

مقایسه موسین موجود در سلولهای مخاط معده بیماران مبتلا به گاستریت هلیکوباکترپیلوری با افراد طبیعی

چکیده

سرطان معده یکی از شایعترین سرطانها در جهان است که علی‌رغم پیشرفت‌های صورت گرفته در زمینه درمان، میزان بقای ۵ ساله آن پایین است. به همین علت و جهت جلوگیری از بروز سرطان شناسایی دقیقتر علل آن مورد نیاز است. متاپلازی روده‌ای نقش مهمی را در توالی تغییرات از گاستریت سطحی تا دیسپلازی و سرطان ایفا می‌کند و اغلب محققان بر این عقیده‌اند که خطر سرطان معده متناسب با میزان گسترش متاپلازی روده‌ای (بعنوان ضایعه پیش سرطان) است. براساس محتوی موسین، دو نوع متاپلازی روده‌ای شناخته شده است. در نوع II (incomplete) که موسین خنثی به اسیدی تبدیل می‌شود خطر زیادتری برای سرطان وجود دارد. همچنین براساس مطالعات اپیدمیولوژیک، میزان عفونت H.pylori در کانسر معده بالاتر است که البته مکانیسم آن کاملاً شناخته نشده است. هدف از این مطالعه بررسی اثرات H.pylori روی سرطان معده و یافتن ضایعه پیش سرطانی قبل از تغییرات مورفولوژیک بود. جهت تمایز دو نوع موسین خنثی و اسیدی از رنگ آمیزی PAS/Alcian blue (PH:2.5) استفاده شده است. به منظور بررسی این موضوع ۱۰۰ مورد بیوپسی معده که دارای گاستریت مزمن به همراه H.pylori ولی فاقد متاپلازی بودند انتخاب شدند. در این نمونه‌ها موسین خنثی از اسیدی توسط رنگ آمیزی PAS/Alcian blue متمایز گردید. همچنین بعنوان کنترل مثبت تعداد ۱۰ مورد گاستریت به همراه متاپلازی روده‌ای و ۱۰ مورد کنترل منفی از گاستریت فاقد H.pylori و یا متاپلازی روده‌ای در نظر گرفته شد. بررسی یافته‌ها نشان داد که نوع موسین در این نوع از گاستریت خنثی بوده و عفونت H.pylori بدون ایجاد تغییرات مورفولوژیک متاپلازی، تغییری در موسین مخاط طبیعی معده ایجاد نمی‌نماید. در این مطالعه تغییری در موسین (نوع خنثی) مبتلایان به گاستریت H.pylori فاقد متاپلازی روده‌ای مشاهده نشد، لیکن جهت تفسیر بهتر و نتیجه‌گیری دقیقتر مطالعات تکمیلی روی تعداد بیشتری از بیماران پیشنهاد می‌گردد.

دکتر مسعود ستوده I

دکتر میرمنصور میرصمدی II

*دکتر ماندانا صدقی III

کلیدواژه‌ها: ۱- سرطان روده ۲- متاپلازی روده‌ای ۳- هلیکوباکترپیلوری
۴- موسین

مقدمه

سرطان معده یکی از شایعترین بدخیمیها در سراسر جهان است (۱). علی‌رغم پیشرفت‌های حاصل شده در درمان،

این مقاله خلاصه ایست از پایان نامه دکتر ماندانا صدقی جهت دریافت درجه تخصصی در رشته آسیب‌شناسی، به راهنمایی دکتر مسعود ستوده و تحت مشاوره دکتر میرمنصور میرصمدی، ۱۳۷۸. همچنین این پژوهش تحت حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران انجام شده است.

(I) دانشیار آسیب‌شناسی، بیمارستان دکتر شریعتی، خیابان امیرآباد شمالی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران
(II) دانشیار و فوق تخصص جراحی قرنیه، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران

(III) متخصص آسیب‌شناسی، بیمارستان دکترمعیری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی سمنان، سمنان (* مؤلف مسؤول).

هدف از مطالعه حاضر این بود که تأثیر هلیکوباکترپیلوری در تغییر نوع موسین طبیعی مخاط معده از نوع خنثی به نوع اسیدی (خصوصاً سولفوموسین) بدون ایجاد متاپلازی روده‌ای (بعنوان عامل مستعدکننده سرطان) را بررسی نماید و این که آیا می‌توان این تغییرات را با استفاده از رنگ‌آمیزی اختصاصی قبل از تغییرات مورفولوژیک متاپلازی مشخص نمود.

روش بررسی

طی فاصله سالهای ۱۳۷۶-۱۳۷۸ در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) از بین موارد گاستریت مزمن همراه هلیکوباکترپیلوری، ۱۲۰ نمونه بروش تصادفی ساده انتخاب شدند که از این تعداد ۲۰ مورد واجد متاپلازی روده‌ای (کنترل مثبت) بودند.

تشخیص اولیه با استفاده از لامهای رنگ شده با همتوکسیلین وائوزین تایید شد. سپس از بلوکهای پارافینی مناسب جهت رنگ‌آمیزی اختصاصی Combined Alcian blue/PAS (PH = 2/5) استفاده شد.

همچنین ۱۰ مورد گاستریت مزمن فاقد هلیکوباکترپیلوری و یا متاپلازی روده‌ای در نظر گرفته شدند و بهمان روش رنگ‌آمیزی و تفسیر شدند. رنگ‌آمیزی طبق روش زیر انجام گرفت:

- ۱- پارافین‌گیری، آب‌دهی و مرحله آب مقطر
- ۲- محلول Alcian blue (۱٪ AL.B و اسید استیک ۳٪) بمدت ۳۰ دقیقه
- ۳- شستشو با آب جاری بمدت ۱۰ دقیقه
- ۴- اسید پریودیک ۱٪ بمدت ۵ دقیقه و سپس شستشو با آب مقطر
- ۵- معرف شیف ۱۵ دقیقه و سپس ۱۰ دقیقه شستشو
- ۶- رنگ‌آمیزی هسته‌ها با همتوکسیلین و شستشو در الكل مطلق

میزان بقای ۵ ساله این سرطان همچنان پایین است و یکی از دلایل اصلی آن تأخیر در تشخیص سرطان تا بروز مراحل پیشرفته است که در حقیقت اقدامات درمانی را بی‌تأثیر و یا کم‌تأثیر می‌سازد (۳و۲).

شاید مهمترین اقدام لازم بمنظور افزایش موفقیت درمان این نوع سرطان تشخیص زودرس آن باشد.

در بین توالی تغییرات از گاستریت مزمن سطحی تا سرطان، متاپلازی روده‌ای نقش مهمی را ایفا می‌کند بطوری که برخی اعتقاد دارند خطر بروز سرطان معده متناسب با گسترش متاپلازی روده‌ای است و آن را بعنوان ضایعه پیش سرطانی (pre-malignant) شناخته‌اند (۶-۴).

متاپلازی روده‌ای بعنوان نشانه بسیار اختصاصی احتمال وجود سرطان معده (نوع روده‌ای) باید مورد توجه بیشتری قرار گیرد.

نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک طی سالهای اخیر بیانگر نقش مهم عفونت هلیکوباکترپیلوری بعنوان عامل مهم در سرطانی‌بودن روده است ولی مکانیسم آن بطور کامل شناخته نشده است (۴).

از جمله مکانیسمهای مطرح توانایی هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد متاپلازی روده‌ای است که نشانه آن تغییر موسین معده از نوع خنثی به اسیدی می‌باشد.

بدون شک شناخت متاپلازی در مراحل اولیه آن جهت پیشگیری از سرطان بسیار مهم است (۷و ۸).

بررسی مقالات ۱۰ سال گذشته نشان داد که تنها یک مطالعه در آرژانتین بر روی ۹ کودک مبتلا به گاستریت هلیکوباکترپیلوری (فاقد تغییرات مورفولوژیک متاپلازی) انجام گرفته است که در آن سولفوموسین (موسین اسیدی) را در تکتک سلولها و با استفاده از رنگ‌آمیزی اختصاصی مشاهده کرده‌اند و این تغییرات نیز پس از درمان هلیکوباکترپیلوری از بین رفته است (۹).

شد (۱۰-۱۲). اما در این بین یافتن ضایعه پیش‌سرطانی (pre-malignant) در مراحل اولیه و متعاقب آن درمان و پیشگیری از پیشرفت ضایعه به سمت ضایعه غیرقابل درمان و سرطانی اهمیت ویژه‌ای می‌یابد که البته اطلاعات بسیار اندکی در زمینه روشهای بررسی مراحل اولیه متاپلازی و گاستریت مزمن در دست است (۱۳).

در بررسی مقالات ده سال گذشته تنها یک مطالعه در آرژانتین بر روی ۹ کودک (۱۶-۳ ساله) دچار عفونت هلیکوباکترپیلوری انجام شده بود و هدف مطالعه یافتن مراحل اولیه متاپلازی روده‌ای با استفاده از رنگ آمیزی (PH:۱) PAS/Alcian blue (که موسین اسیدی "سولفوموسین" را قبل از ایجاد تغییرات مورفولوژیک متاپلازی مشخص می‌کند) بود. در این مطالعه سولفوموسین بصورت منفرد (isolated) در سلولهای غدد معدی مثبت شد که این تغییر پس از درمان هلیکوباکترپیلوری ناپدید شد (۹).

در مطالعه‌ای که بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به گاستریت همراه با هلیکوباکترپیلوری ولی فاقد تغییرات مورفولوژیک متاپلازی صورت پذیرفت، با استفاده از رنگ آمیزی PAS/Alcian blue (PH:۲/۵) تنها موسین خنثی برنگ صورتی نشان داده شد که با توجه به حساسیت نسبتاً بالای این روش رنگ آمیزی در تمایز موسین خنثی از موسین اسیدی می‌توان استنباط نمود که نوع موسین در این نوع گاستریت خنثی می‌باشد و عفونت هلیکوباکترپیلوری بدون ایجاد تغییرات مورفولوژیک

تغییر نتایج براساس معیارهای ذیل استوار بود: تغییر رنگ موسین اسیدی به رنگ آبی، موسین خنثی به رنگ قرمز، موسین مخلوط به رنگ آبی - ارغوانی و هسته به رنگ آبی کم رنگ (طی رنگ آمیزی هر ۱۰ لام با یک کنترل مثبت "کولون" مقایسه شد). جمع‌آوری اطلاعات به روش examination and testing صورت گرفت.

نتایج

جدول شماره ۱ نتایج این بررسی را نشان می‌دهد. همانگونه که مشاهده می‌شود در این بررسی مقایسه‌ای مواردی از گاستریت مزمن که با متاپلازی روده‌ای همراه بود، دو نوع موسین (خنثی و اسیدی) را نشان دادند و در ۱۰ موردی که دچار گاستریت مزمن هلیکوباکترپیلوری (فاقد متاپلازی) بودند تنها موسین خنثی با PAS قرمز دیده شد.

بحث

طی سالهای اخیر، مطالعات بسیاری در زمینه رابطه عفونت هلیکوباکتر پیلوری با گاستریت مزمن، آتروفی، متاپلازی روده‌ای، دیسپلازی، کانسر معده، درمان هلیکوباکترپیلوری و بدنبال آن از بین رفتن ضایعات precancerous صورت پذیرفته است (۴ و ۵).

در مطالعه‌ای که روی ۱۳۵ بیمار انجام پذیرفت رابطه بسیار قوی و نزدیکی بین متاپلازی نوع II (incomplete) با ایجاد موسین اسیدی و سرطان معده پیدا

جدول شماره ۱- نتایج حاصل از رنگ آمیزی اختصاصی Alcian blue/PAS (PH=۲/۵) در ۱۳۰ نمونه مورد بررسی

PAS	Alcian Blue PH=2.5	تعداد	نوع نمونه
+	-	۱۰۰	گاستریت مزمن با H.pylori و بدون متاپلازی
+	+	۲۰	گاستریت مزمن با H.pylori و متاپلازی
+	-	۱۰	گاستریت مزمن بدون H.pylori و فاقد متاپلازی

10- Parkin DM., Pisani P and Fearly Y., estimates 45 worldwide incidence of eighteen major cancer in 1985, *Int J cancer* 54: 1993, 594-606.

11- Comarson. systemic pathology Alimentary tract, 1 st ed., New York, Churchill Livingstone, 1987, 243-250.

12- Stephen S., Sternerg, Donald A., Antonioli, Darryl carter et al., *Diagnostic surgical pathology*, 3rd ed., New York, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 537-540.

13- Silverberg, Stevean - *Surgical pathology*, 3rd ed., New York, W.B. Saunders 1997, 617-623.

متاپلازی در موسین مخاط طبیعی معده ایجاد تغییر نمی‌نماید. با توجه به اهمیت بالینی مراحل اولیه متاپلازی قبل از ایجاد تغییرات واضح مورفولوژیک (تغییرات پیش سرطانی و سرطانی) پیشنهاد می‌گردد که مطالعه بر روی تعداد بیشتری نمونه صورت پذیرد و همچنین عوامل ارثی، محیطی و سنی که ممکن است در نتایج حاصله تاثیرگذار باشند نیز مدنظر قرار گیرد تا این روش بعنوان روشی ساده جهت غربالگری ضایعات پیش سرطانی در بیوپسی معده مورد استفاده قرار گیرد.

منابع

1- Ackermans, Juan Rosai, James Ewing. *Surgical pathology*, 8th edition New York, Mosby 1996, 727-735.

2- Banatvala N., Mayo K. Megaroud F., et al., The cohort and H.pylori. *J. Infect Dis* 168, 219-221.

3- Harrison, Fauci, Braunwald., et al., *principle of internal medicine*, 14 th ed. New York, McGraw Hill, 1998, 1610-1612.

4- Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., et al., *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer, *N Eng J Med*, 2001, 345(11): 829-32.

5- Saton K., Dose eradication of *Helicobacter pylori* reverse atrophic gastritis or intestinal metaplasia? *Gastroenterol clin North Am.* 2000, 29(4): 829-35.

6- X-Y chen, RW M vander Hulst-Yshi, et al., Comparison of precancerous conditions: Atrophy and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis among Chinese and Dutch patients. *J Clin Pathol.* 2001, 54(5): 367-70.

7- Fuchs CS., Mayer RJ., Gastric carcinoma *N Engl J med*, 1995, 333-32-41.

8- W. Clee., CT shun H-P orang: gastric cancer risk in relation to H.pylori Infection and subtypes of intestinal metaplasia, "British cances, 1998, 78(1): 125-128.

9- Cohen MC., Rua EC., Balcarce N., et al., Sulfomucins in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis in children: in this incipient intestinal metaplasia *J ped. Gastroentrol* 2000, 31(1): 63-7.

COMPARISON OF THE TYPE OF INTRACELLULAR MUCIN IN PATIENTS WITH H.PYLORI GASTRITIS AND NORMAL POPULATION

^I *M. Sotoudeh, MD* ^{II} *M.M. Mirsamadi, MD* ^{III} **M. Sedghi, MD*

ABSTRACT

Gastric cancer (GC) is one of the most common cancers in the world. Despite some improvement in the treatment of this type of cancer, the 5-year survival rate has been already remained low. Therefore further exploration of biological features and causes of gastric cancer is needed to reduce its occurrence. In sequential changes from superficial gastritis to dysplasia and cancer, intestinal metaplasia (IM) plays a pivotal role. Most investigators agree that the risk of GC is proportional to the extent IM and as a possible premalignant lesion. According to the differences in enzyme production and mucus content two types of IM have been identified. The different variants of (IM) may exhibit different risks of GC development, thus incomplete type that changes neutral mucin to acidic mucin shows stranger risk. In this study the influences of H.pylori on gastric cancer has been evaluated and also to detect premalignant lesion before morphological changes, combined PAS/Alcian blue (PH=2.5) stain is performed for distinction of two types of mucin. This study was performed in a series of 100 cases of chronic gastritis with H.pylori, 20 cases of gastritis and IM and 10 cases of chronic gastritis without H.pylori (negative control). Combined PAS/Alcian blue (PH=2.5) stain performed for distinction between neutral and acidic mucin. According to this staining, no changes in mucin (neutral mucin) is observed in H.pylori gastritis without intestinal metaplasia. In this study we found that neutral mucin is not changed in H.pylori gastritis without IM, however for better interpretation study in a large number and cases is recommended.

Key Words: 1) Gastric carcinoma 2) Intestinal metaplasia 3) H.pylori 4) Mucin

This article is a summary of the thesis of the degree of speciality in pathology of M.Sedghi MD. under supervision of M.Sotoudeh MD. and consultation with M.M.Mirsamadi MD. 1999. Also this research has been conducted under financial support of Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehra, Iran.

I) Associate professor of pathology. Shariati hospital, North Karegar Ave, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehra, Iran.

II) Associate professor of ophthalmology, Hazrat Rasule Akram Hospital, Niayesh st, Sattar Khan Ave, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehra, Iran.

III) Pathologist, Dr.Moayyeri hospital, Semnan University of Medical Sciences and Health Services, Semnan, Iran. (*Corresponding author)