

Intestinal Metaplazi'nin Tanısında Kromoskopi'nin Yeri ve intestinal Metaplazi ile Helikobakter Piloni Arasındaki İlişki

THE ROLE OF CHROMOSCOPY IN INTESTINAL METAPLASIA DIAGNOSIS AND THE RELATIONSHIP BETWEEN HELICOBACTER PYLORI AND INTESTINAL METAPLASIA

Dr. Levent DEMİRTÜRK, Dr. Saadeddin HÜLAGÜ, Dr. Ergun UÇMAKLI, Dr. Ömer KOCABEYOĞLU, Dr. Mehmet ALTIN, Dr. Mustafa YAYLACI, Dr. Levent DUMANHAN, Dr. Ergün KOÇER

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji, Patoloji, Mikrobiyoloji, Onkoloji Kliniği

ÖZET

Bu çalışmada, mide kanserinin oluşumunda rolü olduğu belirtilen intestinal metaplazide (İM), kromoskopi'nin tanı değeri ve İM ile Helikobakter pilori (Hp) ilişkisi araştırıldı. "Non Ulcer Dyspepsia" tanısı konan 207 hastanın mide mukozası %0.5'lik metilen mavisi ile doğrudan püs-kürtme yöntemi ile boyandı. Boya tutan ve tutmayan alan- dan biopsiler alınarak histopatolojik tetkik ile İM ve Hp, CLOtest ile Hp araştırıldı. Ayrıca metaplazi tesbit edilen- lerde serumda Hp antikoruna bakıldı.

39 hastada mukoza boyandı, bunların 33'ünde histo- patolojik olarak İM saptandı (sensitivite %84.6). Boya tut- mayan 168 hastanın da 5'inde İM mevcuttu (spesivite %97). İM bulunan toplam 38 hastanın 27'si erkek, 11'i bayan olup, yaşları 40-89 (ortalama 64) idi. İM'nin 23'ü Tıp I (%60.5), 9'u Tıp II (%23.6), 6'sı Tıp III (%15.7) idi. Histopatolojik ve üreaz testi ile İM alanında Hp pozitifliği % 75.7 iken Serolojik yöntemle araştırıldığında, İM'li vaka- ların 31'inde (%81.5) Hp pozitifdi. Tüm vakalar ele alın- dığında, 207'sinin 153'ü Hp (+), 54'ü Hp (-) idi. Buna göre, Hp pozitif vakaların %20.2'sinde (31/153), Hp nega- tiftelerde ise % 12.9'unda (7/54) İM saptandı (p>0.05).

Bu çalışmanın sonucunda, Helikobakter pilori pozitif vakalarda İM'ye eğilim olduğu ancak istatistik anlamlılık olmadığı, kromoskopi'nin de İM'nin tanısında etkili ve em- niyetli bir yöntem olduğu söylenebilir.

SUMMARY

The aim of this study is to evaluate the diagnostic role of chromoscopy in intestinal metaplasia in stomach and the relationship between Helicobacter pylori (Hp) and intestinal metaplasia. The gastric mucosa of 207 patients with "Non Ulcer Dyspepsia" was dyed with 0.5% methy- len blue by direct spraying method. Biopsies were taken from the mucosa that were stained and not stained in order to find out the IM and Hp by histopathologic meth- ods, and Helicobacter pylori by CLO test. In patients with metaplasia, serum Hp antibody was investigated by Latex Agglutination test kit (Pyloriset-Orion Diagnostica).

The mucosa of 39 patients of 207 were stained. Of these, 33 were with intestinal metaplasia by histopathological meth- ods (sensitivity 84.6%). 5 of 168 patients that were not stain- ed had intestinal metaplasia (specificity 97%). The patients with IM were 38, 27 of them male, rest were female of age 40-89 (mean age 64). 23 of them had type I (60.5%), 9 type II (23.6%), 6 type III (15.7%) intestinal metaplasia. In regions with intesti- nal metaplasia Hp positivity was 75.7% histopathologically and by urease test but by serological methods Hp was positive in 31 patients (81.5%) with intestinal metaplasia. When all patients were taken into consideration 153 patients were Hp (+), 54 were Hp (-). As a result intestinal metaplasia was detec- ted 20.2% (31/153) in Hp (+) patients, 12.9% (7/54) in Hp (-) patients (p>0.05).

As a conclusion we can say that there is a tendency to intestinal metaplasia in Hp (+) patients, but not having statistical significancy and chromoscopy is a safe and effective method in the diagnosis of intestinal metaplasia

Anahtar Kelimeler: Kromoskopi, Intestinal metaplazi, Helikobakter pilori

Key Words: Intestinal metaplasia. Endoscopic dyeing method, Helicobacter Pylori

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994, 5:240-244

Türk J Gastroenterohepatol 1994, 5:240-244

Geliş Tarihi: 03.10.1994

Kabul Tarihi: 12.10.1994

Yazışma Adresi: Levent DEMİRTÜRK
Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Gastroenteroloji Servisi
Haydarpaşa İSTANBUL

İM'nin gastrit ve mide kanseri arasında ara basa- mak olduğu (1), intestinal tip mide kanserinin oluşumu- na öncülük ettiği (2), İM tesbit edilen hastalarda mide kanseri gelişiminin normal kişilere göre 10 kat daha sık görüldüğü belirtilmiştir (3).

İM, histopatolojik olarak Tip I (komplet), Tip II-III (inkomplet) olmak üzere klasifiye edilir (4). İM'nin sağlıklı kişilerde de görülmesi İM'nin bütün tiplerinin prekanseröz olmadığı fikrini gündeme getirmiş (5,6), Tip III (Tip IIb)'nin mide kanseri ile daha yakın ilişkili olduğu düşünülmüştür (4,7).

Hp enfeksiyonunun, atrofi ve metaplazi ile sonuçlanan kronik gastrit'in nedeni olduğu, atrofi ve metaplazinin de mide kanseri riskini arttırdığı bildirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda da mide kanseri insidansı ile Hp enfeksiyonunun prevalansı arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (8).

İM'yi bazı özel tipleri dışında endoskopik tetkik ile tanımlamak oldukça zordur. Metilen mavisi solüsyonu ile mide mukozasının endoskopik boyama metodunun İM ve erken mide kanseri tanısında emniyetli bir metod olduğu belirtilmektedir.

Biz de, kromoskopi, histopatoloji yöntemleri ile İM tesbit ettiğimiz hastalarda, histopatoloji, üreaz ve seroloji ile Hp'yi araştırmayı, böylece İM ile Hp arasındaki ilişkiyi ve kromoskopinin İM tanısındaki yerini ortaya koymayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Gastroenteroloji polikliniğinde tetkik edilip "Non-ulcer dyspepsia" tanısı konulan 207 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 28'i erkek, 11'i bayan olup yaşları 40-89 (ortalama 64) arasında idi. Metilen mavisi ile mide mukozası boya tutan hastalarda, boya tutan ve tutmayan bölgelerden, boya tutmayan hastalarda ise antrumun 4 ayrı bölgesinden biopsiler alınarak, histopatolojik tetkik ile İM ve Hp, CLOtest ile (Delta West Pty. Ltd. Western Australia) Hp ayrıca İM saptanan hastalarda serolojik yöntemle Hp araştırıldı. Mide kanserli, ameliyatlı, kanamalı hastalar, antibiyotik alan, anti-asit, H2 reseptör blokörü, Omeprazol vb. ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

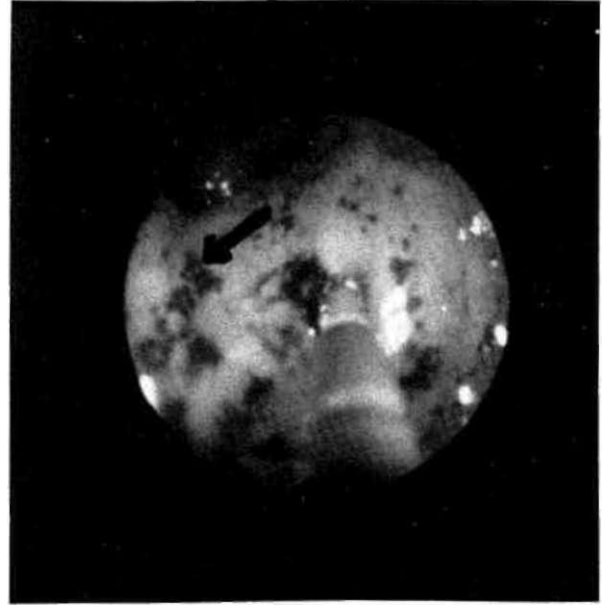
Boyama yöntemi; rutin gastroskopi esnasında endoskop kanalından geçirilen teflon kanül vasıtasıyla %0.5 metilen mavisi solüsyonu mukoza üzerinde doğrudan püskürtülüp 5 dakika beklendikten sonra yıkama yapıldı. Yama tarzında, koyu olmayan, non-homojen mavi renkte boya tutan, yıkamaya rağmen çıkmayan alanlar İM olarak değerlendirildi (9,10) (Şekil 1). Mucusu elimine edici kit oldukça pahalı olduğu için, çalışmamızda kullanılmadı.

CLO test ile, ekim yapıldıktan sonraki 24 saate kadar olan sarı renkten kırmızı rengine olan dönüşüm takip edildi.

Seroloji; Látex Aglutinasyon test kiti (Pyloriset-Orion Diagnostica) kullanılarak Hp antikör tayini yapıldı.

Histopatolojik tanı; alınan biopsi örnekleri % 96'lık alkolde 24 saat tesbit edildi. Rutin işlemlerden sonra 4 um'luk parafin kesitler hazırlandı. Hazırlanan kesitlere Hemotoksilen eosin, Alcian-blue PH 1.5, PH 2.5 High Iron Diamine (HID) boyaları uygulandı.

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5



Şekil 1. Boya tutan intestinal metaplazi alanları.

Tablo 1. Kromoskopinin İM tanısındaki yeri.

Kromoskopi	Histopatolojik Tanı		Toplam
	İM*(+)	İM (-)	
Boya tutan	33	6	39
Boya tutmayan	5	163	168

*: Intestinal metaplazi

Alcian blue PH 1.5, PH 2.5 ve HID boyası pozitif boyanan ve bol miktarda goblet hücresi içerenler Tip III.

Alcian blue PH 1.5, PH 2.5'la boyanıp, HID ile az miktar boya alan ve orta miktarda goblet hücresi içerenler Tip II.

Alcian blue PH 1.5, PH 2.5'la boyanıp HID ile boyanmayan ve az miktarda goblet hücreleri içerenler Tip I olarak değerlendirildi.

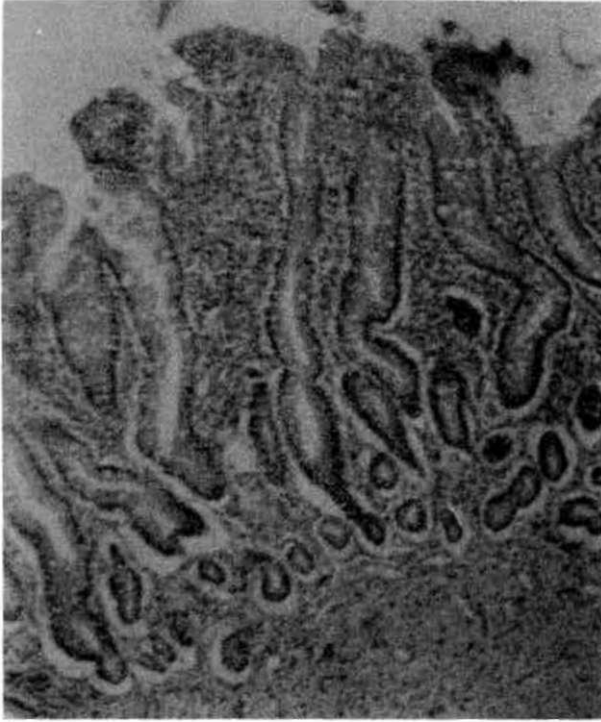
Hemotoksilen eosin boyasında Hp tayini yapıldı.

İstatistik, düzeltilmeli Ki;kare testi kullanıldı, p>0.05 anlamsız olarak değerlendirildi.

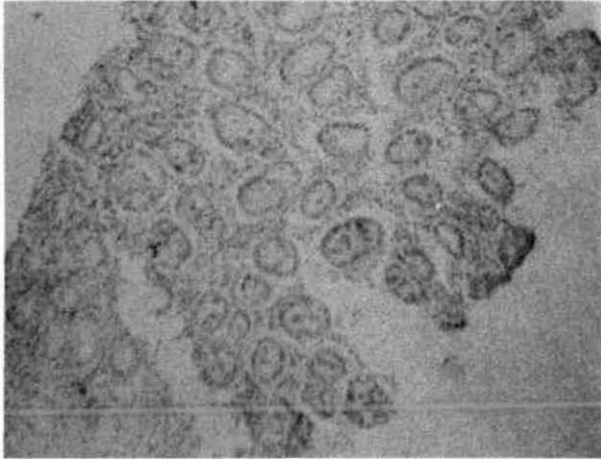
SONUÇLAR

39 hastada mide mukozası boya tuttu (33'ü antrum, 6'sı antrum ve korpus distali büyük kruvaturasında). Bunların 33'ünde histopatolojik olarak İM saptandı (spesivite % 84.6), boya tutmayan 168 hastanın da 5'inde İM mevcuttu (sensivite % 97) (Tablo 1).

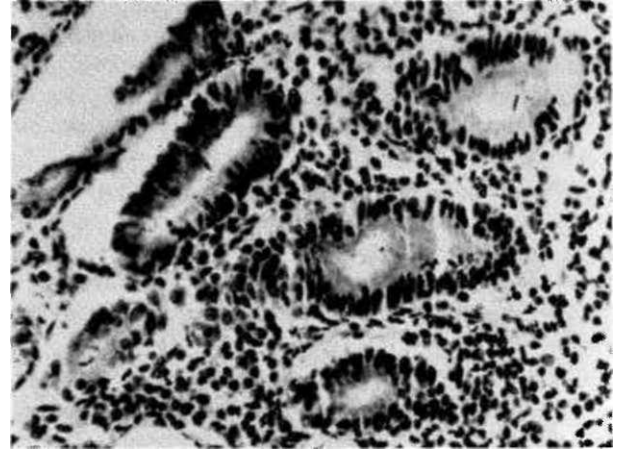
İM'li hastaların 23'ü Tip I (%60.5), 9'u Tip II (%23.6), 6'sı Tip III (%15.7) idi (Şekil 2). Tipler arasın-



Şekil 2. A



Şekil 2. B



Şekil 2. C. (A) Tip I Intestinal metaplazide belirgin villus yapıları ve sayıca az goblet hücreleri (H&E, x100). (B) Tip I Intestinal metaplazide alcian blue PH 2,5 la goblet hücrelerinin boyanması (Alcian Blue Ph 2.5, x100). (C) Tip III intestinal metaplazide kaybolmuş villuslar, sülfomusin pozitif goblet hücreleri (HID, x40).

Tablo 2. Hp ile İM'nin ilişkisi (p>0.05).

Kromoskopi	İM*(+)	1 MB	Toplam
Hp" (+)	31 (%20.2)	122	153
Hp (-)	8(%12.9)	46	54

\ Intestinal Metaplazi

*: Helikobakter pilori

TARTIŞMA

İM'nin, kronik aktif gastrit, kronik gastrit ve atrofik gastrit gibi histolojik değişikliklerin birbirini takip eden değişimleri sonucu oluşabileceği, atrofik gastrit zemininde yerleşen İM'den de sonuçta displazi ve kanserin gelişebileceği ileri sürülmektedir (12). İM yaşla artış gösterir (13). Bir çalışmada ortalama yaş 60+16.9 olarak tesbit edilmiş iken (7), diğer çalışmalarda tipler arasında yaş farkı gözlenmemiştir (12).

Bizim çalışmamızda da, İM %89.4 atrofik gastrit zemininde tesbit edilmiş olup, metaplazi çevresinden alınan biyopsilerin de %71'inde kronik gastrit saptanmıştır. Bu görünüm İM'nin oluşumundaki histopatolojik değişim zincirini destekler niteliktedir. İM saptadığımız hastaların yaş ortalaması 64 olup, biz de tipler arasında yaş farkı gözlemedik.

Sousha ve arkadaşları (7), dispeptik yakınmaları olan İngiliz ve Yemenli hastalarda yaptıkları çalışmada İM sıklığını İngilizlerde %34, Yemenlilerde %19, Tip III sıklığını sırasıyla %22, %3 olarak tesbit etmişler, bir başka çalışmada da İM sıklığı %14.1 olarak tesbit edilmiştir (1). Ergen ve arkadaşları (14), İM görülme sıklığını %14.5 olarak tesbit etmişlerdir. Fenerty ve arkadaşları (13), NUD'li hastalarda İM sıklığını %19 olarak

da, yaş farkı (sırası ile 60.1, 65.2, 63.6), metilen mavisi ile boya tutulum farkı gözlenmedi. 38 İM'nin %89.4'ü atrofik gastrit ile birlikte olup, etrafındaki boya tutmayan alandan alınan bölgenin %71'i kronik gastritti.

İM alanında, histopatoloji ve üreaz testi ile Hp pozitifliği %15.7 (6/38) olarak saptandı. Serolojik yöntemle ise İM saptanan olguların 31'inde (%81.5) Hp pozitif olarak gözlemlendi. Tip III İM tek başına ele alındığında 6 hastanın 4'ünde Hp pozitif (%66.6) idi.

Tüm olgular değerlendirildiğinde, 153 hasta Hp pozitif, 54 hasta Hp negatif idi. Hp pozitif olguların %20.2'sinde (31/153), Hp negatif olguların %12.9'unda (7/54) İM mevcuttu (p>0.05) (Tablo 2).

saptamışlardır. Bir başka çalışmada da Tip III İM sıklığı Portekiz'de %2, İngiltere ve Fransa'da %7 olarak bulunmuştur (11).

Bizim çalışmamızda, İM genel olarak %18.3, Tip III İM %2.8 olarak tesbit edildi. İM'nin, özellikle Tip III İM'nin mide kanserindeki rolü (7) göz önüne alınırsa, Yemen, Portekiz gibi ülkelerde ve bizim çalışmamızda Tip III İM'nin, Fransa ve İngiltere gibi ülkelere göre daha düşük oranda tesbit edilmesi, Avrupa ülkelerinde son 50 yılda mide kanseri sıklığının Asya ve Latin Amerika ülkelerine göre azaldığını belirten görüşlere (15), ters gibi gelmektedir. Bu zıt görünüm, İM ile ilişkili olmadığı belirtilen diffüz form mide kanserinden kaynaklanıyor olabilir veya İM'yi agreve eden başka faktörleri akla getirir. Nitekim İM'nin diyet ve eksojen faktörlere bağlı olarak geliştiğini ileri sürenler de vardır (12).

İM'yi bazı özel tipleri dışında, rutin endoskopik tetkik esnasında teşhis etmek oldukça zordur. Mide mukozasının metilen mavisi ile boyanmasından sonra İM'nin tanımlanması kısa sürede ve kolay hale gelmiştir. Metilen mavisi ile İM; mukozadan kabarık, aynı seviyede veya çökük mukoza yapıları şeklinde, sıklıkla antrumda, yama tarzında veya diffüz, çok açık veya koyu olmayan mavi renkte, non-homojen boyanması ile karakterizedir (9). Tatsuta ve arkadaşları tarafından, mide mukusunu elimine eden uygulamadan sonra, metilen mavisinin doğrudan püskürtülmesi ile yapılan çalışmada kromoskopinin İM'yi tanımlamadaki spesifitesi %96.7, sensitivitesi %93.8 olarak bulunmuştur (16). Yamaç ve arkadaşları da (17), metilen mavisi boyamasının İM'nin tanısında, kontrol grubuna göre oldukça anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Ancak çalışmalarında mukuselimine edici madde kullanmaları, antrumda lezyonlu hastaları çalışmaya almalarına rağmen boyamanın, İM tanısındaki yerini %56 gibi düşük oranda tesbit etmişlerdir. Bu sonuç kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında anlamlı gibi gözükse de, literatürlere göre oldukça düşük orandadır. Çalışmamızda, 33'ü antrumda (bunların 32'si lokalize alanlar halinde), 6'sı antrum ve korpus büyük kurvaturasında olmak üzere boya tutumu'nu gözledik. Tipler arasında boya tutulumu bakımından farklı özellik gözlemedik. Boya tutulumu olan 39 hastanın 6'sında mide mukozası çok açık mavi veya koyu mavi ve homojen tarzda atipik şekilde boyandı. Zaten bunların 4'ünde İM gözlenmedi. İM'nin tanısında, metilen mavisi boyamasının Spesivitesini %84.6, sensitivitesini %97 olarak saptadık. Bu sonuçlar, ekonomik kazanç ve daha pratik uygulanabilirliği de göz önüne alındığında mukusu elimine etmeden, sadece metilen mavisi boyamasının da İM'nin tanısında oldukça değerli bir yöntem olduğunu göstermektedir.

İM ile Hp arasında yakın ilişki olduğu belirtilmektedir (13). Koster ve arkadaşları İM'li hastaların %67.3'ünde Hp pozitif iken, İM saptanamayan hastaların %50.5'inde Hp saptamışlar ve Hp pozitif hastalarda İM gelişim riskinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir

(1). Fenerty ve arkadaşları serolojik çalışma ile Hp pozitif hastaların %84'ünde İM saptandığını, İM ile Hp arasında ilişkinin olduğunu belirtmişlerdir (18). Buna karşın Sousha ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Hp'nin sık görüldüğü Yemenlilerde, Hp'nin daha az sıklıkta görüldüğü İngilizlere göre İM'ye daha az'oranda rastlandığını tesbit ettiler (7). Yine bir başka çalışmada İM ile birlikte bulunan mide kanserlerinde, serolojik çalışmada Hp'nin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tesbit edildi (19).

Biz çalışmamızda, Hp ile İM arasında istatistik anlamlılık bulamadık. Ancak Hp pozitif olgularda, Hp negatif olgulara göre İM'ye eğilim vardı (%7.3).

Hp atrofik gastrit ve İM bölgesinde kolonize olmaz (20). Antral mukozanın Hp yerleşimi için en ideal yer olduğu, daha sonra atrofik gastrit veya İM oluşumu ile Hp'nin sadece oksintik bölgede tesbit edilebildiği belirtilmektedir (21).

Bizim çalışmamızda da, İM bölgesinde ve onun çevresinde histopatoloji, üreaz tetkikleriyle Hp oranı %15.7 iken, serolojik çalışma ile bu oranın %81.5 olduğu saptandı. Serolojik yöntemin, herhangi bir zamanda geçirilmiş Hp enfeksiyonunun indirek bulgusu olabileceği, bu nedenle halen İM üzerine etkinliğini gösteremeyebileceği sorusu akla gelebilir. Ancak yapılan çalışmalarda 10 yıllık takiple mevcut olan Hp'nin spontan eradikasyonunun çok küçük oranda olabileceği (%19.4) belirtilmektedir (22).

İM bölgesinde üreaz ve histopatolojik yöntemle HP'yi düşük oranda tesbit etmemiz literatürde belirtildiği gibi, Hp'nin yerleşimine uygun alan olmamasıyla açıklanabileceği gibi, Metilen mavisi boyasına bağlı yalancı negatiflik de söz konusu olabilir.

İM'li olgularımızda Hp oranının %81.5 olarak saptanması, Hp ile İM arasındaki ilişkinin olmadığını ortaya koyduğumuz tartışma kısmı ile ters düşüyor izlenimi vermemelidir. İM'li hastalarda Hp sıklığı, o toplumda NUD'li hastalardaki Hp görülme sıklığını yansıtabilir. Eğer İM'li hastalardaki Hp sıklığı, o toplumda NUD'li hastalardaki Hp görülme sıklığından belirgin farklılık gösteriyorsa anlamlıdır. Nitekim genel olarak ele aldığımızda NUD'li 207 hastamızda da Hp görülme oranı %73.9 (p>0.05) idi. Hp ile İM ilişkisini gerçekten ortaya koyabilecek diğer parametre ise, çalışma grubunda, Hp pozitif ve negatif hastalardaki İM görülme sıklığını karşılaştırmaktır. Daha önceki bölümde belirttiğimiz gibi. İM görülme sıklığını Hp (+) olgularda %20.2, Hp (-) olgularda %12.9 olarak saptadık (p>0.05).

Sonuç olarak; bu çalışma, Hp pozitif vakalarda, İM'ye eğilim olduğunu, ancak istatistik anlamlılık olmadığını, kromoskopinin İM tanımında emniyetli ve etkili bir yöntem olarak özellikle 50 yaş ve üzerine rutin kullanım alanına girebileceğini göstermektedir. İM saptadığımız olguların uzun süreli takiplerinin de. İM'nin malignite süreci ve potansiyeli hakkında değerli bilgiler vereceği inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Koster ED, Buset M, Prez CD, Martin N. Contrasting Prevalance of Helicobacter Pylori and Intestinal Metaplasia in Belgian and Maghreb Dyspeptic Populations. *Gastroenterology* 1993;104:4(2):A67.
2. Sierra R, Mucnoz N, Pecna AS. Antibodies to Helicobacter Pylori and Pepsinogen Levels in Children from Costa Rica. Comparison of Two Areas With Different Risks for Stomach Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1(6):449-54.
3. Spiro HM. *Clinical Gastroenterology, Section 13 Tumors, Fourth Edition* Copyright 1993:219-48.
4. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV. Incomplete Sulphomucin Secreting Intestinal Metaplasia for Gastric Cancer. Preliminary Data from a Prospective Study from Three Centres. *Gut* 1985; 26:1319.
5. Jass JR. Role of Intestinal Metaplasia in the Histogenesis of Gastric Carcinoma. *J Clin Pathol* 1980; 33:801.
6. Sipponen P. Intestinal Metaplasia and Gastric Carcinoma. *Ann Clin res* 1987; 13:139.
7. Sousha S, El-Sherif AM, El-Guneid A, Arnaut AH. Helicobacter Pylori and Intestinal Metaplasia. Comparison Between British and Yemeni Patients. *The American Journal of Gastroenterology* 1993; 88(6): 1373-76.
8. Sipponen P, Kosunen TU, Valle J. Helicobacter Pylori Infection and Chronic Gastritis in Gastric Cancer. *J Clin Pathol* 1992;45:319-23.
9. Suzuki SH, Goroiti H, Suzuki H, Endo M. Differential Diagnosis of the Endoscopically Dyed Lesions by Gastroscopic Close-Up Appearances. *Endoscopy* 1974; 6(2): 100-4.
10. Kohli Y, Nakajima M, Ida K, Kawai K. Minute Endoscopical Findings of Duodenal Mucosa Using the Dye Scattering Method *Endoscopy* 1974; 6:1-6.
11. Silva S, Filipe MI, Pinho A. Variants of Intestinal Metaplasia in the Evolution of Chronic Atrophic Gastritis and Gastric Ulcer. A follow up Study. *Gut* 1990; 31:1097-1104.
12. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Ferwerda J. Subtypes of Intestinal Metaplasia and Helicobacter Pylori. *Gut* 1992; 33:597-600.
13. Fennerty MB, Emerson JC, Sampliner RE. Gastric Intestinal Metaplasia in Ethnic Groups in the Southwestern United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1 (4):293-6.
14. Ergen K, Kumbasar AB, Atay F. Endoskopik Yolla Alınan Antrum Mukoza Biopsilerindeki intestinal Metaplazi ve Displazi Sıklığı. *Gastroenterohepatoloji* 1994; 5(1):10-4.
15. Parsonnet J, Friedman GD, Daniel MS. Helicobacter Pylori Infection and the Risk of Gastric Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 1991; 325(16):1127-31.
16. Tatsuta M, Okuda S, Tamura H. Endoscopic Diagnosis of Early Gastric Cancer by the Endoscopic Congo Red-Methylene Blue Test. *American Cancer Society* 1982; 50:2956-60.
17. Yamaç D, Dursun A, Ünal S, Tuncer C, Kandilci U. Midede Vital Boyamanın İntestinal Metaplazi Tanısındaki Rolü. *Gastroenteroloji* 1992; 3(1): 150-7.
18. Fennerty MB, Emerson J, Garewal HS. Association Between Infection with H. Pylori and the Presence of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology* 1993; 104(4):A398.
19. Esteve J, Fidelgo P, Tenderio T, Chagas C. Anti-helicobacter Pylori Antibodies Prevalance and Gastric Adenocarcinoma in Portugal. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2(5):377-80.
20. Robert ME, Weinstein WM. Helicobacter Pylori-Associated Gastric Pathology. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22(1):59-72.
21. Rugge M, DiMario F, Cassaro M, Baffa R. Pathology of the Gastric Antrum and body Associated With Helicobacter Pylori Infection in Non-Ulcerous Patients. Is the Bacterium a Promoter of Intestinal Metaplasia? *Histopathology* 1993; 22(1):9-15.
22. Rathbone BJ, Heatley RV. *Campylobacter Pylori and Gastrointestinal Disease*. Chapter 14. Dixon MF. *Campylobacter Pylori and Chronic Gastritis*. Blackwell Scientific Publications 1990 Oxford London: 106-16.