

بررسی ناحیه تحتانی مری در بیماران دیسپتیک ایرانی: یک مطالعه آینده‌نگر

دکتر سیاوش ناصری مقدم^۱، دکتر رضا ملک‌زاده^۲، دکتر مسعود ستوده^۳، دکتر محمد توانگر^۴، دکتر کورش عظیمی^۵، دکتر امیرعلی سهراب‌پور^۶، دکتر پردیس مستجابی^۶، دکتر حسنیه فتحی^۶، مینا میناپور^۷

۱ - استادیار گروه داخلی، گوارش ۲ - استاد گروه داخلی، گوارش ۳ - دانشیار گروه پاتولوژی ۴ - استادیار گروه پاتولوژی
۵ - کارشناس پژوهشی ۶ - کارورز ۷ - کارشناس آمار
دانشگاه علوم پزشکی تهران - مرکز تحقیقات گوارش بیمارستان دکتر شریعتی

چکیده:

زمینه و اهداف:

شیوع سرطان پیوستگاه معدی - مری در غرب رو به افزایش است. پس‌زنش معدی- مری (GERD) به عنوان یک ریسک فاکتور عمده برای این نوع سرطان مطرح است. در این مطالعه آینده‌نگر، شیوع یافته‌های بالینی، بافت‌شناختی و اندوسکوپی GERD و تغییرات پیش‌بدخیم در بیماران ایرانی ارجاع شده جهت اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی (UGIE) مورد بررسی قرار گرفته است.

روش‌ها:

بیماران ارجاع شده به کلینیک اندوسکوپی جهت UGIE، در صورت تمایل به مطالعه راه یافتند. علائم بالینی ثبت شدند، UGIE انجام شد و از هرگونه ضایعه مشکوک در امتداد Z-line نمونه‌برداری صورت گرفت.

نتایج:

از ۳۴۴ بیماری که به مطالعه راه یافتند، ۲۶۹ نفر (۱۳۵ زن، ۱۳۴ مرد، میانگین سنی: ۴۱/۶) مورد بررسی قرار گرفتند. در ۲۰۹ نفر (۷۷/۴٪) حداقل یکی از علائم بالینی اصلی GERD وجود داشت و ۲۰۷ نفر (۷۶/۱٪) ازوفاژیت اندوسکوپیک داشتند. سیزده بیمار (۵٪) در محل پیوستگاه، متاپلازی روده‌ای اختصاص یافته داشتند (SIM-GEJ) و در ۳ مورد دیسپلازی غده‌ای (Glandular dysplasia) مشاهده شد (۲ مورد گرید پایین، یک مورد گرید بالا). هیچیک از علائم بالینی پیشگویی‌کننده وجود یافته‌های بافت‌شناختی یا اندوسکوپیک نبودند. در بیماران دارای دیسپلازی، درجات بالاتری از ازوفاژیت اندوسکوپیک وجود داشت.

نتیجه‌گیری:

پس‌زنش معدی- مری در میان بیماران ایرانی ارجاع شده جهت اندوسکوپی تشخیصی، شایع است. شیوع SIM-GEJ در این جمعیت با آمار گزارش شده از غرب همخوانی دارد.

کلید واژگان:

پیوستگاه معدی- مری / متاپلازی روده‌ای تخصصی شده / پس‌زنش معدی- مری / علائم بالینی / کاردیا / هلیکوباکتر پیلوری

مقدمه:

تغییر در شیوع آدنوکارسینوم بخش تحتانی مری در دهه‌های گذشته در شمار می‌روند^(۱۳-۲۳). در طول دهه‌ای که گذشت، مشخص شد که متاپلازی روده‌ای اختصاص یافته (یک ضایعه بالقوه پیش‌سرطانی و شاخصه اصلی مری بارت) و دیسپلازی ممکن است در مخاط به ظاهر سالم مری یا قطعات کوتاه (کمتر از ۳ سانتیمتر) مری بارت نیز ایجاد شود^(۲۳-۲۴، ۲۶، ۲۷). به همین جهت مفهوم مری بارت (مخاط پوشیده شده از بافت استوانه‌ای که تا ۳-۲ سانتیمتر یا بیشتر، بالاتر از محل اتصال معده به مری

شیوع آدنوکارسینوم بخش تحتانی مری در دهه‌های گذشته در غرب افزایش چشمگیری داشته است^(۱-۳). این نوع سرطان که در گذشته مشکلی نادر و حتی وجود آن مورد سؤال بوده است، در حال حاضر حدود نیمی از کل موارد تومورهای مری را تشکیل می‌دهد^(۲ و ۳) بیماری ریفلاکس معده به مری (GERD) و عارضه آن مری بارت، علل عمده

Lower Esophagus in Dyspeptic Iranian Patients: A Prospective Study

Siavosh Nasser-Moghaddam, Assistant Professor of Medicine & GI, Reza Malekzadeh, Professor of Medicine & Gastroenterology, Masoud Sotoudeh, Associate Professor of Pathology, Mohammad Tavangar, Assistant Professor of Pathology, Kouros Azimi, M.D. Research Assistant, Amir-Ali Sohrabpour, Intern, Pardis Mostadjabi, Intern, Hosnieh Fathi, Intern, Mina Minapoor, M.Sc. Statistician

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

Please send all commentaries, proofs and correspondence to:

Siavosh Nasser-Moghaddam M.D., Assistant Professor of Medicine and Gastroenterology
e-mail: sianm@ams.ac.ir

Abstract:

Background and Aims: 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, Cardia, Helicobacter Pylori

به مری و عوارض آن در آسیا ناشایع قلمداد می‌شوند^(۱۹، ۲۳). مطالعات همه‌گیر شناختی در ایران وجود ندارد، اما برخی داده‌ها حکایت از شیوع در حال افزایش بیماری ریفلاکس معده به مری دارند^(۲۴). اگر این مطلب صحت داشته باشد، ضایعات سرطانی و پیش‌سرطانی مرتبط با GERD در آینده نزدیک در منطقه ما یک مشکل عمده خواهد بود. به علاوه، داده‌های حاصل از بررسی‌های بدون شاهد و نظریات متخصصین نشان از بروز در حال افزایش آدنوکارسینوم مری در ایران دارد. محل اتصال معده به مری تاکنون در جمعیت ایرانی به صورت آینده‌نگر بررسی نشده است. جهت ارزیابی این وضعیت، تصمیم به بررسی نظام‌مند بخش تحتانی مری و محل اتصال معده به مری در بیماران دیسپپتیک ایرانی گرفتیم که جهت اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی ارجاع شده بودند.

داده‌ها و روش‌ها

بیماران:

تمامی بیماران ۱۸ سال به بالا که در فاصله بهمن ۷۸ تا فروردین ۷۹ (فوریه تا مارس ۲۰۰۰) قرار انجام اندوسکوپی دستگاه گوارش

گسترده شده) تغییر کرده و حتی شامل قطعات کوتاه‌تر متاپلازی استوانه‌ای در صورتی که حاوی کانون‌های متاپلازی روده‌ای اختصاص یافته (که با وجود سلول‌های جامی ۳ مشخص می‌شود) نیز می‌گردد^(۲۶-۳۴، ۱۱). علت قطعی و نیز سیر طبیعی متاپلازی روده‌ای اختصاص یافته در محل اتصال معده به مری (SIM - GEJ)^۱ به خوبی شناخته نشده است، اما گزارش‌هایی وجود دارد که نشان می‌دهند این یافته ممکن است علت دیگری برای شیوع فزاینده آدنوکارسینوم مری باشد^(۲۳-۲۴، ۱۲، ۱۴، ۱۶، ۵). برخی از مؤلفین پیشنهاد می‌کنند که برای یافتن این ضایعات بالقوه زیان‌آور، بهتر است در مواردی که محل اتصال معده به مری ظاهر طبیعی دارد، بیوپسی برداشته شود^(۶). احتمال دارد متاپلازی روده‌ای اختصاص یافته، از نظر سبب‌شناختی با همین پاتولوژی در طول لوله مری متفاوت باشد و به جای بیماری ریفلاکس معده به مری، با هلیکوباکتریلوری و کاردیت مزمن در ارتباط باشد^(۸، ۱۲، ۱۸، ۲۱)، البته این موضوع هنوز کاملاً روشن نشده است. بیماری ریفلاکس معده

Specialized Intestinal Metaplasia = SIM - I

جدول ۱ - سمپتوم‌های دیگری که در پرسشنامه گنجانده شده بود.

تهوع مداوم، بخصوص در هنگام صبح
دفع مکرر بادگلو
دردی که عمدتاً در ناحیه فوقانی اپیگاستر وجود دارد.
احساس سوزش که عمدتاً در ناحیه فوقانی اپیگاستر احساس شود.
حساسیت و دردناکی دهان
گلو درد
اودینوفازی
احساس گلوبوس، که با بیماری عضوی یا افسردگی قابل توجه نباشد.
گرفتگی متناوب یا پایدار صدا که توجه نشده باشد.
سرفه متناوب یا پایدار که توجه نشده باشد.

فوقانی (UGIE) داشتند، در مطالعه وارد شدند. در صورت وجود هر یک از این موارد، بیماران از مطالعه کنار گذاشته شدند: (۱) عدم تمایل به شرکت در مطالعه (۲) موارد شناخته شده مری بارت یا سرطان دستگاه گوارش فوقانی، (۳) مواردی که ظن قوی به وجود بدخیمی دستگاه گوارش فوقانی در آنها وجود داشت، (۴) موارد شناخته شده مبتلا به واریس مری، (۵) موارد در معرض خطر خونریزی به دلیل بیماری یا مصرف دارو، (۶) وجود هرگونه بیماری همراه که بیوپسی بی خطر را غیرممکن سازد، و (۷) مصرف مهارکننده پمپ پروتون در عرض دو هفته گذشته یا H2 - بلاکر در عرض هفته پیش از اندوسکوپی.
از تمامی بیماران رضایت آگاهانه کتبی گرفته شد. عدم رضایت بیمار، تأخیری در روند درمان طبی وی نمی گذاشت.

داده‌های بالینی:

بیماران در موارد زیر مورد مصاحبه سیستماتیک قرار گرفتند:

- داده‌های فردی (شامل نام، سن، جنس، وزن و قد)
- سمپتوم‌های بیماری ریفلاکس معده به مری (GERD) و زخم پپتیک و هرگونه سمپتوم دیگر که بتوان آن را ناشی از دستگاه گوارش فوقانی دانست
- طول مدت این علائم
- شدت علائم بر اساس مقیاس آنالوگ بصری^۱ (بیمارانی که در مقیاس آنالوگ از نیمه به بعد علامت‌گذاری کرده بودند، دارای سمپتوم‌های شدیدتر قلمداد شدند)
- عاداتی همچون سیگار کشیدن و نوشیدن چای یا قهوه
- داروها
- سابقه خانوادگی یا تاریخچه شخصی بیماری یا بدخیمی گوارشی.

ترش کردن، سوزش پشت جناغ، درد قفسه سینه که به رویدادهای قلبی قابل انتساب نباشد و دیسفاژی به عنوان سمپتوم‌های اصلی GERD در نظر گرفته شدند. سایر سمپتوم‌های مورد بررسی در پرسشنامه، در جدول ۱ نشان داده شده‌اند. شاخص توده بدنی^{۱۱} (BMI) بر اساس فرمول زیر محاسبه گردید:

$$BMI = (kg/m^2) = Weight (kg) / Height^2 (m^2)$$

دستورالعمل مطالعه:

بیماران بعد از بی‌حسی موضعی به وسیله اسپری لیدوکائین ۱٪ تحت اندوسکوپی استاندارد دستگاه گوارش فوقانی قرار گرفتند. تمامی

اندوسکوپی‌ها توسط یک فرد اندوسکوپست باتجربه (ر.م.) انجام شدند. سرتاسر مری، محل اتصال معده به مری، معده و دوازدهه تا قسمت دوم آن به دقت جستجو شد و هرگونه یافته غیرطبیعی مشاهده شده ثبت، و از هر ضایعه مشکوک بیوپسی تهیه شد. مری به دقت از نظر یافته‌های زیر بررسی گردید:

موقعیت خط Z (سطح تبدیل مخاط صورتی رنگ پوشاننده مری به مخاط قرمز ارغوانی معده)، شواهد ازوفازیت (معیارها و طبقه‌بندی لوس آنجلس)، موقعیت محل اتصال معده به مری (GEJ)، طبق تعریف پروگزیمال ترین قسمت چین‌های معده در نظر گرفته شد)، مری بارت کوتاه^{۱۱} (SSBE)، به صورت زبانه‌های مخاط پوششی استوانه‌ای که کمتر از ۲ سانتیمتر بالاتر از محل اتصال معده به مری بالا آمده، و یا خط Z که در محدوده ۲ سانتیمتری بالای پروگزیمال ترین قسمت چین‌های معده، و نه در همان سطح قرار داشته باشد تعریف گردید)، مری بارت بلند^{۱۲} (LSBE)، به صورت مشاهده خط Z در فاصله بیش از ۲ سانتیمتر بالاتر از پروگزیمال ترین قسمت چین‌های معده، یا زبانه‌های بافت پوشاننده استوانه‌ای که تا ۲ سانتیمتر یا بیشتر بالای GEJ امتداد یافته باشد تعریف گردید)، توده‌ها و هرنی‌های اتال (طبق تعریف، مشاهده چین‌های معده در سطحی بالاتر از هیاتوس دیافراگمی). از هرگونه ضایعه مشکوک مری بیوپسی برداشته شد. علاوه بر این از محل خط Z، صرفنظر از موقعیت آن، ۲ بیوپسی تهیه شد. تمامی نمونه‌های بیوپسی پس از تعیین مشخصات در فرمالین بافر شده ۱۰٪ فیکس شده، برش‌دهی و با رنگ هماتوکسیلین + انوزین رنگ‌آمیزی شدند. نمونه‌ها مستقلاً توسط ۲ پاتولوژیست از نظر شواهد ازوفازیت (طبق تعریف، وجود لکوسیت‌های چند هسته‌ای یا انوزینوفیل در مخاط پوششی مری و/ یا هیپرپلازی سلول‌های قاعده‌ای (بازال) و/ یا افزایش طول

Short Segment Barrett's Esophagus - III
Long Segment Barrett's Esophagus - IV

Visual analogue scale - I
Body Mass Index - II

جدول ۲ - داده‌های فردی

تعداد	سن بر حسب سال (انحراف معیار ± میانگین)	میانگین وزن (kg)	BMI (kg/m ²)
زن	۴۱/۹۵ ± ۱۴/۹	۶۴/۲ ± ۱۱/۲	۲۴/۲ ± ۴/۲
مرد	۴۱/۲۱ ± ۱۲/۹	۷۲-۴ ± ۱۴/۸	۲۴/۷ ± ۵/۸
مجموع	۴۱/۶ ± ۱۳/۹	۶۸/۳ ± ۱۳/۷	۲۴/۴ ± ۵/۱

در بالا ذکر شد، تجربه کرده بودند. از نظر وجود هیچیک از سمپتوم‌ها تفاوتی بین دو جنس وجود نداشت.

سمپتوم‌های عمده، در میان بیماران دارای فتق لغزنده مری (sliding) شیوع بیشتری نداشت. شاخص توده بدنی (BMI) به طور میانگین در زنان ۲۴/۲ و در مردان ۲۴/۶ بود (p=NS). در بیماران دارای شاخص توده بدنی ۲۵ یا بیشتر فراوانی ترش کردن بیشتر بود (p=0.047). بین سایر سمپتوم‌ها و BMI بالا، ارتباطی وجود نداشت. بیماران مبتلا به دیسفاژی بیش از گروه فاقد آن، گرفتگی صدا و سرفه مزمن را گزارش کردند (به ترتیب p<0.0001 و p=0.015) و به احتمال بیشتری در عرض یک سال گذشته به گلودرد دچار شده بودند (p=0.03).

۵۳ نفر از بیماران (۱۹/۷٪) سیگار می‌کشیدند. بیماران سیگاری شانس بیشتری برای ترش کردن داشتند (p=0.05). آنان همچنین گرایشی به سمت تجربه بیشتر سوزش پشت جناغ داشتند، اما این مسئله از نظر آماری معنی‌دار نبود (p=0.077). در مجموع شدت علائم در سیگاری‌ها نسبت به غیرسیگاری‌ها بیشتر نبود.

یافته‌های اندوسکوپی:

بیماران به ترتیبی که گفته شد اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی شدند. یافته‌های اندوسکوپی در جدول ۳ خلاصه شده‌اند. ازوفازیت اندوسکوپی در ۲۰۷ بیمار (۷۶/۹٪) دیده شد و به طور معنی‌داری در میان مردان شایع‌تر از زنان بود (P<0.05). اغلب بیماران ازوفازیت گرید A یا B داشتند (به ترتیب ۶۷/۱٪ و ۲۷/۰٪). در ۷۱ بیمار (۲۶/۴٪) متاپلازی استوانه‌ای (مری بارت) در اندوسکوپی رؤیت شد که ۱۰ نفر از آنان LSBE داشتند.

فتق لغزنده مری (SHH) در ۱۵۱ بیمار (۵۶/۵٪) وجود داشت. ۱۴۰ بیمار (۹۲/۷٪) از بیماران دارای SHH ازوفازیت اندوسکوپی داشتند، حال آن که ۱۰۲ بیمار (۶۷/۷٪) از بیماران دارای ازوفازیت اندوسکوپی، هرنی‌هایتال لغزنده داشتند. رابطه‌ای بین افزایش سن و وجود ازوفازیت، مری‌بارت یا هرنی‌هایتال لغزنده وجود نداشت. در جمعیت مورد مطالعه هیچ تومور یا توده‌ای یافت نشد. ۲ بیمار زخم معده (۰/۷٪) و ۷۵ نفر (۲۷/۹٪) زخم دوازدهه داشتند.

rete peg (ها)، متاپلازی روده‌ای (طبق تعریف، وجوه بافت استوانه‌ای جذبی اختصاص یافته حاوی سلول‌های جامی)، دیسپلازی، سرطان و هلیکوباکتر پیلوری، بررسی شدند. هیچیک از ۲ پاتولوژیست از یافته‌های اندوسکوپی مطلع نبودند.

تحلیل آماری:

جهت تحلیل آماری از نگارش SPSS Windows 10.0 نرم‌افزار و Fisher's exact tests و Chi-Square در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ استفاده شد. بیماران دارای LSBE در تحلیل یافته‌های بافت‌شناختی و متاپلازی استوانه‌ای اختصاص یافته وارد نشدند. در موارد مناسب از تحلیل رگرسیون لجستیک^۱ برای جستجوی روابط استفاده شد.

نتایج:

مشخصات بیماران و یافته‌های بالینی:

در طول مدت مطالعه در ۳۴۴ بیمار اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی انجام گرفت. ۷۵ مورد از آنها فاقد معیارهای ورود به مطالعه بودند. ۲۶۹ بیمار مساعد که تمایل به شرکت در مطالعه داشتند (۱۳۵ زن و ۱۳۴ مرد) مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن ۴۱/۶ ± ۱۳/۹ سال بود (محدوده: ۸-۱۸ سال).

داده‌های فردی این بیماران در جدول ۲ نشان داده شده است. تفاوت سنی بین زنان و مردان وجود نداشت. تمامی آنان به ترتیبی که ذکر شد مورد مصاحبه سیستماتیک قرار گرفتند. ۸۵ بیمار (۳۱/۶٪) از سوزش پشت جناغ شکایت داشتند، که ۶۸ نفرشان (۲۵/۳٪) از آنان حداقل هفته‌ای یک بار آن را تجربه می‌کردند. ۱۵۳ بیمار (۵۶/۹٪) دچار ترش کردن می‌شدند، که ۱۰۸ نفر (۴۰٪) از آنان حداقل هفته‌ای یک بار به آن دچار بودند. ۴۴ بیمار (۱۶/۷٪) دیسفاژی را گزارش کردند. ۱۵ نفر از آنان (۵/۵٪) بیش از نیمی از اوقات مصرف غذا به آن دچار بودند و ۶ نفر دیگر (۲/۲٪) همیشه اوقات دیسفاژی داشتند. ۲۰۹ بیمار (۷۷/۶٪) حداقل یک بار در عرض ماه گذشته، یکی از سمپتوم‌های ریفلکس را که

جدول ۳ - یافته‌های اندوسکوپی

مجموع	به تنهایی	همراه LSBE	همراه SSBE	ازوفاژیت
۱۳۹	۱۰۲	۱	۳۶	گرید A
۵۶	۳۰	۷	۱۹	گرید B
۹	۵	۱	۳	گرید C
۳	۲	۱	۰	گرید D
۵				تنگی مری
۱۵۸				آزمون سریع اوره‌آز مثبت
۱۵۵				هرنی هیاتال لغزنده

اندوسکوپی یا بافت شناختی مری‌بارت وجود نداشت، اما هر سه، ازوفاژیت اندوسکوپی داشتند که دو مورد آن گرید B و یک مورد گرید C داشت. دیسپلازی در بیماران دارای سمپتوم‌های GERD شایعتر از سایرین نبود. از ۳ بیمار دارای دیسپلازی، در ۲ مورد (۶۶٪) هرنی هیاتال لغزنده وجود داشت. در میان بیماران دارای ازوفاژیت اندوسکوپی و افراد دارای مری به ظاهر طبیعی، فراوانی SIM و دیسپلازی تفاوتی نداشت. وجود BE کوتاه نیز پیش‌بینی‌کننده حضور SIM یا دیسپلازی نبود.

هلیکوباکتر پیلوری در ۱۳۱ مورد (۴۸٪) از موارد بافت GEJ مورد بررسی یافت گردید. رابطه‌ای بین وجود GERD اندوسکوپی یا متاپلازی روده‌ای اختصاص یافته در محل اتصال معده به مری و وجود هلیکوباکتر پیلوری وجود نداشت. بیماران دارای دیسپلازی نسبت به گروه فاقد آن با احتمال بیشتری حامل هلیکوباکتر پیلوری بودند ($p=0.009$). همچنین بین هیچ‌یک از سمپتوم‌های اصلی ریفلاکس و هلیکوباکتر پیلوری رابطه‌ای وجود نداشت.

بحث:

در طول دهه گذشته، بخش تحتانی مری و کاردیا موضوع تحقیقات گسترده‌ای بوده‌اند. دلیل عمده این مسئله افزایش چشمگیر بروز آدنوکارسینوم محل اتصال معده به مری در طول این دهه در کشورهای غربی بوده است^(۱,۲,۳,۱۹,۲۳). افزایش بروز این نوع سرطان به موازات بروز بیماری ریفلاکس معده به مری و عارضه آن یعنی مری‌بارت روی داده است^(۱۹,۲۳,۲۵). بر اساس برخی گزارش‌ها، بروز BE در غرب در طول دهه گذشته ۱۰ برابر افزایش یافته است^(۱۹,۲۳). با در نظر گرفتن این یافته‌ها و با توجه به ماهیت پیش‌سرطانی بافت استوانه‌ای پوشاننده مری، GERD و مری‌بارت به عنوان ریسک فاکتورهای عمده افزایش بروز آدنوکارسینوم بخش تحتانی مری تلقی می‌شوند^(۲۳,۲۴,۲۵). در سال ۱۹۹۴ Spechler

بیمارانی که ازوفاژیت اندوسکوپی داشتند به احتمال بیشتری دچار احساس طولانی گلوبوس (بیش از یک سال، $P=0.003$)، سوزش شدیدتری در اپیگاستر ($p=0.009$)، سوزش شدیدتر پشت جناغ ($p=0.027$) و احساس شدیدتر نفخ در اپیگاستر ($p=0.021$) بودند. همچنین این بیماران با فراوانی بیشتری نسبت به بیماران فاقد ازوفاژیت اندوسکوپی از سرفه مزمن شکایت داشتند ($p=0.007$). بیماران که به مدت بیش از ۲ سال دچار حساسیت و دردناکی دهان بودند، به احتمال بیشتری گریدهای بالاتر ازوفاژیت اندوسکوپی (گرید C و D و تنگی) را داشتند ($p=0.033$). این رابطه زمانی که بیماران حساسیت و دردناکی دهان را برای مدت بیش از ۵ سال گزارش می‌کردند، بیشتر هم بود ($p=0.005$). بیماران دارای گریدهای B و C و D ازوفاژیت در موارد بیشتری بلع دردناک (اودینوفاژی) داشتند ($p=0.045$) و بخصوص گروهی که ازوفاژیت گرید C و D داشتند با احتمال بیشتری از بلع دردناک (اودینوفاژی) شکایت می‌کردند ($p<0.0001$). در بیمارانی که برای مدت بیش از ۱۰ سال سوزش پشت جناغ داشتند یا به مدت بیش از ۲ سال از آروغ‌زنی مکرر شاکی بودند، مری‌بارت اندوسکوپی محتمل‌تر بود (به ترتیب $p=0.035$ و $p=0.038$). به همین ترتیب در بیمارانی که سرفه مزمن داشتند به احتمال بیشتری مری‌بارت، قابل مشاهده در اندوسکوپی وجود داشت ($p=0.045$).

یافته‌های بافت‌شناختی:

یافته‌های بافت‌شناختی از این قرار بود (بدون احتساب بیماران دارای LSBE):

۱۳ بیمار (۵/۰٪) در محل خط Z متاپلازی روده‌ای اختصاص یافته داشتند. SIM در بیماران بالای ۴۰ سال از بیماران جوان‌تر شایعتر بود (۸/۷٪ در مقابل ۱/۴٪، $p=0.006$). SIM در ۹/۱٪ از بیمارانی که هیچ‌گونه از سمپتوم‌های اصلی GERD را نداشتند، و در ۲/۹٪ از آنانی که حداقل یکی از ۴ سمپتوم اصلی را داشتند، وجود داشت ($p=0.055$). از ۱۳ بیماری که متاپلازی روده‌ای اختصاص یافته در آنها دیده می‌شد، ۱۲ نفر ازوفاژیت اندوسکوپی (۹۲/۳٪) و ۵ نفر قطعات کوتاه مری‌بارت (۳۸/۵٪) داشتند. در بیمار دیگری که یک خانم ۴۸ ساله با سابقه ۱۰ ساله سوزش پشت جناغ بود، خط Z ظاهری کاملاً طبیعی داشت. بیماران سیگاری، چه در SSBE و چه در خط Z واقع در موقعیت طبیعی خود، با احتمال بیشتری SIM داشتند. دیسپلازی در ۳ بیمار (۱/۲٪) مشاهده گردید، که ۲ مورد از آنان دیسپلازی با گرید پائین و یک مورد دیسپلازی با گرید بالا بود. در ۱۵ بیمار دیگر آنتیسی واکنشی در زمینه ازوفاژیت ریفلاکس مشهود بود (۵/۷٪). این که آیا این گروه از بیماران دیسپلازی دارند یا خیر، با درمان کافی ازوفاژیت و تکرار بیوپسی معلوم خواهد شد. در هیچ‌یک از بیماران دارای دیسپلازی یافته‌های

جدول ۴ - فراوانی سمپتوم‌ها

سمپتوم	(درصد) تعداد
سوزش پشت جناغ	۸۹ (۳۳)
ترش کردن	۱۵۹ (۵۹)
درد قفسه سینه غیرقلبی	۸۵ (۳۱)
دیسفاژی	۴۴ (۱۶)
حداقل یک سمپتوم	۲۰۹ (۷۷)
یک سمپتوم + E-GERD	۱۶۳ (۶۰)
یک سمپتوم + SHH	۱۲۰ (۴۴)
یک سمپتوم + BE	۵۸ (۲۱)

E-GERD = ازوفازیت اندوسکوپیک

SHH = هرنی هیاتال لغزنده

BE = مری‌بارت اندوسکوپیک

داشت، هیچیک از سمپتوم‌های بالینی قادر به پیش‌بینی وجود آن نبودند. دیسپلازی در ۱/۲٪ از بیماران وجود داشت. هر سه مورد دیسپلازی در میان بیماران مشاهده شد که درجات شدیدتری از ازوفازیت اندوسکوپیک داشتند (۲ مورد گرید B و یک مورد گرید C). با این که تمام موارد دیسپلازی و اکثر موارد SIM (۱۲ نفر از ۱۳ مورد) در بیماران دارای ازوفازیت اندوسکوپیک یا مری‌بارت کوتاه مشاهده شد، اما رابطه آماری بین یافته‌های پاتولوژیک و اندوسکوپیک وجود نداشت. جالب آن که هلیکوباکتریلوری تنها تغییری بود که در میان بیماران دارای دیسپلازی به طور معنی‌داری شایع‌تر بود. Weston و همکاران در ۲۴/۴٪ از بیماران دارای مری‌بارت بلند و ۸/۱٪ بیماران دارای مری‌بارت کوتاه، دیسپلازی گزارش کرده‌اند^(۱۶،۱۷). هنوز معلوم نیست که دیسپلازی در GEJ ظاهراً سالم به بیماری ریفلاکس معده به مری یا هلیکوباکتریلوری مرتبط باشد^(۲۱-۲۶). از آنجائی که هیچیک از یافته‌های (اندوسکوپیک یا بالینی) به تنهایی و نیز هیچ گروهی از آنها نمی‌توانند وجود SIM یا دیسپلازی را پیش‌بینی کنند، برای شناسایی وجود SIM یا دیسپلازی در GEJ ظاهراً سالم انجام بیوپسی منطقی به نظر می‌رسد. پتانسیل بدخیمی این ضایعات، هر چند به درجاتی کمتر از مری‌بارت کلاسیک، به اثبات رسیده است^(۱۷،۱۲).

از میان سمپتوم‌های بالینی گوناگونی که در بیماران ما مورد بررسی قرار گرفت، احساس طولانی مدت گلوبوس و سرفه مزمن بیش از سایرین با ازوفازیت اندوسکوپیک در ارتباط بود. به علاوه، سوزش شدید پشت جناغ، سوزش شدید اپیگاستر و احساس نفخ در اپیگاستر بیش از سایر علائم پیش‌بینی کننده وجود ازوفازیت اندوسکوپیک بودند. این مشاهدات با یافته‌های Lagergren و همکاران^(۲۲) همخوانی دارد و بر خلاف باور قدیمی است که شدت و طول مدت علائم بالینی هیچیک با یافته‌های اندوسکوپیک در ارتباط نیستند. یک یافته جالب در مطالعه ما

همکاران وجود متاپلازی روده‌ای اختصاص یافته در GEJ به ظاهر طبیعی، یا همان مری‌بارت کوتاه را گزارش کردند^(۵). بر طبق مشاهدات آنان در ۱۸٪ از ۱۴۲ بیماری که به دلایل مختلفی تحت اندوسکوپیک دستگاه گوارش فوقانی قرار گرفته بودند، یا در قطعات کوتاه مخاط استوانه‌ای پوشاننده مری و یا در خط Z به ظاهر سالم، SIM وجود داشت. از آن هنگام تاکنون گزارش‌های متعدد دیگری این داده‌ها را البته با فراوانی‌های گوناگون تأیید کرده‌اند^(۱۴-۱۶). اکثر این محققان نتوانسته‌اند بین وجود SIM در محل اتصال معده به مری و هیچیک از یافته‌های بالینی و اندوسکوپیک در بیماران ارتباطی بیابند. همچنین مشخص شده است که فعالیت پرولیفراتیو مخاط تغییر شکل یافته به مخاط روده‌ای در SSBE که در GEJ به ظاهر سالم یافت می‌شود مشابه بافت متاپلاستیک LSBE و بسیار بیشتر از مری و GEJ طبیعی است^(۲۷). این موضوع احتمال افزایش پتانسیل تبدیل این مخاط به بافت سرطانی را مطرح می‌کند. دیسپلازی همراه با مری‌بارت نیز یک ضایعه پیش‌سرطانی محسوب می‌شود. با این که دیسپلازی در ۲ تا ۵ درصد متاپلازی‌های روده‌ای اختصاص یافته موجود در محل اتصال معده به مری مشاهده می‌شود، اهمیت دقیق آن به خوبی شناخته شده نیست^(۱۱). در مطالعه Hirota و همکاران، ۱۳/۲٪ از ۸۸۹ بیماری که برای اندوسکوپیک دستگاه گوارش فوقانی ارجاع شده بودند، SIM وجود داشت (LSBE ۱/۱۶٪، SSBE ۶٪، SIM ۵/۶٪ در محل GEJ). آنان دیسپلازی یا سرطان را در ۳۱٪ موارد LSBE، ۱۰٪ موارد SSBE و ۶/۴٪ موارد SIM در محل GEJ گزارش کردند و چنین نتیجه‌گیری کردند که هر چند شیوع دیسپلازی یا سرطان در SSBE و SIM در محل GEJ به ظاهر طبیعی، بسیار کمتر است اما به دلیل شیوع بالاتر این ضایعات، تأثیر کلی آنها بر اپیدمیولوژی سرطان کاردیا و بخش تحتانی مری ممکن است قابل ملاحظه باشد^(۱۲).

در اینجا ویژگی‌های بالینی، اندوسکوپیک و بافت‌شناختی بخش تحتانی مری و GEJ در ۲۶۹ بیمار ایرانی که به دلایل مختلف اندوسکوپیک دستگاه گوارش فوقانی شده‌اند گزارش شده‌اند. در ۷۱ بیمار (۲۶/۸٪) در اندوسکوپیک مخاط پوشاننده استوانه‌ای مشهود بود، که ۶۱ نفر از آنان زبانه‌ها یا جزایر کوتاه‌تر از ۲ سانتی‌متر (SSBE) داشتند. هیچیک از موارد SSBE یافت شده در اندوسکوپیک، دیسپلازی نداشتند. این مسئله ممکن است به دلیل کم بودن تعداد بیوپسی‌های برداشته شده باشد. ۵٪ بیماران ما در محل اتصال معده به مری متاپلازی روده‌های تخصصی شده داشتند. در گزارش‌های غربی میزان شیوع در جمعیت‌های مشابه بیماران ما ۵ تا ۱۹ درصد است^(۱۴-۱۵). از آنجائی که در مطالعه ما تنها ۲ بیوپسی از محل خط Z برداشته شده، می‌توان نتیجه گرفت که میزان شیوع متاپلازی روده‌ای تخصصی شده در محل خط Z در ایران، مطابق محتاطانه‌ترین برآوردها در پائین مقدار گزارش شده از کشورهای غربی^(۸) و تقریباً مشابه جمعیت عادی کشورهای غربی است^(۱۴-۱۲). با این که SIM در میان سیگاری‌های مسن شیوع بیشتری

دستگاه گوارش فوقانی شایع است و طبق محتاطانه‌ترین برآوردها شیوع متاپلازی رودهای تخصصی شده در محل اتصال معده به مری مشابه برخی کشورهای غربی است. این یک علامت خطر است، چرا که اگر بر پایه این باور غلط که GERD در شرق شایع نیست، این بیماری تشخیص داده نشود و به گونه مناسبی درمان نگردد، ممکن است در آینده با افزایش چشمگیری در شیوع عوارض مربوط به GERD و احتمالاً آدنوکارسینوم مری در منطقه‌مان مواجه شویم. در گزارشی که اخیراً از استان اردبیل در شمال غرب کشور که سرطان معده در آنجا از شیوع بالا برخوردار است منتشر شده، شایعترین نوع سرطان معده، آدنوکارسینوم کاردیا بوده است^(۳۸). غربالگری افراد ظاهراً سالم به وسیله آندوسکوپی در همین منطقه نشاندهنده میزان بروز بسیار بالای ازوفازیت آندوسکوپیک ناشی از ریفلاکس ($3.7/8$) بود^(۳۹). با تکیه بر داده‌های خود و سایر محققان^(۲۴،۳۸،۳۹) نتیجه می‌گیریم که GERD مهم‌ترین و شایعترین علت دیسپپسی در میان بیماران ارجاع شده جهت آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی در ایران است و تهیه بیوپسی از خط Z حتی در GEJ به ظاهر سالم در بیماران ایرانی که تحت آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی قرار می‌گیرند، اقدام مناسبی است. مطالعات بیشتر با تعداد بیشتری بیوپسی از محل اتصال معده به مری لازم است تا ابعاد گوناگون این مسئله روشنتر شود.

این بود که بیمارانی که برای مدت بیش از ۲ سال (و به خصوص گروهی که بیش از ۵ سال) دردناکی دهان خود داشته‌اند، بیش از سایرین گریدهای بالایی از ازوفازیت داشتند. اگر این یافته در مطالعات دیگر تأیید شود، می‌توان دردناکی دهان را به عنوان یک شاخص شدت GERD برشمرد. با این که بیماران دارای BMI بیش از $25 \text{ kg}^2/\text{m}$ و بیش از سایرین دچار ترش کردن می‌شدند، اما رابطه‌ای بین BMI و ازوفازیت آندوسکوپیک مشاهده نگردید.

به نظر می‌رسد این مطالعه، اولین گزارش از بررسی محل اتصال معده به مری، به لحاظ بافت شناختی و جستجوی ارتباط آن با یافته‌های آندوسکوپیک یا بالینی GERD در بیماران ایرانی باشد. در این کار کاستی‌هایی به چشم می‌خورد. اول آن که تعداد بیوپسی‌ها تنها ۲ عدد بوده است. در صورت برداشتن بیوپسی از بخش‌های دیگری نظیر کاردیای معده، مری ظاهراً سالم و آنتر معده شاید نتایج دیگری عاید می‌گردید، و مثلاً فراوانی دیسپلازی، متاپلازی رودهای اختصاص یافته و سرطان نهفته تغییر می‌کرد. به علاوه در صورتی که نمونه‌های بافت‌شناسی با رنگ‌آمیزی Alcian blue رنگ می‌شدند، متاپلازی رودهای اختصاص یافته با حساسیت و ویژگی بالاتری تشخیص داده می‌شد. علی‌رغم این مسائل می‌توان نتیجه گرفت که ریفلاکس آندوسکوپیک در میان بیماران ایرانی ارجاع شده جهت آندوسکوپی

References:

1. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 265: 1287-1289, 1991.
2. Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update. *JAMA* 267: 270-1320, 1993.
3. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 62:440-443, 1990.
4. Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP, Juhola M, Farkkila M. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 61: 6-13, 2000.
5. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal RK. Prevalence of metaplasia at the gastroesophageal junction. *Lancet* 344: 1533-1536, 1994.
6. Voutilainen M, Farkkila M, Juhola M, Nuorva K, Mauranen K, Mantynen T, Kunnamo I, Mecklin JP, Sipponen P. Specialized columnar epithelium of the esophagogastric junction; prevalence and associations. The central Finland endoscopy study group. *Am J Gastroenterol* 94:913-918, 1999.
7. Spechler SJ. Barrett's esophagus: Diagnosis and management. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 14: 857-879, 2000.
8. Spechler SJ. The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 117: 218-228, 1999.
9. Spechler SJ. The columnar lined esophagus. History, terminology, and clinical issues. *Gastroenterol Clin North Am* 26: 455-466, 1997.
10. Spechler SJ. Short and ultrashort Barrett's esophagus-- what does it mean? *Semin Gastrointest Dis* 8: 59-67, 1997.
11. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology* 110: 614-621, 1996.
12. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RK. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 116: 277-285, 1999.
13. Chalasani N, Wo JM, Waring JP. Racial differences in the histology, location, and risk factors of esophageal cancer. *J Clin Gastroenterol* 26: 1-13, 1998.
14. Spechler SJ. Barrett's Oesophagus: Diagnosis and Management. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 14:857-79, 2000.
15. 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* 91: 1507-1511, 1996.