

Dispeptik yakınmalar ile başvuran hastalarda mide kanseri öncü lezyonlarının görülme sıklığı

Prevalence of gastric cancer precursor lesions in patients with dyspepsia

Cem Aygün¹, Elif Demirci², Mine Çayırıcı²

Adıyaman Devlet Hastanesi ¹Gastroenteroloji ve ²Patoloji Klinikleri

Geliş Tarihi / Received: 25.06.2009, Kabul Tarihi / Accepted: 18.01.2010

ÖZET

Amaç: Türkiye'nin güneydoğusundaki illerde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve mide kanseri oldukça sık görülmektedir. Bu çalışma ile Adıyaman Devlet Hastanesinde dispeptik yakınmalar sebebiyle başvuran hastalarda mide kanseri öncü lezyonlarının görülme sıklığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ocak 2009 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında dispeptik yakınmalar nedeni ile başvuran ardışık 234 hasta çalışmaya alınmıştır. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında mide antrum ve korpusdan biyopsiler alınarak, histopatolojik inceleme (Sydney sınıflaması) ile kronik gastrit, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve displazi tanıları konulmuştur.

Bulgular: İncelenen hastaların yaş ortalaması 46±15 (16-82) yıl idi. Alınan biyopsi örneklerinden, hastaların %66.7'sinde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu teşhis edildi. Histopatolojik incelemede; normal mukoza %2.7, kronik gastrit %78.6, gastrik atrofi %3.4, intestinal metaplazi %11.5 ve displazi %3.8 oranlarında görüldü. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastalarda intestinal metaplazi görülme sıklığı *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olmayan hastalara göre anlamlı oranlarda yüksekti (sırasıyla, %9.8 ile %1.7, p=0.021). Gastrik atrofi sıklığı (sırasıyla %3.0 ile %0.4 p=0.19) ve displazi sıklığı (sırasıyla, %3.0 ile %0.8 p=0.37) ise *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastalarda olmayanlardan daha yüksek olmakla beraber aradaki fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamaktaydı (p>0.05).

Sonuç: Mide kanseri öncü lezyonları olan gastrik atrofi, intestinal metaplazi, displazi ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu dispeptik yakınmalar ile başvuran hastalarda sıklıkla görülmektedir. Bu durum Türkiye'nin güneydoğusunda yüksek insidansda görülen mide kanseri ile ilgili olabilir.

Anahtar sözcükler: Dispepsi, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi, *Helicobacter pylori*.

ABSTRACT

Objectives: In Southeastern cities of Turkey, high prevalences of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer are seen. The aim of this study was to evaluate the frequency of the precancerous gastric lesions in patients with dyspeptic symptoms who underwent upper gastrointestinal endoscopy in Adıyaman State Hospital.

Materials and methods: We analyzed gastric biopsies taken from corpus and antrum of 234 consecutive patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy between January 2009 and May 2009. According to Sydney system, chronic gastritis, gastric atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia were diagnosed by histological examination.

Results: The mean age of patients was 46±15 (16- 82) years. *Helicobacter pylori* infection was seen in 66.7% of patients. Normal mucosa, chronic gastritis, gastric atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia were diagnosed in 2.7%, 78.6%, 3.4%, 11.5% and 3.8% of gastric biopsy specimens, respectively. *Helicobacter pylori* infected patients showed a significantly higher prevalence of intestinal metaplasia compared with that of the non infected subjects (9.8% vs 1.7% p=0.021). Although prevalence of gastric atrophy and dysplasia were higher among *Helicobacter pylori* infected patients, the difference did not reached to a statistically significant level (3.0% vs 0.4% p=0.19 and 3.0% vs 0.8% p=0.37 respectively).

Conclusion: Our findings suggested that the prevalence of gastric precancerous lesions such as gastric atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia and *Helicobacter pylori* infection were high in dyspeptic patients. This may be related to actual high incidence of gastric cancer in southeastern region of Turkey.

Key words: Dyspepsia, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia, *Helicobacter pylori*.

GİRİŞ

Mide kanseri (MK) diğer kanserler arasında sık görülmesi ve klinik seyrinin ağır olması nedeniyle ayrı bir önem taşır. Günümüzde MK'nin tanısı rutin endoskopi işlemleri sırasında şüpheli lezyonlardan alınan biyopsilere dayanmaktadır. Bununla birlikte endoskopi sırasında şüpheli olduğu düşünülen bölgelerden alınan biyopsilerde sıklıkla kanser tanısı olmaksızın kronik gastrit (KG), intestinal metaplazi (İM), gastrik atrofi (GA) ve displazi (DS) tanıları ile karşılaşılmaktadır. Mukozadaki bu tür değişikliklerin adenokarsinom ile ilişkili oldukları uzun yıllardır bilinmektedir. Ayrıca mide mukozasında yer alan uzun süreli *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) enfeksiyonunun da KG, GA, İM, DS, lenfoma ve adenokarsinom gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir¹.

Mide kanseri gelişiminin öncü basamaklarında yer alan GA, kendine özgün yapısı olan glandüler dokunun kaybı olarak tanımlanır. GA'nin intestinal tip MK riskini yaklaşık olarak 6 kat artırdığı bildirilmiştir²⁻⁴. Mide mukozasındaki atrofının daha şiddetli olması daha fazla MK riski olarak yorumlanmaktadır^{2,3}. İntestinal metaplazi atrofi gelişen mide mukozasının ince barsak tipi mukoza ile yer değiştirmesi olarak tanımlanmakta olup genel olarak üç alt grupta sınıflanır; tip 1 İM sialomüsün salgılayan goblet hücreleri ve Paneth hücreleri içeren metaplastik emici epiteldir, tip 2 İM inkomplet metaplazi olup sulfomüsün salgılayan daha az sayıda emici hücrelerden, daha az sayıda kolunmar ara hücrelerden ve goblet hücrelerinden oluşur, bu grupta sialomüsün salgısı görülmez. Tip 3 ise İM, tip 1 ve tip 2'ün karışımı olarak tanımlanır ve her iki tipin özelliklerini gösterir⁵. Yapılan çalışmalarda Tip 1 İM'nin genel olarak MK riskini artırmadığı düşünülmeyle beraber tip 2 veya tip 3 İM bulunan hastalarda MK kanseri riskinin yaklaşık 20 kat kadar arttığı tahmin edilmektedir⁶. Gastrik DS hafif ve ağır olmak üzere iki grupta sınıflanır. Hafif formu genel olarak neoplastik epitel hücrelerinde nükleer değişiklikler, hiperkromasi ve çoğalma eğilimi olarak tanımlanır, ağır formlarında ise sitolojik yapısal değişiklikler belirginleşir ve glandüler yapılarda bozulma, birleşme ve papilla oluşumu gibi bulgular görülebilir. Ağır displazinin hemen her zaman adenokarsinoma ilerlediği, çok nadiren gerilediği ve hatta sıklıkla tanı sırasında eş zamanlı kanser odakları ile birlikte bulunduğu bilinmektedir⁷.

Nedeni ne olursa olsun, genetik, *H.pylori* ya da diğer çevresel faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilen mide mukozasındaki bu tür değişikliklerin saptanması halinde hastanın adenokarsinom gibi kötü huylu patolojilere ilerleme açısından yakın takip edilmesi ve erken tedavisi, MK ile olan mücadelede önemli bir role sahiptir. Çalışmamızda kliniğimize dispeptik yakınmalar ile başvuran ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastalardan alınan biyopsi örneklerinde, MK öncü lezyonlarının sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2009 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında Adıyaman Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğine dispeptik yakınmalar ile başvuran ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan ardışık 234 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri olarak hastalarda süregelen dispeptik yakınmaların olması, daha önceden üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile değerlendirilmemiş olması ve *H.pylori* eradikasyonu tedavisi verilmemiş olması arandı. Çalışmadan dışlama kriterleri olarak hastaların çalışma için onay vermemesi, daha önceden MK öncü lezyon tespit edilip rutin takip endoskopilerinin tekrarlanması, MK tanısı olması ve yetersiz biyopsi materyali alınması belirlendi.

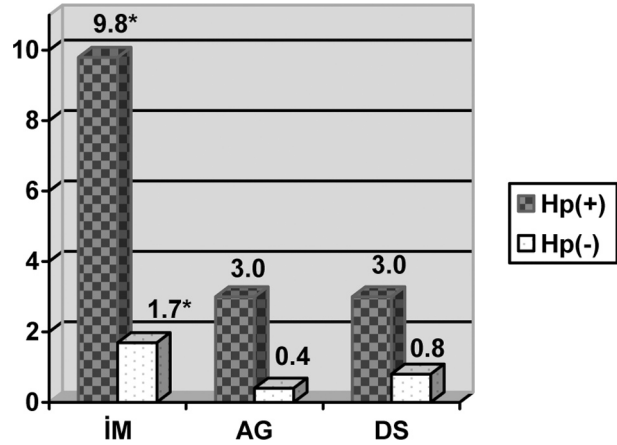
Üst gastrointestinal sistem endoskopik inceleme işlemi Fujinon 2200 videoendoskop ile yapıldı. Her hastadan en az 2 antrum ve 2 korpustan olmak üzere, 4 adet mide biyopsisi alındı. Alınan biyopsi örnekleri konvansiyonel yöntem olarak sıvı formaldehit ile fikse edildikten sonra parafin içine gömüldü. Bütün biyopsi örnekleri glandüler atrofi, intestinal metaplazi ve displazi varlığı açısından Sydney gastrit değerlendirme sistemine göre sınıflandı⁸. GA, gastrik glanduların kaybolması ve yerlerini fibrozis veya metaplastik epitelin alması, İM ise her birinde iki veya daha fazla goblet hücresi olan gastrik çukurcuk (pit) olarak tanımlandı. İM komplet (tip 1) ve inkomplet (tip 2 ve 3) olarak iki gruba ayrıldı, bu gruplamanın yapılabilmesi için PAS AB 2.5- AB 0.5 ve HID (High iron diamine) boyası kullanıldı. Yapısal anomaliler, atipik nükleuslar ile sitohistolojik değişiklikler DS kriteri olarak kabul edildi. *H.pylori* enfeksiyonu antrumdan veya korpustan alınan biyopsi örneklerinde Giemza boyası kullanılarak histopatolojik olarak tespit edildi.

Hastalardan elde edilen verilerin analizi SPSS 10.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar paket programı ile yapıldı. Prevalans hızları yüzde olarak ölçülmüş olup gruplar arasındaki farklılıklar ki-kare testi kullanılarak belirlendi. Gruplar arası ortalamaların analizi student's t testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 16 ile 82 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 46 ± 15 idi. Çalışma grubunun 136'sı (%58.1) kadın, 98'i (%41.9) erkek idi. Üst gastrointestinal sistem incelemesi sırasında antrum ve korpustan alınan biyopsi örneklerinde *H.pylori* enfeksiyonu %66.7 oranında görülmekteydi; kadın hastalar arasında *H.pylori* enfeksiyonu sıklığı %61.8 iken bu oran erkek hastalar arasında %73.5'di ($p=0.041$). Histopatolojik incelemede sırasıyla normal mukoza, KG, GA, İM ve DS görülme oranları ise %2.7, %78.6, %3.4, %11.5, %3.8 olarak bulundu. Hastalar *H.pylori* enfeksiyonu olanlar ($n=156$) ve olmayanlar ($n=78$) olarak iki gruba ayrıldığında *H.pylori* enfeksiyonu olan hasta grubunda İM görülme sıklığı *H.pylori* enfeksiyonu olmayan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla %9.8 ile %1.7 $p=0.021$). GA ve DS sıklığı *H.pylori* enfeksiyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek olmakla beraber (sırasıyla %3.0 ile %0.4 $p=0.19$ ve %3.0 ile %0.8 $p=0.37$), aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamaktaydı ($p > 0.05$). Çalışma grubundaki *H.pylori* enfeksiyonu ile GA, İM, DS arasındaki ilişki Şekil 1'de gösterilmiştir. *H.pylori* enfeksiyonu olan grup kendi içinde değerlendirildiğinde hastaların %46.2'si erkek ($n=72$), % 53.8'i ($n=84$) kadın idi. *H.pylori* enfeksiyonu olmayan hasta grubunda ise hastaların % 33.3'ü ($n=26$) erkek, %66.7'si ($n=52$) kadındı. İM görülen grup kendi içinde değerlendirildiğinde hastaların %6.8'inde ($n=16$) inkomplet tip İM görülürken, %4.7'sinde ($n=11$) komplet tip İM bulunmuştur. İM tespit edilen hastaların yaş ortalaması İM görülmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla 55.6 ± 12.7 ve 44.4 ± 14.2 yıl, $p < 0.001$). Displazi tespit edilen grup ile DS saptanmayan grup karşılaştırıldığında; DS tanısı alan grubun yaş ortalamasının almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (sırasıyla 57.89 ± 14 ve 45.2 ± 14.3 yıl,

$p=0.01$). Çalışma grubumuzda saptanan MK öncü lezyonlarının ve *H.pylori* enfeksiyonunun yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile mide kanseri öncü lezyonlarının ilişkisi.

Hp: *H.pylori*, İM: İntestinal metaplazi, GA: Gastrik Atrofi, DS: Displazi, değerler % olarak verilmiştir, * $p < 0.05$.

Tablo 1. Çalışma grubunda saptanan MK öncü lezyonlarının ve *H.pylori* enfeksiyonunun yaş gruplarına göre dağılımları.

Yaş	<i>H.pylori</i> (+)	GA (+)	İM (+)	DS (+)
16-30 (n=36)	25	2	1	0
31-60 (n=160)	105	4	15	6
61-82 (n=38)	26	2	11	3
Toplam (n=234)	156 (%66.7)	8 (%3.4)	27 (%11.5)	9 (%3.8)

Hp: *H.pylori*, İM: İntestinal metaplazi, GA: Gastrik Atrofi, DS: Displazi,

TARTIŞMA

Türkiye'nin doğu ve güneydoğusundaki gastroenteroloji kliniklerinde *H.pylori* enfeksiyonu ve mide kanseri oldukça sık görülmektedir^{9,10}. *H.pylori* mide kanserinin en önemli nedeni olarak bilinmekle birlikte bu bölgeye ait yüksek kırmızı et tüketimi, fazla miktarda tuz kullanımı ve geleneksel yemek pişirme

yöntemleri mide kanseri gelişiminde rol oynayabilir. Bu çalışma ile ilimizde bir referans merkezi olan hastanemizde dispeptik yakınmalar sebebiyle başvuran hastalarda *H.pylori* enfeksiyonu ve MK öncü lezyonlarının görülme sıklığını ve birbirleri ile olan ilişkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarımız göstermiştir ki kliniğimize dispeptik yakınmalar nedeni ile başvuran ve rutin üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastalarda sıklıkla *H.pylori* enfeksiyonu ve MK öncü lezyonları görülmektedir.

MK günümüzde halen en yüksek mortaliteye sahip hastalıklardandır. Bu hastalığa yakalanan kişilerde yaşam süresi ve kalitesi temel olarak hastalığın yakalandığı evre ile ilişkilidir. Bununla birlikte halen birçok ülke ve merkezde MK tanısı konulan hastalarda, tanı konulduğu zaman hastalık ileri evrede bulunmaktadır. Muskularis mukozaya invaze olan kanserlerde 5 yıllık yaşam oranı %20'lerin altına düşmekte, ayrıca kemoterapi ve radyoterapi gibi zahmetli tedavi yöntemlerini kullanma mecburiyeti doğmaktadır. Prognozu oldukça kötü olan bu hastalık için en azından intestinal tip mide kanserlerinde hastalığın oluşum evreleri kısmen de olsa tanımlanabilmiştir. Bu histopatolojik tanımlamalar ışığında KG, GA, İM ve DS tanılarının anlamı daha da artmıştır. MK öncüsü olarak kabul edilen bu lezyonların erken tanınması, takibi ve tedavi edilmeleleri MK hastalığında başarılı sonuçlar alabilmek için gereklidir. Çalışmamız, klinik önemi giderek artan bu lezyonların bölgemizde sıklıkla görüldüğünü ve bu yüzden hastaların takibinin ve erken tedavisinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Günümüzde KG ve İM'nin en önemli nedenlerinden birisi olarak *H.pylori* enfeksiyonu gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda alınan biyopsi sayısı ile değişen oranlarda *H.pylori* enfeksiyonu bildirilmektedir¹¹. Ülkemizde *H.pylori* enfeksiyonu %38.5 ile %78.5 arasında değişen prevalanslarda görülmektedir¹²⁻¹⁴. Bizim çalışmamızda alınan antrum ve korpus mukozası biyopsilerinde %66.7 oranında görülen *H.pylori* enfeksiyonu oldukça önemli olup bölgemizde halen yüksek sayıda kişinin bu bakteri ile enfekte olduğunu göstermiştir. *H.pylori* ile ortaya çıkan inflamasyon, bakteri tarafından ortaya çıkarılan amonyak, artmış serbest oksijen radikalleri, artmış nitrik oksit (NO) üretimi gastrik mukozadaki kök hücrelerde mutasyonlara yol açabilmekte ve bu mutasyonların karsinogenezde rol oynayabileceği düşünülmektedir¹⁵⁻¹⁷. Bulgularımızda da bu düşün-

ceyi destekleyecek şekilde *H.pylori* enfeksiyonu saptanan hastalarımızda daha yüksek oranda GA, İM ve DS görülmüştür. *H.pylori* enfeksiyonu saptanan hastalarımızda GA ve DS'nin daha yüksek olmakla beraber istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamaması ise bizce çalışma grubumuzun küçüklüğüne ve lezyon sayısının azlığına bağlanabilir. *H.pylori* enfeksiyonunun, GA, İM ve DS ile ilişkisini daha iyi açıklayabilmek için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma sonuçlarımız MK öncü lezyonlarının ileri yaş gruplarında arttığını göstermektedir (Tablo 1). Bu durumu yaşlanmayla birlikte mide mukozasının atrofiye uğradığı ve asit sekresyonu kabiliyetinin azaldığı, sonrasında ise İM gibi mukozal değişikliklerin geliştiği şeklinde açıklayabiliriz¹⁸. Ancak bazı araştırmacılar yaşlanmaktan çok kronik *H.pylori* enfeksiyonunun bu tür mukozal değişikliklere neden olduğunu ileri sürmüştür¹⁹. Çalışmamızda biz de bu araştırmacılar ile uyumlu olacak şekilde, hasta grubumuzu *H.pylori* enfeksiyonu olan ve olmayan olarak ele aldığımızda *H.pylori* ile enfekte olan hastalarımızda özellikle İM sıklığının anlamlı olarak arttığını gördük. Sonuçlarımıza bakarak hem ileri yaş hem de *H.pylori* ile enfekte olmanın MK öncü lezyonlarının sıklığını artırdığını söyleyebiliriz. Ayrıca *H.pylori* enfeksiyonunu cinsiyet olarak ele aldığımızda çalışmaya alınan kadın hastalarda görülen %61.8'lik enfeksiyon oranı, erkek hasta grubunda %73.5'e çıkmakta idi. Bu bulgu erkek hastalarımızda bakteri ile enfekte olma oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir. MK'nin bilindiği gibi erkek cinsiyette daha sık görülmesine, erkek hastaların MK öncü lezyonlara yol açtığı bilinen *H.pylori* ile daha yüksek oranda enfekte olması da katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak *H.pylori* enfeksiyonu, GA, İM ve DS, Adıyaman Devlet Hastanesi gastroenteroloji kliniğine dispeptik yakınmalar ile başvuran hastalar arasında sıklıkla görülmektedir. Bölgemizde yüksek insidans ile görüldüğü bilinen MK kanseri gibi morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalığın öncüsü olarak kabul edilen bu tür lezyonların tanınması, takibi ve erken tedavileri, MK ile olan mücadelemizde önemli avantajlar yakalamamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process- the first American Cancer Society

- award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992;52: 635-674.
2. Kato I, Tomigana S, Ito Y, et al. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83:1137-1142.
 3. Tatsuta M, Iishi H, Nazaizumi A et al. Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer. *Int J Cancer* 1993; 53: 70-74.
 4. You W, Chang Y. Epidemiology of precancerous gastric lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 375-382.
 5. Filipe M, Jass M. Intestinal metaplasia subtypes and cancer risk. In Filipe M, Jass J (eds): *Gastric Carcinomas*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1986, p87.
 6. Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991; 32: 1110-1113.
 7. Kokkola A, Haapiainen R, Laxen F, et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: A follow-up study. *J Clin Pathol* 1996; 49: 979-984.
 8. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.
 9. Türkdogan MK, Akman N, Tuncer I, et al. Epidemiological aspects of endemic upper gastrointestinal cancers in eastern Turkey. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 496-500.
 10. Bor S, Vardar R, Ormeci N, et al. Prevalence patterns of Gastric cancers in Turkey: Model of a developing country with high occurrence of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2242-2245.
 11. Meining A, Morgner A, Miehke S, Bayerdorffer E, Stolte M. Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely an hypothesis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 983-998.
 12. Özden A, Bozdayı G, Özkan M, Köse KS. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: 156-158.
 13. Saruç M, Ozden N, Turkel N, et al. Functional dyspepsia: relationship between clinical subgroups and *Helicobacter pylori* status in Western Turkey. *Brazilian J Med Biol Res* 2003; 36: 747-751.
 14. Sari YS, Sander E, Erkan E, Tunalı V. Endoscopic diagnoses and CLO test results in 9239 cases, prevalence of *Helicobacter pylori* in Istanbul, Turkey. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1706-11.
 15. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Ammonia: a possible promoter in *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis. *Cancer Lett* 1992; 65: 15-18.
 16. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Mechanism for ammonia-induced promotion of gastric carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 1995;16:563-566.
 17. Davies GR, Banatvala N, Collins CE, et al. Relationship between infective load of *Helicobacter pylori* and reactive oxygen metabolite production in antral mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:419-424.
 18. Kimura K. Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology* 1972;63:584-592.
 19. Katelaris PH, Seow F, Lin BP, Napoli J, Ngu MC, Jones DB. Effect of age, *Helicobacter pylori* infection, and gastritis with atrophy on serum gastrin and gastric acid secretion in healthy men. *Gut* 1993;34:1032-1037.