

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

ÖZOFAGUS VE
GASTROÖZOFAGEAL BİLEŞKEDE
İNTESTİNAL METAPLAZİ:
SIKLIĞI, TİPLERİ VE NEDENLERİ

118297

GASTROENTEROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Müjde SOYTÜRK

118297

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Hale AKPINAR

ULUSLARARASI GASTROENTEROLOJİ ENSTİTÜSÜ
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İZMİR-2002

ÖNSÖZ

Gastroenteroloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, ayrıca saygı ve sevgiye dayalı bir çalışma ortamı sağlayan sayın Prof. Dr. Ömür Gönen, Prof. Dr. İlkey Şimşek, Prof. Dr. Ethem Tankurt, Prof. Dr. Hale Akpınar ve Yrd. Doç. Dr. Ömer Topalak'a çok teşekkür ederim.

Bu tezin oluşma aşamalarının tümünde gerçekten büyük emeği ve desteği olan, karşılaşılan her zorlukta yanımda bulduğum tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hale Akpınar'a ayrıca teşekkür ederim.

Bu tezin gerçekleşmesinde patolojik değerlendirmelerin payı çok büyüktür. Bu konuda oldukça yüklü bir iş üstlenen, ayrıca bunu gönülden ve kişisel fedakarlıklarla gerçekleştiren Patoloji ABD'nden sayın Prof. Dr. Ali Küpeliöğlü, Doç. Dr. Özgül Sağol, Uzm. Dr. Esra Özkara, teknisyenler Kubilay Yavuz, Oğuz Tektuncer ve Gül Bengü'ye sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin veri toplama aşamasında tüm içtenlikleri ile yardımcı olan, ayrıca kendileriyle birlikte çalışıyor olmaktan büyük gurur ve mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Bülent Şengül ve Uzm. Dr. Mesut Akarsu ile hemşire arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunuyorum.

Her gereksindiğimde yanımda bulduğum, yaşamımı güzelleştiren ve zenginleştiren tüm dostlarıma teşekkür ederim.

Saygılarımla,
Müjde Soytürk

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve amaç

2. Genel Bilgiler

2.1. Tanımlamalar

2.1.1. Gastroözofageal bileşke (GÖB)

2.1.2. Skuamokolumnar bileşke (Z çizgisi)

2.1.3. Alt özofagus sfinkteri (AÖS)

2.1.4. Kardiya

2.2. Helicobacter pylori

2.2.1. Helicobacter pylori enfeksiyonu patogenezi

2.2.2. Gastrit, ülser ve Hp

2.2.3. Hp tanı yöntemleri

2.2.3.1. İnvaziv yöntemler

2.2.3.2. Noninvaziv yöntemler

2.2.4. Hp eradikasyonu

2.2.5. Mide kanseri ve Hp

2.3. Gastroözofageal reflü hastalığı

2.3.1. AÖS disfonksiyonu

2.3.2. Hiatus hernisi

2.3.3. Reflü içeriğinin etkileri

2.3.4. Mide boşalması

2.3.5. Özofagusun defans mekanizmaları

2.4. İntestinal metaplazi

2.4.1. Özofagus ve distal midedeki intestinal metaplazi

2.4.2. Kardiya intestinal metaplazi ve enflamasyon

2.4.3. Kardiya ve adenokarsinom

2.5. Barrett özofagusu

2.5.1. Barrett özofagus patogenezi

2.5.1.1. Asit ve pepsin

2.5.1.2. Safra reflüsü

2.5.1.3. Köken aldığı hücre

2.5.1.4. Hp enfeksiyonu

2.5.2. Barrett özofagusu ve adenokarsinom

3. Gereç ve yöntem

4. Bulgular

5. Tartışma

6. Özetler

7. Kaynaklar

KISALTMALAR

GÖB	: Gastroözofageal bileşke
İM	: İntestinal metaplazi
Hp	: Helicobacter pylori
BÖ	: Barrett özofagus
GÖRH	: Gastroözofageal reflü hastalığı
AÖS	: Alt özofagus sfinkteri
SKB	: Skuamokolumnar bileşke
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
VacA	: Vakuolize edici sitotoksin A
CagA	: Sitotoksin assosiye gen A
IL-8	: İnterlökin 8
PPI	: Proton pompa inhibitörü
IgG	: İmmunglobulin G
ELISA	: Enzim bağımlı immun assay
HH	: Hiatus hernisi
H₂RB	: H ₂ reseptör blokeri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda, midedeki adenokarsinomların lokalizasyonunda proksimale doğru bir kayma olduğu, antrumdan köken alan adenokarsinom insidansı azalırken gastroözofageal bileşke (GÖB) kökenli adenokarsinom insidansının progressif olarak arttığı ve aynı artışın özofagus kanserlerinde de söz konusu olduğu bilinmektedir (1-5). Burada en önemli konu, GÖB kanserlerinin distal özofagustaki kolumnar epitelden mi yoksa mide proksimalinden mi köken aldığı belirlenmesidir. Bu durumda genelde, çıkarılmış cerrahi materyalde tümör kitlesinin çoğunluğunun bulunduğu yere göre sınıflama yapılmaktadır. Anlaşıldığı üzere bu sınıflama kesinlik taşımamaktadır ve özofagus ya da kardiyadan köken alan kanserlerin epidemiyolojik çalışmalarında da belirsizlik yaratmaktadır (6).

Proksimal mide ve özofagus kanserlerinin arttığına gösterilmesiyle birlikte GÖB'ye olan ilgi artmış ve bu bölgedeki enflamasyon, intestinal metaplazi (İM) gibi kansere gidişte ara basamak olarak rol oynayabilecek patolojilere yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır (7-17).

Midede, *Helicobacter pylori* (Hp) enfeksiyonunun kronik bir enflamasyona neden olduğu ve bu kronik gastritin; İM, displazi ve sonunda kanser gelişimi ile sonlanabileceği görüşü artık kabul görmektedir (18,19). Hp enfeksiyonu, özellikle korpus ve antrumda gelişen mide kanserleri için risk faktörü kabul edilmektedir (20). Bunu destekleyen prospektif bir çalışma, yakın zamanda Uemera ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Hp enfeksiyonu bulunan 1246 hasta ile bulunmayan 280 hasta, ortalama 7.8 yıl izlendiklerinde, Hp bulunan grupta 36 (%2.9) mide kanseri geliştiği gözlenirken kontrol grubundaki 280 hastanın hiç birisinde mide kanseri görülmemiştir. Mide kanseri gelişimi için özellikle İM, korpus gastriti ve atrofi bulunan hastaların yüksek risk taşıdığı saptanmıştır (21).

Mide kanseri yerleşiminin distalden proksimale doğru kaymasındaki en önemli nedenin, son yıllarda yaygın olarak uygulanan Hp eradikasyon tedavileri ile Hp enfeksiyonu prevalansında görülen azalma olduğu düşünülmektedir (22). Hp prevalansının yüksek olduğu ülkemizde ise mide kanseri yerleşiminde değişiklik olup olmadığı konusunda ne yazık ki yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak kliniğimizde yaptığımız bir çalışmada; 1991-1999 yılları arasında saptanan mide kanserlerinin yerleşimleri retrospektif

olarak değerlendirilmiş ve kardiya yerleşimli mide kanserlerinin sıklığının son 4 yılda, önceki yıllara göre değişmediği görülmüştür (23). Ülkemizden Bor ve ark tarafından yapılmış bir çalışmada da benzer sonuç elde edilmiştir (24).

Özofagus adenokanserlerinin gelişiminde ise en önemli risk faktörlerinden birisi Barrett özofagusu (BÖ)'dur (25). BÖ, distal özofagusta bulunan stratifiye skuamöz epitelin yerine, özelleşmiş (goblet hücrelerinin varlığı ile karakterize) İM'nin geçmesi ile ortaya çıkan bir durumdur. Bir metaanalize göre, uzun segment BÖ'lu hastalarda yıllık özofagus kanseri insidansı yaklaşık %1 olarak bildirilmiş, kısa segment BÖ'nda da displazi ve adenokarsinom gelişebildiği gösterilmiştir (26-28). Bu nedenle BÖ'lu hastalarda, displazinin varlığı ya da derecesine göre değişen aralıklarla endoskopik izlem önerilmektedir (29).

BÖ gelişiminde en önemli nedensel etmen gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)'dir. BÖ'lu hastalarda, özofagusun asit ve safraya maruziyetinin arttığı ve yapısal olarak kusurlu alt özofagus sfinkteri (AÖS) bulunma oranının da yüksek olduğu gösterilmiştir. GÖRH, özofagusun skuamöz epitelinde kronik enflamasyona (reflü özofajit) ve bunun sonucunda İM gelişimine neden olabilen bir durumdur (6). GÖRH'na sahip kişilerde BÖ varlığını öngörmeyi sağlayacak kriterler henüz tam olarak tanımlanamamış olmakla birlikte, uzun süreli (5-10 yıl) GÖRH bulunanlara endoskopi yapılması önerilmektedir (29).

Görüldüğü gibi hem mide hem de özofagus kanseri gelişiminde İM önemli bir ara basamak kabul edilmektedir. Midedeki İM oluşumunda Hp, özofagusta ise GÖRH önemli rol oynamaktadır. Bu her iki adenokarsinom tipine İM'nin sıklıkla eşlik ediyor olması, GÖB'deki kanserlerin ya distal özofagus ya da kardiya da gelişen İM'den köken aldığını ve bu İM'nin gelişiminde de Hp enfeksiyonu ya da GÖRH'nın nedensel faktör olabileceğini düşündürmektedir (9,15).

Normal görünümlü skuamokolumnar bileşke (SKB)'de %18 oranında İM bulunabildiği ilk olarak Spechler tarafından 1994 yılında bildirilmiştir (16). Bundan sonra günümüze dek yapılan değişik çalışmalarda, GÖB'de %6-39 oranında İM bulunabildiği gösterilmiştir (7-9). GÖB'deki İM; çalışmaların bir kısmında GÖRH, bazısında ise Hp enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuş ancak nedensel etmen/ler ile klinik önemi tam olarak ortaya konamamıştır.

Çalışmaların sonuçlarının birbiriyle çelişkili olmasında en önemli neden GÖB'nin anatomik, endoskopik ve histolojik tanımlamalarındaki farklılıktır. Mide kardiyasının varlığı bile son yıllarda önemli tartışma konusu olmuştur. Chandrasoma ve ark. GÖB'nin histolojisini araştırdıkları bir otopsi çalışmasında; kardiyanın normalde bulunmadığı, özofagusun skuamöz mukozasının kardiya olmaksızın midenin fundik mukozası ile devam ettiği sonucuna varmışlardır (30). Yine GÖB histolojisini araştıran, birisi çocuk yaş grubunda yapılmış diğer 2 otopsi çalışmasında ise kardiyanın normal bir yapı olarak var olduğu gösterilmiştir (31,32). Distal özofagustaki skuamöz mukozanın yerine (Ör: GÖRH gibi etmenlerle) zaman içinde kardiyak tip mukozanın geçtiğini öne süren araştırmacılar da mevcuttur (15,33).

İM sınıflaması, epitelin normal ince barsak epiteline ne kadar benzediği (çok benziyorsa komplet, benzemiyorsa inkomplet olarak adlandırılır) temel alınarak oluşturulmuştur. Tip 1 İM ağırlıklı olarak midede görülür ve hem benign durumlara hem de mide kanserine eşlik edebilir (34,35). Tip II ve Tip III İM daha çok özofagusta bulunmakla birlikte, Tip III İM mide kanseri ile birlikteliği en fazla olan form olarak bilinmektedir (18,20,36). GÖB'deki İM tiplerini araştıran çalışmalar ise az sayıdadır (8,37).

Yukarıdaki bilgiler ışığında planlanan bu çalışmanın amaçları, Hp prevalansının yüksek olduğu ülkemizde, özofagus ve GÖB'deki İM'nin;

- Sıklığını ve tiplerini belirlemek,
- Midedeki İM ile olan ilişkisini araştırmak,
- GÖRH, Hp, yaş, cins, sigara, alkol ya da ilaç (Ör: nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) kullanımı ile olan ilişkisini araştırarak etyopatogenezde rol oynayan faktörleri belirlemek,
- Özofagusta, kısa ve uzun segment BÖ sıklığını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAMALAR

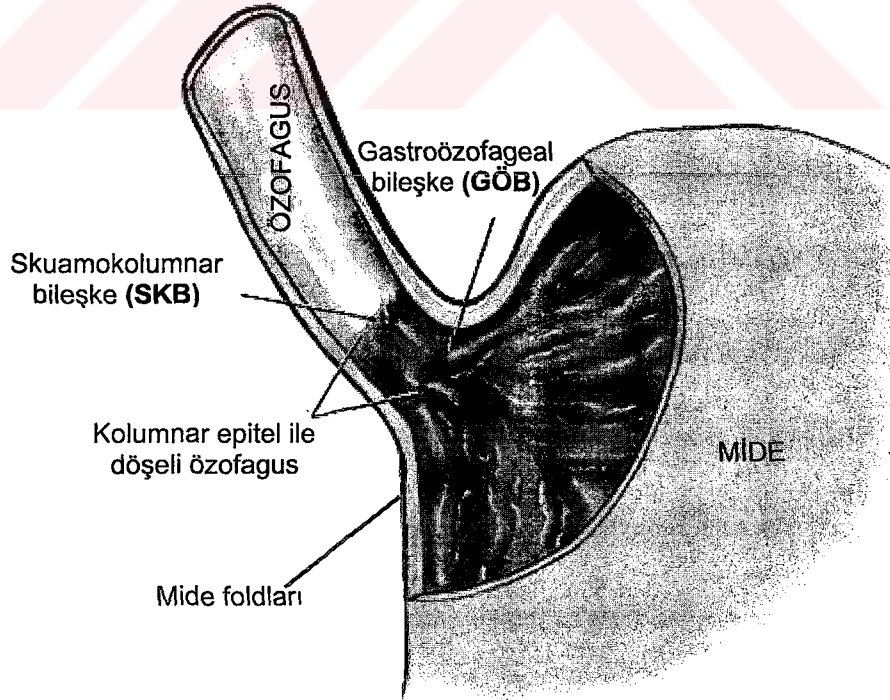
2.1.1. Gastroözofageal Bileşke (GÖB)

GÖB, mide içeriğinin özofagusa reflüsünü önlemede önemli bir bölgedir. Araştırmalarda karışıklığa yol açan başlıca problemlerden bir tanesi, GÖB'nin yaygın olarak kabul edilmiş bir tanımlamasının olmaması ve distal özofagus ile gastrik kardiyanın sınırlarının tam olarak belirlenememiş olmasıdır. GÖB anatomik olarak özofagusun bitip midenin başladığı hayali bir hattır ve endoskopik olarak gastrik foldların proksimal ucu olarak tanımlanır (Şekil 1)(38). GÖB'de 3 tip epitel bulunabilmektedir:

- Stratifiye skuamöz epitel,
- Kardiyak epitel ve
- Gastrik oksintik (fundik) epitel (6).

2.1.2. Skuamokolumnar Bileşke (Z Çizgisi)

Skuamokolumnar bileşke (SKB), soluk ve düz skuamöz epitel ile kadife benzeri, pembe renkli kolumnar mukozanın birleştiği bölgede oluşan çizgiye verilen addır. Eğer skuamokolumnar bileşke GÖB'nin proksimalinde yer alırsa arada kolumnar epitel ile döşenmiş özofagus segmenti vardır. Eğer SKB ile GÖB aynı hizada ise tüm özofagus skuamoz epitel ile döşelidir (6).



Şekil 1. Özofagus-mide bileşkesi.

2.1.3. Alt Özofagus Sfinkteri

GÖB'deki bariyerin devamlılığı alt özofagus sfinkteri (AÖS) tarafından sağlanır. "AÖS" fizyolojik bir tanımlamadır. Manometride GÖB'de intraluminal basıncın arttığı bölge AÖS olarak adlandırılmaktadır. AÖS kabaca GÖB'deki kontrakte kas halkası olarak ve anatomik olarak da GÖB'deki kalınlaşmış kas halkası şeklinde tanımlanmaktadır. Normalde AÖS'nin uzunluğu 4 cm.dir (39).

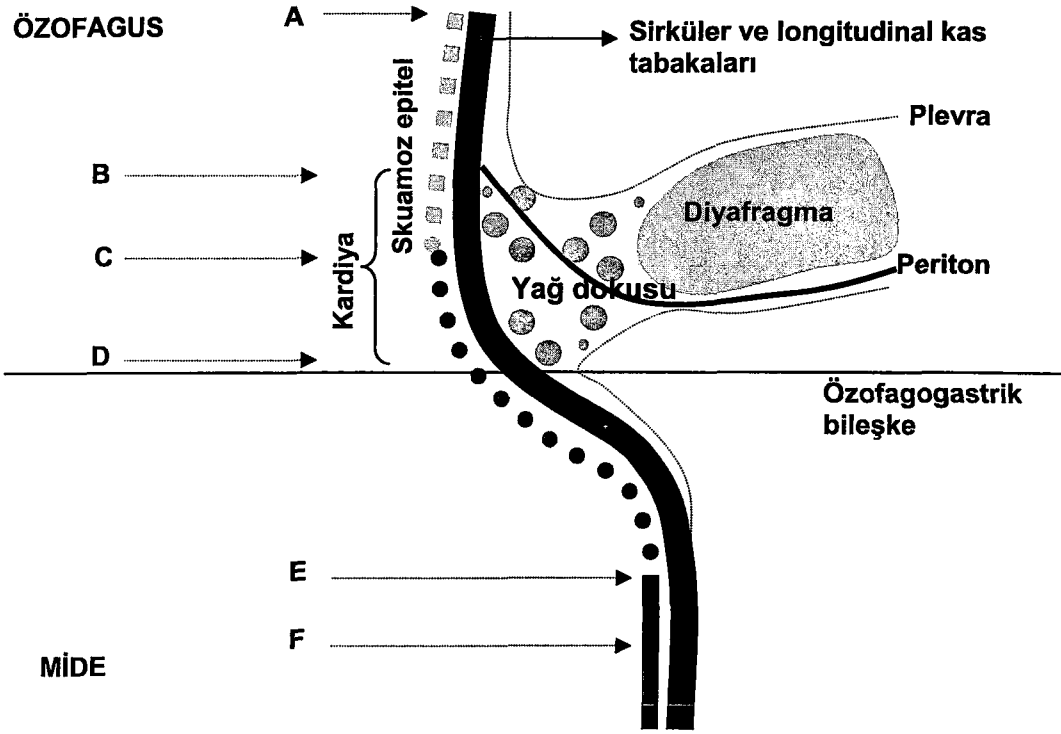
2.1.4. Kardiya

Gastrik kardiyanın teorik olarak midenin özofagusla birleştiği yerde olduğu kabul edilmekle birlikte distaldeki sınırını belirleyen bir anatomik yapı yoktur (6).

1961 yılında Hayward'ın, GÖB ve kardiya bölgesi için yaptığı tanımlama, bu konuda günümüze dek devam eden bir tartışmayı başlatmıştır. Hayward'a göre anatomik olarak kardiya, frenoözofageal ligamanın özofagusa girdiği bölgeden GÖB'ye dek uzanmaktadır (Şekil 2) (40).

Patologlar kardiyayı tanımlarken makroskopik görünümünden ziyade histolojik bulguları kullanırlar. Aslında kardiyanın histolojik tanımlamasında da patologlar arasında görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Bilindiği gibi kardiya kolumnar epitelle döşelidir ve parietal hücreler bulundurmaz. Kardiyak epitelde de nadir parietal hücre görülebileceğini savunan patologlar mevcuttur. Birkaç mm.lik kardiya epiteli korpusun parietal ve chief hücreleri içeren oksintik epiteli ile devam eder (6).

Normal gastrik kardiyanın histolojik bulgularını ortaya çıkarmak amacıyla düzenlenmiş bir çalışmada 223 otopside GÖB incelenmiştir. Vakaların %99'unda kardiyak epitel bulunduğu ve bu epitelin büyüklüğünün yaşla orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (41). Benzer bir çalışma 33 çocuk (ort yaş: 6.3) otopsisinde gerçekleştirilmiş tümünde de kardiya epiteli bulunduğu görülmüştür (42). Bu çalışmaların sonuçlarından anlaşıldığı üzere, kardiya epiteli ortalama 1-4 mm uzunluğundadır ve buradan biyopsi almanın zorluğu ortadadır.



Şekil 2. Hayward'ın GÖB ve kardiya bölgesini gösteren şeması. A-C arasında özofagus, skuamoz epitel ile döşeli, B: frenoözofageal ligamanın bağlandığı bölge, B-D arası özofageal kardiya olarak adlandırılıyor, kısmen skuamoz (B-C), kısmen de kardiyak mukoza ile (C-D) döşeli, E'de kardiyak mukoza midenin fundik mukozası ile devam ediyor, F ise pür fundik mukoza (40).

2.2. HELICOBACTER PYLORİ (Hp)

Hp spiral S şeklinde, gram-negatif, 0.5-5 µm uzunlukta, unipolar 4-8 flajeli olan çubuk şeklinde bir bakteridir. Üreaz, katalaz, oksidaz gibi enzimler salgıladığı bilinmektedir (43,44). Hp, sadece mide epitelinde yerleşebilmektedir (45). Bu nedenle midede ya da metaplastik olarak mide epitelinin bulunduğu özofagus, duodenum ve Meckel divertikülünde mukus tabakası içinde ya da bunun hemen altında epitele tutunmuş halde bulunabilir. Midede özellikle antrum ve korpusta yerleşmektedir (46).

Hp, bilinen en yaygın kronik infeksiyon etkenidir (47). Dünyada Hp ile infekte olma sıklığı yaklaşık %50 olarak tahmin edilmektedir. Ancak Hp ile infekte olan bireylerin sadece %20'sinden azında peptik ülser hastalığı ortaya çıkmaktadır (48,49). Gelişmekte olan ülkelere Hp ile daha erken yaşta infekte olunmakta ve yapılan bazı çalışmalar, 20 yaşın altındaki nüfusun %80'e yakın

kısının Hp ile infekte olduğunu düşündürmektedir. Aynı yaş grubunda gelişmiş ülkelerdeki Hp ile infekte olma oranı %20'nin altındadır. Ancak gelişmiş ülkelerde de Hp ile infekte olma oranı yaşla artmaktadır (46). Kliniğimizde gerçekleştirilen bir çalışmada ilkokul öğrencileri arasında Hp prevalansı %24 bulunmuştur (50).

2.2.1. Hp Enfeksiyonu Patogenezi

Hp mide asidine çok duyarlı olduğu için kendisini düşük mide pH'ından koruyan mekanizmalar geliştirmiştir (46,51). Hücre duvarında bulunan ve bakteri tarafından salgılanan üreaz enzimi ile ürenin hidrolizi katalizlenir ve bunun sonucunda amonyum iyonları ile bikarbonat açığa çıkar (52). Üreaz reaksiyonuyla ortaya çıkan bikarbonat absorbe edilerek kana geçer ve sonunda akciğerlerden karbondioksit olarak atılır (46). Amonyum iyonları ve bikarbonat, Hp'nin mikroçevresindeki mide asitini nötralize ederek bakteriye yaşamını sürdürebileceği bir ortam sağlarlarken, oluşan amonyum hidroksit, sitotoksik etkiyle mukozaya direkt olarak zarar verir (46,51,52). Ayrıca üreaz enzimi antijeniktir ve konağın immun sistemini uyarmak yoluyla indirekt olarak da mukoza hasarına neden olur (51).

Üreaz dışında bakteriden salgılanan fosfolipaz, katalaz ve proteolitik enzimler direkt olarak, bakterinin antijenik komponentlerine karşı oluşan immun yanıt ise indirekt olarak mukoza hasarını oluşturmaktadır (53). Hp böylece hem oluşturduğu sitotoksinler, üreaz aktivitesi ile meydana gelen amonyum iyonları ve bakteriyal enzimlerle, epiteliyal hücre hasarı ve mukusta azalma yaparak direkt etkiyle; hem de lokal ve sistemik immun yanıtı stimüle etme yoluyla mukoza defansını bozarak indirekt etkiyle ülser oluşumuna yol açmaktadır.

Hp suşlarının sitotoksin üretebilme yeteneği olduğu ilk olarak Leunk ve ark tarafından ortaya konmuştur. Hp genetik olarak büyük bir çeşitliliğe sahip olmasına rağmen, vakuolize edici sitotoksin (VacA) üreten ve üretmeyen olmak üzere 2 temel fenotipi tanımlanmıştır. Aslında Hp suşlarının hemen hepsi bu gene sahip olmasına rağmen, sadece %50-60'ı sitotoksini eksprese etmektedir. VacA, kültüre edilmiş hücrelerde vakuol oluşumuna neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, pürifiye sitotoksinin farelere oral yolla verilmesi; vakuolizasyon, inflamasyon ve midede ülserasyonla sonuçlanmıştır. Sitotoksin ekspresyonu, DNA'nın "patojenite adası" olarak adlandırılan 40-kb

segmentinin varlığı ile ilişkilidir. Bu patojenite adasındaki genlerin çoğunluğunun işlevi henüz bilinmemekle birlikte, bunlardan biri olan cytotoxin-associated gen de tanımlanmış ve klonlanmıştır. Bu genin kodladığı, yüksek derecede antijenik bir protein olan cytotoxin-associated gene A protein (CagA), sitotoksin ekspresyonu için iyi bir gösterge kabul edilmektedir (48).

Hp, hem duodenal hem de gastrik ülser için en önemli nedensel etmendirdir. Duodenal ülserli hastaların yaklaşık %90'ında Hp pozitifliğinin bulunması ve Hp eradikasyonundan sonra duodenal ülser rekürrensının azalması, Hp'nin duodenal ülserdeki nedensel rolünü destekleyen bulgular olmuştur (54).

2.2.2. Gastrit, Ülser ve Hp

Hp enfeksiyonu hemen her zaman gastrik enflamasyonla birlikte dir. Bu nedenle neredeyse tüm duodenal ülserli hastalarda, başlıca antrumu tutan, polimorfonükleer infiltrasyonla giden, hafif ya da orta şiddette bir gastrit bulunur (55). Submukozanın polimorfonükleer ve mononükleer hücreler ile infiltre olması Hp enfeksiyonu için karakteristiktir ve bu durum Hp-assosiyel kronik gastrit olarak adlandırılmaktadır. Hastaların çoğunluğunda lenfoid folliküller (mukoza-assosiyel lenfoid doku) gelişmektedir. Enflamasyon Hp'nin yüzey proteinleri tarafından enflamatuar sitotoksinlerin indüklenmesi yolu ile oluşmaktadır. Enflamasyonda özellikle IL-8 artışı olduğu gösterilmiştir. Solubl yüzey proteinleri de monosit ve polimorfonükleer kemotaksis aktivasyonuna neden olabilmektedir (56).

Gastrit oluşumu mide mukozasını değiştirerek asit/pepsin hasarına karşı mukozal savunma mekanizmasını azaltır ve böylece ülser oluşumu için de zemin hazırlamış olur. Hp eradikasyonu ile gastrit iyileşmekte ve antral mukozanın histopatolojik görünümü normale dönmektedir (57).

Hp'nin midede yerleştiği bölge, gastritin patolojik sonucunu belirleyebileceğinden önemli olabilir. Antral gastriti olan olgular normal veya artmış gastrik asit sekresyonuna sahiptir ve duodenal ülser gelişimine daha yatkındırlar. Korpusta belirgin gastriti ya da pangastriti olan olgularda ise atrofik gastrite gidiş olabilir ve belki de gastrik ülser ya da kanser geliştirebilirler (56).

2.2.3. Hp Tanı Yöntemleri

2.2.3.1. İnvaziv Yöntemler

Gastroskopi sırasında alınan mide biyopsi materyalleri kullanılarak uygulanabilen testlerdir. Mutlaka endoskopi gerektirdikleri için invaziv yöntemler olarak bilinmektedirler.

- **Hızlı Üreaz Testi**

Bu test, Hp tarafından salgılanan üreaz enziminin üreyi, amonyum ve bikarbonata hidrolize etmesi esasına dayanır. 24 saat bekleme sonunda seçicilik ve duyarlılığı %90-95'e ulaşmaktadır. Ortamda üreaz üreten diğer mikroorganizmaların varlığında (streptokok veya stafilokoklar gibi) yanlış pozitiflik söz konusu olabilmektedir. Hp antrumda yama tarzında dağılım gösterebildiği için Hp'nin bulunmadığı bölgeden biyopsi yapılmasıyla yanlış negatiflik (%10 oranında) de söz konusu olabilmektedir. Bu nedenle üreaz testi için de biri korpus diğeri antrumdan olmak üzere 2 ayrı biyopsi alınması önerilmektedir (56,58).

- **Bakteriyal Kültür**

Kültür, çoğu bakteriyal infeksiyon için standart bir tanı aracıdır. Endoskopik biyopsi materyali de mikrobiyolojik kültürlerle ekilebilmektedir. Hp tanısında zahmetli oluşu, duyarlılığının az olması, pahalı olması ve rutin uygulanan bir yöntem olmamasına rağmen, antibiyotiklere direnç paterninin saptanmasına olanak sağlayabilmektedir. Ayrıca tedavinin başarısızlığının kanıtlanmasında da yardımcıdır (44,56).

- **Histoloji**

Gastroskopi sırasında mide antrum ve/veya korpusundan alınmış biyopsi materyalinin rutinde haematoxylin eosin ya da spesifik olarak Giemsa, Warthin-Starry ya da Steiner gibi boyalarla boyanarak histolojik olarak Hp araştırılmasına dayanan bir yöntemdir. Önceki çalışmalar, Hp'nin antrumda yama tarzında dağınık bulunabildiğini göstermiştir. Bu nedenle Hp tanısı için değişik lokalizasyonlardan en az 2 biyopsi alınmasıyla duyarlılık %100'e yaklaşmaktadır. Ancak tek biyopsi alındığında duyarlılık düşmektedir. Histolojik inceleme Hp'nin varlığının ortaya konmasının yanı sıra, gastritin şiddeti ve displazi ya da İM gibi premalign lezyonların saptanmasına da olanak tanıma

gibi bir avantaja sahiptir. Tedavi öncesi Hp tanısında altın standart kabul edilmektedir.

Tüm biyopsiye dayalı tanı yöntemlerinde eğer yalnızca antrumdan biyopsi alınmışsa, son bir hafta içinde antibiyotik, PPI ya da bizmutlu preparatlar kullanılmışsa yanlış negatiflik olasılığı vardır (58).

2.2.3.2. Noninvaziv Yöntemler

Endoskopinin gerekli olmadığı durumlarda kullanılabilecek noninvaziv testler; üre nefes testi, seroloji ve gayta antijen testi'dir. Bu testlerin avantajlı yönleri; kolay sağlanabilmeleri, uygulamalarının kolay olması ve aktif enfeksiyon varlığında duyarlılık ve seçiciliklerinin %90-95'e ulaşmasıdır (56,59).

• Üre Nefes Testi

Yüksek seçicilik ve duyarlılığa sahip, endoskopi zeminli tanı testlerinden daha düşük maliyetli ve uygulaması kolay bir testtir. Hp'nin hem ilk tanısında hem de eradikasyon kontrolünde mükemmel sonuçlar verir (56).

Üre nefes testinin yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçları nadirdir. Geçirilmiş mide ameliyatı ya da son bir hafta içinde antibiyotik, PPI, bizmut kullanımı varsa üre nefes testinde yanlış negatiflik söz konusu olabilir. Nadiren de ürenin ağız içindeki bakterilerle hidrolizi sonucunda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir. Yine eğer test yiyeceği olarak karbonhidratlı maddeler seçilirse CO₂ oranı yükseleceğinden yanlış pozitiflikle karşılaşılabilir. Ayrıca yanlış pozitifliği önlemek için testin, tedavinin bitiminden en az 1 ay sonra uygulanması önerilmektedir. Hp tanısında kullanılan diğer yöntemlere göre en önemli üstünlüklerinden birisi tüm mide mukozasındaki Hp üreaz aktivitesini yansıtmaması, yama tarzında yerleşimden etkilenmemesidir.

Sonuç olarak üre nefes testi; kolay uygulanabilir oluşu, invaziv testlere göre daha ucuz oluşu, yüksek duyarlılık ve seçiciliği ile eradikasyon kontrolünde ilk sırada kuvvetle önerilen testlerdendir (56,59).

• Seroloji

Bu test, Hp'ye karşı oluşmuş spesifik IgG antikorlarının serumda, bir kaç dakika içinde özel kitler kullanılarak gösterilmesine dayanır. Bu kitlerin güvenilirlikleri tiplerine göre değişmekle birlikte ortak özellikleri pahalı olmalarıdır. Enzim bağlı immunosorbent assay kullanılarak serumda Hp'ye

karşı bulunan IgG tipi antikorlar saptanabilir. Bu yöntemin duyarlılık ve seçiciliği %90-95'e ulaşmaktadır. Ancak 65 yaşın üzerinde bu oranlar düşmektedir (56). Tedavi edilmemiş Hp infeksiyonuna sahip olgularda Hp'ye karşı oluşmuş IgG antikorları yıllarca değişmeden kalabilir. Başarılı bir tedaviden 6 ay sonra antikor titreleri baştaki değerlerin yaklaşık %50'sine düşer. Bu nedenle eradikasyon kontrolünde kullanılabilen de savunulmaktadır (60).

- **Gayta Antijen Testi**

Gayta antijen testi, Hp antijenlerinin varlığını gaytada araştırmaya dayalı bir çeşit ELISA testidir. Yapılan çalışmalarda, duyarlılık ve özgüllüğünün üre nefes testine benzer olduğu (>%90) bildirilmektedir (61).

2.2.4. Hp Eradikasyonu

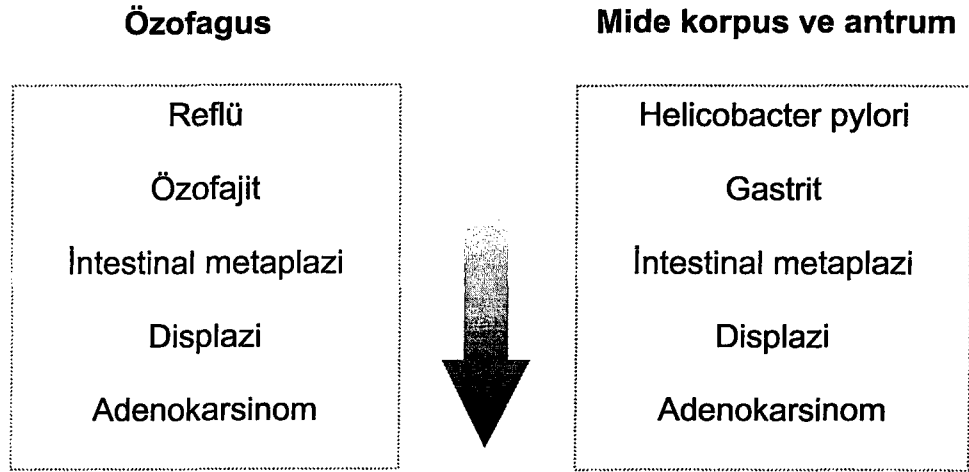
Çok iyi bilindiği gibi peptik ülser tedavisinin amacı sadece ülserin iyileştirilmesi değil, esasen Hp'nin eradikasyonudur. Eradikasyon, tedavinin bitiminden en az 4 hafta sonra yapılan testlerle Hp'nin negatif olduğunun gösterilmesidir. İdeal eradikasyon tedavisi; basit, güvenilir, az yan etkili, düşük maliyetli olmalı ve %80'nin üzerinde Hp eradikasyonu sağlayabilmelidir (62). Birinci basamak Hp eradikasyon tedavisi olarak, 2 farklı antibiyotiğe (klaritromisin ile amoksisilin ya da metranidazol) bir PPI eklenmesi ile oluşturulan tedavi kombinasyonları başarıyla uygulanmaktadır. Kliniğimizde gerçekleştirdiğimiz bir çalışmada; lansoprazol, amoksisilin klaritromisin 3'lü kombinasyon tedavisi ile %80 oranında Hp eradikasyonu sağlandığı, bu tedavinin 1 ve 2 hafta süre ile kullanılması arasında eradikasyon oranları açısından fark bulunmadığı görülmüştür. Başarılı eradikasyon tedavisi sonrası ortalama 17 aylık izlem süresinde sadece 1 hastada (%3.2) reinfeksiyon geliştiği ve yine 1 ve 2 haftalık 3'lü eradikasyon tedavileri arasında, reinfeksiyon oranları açısından da fark olmadığı saptanmıştır (63).

2.2.5. Mide Kanseri ve Hp

Günümüzde, hem intestinal hem de diffüz tip mide kanseri ile Hp enfeksiyonu arasında ilişki olduğu artık yaygın olarak kabul görmektedir. Artmış mide karsinomu riskine sahip toplumlarda Hp prevalansının yüksek olması, mide kanseri gelişiminde rol oynayan öncül histolojik lezyonların Hp enfeksiyonu ile birlikte bulunması ve mide karsinomuna ait çok sayıda epidemiyolojik çalışmanın sonuçları bu düşüncüyü desteklemektedir. Özellikle

antrum ve korpusta yerleşen tümörler Hp enfeksiyonu ile ilişkilidirler. Mide kanseri oluşumunda Hp ile ilgili olası yollar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Özofagus ve mide kanseri oluşumunda olası yollar.



Hp enfeksiyonu çok yaygın olmasına karşın mide kanseri oldukça nadirdir. Hp ile enfekte bireylerin %1'inden azında mide kanseri gelişmektedir. Bunun nedenlerinden birisi Hp'nin yerleşim bölgesidir. Hp enfeksiyonu mide korpusunda belirgin olanlar, atrofik gastrit ve mide kanseri geliştirmeye antrumda olanlardan daha yatkındırlar. Ayrıca sitotoksin ekspresse eden (Cag A +) Hp suşları, mide karsinomu gelişme riskini arttırlar.

1994 yılında Dünya Sağlık Teşkilatı da Hp enfeksiyonunu Tip I karsinojen olarak belirlemiştir (46, 56).

2.3. GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI

GÖRH, mide ve özofagus arasında bulunan normal antireflü bariyerdeki geçici ya da kalıcı yetersizlik sonucunda oluşur. Geçici alt özofagus sfinkter relaksasyonu, antireflü bariyerin yetersizliğine yol açan ve en sık rastlanan fonksiyonel bozukluktur (39).

2.3.1. AÖS Disfonksiyonu

Önceleri GÖR'nün, sadece bazal AÖS tonusundaki azalmaya bağlı olduğu sanılıyordu. Ancak GÖRH'nda AÖS disfonksiyonuna bağlı reflü aşağıdaki 3 mekanizmadan biri yoluyla oluşabilmektedir; AÖS'nin geçici relaksasyonu, AÖS basıncını aşan geçici intraabdominal basınç artışı veya belirgin olarak düşük basınçlı AÖS bölgesinden spontan serbest reflü (39). Dodds ve ark. reflü özofajitli hastalarda, reflü epizotlarının %65'ine varan kısmında geçici AÖS relaksasyonunun bulunduğunu ve bunun GÖRH'nin oluşumunda en sık rol

oynayan mekanizma olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu başka araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır (64,65).

AÖS'nin geçici relaksasyon sıklığını arttıran faktörlerin; gastrik distansiyon, yağlı besinler ve baş aşağı pozisyon olduğu gösterilmiştir (39). Bununla birlikte reflü hastalarının kontrollere göre neden daha sık "geçici AÖS relaksasyonu"na sahip oldukları tam olarak bilinmemektedir.

Dent ve ark. tarafından, AÖS basıncı yokluğunun, özofajit şiddetinin artışıyla beraber reflü mekanizmasında daha sık rol oynadığı gösterilmiştir. Bazal AÖS tonus düşüklüğünün nedeni henüz tam olarak ortaya konamamakla birlikte, enflamasyon ve araşidonik asit ile arasında bir ilişki olduğunu öne süren bildirimler mevcuttur (39).

2.3.2. Hiatus Hernisi

Hiatus hernisi (HH), midenin bir bölümünün diyafragmatik hiatustan göğüs içine yer değiştirmesiyle karakterize kazanılmış bir hastalıktır. HH'lerinin büyük çoğunluğu, AÖS'nin göğüs içine yer değiştirdiği sliding (kayıcı) tip hernilerdir. HH, GÖRH'na değişik mekanizmalarla katkıda bulunabilmektedir. Mide içeriği HH poşunda birikerek yutkunma sırasındaki AÖS relaksasyonu sırasında özofagusa doğru yer değiştirebilmektedir (66). HH'ne bağlı olarak özofageal boşalma bozulabilmektedir (67). Büyük hernilerde, AÖ yüksek basınç bölgesi proksimale doğru yer değiştirebilmekte ve uzunluğu azalabilmektedir (68).

Son olarak da büyük hernilerde diyafragmatik hiatusun da genişlemesiyle eksternal sfinkter olarak görev yapan krural diyafragmanın fonksiyonu bozulabilmektedir (39).

2.3.3. Reflü İçeriğinin Etkileri

GÖRH'nın oluşumunda, özofagusa yer değiştiren içeriğin niteliği de büyük önem taşır. Hayvan çalışmalarında, asit ve pepsinin mukozal hasara neden olabildiği gösterilmiştir. Özofageal mukoza asite kısmen dirençli olmakla birlikte yüksek asit konsantrasyonunda (pH<2) hasar oluşabilmektedir. GÖRH'nda asit ve pepsin sekresyonunun, hastalığın şiddetinden bağımsız olarak kontrollerle benzer olduğu gösterilmiştir (69). Buna karşılık, asit hipersekresyonu bulunan Zollinger-Ellison sendromuna sahip hastalarda normal popülasyona göre daha sık özofageal anormalliklerinin bulunduğu da bilinmektedir (70). Bir grup araştırmacı tarafından GÖRH'na sahip hastaların bir bölümünde asit

hipersekreasyonu bulunduğu öne sürülmüştür ancak bu çalışmalar kontrollü değildir (71,72).

Safra asitleri ve pankreatik enzim olan tripsinin bulunduğu duodenal içerik de özofageal hasarlanma yapabilmektedir. Safra tuzlarının hücre hasarı oluşturma özelliği pH'a bağımlıdır. Safra tuzlarının mukoza hücrelerine girebilmesi ve hasar oluşturabilmesi için solubl ve anyonize halde olmaları gerekir. pH=7 iken safra tuzlarının %90'ından fazlası tamamen iyonizedir ve solüsyon halindedir. Bu halde iken hücre içine giremezler. Asit çevrede, yani midenin doğal ortamında ise presipite olurlar ve zararlı etkinlik gösteremezler. Ancak kritik değer olan pH=3-6 arasında, iyonize haldeki tuzlar ile lipofilik ve anyonize asit, karışım oluştururlar. Anyonize hale gelmiş safra tuzları mukozal hücre membranından kolaylıkla geçerler ve hücre içinde birikerek özellikle mitokondri için toksik etki oluştururlar. Buradan da anlaşılacağı üzere, safra tuzlarının tamamen iyonize halde bulunmaları için mide pH'ının en az 7 olması gerekmektedir (40,69). Kuo ve Castell, günde 2 kez 20 mg omeprazol verdikleri sağlıklı kişilerde, 24 saatlik monitorizasyon periyodunun en az %30'luk diliminde mide pH'ının 4'ten düşük olduğunu göstermişlerdir (73). Bu da daha sıkı bir mide pH kontrolü için gerekirse daha yüksek doz proton pompa kullanımının gerekliliğini göstermektedir.

2.3.4. Mide Boşalması

Mide boşalmasındaki gecikmenin mide içeriğinin birikmesi nedeniyle reflüye elverişli bir durum oluşturabileceği öne sürülmüştür. McCallum ve ark., GÖRH'na sahip hastaların %41'inde mide boşalmasının gecikmiş olduğunu göstermişlerdir (74). Buna karşın yakın zamanda, daha doğru yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiş çalışmalarda GÖRH'na sahip hastalarla sağlıklı kontroller arasında mide boşalma hızları arasında fark olmadığı gösterilmiştir (75). Sonuç olarak, gecikmiş mide boşalması, GÖRH'nın oluşumundaki temel mekanizmalardan biri olmamakla beraber belki de küçük bir hasta grubunda GÖR'ü arttıran bir neden olarak rol oynuyor olabilir.

2.3.5. Özofagusun Defans Mekanizmaları

Gastroözofageal bariyerin fonksiyon bozukluğu, özofageal mukozanın mide ve duodenum içeriğine maruz kalmasına neden olabilmektedir.

a. Özofageal Klirens

Özofageal asit klirensi, özofagus mukoza hasarı oluşumuna karşı koruyucu rol oynayan mekanizmaların en önemlilerindendir. Özofageal klirensin yeterliliği özofagus mukozasının zararlı gastroözofageal içeriğe maruz kalma süresini belirler. Normal şartlarda özofagustaki mide içeriği peristaltik dalgalarla temizlenir. Bozulmuş primer peristaltizm ya da zayıf peristaltik dalgalanma gibi peristaltik disfonksiyonlarda asit klirensi bozulabilir ve bu durum GÖRH'nda sıklıkla görülür. Peristaltik disfonksiyonun şiddetinin özofajitin şiddeti ile korele olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Özofageal asit klirensinde özofagus peristaltizmi tek başına yeterli değildir, rezidüel asidin nötralize edilmesinde tükrük de rol oynar. Ayrıca tükürükte bulunan bazı büyüme faktörleri de (epidermal growth faktör, transforming growth faktör alfa ve beta gibi) özofagus mukozasının iyileşmesinde görev alır. GÖRH'nın oluşumunda tükürükte bulunan bu büyüme faktörlerinin eksikliğinin oynadığı rol tam olarak ortaya konamamıştır (39).

b. Mukozal Direnç

Sağlıklı bir özofagus mukozası değişik bazı mekanizmalarla kendisini hasarlanmaya karşı korur. Sağlıklı bir özofagusun 30 dk. süresince 100 mmol/L hidroklorik aside (pH=1.1) maruz kalmasıyla (Bernstein testi) mukozal hasar oluşmadığı bilinmektedir. Mukozal direnç mekanizmaları preepitelial, epiteliyal ve postepitelial olarak 3 kategoride sınıflandırılmaktadır.

Preepitelial defans, mukus ve yüzeyinde bikarbonat iyonları bulunan su tabakasından oluşur.

Epiteliyal defansı, apikal hücre membranı, kavşak bariyerler, hücre içi ve dışı tamponlar ile pH düzenleyiciler oluşturmaktadır. Sağlıklı bir dokuda, hidrojen iyonları epiteliyal hücrelerin apikal yüzey membranını geçemez. Bununla birlikte yüksek asidite, hücre içi kavşaklara zarar verebilir ve hücreler arası mesafenin asidifikasyonuna neden olabilir. Bu da epiteliyal hücrenin bazolateral kısmının hidrojen iyonları ile karşılaşmasına ve osmotik dengenin bozulmasıyla hücre ölümü oluşmasına neden olabilir.

Postepitelial defans kan akımı ve dokudaki asit baz dengesinden oluşur.

Mukozal direnç mekanizmalarındaki yetersizliğin GÖRH oluşumundaki yeri de henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (39).

c. Beslenme ve Sigara İçimi

Beslenme ve sigara içimi, GÖRH oluşumunda indirekt rol oynarlar. Örneğin alkol kullanımının, yağlı yiyeceklerin, bazı ilaçların AÖS basıncını düşürdüğü bilinmektedir. Sigara içiciliğinin ise reflü epizotlarının sıklığını, özofagusun aside maruziyetini arttırdığı ve AÖS basıncını azalttığı gösterilmiştir (39).

2.4. İNTESTİNAL METAPLAZİ

İntestinal metaplazi (İM) bir organa has normalde bulunması gereken epitelin yerine ince barsak ya da kolon epitelinin geçmesidir. Midedeki İM için değişik sınıflamalar öne sürülmüştür (35). Bu sınıflamalar, epitelin normal ince barsak epiteline ne kadar benzediği (çok benziyorsa komplet, benzemiyorsa inkomplet olarak adlandırılır) temel alınarak oluşturulmuştur. Eğer İM inkomplet ise demir-diamine boyasıyla boyanan kolonik tip sulfomusin içeren mukus sekrete eden hücreler görülecektir.

Normal ince barsak epiteli;

1. Mukus sekrete etmeyen, alkalin fosfataz, aminopeptidaz ve disakkaridaz gibi özel enzimler içeren fırçamsı kenarlı hücrelerden,
2. Alcian blue boyası ile iyi boyanan, sialomusin içeren çok sayıda goblet hücresinden ve
3. Paneth hücrelerinden oluşur.

İM'de epitel yukarıda sayılan yapıları içeriyorsa komplet ya da **Tip 1** olarak adlandırılır.

İnkomplet İM'de absorptif hücreler çok azdır ya da bulunmaz ve paneth hücreleri yoktur. İnkomplet İM'de baskın hücre tipi, mukus sekrete eden kolumnar –intermediate- hücrelerdir, bunun yanı sıra sialomusin ve/veya sulfomusin sekrete eden çok sayıda goblet hücresi de bulunur. Eğer intermediate hücreler, nötral musinler (normal mide yüzey hücrelerinde olduğu gibi) ve asit sialomusinler de sekrete ediyorsa **Tip 2**, baskın olarak asit sulfomusinler sekrete ediyorsa **Tip 3** olarak sınıflandırılır.

Tip 1 İM ağırlıklı olarak midede görülür ve hem benign durumlarda hem de mide kanserinde bulunabilir (6). Tip 3 İM, midede az görülmekle birlikte mide kanseri ile birlikteliği en fazla olan formdur (76). Bu konuya aşağıda daha ayrıntılı olarak değinilecektir.

2.4.1. Özofagus ve Distal Midedeki İntestinal Metaplazi

Hem özofagus hem de distal midede (korpus ve antrum) İM bulunmasının adenokarsinom ile birliktelik gösterdiği bilinmektedir. Ancak bu iki bölgedeki İM; patogenezi, morfoloji, histokimyasal karakteristikler ve klinik önem açısından belirgin farklılıklar göstermektedir (Tablo 2) (18,20,76).

Tablo 2. Özofagus ile distal midedeki intestinal metaplazinin karşılaştırması.

	İntestinal metaplazi	
	Özofagus	Distal mide
GÖRH ile birlikteliği	Evet	Hayır
Hp ile birlikteliği	Hayır	Evet
İntestinal metaplazi tipi	Genelde inkomplet (Tip 2 veya Tip 3)	Genellikle komplet (Tip 1)
Kanser riski	Yüksek	Kısmen daha düşük
Köken aldığı olası epitel	Skvamoz, kardiyak, oksintik	Antral, oksintik

Hp'nin İM ve mide kanseri gelişimine neden olabileceği artık kabul edilmektedir (18). Mide kanseri oluşumundaki olası yollar Tablo 1'de gösterilmiştir (77). Özellikle CagA geni taşıyan Hp suşları şiddetli bir pangastrite neden olabilmekte ve bu da gastrik atrofi ve kanserle sonuçlanabilmektedir (78). Günümüzde, gastrik İM bulunan hastalarda yıllık mide kanseri gelişme riskinin öngörülmesini sağlayacak yeterli veri mevcut değildir ancak bu riskin çok düşük olduğu sanıldığından bu hasta grubunda endoskopik izlem rutin olarak önerilmemektedir (79). Daha önce söz edildiği gibi, midede özellikle Tip 3 (kolonik tip) İM kanser gelişimi ile birliktedir (36). Bu tip ise özofagusta sık, midede nadir görülen bir İM'dir.

GÖRH da özofagus adenokanseri gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Midede olduğu gibi özofagusta da neoplazi gelişiminde İM önemli rol oynamaktadır (Tablo 2) (80). Midedekinden farklı olarak, özofageal enflamasyon ve metaplazi patogeneziinde Hp enfeksiyonunun direkt rolü olmadığı düşünülmektedir. Bu konuda yapılmış çalışmalarda, midedeki Hp enfeksiyonu ile reflü özofajit veya BÖ arasında bir ilişki saptanamamıştır (81,82). Hatta yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda, midedeki Hp enfeksiyonunun aslında reflü özofajit ve BÖ gelişimine karşı koruyucu

olabileceğini düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (83,84). Bu savı destekleyen çalışmalardan birinde Graham ve Yamaoka, Hp enfeksiyonu ile oluşan pangastritin mide asit üretimini azalttığı ve bunun sonucunda GÖRH'na karşı koruyucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (85). Diğer bazı çalışmalarda da özofagus adenokarsinomu ile Hp enfeksiyonu arasında negatif bir birliktelik bulunmuştur (6). Sonuç olarak özofagusta gelişen İM için temel hazırlayıcı etkenin GÖRH olduğu düşünülmektedir.

2.4.2. Kardiyada İntestinal Metaplazi ve Enflamasyon

Özofagustaki İM, distal midedeki İM'den temelde farklılık göstermektedir. Peki bu tabloda gastrik kardiyanın yeri nedir? Gastrik kardiyanın sınırları tam bir kesinlikle belirlenemediğinden, kardiyadan biyopsi alınma amacıyla 3 farklı epitelin bulunabildiği (skuamöz, oksintik ya da kardiyak epitel) GÖB civarından alınan biyopsilerde bulunan İM kardiya kökenli olarak yorumlanmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, kardiyada %6-39 arasında değişen oranlarda İM bulunabildiğini göstermiştir. Tablo 3'te, farklı araştırmacılar tarafından bildirilmiş olan kardiya İM oranları görülmektedir.

Tablo 3. Kardiya ve özofagusta İM prevalansları

Araştırmacı (Referans No)	Kardiyada İM (%)	Kısa segment BÖ (%)	Uzun segment BÖ (%)
Spechler (16)	6	12	1
Gerson (88)	16	17	7
Morales (87)	23	8	3
Wallner (7)	39	-	1
Chalasanı (86)	10	8	6
Hirota (9)	6	6	2

GÖB'nin endoskopik görünümüne göre bu bölgede İM saptanma oranı değişebilmektedir. Wallner ve ark. yaptıkları çalışmada GÖRH bulunan 186 hastaya üst GIS endoskopisi uygulamışlar ve GÖB'den biyopsi almışlardır. GÖB normal görünümde olanlarda %5.4, düzensiz Z çizgisi görülenlerde %15, kısa segment BÖ görünümü olanlarda ise %58 oranında İM bulunduğunu saptamışlardır.

GÖB'de sıklıkla bulunan bu enflamasyon ve İM'nin nedenleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Kronik enflamasyon genelde İM oluşumu için

hazırlayıcı bir faktördür. Kardiyada gelişecek İM için de aynı faktörün geçerli olması beklenebilir (89). Kardit için olası nedensel faktörler; GÖRH, Hp enfeksiyonu ve lokal travma olarak öngörülmektedir. Travma nedeni olarak, diyafragma kontraksiyonları ve sert gıdalar suçlanmakla birlikte bu savı kanıtlayan yeterli veri bulunmamaktadır. GÖRH da kardit etiyojisinde suçlanmakla birlikte bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (Tablo 4).

Tablo 4. Kardite eşlik eden durumlar

Kardite eşlik eden durum	Oberg ve ark (15)	Csendes ve ark (10)	Goldblum ve ark (12)
GÖRH	Evet	Evet	Hayır
Hp	Hayır	-	Evet
İM	Evet	-	Evet

Oberg ve ark. kardiyada İM bulunan hastalarda, İM'nin uzunluğu ile AÖS basıncı arasında ters, 24 saatlik özofageal pH monitorizasyonunda ise pH'ın 4'ün altında olduğu zaman süresi ile doğru orantı bulmuşlar ve kardiyadaki İM'nin GÖRH ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (15). Buna karşılık Goldblum ve ark. GÖB'deki İM'nin Hp enfeksiyonu ve midede İM bulunması ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır (12). GÖRH ve travmanın kardit oluşumundaki nedensel rolü tartışmalı olmakla birlikte Hp'nin kardiyada enflamasyon yapabildiği gösterilmiştir (90). Tablo 4'te görüldüğü gibi karditin olası nedensel faktörlerini açıklamaya yönelik yapılan çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişkilidir. Bu çalışmalarda elde edilen farklı sonuçları açıklayabilecek belki de en önemli faktör, kardiya biyopsilerinin bütün çalışmalarda farklı lokalizasyonlardan alınmış olmasıdır.

2.4.3. Kardiya ve Adenokarsinom

Kardiyada İM'nin bulunması, mukozal değişikliklerin başladığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir ve belki de özofageal adenokarsinom gelişimi için bir haberci olabilir. Metaplastik intestinal epitelin enflamasyon ve irritasyonunun devam etmesiyle bazı hastalarda önce düşük, ardından yüksek dereceli displazi gelişip, bu da invaziv adenokarsinom ile sonlanabilir. Kansere gidişte kronik mukozal hasara bağlı mitogenezisin mi yoksa mutajenle

karşılaşma sonucu gelişen mutagenezisin mi rol oynadığı bilinmemektedir. Bir teoriye göre, safra tuzları aniyonik halde iken mutajen gibi davranabilmektedir. Ancak bu konu henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (40).

Gastrik kardiyanın lokalizasyonunun belirlenmesindeki zorluk, bu bölgeden köken alan adenokarsinomların tanımlanmasında da güçlüğe neden olmaktadır. Eğer adenokarsinom GÖB'de yerleşmişse tümörün, distal özofagustaki kolumnar epitelden mi yoksa mide proksimalinden mi köken aldığını belirlemek çok zordur. Bu durumda genelde çıkarılmış cerrahi materyalde tümör kitlesinin çoğunluğunun bulunduğu yere göre sınıflama yapılmaktadır. Anlaşıldığı üzere bu sınıflama kesinlik taşımamaktadır ve özofageal ya da kardiyak kanserlerin epidemiyolojik çalışmalarında da belirsizlik yaratmaktadır (60).

Sonuç olarak kardiya İM'sinin de kanserle sonlanabileceği düşünülmele birlikte bu konu henüz netlik kazanmamıştır.

2.5. BARRETT ÖZOFAGUSU

Barrett özofagusu (BÖ), distal özofagusta bulunan stratifiye skuamöz epitelin yerine metaplastik kolumnar epitelin geçmesi ile ortaya çıkan bir durumdur. BÖ'da morfolojik olarak midedekinden ayırt edilemeyen, inkomplet İM (Tip 2 ya da Tip 3) bulunur ve "özelleşmiş kolumnar epitel" ya da "özelleşmiş İM" olarak adlandırılır (16,91).

İM, distal özofagusta 3 cm'den daha kısa izleniyorsa "kısa segment" (SSBE), 3 cm'den daha uzunsa da "uzun segment" BÖ (LSBE) olarak adlandırılmaktadır. Tablo 5'te uzun ve kısa segment BÖ'un karşılaştırması verilmiştir (9,16,86,87,92-94).

BÖ tanısı konulabilmesi için önce üst GİS endoskopisinde Z çizgisinin AÖS'e olan uzaklığının 2 cm.den daha fazla olduğunun ve/veya özofagusun skuamöz epiteli içine dilcik ya da adacık şeklinde pembe renkli kolumnar epitelin uzandığının görülmesi gerekir. Bu alanlardan alınan biyopsilerde goblet hücrelerinin varlığı gösterilirse BÖ tanısı konulmuş olur. HH bulunan hastalarda AÖS'nin yeri doğru olarak belirlenemeyeceğinden bu durumda kılavuz noktası olarak mide pililerinin proksimal ucu alınır ve Z çizgisinin buraya olan uzaklığına bakılır (94).

Tablo 5. Kısa ve uzun segment Barrett özofagusun karşılaştırması.

Özellikleri	Uzun segment BÖ	Kısa segment BÖ
Barrett epiteli uzunluğu	> 3 cm	< 3 cm
Tanısal endoskopideki prevalansı	%0.2-4.0	%2.0-12.0
İnsidans	4-22/100000	Bilinmiyor
Erkek cinsiyet	%80	%70
Hiatal herni varlığı	>%80	%60
Reflü semptomları varlığı	%60	%60-80
Özofajit varlığı	%20	%25-80
Displazi prevalansı	%15-25	%6-10
Yıllık kanser insidansı	%0.2-2.0	Bilinmiyor

BÖ'da elektron mikroskobu kullanılarak yapılan morfolojik çalışmalar, özofageal İM'nin farklı görünüm özellikleri olduğunu ortaya koymuştur. Shields ve ark. BÖ'lu hastalarda SKB'den alınan biyopsi materyallerinde, mikrovilluslar (kolumnar hücrelerdekilere benzer) içeren ve hücreler arası sırtlaşmalar (skuamöz hücrelerde olduğu gibi) gösteren özel hücreler bulunduğunu bildirmişlerdir (95). Yine yakın zamanda, özofagusta ve midede bulunan İM'nin temel farkları bulunduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Özofagustaki İM'nin, midedekinden farklı sitokeratin boyanma paterni gösterdiği saptanmıştır (96). Salo ve ark. da BÖ'daki İM'nin, sitokeratin 13 (normalde skuamöz epitelde bulunan bir sitokeratindir) için immunreaktivite gösterdiğini bulmuşlardır (97). BÖ'nun çoğu hastada gastroözofageal reflü (GÖR) hastalığını takiben oluşması ve özofagus adenokanseri gelişimi için predispozan olması en önemli özellikleridir. Adenokarsinomun gelişiminden önce öncül displastik değişikliklerin olduğu bir dönem bulunur. Bu dönemde endoskopik biyopsiler alınarak displazi ya da erken evre kanser saptanabilmektedir.

2.5.1. Barrett Özofagus Patogenezi

GÖRH'na sahip hastaların yaklaşık %10'unda BÖ bulunmaktadır (39,98). Neden GÖRH'na sahip hastaların bir kısmında BÖ gelişirken diğerlerinde gelişmediği henüz aydınlatılamamıştır. BÖ oluşumunda rol alan kolaylaştırıcı faktörler aşağıda yer almaktadır.

2.5.1.1. Asit ve Pepsin

BÖ'nun GÖRH ile birlikteliği açıktır. Eroziv ve noneroziv GÖRH'li ve BÖ'lü hastalar 24 saatlik pH monitorizasyonu ile karşılaştırıldığında BÖ'lü hastalarda özofagusun aside maruziyetinin belirgin olarak daha fazla olduğu görülmüştür (99). Bu olay HH'nin varlığı ya da BÖ'lü hastalardaki AÖS bazal basıncının düşük olmasına bağlı olabilir. BÖ patogenezinde mide asit reflüsü tek başına nedensel faktör değildir. Bunun yanında genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve duodenogastroözofageal reflü BÖ patogenezinde rol oynuyor olabilir. BÖ'da pepsinin rolü tam olarak aydınlatılmış değildir (39).

2.5.1.2. Safra Reflüsü

Safra reflüsü terimi sıklıkla konjuge ve ankonjuge safra asitleri, lizolesitin ve pankreatik enzimleri (örneğin tripsin) içeren duodenal içeriğin reflüsü olarak tanımlanır. İlginç olarak duodenoözofageal reflü epizodlarının çoğunluğunun asit çevrede (pH<4) olduğu gösterilmiştir. Bu bulguyu destekleyen bir çalışmada, GÖRH bulunan hastaların reflü materyalinin analizini yaptıklarında, sadece gastrik asit reflüsü bulunanlara göre, hem asit hem de duodenogastroözofageal reflü bulunan hastalarda mukozal hasar derecesinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (Tablo 6) (100). Yine BÖ'lü hastalarda yapılan bir çalışmada, displazisi olanlarda diğerlerine göre özofagusun bilirubin temasının artmış olduğu gösterilmiştir (40).

Tablo 6. GÖRH'na bağlı mukozal hasar derecesi ile özofagusun artmış asit ve bilirubin maruziyeti ve yapısal olarak kusurlu AÖS prevalansları arasındaki ilişki.

Grup	Artmış asit teması prevalansı (%)	Artmış bilirubin teması prevalansı (%)	Yapısal olarak kusurlu AÖS prevalansı (%)
1. Mukozal hasar bulunmayanlar	35.4	30	51.5
2. Özofajit bulunanlar	80*	61.4*	85.7*
3. Kısa segment BÖ	93.3*	73.3*	73.3*
4. Uzun segment BÖ	96.9+	84.4+	93.8**

* Grup 1 ile karşılaştırıldığında p<0.05, + Grup 1 ve 2 ile karşılaştırıldığında p<0.05, ** Grup 1 ve 3 ile karşılaştırıldığında p<0.05.

2.5.1.3. Köken Aldığı Hücre

BÖ epitelinin hangi hücreden köken aldığı tam bilinmemektedir. Özofageal glandüler hücreler veya heterotopik gastrik mukoza kökenli olabileceği gibi primordial kök hücrenin anormal farklılaşması sonucu da ortaya çıkıyor olabileceği düşünülmektedir. Önceleri, özofagus epitelinin soyulmasından sonra yukarı doğru mide epitelinin yer değiştirmesi ile BÖ'nun oluştuğu düşünülüyorken daha sonra yapılan çalışmalar ile bu hipotezin yanlış olduğu gösterilmiştir (95). Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda ise Barrett epitelinin kökeni olarak hem skuamöz hem de kolumnar epitel histolojik özelliklerini gösteren yeni bir epitel üzerinde durulmaktadır. Bu epitel, hem skuamöz hem de kolumnar sitokeratin markerlarını ekspresse etmektedir. Bu epitelin bulunmadığı BÖ'lu hastalarda, SKB'deki skuamöz epitelde sadece skuamöz markerlar ekspresse edilirken, Barrett epitelinden de sadece kolumnar epitele ait sitokeratinlerin ekspresse edildiği görülmüştür. Bu da Barrett epitelinin kökenini belki de bir multipotensiyel kök hücreden almış olabileceğini düşündürmektedir (101).

2.5.1.4. Hp Enfeksiyonu

BÖ gelişiminde Hp'nin rolü hakkındaki tartışmalar hala devam etmektedir. Daha önce yukarıda da bahsedildiği gibi Hp'nin BÖ'da nedensel etmen olduğunu gösteren çalışmaların tersine, Hp'nin BÖ'dan koruyucu bir faktör olduğunu düşündüren çalışmalar da mevcuttur (9,14,83-85).

2.5.2. Barrett Özofagusu ve Adenokarsinom

BÖ, özofageal adenokarsinom gelişimi için bir risk faktörüdür (25). Bir metaanalize göre, uzun segment BÖ'lu hastalarda yıllık özofagus kanseri insidansı yaklaşık %1 olarak bildirilmiştir. BÖ'lu hastalar, özofagus kanseri gelişimi açısından normal popülasyona göre 30 kat artmış bir risk taşımaktadırlar. Bu nedenle BÖ'lu hastalarda endoskopik izlem önerilmektedir (26,27).

Yakın zamanda yapılmış 2 çalışmada, yüksek dereceli displaziye sahip BÖ'lu hastalarda doğal seyir araştırılmıştır. Schnell ve ark, yüksek dereceli displaziye sahip 79 BÖ'lu hastayı 20 yıla varan bir süre izlemişlerdir. Yoğun izlem uygulanabilen 75 hastanın hiç birisinde ilk yıl sonunda kanser gelişimi olmamıştır. Daha sonraki ortalama 7.3 yıllık izlem süresinde 12 hastada (%16) kanser gelişmiştir (102). Diğer bir çalışmada 67 diffüz, 33 fokal yüksek dereceli

displaziye sahip hasta değerlendirilmiştir. Tek biyopsi örneğindeki 5 ya da daha az kriptte sitolojik ve/veya yapısal değişiklikler varsa fokal, 5 kriptten daha fazlasında varsa diffüz yüksek dereceli displazi olarak tanımlanmıştır. Bir ve 3 yıl için kansersiz sağ kalım oranları; fokal yüksek dereceli displazide sırasıyla %93 ve %86 iken diffüz yüksek dereceli displazide %62 ve %44 bulunmuştur. Sonuçta, fokal yüksek dereceli displazi ile karşılaştırıldığında diffüz yüksek dereceli displaziye sahip hastaların özofagus kanseri için 3.7 kat artmış riske sahip olduğu gösterilmiştir (103).

Kısa segment BÖ'nun da displazi ve adenokarsinom ile birlikteliği söz konusudur. Hamilton ve ark. distal özofagus ve GÖB'den köken alan adenokarsinomların %64'ünde BÖ, özofageal adenokarsinomların ise %34'ünde kısa segment İM bulunduğunu göstermişlerdir (104).

Kısa segment BÖ'lu hastalarda displazi prevalansı yaklaşık %8-10 civarındadır. Sharma ve ark. kısa segment BÖ'lu 59 hastada displazi prevalansını %8.5 bulmuşlardır. Hastaların 32'sini ortalama 36 ay izlemişler ve bu sürede 5 hastada displazi geliştiğini gözlemlemişlerdir. Buna göre kısa segment BÖ'nda yıllık displazi insidansını %5.7 olarak hesaplamışlardır. İzlem sırasında 1 hastada da özofageal adenokarsinom gelişmiştir (28). Benzer bir çalışmada Weston ve ark. ortalama 11 ay izledikleri 26 hastada yıllık displazi insidansını %6.1 bulmuşlar ve özofagus adenokarsinomuna rastlamamışlardır (92).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

HASTA SEÇİMİ

Nisan 2000 - aralık 2001 tarihleri arasında, DEÜTF Gastroenteroloji kliniğinde herhangi bir nedenle üst GİS endoskopisi uygulanan rasgele seçilmiş 103 olgu, prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. 103 olgunun 3'ünde tetkik sonuçlarına ulaşamadığı için, değerlendirmeler 100 olgu üzerinde yapılmıştır.

Aşağıdaki kriterlere sahip olgular çalışmadan dışlanmıştır;

1. Geçirilmiş veya devam eden GİS kanaması olanlar,
2. Hp'ye yönelik eradikasyon tedavisi almış olan hastalar,
3. Son üç ay içinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmış olan hastalar,
4. Özofagus veya mide karsinomu tanısı ya da kuşkusu olanlar,
5. Özofagus ya da mideye yönelik operasyon geçirmiş olgular,
6. Daha önce iyot allerjisi olduğu bilinenler.

Çalışmaya alınan hastalarda;

- Gastroözofageal reflü semptomlarının (retrosternal ağrı/yanma, regürjitasyon, gece öksürüğü, disfaji gibi) varlığı ve süresi,
- İlaç kullanım öyküsü (Özellikle NSAİİ, PPI, H₂RB),
- Eş zamanlı diğer hastalıkları,
- Sigara ve alkol kullanımı sorgulanmıştır.

ENDOSKOPI VE ÖRNEKLEMELER

Tüm üst GİS endoskopileri 3 farklı endoskopist tarafından, Pentax EG-3800T ve Pentax EG-2901 endoskoplar kullanılarak gerçekleştirilmiş, biyopsiler ise Pentax KW24155 biyopsi forsepsleri kullanılarak alınmıştır.

Üst GİS endoskopisi, olguların %76'sına dispepsi veya epigastrik ağrı nedeniyle uygulanmıştır (Tablo 7).

Endoskopi sırasında tüm hastalarda;

- Distal özofagus mukozası, yaklaşık 10 cc, %3.6'lık lugol solüsyonu ile boyanmış, 1 dk. beklendikten sonra mukozanın lugol ile boyanma paterni değerlendirilmiş ve varsa, özofagus lezyonunun/larının yeri, büyüklüğü ve sayısı kaydedilmiştir.

- Özofagus mukozası içinde boyayı az tutan ya da boyanmayan alanlar varsa buradan en az 2 adet biyopsi alınmıştır.
- Z çizgisinden ve retrofleksiyonda Z çizgisinin 5 mm. altından (kardiya), ön ve arka duvar yönünden olmak üzere 2'şer adet biyopsi alınmıştır. Hiatus hernisi bulunan olgularda kardiya biyopsileri mide pililerinin proksimal ucundan alınmıştır.
- Mide mukozası ile ilgili patolojik bulgular kaydedilmiştir.
- Midede korpus ve antrumdan 2'şer adet biyopsi alınmıştır.

Tablo 7. Endoskopi yapılma nedenleri

Endoskopi yapılma nedenleri	n (%)
Dispepsi	53 (53)
Epigastrik ağrı	23 (23)
Retrosternal yanma/ağrı ve/veya regürjitasyon	7 (7)
Demir eksikliği anemisi	6 (6)
Disfaji	3 (3)
Kilo kaybı	3 (3)
Megaloblastik anemi	2 (2)
Kronik ishal	2 (2)
Kusma	1 (1)

Endoskopik Tanımlamalar

Endoskopik olarak skuamokolumnar bileşke (Z çizgisi), özofagusun sedefi renkli skuamöz mukozası ile midenin pembe renkli kolumnar mukozasının birleştiği hat olarak tanımlanmıştır.

Hiatus hernisi; mide pililerinin hiatus diyafragmatikus üzerine çıktığı ve GÖB'nin hiatus diyafragmatikusa olan uzaklığının 2 cm.den fazla olduğu durum olarak tanımlanmıştır.

Histolojik Değerlendirme

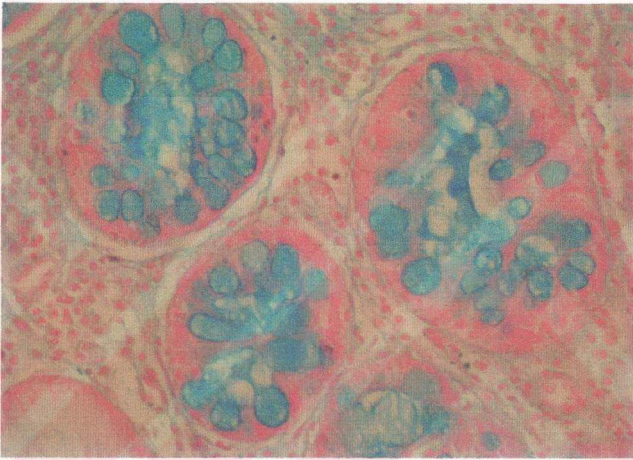
Tüm endoskopik biyopsi örneklerinde, histolojik değerlendirme ile enflamasyon, İM ve Hp varlığı araştırılmıştır. Biyopsi örnekleri %10'luk formalin solüsyonunda fikse edilmiş, rutin doku işlemi uygulandıktan sonra parafine gömülmüştür. Parafin bloklardan hazırlanan 5µm kalınlığındaki

kesitler hematoksilin eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda enflamasyon derecesi, Hp ve İM varlığı açısından değerlendirilmiştir.

Gastritin varlığı ve tipleri Sydney sınıflamasına göre belirlenmiştir (105).

Alınan biyopsi örneklerinin tümü Giemsa ile boyanarak Hp varlığı araştırılmıştır.

Yine tüm biyopsi örneklerinde, Alcian blue (pH 2.5) boyası kullanılarak İM varlığı araştırılmıştır. Z çizgisi ve kardiyadan alınan biyopsi örneklerinde İM varlığı için goblet hücrelerinin görülmesi şartı aranmıştır (Şekil 3 ve 4).



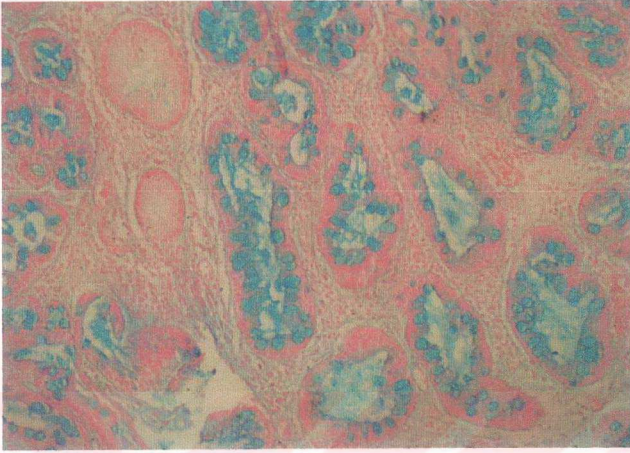
Şekil 3. Alcian blue ile mavi renkte boyanmış goblet hücreleri.

İM varlığı gösterilmiş biyopsi örneklerinden yeni kesitler alınarak Alcian blue pH 2.5 - High iron diamine boyası uygulanmış ve İM tipleri Tablo 8'de gösterildiği şekilde belirlenmiştir (Şekil 5 ve 6) (106).

Tablo 8. İM tiplerinin histolojik olarak tanımlanma kriterleri

	Goblet hücreleri	Kolumnar hücreler
Tip I İM	Sialomüsin ve/veya sülfomüsin	Fırçası kenarlı absorptif hücreler var, müsin yok
Tip II İM	Sialomüsin ve/veya sülfomüsin	Sialomüsin
Tip III İM	Sialomüsin ve/veya sülfomüsin	Sulfomüsin

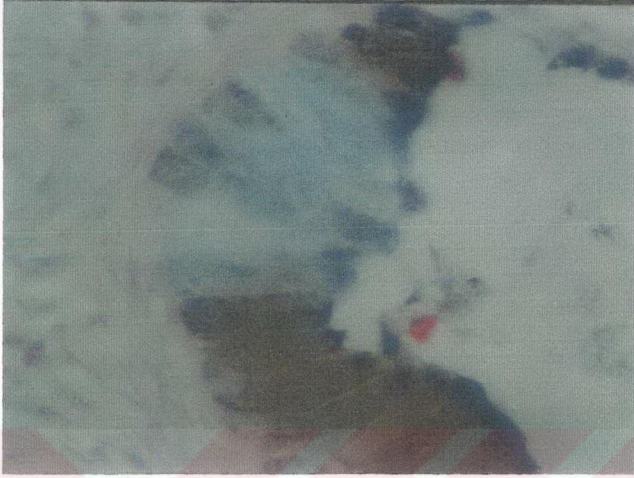
Sialomüsin: Mavi, Sülfomüsin:Mor



Şekil 4. Alcian blue ile mavi renkte boyanmış goblet hücreleri.



Şekil 5. High iron diamin ile mor-siyah renkte boyanmış goblet hücreleri ve kolumnar hücreler.



Şekil 6. Hem alcian blue ile mavi boyanmış, hem de high iron daimin ile mor-siyah boyanmış kolumnar hücreler.

Tüm histolojik değerlendirmeler, olguların klinikleri hakkında bilgi sahibi olmayan 2 farklı patolog tarafından yapılmıştır.

Z çizgisinden alınan biyopsi örnekleri, hem kolumnar hem de skuamöz epitel içeriyorsa değerlendirmeye alınmıştır. 100 vakanın 10'unda Z çizgisinden alınan biyopsi örneklerinde bu epitel tiplerinden biri görülmediği için değerlendirmeler 90 olgu üzerinden yapılmıştır.

Z çizgisinin 5 mm altından, kardiyayı örneklemek amacıyla alınan biyopsi örneklerinde; 100 vakanın 26'sında (%26) kardiya mukozası bulunmadığı için kardiya ile ilgili değerlendirmeler 74 (%74) olgu üzerinde yapılmıştır.

ÖZOFAJİT

Endoskopide özofajit derecelendirmeleri Los Angeles sınıflamasına göre yapılmıştır. Buna göre;

Grade A: Mukozal kırılmalar mukozal pili ile sınırlıdır ve 5 mm'den kısadır.

Grade B: 5 mm'den daha uzun, mukozal pili ile sınırlı ancak 2 pili arasına uzanmayan en az 1 adet mukozal kırılma vardır.

Grade C: İki ya da daha fazla mukozal pili arasında devamlılık gösteren fakat özofagusun çevresel olarak %75'inden daha azını kapsayan mukozal kırılmalar vardır.

Grade D: Özofagusta çevresel olarak en az %75'ini kapsayan mukozal kırılmalar vardır.

BARRETT ÖZOFAGUS

Barrett özofagusu tanısı, endoskopik olarak özofagusun sedefi renkli skuamöz mukozası içine ilerlediği görülen dilcik ya da adacık şeklinde pembe renkli kolumnar mukozadan alınan biyopsilerde goblet hücrelerinin varlığı ile karakterize İM'nin gösterilmesi şeklinde konmuştur. Eğer bu kolumnar mukoza 3 cm.den kısa ise kısa segment BÖ, 3 cm.den uzun ise uzun segment BÖ olarak kabul edilmiştir.

HP ENFEKSİYONU

Tüm biyopsi örnekleri Giemsa ile boyandıktan sonra Hp varlığı araştırılmıştır. Kardiya, korpus ya da antrumdan alınan biyopsi örneklerinin herhangi birinde Hp bulunan olgularda Hp enfeksiyonunun var olduğu kabul edilmiştir.

GÖRH

GÖRH son 1 aydır, haftada en az 2 kez retrosternal yanma, ağrı ve/veya asit regürjitasyonunun varlığı olarak tanımlanmıştır.

İSTATİSTİK YÖNTEMİ

Hastalarla ilgili tüm verilerin istatistiksel değerlendirmeleri "SPSS for Windows version 10.0" paket programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasında cins, ilaç, sigara ya da alkol kullanma oranları, Hp varlığı, gastrit ya da İM varlığı ve tipleri gibi parametrelerin karşılaştırılması için Ki kare testi kullanılmıştır. Yaş ortalaması gibi sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 103 olgunun 3'ü, tetkik sonuçlarına ulaşamadığı için çalışma dışı bırakıldı ve toplam 100 olgu değerlendirmeye alındı. Olguların 49'u erkek (ort yaş: 55.3 ± 13.5), 51'i kadındı (ort yaş: 55.3 ± 13.7) ve yaş ortalamaları 54.3 ± 13.5 idi.

Üst GİS endoskopisinde olguların %69'unda endoskopik eritematöz gastrit, %28'inde özofajit, %15'inde hiatus hernisi, %11'inde AÖS yetmezliği, %19'unda bulbit ya da bulbus ülseri saptanmıştır. Özofagus içinde dilcik ya da adacık şeklinde pembe renkli kolumnar mukoza 16 (%16) olguda görülmüştür. Olguların sadece 8 (%8)'inde normal endoskopi bulguları elde edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya alınan olguların üst GİS endoskopi bulguları.

Endoskopi bulguları	n (%)
Endoskopik eritematöz gastrit	69 (69)
Özofajit	28 (28)
Bulbit/Bulbus ülseri	9/10 (19)
Özofagus içinde dilcik ya da adacık (3 cm'den kısa)	16 (16)
Hiatus hernisi	15 (15)
AÖS yetmezliği	11 (11)
Normal endoskopi	8 (8)

Çalışmaya alınan 100 olgunun 26'sında biyopsi örneklerinde kardiya mukozası görülmediği için kardiya ile ilgili histolojik değerlendirmeler 74 olguda gerçekleştirilmiştir. 74 olgunun 28'inde (%38) kardiya İM saptanmıştır. Tablo 10 ve 11'de kardiya İM bulunan ve bulunmayan olguların karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 10. Kardiyada İM bulunan ve bulunmayan olguların demografik, klinik ve endoskopik bulgular açısından karşılaştırması.

	Kardiyada İM (+) (n=28)	Kardiyada İM (-) (n=46)	P
Yaş (Yıl)*	56.6±12.7	53.5±14.4	AD
Kadın/Erkek	17/11	23/23	AD
Sigara kullananlar	8 (29)	16 (36)	AD
Alkol kullananlar	2 (7)	10 (22)	AD
NSAİİ kullanımı	6 (21)	5 (11)	AD
PPI/H ₂ RB kullanımı	9 (32)	12 (11)	AD
GÖRH	12 (43)	18 (39)	AD
Özofajit	7 (25)	15 (33)	AD

*Ortalama ± SD, Yaş ve cinsiyet dışındaki veriler n (%) olarak verilmiştir, AD: Anlamlı değil.

Kardiyada İM bulunan 28 olgunun 17'si kadın, 11'i erkekti ve yaş ortalamaları 56.6±12.7 idi. Kardiyada İM bulunan ve bulunmayan olgular arasında yaş, cins, sigara, alkol, GÖRH ve özofajit bulunma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kardiyada İM bulunan grupta NSAİİ, PPI ve/veya H₂RB kullanma oranları daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 11. Kardiyada İM bulunan ve bulunmayan olguların Hp varlığı, gastritler ve midenin diğer bölgelerindeki İM varlığı açısından karşılaştırması

	Kardiyada İM (+) (n=28)	Kardiyada İM (-) (n=46)	P
Hp varlığı	17/28 (61)	26/46 (57)	AD
Z çizgisinde Hp	1/25 (4)	5/41 (12)	AD
Kardiyada Hp	12/28 (43)	16/44 (36)	AD
Korpusta Hp	14/28 (50)	16/45 (36)	AD
Antrumda Hp	11/28 (39)	20/45 (44)	AD
Z çizgisinde enflamasyon	21/25 (84)	35/41 (85)	AD
Kardit	27/28 (96)	37/44 (84)	AD
Korpus gastriti	18/28 (64)	35/45 (78)	AD
Antral gastrit	23/28 (82)	37/45 (82)	AD
Z çizgisinde İM	8/25 (32)	12/42 (29)	AD
Korpusta İM	15/28 (54)	15/46 (33)	AD
Antrumda İM	13/28 (46)	11/46 (24)	AD
Korpus/antrum İM	21/28 (75)	20/46 (44)	0.009
Barrett özofagus	3/28 (11)	2/46 (4)	AD

* Tüm sonuçlar n (%) olarak verilmiştir, AD: Anlamlı değil.

Kardiyada İM bulunanlar ve bulunmayanlar arasında; Z çizgisi ve midenin diğer bölgelerinde Hp varlığı ve eşlik eden gastritler açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Korpusta Hp ve kardit bulunma oranları, kardiyada İM bulunan grupta daha yüksek olmasına karşın arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kardiyada İM saptanan olgularda korpus ya da antrumunda İM bulunma oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ve aralarında zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür (p=0.008 ve r=0.308) (Tablo 11).

Kardiyanın değerlendirildiği 74 olgunun 66'sında (%89) kardit saptanmıştır. Tablo 12 ve 13'te karditi olan ve olmayan olguların karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 12. Karditi bulunan ve bulunmayan olguların demografik, klinik ve endoskopi bulguları açısından karşılaştırması.

	Kardit (+) (n=66)	Kardit (-) (n=8)	P
Yaş (Yıl)*	54.8±13.7	57.5±13.8	AD
Kadın/Erkek	35/31	4/4	AD
Sigara kullananlar	21/65 (32)	2/8 (25)	AD
Alkol kullananlar	12/54 (18)	0/8 (0)	AD
NSAİİ kullanımı	11/65 (17)	0/8 (0)	AD
PPI/H ₂ RB kullanımı	16/65 (25)	4/8 (50)	AD
GÖRH	27/66 (41)	3/8 (38)	AD
Özofajit	19/66 (29)	2/8 (25)	AD

*Ortalama ± SD, Yaş ve cinsiyet dışındaki veriler n (%) olarak verilmiştir, AD: Anlamlı değil.

Tablo 12'de görüldüğü gibi; karditi bulunan 66 hastanın 35'i kadın, 31'i erkekti ve yaş ortalamaları 54.8±13.7 bulundu. Kardit olan ve olmayan olgular arasında yaş, cins, sigara kullanımı, GÖRH varlığı ve endoskopide özofajit saptanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kardit bulunmayanlar arasında NSAİİ ve alkol kullanan olgu olmamasına karşın iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Karditi olmayan grupta PPI ve/veya H₂RB kullanımı daha yüksek olmasına karşın arada anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 13. Karditi bulunan ve bulunmayan olguların Hp varlığı, gastritler ve midenin diğer bölgelerindeki İM varlığı açısından karşılaştırması

	Kardit (+) (n=66)	Kardit (-) (n=8)	P
Hp varlığı	40/66 (61)	3/8 (38)	AD
Z çizgisinde Hp	5/62 (8)	1/6 (17)	AD
Kardiyada Hp	27/66 (41)	2/8 (25)	AD
Korpusta Hp	30/66 (46)	0/8 (0)	0.018
Antrumda Hp	29/66 (44)	2/8 (25)	AD
Z çizgisinde enflamasyon	53/60 (88)	3/6 (50)	0.04
Korpus gastriti	52/66 (79)	2/8 (25)	0.004
Antral gastrit	59/66 (89)	2/8 (25)	0.000
Z çizgisinde İM	18/61 (30)	2/6 (33)	AD
Kardiyada İM	27/64 (42)	1/8 (13)	AD
Korpusta İM	25/66 (38)	4/8 (50)	AD
Antrumda İM	19/66 (29)	4/8 (50)	AD
Korpus/antrum İM	35/66 (53)	5/8 (63)	AD
Barrett özofagus	5/66 (8)	0/8 (0)	AD

* Tüm sonuçlar n (%) olarak verilmiştir, AD: Anlamli değil.

Karditi bulunan olgularda bulunmayanlara göre korpusta Hp, Z çizgisinde enflamasyon, korpusta ve antrumda gastrit bulunma oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken iki grup arasında midenin diğer bölgelerindeki Hp enfeksiyonu, gastrit ve İM varlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 13).

Hp enfeksiyonu, antrumda Hp varlığı ve kardiyada İM, karditi olanlarda olmayanlara göre belirgin yüksek oranda bulunmasına karşın arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan 100 olgunun 10'unda Z çizgisinden alınan biyopsi örneklerinde kolumnar ve skuamöz epitelden herhangi birinin görülmediği 10 örnek, İM değerlendirmesine alınmamıştır. 90 olgunun 27'sinde (%30) Z çizgisinde İM saptanmıştır. Tablo 14 ve 15'de Z çizgisinde İM bulunan ve bulunmayan olguların karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 14. Z çizgisinde İM bulunan ve bulunmayan olguların demografik, klinik ve endoskopik bulgular açısından karşılaştırması.

	Z çizgisinde İM (+) (N=27)	Z çizgisinde İM (-) (N=63)	P
Yaş (Yıl)*	54.7±12.2	54.0±14.3	AD
Kadın/Erkek	14/13	32/31	AD
Sigara kullananlar	12 (44)	20 (32)	AD
Alkol kullananlar	5 (19)	9 (14)	AD
NSAİİ kullanımı	3 (12)	11 (18)	AD
PPI/H ₂ RB kullanımı	6 (23)	20 (32)	AD
GÖRH	10 (37)	32 (51)	AD
Özofajit	9 (33)	14 (22)	AD

*Ortalama ± SD, Yaş ve cinsiyet dışındaki veriler n (%) olarak verilmiştir, AD: Anlamlı değil.

Tablo 14'de görüldüğü gibi, Z çizgisinde İM bulunan 27 hastanın 14'ü kadın, 13'ü erkekti ve yaş ortalamaları 54.7±12.2 bulundu. Z çizgisinde İM bulunan ve bulunmayan olgular arasında yaş, cins, sigara, alkol, NSAİİ, PPI ve/veya H₂RB kullanımı, endoskopide özofajit bulunma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Z çizgisinde İM bulunmayan grupta GÖRH oranı (%51), İM bulunan gruba (%37) göre daha yüksek olmasına karşın arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 15. Z çizgisinde İM bulunan ve bulunmayan olguların Hp varlığı, eşlik eden gastritler, midenin diğer bölgelerindeki İM varlığı ve BÖ görülme oranları açısından karşılaştırması.

	Z çizgisinde İM (+) (n=27)	Z çizgisinde İM (-) (n=63)	P
Hp varlığı	17 (63)	39 (63)	AD
Z çizgisinde Hp	3 (11)	11 (18)	AD
Kardiyada Hp	10 (50)	18 (38)	AD
Korpusta Hp	11 (41)	29 (48)	AD
Antrumda Hp	12 (44)	28 (46)	AD
Z çizgisinde enflamasyon	25 (93)	48 (77)	AD
Kardit	18 (90)	43 (92)	AD
Korpus gastriti	16 (59)	42 (69)	AD
Antral gastrit	20 (74)	51 (84)	AD
Kardiyada İM	8 (40)	17 (36)	AD
Korpusta İM	12 (44)	20 (32)	AD
Antrumda İM	11 (41)	15 (24)	AD
Korpus/Antrum İM	18 (67)	27 (43)	AD
Barrett özofagus	2 (7)	4 (6)	AD

* Tüm sonuçlar n (%) olarak verilmiştir, AD: Anlamli değil.

Z çizgisinde İM bulunanlar ve bulunmayanlar arasında; Z çizgisi ve midede Hp ve İM varlığı ile gastrit bulunması açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Kardiyada Hp, Z çizgisinde enflamasyon ve antrumda İM oranları, Z çizgisinde İM bulunan grupta daha yüksek olmasına karşın arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kısa segment BÖ'lu 6 olgunun 4'ünde Z çizgisinde İM saptanmamıştır (Tablo 15).

Çalışmaya alınan 100 olgunun 7'inde, Z çizgisinde enflamasyonun değerlendirileceği örneklerde kolumnar ve skuamöz epitelin her ikisi birden bulunmadığı için bu örnekler değerlendirmeye alınmadı. Değerlendirmeye alınan 93 örneğin 75'inde (%81) Z çizgisinde enflamasyon saptandı.

Tablo 16. Z çizgisinde enflamasyon bulunan ve bulunmayan olguların demografik, klinik ve endoskopi bulguları açısından karşılaştırması.

	Z çizgisinde enf (+) (n=75)	Z çizgisinde enf (-) (n=18)	P
Yaş (Yıl)*	54.3±13.7	54.0±13.9	AD
Kadın/Erkek	40/35	9/9	AD
Sigara kullananlar	28 (37)	6 (35)	AD
Alkol kullananlar	12 (16)	2 (11)	AD
NSAİİ kullanımı	12 (16)	3 (17)	AD
PPI/H ₂ RB kullanımı	21 (28)	6 (33)	AD
GÖRH	36 (48)	7 (40)	AD
Özofajit	21 (28)	3 (17)	AD

*Ortalama ± SD, Yaş ve cinsiyet dışındaki veriler n (%) olarak verilmiştir, AD: Anlamlı değil.

Tablo 16'da görüldüğü gibi; Z çizgisinde enflamasyon bulunan 75 hastanın 40'ı kadın, 35'i erkekti ve yaş ortalamaları 54.3±13.7 bulundu. Z çizgisinde enflamasyon bulunan ve bulunmayan olgular arasında yaş, cins, sigara, alkol, NSAİİ, PPI ve/veya H₂RB kullanımı, GÖRH bulunması ve endoskopide özofajit saptanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 17. Z çizgisinde enflamasyon bulunan ve bulunmayan olguların Hp varlığı, gastritler ve midenin diğer bölgelerindeki İM varlığı açısından karşılaştırması

	Z çizgisinde enf (+) (n=75)	Z çizgisinde enf (-) (n=18)	P
Hp varlığı	50 (68)	6 (33)	0.014
Z çizgisinde Hp	11 (15)	2 (13)	AD
Kardiyada Hp	24 (42)	3 (25)	AD
Korpusta Hp	37 (51)	4 (22)	0.036
Antrumda Hp	36 (49)	4 (22)	AD
Kardit	54 (95)	8 (67)	0.015
Korpus gastriti	53 (73)	7 (39)	0.011
Antral gastrit	62 (85)	10 (56)	0.011
Z çizgisinde İM	25 (34)	2 (13)	AD
Kardiyada İM	22 (38)	4 (33)	AD
Korpusta İM	28 (37)	5 (28)	AD
Antrumda İM	23 (31)	4 (22)	AD
Korpus/antrum İM	39 (52)	7 (39)	AD
Barrett özofagus	6 (8)	0	AD

* Tüm sonuçlar n (%) olarak verilmiştir, AD: Anlamlı değil.

Tablo 17'de görüldüğü gibi, Z çizgisinde enflamasyon bulunanlarda Hp enfeksiyonu oranı, korpusta Hp varlığı ile kardiya, korpus ve antrumda gastrit varlığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Z çizgisinde enflamasyon bulunanlarda Z çizgisinde İM bulunma oranı da yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Midenin diğer bölgelerindeki İM'ler ile Z çizgisinde enflamasyon bulunması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Endoskopik olarak özofagus mukozası içinde dilcik ya da adacık şeklinde 3 cm.den kısa pembe renkli kolumnar epitel görülen 16 olgunun 7'sinde (%44) histolojik olarak özelleşmiş (goblet hücreleri içeren) İM saptandı. Kısa segment BÖ tanısı konulan bu olguların BÖ bulunmayanlarla karşılaştırması Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Barrett özofagusu olan ve olmayan olguların karşılaştırması.

	BÖ (+) (n=7)	BÖ (-) (n=93)	P
Yaş (Yıl)*	55.9±11.3	54.2±13.7	AD
Kadın/Erkek	3/4	48/45	AD
Alkol kullananlar	1/7 (14)	13/93 (14)	AD
NSAİİ kullanımı	1/7 (14)	14/92 (15)	AD
PPI/H ₂ RB kullanımı	4/7 (57)	24/92 (26)	AD
GÖRH	5/7 (71)	41/93 (44)	AD
Hiatus hernisi	2/7 (29)	12/92 (13)	AD
Özofajit	3/7 (43)	25/93 (27)	AD
Hp varlığı	6/7 (86)	54/91 (59)	AD
Kardit	5/5 (100)	61/69 (88)	AD
Korpus gastriti	4/7 (57)	62/90 (69)	AD
Antral gastrit	3/7 (43)	74/91 (81)	AD
Korpus/antrum İM	4/7 (57)	45/93 (48)	AD

*Ortalama ± SD, Yaş ve cinsiyet dışındaki veriler n (%) olarak verilmiştir AD: Anlamli değil.

BÖ bulunan ve bulunmayanlar arasında yaş, cins, alkol, NSAİİ, PPI ve/veya H₂RB kullanımı, GÖRH, hiatus hernisi, özofajit, Hp enfeksiyonu, Z çizgisinde Hp, gastritler ve midede İM bulunma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 18).

Tablo 19. İM tipleri'nin bölgelere göre görülme sıklığı

	Tip I	Tip II	Tip III
Z çizgisi (n:19)	4 (21)	15 (79)	0
Kardiya (n:25)	13 (52)	10 (40)	2 (8)
Korpus/Antrum (n:26)	19 (73)	7 (27)	0

*Tüm sonuçlar n(%) olarak verilmiştir.

Z çizgisinde İM bulunan 19 olgunun 4'ünde (%21) Tip I, 15'inde (%79) Tip II İM mevcuttu, Tip III İM saptanmadı. Kardiyada İM bulunan 25 olgunun 13'ünde (%52) Tip I, 10'unda (%40) Tip II, 2'sinde (%8) ise Tip III İM saptandı. Mide korpus ve/veya antrumunda İM bulunan 26 olgunun 19'unda (%73) Tip I,

7'sinde (%27) Tip II İM mevcuttu, Tip III İM'ye rastlanmadı (Tablo 19). BÖ'lu olguların tümünde Tip II İM saptandı.

Kardiya, korpus ya da antrumda İM tip belirlemesi yapılmış olgular arasında, bu bölgelerden herhangi birisinde farklı 2 tip İM bulunmayan 42 Tip I ve Tip II/III İM'li olgu Tablo 20'de görülen parametreler açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 20. Midede Tip I ile Tip II/III İM'ye sahip olguların karşılaştırması.

	Tip I (n=28)	Tip II/III (n=14)	P
Yaş (Yıl)*	53.2±11.9	56.7±13.4	AD
Kadın/Erkek	16/12	6/8	AD
Alkol kullanımı olanlar	4 (14)	2 (14)	AD
NSAİİ kullanımı olanlar	4 (14)	2 (14)	AD
Hp	18 (64)	8 (57)	AD
Kardiya Hp	14 (52)	6 (43)	AD
Korpusa Hp	14 (50)	5 (36)	AD
Antrumda Hp	12 (43)	5 (36)	AD
Kardit	25 (93)	12 (86)	AD
Korpus gastriti	18 (64)	9 (64)	AD
Antral gastrit	22 (79)	12 (86)	AD

*Ortalama ± SD, Yaş ve cinsiyet dışındaki veriler n (%) olarak verilmiştir AD: Anlamlı değil.

Midedeki (kardiya, korpus, antrum) İM'lerin 28'i Tip I (%67), 14'ü ise Tip II/III (%33) İM idi. Tablo 20'de görüldüğü gibi midede Tip I ve Tip II/III İM bulunan olgular arasında yaş, cins, alkol veya NSAİİ kullanımı ile Hp ya da gastrit varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda midedeki adenokarsinomların yerleşiminde antrumdan kardiya doğru bir kayma olduğunun ve özofagus adenokanserlerinin sıklığının arttığına gösterilmesiyle birlikte araştırmacıların dikkati gastroözofageal bileşke (GÖB)'ye yönelmiştir (1-5). Hem distal midedeki hem de özofagustaki kanserlere sıklıkla eşlik eden intestinal metaplazi (İM)'nin kanser oluşumunda ara basamak kabul edilmesi nedeniyle, proksimal midedeki ve özofagustaki kanser sıklığının artışında da GÖB'deki İM'nin rol oynayabileceği düşünülmüştür. İM gelişiminde midede *Helicobacter pylori* (Hp) enfeksiyonu, özofagusta ise gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) önemli risk faktörleridir (20,21,25). Buradan yola çıkarak GÖB'deki İM'de de bu faktörlerin nedensel rolü olup olmadığını araştıran çalışmalar yapılmış ancak bu çalışmaların sonunda birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir (7-9,15,16). Sonuçların çelişkili çıkmasında olası nedenler; GÖB'nin endoskopik ve histolojik olarak farklı tanımlanmış olması, çalışmalara alınan olguların yaş, cinsiyet ve ek hastalıklar yönünden benzer olmaması ve biyopsi alınma yöntemlerinin farklı olması olabilir.

Hp prevalansının yüksek olduğu bilinen ülkemizde, mide kanser lokalizasyonlarının değişip değişmediğine dair kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Kliniğimizde yaptığımız bir çalışmada, son 9 yılda mide kanserlerinin yerleşiminde değişiklik olmadığı saptanmıştır ve bu bulgu EÜTF verileriyle benzerdir (23,24). Çalışmamız, yüksek Hp prevalansına sahip ülkemizde, proksimal mide ve özofagus kanserlerinin öncülü olabileceği düşünülen GÖB'deki enflamasyon ile İM'nin sıklığını, tiplerini ve nedensel etmenlerini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Yukarıda da bahsedildiği gibi GÖB ile ilgili çalışmaların sonuçlarının farklı çıkmasında en önemli nedenler belki de GÖB'nin endoskopik ve histolojik tanımlamalarının ve biyopsi alınma yerlerinin farklı olmasıdır. Özellikle kardiyanın endoskopik ve histolojik tanımında belirsizlik mevcuttur. GÖB histolojisini değerlendiren otopsi çalışmalarında kardiyanın SKB'den başlayıp ortalama 1-4 mm. uzandığının (yaşla uzunluğu artıyor) gösterilmesi nedeniyle (31,32) çalışmamızda kardiya almaya planladığımız biyopsiler Z çizgisinin 5 mm. altından alınmış ve bu örneklerde histolojik olarak da kardiya epitelinin varlığı araştırılmıştır. Kardiya örneklemek amacıyla 100 olgudan alınan

biyopsilerin 26'sında (%26) kardiyaya ait epitel bulunmadığından, kardiyaya ait değerlendirmeler 74 olgu üzerinden yapılmıştır. GÖB'ye yönelik yapılan diğer çalışmaların bir kısmında kardiyayı örneklemek amacıyla alınan biyopsilerin ya lokalizasyonları farklıdır (7,15,107) ya da alınan biyopsilerde histolojik olarak kardiyaya epitelinin varlığı araştırılmamıştır (7,9,86). Kardiyaya biyopsileri Wallner ve ark. (7) tarafından GÖB'nin 2 cm altından, Vardar ve ark. (108) tarafından GÖB'nin hemen altından, Oberg ve ark. (15) tarafından GÖB'den (tam olarak tanımlama yapılmamış), Morini ve ark. (109) tarafından Z çizgisinin altındaki 2 cm. içinden ve Tablo 21'de yer alan diğer araştırmacılar tarafından ise Z çizgisinin hemen altından alınmıştır.

Çalışmamızda kardiyanın değerlendirildiği 74 olgunun 28'inde (%38) İM, 66'sında ise (%89) kardit saptanmıştır. Kardiyada İM ve kardit bulunması ile GÖRH arasında ilişki saptanmamıştır. Kardit Hp ile ilişkili bulunmuş, kardiyada İM'sinde de Hp oranı yüksek bulunmasına karşın aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Goldblum ve ark. kardiyaya biyopsilerini çalışmamızdakine benzer şekilde Z çizgisinin 5 mm altından almışlardır. GÖRH bulunmayanlarda (n:22) kardiyada İM varlığını %22, kardit varlığını ise %41 oranında saptamışlardır. Serilerinde Hp oranı %44'tür (12). Bizim çalışmamızda ise olguların Hp ile enfekte olma oranı %61'dir.

Tablo 21'de daha önce yapılmış bazı çalışmalardaki kardiyada İM ve kardit oranları ile bunların Hp ve GÖRH ile olan ilişkisine ait sonuçlar verilmiştir.

Çalışmamızda kardiyada İM bulunma sıklığını literatüre göre oldukça yüksek oranda bulduk. Bunun bir nedeni, yukarıda bahsedildiği gibi çalışmalar arasındaki biyopsi alınma yöntemlerinin farklılığı, diğer bir neden ise çalışmalara alınan hasta popülasyonları arasındaki farklılık olabilir. Çalışmamızda yaş ortalamaları ve E/K oranları gruplar arasında benzerdir. Ancak literatürde ortalama yaşın yüksek ve olguların çoğunluğunun erkek olduğu çalışmalar mevcuttur (87,88).

Kardiyada İM bulunan olguların yaş, cins, alkol, NSAİİ kullanımı, GÖRH ya da özofajit varlığı açısından İM bulunmayan olgularla benzer bulunmuş, kardiyada İM bulunan olgularla bulunmayanlar arasında, midenin herhangi bir bölgesinde Hp ya da gastrit bulunması açısından fark saptanmamıştır.

Tablo 21. Kardiyada İM ve kardit sıklığı ile Hp ve GÖRH olan ilişkileri.

Araştırmacı (Referans No)	n	Kardiyada İM (%)	Kardit (%)	Hp ile ilişki	GÖRH ile ilişki
Wallner (7)	186	5	27	-	-
Gerson (88)	110	16	-	Yok	-
Hirota (9)	833	6	-	Var	Yok
Voutulainen (11)	1059	9	-	Yok	Var
Vardar (108)	94	18	65	Yok	Yok
Morales (87)	104	23	-	Var	-
Hackelsberger (14)	423	13	-	Var	Yok
Chalasani (86)	87	10	-	-	Yok
Oberg (15)	334	12	96	Yok	Var
Morini (109)	140	14	75	Var	Yok

Bazı çalışmalarda kardiyadaki İM'nin yaşla arttığı (7,9,11,108), bazılarında ise yaş ile kardiyada İM'si arasında ilişki bulunmadığı saptanmıştır (86,109). Çalışmamızda olduğu gibi diğer bir çok çalışmada da kardiyada İM'si ile cins ve NSAİI kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır (7,9,10,86). Bazı araştırmacılar (11,110) kardiyada İM'sinin distal midedeki gastritle birlikte olduğunu göstermesine karşın, Trudgill ve ark. böyle bir birliktelik bulmamıştır (13).

Çalışmamızda kardiyada İM bulunan 28 olgunun 27'sinde (%96) kardit saptanmıştır. Kardiyada İM bulunmayan 44 olgunun ise 37'sinde (%84) kardit saptanmış olup, arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun nedeni karditi olmayan olgu sayısının azlığı olabilir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Oberg ve Goldblum da kardiyada İM olanların tümünde (%100) kardit varlığını göstermişlerdir (12,15).

Çalışmamızda kardiyada İM bulunanlarda korpus ve/veya antrumda da İM (%44) saptanma oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.009). Diğer bazı araştırmacılar da sonuçlarımıza benzer şekilde midede İM bulunmasının kardiyada İM'si ile birlikteliği olduğu sonucuna ulaşmışlardır (12, 109-111). Yine Hackelsberger ve ark. kardiyada İM bulunmasının midedeki İM

ile ilişkili olduğunu bulmuşlar, kardiya İM'sini Hp enfeksiyonu ve yaş ile ilişkilendirmişler ancak GÖRH ve özofajitle ilgi bulmamışlardır (14).

Kardiyada İM bulunan ve bulunmayan olgular arasında Hp oranları arasında fark olmasa da diğer çalışmalara göre daha yüksek saptadığımız İM oranları, hastalarımızdaki yüksek Hp enfeksiyonu oranına bağlı olabilir. Hp'nin distal midedeki İM ile birlikte olduğu bilinmektedir (112). Çalışmamızda saptadığımız kardiya İM'sinin distal midedeki İM ile olan birlikteliği de bu savı desteklemektedir. Tablo 1'de görüldüğü gibi Hirota (9), Morini (109) ve Morales (87) tarafından da Hp enfeksiyonunun kardiya İM'sinde nedensel rolü olduğu sonucuna varılmıştır.

Yukarıdaki bulgular ışığında, diğer çalışmalara göre yüksek bulduğumuz kardiyada İM oranları, çalışmalar arasındaki yöntem farklılığı ya da hastalarımızdaki yüksek Hp enfeksiyon oranından kaynaklanıyor olabilir. Kardiyadaki İM'ye %96 oranında karditin eşlik etmesi de İM'nin kardit zemininde geliştiğini düşündürmektedir. Aşağıda bahsedileceği gibi kardit, Hp enfeksiyonu ve midenin diğer bölgelerindeki gastritle ilişkilidir. Bu durumda kardiyadaki İM'nin de Hp ile ilişkili olması beklenirken gruplar arasında Hp enfeksiyon oranları açısından anlamlı fark bulunmaması, kardiyadaki İM'nin oluşumunda belki de Hp'den başka etmenlerin de rol oynuyor olabileceğini düşündürmüştür. Örneğin; bazı çalışmalarda kardiyadaki İM GÖRH ile ilişkili bulunmuştur (11,15). Ancak buna karşın çalışmamızda kardiyadaki İM ile GÖRH arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Değerlendirmeye alınan 74 olgunun 66'sında (%89) kardit saptanmıştır. Karditi bulunan ve bulunmayan olgular arasında yaş, cins, NSAİİ, PPI/H₂RB, sigara, alkol kullanımı, GÖRH ve özofajit varlığı açısından fark saptanmamıştır. Morini ve ark. tarafından yapılan çalışmada da karditli olgularla kardit bulunmayanlar arasında yaş, cins ve GÖRH varlığı açısından fark bulunmamıştır (109). Benzer şekilde Law ve ark. da kardit saptanan ve saptanmayanlar arasında cins, GÖRH ve özofajit varlığı açısından fark saptamamışlar ancak karditin yaş ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (113). Bu çalışmaya alınan olguların yaş ortalamasının (57.5) çalışmamıza alınan olgularinkinden (54.3) fazla olması böyle bir sonucun çıkmasına neden olmuş olabilir. Bu iki çalışmada da sigara, alkol, NSAİİ ve PPI/H₂RB kullanımının kardit ile olan ilişkisi araştırılmamıştır.

Çalışmamızda karditi bulunan olgularda bulunmayanlara göre özellikle korpusta Hp varlığı ($p=0.018$) ile korpusta ($p=0.004$) ve antrumda ($p=0.000$) gastrit varlığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Korpus ve antrum gastriti ise Hp ile ilişkili bulunmuştur ($p=0.002$ ve $p=0.038$). Bu da kardit oluşumunda Hp'nin rolü olduğu savını desteklemektedir. Bulgularımızı destekler şekilde, kardit oluşumunda Hp'nin rol oynadığını savunan çalışmalar çoğunluktadır (109,113,114).

Tablo 21'de görüldüğü gibi literatürdeki kardit oranları birbirinden oldukça farklıdır. Bu durum da daha önce değinildiği gibi biyopsi alma yöntemleri, Hp enfeksiyon oranları ya da hasta seçimindeki farklılıklara bağlı olabilir. Örneğin; Wallner ve ark.nın çalışması sadece klinik olarak GÖRH bulunan olgularda gerçekleştirilmiştir (7). Kardit oranını %96 bulan Oberg ve ark. ise kardit ve kardiya İM'sinin GÖRH ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (15). Çalışmamızda klinik olarak GÖRH'na sahip olma oranı tüm hastalar arasında %46 idi. Ancak karditi olan (%41) ve olmayan (%38) olgular arasında GÖRH oranları açısından fark saptanmadı.

Z çizgisi üzerinden alınan biyopsi örneklerinin 10'unda skuamöz ve kolumnar epitel birlikte bulunmadığından, Z çizgisinde İM değerlendirmeleri 90 olguda gerçekleştirilmiştir. 90 olgunun 27'sinde (%30) Z çizgisinde İM saptanmıştır. İM bulunan ve bulunmayan olgular arasında yaş, cins, sigara, NSAİİ, alkol ya da PPI/H₂RB kullanımı ile GÖRH ve özofajit bulunması arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yine her iki grup arasında Hp, gastritler ve midenin diğer bölgelerindeki İM varlığı açısından fark bulunmamıştır.

Wallner ve ark. Z çizgisinde %15 oranında İM saptamıştır. Z çizgisinde İM varlığı için yaş, Hp ve sigara kullanımının bağımsız risk faktörleri olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada Z çizgisinde İM bulunanlarda Hp sıklığı %57 bulunmuştur. Çalışmamızda ise bu oran %63'tür. Aynı çalışmada gastrit ya da midede İM varlığı ile Z çizgisinde İM bulunması arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak bu çalışma GÖRH'na sahip olgularda gerçekleştirilmiştir (7). Yine Spechler ve ark. tarafından yapılan çalışmada Z çizgisinde %18 oranında İM saptanmıştır. Z çizgisindeki İM, yaş ve erkek cinsiyet ile ilişkili bulunurken GÖRH ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (16). Bu çalışmada Z çizgisindeki İM ile Hp, gastrit ya da midede İM varlığı arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Yine bu

iki çalışmada sigara, alkol, NSAİ ve PPI/H₂RB kullanımının Z çizgisindeki İM üzerine olan etkisi araştırılmamıştır.

Z çizgisinde enflamasyon varlığının araştırılacağı biyopsi örneklerinin 7'sinde skuamöz ve kolumnar epitelin her ikisi birden bulunmadığından 93 örnek değerlendirmeye alınmıştır. 93 olgunun 75'inde (%81) Z çizgisinde enflamasyon saptanmıştır. Enflamasyon bulunan ve bulunmayan olgular arasında yaş, cins, sigara, NSAİ, alkol ya da PPI/H₂RB kullanımı ile GÖRH ve özofajit bulunması arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Z çizgisinde enflamasyon bulunanlarda bulunmayanlara göre Hp enfeksiyonu (p=0.014), kardit (p=0.015), korpus (p=0.011) ya da antrumda (p=0.011) gastrit varlığı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak Z çizgisindeki enflamasyon, Hp ve gastritler ile ilişkili bulunmuştur.

Z çizgisinde İM bulunan 27 olgunun 25'inde (%93), Z çizgisinde İM bulunmayan 63 olgunun ise 48'inde (%77) zeminde enflamasyon olduğu saptanmıştır. Bu da kardiya İM'sine benzer şekilde Z çizgisindeki İM'nin de büyük oranda enflamasyon zemininde geliştiğini düşündürmüştür. Ancak Z çizgisinde İM bulunanlar ile bulunmayanlar arasında Hp enfeksiyonu oranlarının farklı bulunmaması, etiyojide başka faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Spechler ve ark. Z çizgisinde İM bulunanlarda histolojik özofajit sıklığının daha fazla olduğunu saptamışlardır (16). Çalışmamızda ise histolojik özofajit araştırılmamıştır. Wallner ve ark. Z çizgisindeki İM'nin Hp ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada çalışmamızdakine benzer şekilde Z çizgisinde İM bulunanlarda zeminde enflamasyon bulunma sıklığının da fazla olduğu gösterilmiştir (7). Z çizgisinde, diğer çalışmalara göre yüksek oranda saptadığımız enflamasyon ve İM, çalışmalardaki hasta popülasyonlarının farklılığına ya da olgularımızdaki yüksek Hp enfeksiyonu oranına bağlı olabilir.

Olgularımızın 16 (%16)'sında endoskopide özofagusun skuamöz mukozası içine dilcik ya da adacık şeklinde uzanım gösteren kolumnar mukoza varlığı saptanmasına karşın bu olguların 7 (%7)'sinde histolojik olarak özelleşmiş (goblet hücrelerinin varlığı ile karakterize) İM'nin bulunduğu görüldü. Kolumnar mukozaların hiç birisi 3 cm. uzunluğa ulaşmadığı için olguların tümünde kısa segment Barrett özofagusu (BÖ) bulunduğu kabul edildi. Böylece endoskopi yapılan hastalarda kısa segment BÖ sıklığı %7

olarak saptanmış oldu. Bu oran literatürde bildirilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir (3,7,108).

BÖ bulunan ve bulunmayan olgular karşılaştırıldığında aralarında yaş, cins, sigara, NSAİİ, alkol ya da PPI/H₂RB kullanımı ile GÖRH, hiatus hernisi, özofajit, Hp, gastritler ve midenin diğer bölgelerindeki İM varlığı açısından fark olmadığı görülmüştür. BÖ'nun ileri yaşta, erkeklerde, GÖRH ve hiatus hernisi olanlarda daha sık bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (3,7,11). Çalışmamızda da BÖ'lu olguların yaş ortalaması daha yüksek, erkek/kadın oranı, GÖRH, hiatus hernisi ve endoskopik özofajit varlığı daha fazla bulunmuştur. Ancak BÖ'lu olgu sayısı az olduğu için arada istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamış olabilir.

Ülkemizde midedeki ve GÖB'deki İM tiplerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Z çizgisinde İM bulunan 19 olgunun 15'inde (%79) Tip II, kardiyada İM bulunan 25 olgunun 13'ünde (%52) Tip I, mide korpus ve/veya antrumunda İM bulunan 26 olgunun 19'unda (%73) Tip I İM ve BÖ'lu olguların tümünde Tip II İM saptanmıştır (Tablo 19). Görüldüğü gibi midede Tip I, özofagusta Tip II İM daha sık bulunmaktadır ve bu bulgular literatürle uyumludur (8,115,116).

Petersson ve ark. yaptıkları çalışmada genel popülasyonda mide korpus ve antrumunda İM tiplerini araştırmışlardır. İM bulunan vakalarda Tip I %15, Tip II %64 ve Tip III %21 oranında saptanmıştır. Genel popülasyonda değerlendirildiğinde Tip III İM oranı %4 bulunmuştur (117). Çalışmamızda ise endoskopi yapılan olgularda korpus ya da antrumda Tip III İM saptanmamış, sadece 2 (%2) vakada kardiyada Tip III İM bulunduğu görülmüştür. Ayrıca Tip I İM midede belirgin olarak fazla saptanmıştır. İki çalışma arasındaki bu farklılıklar, biyopsi alınma yerlerinin değişik olmasının yanı sıra İM tip belirlemede kullanılan kriterlerin kandidatif olmamasından ve patolojiler arasında farklı yorumlanıyor olmasından kaynaklanmış olabilir.

Kardiyada İM bulunan olgularda Tip I %52, Tip II %40, Tip III %8 oranında bulunmuştur. Kardiyada da distal midede olduğu gibi Tip I İM daha sık bulunmasına karşın Tip I/Tip II oranı özofagus ile mide arasında yer almakta ve bir geçiş bölgesi görüntüsü oluşturmaktadır. İğinciç olarak Tip III İM sadece 2 olguda kardiyada bulunmuş, özofagus ya da midede Tip III İM'ye

rastlanmamıştır. Bu 2 olgunun yaş ortalaması 48 ± 1.4 'tür. Biri kadın diğeri erkektir. Her ikisinde de Hp enfeksiyonu ya da GÖRH bulunmamaktadır.

Literatürde kardiyada İM tiplerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Günther ve ark. Z çizgisinde düzensizliği olan ve İM bulunan olgularda Tip I/II'yi %92, Tip III'ü ise %8 oranında bulmuşlardır (8). Görüldüğü gibi bu çalışmada Tip I ve II İM bir arada değerlendirilmiştir. Tip I/II ve Tip III İM'ye sahip olgular arasında Hp enfeksiyonu açısından fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda kardiyadaki İM tiplerini karşılaştırmaya yetecek sayıda olgumuzun olmayışı çalışmamızın eksik bir yönüdür.

Çalışmamızda midesinde Tip I İM bulunan olgularla Tip II/III İM bulunan olgular arasında yaş, cins, NSAİİ, alkol kullanımı, Hp enfeksiyonu oranları ve gastritlerin varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 20).

Tip I İM'nin Hp ile ilişkili olduğunu ve tersine İM tipleri ile Hp varlığı arasında ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (34,116,118). Craanen ve ark. ise Tip III İM'nin yaşla arttığını bildirmişlerdir ancak çalışmamızda Tip III İM'li olguların yaş ortalaması 48 bulunmuştur ve bu tüm olguların yaş ortalamasının oldukça altındadır. Ancak Tip III İM'li olgu sayısı 2 olduğu için bu konuda yorum yapmak zordur.

Sonuç olarak endoskopi yapılan olgularda Z çizgisi ve kardiyadaki enflamasyon ve İM oranları yüksektir. Z çizgisindeki enflamasyon ve kardit, Hp ile ilişkilidir. Bu bölgelerdeki İM'nin gelişiminde Hp'nin dışında başka etiyolojik faktörler de rol oynamaktadır. Kısa segment BÖ sıklığı endoskopi yapılan hastalar arasında %7 oranında bulunmuştur. Distal midede ve kardiya da Tip I, özofagusta Tip II İM siktir.

6. ÖZET

Giriş: Son yıllarda gastroözofageal bileşke (GÖB)'den köken alan adenokarsinom insidansı artmaktadır. İntestinal metaplazi (İM)'nin özofagus ve mide kanserlerinin gelişiminde ara basamak olması, GÖB'den kaynaklanan adenokanserlerin gelişiminde de rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. GÖB'deki İM ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olmasına karşın, etiyolojik faktörleri hala tam olarak aydınlatılmış değildir. GÖB'deki İM'nin oluşumunda nedensel faktör olarak bazı çalışmalarda *Helicobacter pylori* (Hp), bazılarında ise gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) sorumlu tutulmuştur.

Amaç: Bu çalışma; yüksek Hp prevalansına sahip ülkemizde özofagus ve GÖB'deki İM'nin sıklığı, tipleri ve nedenlerini araştırmak üzere planlanmıştır.

Gereç ve yöntem: DEÜTF Gastroenteroloji kliniğinde herhangi bir nedenle üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanan hastalardan rasgele seçilen 100'ü (51K, 49E, 55.3±13.5) çalışmaya alınmıştır. Endoskopi sırasında özofagus mukozası lugol ile boyanmış ve boya tutmayan alanlardan, Z çizgisinden, kardiyadan (Z çizgisinin 5 mm. altından), korpus ve antrumdan biyopsiler alınmıştır. Biyopsi örneklerinde gastrit, Hp ve İM varlığı araştırılmıştır. İM bulunanlarda High iron diamine boyası ile İM tipleri belirlenmiştir.

Bulgular: Sırasıyla kardiyada İM %38, kardit %89, Z çizgisinde İM %30 ve enflamasyon %81 oranında saptanmıştır. Kardit ve Z çizgisindeki enflamasyon, hem Hp ve hem de distal midedeki gastrit ile ilişkili bulunmuştur. Kısa segment BÖ sıklığı %7 oranında saptanmıştır. Z çizgisi ve midedeki İM tipleri tabloda verilmiştir.

Tablo. İM tipleri'nin bölgelere göre görülme sıklığı

	Tip I İM	Tip II İM	Tip III İM
	n (%)	n (%)	n (%)
Z çizgisi (n:19)	4 (21)	15 (79)	0
Kardiya (n:25)	13 (52)	10 (40)	2 (8)
Korpus/Antrum (n:26)	19 (73)	7 (27)	0

Sonuç: Çalışmamızda Z çizgisi ve kardiyada enflamasyon ile İM oldukça sıktır. Bunlar Hp enfeksiyonu ile ilişkilidir, GÖRH ile ilişkisi yoktur. Kardiyada Tip I, özofagusta ise Tip II İM sıktır.

6. ABSTRACT

Background: The incidence of adenocarcinoma of the esophagogastric junction (EJ) has been increasing more than two decades. As intestinal metaplasia (IM) is associated with the development of esophageal and gastric cancer, the same reason can be responsible from development of EJ cancers. Even tough numerous studies evaluating IM at EJ has been performed, the etiology of IM at EJ is still unclear. The present observations suggest that either gastroesophageal reflux disease (GERD) or *Helicobacter pylori* (Hp) infection may play a role for the etiopathogenesis of IM at EJ.

Aims: To determine prevalence, etiologic factors and types of IM at the esophagus and EJ in an area with high Hp prevalence.

Methods: A total of 100 patients (51F, 49M, 55.3±13.5) who underwent upper gastrointestinal endoscopy were randomly enrolled in the study. During the endoscopy procedure esophageal mucosa stained with lugol. The biopsies from the esophageal mucosa not stained by lugol, Z line, cardia (below the 5 mm of Z line), corpus and antrum were taken. Gastritis, Hp and the presence of IM have been examined pathologically in those samples. The types of IM were determined by high iron diamin stain.

Results: IM at the Z line and cardia were found 30% and 38% and the inflammation at Z line and cardia were detected 81% and 89%, respectively. Inflammation at the Z line and cardia were associated with both Hp infection and corpus/antrum gastritis. The frequency of short segment Barrett's esophagus was found to be 7%. The types of IM at Z line and gastric mucosa are shown in table below.

Table. The frequency of IM types in different regions.

	Type I IM	Type II IM	Type III IM
	n (%)	n (%)	n (%)
Z line (n:19)	4 (21)	15 (79)	0
Cardia (n:25)	13 (52)	10 (40)	2 (8)
Corpus/Antrum (n:26)	19 (73)	7 (27)	0

Conclusion: IM and inflammation at the Z line and cardia are highly frequent in our study. These are associated with Hp infection but not GERD. Type I IM at cardia and Type II IM in esophagus were found to be more frequent.

7. Kaynaklar

1. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83:2049-2053.
2. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993;104:510-513.
3. Powell and McConkey CE. The rising trend in oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia. *Eur J Cancer Prev* 1992;1:265-269.
4. Hesketh PJ, Clapp RW, Doos WG, Spechler SJ. The increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1989;64:526-530.
5. Walther C, Zilling T, Perfekt R, Moller T. Increasing prevalence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastro-oesophageal junction: a study of the Swedish population between 1970 and 1997. *Eur J Surg* 2001;167:748-757.
6. Spechler SJ. The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 1999;117:218-228.
7. Wallner B, Sylvan A, Stenling R, Janunger KG. The esophageal Z-line appearance correlates to the prevalence of intestinal metaplasia. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:17-22.
8. Günther T, Hackelsberger A, Malfertheiner P, Roessner A. Is typing of metaplasia at the squamocolumnar junction revealing its etiology? *Virchows Arch* 2000; 436:6-11.
9. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholi V, Wong RKH. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: Prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116:277-285.
10. Csendes A, Smok G, Quiroz J, Burdiles P, Rojas J, Castro C, Henriquez A. Clinical, endoscopic, and functional studies in 408 patients with Barrett's esophagus, compared to 174 cases of intestinal metaplasia of cardia. *Am J Gastroenterol* 2002;97:554-560.
11. Voutilainen M, Färkkilä M, Mecklin JP, Juhola M, Sipponen P. Classical Barrett esophagus contrasted with Barrett-type epithelium at normal-appearing esophagogastric junction. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:2-9.
12. Goldblum JR, Vicari JJ, Falk GW, Rice TW, Peek RM, Easley K, Richter JE. Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia: the role of gastroesophageal reflux and H. pylori infection. *Gastroenterology* 1998;114:633-639.
13. Trudgill NJ, Suvana SK, Kapur KC, Riley SA. Intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction in patients attending for diagnostic gastroscopy. *Gut* 1997;41:585-589.
14. Hackelsberger A, Günther T, Schultze V, Manes G, Dominguez-Munoz JE, Roessner A, Malfertheiner P. Intestinal metaplasia at the gastro-oesophageal junction: Helicobacter pylori gastritis or gastro-oesophageal reflux disease? *Gut* 1998;43:17-21.

15. Oberg S, Peters J, DeMeester TR, Chandrasoma P, Hagen JA, Ireland AP, Ritter MP, Mason RJ, Crookes P, Bremner CG. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1997;226:522-532.
16. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal RK. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet* 1994;344:1533-1536.
17. Genta RM, Huberman RM, Graham DY. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1994;25:915-919.
18. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* in the stomach—a paradox unmasked. *N Eng J Med* 1996;335:278-280.
19. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115:642-648.
20. Asaka M, Takeda H, Sugiyama T, Kato M. What role does *Helicobacter pylori* play in gastric cancer? *Gastroenterology* 1997;113:56-60.
21. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper R. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Eng J Med* 2001;345:784-789.
22. Spechler SJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Clinical Perspectives in Gastroenterology* 1999 March/April:93-99.
23. Soytürk M, Şimşek İ, Çolakoğlu O, Okan A, Topalak Ö, Akpınar H, Tankurt E, Gönen Ö. Kardiyaya yerleşimli mide kanseri sıklığı değişiyor mu? *The Turkish J of Gastroenterol* 2000;11:P201.
24. Bor S, Vardar R, Memik F, T. Cancer Study Group. Prevalence patterns of gastric cancers in Turkey: a model of a developing country with high occurrence of *H. pylori*. *Gut* 2002;51:A104.
25. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology* 1996;110:614-621.
26. Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 1997;92:212-215.
27. Provenzale D, Kemp JA, Arora S, Wong JB. A guide for surveillance of patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994;89:670-680.
28. Sharma P, Morales TG, Bhattacharya A, Garewal HS, Sampliner RE. Dysplasia in short-segment Barrett's esophagus: a prospective 3-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2012-2016.
29. Sampliner RE and The Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Updated guidelines for diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-1895.
30. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, Dalton P, Taira M. Histology of the gastroesophageal junction. An autopsy study. *Am J Surg Pathol* 2000;24:402-409.

31. Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL, Rice TW, Richter JE, Falk GW, Goldblum JR. The gastric cardia: Fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2000;95:921-924.
32. Zhou H, Greco MA, Kahn E. Origin of cardiac mucosa. Ontogenic considerations. *Mod Pathol* 1999; 12:499 (abstract).
33. Chandrasoma PT, Lokuhetty DM, DeMeester TR, Bremmer CG, Peters JH, Oberg S, Groshen S. Definition of histopathologic changes in gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg Pathol* 2000;24:344-351.
34. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Ferwerda J, Tytgut GNJ. Subtypes of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*. *Gut* 1992;33:597-600.
35. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, Dawson PA, Fabiani B, Chauveinc P, Fenzy A, Gazzard B, Goldfain D, Zeegen R. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centers. *Gut* 1985;26:1319-1326.
36. Filipe MI, Munoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, Teuchmann S, Benz M, Prijon T. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994;57:324-329.
37. Voutilainen M, Färkkilä M, Juhola M, Mecklin JP, Sipponen P. The Central Finland Endoscopy Study Group. Complete and incomplete intestinal metaplasia at the esophagogastric junction: prevalences and associations with endoscopic erosive esophagitis and gastritis. *Gut* 1999;45:644-648.
38. McClave SA, Boyce HW, Gottfried MR. Early diagnosis of columnar-lined esophagus: a new endoscopic criterion. *Gastrointest Endosc* 1987;3:413-416.
39. Buttar NS, Falk GW. Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett esophagus. *Mayo Clin Proc* 2001;76:226-234.
40. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus. Fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000; 231:303-321.
41. Ormsby AH, Goldblum JR, Kilgore SP, Richter JR, Rice TW, Falk GW, Gramlich TL. The frequency and nature of cardiac mucosa and intestinal metaplasia (IM) of the esophagogastric junction (EGJ): a population based study of 223 consecutive autopsies. *Gastroenterology* 1999;116:A273. (Abstract)
42. Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL, Rice TW, Richter JE, Falk GW, Goldblum JR. The gastric cardia is not a metaplastic mucosa secondary to gastroesophageal reflux disease (GERD). *Gastroenterology* 1999; 116:A213. (Abstract)
43. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:5-19.
44. Lee A, Fox J, Hazell S. Pathogenicity of *Helicobacter Pylori*. *Infect Immunology* 1993;61:1601-1610.
45. Logan RPH. Adherence of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:3-15.

46. Fennerty MB MD. *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1994;154:721-727.
47. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996;100:12-17.
48. Ching CK, Wong BCY, Kwok E, Ong L, Covacci A, Lam SK. Prevalence of CagA-bearing *Helicobacter pylori* Strains Detected by the Anti-CagA Assay in Patients with Peptic Ulcer Disease and in Controls. *Am J Gastroenterol* 1996;91:949-953.
49. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:33-39.
50. Sengul B, Akpınar H, Simsek İ, Soyuturk M, Ucmak F, Topalak O. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in primary school students in Izmir metropolitan districts. *Gut* 2000;32:P276.
51. Mobley HLT. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:57-64.
52. Hu LT, Mobley HLT. Purification and N-terminal analyses of urease from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1990;58:992-998.
53. Nillus M, MalFertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 ;10:65-71.
54. Hunt RH. Peptic ulcer disease: defining the treatment strategies in the era of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1997;92:36-40.
55. Sipponen P, Varis K, Fraki O, Korri UM, Seppala K, Siurala M. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:966-973.
56. Parsonnet J. *Helicobacter pylori*. *Infectious Disease Clinics of North America* 1998;12:185-197.
57. Sipponen P, Seppala K, Aarynen M, Helske T, Kettunen P. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis. *Gut* 1989;30:922-929.
58. Cohen H, Laine L. Endoscopic methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:3-9.
59. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995;109:136-141.
60. Atherton JC. Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:11-20.
61. Altindis M, Dilek ON. Usefulness of the *Helicobacter pylori* stool antigen test for detection *Helicobacter pylori* infection. *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65:74-76.
62. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997;41:8-13.

63. Simsek İ, Soytürk M, Akpınar H, Topalak Ö, Okan A, Tankurt E, Gönen Ö. Bir ve iki haftalık üçlü eradikasyon tedavilerinden sonra *Helicobacter pylori* reinfeksiyon oranları: 17 aylık izlem sonuçları. XVII. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, 3-8 Ekim 2000, Antalya.
64. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egide MS. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Eng J Med* 1982;307:1547-1557.
65. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics and frequency of transient relaxation of lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1998;95:593-599.
66. Mittal RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology* 1987;92:130-135.
67. Sloan S, Kahrilas PJ. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology* 1991;100:596-605.
68. Kahrilas PJ, Wu S, Lin S, Poudereux P. Attenuation of esophageal shortening during peristalsis with hiatus hernia. *Gastroenterology* 1995;109:1818-1825.
69. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995;108:1897-1907.
70. Miller LS, Vinayek R, Frucht H, Gardner JD, Jensen RD, Maton PN. Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1990;98:341-346.
71. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, Vallot T, Le Guludec D, Mignon M. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997;40:167-174.
72. Collen MJ, Lewis JH, Benjamin SB. Gastric acid hypersecretion in refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1990;98:654-661.
73. Kuo B, Castel DO. Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1532-1538.
74. McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1981;80:285-291.
75. Shay SS, Eggli D, McDonald C, Johnsen LF. Gastric emptying of solid food in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1987;92:459-465.
76. Stemmermann GN. Intestinal metaplasia of the stomach. A status report. *Cancer* 1994;74:556-564.
77. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19:37-43.
78. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297-301.

79. The role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper gastrointestinal tract. Guidelines for clinical application. *Gastrointest Endosc* 1988;34:18-20.
80. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-831.
81. Loffeld RJLF, Ten Tije BJ, Arends JW. Prevalence and significance of *Helicobacter pylori* in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1598-1600.
82. Ricaurte O, Fléjou JF, Vissuzaine C, Goldfain D, Rotenberg A, Cadiot G, Potet F. *Helicobacter pylori* infection in patients with Barrett's oesophagus: a prospective immunohistochemical study. *J Clin Pathol* 1996;49:176-177.
83. Freston JW. Long-term acid control and proton pump inhibitors: interactions and safety issues in perspective. *Am J Gastroenterol* 1997;92:51-57.
84. Werdmuller BFM, Loffeld RJLF. *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:103-105.
85. Graham DY, Yamaoka Y. *H. pylori* and *cagA*: relationships with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagitis and its complications. *Helicobacter* 1998;3:145-150.
86. Chalasani N, Wo JM, Hunter JG, Waring JP. Significance of intestinal metaplasia in different areas of esophagus including esophagogastric junction. *Dig Dis Sci* 1997;42:603-607.
87. Morales TG, Sampliner RE, Bhattacharyya A. Intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 1997;92:414-418.
88. Gerson L, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002;123:461-467.
89. Riddell RH. The biopsy diagnosis of gastroesophageal reflux disease, "carditis," and Barrett's esophagus, and sequelae of therapy. *Am J Surg Pathol* 1996;20:31-51.
90. Genta RM, Huberman RM, Graham DY. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1994;25:915-919.
91. Zwas F, Shields HM, Doos WG, Antonioli DA, Goldman H, Ransil BJ, Spechler SJ. Scanning electron microscopy of Barrett's epithelium and its correlation with light microscopy and mucin stains. *Gastroenterology* 1986;90:1932-1941.
92. Weston AP, Krmpotich P, Makdisi WF, Cherian R, Dixon A, McGregor DH, Banerjee SK. Short segment Barrett's esophagus: clinical and histological features, associated endoscopic findings, and association with gastric intestinal metaplasia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:981-986.
93. Loughney T, Maydonovitch CL, Wong RKH. Esophageal manometry and ambulatory 24-hour pH monitoring in patients with short and long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:916-919.

94. Sharma P. Short segment Barrett esophagus and specialized columnar mucosa at the gastroesophageal junction. *Mayo Clin Proc* 2001;76:331-334.
95. Shields HM, Zwas F, Antonioli DA, Doos WG, Kim S, Spechler SJ. Detection by scanning electron microscopy of a distinctive esophageal surface cell at the junction of squamous and Barrett's epithelium. *Dig Dis Sci* 1993;38:97-108.
96. Ormsby AH, Goldblum JR, Rice TW, Richter JE, Falk GW, Vaezi MF, Gramlich TL. Cytokeratin subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. *Hum Pathol* 1999;30:288-294.
97. Salo JA, Kivilaakso EO, Kiviluoto TA, Virtanen IO. Cytokeratin profile suggests metaplastic epithelial transformation in Barrett's oesophagus. *Ann Med* 1996;28:305-309.
98. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1986;315:362-371.
99. Oberg S, DeMeester TR, Peters JH, Hagen JA, Nigro JJ, DeMeester SR, Theisen J, Campos GM, Crookes PF. The extent of Barrett's esophagus depends on the status of the lower esophageal sphincter and the degree of esophageal acid exposure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:572-580.
100. Vaezi MF, Richter JE. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery* 1995;117:699-704.
101. Boch JA, Shields HM, Antonioli DA, Zwas F, Sawhney RA, Trier JS. Distribution of cytokeratin markers in Barrett's specialized columnar epithelium. *Gastroenterology* 1997;112:760-765.
102. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, Seidel UJ, Sonnenberg A. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607-1619.
103. Buttar N, Wang K, Sebo T, Riehle DM, Krishnadath KK, Lutzke LS, Anderson MA, Petterson TM, Burgart LJ. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001;120:1630-1639.
104. Hamilton SR, Smith RR, Cameron JL. Prevalence and characteristics of Barrett esophagus in patients with adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction. *Hum Pathol* 1988;19:942-948.
105. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-1181.
106. Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J* 1981 Nov;13(6):931-939.

107. Lembo T, Ippoliti AF, Ramers C, Weinstein WM. Inflammation of the gastro-oesophageal junction (carditis) in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: a prospective study. *Gut* 1999;45:484-488.
108. Vardar R. Özofagogastrik bileşkede intestinal metaplazi ve klinik önemi. Gastroenteroloji uzmanlık tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türkiye, 2000.
109. Morini S, Zullo A, Hassan C, Lorenzetti R, Stella F, Martini MT. Gastric cardia inflammation: role of Helicobacter infection and symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2337-2340.
110. Ormsby AH, Kilgore SP, Goldblum JR, Richter JE, Rice TW, Gramlich TL. The location and frequency of intestinal metaplasia at the esophagogastric junction in 223 consecutive autopsies: Implications for patient treatment and preventive strategies in Barrett's esophagus. *Mod Pathol* 2000;13:614-620.
111. Bowrey DJ, Clark GWB, Williams GT. Patterns of gastritis in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1999;45:798-803.
112. Sipponen P, Hyvarian H. Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:3-6.
113. Law S, Lam KY, Chu K, Wong J. Specialized intestinal metaplasia and carditis at the gastroesophageal junction in Chinese patients undergoing endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1924-1929.
114. McNamara D, Buckley M, Crotty P, Hall W, O'Sullivan M, O'Morain C. Carditis: all Helicobacter pylori or is there a role for gastro-oesophageal reflux? *Scand J Gastroenterol* 2002;37:772-727.
115. Conchillo JM, Houben G, de Bruine A, Stockbrugger R. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? *Eur J Cancer Prev* 2001;10:307-312.
116. Al-Knawy B, Morad N, Jamal A, Mirdad S, Abol Fotouh M, Ahmed ME, Saydain G, Seidi O, Shator A. Helicobacter pylori and intestinal metaplasia with its subtypes in the gastric antrum in a Saudi population. *Scand J Gastroenterol* 1999 Jun;34(6):562-565.
117. Petersson F, Borch K, Franzén LE. Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in the general population and in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:262-266.
118. Testoni PA, Colombo E, Scelsi R, Cattani L, Bagnolo F, Lella F, Buizza M, Luinetti O. Tissue-staining for Helicobacter pylori in intestinal metaplasia—correlation with its extension and histochemical subtypes. *Ital J Gastroenterol* 1995;27:285-290.