ancak barsak epiteli, be-



Şekil 5- Tip IIa IM'de AB(+) goblet hücreleri ve arada PAS(+) kolumnar (intermediate) hücreler görülmektedir (↑) (PAS/AB pH2.5x 80)



Şekli 6- Tip IIb IM'de AB(+) goblet hücreleri (↓), arada HID(+) goblet hücreleri ve HID(+) kolumnar hücreler (↑). Solda (HID/AB pH2.5 X 80)



Şekil 7- Antrumda IM için tipik boyanma

nign ülserin üzerindeki eksuda ve mukoza üzerindeki mukus tabakası MM'sini atipik tarzda tutabilir (Şekil 9).

Çalışmada olguların 12'sinde MM ile İM için tipik olmayan boyanma saptandı(Tablo IV). Bu boyanmaya özellikle çalışmanın ilk olgularında rastlandı. Hastaların iyi koopere olmaması nedeniyle mukus tabakasının iyi eritilememesi sonucu MM'ni tutması, boyanan mukus tabakasının yıkamayla tam olarak uzaklaştırılamaması gibi teknik nedenlere bağlı olarak bazı olgularda atipik boyanma görüldüğü sanılmaktadır. 3 olguda ülser eksudasının açık mavi boyanması da atipik olarak belirtildi(Şekil 9). üzerleri eksuda veya mukusla kaplı olan erozyonların homojen çizgisel lezyonlar şeklinde boyandığı dikkat çekti ve bunlar da atipik olarak not edildi. Tipik ve atipik boyanan olgular karşılaştırıldığında, MM ile boyanma özelliği İM'yi tanımlayıcı nitelikte bulundu($p<0.01$). Bu sonuçlarla MM ile vital boyama yönteminin özel boyanma paterni olan İM'nin tanınmasında, endoskopiste kolaylık sağlayacak bir yöntem olduğu gösterildi.

Çalışmamızda MM ile boyanarak alınan biyopsi materyallerinde İM tiplerinin hepsine rastlandı ve hiçbir tipin MM ile boyanma yğunluğu ya da paterninde bir özellik saptanmadı. MM'nin midedeki İM epiteli ve incebarsak epiteli tarafından absorbe edildiği yönündeki yayınlara (31,32) karşın, absorbtif hücre içermeyen Tip IIa ve Tip IIb İM'nin de MM'ni tuttuğu görüldü. MM'nin seçicilik göstermeden tüm İM tiplerini boyaması nedeniyle Tip IIb İM tanısında MM ile endoskopik boyamanın faydasız olacağı ve mutlaka histokimyasal çalışmanın yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

Ayrıca, olgulardaki KAG derecesi ile İM tipleri arasında bir ilişki görülmedi. Ancak Tip IIa ve Tip IIb İM bulunan olguların hiçbirinde fokal yayılım görülmeyişi gibi, bu olguların



Şekil 8- Antrumda fokal odaklar halinde tipik boyanmış İM alanları



Şekil 9- Angulus üzerinde 1cm çapında, üzeri eksuda kaplı, çevresi atipik açık mavi boyanan benign gastrik ülser

hepsinde endoskopik boyamada tipik görünüm elde edildi. MM ile boyama yöntemi, rutin endoskopi sırasında tam olarak tanımlanamayan İM'nin ortaya çıkarılmasını, ayırıcı tanıya gidilmesini ve biyopsi alınacak bölgelerin kararlaştırılmasını sağlar. İM'si olan hastaların büyük bir kısmı displazi veya karsinom geliştirmeyecektir ancak, sayısı az da olsa malign lezyonun erken tanısı ve preinalign lezyonun saptanarak periyodik olarak

kontrole alınması için boyama yöntemi uygulanmalıdır. Bunun için ise 60 yaşının üzerindeki mide kanserli olgularda İM'nin en yüksek oranda rastlandığı (33) göz önünde bulundurularak 60 yaşının üstündeki hastalara MM uygulanmalıdır. Biyopsi materyallerinde histokimyasal çalışma da yapılarak Tip IIb İM saptananlar periyodik kontrollere çağrılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Siurala M, Isokoski M: Prevalence of gastritis in a rural population. *Scand J Gastroenterol* 3:211, 1968.
2. Siurala M, Sipponen P, Kekki M: Chronic gastritis: dynamic and clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 20(suppl 109): 69-76, 1985.
3. Jorde R, Ostensen H, Bostad L: Cancer detection in biopsy specimens taken from different types of gastric lesions. *Cancer* 58:376-382, 1986.
4. Kimura K: Chronological transition of the fundic pyloric border determined by step-wise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology* 63: 584, 1972.
5. Barwick KW: Chronic Gastritis, The pathologist's rule. *Pathol Annu* 22:223-251, 1987.
6. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D: Gastric precancerous process in a high risk population: Cohort follow-up. *Cancer Res* 50:4737-4740, 1990.
7. Correa P: Clinical implications of recent developments in gastric cancer pathology and epidemiology. *Sem Oncol* 12:2, 1985.
8. Merson BC, Sobin LH, Grundman E, et al.: Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol* 33:711-721, 1980.
9. Jass JR: Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 33: 801-810, 1980.
10. Rothory GA, Day DW: Intestinal metaplasia in endoscopic biopsy specimens of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 38: 613-621, 1985.
11. Jiang YQ, Du XX, Guo SY: Intestinal metaplasia and gastric carcinoma. A immunohistochemical and histochemical study. *Chin Med J* 103: 10; 821-5, 1990.
12. Jass JR, Filipo MI: The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J* 13:931, 1981.
13. Sipponen P, Seppala K, Varis K: Intestinal metaplasia with colonic type sulphomucins in the gastric mucosa. *Acta Path Microbiol Scand* 88:217-2245, 1990.

14. Silva S, Filipe MI, Pinho A: Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic atrophic gastritis and gastric ulcer. A follow up study. *Gut* 31: 1097-1104, 1990.
15. Davis GR. Neoplasms of the stomach. In Scisenger M, Fordtran J (ed.): *Gastrointestinal Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp 745-771.
16. Suzuki S, Groitt H, et al: Differencial diagnosis of the endoscopically dyed lesions by gastrocopic close-up appearances. *Endoscopy* 6:99-104, 1974.
17. Suzuki SH, et al: Endoscopic dyeing method for diagnosis of early gastric cancer and intestinal metaplasia of the stomach. *Endoscopy* 5: 124-29, 1973.
18. Kekki M, Villako K: Dynamic behavior of gastritis in various populations and subpopulations. *Ann Clin Res* 13:119-122, 1981.
19. Varis K: Family behavior of chronic gastritis. *Ann Clin Res* 13:123, 1981.
20. Strickland RG, Mackay MD: A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Dig Dis* 18: 426, 1973.
21. Ormiston MC, Gear MWL, Codling BW: Five year follow-up study of gastritis. *J Clin Pathol* 35: 757-760, 1982.
22. Shennih H, lough J, Klein HW: Gastric carcinoma: Intestinal metaplasia and tumor growth patterns as indicators of prognosis. *Surgery* 100: 774-780, 1986.
23. Sipponen H, lough J, Klein HW: Gastric carcinoma: *Cancer* 52: 1062-1068, 1983.
24. Ida K, Hashimoto Y, Takeda S, Murakami K: Endoscopic diagnosis of gastric cancer with dye scattering. *Am J Gastroenterol* 63: 316-320, 1975.
25. Deyhle P: Value of the endoscopic dyeing method with methylenblue. *Endoscopy* 7: 24-26, 1975.
26. Filipe MI, Lake BD: *Histochemistry in pathology*. Churchill Livingstone 1983 pp: 128 and 311
27. Spicer SS: Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically. *J Histochem Cytochem* 13:211-234, 1965.
28. Whitehead R, Truelovo SC, Gear MWL: The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. *J Clin Pathol* 25:1-11, 1972.
29. Filipo MI, Potet F, Bogomoloz WV, Dawson PA: Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut*, 26: 1319-1326, 1985.
30. Sponen P, Kekki M, Siurala M: Age related trends of gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma and in controls representing the population at large. *Br J Cancer* 49: 521-530, 1984.
31. Ida K, Hashimoto Y, et al. : In vivo staining of gastric mucosa. Its application to endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. *Endoscopy* 7: 18-24, 1975.
32. Kawai K, Takomoto T, Suzuki s, Ida K: Propose nomenclature and classification of the dye-spraying techniques in endoscopy. *Endoscopy* 1: 23-25, 1979.
33. Pongchairerks P, Chalermpanyakorn P, et al.: Occurrence of intestinal metaplasia of the stomach in Thai patients with gastritis, benign ulcer and gastric cancer. *J surg Oncol* 43: 101-105, 1990.