

MİDE KARDİASINDAKİ KRONİK YANGINSAL İNFLTRASYONUN ÖZELLİKLERİ, HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONU VE ÖZOFAJİT İLE İLİŞKİSİ

Dr. Semin AYHAN*, Dr. Mehmet Akif DEMİR*, Dr. Ali Rıza KANDİLOĞLU* Dr. Murat SARUÇ**,
Dr. Nurten KÜÇÜKMETİN**

ÖZET: Kardiada gözlenen kronik yangısal hücre infiltrasyonunun (kardit) etyopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kardiadaki yangısal infiltrasyonun, Helikobakter pilori gastritine bağlı olarak gelişebileceği ya da gastro-özofagial reflü hastalığının bulgusu olabileceği yönünde iki görüş söz konusudur. Kardia infiltrasyonunun morfolojik özelliklerini tanımlamaya yönelik bu çalışmada, ayrıca Helikobakter pilori gastriti ve gastro-özofagial reflü hastalığının bir göstergesi olarak düşünülen özofajit ile ilişkisi de araştırıldı. Dispepsi yakınması ile başvuran ve özofagus-kardia-antrum biyopsileri alınan 83 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Bu olguların 77'sinde (%93), kardiada yangısal infiltrasyon saptandı. Bu grupta yaş ortalaması 48,5 ve erkek:kadın oranı 1:1 olarak değerlendirildi. Kardiadaki yangısal infiltrasyonun, yaş ve cinsiyet ile ilişkisi anlamlı değildi ($p=0,485$ ve $p=0,145$). Tüm olgulara, antrum biyopsilerinde saptanan kronik gastrit bulguları eşlik etmekteydi. Kardia yangısı olan olgularda, antrumda gözlenen kronik infiltrasyon, kardiadakine göre anlamlı ölçüde şiddetliydi ($p<0,001$). Nötrofil infiltrasyonunun derecesi (aktivite) ile H. pilori kolonizasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,005$). İntestinal metaplazi, kardia biyopsilerinin 6'sında (%8) görüldü. Çalışmadaki 83 olgunun 28'inde (%34) kronik özofajit bulguları saptandı. Bu olguların 6'sında kardiada yangı gözlenmezken, 22'sinde kardiada yangısal infiltrasyon görüldü. Risk faktörlerinin ilişkisi açısından, yalnızca H. pilori pozitifliği olan kardia yangılı olguların sayısı daha fazla olmakla birlikte, kardiada yangısı bulunmayan olgular yeterli sayıda olmadığı için anlamlı bir farklılık saptanamadı.

ANAHTAR KELİMELEER: Kardiada yangı, Helikobakter pilori, özofajit, intestinal metaplazi.

SUMMARY: FEATURES OF CHRONIC INFLAMMATION AT THE GASTRIC CARDIA AND THE RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND ESOPHAGITIS. The etiopathogenesis of chronic inflammation at the gastric cardia is not known exactly. It is suggested that carditis may be a finding of gastroesophageal reflux disease or it may occur as a result of the gastritis caused by Helicobacter pylori infection. The aim of the study was to examine morphological features of carditis, as well as the associations of carditis with Helicobacter pylori gastritis and esophagitis as a marker of gastroesophageal reflux disease. Endoscopic biopsy specimens obtained from esophagus, cardia and antrum of 83 dyspeptic patients were retrospectively evaluated. Carditis was detected in 77 (93%) of the cases. The mean age of the carditis group was 48,5 years and the male-to-female ratio was 1:1. The relation of the carditis with age and sex was not significant ($p=0,485$ and $p=0,145$). All cases of the carditis group had concomitant chronic gastritis. In cases with carditis, the chronic inflammation at antrum was significantly more severe than that found at cardia ($p<0,001$). Degree of neutrophilic infiltration (activity) and H. pylori colonisation were significantly correlated ($p=0,005$). Intestinal metaplasia was observed in 6 cases (8.0%). Of 28 cases in which chronic esophagitis was detected, 22 cases had features of carditis. Although the number of cases with carditis accompanying H. pylori infection was higher than the ones without infection, there was no significant relationship between the risk factors and carditis. We suggest that this is because of the insufficient number of cases which do not have carditis.

KEY WORDS: Carditis, Helicobacter pylori, esophagitis, intestinal metaplasia.

GİRİŞ

Gastro-özofagial bileşke bölgesinde gözlenen kronik yangının klinik anlamı ve patogenezi konusunda halen görüş birliği sağlanamamıştır (1). Bilindiği gibi kardia, özofagus distalinde, gastro-özofagial bileşke ile başlayarak distale doğru uzanan ve çok dar bir alan olarak izlenen proksimal mide bölgesidir. Yaklaşık 1-2 cm uzunluğundaki bu bölgeyi, mukus salgılayan kolumnar hücrelerden oluşan yüzey epiteli örter. Aynı tipteki epitelin döşediği kıvrımlı, tubuler bezler ise lamina propriada gevşek bir dağılım gösterir. Parietal hücreler genellikle bulunmaz, bulunduğu zaman da tek tek ya da küçük gruplar halinde dağılmıştır. Lamina propriada dağılmış olan yangı hücreleri ise pek dikkati çekmez (2).

Kardiadan alınan biyopsilerde görülen kronik yangısal hücre infiltrasyonu "kardit" olarak adlandırılmaktadır (3-5). Bu konuda ilk çalışan araştırmacılar, kardiadaki yangısal değişikliklerin gastro-özofagial reflü hastalığının (GERH) bir sonucu olduğunu düşünmektedirler (4,5). Bir kısım araştırmacı ise kardia yangısını, Helikobakter pilori (H. pilori) enfeksiyonuna bağlı gelişmiş olan pangastritin bir komponenti olarak değerlendirmektedir (6,7). Ancak yapılmış olan değişik çalışmalar, kardiadaki yangısal infiltrasyona tam olarak hangisinin yol açtığı konusuna kesin bir açıklama getirememiştir.

Bizim çalışmamızın amacı, dispepsi yakınması olan hastalarda kardia yangısının sıklığını belirlemek ve olgularımızda bu yangının morfolojik özelliklerini inceleyerek H. pilori gastriti ve GERH'nın histolojik yansıması olabilecek özofajit ile ilişkisini saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, dispepsi yakınması ile Eylül 1999-Eylül 2000 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve özofagus-kardia-antrum biyopsileri alınan 83 olgu retrospektif olarak değerlendirildi; yaş, cinsiyet ve histolojik bulguları yeniden gözden geçirildi. Tüm olgulara Olympus GIF E veya GIF1-T30 marka endoskop ile endoskopi uygulandı, özofagus, kardia ve antrumdan biyopsiler alındı. Biyopsilerde, kontaminasyonu önlemek amacıyla, ayrı biyopsi forsepsleri kullanıldı.

Özofagus biyopsileri skuamo-kolumnar bileşkenin 2 cm üzerinden, kardia biyopsileri gastro-özofagial bileşkenin 2 cm altından retrofleksiyon pozisyonunda alındı. Antrum biyopsileri ise pilorus 2 cm proksimalinden alındı. Hollande solüsyonu ile fikse edilen biyopsilerden rutin doku takibi sonucu elde edilen kesitler, hematoksilin-eosin boyası yanı sıra, H. pilori için toluidine blue boyası ve gereken olgularda peridok asid-Schiff/alcian blue (pH 2,5) boyası ile değerlendirildi. Kardia ve antrum biyopsileri, Dixon ve akadaşları tarafından güncelleştirilmiş olan Sydney Sınıflaması'na göre lamina propriada kronik yangı, nötrofillerin yol açtığı aktivite, intestinal metaplazi, H. pilori kolonizasyonu, atrofi yönünden

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

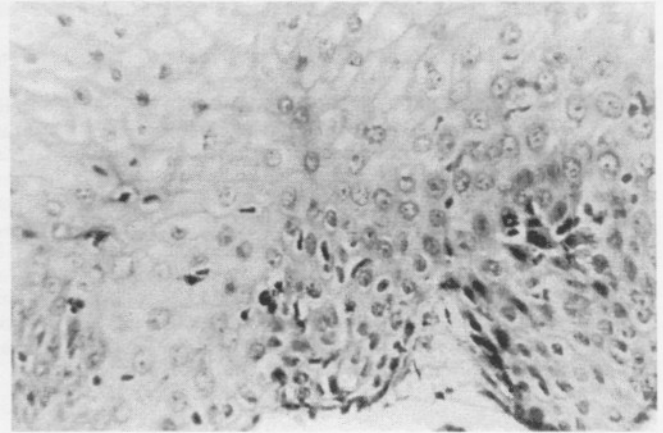
** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı

TABLO 1: KARDİA YANGISI OLAN OLGULARDA, KARDİA VE ANTRUM BİYOPSİLERİNİN HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Histolojik Bulgular	Kardia		Antrum	
	%	n	%	n
Kronik yangı				
Hafif	%46	(35/77)	%16	(12/77)
Orta	%31	(24/77)	%53	(41/77)
Şiddetli	%23	(18/77)	%31	(24/77)
Aktivite				
Yok	%42	(32/77)	%36	(28/77)
Hafif	%23	(18/77)	%38	(29/77)
Orta	%23	(18/77)	%17	(13/77)
Şiddetli	%12	(9/77)	%9	(7/77)
H. pilori				
Yok	%43	(33/77)	%40	(31/77)
Hafif	%26	(20/77)	%31	(24/77)
Orta	%18	(14/77)	%17	(13/77)
Şiddetli	%13	(10/77)	%12	(9/77)
İntestinal metaplazi				
Hafif	%3	(2/77)	%13	(10/77)
Orta	%4	(3/77)	%4	(3/77)
Şiddetli	%1	(1/77)	-	



Resim 1: Kardia mukozasında, lamina propiada belirgin kronik yangısal hücre infiltrasyonu, yer yer epiteli de infiltre etmiş polimorf nüveli lökositler ve intestinal metaplazi alanı (HE x200).



Resim 2: Özofagus yüzey epitelinde polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve bazal hücre aktivitesi (HE x400).

değerlendirildi ve hafif-orta-şiddetli şeklinde derecelendirme yapıldı (8). Özofagus biyopsileri ise yangısal infiltrasyon, intraepitelyal eozinofillerin varlığı, papillaların yüzeye doğru uzaması ve bazal hücre hiperplazisi temelinde kronik özofajit açısından değerlendirildi. Daha önce mide operasyonu geçiren, malignite, Barrett özofagusu gibi eşlik eden bir gastro-özofagial lezyonu bulunan veya endoskopi öncesinde *H. pilori* eradikasyonu için antibiyotik kullanan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Yaşa bağlı kardia yangısı insidansı Mann-Whitney U testi, cinsiyet ile ilişkisi Fischer'in χ^2 testi ve kardia yangısının histolojik özellikleri McNemar ve kappa testleri ile araştırıldı.

BULGULAR

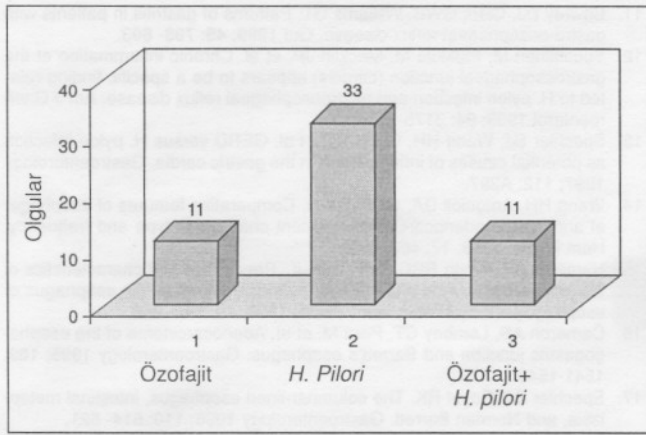
Çalışma grubunda yer alan toplam 83 olgunun 45'i (%54) kadın, 38'i (%46) erkekti. Olguların 77'sinde (%93) kardiada değişen derecelerde kronik yangısal hücre infiltrasyonu gözlenirken, 6 olguda kardia mukozası olağan görünümdeydi. Kardia mukozası olağan olarak izlenen olguların tümü kadın hastalardı, dolayısı ile yangısı bulunan olgularda erkek: kadın oranı 1:1'di (38/39). Kardiada yangısı olan olguların yaş ortalaması 48,5 (median:48), yangısı olmayan olgularınki ise 46'ydı (median:42). Yaşa bağlı olarak kardiada yangı görülme insidansı ve bunun cinsiyet ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,485$ ve $p=0,145$).

Kardiada yangısı olan olguların tümüne, antrum biyopsilerinde saptanan kronik gastrit bulguları eşlik etmekteydi. Kardia ve antrum biyopsilerindeki yangısal infiltrasyon, *H. pilori* kolonizasyonu ve intestinal metaplazi derecelerinin karşılaştırması Sydney sınıflamasına göre yapıldı (Tablo 1). Kronik yangısal hücre infiltrasyonu yönünden, aynı kişinin her iki bölgesinden alınan biyopsiler karşılaştırıldığında kardiadaki infiltrasyonun anlamlı ölçüde hafif, antrumdaki infiltrasyonun ise orta ve şiddetli olduğu dikkati çekti ($p<0,001$). Polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu açısından değerlendirildiğinde, kardia ve antrumdaki aktiviteler arasında anlamlı bir fark

saptanmadı ($p=0,523$). *H. pilori* kolonizasyonu, kardia yangısı olan olguların 44'ünde yani %57'sinde pozitif olarak bulundu. Antrum ve kardia biyopsilerinde *H. pilori* kolonizasyonu açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,5$). Hem kardia, hem de antrumdan alınan biyopsilerde, aktivite ile *H. pilori* kolonizasyonu arasında büyük bir uyum saptandı ($p=0,005$). İntestinal metaplazi, kardia biyopsilerinin 6'sında (%8) görüldü (Resim 1). Bu olguların 4'ü *H. pilori* negatif, 2'si *H. pilori* pozitif olgulardı. Ancak kardiada intestinal metaplazi olan olguların tümünde antrum veya korpusta da intestinal metaplazi bulundu. Çalışma grubundaki tüm antrum biyopsilerinin ise 13'ünde (%17) intestinal metaplazi görüldü. Atrofi, kardia biyopsilerinin hiçbirisinde görülmeyip, yalnızca 4 olgunun antrum biyopsisinde saptandı.

Kardiada yangısı olmayan 6 olgunun kardia biyopsilerinde, yangısal infiltrasyon, *H. pilori* kolonizasyonu ve intestinal metaplazi gözlenmezken, tümünde antrumda kronik gastrit bulguları eşlik etmekteydi. Bunların 3'ünde antrumda *H. pilori* pozitifliği de mevcuttu. Kardiada yangısı olan ve olmayan olguların klinik ve histolojik özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 2).

Çalışmadaki 83 olgunun özofagus biyopsileri değerlendirildiğinde 28'inde (%34) kronik özofajit bulguları saptandı (Resim 2). Bu olguların 6'sında kardiada yangı görülmezken 22'sinde kardiada yangı izlendi. Kardia yangısının eşlik ettiği olguların 11'inde, kardiada *H. pilori* kolonizasyonu bulunmaktaydı. Geriye kalan 11 olguda ise *H. pilori* enfeksiyonu



Şekil 1: Kardiada yangısı olan olguların risk faktörlerine göre dağılımı

TABLO 2: KARDİA YANGISI OLAN VE OLMAYAN OLGULARDA KLİNİKO-PATOLOJİK BULGULAR VE RİSK FAKTÖRLERİNİN ORANLARI

	Kardiada yangı (+)	Kardiada yangı (-)
Yaş	48,5	46
Erkek/Kadın	38/39	0/6
H. pilori kolonizasyonu	%57	-
Özofajit bulguları	%29	%100
Kronik antral gastrit	%100	%100
İntestinal metaplazi	%8	-

olmaksızın kronik özofajit bulguları gözlemlendi.

Kardiada yangısı olan olgularda etyopatogenezi açıklamaya yönelik risk faktörlerinin oranı Şekil 1'de görüldüğü gibi değerlendirildi. Yalnızca *H. pilori* pozitifliği olan kardiyak yangılı olguların sayısı, diğerlerine göre çok daha fazla olmakla birlikte, yangı saptanmayan olgular ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kardiyak yangısı olan 22 olguda ise (%28) herhangi bir risk faktörü belirlenemedi.

TARTIŞMA

Kardiyak mukozasındaki kronik yangısal infiltrasyonun "kardit" olarak tanımlandığı 1996'dan bu yana kardiyak yangısının prevalansını ve etyopatogenezi açıklamaya yönelik bir çok araştırma yapılmıştır. Tüm çalışmalarda kardiyak yangı sıklığı yüksek olmakla birlikte, farklı oranlar bildirilmektedir. Etyopatogenezi konusunda da ilk çalışmalar, kardiyak yangısını, GERH'nın histolojik bir bulgusu olarak yorumlarken, günümüzde *H. pilori* kolonizasyonunun etkisi ön plana geçmiştir.

İlk çalışmalardan birisini yapan Oberg ve ark., olgularının %96'sında kardiyak yangısal infiltrasyon saptamışlardır (5). Bu çalışmada 24 saatlik pH ölçümleri yapılarak GERH saptanmış ve kardiyak yangısının, reflünün klinik bulguları ve özofajit ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada ve kardiyak yangısı ile GERH ilişkisini inceleyen diğer çalışmalarda da *H. pilori* etkisine bağlı kardiyak yangısı olasılığı araştırılmıştır (3,4). Daha sonra yapılan çalışmalarda kardiyak yangı sıklığı %41 ile %92 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (6,7,9-12). Bizim çalışmamızda da kardiyak yangı görülme sıklığı %93 olarak belirlenmiştir. Kardiyak yangısının sıklığı konusundaki bu farklı oranlar, bazı araştırmacıların yalnızca izole kardiyak yangısı olgularını ele almaları ve kronik

gastrit eşliğindeki olguları ayrı bir grup olarak değerlendirmelerinden kaynaklanmaktadır. Bunun yanı sıra bilindiği gibi, farklı toplumlarda *H. pilori* insidansı değişmektedir. Belirtilen tüm bu çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da *H. pilori* kolonizasyonu önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Bu nedenle, *H. pilori* insidansına bağlı olarak kardiyak yangı prevalansının da değişeceği düşünülebilir.

Literatürdeki çalışmalarda *H. pilori*'nin etkisi araştırıldığına, farklı serilerde %77 ile %95 oranında *H. pilori* kolonizasyonunun eşlik ettiği görülmüştür. Genta ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada *H. pilori* pozitifliği olguların %95'inde saptanmıştır (6). Bu yüksek orana bağlı olarak, *H. pilori* enfeksiyonu, en önemli risk faktörü olarak öne sürülmüştür. Daha sonraları Goldblum, Chen, Spechler ve Voutilainen'in yaptığı çalışmalarda kardiyak yangısı olan olgularda *H. pilori* kolonizasyonu %94 ile %75 arasında değişirken, ilk üç çalışmada GERH ile anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (7,8,12,13). Voutilainen'in çalışmasında ise kronik gastritin eşlik etmediği izole kardiyak yangısı şeklindeki olgularda eroziv özofajit saptanmış ve bu bulgu da GERH'nın bir belirtisi olarak kabul edilmiştir. Bizim olgularımızın %57'sinde *H. pilori* pozitifliği vardır. Çalışmamızda kardiyak yangısı olan, ancak *H. pilori* kolonizasyonu olmayan 11 olguda ise kronik özofajit bulguları vardır. Bu olgulardaki yangısal infiltrasyonun GERH'na bağlı olduğu düşünülmüştür. Olgularımız, kardiyak yangı için risk faktörleri olan, *H. pilori* kolonizasyonu ve özofajit açısından değerlendirildiğinde, yalnızca *H. pilori* pozitifliği olan olgular daha çok sayıda bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır. Bunun en önemli nedeni, istatistiksel değerlendirme sağlayacak ölçüde kardiyak yangısı olmayan olgu bulunmamasıdır. Ek olarak, olgularımızın yaklaşık 1/4'ünde pangastrit görülmekle birlikte, kardiyak yangısının etyopatogenezi için açıklayacak kesin bir bulgu saptanamamıştır. Aynı şekilde Bowrey ve ark.'larının yaptığı çalışmada da, kardiyak yangı oranı %92 bulunmasına karşılık, *H. pilori* kolonizasyonu olguların 1/3'ünde saptanamamıştır. Bu çalışmanın sonucunda, reflünün, *H. pilori*'ye benzer mekanizmalarla kardiyak yangı oluşturduğu ve bu iki risk faktörüne bağlı yangı formları arasında morfolojik açıdan hiçbir ayrım olmadığı vurgulanmaktadır (11).

Çalışmamız, kardiyak gözlenen intestinal metaplazi sıklığı konusunda da veriler içermektedir. Bilindiği gibi, bu bölgede görülen intestinal metaplazilerin, karsinogenezde önemli bir rol üstlendiği yönünde çok sayıda çalışma bulunmaktadır (14-18). Bu nedenle, özel önem taşıyan bu histopatolojik bulgu olgularımızda araştırılmış ve kardiyak yangısı olan olgularda %8 oranında saptanmıştır. Rutin endoskopilerde, kardiyak intestinal metaplazi sıklığı %10-20 arasında bildirilmektedir. Bunlardan Spechler ve Johnston'ın çalışmalarında kardiyak intestinal metaplazi sıklığı sırasıyla %18 ve %9'dur. Her iki çalışmada da intestinal metaplazi ve eroziv özofajit arasında bir ilişki saptanamamıştır (19,20). Kardiyak intestinal metaplazi oranını, kendi çalışmalarında %9-20 arasında saptayan diğer araştırmacılar ise intestinal metaplazi ile *H. pilori* gastriti arasında anlamlı birliktelik gözlemişlerdir (7,12,21,22). Bizim çalışmamızda ise, hem intestinal metaplazisi hem de kardiyak yangısı olan olgular, *H. pilori* ile ilişkiyi saptamak açısından, sayısal anlamda yeterli değildir.

Sonuç olarak, kardiyak bölgesinde yangısal infiltrasyon görülme sıklığı çok fazladır. Genellikle, olgulara antral gastrit eşlik etmektedir. Pangastrit şeklindeki bu olgularda, kardiyak kronik yangısal infiltrasyon, antruma göre daha hafif olarak izlenmektedir. Kardiyak aktivite oranı ile *H. pilori* kolonizasyonu arasında büyük bir uyum gözlenmektedir. *H. pilori* kolonizasyonu, bir risk faktörü olarak, kardiyak yangısı olan

olguların büyük bir kısmında görülmekle birlikte, istatistiksel bir anlamlılık elde edebilmek için daha büyük serilerde çalışmak gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Spechler SJ. The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 1999; 117: 218- 228.
2. Owen DA. Stomach. In: *Histology for Pathologists*. Sternberg SS editor. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 483- 487.
3. Riddell RH. The biopsy diagnosis of gastroesophageal reflux disease, "carditis", and Barrett's esophagus, and sequelae of therapy. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 (suppl 1): 31-51.
4. Clark GWB, Ireland AP, Chandrosoma P, et al. Inflammation and metaplasia in the transitional epithelium of the gastroesophageal junction: A new marker for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1994; 106 (suppl): A63.
5. Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, et al. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1997; 226: 522- 532.
6. Genta RM, Huberman RM, Graham DY. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1994; 25: 915- 919.
7. Goldblum JR, Vicari JJ, Falk GW, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia: The role of gastroesophageal reflux and *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 1998; 114: 633- 639.
8. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis: The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161- 1181.
9. Chen YY, Antonioli DA, Spechler SJ, et al. Gastroesophageal reflux disease versus *Helicobacter pylori* infection as the cause of gastric carditis. *Mod Pathol* 1998; 11: 950- 956.
10. Hackelsberger A, Günther T, Schultze V, et al. Prevalence and pattern of *Helicobacter pylori* gastritis in the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2220-2224.
11. Bowrey DJ, Clark GWB, Williams GT. Patterns of gastritis in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1999; 45: 798- 803.
12. Voutilainen M, Farkkila M, Mecklin JP, et al. Chronic inflammation at the gastroesophageal junction (carditis) appears to be a specific finding related to *H. pylori* infection and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3175- 3180.
13. Spechler SJ, Wang HH, Chen YY, et al. GERD versus *H. pylori* infection as potential causes of inflammation in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1997; 112: A297.
14. Wang HH, Antonioli DA, Goldman H. Comparative features of esophageal and gastric adenocarcinomas: recent changes in type and frequency. *Hum Pathol* 1986; 17: 482- 487.
15. Hamilton SR, Smith RRC, Cameron JL. Prevalence and characteristics of Barrett's esophagus in patients with adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction. *Hum Pathol* 1988; 19: 942- 948.
16. Cameron AS, Lomboy CT, Pera M, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1995; 109: 1541-1546.
17. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology* 1996; 110: 614- 621.
18. Ruol A, Parenti A, Zaninotto G, et al. Intestinal metaplasia is the probable common precursor of adenocarcinoma in Barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *Cancer* 2000; 88: 2520- 2528.
19. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, et al. Prevalence of metaplasia in the gastroesophageal junction. *Lancet* 1994; 344: 1533- 1536.
20. Johnston MH, Hammond AS, Laskin W, et al. The prevalence and the clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1507- 1511.
21. Hackelsberger A, Günther T, Schultze V, et al. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction: *Helicobacter pylori* gastritis or gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1998; 43: 17- 21.
22. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, et al. Characteristics of intestinal metaplasia in the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 622- 627.