

بخش تحتانی مری در بیماران ایرانی دیس پپتیک : یک مطالعه آینده‌نگر

دکتر سیاوش ناصری مقدم^۱، دکتر رضا ملک‌زاده^۲، دکتر مسعود ستوده^۳، دکتر محمد توانگر^۱، دکتر کورش عظیمی^۴، دکتر امیرعلی سهراب‌پور^۴، دکتر پردیس مستجابی^۴، دکتر حسینه فتحی^۴، دکتر مینا میناپور^۴

مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی
۱ - استادیار، ۲ - استاد، ۳ - دانشیار، ۴ - پژوهشگر

چکیده:

روش‌ها:

بیمارانی که به علت دیس‌پپسی برای انجام اندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش ارجاع شده بودند در صورت تمایل وارد مطالعه شدند. علایم ثبت شدند، اندوسکوپی انجام گرفت و از تمامی ضایعات مشکوک و نیز از امتداد Z-line نمونه برداری انجام شد.

نتایج:

از ۳۴۴ بیمار وارد شده به مطالعه، ۲۶۹ نفر (۱۳۵ زن و ۱۳۴ مرد با میانگین سنی ۴۱/۶ سال) مورد بررسی قرار گرفتند. در ۲۰۹ بیمار (۷۷/۶٪) حداقل یکی از علایم اصلی GERD وجود داشت و ۲۰۷ بیمار (۷۶/۱٪) ازوفازیت اندوسکوپییک داشتند. در ۱۳ بیمار (۵٪) متاپلازی روده‌ای تخصصی شده در پیوستگاه گاستروازوفازئال (SIM-GEJ) و در ۳ بیمار دیسپلازی غده‌ای وجود داشت (دو مورد با درجه پایین و یک مورد با درجه بالا). هیچیک از علایم پیش‌بینی‌کننده وجود یافته‌های بافت‌شناختی یا اندوسکوپییک نبود. بیماران دارای دیسپلازی به درجات بالاتری از ازوفازیت اندوسکوپییک دچار بودند.

نتیجه‌گیری:

GERD درمیان بیماران ایرانی دیس پپتیک ارجاع شده جهت اندوسکوپی تشخیصی شایع است. شیوع SIM-GEJ در این گروه بیماران با آمار گزارش شده از غرب قابل مقایسه است.

کلواژگان

پیوستگاه گاستروازوفازئال، gastroesophageal junction، متاپلازی روده‌ای تخصصی شده، Specialized intestinal metaplasia، بیماری ریفلکس گاستروازوفازئال، علایم، مری بارت، هلیکوباکتر پیلوری.

مقدمه

علامت مشخصه مری بارت) و دیسپلازی می‌توانند در مخاط به ظاهر سالم مری، یا در قطعات کوتاه (کمتر از ۳ سانتیمتر) مری بارت ایجاد شوند^(۱۲،۶،۵ و ۱۵-۲۳). بنابراین مفهوم قبلی مری بارت (اپیتلیوم استوانه‌ای که بیش از ۳-۲ سانتیمتر بالاتر از پیوستگاه گاستروازوفازئال امتداد یافته باشد) دچار تحول شده و امروزه حتی قطعات کوتاهتر متاپلازی استوانه‌ای نیز در صورت وجود کانون‌های متاپلازی روده‌ای تخصصی شده (که با مشاهده سلول‌های گابلت مشخص می‌شوند) در تعریف مری بارت می‌گنجد^(۱۱ و ۲۴-۲۶). اتیولوژی و سیر طبیعی متاپلازی روده‌ای تخصصی شده در پیوستگاه گاستروازوفازئال (SIM-GEJ) به درستی شناخته نشده است اما برخی گزارش‌ها نشان داده‌اند که

طی دهه‌های گذشته، آدنوکارسینوم بخش تحتانی مری در غرب افزایش قابل ملاحظه‌ای داشته است^(۱-۳). این مشکل که زمانی یک پدیده نادر قلمداد می‌شد و حتی وجود آن مورد سؤال بود، امروزه حدود نیمی از کل تومورهای مری را به خود اختصاص داده است^(۲،۳). بیماری ریفلکس گاستروازوفازئال (GERD) و عارضه آن مری بارت، مهم‌ترین عوامل مؤثر بر تغییر شیوع آدنوکارسینوم در بخش تحتانی مری محسوب می‌شوند^(۱۳-۱۴). در طول دهه گذشته معلوم شده است که متاپلازی روده‌ای تخصصی شده (یک ضایعه پیش بدخیم و

Abstract:

Lower Esophagus in Dyspeptic Iranian Patients: A Prospective Study

Siavosh Nasseri-Moghaddam¹, Reza Malekzadeh²,
Masoud Sotoudeh³, Mohammad Tavangar⁴, Kouros Azimi⁶,
Amir-Ali Sohrabpour⁵, Pardis Mostadjabi⁵, Hosnieh Fathi⁵,
Mina Minapoor⁶

1-Assistant Professor of Medicine & Gastroenterology

2- Professor of Medicine & Gastroenterology

3- Associate Professor of Pathology

4- Assistant Professor of Pathology

5- M.D. Research Assistant

6- M.Sc. Statistician

Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital,
Tehran University of Medical Sciences,
Tehran, Iran

Background: Gastro-esophageal junction cancer has increased in the west. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is considered a major risk factor. We prospectively studied the prevalence of clinical, histologic and endoscopic GERD and premalignant changes among dyspeptic Iranian patients referred for upper GI endoscopy (UGIE).

Methods: Consenting patients referred for UGIE to our clinic were enrolled. Symptoms were recorded, UGIE done and biopsies from all suspicious lesions and across the Z-line were taken.

Results: Of 344 enrolled patients, 269 (135 females, 134 males, Mean age: 41.6 years) were evaluated. One major GERD symptom was seen in 209 (77.6%) patients and 207 (76.1%) had endoscopic esophagitis. Thirteen patients (5%) had specialized intestinal metaplasia at the junction (SIM-GEJ) and 3 had glandular dysplasia (2 low grade, 1 high grade). No symptom could predict the presence of histologic or endoscopic findings. Patients with dysplasia had more advanced degrees of endoscopic esophagitis.

Conclusion: GERD is common among Iranian patients referred for diagnostic endoscopy. Prevalence of SIM-GEJ among this population was comparable to that reported in the west.

Key words:

Gastro-esophageal junction, Specialized intestinal metaplasia, Gastro-esophageal reflux disease, Symptoms, Barrett's esophagus, Helicobacter Pylori

نمی‌گذاشت.

این یافته می‌تواند یک علت شیوع رو به افزایش آدنوکارسینوم مری باشد^(۱۳،۱۴،۱۵،۱۶). برخی مؤلفین پیشنهاد کرده‌اند که از پیوستگاه گاستروازوفازئال ظاهراً سالم نیز نمونه‌برداری انجام شود تا این ضایعات بالقوه خطرناک شناسایی گردند^(۱۵،۱۶). متاپلازی روده‌ای تخصصی شده در پیوستگاه گاستروازوفازئال ممکن است از نظر اتیولوژی، با ضایعات پاتولوژیک مشابه در خود مری تفاوت داشته باشند. به نظر می‌رسد مورد اول بیش از بیماری ریفلاکس گاستروازوفازئال، با هلیکوباکتر پیلوری و کاردیت مزمن در ارتباط باشد^(۱۷،۱۸،۱۹) البته این موضوع هنوز اثبات نشده است.

برخی گزارش‌های موجود حکایت از آن دارد که بیماری ریفلاکس گاستروازوفازئال و عوارض آن در آسیا شایع نیست^(۲۰،۲۱). GERD در اثر برخی عوامل نظیر وعده‌های غذایی سنگین، بخصوص غذاهای چرب و پُرادویه، چاقی، الکل و تنباکو تشدید می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک در ایران وجود ندارد، اما برخی داده‌ها حکایت از افزایش شیوع بیماری ریفلاکس گاستروازوفازئال دارد^(۲۸). اگر این موضوع صحت داشته باشد، ضایعات بدخیم و پیش‌بدخیم مرتبط با GERD احتمالاً در آینده یک مشکل عمده در منطقه ما خواهند بود. علاوه بر این، داده‌های حاصل از مشاهدات بدون شاهد و عقیده صاحب‌نظران حکایت از روند رو به افزایش آدنوکارسینوم مری در ایران دارد. تاکنون در بیماران دیس‌پپتیک ایرانی پیوستگاه گاستروازوفازئال مورد بررسی آینده‌نگر قرار نگرفته است. برای ارزیابی وضعیت موجود، تصمیم به مطالعه نظام‌مند بخش تحتانی مری و پیوستگاه گاستروازوفازئال در بیماران ایرانی دیس‌پپتیک ارجاع شده جهت اندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش گرفتیم.

روش‌ها و بیماران:

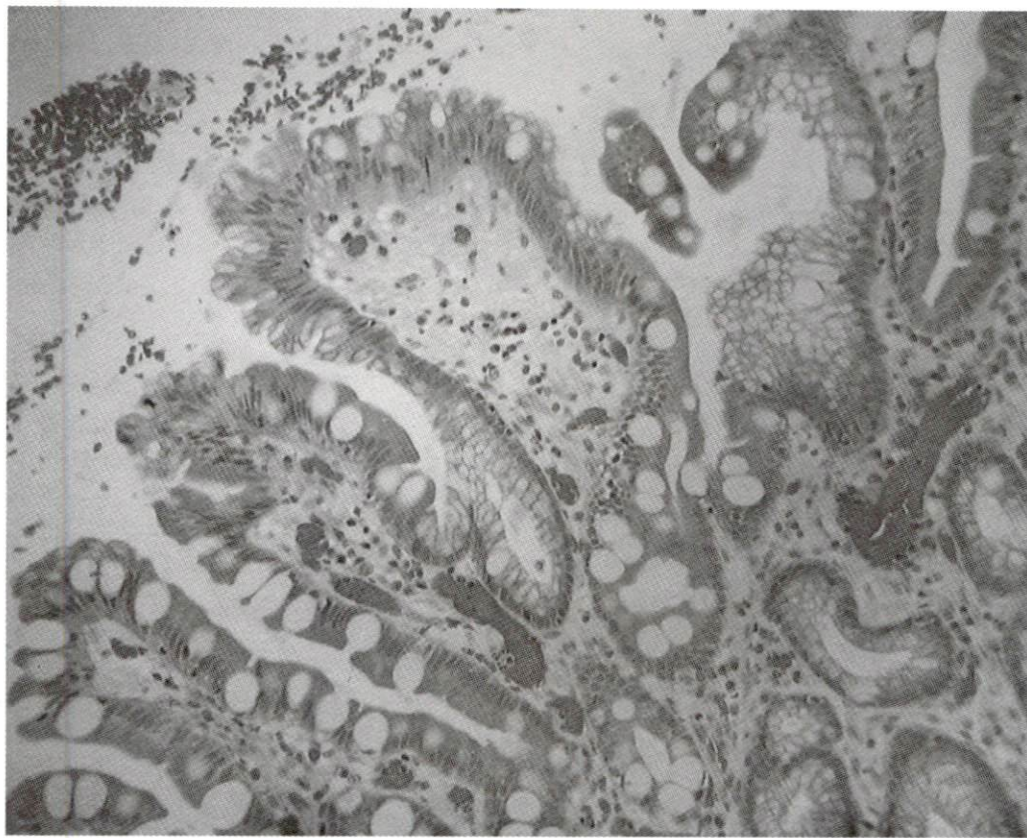
تمامی بیماران ۱۸ سال به بالا که قرار بود بین بهمن ۱۳۷۸ تا خرداد ۱۳۷۹ تحت اندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش قرار گیرند وارد مطالعه شدند. بیمارانی که هریک از ویژگی‌های زیر را داشتند از مطالعه خارج شدند: (۱) عدم تمایل به شرکت در مطالعه؛ (۲) موارد شناخته شده مری بارت یا سرطان دستگاه گوارش فوقانی؛ (۳) شک قوی به وجود سرطان دستگاه گوارش فوقانی؛ (۴) موارد شناخته شده واریس مری؛ (۵) وجود تمایل به خونریزی به دلیل بیماری یا دارو؛ (۶) ابتلا به بیماری‌های همراهی که انجام بی‌خطر بیوپسی را غیرممکن سازند؛ و (۷) مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتون در دو هفته گذشته، یا مسدودکننده‌های H2 در هفته گذشته.

هدف از شرکت در مطالعه و چگونگی انجام بررسی‌ها برای بیماران توضیح داده شد و بیماران رضایت‌نامه‌ای را امضا کردند. امتناع بیماران از شرکت در مطالعه، اثری بر مراقبت از آنها

شکل ۱

متاپلازی رودهای تخصصی شده

سلول‌های گابلت در سطح اپیتلیوم و در کریپت‌های مخاطی به خوبی دیده می‌شوند. (رنگ آمیزی H&E $\times 200$)



زیر محاسبه گردید:

$$\text{BMI (Kg/m}^2\text{)} = \text{weight (Kg)} / \text{height}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

پروتکل مطالعه:

بیماران به دنبال بی‌حسی موضعی با اسپیری لیدوکائین ۱۰٪ تحت آندوسکوپی استاندارد دستگاه گوارش فوقانی قرار گرفتند. همه موارد آندوسکوپی توسط یک نفر آندوسکوپیسست مجرب (ر.م.) انجام شدند. تمام طول مری، پیوستگاه گاستروازوفازئال (GEJ)، معده، و دوازدهه تا انتهای بخش دوم آن به دقت بررسی و هرگونه یافته غیرطبیعی مشاهده شده ثبت گردید و از هر ضایعه مشکوک بیوپسی تهیه شد. مری با دقت از نظر موقعیت Z-line (محل تبدیل اپیتلیوم سنگفرشی صورتی رنگ مری به اپیتلیوم استوانه‌ای قرمز رنگ معده)، شواهد ازوفازیت (معیارهای طبقه‌بندی لوس آنجلس)^(۲۹)، موقعیت قرارگیری پیوستگاه گاستروازوفازئال (پروگزیمالترین محل چین‌های معده)، قطعات

داده‌های بالینی:

بیماران به صورتی نظام‌مند در موارد زیر مورد پرسش قرار گرفتند: (۱) داده‌های جمعیت‌شناختی (شامل نام، سن، جنس، وزن، و قد)؛ (۲) علایم بیماری ریفلاکس گاستروازوفازئال، بیماری اولسر پپتیک، و هر شکایت قابل انتساب دیگر به دستگاه گوارش فوقانی؛ (۳) طول مدت علایم؛ (۴) شدت علایم بر اساس یک مقیاس آنالوگ بصری (بیمارانی که از نیمه به بالا علامت زده بودند بیماران دارای علایم شدید شمرده شدند)؛ (۵) عاداتی چون مصرف سیگار، الکل، چای یا قهوه؛ (۶) داروهای مصرفی؛ و (۷) سابقه خانوادگی یا تاریخچه قبلی بیماری یا بدخیمی دستگاه گوارش. رگورژیتاسیون، سوزش سینه، درد قفسه سینه غیرقابل انتساب به وقایع قلبی، و دیسفاژی، چهار علامت اصلی GERD قلمداد شدند. سایر علایم مورد بررسی در پرسشنامه در جدول ۱ فهرست شده‌اند. شاخص توده بدنی (BMI) با استفاده از فرمول

جدول ۱ سایر علایم مورد بررسی در پرسشنامه

تهوع صبحگاهی
آروغ زدن مکرر
درد قسمت فوقانی اپیگاستر
احساس سوزش در اپیگاستر
ناراحتی و سوزش دهان
گلودرد
اودینوفاژی
احساس گلوبوس
خشونت صدا
سرفه

بیماران مرد و زن از نظر محدوده سنی، وزن یا BMI تفاوتی وجود نداشت. تمامی بیماران به ترتیبی که در بالا گفته شد مورد مصاحبه قرار گرفتند. ۸۵ نفر (۳۱/۶٪) از سوزش سینه شکایت داشتند که ۶۸ نفر (۲۵/۳٪) از آنها حداقل هفته‌ای یک بار دچار این علامت بودند. در کل ۱۵۳ نفر (۵۶/۹٪) رگورژیتاسیون داشتند که ۱۰۸ نفر (۴۰٪) از آنها حداقل هفته‌ای یک بار گرفتار این علامت بودند. ۴۴ بیمار (۱۶/۷٪) وجود دیسفاژی را گزارش کردند. ۱۵ نفر از آنان (۵/۵٪) بیش از نیمی از اوقات و ۶ نفر دیگر (۲/۲٪) در تمام اوقات دیسفاژی داشتند. ۲۰۹ بیمار (۷۷/۶٪) یکی از علایم ذکر شده را حداقل یک بار در طول ماه گذشته تجربه کرده بودند. فراوانی کلیه علایم بین دو جنس یکسان بود.

علایم اصلی در بیماران دارای هرنی هیاتال شایعتر از بقیه نبود. میانگین BMI در زنان ۲۴/۲ و در مردان ۲۴/۶ بود (p=NS). رگورژیتاسیون در بیماران دارای $BMI \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ شایعتر بود (p=0.047). بین سایر علایم و افزایش BMI ارتباطی یافت نشد. بیماران دیسفاژیک بیش از سایرین از خشونت صدا و سرفه مزمن شکایت داشتند (به ترتیب $P < 0.0001$ و $P = 0.015$) و در طول یکسال بیشتر به گلودرد دچار شده بودند (p=0.03). ۵۳ نفر (۱۹/۷٪) از بیماران سیگاری بودند. بیماران سیگاری بیشتر به رگورژیتاسیون دچار بودند (p=0.05). سوزش سینه در سیگاری‌ها بیشتر بود اما این مسئله از نظر آماری معنادار نبود.

مری بارت کوتاه (SSBE) (مخاط استوانه‌ای که کمتر از ۲ سانتیمتر بالاتر از پیوستگاه گاستروازوفازیال امتداد یافته و به شکل استپاله‌های زبانه‌ای، قطعات جزیره مانند یا محیطی است)، مری بارت بلند (LSBE) (قرارگیری Z-line در فاصله ۲ سانتیمتر یا بیشتر در بالای پروگزیمالترین محل چین‌های معده یا امتداد یافتن زبانه‌های مخاط استوانه‌ای تا فاصله ۲ سانتیمتر یا بیشتر در بالای GEJ)، ضایعات توده‌ای شکل، و هرنی هیاتال (مشاهده چین‌های معده در بالای هیاتوس دیافراگم) مورد بررسی قرار گرفت. از تمامی ضایعات مشکوک مری، بیوپسی تهیه گردید. علاوه بر این، صرف‌نظر از محل قرارگیری Z-line، دو بیوپسی از امتداد این خط تهیه شد. همه نمونه‌های بیوپسی پس از پهن شدن (orientation)، روی کاغذ صافی قرار گرفت و در فرمالین ۱۰٪ بافرشده خنثی فیکس شد و مطابق معمول پس از پردازش در پارافین قرار گرفته، برش داده شد و با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی گردید. نمونه‌ها جداگانه توسط دو پاتولوژیست از نظر وجود شواهد ازوفازیت (حضور لکوسیت‌های چند هسته‌ای، ائوزینوفیل و یا افزایش تعداد لنفوسیت‌ها در اپیتلیوم مری، دژنراسانس لایه سلول‌های بازال در اپیتلیوم سنگفرشی همراه با اگزوسیتوز سلول‌های التهابی یا التهاب لامینا پروپریا)، متاپلازی روده‌ای (حضور اپیتلیوم جذبی استوانه‌ای تخصصی شده به همراه سلول‌های گابلت و/یا سلول‌های پانت)، دیسپلازی، سرطان و هلیکوباکتر پیلوری بررسی شدند. هیچ‌یک از دو پاتولوژیست از یافته‌های اندوسکوپیکی اطلاعی نداشتند.

تحلیل آماری:

از آزمون‌های Fisher's exact test و Chi-square با سطح معناداری ۰/۰۵ و نسخه 10.0 نرم افزار SPSS تحت ویندوز در تحلیل‌های آماری استفاده شد. بیماران LSBE در تحلیل یافته‌های بافت شناختی متاپلازی روده‌ای تخصصی شده وارد نشدند. در موارد مناسب برای ارزیابی ارتباط متغیرها از logistic regression analysis استفاده گردید.

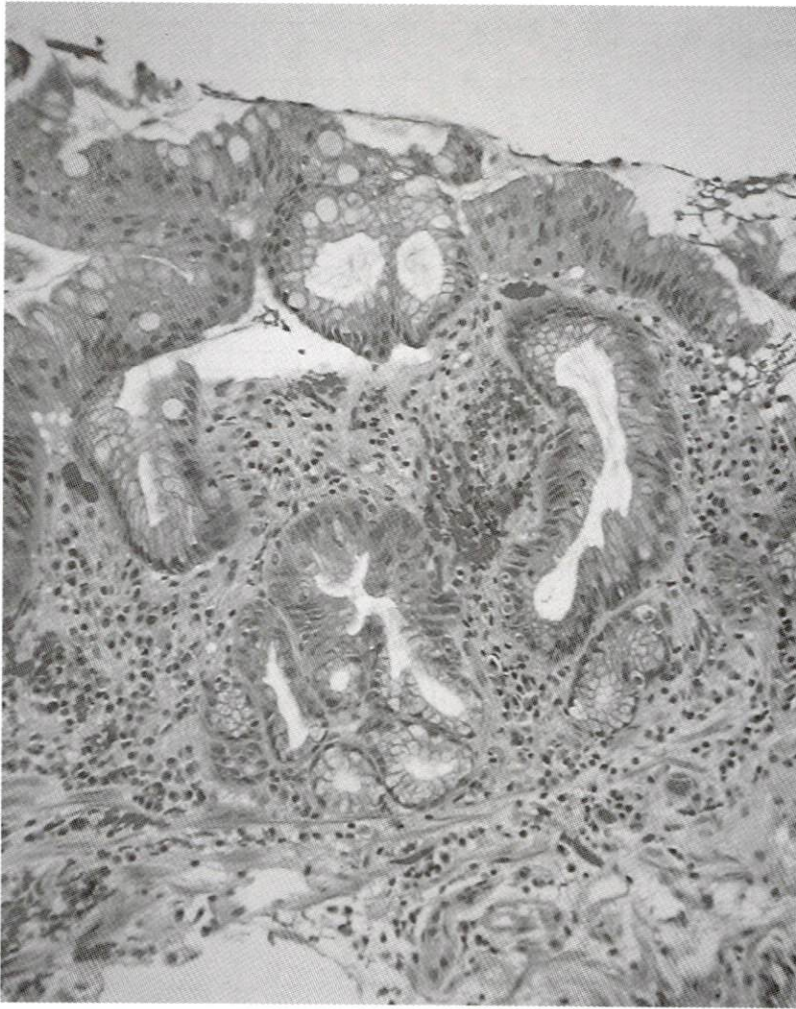
نتایج

مشخصات بیماران و یافته‌های بالینی:

۳۴۴ بیمار در مدت مطالعه تحت اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی قرار گرفتند. ۷۵ نفر از آنها معیارهای ورود به مطالعه را نداشتند. ۲۶۹ بیمار (۱۳۵ زن و ۱۳۴ مرد) پس از اخذ رضایتنامه وارد مطالعه شدند. میانگین سن $41/6 \pm 13/9$ بود (محدوده سنی ۸۰ - ۱۸ سال). میانگین وزن $68/26 \pm 13/22 \text{ kg}$ و میانگین شاخص توده بدنی (BMI) $24/42 \pm 5/05 \text{ kg}$ بود. بین

شکل ۲ آتیپی گلاندولر واکنشی

در برخی از سلول‌ها بزرگی هسته‌ها، هیپرکرومازی و نامنظمی در ساختار گلاندولر و بخشی از سطح اپیتلیوم مشهود است. البته این تغییرات آنقدر واضح نیستند که دیسپلازی نامیده شوند. ارتشاح سلول‌های التهابی فراوان در لامینا پروپریا مشاهده می‌شود.



که ۱۰ نفرشان LSBE داشتند. هرنی‌هیاتال لغزنده (SHH) در ۱۵۱ بیمار (۵۶/۵٪) وجود داشت. ۱۰۴ نفر (۶۲/۷٪) از مبتلایان به SHH، ازوفازیت اندوسکوپیک داشتند در حالی که ۱۰۲ نفر (۶۷/۷٪) از مبتلایان به ازوفازیت اندوسکوپیک، SHH داشتند. افزایش سن با وجود ازوفازیت، مری بارت یا هرنی‌هیاتال لغزنده در ارتباط نبود. در جمعیت مورد مطالعه تومور یا توده‌ای مشاهده نشد. ۲ بیمار (۰/۷٪) اولسر پپتیک و ۷۵ نفر (۲۷/۹٪) اولسر دوازدهه داشتند. مبتلایان به ازوفازیت اندوسکوپیک بیش از سایرین به

($p=0.077$) در مجموع علایم در افراد سیگاری شدیدتر از سایرین نبود.

یافته‌های اندوسکوپیک:

یافته‌های اندوسکوپیک در جدول ۲ خلاصه شده‌اند. ازوفازیت اندوسکوپیک در ۲۰۷ بیمار (۷۶/۹٪) مشاهده گردید و در میان مردان شایعتر از زنان بود ($p<0.05$). بیشتر بیماران به ازوفازیت درجه A یا B مبتلا بودند (به ترتیب ۶۷/۱٪ و ۲۷/۰٪). ۷۱ بیمار (۲۶/۴٪) در اندوسکوپي متاپلازی استوانه‌ای (مری بارت) داشتند

جدول ۲ - یافته های اندوسکوپی

جمع	به تنهایی	همراه با LSBE	همراه با SSBE	
۱۳۹	۱۰۲	۱	۳۶	ازوفازیت گرید A
۵۶	۳۰	۷	۱۹	ازوفازیت گرید B
۹	۵	۱	۳	ازوفازیت گرید C
۳	۲	۱	۰	ازوفازیت گرید D
۵				تنگی مری
۱۵۱				هرنی هیاتال
۱۵۸				آزمون CLO مثبت
	۱۳۹	۱۰	۵۸	جمع

$p=0.006$ در SIM. $p=0.006$ در ۹۱٪ بیماران که هیچیک از علایم اصلی GERD را نداشتند و در ۲۹٪ از بیماران که حداقل یکی از چهار علامت اصلی را دارا بودند وجود داشت ($p=0.055$). از ۱۳ بیمار دارای متاپلازی روده‌ای تخصصی شده، ۱۲ نفر (۹۲٪) ازوفازیت اندوسکوپی داشتند و ۵ نفر (۳۸٪) نیز مری بارت کوتاه داشتند. یک بیمار نیز که خانمی ۴۸ ساله با سابقه سوزش سینه به مدت بیش از ۱۰ سال بود در اندوسکوپی Z-line کاملاً طبیعی داشت. سیگاری‌ها بیش از سایرین در محل SSBE یا در یک Z-line ظاهراً طبیعی، SIM داشتند ($p=0.049$). دیسپلازی گلانولر در ۳ بیمار (۱۲٪) یافت گردید، ۲ نفر از آنان دیسپلازی با گرید پایین و یک نفر دیسپلازی با گرید بالا داشتند. در ۱۵ بیمار دیگر (۵۷٪) دیسپلازی واکنشی در زمینه‌ای از ازوفازیت ناشی از ریفلاکس مشاهده گردید. تنها پس از درمان کامل ازوفازیت و تکرار بیوپسی معلوم خواهد شد که آیا این بیماران حقیقتاً به دیسپلازی دچار هستند یا خیر. در هیچیک از بیماران مبتلا به دیسپلازی، مری بارت اندوسکوپی یا هیستولوژیک دیده نشد، در حالی که هر سه آنها ازوفازیت اندوسکوپی داشتند (۲ نفر گرید B و یک نفر گرید C). دیسپلازی در بیماران دارای علایم GERD شایعتر از بقیه نبود. ۲ نفر از ۳ بیمار مبتلا به دیسپلازی (۶۶٪) هرنی هیاتال داشتند. فراوانی SIM و دیسپلازی، در بیماران دچار ازوفازیت اندوسکوپی و بیماران دارای نمای اندوسکوپی طبیعی مری برابر بود. بعلاوه، وجود مری بارت کوتاه پیش‌بینی کننده وجود SIM یا دیسپلازی نبود.

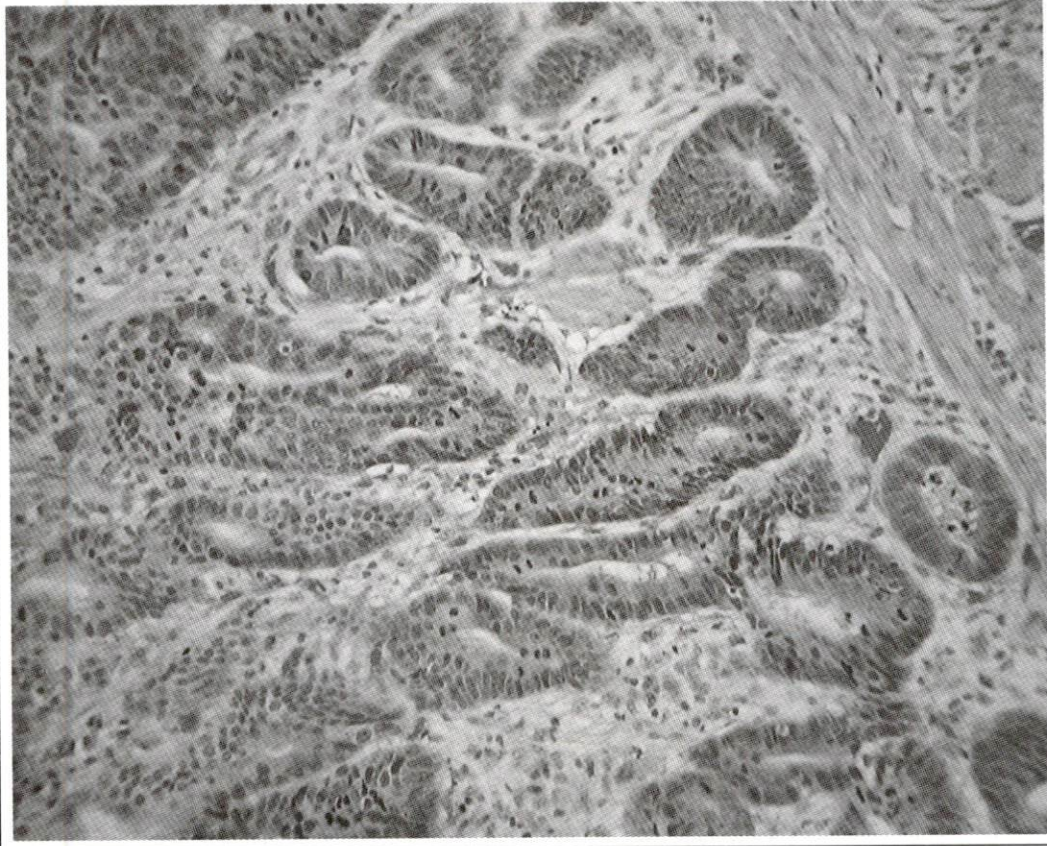
احساس گلوبوس طولانی (بیش از یک سال، $p=0.003$)، سوزش شدید اپیگاستر ($p=0.009$)، سوزش سینه شدید ($p=0.027$) و نفخ شدید اپیگاستر ($p=0.021$) دچار بودند. آنان همچنین بیش از بیماران دیگر از سرفه مزمن شکایت داشتند ($p=0.007$). بیماران مبتلا به ناراحتی و سوزش دهان به مدت بیش از دو سال، به گریدهای بالاتر ازوفازیت اندوسکوپی دچار بودند (گرید C، D و تنگی پپتیک، $p=0.033$). این ارتباط در مورد بیماران که به مدت ۵ سال یا بیشتر به ناراحتی و سوزش دهان دچار بودند قویتر بود ($p=0.005$). بیماران دچار ازوفازیت گرید B، C و D بیش از سایرین به اودینوفازی دچار بودند ($p=0.045$) و گروه مبتلا به گرید C و D به احتمال بسیار بیشتری از اودینوفازی شکایت داشتند ($p<0.0001$). در بیماران که بیش از ۱۰ سال به سوزش سینه دچار بودند و گروهی که بیش از دو سال از آروغ زدن مکرر شاکی بودند، فراوانی مری بارت بیش از سایرین بود (به ترتیب $p=0.035$ و $p=0.038$). همچنین در بیماران مبتلا به سرفه مزمن بیشتر، مری بارت قابل مشاهده در اندوسکوپی یافته شایعتر بود ($p=0.045$).

یافته‌های بافت‌شناختی:

فراوانی یافته‌های بافت‌شناختی از این قرار بود (بدون احتساب مبتلایان به LSBE): ۱۳ بیمار (۵۱٪) در Z-line متاپلازی روده‌ای تخصصی شده (SIM) داشتند. SIM در میان بیماران مسن‌تر از ۴۰ سال شایعتر بود (۸۷٪ در مقابل ۱۴٪،

شکل ۳ دیسپلازی گلاندولر

ویژگی‌های تشخیصی دیسپلازی عبارتند از: تغییرات هسته‌ها شامل بزرگی، گردشگی، نامنظمی، میتوزهای غیرطبیعی و پیدایش هستک‌ها، و نیز از دست رفتن پولاریته و مشاهده اختلالات ساختاری



روی داده است^(۲۵، ۲۰، ۱۴). برخی گزارش‌ها حکایت از افزایش بروز مری بارت به میزان ۱۰ برابر در کشورهای غربی در طول دهه گذشته دارند^(۲۰، ۱۴). با توجه به وقوع همزمان این دو پدیده، و قابلیت شناخته شده بافت استوانه‌ای پوشاننده مری در تبدیل شدن به بافت بدخیم، GERD و مری بارت ریسک‌فاکتورهای عمده افزایش بروز آدنوکارسینوم بخش تحتانی مری تلقی می‌شوند^(۲۴، ۱۴، ۲۰، ۲۱). در سال ۱۹۹۴ Spechler و همکاران حضور بافت متاپلاستیک روده‌ای تخصصی شده را در پیوستگاه گاستروازوفازئال با نمای سالم و در قطعات کوتاه مری بارت گزارش کردند^(۵). آنان دریافتند که ۱۸ درصد از ۱۴۲ بیماری که به دلایل مختلف تحت اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی قرار گرفته بودند، یا در قطعات کوتاه بافت استوانه‌ای پوشاننده مری و یا در Z-line دارای نمای طبیعی، SIM داشتند. از آن زمان به بعد، گزارش‌های متعدد دیگری در تأیید این موضوع منتشر

در ۱۳۱ مورد (۴۸٪) از نمونه‌های بافتی GEJ هلیکوباکتریلوری یافت گردید. وجود GERD اندوسکوپیک یا متاپلازی روده‌ای تخصصی شده در پیوستگاه گاستروازوفازئال، با عفونت H.pylori در ارتباط نبود. در بیماران مبتلا به دیسپلازی، عفونت H.pylori شایعتر از سایرین بود (p=0.009). همچنین عفونت H.pylori با هیچیک از علایم اصلی ریفلاکس در ارتباط نبود.

بحث:

بخش تحتانی مری و کاردیا موضوع تحقیقات گسترده‌ای در دهه گذشته بوده‌اند. دلیل این موضوع، افزایش چشمگیر میزان بروز آدنوکارسینوم پیوستگاه گاستروازوفازئال در کشورهای غربی در این دهه است^(۲۰، ۱۴، ۳-۱). این پدیده به موازات افزایش میزان بروز بیماری ریفلاکس گاستروازوفازئال و عارضه آن، مری بارت

شده‌اند، هرچند ارقام فراوانی گزارش شده با هم تفاوت دارند^(۱۵ تا ۱۳). اکثر پژوهشگران نتوانسته‌اند بین وجود SIM در محل پیوستگاه و یافته‌های بالینی یا اندوسکوپی بیماران ارتباطی بیابند. همچنین معلوم شده که فعالیت پرولیفراتیو اپیتلیوم «زوده ای شده» (intestinalized) موجود در محل بافت SSBE و در GEJ دارای نمای طبیعی، همانند آنچه که در LSBE مشاهده شده، بسیار بیشتر از مری و GEJ طبیعی است^(۳۰). این مسئله، احتمال ترانسفورمسیون بدخیم را در این نوع بافت افزایش می‌دهد. از سوی دیگر، دیسپلازی همراه با مری بارت نیز یک ضایعه پیش بدخیم بشمار می‌رود. با آنکه دیسپلازی در ۵-۲٪ موارد متاپلازی استوانه‌ای تخصصی شده موجود در پیوستگاه گاستروازوفازئال گزارش شده، اهمیت آن هنوز بدرستی شناخته نشده است^(۳۱). Hirota و همکاران دریافتند که ۱۳/۲٪ از ۸۸۹ بیمار ارجاع شده جهت اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی SIM دارند (LSBE ۱/۶٪، SSBE ۶٪ و ۳۱٪ موارد LSBE، ۱۰٪ موارد SSBE و ۶/۴٪ موارد SIM پیوستگاه مشاهده گردید. آنان نتیجه گرفتند که هرچند شیوع دیسپلازی و سرطان در SSBE و SIM یافت شده در GEJ دارای نمای طبیعی بسیار کمتر است، اما به دلیل شیوع بیشتر این ضایعات، نقش آنها در اپیدمیولوژی سرطان کاردیا و بخش تحتانی مری می‌تواند مهمتر باشد^(۱۲).

در این مقاله ویژگی‌های بالینی، اندوسکوپی و بافت‌شناختی بخش تحتانی مری و GEJ در ۲۶۹ بیمار ایرانی که به دلایل مختلف تحت اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی قرار گرفته‌اند گزارش شده است. ۷۱ بیمار (۲۶/۸٪) اپیتلیوم استوانه‌ای قابل مشاهده در اندوسکوپی داشتند، در ۶۱ نفر (۲۳٪) از این گروه زبان‌های کوتاه‌تر از ۲ سانتیمتر یا جزیره‌هایی از بافت استوانه‌ای (SSBE) وجود داشت. هیچ‌یک از بیماران دارای SSBE قابل مشاهده در اندوسکوپی، دیسپلازی نداشتند. دلیل این موضوع شاید تعداد کم بیوپسی‌های تهیه شده باشد. ۵ درصد بیماران ما در محل پیوستگاه گاستروازوفازئال، متاپلازی استوانه‌ای تخصصی شده داشتند. در مطالعات غربی شیوع ۵ تا ۱۹ درصد در جمعیت‌های مشابه گزارش شده است^(۱۵ تا ۱۳). با توجه به این که ما تنها دو بیوپسی از امتداد Z-line تهیه کردیم، می‌توان نتیجه گرفت که در ایران، محتاطانه‌ترین برآورد از میزان شیوع متاپلازی استوانه‌ای تخصصی شده در محل Z-line، رقمی معادل حد پایین شیوع آن در کشورهای غربی^(۸) و تقریباً مشابه جمعیت طبیعی در کشورهای غربی است^(۱۵ و ۱۳). با آنکه SIM در میان سیگاری‌های مسن‌تر شیوع بیشتری داشت، هیچ‌یک از علایم بالینی نتوانست وجود SIM را پیش‌گویی کند. دیسپلازی

در ۱/۲ درصد بیماران ما وجود داشت. هر ۳ مورد دارای دیسپلازی در میان بیماران مبتلا به ازوفازئیت اندوسکوپی شدید یافت گردید (۲ مورد گرید B و ۱ مورد گرید C). با آنکه تمامی موارد دیسپلازی و اغلب موارد SIM (۱۲ نفر از ۱۳ بیمار) در بیماران دارای ازوفازئیت اندوسکوپی یا مری بارت کوتاه یافت گردید، بین یافته‌های بافت‌شناختی و یافته‌های اندوسکوپی ارتباط آماری وجود نداشت. جالب آن که عفونت H.pylori تنها متغیری بود که به لحاظ آماری در افراد دچار دیسپلازی شایعتر بود. Weston و همکاران گزارش کرده‌اند که ۲۴/۴ درصد از بیماران دارای مری بارت بلند و ۸/۱ درصد از مبتلایان به مری بارت کوتاه دیسپلازی دارند^(۱۸ و ۱۷). هنوز مشخص نیست که دیسپلازی در پیوستگاه ظاهراً سالم، به بیماری ریفلاکس گاستروازوفازئال مرتبط است یا به عفونت H.pylori^(۳۱ تا ۳۶). باتوجه به اینکه هیچ‌یک از یافته‌ها یا مجموعه‌ای از آنها (اندوسکوپی یا بالینی) نتوانست وجود SIM یا دیسپلازی را پیش‌گویی کند، تهیه بیوپسی از پیوستگاه گاستروازوفازئال ظاهراً سالم ممکن است برای شناسایی SIM یا دیسپلازی لازم باشد. ثابت شده که پتانسیل بدخیمی این ضایعات بسیار کمتر از مری بارت کلاسیک است^(۱۸ و ۱۳).

از میان علایم بالینی مختلفی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت، گلوبوس و سرفه مزمن بیش از بقیه علایم با ازوفازئیت اندوسکوپی در ارتباط بود. همچنین، درجات شدید سوزش سینه، سوزش اپیگاستر و نفخ اپیگاستر احتمالاً پیش‌گویی کننده وجود ازوفازئیت اندوسکوپی است. این یافته‌ها با نتایج مطالعه Lagergren و همکاران^(۳۷) مطابقت دارند و برخلاف این باور قدیمی است که شدت و مدت علایم ارتباطی با یافته‌های اندوسکوپی ندارند. یک یافته جالب در مطالعه ما این بود که بیماران مبتلا به ناراحتی و سوزش دهان به مدت بیش از ۲ سال (و بخصوص بیمارانی که بیش از ۵ سال است به این علامت مبتلا هستند) بیش از سایرین به درجات شدیدتر ازوفازئیت دچارند. اگر این یافته در مطالعات دیگر تأیید شود، ناراحتی و سوزش طولانی مدت دهان را می‌توان نشانه‌ای از شدت GERD برشمرد. با آنکه بیماران دارای BMI $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ بیشتر دچار رگورژیتاسیون می‌شدند، ارتباطی بین افزایش BMI و ازوفازئیت اندوسکوپی وجود نداشت.

گفتنی است که این بررسی، که اولین گزارش از نتیجه بررسی بافت‌شناختی پیوستگاه گاستروازوفازئال، و ارتباط آن با یافته‌های اندوسکوپی و بالینی GERD در بیماران ایرانی است. دارای برخی کاستی‌هاست. اولاً تنها ۲ بیوپسی از هر بیمار گرفته شده است. اگر بیوپسی‌ها به تعداد بیشتر و از نقاط دیگر (نظیر کاردیای معده، مری ظاهراً سالم و آنتروم معده) تهیه می‌شد

است که شایعترین نوع سرطان معده در منطقه آدنوکارسینوم کاردیاست^(۳۸). غربالگری اندوسکوپیک افراد ظاهراً بی علامت نیز در همان منطقه نشاندهنده میزان بروز بسیار بالای ازوفازیت اندوسکوپیک ناشی از ریفلاکس بوده است^(۳۹). بر اساس داده‌های ما و محققین دیگر^(۳۸،۳۹) می‌توان نتیجه گرفت که در ایران، GERD مهمترین و شایعترین علت سوءهاضمه در بیمارانی است که جهت اندوسکوپیک دستگاه گوارش فوقانی ارجاع می‌شوند. گرایش به رژیم‌های غذایی غربی که شامل غذاهای آماده (اکثرأ ادویه‌دار و چرب)، افزایش شیوع مصرف سیگار و کاهش فعالیت بدنی ممکن است تا حدودی افزایش فراوانی GERD را توجیه کند. تهیه بیوپسی از Z-line، حتی در پیوستگاه گاستروازوفازیتال ظاهراً سالم، در آن دسته از بیماران ایرانی که اندوسکوپیک دستگاه گوارش فوقانی می‌شوند توصیه می‌شود. برای روشن شدن ابعاد گوناگون مسأله، انجام مطالعات بیشتر و تهیه تعداد بیشتری بیوپسی از پیوستگاه گاستروازوفازیتال قابل توصیه است.

-

شاید نتایج دیگری به دست می‌آید (مثلاً در فراوانی موارد دیسپلازی، متاپلازی روده‌ای تخصصی شده و سرطان نهفته). علاوه بر این، اگر برش‌های تهیه شده با Alcian blue رنگ‌آمیزی شده بودند، متاپلازی روده‌ای تخصصی شده با حساسیت و ویژگی بیشتری تشخیص داده می‌شد. علی‌رغم همه این موارد، نتیجه می‌گیریم که ریفلاکس اندوسکوپیک در میان بیماران ایرانی ارجاع شده جهت اندوسکوپیک دستگاه گوارش فوقانی شایع است و بر اساس محتاطانه‌ترین برآوردها، شیوع متاپلازی روده‌ای تخصصی شده در پیوستگاه گاستروازوفازیتال مشابه برخی کشورهای غربی است. این به منزله یک زنگ خطر است، چرا که اگر با تکیه بر باور رایج که GERD در شرق مشکل شایعی نیست، این بیماری بموقع تشخیص داده و درمان نشود، ممکن است در آینده با افزایش چشمگیر عوارض مرتبط با GERD و احتمالاً آدنوکارسینوم مری در منطقه خود روبرو شویم. مطالعه‌ای که اخیراً در اردبیل، استانی در شمال غربی ایران با شیوع بسیار بالای سرطان معده، انجام شده، نشان داده

منابع:

- Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991; 265: 1287-1289.
- Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update. JAMA 1993; 267: 270-1320.
- Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. Br J Cancer 1990; 62:440-443.
- Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP, Juhola M, Farkilla M. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. Digestion 2000; 61: 6-13.
- Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal RK. Prevalence of metaplasia at the gastro-esophageal junction. Lancet 1994; 344: 1533-1536.
- Voutilainen M, Farkilla M, Juhola M, et al. Specialized columnar epithelium of the esophagogastric junction; prevalence and associations. The central Finland endoscopy study group. Am J Gastroenterol 1999; 94:913-918.
- Spechler SJ. Barrett's esophagus: Diagnosis and management. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000; 14: 857-879.
- Spechler SJ. The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction. Gastroenterology 1999; 117: 218-228.
- Spechler SJ. The columnar lined esophagus. History, terminology, and clinical issues. Gastroenterol Clin North Am 1997; 26: 455-466.
- Spechler SJ. Short and ultrashort Barrett's esophagus--what does it mean? Semin Gastrointest Dis 1997; 8: 59-67.
- Spechler SJ, Goyal RK. The columnar lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. Gastroenterology 1996; 110: 614-621.
- Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RK. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. Gastroenterology 1999; 116: 277-285.
- Chalasanani N, Wo JM, Waring JP. Racial differences in the histology, location, and risk factors of esophageal cancer. J Clin Gastroenterol 1998; 26: 1-13.
- Spechler SJ. Barrett's Oesophagus: Diagnosis and Management. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000; 14:857-79.
- Johnston MH, Hammond AS, Laskin W, Jones M. The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1507-1511.
- Trudgill NJ, Suvarna SK, Kapur KC, Riley SA. Intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction in patients attending for diagnostic gastroscopy. Gut 1997; 41: 585-589.
- Weston AP, Krmptich PT, Cherian R, Dixon A, Topalovski M. Prospective evaluation of intestinal metaplasia and dysplasia

- within the cardia of patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 597-602.
- 18) Weston AP, Krmpotich PT, Cherian R, Dixon A, Topalovski M. Prospective long-term endoscopic and histological follow-up of short segment Barrett's esophagus: Comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 407-413.
 - 19) Morales TG, Sampliner RE, Bhattacharyya A. Intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 414-418.
 - 20) Jankowski JA, Perry I, Harrison RF. Gastro-esophageal cancer: death at the junction. *Br Med J* 2000; 321: 19-26.
 - 21) Voutilainen M, Farkkila M, Mecklin JP, Juhola M, Sipponen P. Classical Barrett's esophagus contrasted with Barrett-type epithelium at normal-appearing esophagogastric junction. Central Finland endoscopy study group. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 2-9.
 - 22) 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.
 - 23) Rana PS, Johnston DA. Incidence of adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus diagnosed between 1976 and 1986: implications for endoscopic surveillance. *Dis Esophagus* 2000; 13: 28-31.
 - 24) Spechler SJ. The Columnar lined Esophagus. History, Terminology, and Clinical Issues. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26:455-66.
 - 25) Spechler SJ. Short and Ultrashort Barrett's Esophagus--What Does it Mean? *Semin Gastrointest Dis* 1997; 8: 59-67.
 - 26) Spechler SJ. The Columnar lined Esophagus: A Riddle Wrapped in a Mystery Inside an Enigma. *Gut* 1997; 41: 710-1.
 - 27) Chang CS, Poon SK, Lien HC, Chen GH. The incidence of reflux esophagitis among the Chinese. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 668-671.
 - 28) Sotoudehmanesh R, Nasser-Moghaddam S, Shirazian N, Aliasgari A, Malekzadeh R. Prevalence of endoscopic gastroesophageal reflux disease in a 6-year period (abst.). *Endoscopy* 2000; 32 (Suppl 1): E:33.
 - 29) Armstrong D, Bennet JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, Lundell L, Margulies M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. The endoscopic assessment of esophagitis: A progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111: 85-92.
 - 30) Gulizia JM, Wang H, Antonioli D, et al. Proliferative Characteristics of Intestinalized Mucosa in the Distal Esophagus and Gastroesophageal Junction(Short-Segment Barrett's Esophagus): A Case Control Study. *Hum Pathol* 1999; 30: 412-8.
 - 31) Hackelsberger A, Gunther T, Schultze V, Manes G, Dominguez-Munoz J-E, Roessner A. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction: Helicobacter Pylori gastritis or gastroesophageal reflux disease? *Gut* 1998; 43:17-21.
 - 32) Goldblum JR, Vicari JJ, Falk GW, Rice TW, Peek RM, Easley K. Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia: The role of gastroesophageal reflux and H.Pylori infection. *Gastroenterology* 1998; 114: 633-639.
 - 33) Weston AP, Krmpotich P, Makdisi WF, Cherian R, Dixon A, McGregor H. 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.
 - 34) Voutilainen M, Farkkila M, Mecklin JP, Juhola M, Sipponen P. Chronic inflammation at the gastroesophageal junction (carditis) appears to be a specific finding related to Helicobacter Pylori infection and gastroesophageal reflux disease. The central Finland endoscopy study group. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3175-3180.
 - 35) Voutilainen M, Farkkila M, Juhola M, Mecklin JP, Sipponen P. Complete and incomplete intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction: prevalences and associations with endoscopic erosive oesophagitis and gastritis. *Gut* 1999; 45: 644-648.
 - 36) Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL, Rice TW, Richter JE, Falk GW. The gastric cardia: Fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 921-924.
 - 37) Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31.
 - 38) Yazdanbod A, Arshi S, Derakhshan MH, Sadjadi AR, Malekzadeh R. Gastric cardia cancer The most common type of upper gastrointestinal malignancy in Ardabil, Iran. An endoscopy clinic experience. *Archives Iranian Medicine* 2001; 4:1-4.
 - 39) Saidi F, Malekzadeh R, Farahvash MJ, et al. Chromoendoscopic screening of esophageal diseases in Ardabil, Iran (abstr.). *Gastrointestinal Endosc* 2001; 53: 4129A.