

Intestinal Metaplazi Tedavisinde "Misoprostol" ve "Sucralfate" 'ın Etkinliği

Dr. Levent DEMİRTÜRK, Dr. Saadeddin HÜLAGÜ, Dr. Levent DUMANHAN,
Dr. Mehmet ALTIN, Dr. Mustafa YAYLACI, Dr. Ergun UÇMAKLI

Özet: Bu çalışmada, mide kanserinde önemli rol oynadığı belirtilen Intestinal metaplazide (IM), "Misoprostol" ve "Sucralfate" ın tedavi etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık. Kromoskopi ve histopatoloji ile IM saptanan 33 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 23'ü erkek, 10'u kadın olup, yaşları 40-89 arasında (ortalama 63.4) idi. Rastgele olmak üzere 18 hastaya Misoprostol 2 x 200 mg / gün, 15 hastaya Sucralfate 2 x 2 gr verildi. 4. ve 8. haftalarda kromoskopi ve histopatoloji ile takipleri yapıldı. "Misoprostol" grubunda 12 hastada tip I, 4 hastada tip II, 2 hastada tip III, "Sucralfate" grubunda 9 hastada tip I, 4 hastada tip II, 2 hastada tip III IM mevcuttu. Tedavinin 8. haftasında "Misoprostol" grubunda; tip I de %58.3, tip II de %50 gerileme olduğu, tip III de değişiklik olmadığı görüldü. "Sucralfate" grubunda ise; tip I de %55.5, tip II de %75 iyileşme olduğu, tip III de değişiklik olmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak; mide mukoza direncini arttıran, rejenerasyon ve proliferasyonu sağlayan tedavi ile tip I ve II IM'de düzelme sağlanabileceği, tip III IM'de daha geniş çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir.

Summary: THE EFFICACY OF MISOPROSTOL AND SUCRALFATE IN THE THERAPY OF INTES-TINAL METAPLASIA

In this study, we aimed to investigate the therapeutic effects of misoprostol and sucralfate in the treatment of intestinal metaplasia (IM) which is accused as having an important role in the cancer of stomach. 33 patients found as having IM choromoscopically and histopathologically were included into the study. 23 of them were males and 10 of them were females. The mean age was 63.4 (range 40-89). Misoprostol 200 mgc. b.i.d. perday and sucralfate 2 gr. b.i.d. perday were randomly given to 18 and 15 patients, respectively. They were followed up on 4th and 8th weeks together with histopathologic and choromoscopic examinations. In misoprostol group, type I IM in 12 patients, type II IM in 4 patients and type III IM in 2 patient were observed. In sucralfate group type I IM in 9, type II in 4 and type III in 2 patient were found. In misoprostol group, regression was observed as %58.3 in type I IM and %50 in type II whereas no change was found in type III IM at the end of the 8th week. In sucralfate group, the values were %55.5, %75 and no change, respectively.

In conclusion, we suggest the therapy capable to increase the gastric mucosal protection and provide regeneration and proliferation of gastric mucosa can improve type I IM and type II IM, but further investigations are needed for type III IM.

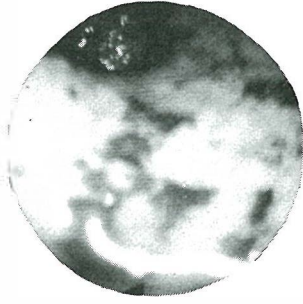
Anahtar kelimeler: Intestinal metaplazi, misoprostol, sucralfate.

Key words: Intestinal metaplasia, misoprostol, sucralfate.

IM, mide mukozasının histolojik, histokimyasal ve fizyolojik yönleriyle barsak mukozasına benzer yapıya değişimidir (13). İnce barsak epiteline benzeyen tipi tip I (komplet), kalın barsağa benzeyen tipi tip II, III (inkomplet) olarak sınıflandırılır (19). Tip I de matür obsortif hücreler ve silomusun salgılayan goblet hücreleri bulunur. Tip II, III de kendi arasında, hücre differansias-

yonu ve goblet hücreleri tarafından salgılanan sülfomüsün miktarına göre ayrılır. Tip III de her ikisi de ileri düzeydedir (3). Metaplazi gelişen midenin, sekretuar bir organken, absorbsiyon özelliklerine sahip organa dönüştüğü (19), bu durumda dietteki karsinojenlerin absorbsiyonunun artarak kanser gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. IM tesbit edilen hastalarda mide kanseri gelişiminin, normal kişilere göre on kat daha sık görüldüğü (15), özellikle tip III IM'nin mide kanseri ile daha yakın ilişkili ol-

GATA Haydarpasa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji, Patoloji, Onkoloji Servisi.



Resim 1 : Boya Tutan Intestinal Metaplazi Alanları.

duğu düşünülmektedir (4, 14). "Misoprostol", prostoglandin E1'in (PGE1) sentetik analogudur. Parietal hücre üzerindeki E tipi prostoglandin reseptörlerine doğrudan bağlanarak (18), endojen histamin salınımını baskılayarak bazal ve uyarılmış asit sekresyonunu inhibe eder (2). Bikarbonat, mukus sekresyonu ve mukoza kan volümünü arttırarak mukoza savunmasını destekler (9). Mide mukoza hücrelerini proliferate ettiği de gösterilmiştir (5).

"Sucralfate" sükröz oktosülfatın aliminyum tuzudur. Asit ortamda polimerize olan negatif yüklü "Sucralfate" molekülleri, pozitif yüklü protein içeren ülser tabanına oturur ve tabaka oluşturur. Hafif tampon etkisi vardır, pepsinin etkisini azaltır, safra tuzlarını bağlar, trofik etkisi vardır, mukus ve bikarbonat yapımını artırır (7).

Biz de, her iki ilacın IM gelişen mukozada iyileştirici etkisinin olup olmadığını çift kör araştırma ile değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 1993 - Haziran 1994 tarihleri arasında "non ulcer dyspepsia" 11 hastalarda kromoskopi ve histopatoloji ile IM tanısı konulan 33 hasta çalışmaya alındı (Boya tutmayan, ancak IM saptanan 5 hasta çalışmaya alınmadı). Hastaların 23'ü erkek, 10'u bayandı, yaşları 40-89 arasında (ortalama 63.4) idi.

Boyama yöntemi; rutin gastroskopi esnasında, gastroskop kanalından geçirilen teflon kanül ile %0.5 metilen mavisi solüsyonu mukoza üzerine doğrudan püskürtülüp, 5 dakika beklendikten sonra yıkama yapıldı. Yama tarzında, koyu olmayan, non homojen mavi renkte boya tutan, yıkamaya rağmen çıkmayan alanlar IM olarak değerlendirildi (7,16) (Şekil 1).

Histopatolojik tanı; alınan biopsi örnekleri %96'lık alkolde 24 saat tesbit edildi. Rutin iş-

lemlerden sonra 4 µm'luk parafin kesitler hazırlandı. Hazırlanan kesitlere Hemotoksilen eosin, Alcian-blue PH 1.5, PH 2.5, High Iron Diamine (HID) boyaları uygulandı.

Alcian-blue PH 1.5, 2.5 ve HID ile pozitif boyanan ve bol miktarda goblet hücresi ihtiva edenler tip III. Alcian blue PH 1.5, 2.5'la boyanıp, HID ile az miktarda boya alıp, orta miktarda goblet hücresi içerenler tip II. Alcian blue PH 1.5, 2.5'la boyanıp, HID ile boyanmayan ve az miktarda goblet hücresi içerenler tip I olarak değerlendirildi (Şekil 2).

Tedavi protokolü, 18 hastaya (12'si tip I, 4'ü tip II, 2'si tip III) "Misoprostol" 2 x 200 mcg/gün, 15 hastaya (9'u tip I, 4'ü tip II, 2'si tip III) "Sucralfate" 2 x 2 gr/gün verildi. 4. ve 8. haftalarda boyama ve histopatolojik değerlendirmeleri yapıldı.

Gastroskopi, boyama aynı endoskopist tarafından GIFK - 20 endoskop ile, histopatolojik tetkik de aynı ve deneyimli patolog tarafından yapıldı. Çalışma kontrollü, çift kör olarak yürütüldü.

SONUÇLAR

"Misoprostol" tedavi grubunda; tip I olan 12 hasta 4. haftada 9'a, 8. haftada 5'e indi (%58.3). Tip II olan 4 hasta 4. haftada değişmedi, 8. haftada 2'ye indi (%50). Tip III olan 2 hastada 4. ve 8. haftalarda değişiklik gözlemedik (Tablo I).

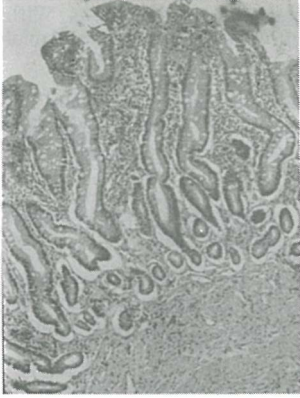
"Sucralfate" tedavi grubunda; tip I olan 9 hasta, 4. haftada 7'ye, 8. haftada 4'e (%55.5) indi. Tip II olan 4 hasta, 4. haftada 3'e, 8 haftada 1'e indi (% 75). Tip III'deki 2 hastada herhangi bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 2).

Sonuçta, her iki grupta tedaviye alınan 33 hastanın, 6'sında (%18.1) 4. haftada, 17'sinde (%51.5) 8. haftanın sonunda IM'nin düzeldiği gözlemlendi. Histopatolojik sonuçlar, kromoskopi ile uyumlu olup, negatifleşenler boya tutmadı.

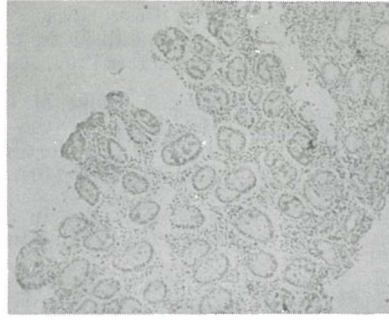
Her iki grupta toplam 5 hastada dispeptik şikayetler (bulantı, kusma, şişkinlik), "Misoprostol" verilen 1 hastada günde 3'ü geçmeyen ishal oldu, ancak tedavi kesmeyi gerektirmedi.

TARTIŞMA

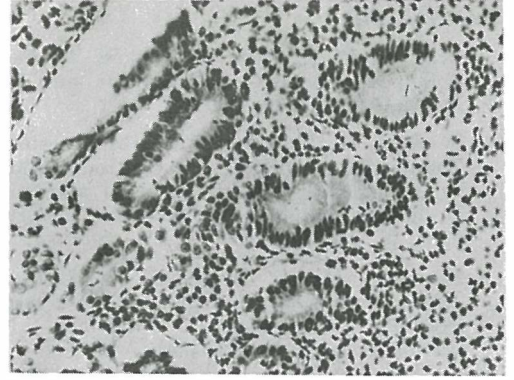
IM'nin, intestinal tip mide kanseri oluşumuna öncülük ettiği (10), kronik gastrit ile, kanser arasında ara basamak olduğu (8) belirtilmektedir.



Resim 2 a: Tip I Intestinal Metaplazide Belirgin Villus Yapıları ve Sayıca Az Goblet Hücreleri (H & E, x 100).



Resim 2 b: Tip I Intestinal Metaplazide Alcian blue PH 2.5'la Goblet Hücrelerinin Boyanması (Alcian blue PH 2.5, x 100).



Resim 2 c: Tip III Intestinal Metaplazide Kaybolmuş Villuslar, Sülfomusin Pozitif Goblet Hücreleri (HID, x 40).

Ancak IM'nin sağlıklı kişilerde de görülmesi bütün tiplerinin prekanseröz olmadığı fikrini gündeme getirmiş (6, 12), tip III IM'nin mide kanseri ile daha yakın ilişkili olduğu düşünülmüştür (4, 14). Kronik aktif gastrit'in, değişik derecede atrofi içeren kronik gastrit'e ilerleyebileceği, atrofik zemin üzerine de IM'nin yerleşebileceği ileri sürülmektedir (1).

İntestinal metaplazinin tedavisi ile ilgili herhangi yayına rastlamadık. Çalışmamızda, mukoza koruyucu, rejenerasyon ve proliferasyonda rol oynayan preparatları bu hastalara uygularsak IM oluşumunda, birbirini takip eden histopatolojik değişimi durdurup, IM'de gerilemeyi sağlayabilirmiyiz düşüncesi ile tedavi protokollerini uyguladık. Sonuçta, tip I ve II IM'de genel olarak %51.5 düzelme gözlenirken, tip III IM'de değişiklik olmadı. Silva ve arkadaşları tarafından (11) yapılan çalışmada, tip I IM'nin %45'inde üçüncü senenin sonunda spontan düzelme olduğu, tip III IM'de ise belirgin düzelme olmadığı

ortaya konmuş, bir diğer çalışmada da, tip III IM'nin, tip I ve II IM'ye göre daha uzun süreçte ve şiddetli mukoza tahribi sonucu gelişebileceği belirtilmiştir (1). Bizim çalışmamızda da tip I ve II de cevap aldığımız vakaların, henüz kronik sürece girmemiş, geri dönebilir evredeki olgular olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışma ışığında ayrıca, malign potansiyeli olup kanserleşme riski taşıyan IM'ler mi tedaviye dirençlidir? sorusu akla gelmektedir. Her ne kadar malignite riskinin tip III IM ile birlikte olduğu belirtilmekte ise de, tip I ve II IM'nin kesinlikle malign riski yoktur denememektedir.

Sonuç olarak; mide mukoza direncini arttıran, rejenerasyon ve proliferasyonu sağlayan ilaçlar ile, tip I ve II IM'de düzelme sağlanabileceği, tip III IM'de daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz. Tedaviye cevap veren olguların nüksü, dirençli olguların ise malignite potansiyeli uzun süreli takibi gerektiren çalışmalarla ortaya konacağı inancındayız.

Tablo I : Misoprostol Tedavi Sonuçları

IM* Tiplendirmesi	IM'li Hasta Sayısı		
	Başlangıç	4. Hafta	8. Hafta
Tip - I	12	9	5
Tip - II	4	4	2
Tip - III	2	2	2
Toplam	18	15	9
IM Gerileme Yüzdesi		(% 16.6)	(% 50)

* IM : Intestinal Metaplazi

TabloII : Sucralfat Tedavi Sonuçları

IM* Tiplendirmesi	IM'li Hasta Sayısı		
	Başlangıç	4. Hafta	8. Hafta
Tip - I	9	7	4
Tip - II	4	3	1
Tip - III	2	2	2
Toplam	15	12	7
IM Gerileme Yüzdesi		(%20)	(%53.3)

* IM : Intestinal Metaplazi

KAYNAKLAR

1. Craanen, M. E., Blok, P., Dekker, W., Ferwerda, J.: Subtypes of intestinal Metaplasia and Helicobacter Pylori. *Gut* 1992; 33 : 597-600.
2. Fenn, G. C., Robinson, G. C.: Misoprostol A Logical Therapeutic Approach to Gastroduodenal Mucosal Injury Induced by Non- Steroidal anti inflammatory Drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1991; 16 : 385-409.
3. Fennerty, M. B., Emerson, J., Garawel, H. S.: Association Between enfection with H. Pylori anad The Presence of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology* 1993; 104 (4) : A 398.
4. Filipe, M. I., Potet, F., Bogomoletz, W. V.: Incomplete Sulphomecin Secreting Intestinal Metaplasia for Gastric Caner. Preliminary Data from a Prospective Study from Three Centers. *Gut* 1985; 26 : 139.
5. Goodlad, R. A., Madgwick, A. J., Maffat, M. R.: The Effects of The Prostaglandin Analogue, Misoprostol, on Cell Proliferation and Cell Migration in The Canine Stomach. *Digestion* 1990; 46 (Suppl 2) : 775-779.
6. Jass, J. R.: Role of Intestinal Metaplasia and Gastric Carcinoma. *J Clin. Pathol* 1980; 33 : 801.
7. Kohli, Y., Nakajima, M., Ida, K., Kawai, K.: Minute Endoscopic Findings of Duodenal Mucosa Using the Dye Scattering Method. *Endoscopy* 1974; 6 : 1-6.
8. Kosater, E. D., Buset, M., Prez, C. D., Martin, N.: Contrasting Prevalance of Helicobacter Pylori and Intestinal Metaplasia in belgian and Maghreb Dyspeptic Populations. *Gastroenterology* 1993; 104 : 4 (2) : A 67.
9. Roth, S., Agrawal, N., Mahovald, M., Montoya, H., Robbins, D.: Misoprostol Heals Gastroduodenal Injury in Patients With Rheumatoid Arthritis Receiving Aspirin. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149 : 775-779.
10. Sierra, R., Mucnoz, N., Peęna, A. S.: Antibodies to Helicobater Pylori and Pepsinogen Levels in Children from Costa Rica : Comparson of Two Areas With Different Risks for Stomach Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1992; Sep - Oct. 1 (6) : 449-54.
11. Silva, S., Filipe, M. I., Pinho, A.: Variants of Intestinal Metaplasia in the Evolution of Chronic Atrophic Gastritis and Gastric Ulcer. A Follow up Study. *Gut* 1990; 31 : 1097-1104.
12. Sipponen, P.: Intestinal Metaplasia and Gastric Carcinoma. *Ann. Clin. Res.* 1987; 13 : 139.
13. Sleisenger, M. H., Fordran, J. S.: Gastrointestinal Disease. Chapter 44, Davis, G. R.: Neoplasms of The Stomach. Fourth Edition, Volume 1, W. B. Saunders Company 1989; pp 745-772.
14. Sousha, S., El-Sherif, A. M., El-Guneid, A., Arnaut A. H.: Helicobacter Pylori and Intestinal Metaplasia. Comparison Between British and Yemeni Patients. *The American Journal of Gastroenterology* 1993; 88 (6) : 1373-76.
15. Sprio, H. M.: Clinical Gastroenterology, Section 13 Tumors, Fourth Edition, Copyright 1993; PP 219-48.
16. Suzuki, S., Goroitl, H., Suzuki, H., Endo, M.: Differential Diagnosis of the Endoscopically Dyed Lesions by Gastroscopic Close-Up Appearances. *Endoscopy* 1974; 6 (2) : 100-104.
17. Telatar, H., Şimşek, H.: Gastroenteroloji. Bölüm 35. Duodenal Ülser Medikomat Yenişehir - Ankara, Cilt 1, 1993, P 305-318.
18. Tsai, B. S., Kessler, L. K., Sehoenhard, G.: Demonstration of Specific E. Type Prostaglan Receptors Using Enriched Preparations of Canine Parietal Cells and Misoprostol Free Acid. *Am. J. Med.* 1987; 83 Suppl 1 A) : 9-14.
19. Yamada, T., Alpers, D. H., Owyane, C., Powell, D. W., Silverstein, F. E.: Textbook of Gastroenterology. Chapter 61, Isenberg, J. I., McQuaid, K. R., Lanie, L.: Acid Peptic Disorders. Volume Qne, J. B. Lippincott Company, New York 1991; PP 1306.