



Analiza stepena ezofagitisa, hromendoskopskog i histološkog nalaza jednjaka kod ispitanika sa gastroezofagusnom refluksnom bolešću pre i posle terapije

Analysis of the grade of esophagitis, chromendoscopical and histological findings of esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease before and after the therapy

Vesna Brzački*, Aleksandar Nagorni*, Dragan Mihailović†, Suzana Raičević-Sibinović*, Bojan Mladenović*

Klinički centar Niš, *Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju,

†Institut za patologiju, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Simptomi gastroezofagusne refluksne bolesti (GERB) među najčešćim su tegobama zbog kojih se bolesnici upućuju gastroenterologu. Nastaje kao rezultat dejstva refluksiranog želudačnog sadržaja koji ide u jednjak. Prevalencija svih oblika GERB iznosi 40%. Cilj ovog rada bio je analiza stepena ezofagitisa, hromendoskopskog i histološkog nalaza jednjaka kod ispitanika sa GERB, pre i posle terapije. **Metode.** Prospektivnom studijom bilo je obuhvaćeno 90 bolesnika sa simptomima GERB koji su bili podeljeni u dve grupe u zavisnosti od toga da li imaju endoskopske znakove gastroezofagusnog refluksa (grupa ERB), ili su znaci refluksa odsutni (grupa NERB). Kod svih ispitanika urađena je ezofagogastroduodenoskopija, hromoendoskopsko bojenje, test na *Helicobacter pylori* i histološki nalaz jednjaka. Kod ispitanika pozitivnih na *Helicobacter pylori* sprovedena je eradikaciona terapija. **Rezultati.** Ezofagitis stepena B bio je zastupljen kod najvećeg broja ispitanika. Približno isti broj ispitanika imao je pozitivan nalaz hromoendoskopije u obe grupe. Posle terapije kod obe grupe ispitanika hromoendos-

kopija bila je statistički značajnije negativna nego hromoendoskopija pre terapije ($p = 0,00001$). Umnožavanje, elongacija papila, hiperplazija bazalnih ćelija, vaskularna dilatacija, povećanje mitotske aktivnosti, prisustvo polimorfonuklearnih leukocita statistički je bio češći histološki nalaz u grupi ERB nego grupi NERB. Posle terapije, u obe grupe ispitanika statistički ređi bio je histološki nalaz odgovarajućih parametara jednjaka. **Zaključak.** Hromoendoskopija u kombinaciji sa standardnom endoskopijom povećava senzitivnost i specifičnost za refluksnu bolest. Histologija u refluksnoj bolesti povezana je sa endoskopskom i kliničkom slikom, tako da lokalizacija uzimanja biopsija i histološki kriterijumi patohistoloških promena moraju biti jasno definisani. Umnožavanje i elongacija papila, hiperplazija bazalnih ćelija i prisustvo polimorfonuklearnih leukocita najrelevantniji su kriterijumi za postavljanje dijagnoze NERB.

Ključne reči:

gastroezofagusni refluks; ezofagitis; endoskopija; histologija; helicobacter pylori; osetljivost i specifičnost.

Abstract

Background/Aim. The symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) are among the most common complaints for which patients are indicated for visiting gastroenterologist. It occurs as a result of the effect made by gastric reflux contents that moves into the esophagus. The prevalence of all forms of GERD is 40%. The aim of this study was to analyze the grade of esophagitis, chromendoscopical and histological findings of esophagus in patients with GERD before and after the therapy. **Methods.** A prospective study included 90 patients with symptoms of GERD, di-

vided into 2 groups depending on whether they had endoscopic signs of gastroesophageal reflux (group ERD), or not (group NERD). All the patients had esophagogastroduodenoscopy, chromoendoscopy staining, test for *Helicobacter pylori* and histological findings of the esophagus. In the patients with *Helicobacter pylori* infection eradication therapy was done. **Results.** Esophagitis-B level was present in most of the patients. Among the groups, roughly the same number responded to positive findings on chromoendoscopy. After the therapy, chromoendoscopy was significantly negative in both groups of the patients comparing to chromoendoscopy before the therapy ($p = 0.00001$). Multiplication and elongation

of papilla, basal cell hyperplasia, vascular dilatation, increasing of mitotic activity and the presence of polymorphonuclear leukocyte cells were statistically more frequent histological findings in the group ERB compared to the group NERB. After the therapy, the patients in both groups had statistically less histological findings of appropriate esophageal parameters. **Conclusion.** Chromoendoscopy combined with the standard endoscopy increases the sensitivity and specificity for reflux disease. Histology in the reflux disease is associated with endoscopic and clinical findings so that the localization

of taking biopsies and histological criteria of pathohistological changes must be clearly defined. Multiplication and elongation of papilla, basal cell hyperplasia and the presence of polymorphonuclear leukocytes are the most relevant criteria in the diagnosis NERD.

Key words:
gastroesophageal reflux; esophagitis; endoscopy; histology; helicobacter pylori; sensitivity and specificity.

Uvod

Simptomi gastroezofagusne refluksne bolesti (GERB) među najčešćim su tegobama zbog kojih se bolesnici upućuju gastroenterologu. Kod 20% populacije simptomi bolesti traju duže od jedne nedelje¹. Termin GERB koristi se da opiše simptome i promene sluznice jednjaka koje nastaju kao rezultat dejstva refluksiranog želudačnog sadržaja na jednjak². Prevalencija svih oblika GERB iznosi 40%^{1,3}. Termini peptički ezofagitis, refluksni ezofagitis i erozivni ezofagitis, erozivna refluksna bolest (ERB) su sinonimi za podgrupu bolesnika sa GERB kod kojih se patohistološki dokazuju promene mukoze jednjaka koje obično korelišu sa simptomima refluksa kiselog sadržaja⁴. Ozbiljnost epitelnih promena procenjuje se prisustvom simptoma ili endoskopskih znakova. Većina bolesnika sa GERB klinički se manifestuje blagim ili umerenim stepenom bolesti. Poslednjih godina u gastroenterološkoj literaturi pominje se termin neerozivne refluksne bolesti – NERB za bolesnike sa simptomatskim GERB koji nemaju makroskopske promene sluznice tokom proksimalne endoskopije. Procenjuje se da 50–70% bolesnika sa GERB ima NERB^{5,6}.

Gastroezofagusni refluks manifestuje se kada postoji prolazni pad tonusa donjeg ezofagusnog sfinktera, što omogućava da želudačni sadržaj prodire u jednjak¹⁻³. Male količine refluksa hlorovodonične kiseline (HCl) ispoljavaju se fiziološki, ali ako je produženo vreme kada je pH < 4, gastroezofagusni refluks smatra se patološkim. Produženo izlaganje jednjaka HCl i digestivnim enzimima koji se nalaze u želudačnom sadržaju ili duodenalnog sadržaja koji regurgitira u želudac (žučne soli) može da indukuje iritaciju sluznice jednjaka i da rezultira simptomima i morfološkim promenama sluznice jednjaka⁴.

Simptomi i znaci refluksne bolesti jednjaka mogu biti različitog intenziteta, nisu uvek u korelaciji sa težinom oštećenja sluznice jednjaka⁴, i mogu biti porekla iz digestivnog trakta ili ektraezofagusni⁵. Barrettov jednjak i razvoj adenokarcinoma jednjaka najznačajnija su komplikacija GERB⁷, pa je cilj prevencije adenokarcinoma jednjaka, koji se sprovodi širom sveta, adekvatna terapija inhibitorima protonske pumpe⁸. Savremenom dijagnostikom najrazličitijim metodama treba otkriti razvoj metaplastičnih i displastičnih promena i primeniti adekvatnu terapiju.

Kada je dijagnoza GERB sumnjiva, endoskopija treba da bude prva metoda za utvrđivanje prisustva ezofagitisa i komplikacija hroničnog oštećenja jednjaka kiselinom, kao i da isključi druge uzroke bolesnikovih tegoba. Endoskopija je

neophodna u proceni svih bolesnika sa hroničnim refluksnim simptomima. Inicijalna endoskopija pomaže da se odredi stadijum bolesti. Spektar endoskopskih promena kod bolesnika sa GERB varira od makroskopski normalne sluzonice u donjem delu jednjaka kod oko 50% bolesnika (endoskopski negativni nalaz ili NERB), do nalaza erozija, ulkusa, striktura i Barrett-ovog jednjaka (endoskopski pozitivan ili ERB)⁹.

U novije vreme kod bolesnika sa GERB u toku endoskopije primenjuje se rastvor Lugola koji se raspršuje na sluznicu (hromoendoskopija). Rastvor lugol sastoji se od miksture joda i kalijum jodida, koji pokazuje afinitet za glikogen u nekeratinizujućem skvamoznom epitelu i primenjuje se u koncentracijama od 0,5 do 5%. Normalni epitel jednjaka bogat je glikogenom i prebojice se crno, tamnobraon ili zeleno-braon bojom ubrzo nakon aplikacije, postepeno bledeći od minuta do jednog sata. Mukozne promene – displastične i neoplastične promene, inflamirani skvamozni epitel koji se vide u erozivnom ezofagitisu i neskvamozni epitel, kao što je cilindrični epitel, imaju malu količinu, ako uopšte i imaju glikogena, pa se neće prebojiti nakon aplikacije Lugolovog rastvora¹⁰. Bojenje Lugolom može olakšati dijagnozu karcinoma jednjaka u ranoj fazi i poboljšati preoperativnu procenu i širenje¹¹. Pre bojenja senzitivnost i specifičnost za identifikaciju visokostepene displazije ili invazivnog karcinoma, na osnovu vidljivih endoskopskih promena bila je 62% i 79%, ponaosob. Nakon bojenja, nebojene površine identifikuju ove promene sa senzitivnošću od 96% i specifičnošću od 63%. Međutim, 23% bolesnika sa ozbiljnim displastičnim promenama i 55% bolesnika sa umerenim displastičnim promenama otkriveni su samo nakon bojenja Lugolom. Bojenje prema Lugolu poboljšava dijagnostiku Barrettovog jednjaka. Povećanjem demarkacije između pločastoslojevitog i cilindričnog epitela, povećava se senzitivnost, specifičnost i tačnost endoskopske dijagnoze Barrettovog jednjaka na 89%, 93% i 91%, ponaosob¹². Ova tehnika koristi se i za pokazivanje površina rezidualne Barrettove mukoze nakon različitih endoskopskih ablativnih tehnika¹³.

Cilj rada bio je da se analizira hromendoskopski nalaz kod ispitanika grupa ERB i NERB, pre i posle terapije, da se analizira stepen ezofagitisa pre i posle terapije i da se uporede histološki nalazi jednjaka, pre i posle terapije.

Metode

Prospektivnom studijom u Klinici za gastroenterologiju Kliničkog centra u Nišu bilo je obuhvaćeno 90 bolesnika sa simptomima gastroezofagusne refluksne bolesti. Bolesnici su

bili podeljeni u 2 grupe u zavisnosti od toga da li imaju endoskopske znakove gastroezofagusnog refluksa (ERB grupa), ili su znaci refluksa odsutni (NERB grupa).

U istraživanju su bile korišćene sledeće metode: prikupljanje anamnestičkih podataka i klinički pregled ispitanika, ezofagogastroduodenoskopija sa biopsijom, histološki pregled sluznice i hromoendoskopsko bojenje. Tokom proksimalne endoskopije makroskopski je procenjena sluznica jednjaka, želuca i duodenuma, uzimane su po dve biopsije antruma i korpusa, dve biopsije kardije, kao i četiri biopsije jednjaka na udaljenosti od 2 cm od Z-linije. U biopstatima sluznice želuca ispitivano je prisustvo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekcije, kao i histomorfološke promene sluznice, metodama hematoksilin eozin i metodom modifikovane Giemsa. Kod bolesnika sa *H. pylori* infekcijom sprovedena je eradikaciona terapija u trajanju od 7 dana inhibitorima protonske pumpe sa antimikrobnom terapijom (terapija I ili terapija II reda).

U biopstatima sluzokože jednjaka procenjan je broj papila, elongacija papila, hiperplazija bazalnih ćelija, vaskularna dilatacija, prisustvo baloniranih ćelija, odsustvo sazrevanja ćelija, povećanje mitotske aktivnosti i polimorfonuklearni leukociti (neutrofili/eozinofili)¹⁴. Ezofagusna mukozna biopsija teoretski je korisna kod bolesnika sa simptomima GERB koji imaju normalni izgled sluznice tokom ezofagogastroduodenoskopije. Senzitivnost i specifičnost biopsije značajno varira u različitim studijama¹⁵. Kod svih bolesnika urađena je hromoendoskopija 2%-tnim rastvorom Lugola uz uzimanje biopsija sa nebojene sluznice. Step en ezofagitisa je određivan prema klasifikaciji Los Angeles¹⁶.

Nakon sprovedene eradikacione terapije i lečenja refluksne bolesti osam nedelja inhibitorima protonske pumpe, uz prekid unošenja inhibitora protonske pumpe od dve nedelje i blokatora H₂ receptora, kao i ukidanje antibiotske terapije od najmanje četiri nedelje, ponovljena je biopsija sluznice kardije i jednjaka na već opisani način.

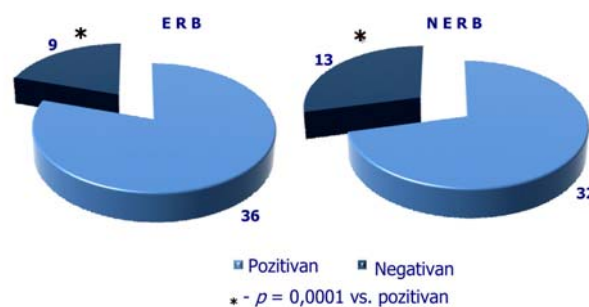
Podaci su obrađivani korišćenjem standardnih deskriptivnih statističkih metoda (srednja vrednost, standardna devijacija i procentualna zastupljenost). U radu je primenjivano više vrsta testova: Studentov *t*-test za uparene i neuparene uzorke i χ^2 test. Obrada dobijenih podataka izvršena je korišćenjem statističkog programskog paketa – *Statistical Package for Social Science* (SPSS) softverom, verzija 11.0 u Windows okruženju.

Rezultati

Prosečna starost ispitanika grupe sa ERB bila je 62,55 godina, a u grupi ispitanika sa NERB 58,15 godina. Prosečna starost ispitanika u obe grupe nije se bitnije razlikovala. Za-

stupljenost ispitanika različitog pola bila je približno ista u grupi ERB – muškarci 53,33%, žene 46,66%. U grupi ispitanika NERB bilo je više muškaraca (62,22%), nego žena (37,77%). Svi ispitanici imali su simptom gorušice. Gorušica je bila podjednako zastupljena u grupama u odnosu na doba dana. Kod obe grupe ispitanika gorušica se češće javljala dajući (ERB, $p = 0,00001$; NERB, $p = 0,00001$), dok je manji broj ispitanika iz obe grupe imao gorušicu noću. Simptom regurgitacije češće se javljao kod ispitanika grupe ERB kod 28 ispitanika u odnosu na 21 ispitanika grupe NERB, ali bez statističke značajnosti.

Ezofagitis stepena B bio je zastupljen kod najvećeg broja ispitanika, kod 64,44%, stepena A kod 26,66%, dok je stepen C ezofagitisa bio zastupljen kod 8,88 %. Najveći broj ispitanika iz grupe ERB imao je ezofagitis stepena B. Ezofagitis stepena D nije nađen ni kod jednog ispitanika. Hromoendoskopija bila je pozitivna kod 36 ispitanika grupe ERB, dok je pozitivan nalaz zabeležen kod 32 ispitanika grupe NERB. Statistički značajno češće pozitivna hromoendoskopija bila je u grupi ERB ($\chi^2 = 32,4$; $p = 0,0001$), kao i u grupi NERB ($\chi^2 = 16,04$; $p = 0,0001$) u odnosu na negativan nalaz hromoendoskopije u okviru iste grupe. Između grupa nije bilo razlike u pozitivnom nalazu hromoendoskopije (slika 1).



Sl. 1 – Hromoendoskopski nalaz kod ispitanika sa endoskopskim znacima gastroezofagusnog refluksa (ERB) i bez endoskopskih znakova gastroezofagusnog refluksa (NERB)

Eradikaciona terapija sprovedena je kod 23 ispitanika grupe ERB i 31 ispitanika grupe NERB koji su bili *H. pylori* pozitivni. Posle terapije u grupi ispitanika sa ERB statistički značajnije ređi bio je endoskopski nalaz ezofagitisa ($\chi^2 = 22,26$; $p = 0,00001$) (tabela 1). Posle terapije u grupi ispitanika sa NERB, tri ispitanika imala su endoskopski nalaz ezofagitisa. Kod obe grupe ispitanika posle terapije, hromoendoskopija bila je statistički značajno češće negativna u odnosu na hromoendoskopiju pre terapije ($\chi^2 = 19,7$; $p = 0,00001$) (tabela 2).

Umnožavanje papila ($p = 0,0001$), elongacija papila ($p = 0,002$), hiperplazija bazalnih ćelija ($p = 0,0001$), vasku-

Prisustvo ezofagitisa nakon terapije kod ispitanika grupa ERB i NERB

| Vreme ispitivanja | ERB (n = 23) | | NERB (n = 31) | |
|-------------------|------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| | Ezofagitis (n/%) | Uredan nalaz (n/%) | Ezofagitis (n/%) | Uredan nalaz (n/%) |
| Pre terapije | 23 / 100 | 0 | 0 | 31 / 100 |
| Posle terapije | 8 / 34,78 | 15 / 65,22 | 3 / 9,67 | 28 / 90,33 |
| χ^2 (p) | 22,26 (0,00001) | | | |

ERB – ispitanici sa endoskopskim znacima gastroezofagusnog refluksa; NERB – ispitanici bez endoskopskih znakova gastroezofagusnog refluksa

Tabela 2

Hromoendoskopija nakon terapije kod ispitanika grupa ERB i NERB

| Vreme ispitivanja | ERB (n = 23) | | NERB (n = 31) | |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Pozitivna (n/%) | Negativna (n/%) | Pozitivna (n/%) | Negativna (n/%) |
| Pre terapije | 20 / 86,96 | 3 / 13,04 | 26 / 83,87 | 5 / 16,13 |
| Posle terapije | 5 / 21,73 | 18 / 78,26 | 3 / 9,68 | 28 / 90,32 |
| $\chi^2 (p)$ | 19,7 (0,00001) | | 34,27 (0,00001) | |

ERB – ispitanici sa endoskopskim znacima gastroezofagusnog refluksa; NERB – ispitanici bez endoskopskih znakova gastroezofagusnog refluksa

larna dilatacija ($p = 0,002$), povećanje mitotske aktivnosti ($p = 0,0001$), prisustvo polimorfonuklearnih leukocita ($p = 0,026$) statistički značajni bio je češći histološki nalaz u grupi ERB nego u grupi NERB ($p = 0,0001$). Prisustvo baloniranih ćelija i odsustvo sazrevanja ćelija češće se javljalo kod ispitanika grupe ERB nego grupe NERB, ali bez statističke značajnosti (tabela 3). Posle eradikacione terapije, u grupi ispitanika sa ERB statistički značajno ređi bio je histološki nalaz umnoženih papila ($p = 0,00001$), elongiranih papila ($p = 0,001$), hiperplazije bazalnih ćelija ($p = 0,00001$), vaskularne dilatacije ($p = 0,00001$), baloniranih ćelija

($p = 0,00002$), odsustva sazrevanja ćelija ($p = 0,03$), povećanje mitotske aktivnosti ($p = 0,00003$) kao i prisustvo polimorfonuklearnih leukocita ($p = 0,0001$). Posle eradikacione terapije, u grupi ispitanika sa NERB, takođe, bio je ređi histološki nalaz umnoženih i elongiranih papila, ali bez statističke značajnosti. U grupi ispitanika sa NERB statistički značajno ređi bio je histološki nalaz umnoženih papila ($p = 0,0009$), hiperplazija bazalnih ćelija ($p = 0,001$), vaskularne dilatacije ($p = 0,002$), baloniranih ćelija ($p = 0,002$), povećanje mitotske aktivnosti ($p = 0,03$) i prisustvo polimorfonuklearnih leukocita ($p = 0,00001$) (tabela 4).

Tabela 3

Poređenje histoloških promena jednjaka između ispitanika grupa ERB i NERB

| Histološke promene jednjaka | ERB (n = 45) | | NERB (n = 45) | | $\chi^2 (p)$ |
|-------------------------------|--------------|----|---------------|----|----------------|
| | da | ne | da | ne | |
| Umnožene papile | 45 | 0 | 33 | 12 | 13,85 (0,0001) |
| Elongacija papila | 36 | 9 | 22 | 23 | 9,50 (0,002) |
| Hiperplazija bazalnih ćelija | 39 | 6 | 17 | 28 | 14,7 (0,0001) |
| Vaskularna dilatacija | 21 | 23 | 8 | 37 | 9,08 (0,002) |
| Prisustvo baloniranih ćelija | 18 | 27 | 11 | 34 | – |
| Odsustvo sazrevanja ćelija | 8 | 37 | 4 | 41 | – |
| Povećanje mitotske aktivnosti | 30 | 15 | 11 | 34 | 16,17 (0,0001) |
| Polimorfonuklearni leukociti | 44 | 1 | 38 | 7 | 4,94 (0,026) |

ERB – ispitanici sa endoskopskim znacima gastroezofagusnog refluksa; NERB – ispitanici bez endoskopskih znakova gastroezofagusnog refluksa

Tabela 4

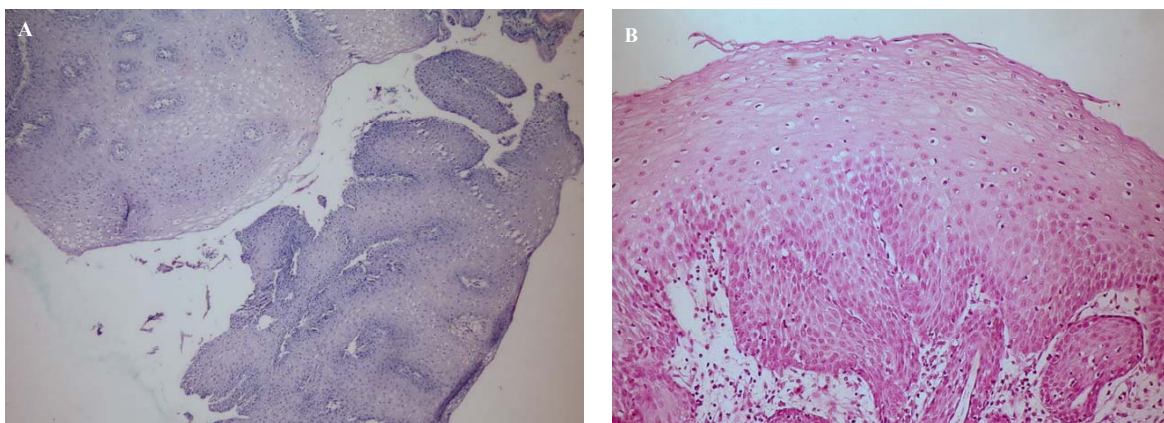
Poređenje histoloških promena jednjaka između ispitanika grupa ERB i NERB pre i posle terapije

| Histološke promene jednjaka | ERB (n = 23) | | NERB (n = 31) | |
|--|-----------------|----|----------------|----|
| | Da | Ne | Da | Ne |
| Umnožene papile – pre terapije | 23 | 0 | 22 | 9 |
| Umnožene papile – posle terapije | 9 | 14 | 9 | 22 |
| $\chi^2 (p)$ | 20,13 (0,0001) | | 10,9 (0,0009) | |
| Elongacija papila – pre terapije | 22 | 1 | 17 | 14 |
| Elongacija papila – posle terapije | 13 | 10 | 8 | 13 |
| $\chi^2 (p)$ | 9,68 (0,001) | | – | |
| Hiperplazija bazalnih ćelija – pre terapije | 22 | 1 | 14 | 17 |
| Hiperplazija bazalnih ćelija – posle terapije | 6 | 17 | 3 | 28 |
| $\chi^2 (p)$ | 23,37 (0,00001) | | 9,8 (0,001) | |
| Vaskularna dilatacija – pre terapije | 14 | 7 | 8 | 23 |
| Vaskularna dilatacija – posle terapije | 0 | 23 | 0 | 31 |
| $\chi^2 (p)$ | 22,5 (0,00001) | | 9,2 (0,002) | |
| Prisustvo baloniranih ćelija – pre terapije | 13 | 10 | 8 | 23 |
| Prisustvo baloniranih ćelija – posle terapije | 0 | 23 | 0 | 31 |
| $\chi^2 (p)$ | 18,12 (0,00002) | | 9,19 (0,002) | |
| Odsustvo sazrevanja ćelija – pre terapije | 4 | 19 | 0 | 31 |
| Odsustvo sazrevanja ćelija – posle terapije | 0 | 23 | 0 | 31 |
| $\chi^2 (p)$ | 4,38 (0,03) | | – | |
| Povećanje mitotske aktivnosti – pre terapije | 18 | 5 | 4 | 27 |
| Povećanje mitotske aktivnosti – posle terapije | 4 | 19 | 0 | 31 |
| $\chi^2 (p)$ | 17,08 (0,00003) | | 4,28 (0,03) | |
| Polimorfonuklearni leukociti – pre terapije | 23 | 0 | 27 | 4 |
| Polimorfonuklearni leukociti – posle terapije | 12 | 11 | 5 | 26 |
| $\chi^2 (p)$ | 14,46 (0,0001) | | 31,26 (0,0001) | |

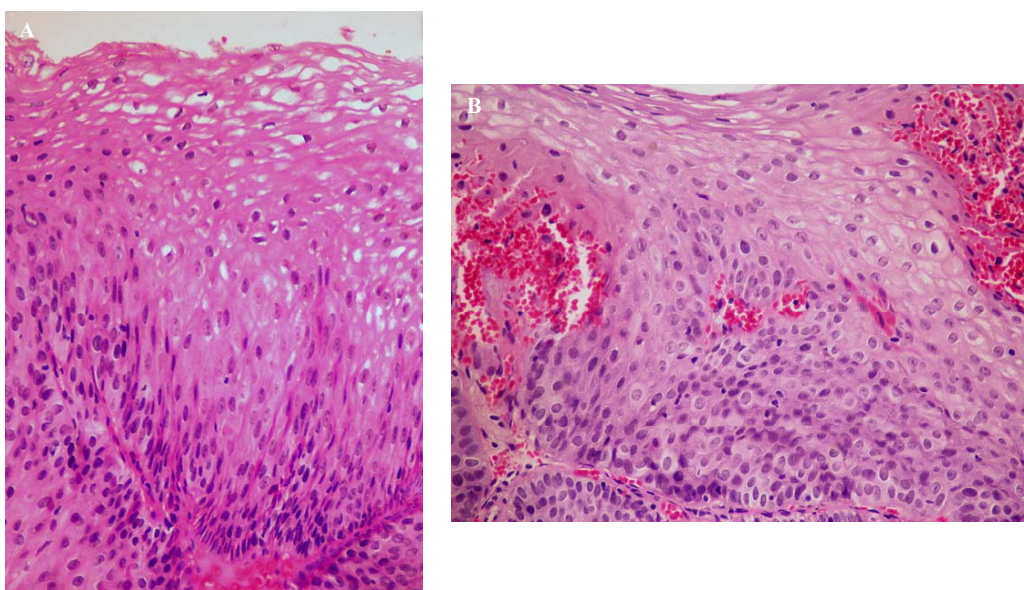
ERB – ispitanici sa endoskopskim znacima gastroezofagusnog refluksa; NERB – ispitanici bez endoskopskih znakova gastroezofagusnog refluksa

Pokazano je da se glikogenska akantoza ne može koristiti kao dijagnostički kriterijum za refluksnu bolest (slike 2–4).

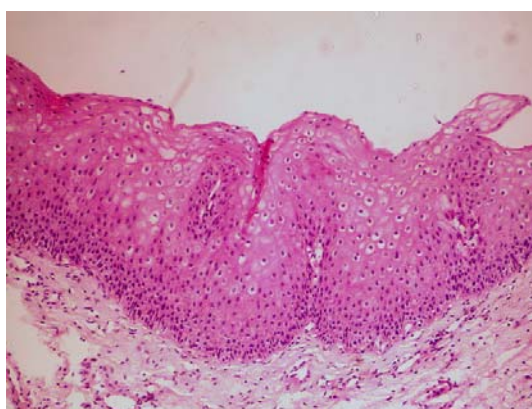
približno ista u grupi ERB, dok je u grupi ispitanika NERB bilo više muškaraca nego žena. Kada je u pitanju uticaj soci-



Sl. 2 – Pločastoslojeviti epitel sa akantozom i papilomatozom – A) HE, $\times 4$; B) HE, $\times 20$



Sl. 3 – Hiperplazija bazalnog sloja pločastoslojevitog epitela jednjaka, sa leukocitima
A) HE, $\times 10$; B) HE, $\times 20$



Sl. 4 – Balonizovane ćelije u pločastoslojevitom epitelu (HE, $\times 10$)

Diskusija

Prosečni uzrast ispitanika kod obe grupe nije se bitnije razlikovao. Zastupljenost ispitanika različitog pola bila je

odemografskih faktora na refluksne simptome, pol ne čini značajan faktor. Studije udruženosti godina i refluksnih simptoma dale su nekonzistentne rezultate. U jednoj britanskoj studiji prevalencija refluksnih simptoma rasla je sa godinama

starosti, ali je opadala nakon 70. godine života¹⁷. Nilsson i sar.¹⁸ saopštili su istovetni trend samo za muškarce, ali ne i za žene. Saopštena je i veća prevalencija refluksnih simptoma kod osoba sa nižim socioekonomskim statusom.

Svi ispitanici imali su simptome gorušice, uglavnom danju. Prevalencija najčešćih simptoma GERB, gorušice i regurgitacije je visoka u opštoj populaciji sa učestalošću od 26%–61,2%¹⁷. Dnevne simptome imalo je 6% populacije, 14–20% jednom nedeljno, dok mesečne simptome ima 44% populacije SAD¹⁹. U studiji Nocon i sar.²⁰ 14% ispitanika imalo je umerene, a 4–5% ozbiljne simptome. Regionalne razlike saopštila je i studija Digest sa tromesečnom stopom prevalencije gorušice od 5% u Švajcarskoj u poređenju sa 22% u SAD²¹.

Hromoendoskopija bila je statistički značajno pozitivnija u grupi ERB, kao i u grupi NERB u odnosu na negativan nalaz hromoendoskopije u okviru iste grupe. Najveći broj ispitanika iz obe grupe imao je pozitivan nalaz hromoendoskopije, što govori u prilog prednosti hromoendoskopije u odnosu na standardnu endoskopiju. Nakon terapije, kod obe grupe ispitanika hromoendoskopija bila je statistički značajnije češće negativna u odnosu na hromoendoskopiju pre terapije. Negativan nalaz hromoendoskopije pokazuje da u distalnom delu jednjaka nema glandularnog epitela. Hromoendoskopija je metoda kojom se postiže detaljna analiza mukozne površine, što uključuje površinsku vaskularnu arhitekturu koja predstavlja rani znak maligne transformacije, analizu površinskih glandularnih otvora i nalaz makroskopskog tipa lezija. Hromoendoskopijom postiže se izvanredna demarkacija prekanceroznih promena i potreban je manji broj biopsijskih uzoraka uzetih nasumice, mada se u pojedinim studijama ne navodi prednost ovih metoda u odnosu na konvencionalnu endoskopiju²². Nekoliko studija pokazuju da su polja koja su ostala neobojena nakon prskanja Lugolovim rastvorom povezana sa displazijom i karcinomom²³. Ova tehnika, takođe, identifikuje skvamoglandularnu spojnicu i omogućava bolje uzimanje biopsija cilindričnog epitela. Takođe, ova metoda pomaže u identifikaciji zaostalih Barrettovih ostrvaca nakon ablacione terapije^{24,25}.

U poslednje tri decenije opisani su histološki kriterijumi refluksne bolesti, a to su: bazalna ćelijska proliferacija, regenerativna elongacija i porast broja epitelnih papila, porast broja i ektazija kapilara u epitelnim papilama, glikogenska akantozu u pločastoslojevitom epitelu, prisustvo tzv. „*balloon cells*“ (kiselinom izazvane degenerativne promene u pločastoslojevitom epitelu) i dilatacija intraćelijskih prostora u parabazalnim delovima pločastoslojevito epitela. Kiselina oštećuje pločastoslojeviti epitel i to oštećenje praćeno je regenerativnim promenama, prvenstveno u zadebljanju bazalnog ćelijskog sloja (proliferativna zona) i elongaciji epitelnih papila sa ektazijom kapilara unutar papila²⁶. Pomoću visokoozetljivih endoskopa pojedini kapilari mogu se prepoznati kao male crvene tačkice i viđaju se kod bolesnika sa refluksnom bolešću^{27,28}. Intaeptelni inflamatorni infiltrat čine: neutrofilni, eozinofili i intraepitelni limfociti. Infiltracija neutrofilima po definiciji uvek je znak akutne inflamacije²⁶. Neutrofilni se

nikada ne nalaze u normalnom skvamoznom epitelu, prisutni su na granici blizu erozije ili ulceracije. Neutrofilni se mogu naći samo u nekim formama refluksne bolesti, ali ne mogu biti korišćeni u dijagnozi endoskopski negativne refluksne bolesti. Veruje se da je prisustvo eozinofila visokosenzitivno u histološkoj dijagnozi refluksne bolesti. Verovatno su nespecifični znak inflamacije koji nije uvek neophodno prisutan kod svih bolesnika²⁹. Veruje se da je prisustvo T-limfocita normalni nalaz kod skvamoznog epitela. Retko se zapažaju kod bolesnika sa NERB i mogu biti prisutni u kontrolnoj grupi kao normalan nalaz³⁰. U kombinaciji sa drugim markerima mogu pomoći u određivanju težine refluksne bolesti. Dilatacija intercelularnih prostora može biti pouzdani marker refluksne bolesti. Nađena je u visokoj prevalenciji kod bolesnika sa NERB i, takođe, pokazuje odgovor na acido-supresivnu terapiju³¹. Ove studije bazirane su na elektronskoj mikroskopiji, koja daje odgovor na pitanje kada je oštećenje počelo i kada je ezofagitis izlečen. Dilatacija intercelularnih prostora nije prazan prostor, već je ispunjen različitim proteinima koji omogućavaju ćelijski kontakt³². Neki izveštaji ukazuju da „*balloon cells*“ mogu biti znak veoma rane promene u refluksnom oštećenju. Jedna grupa autora pokazala je da postoji korelacija između glikogenske akantozе i refluksne bolesti. S obzirom na to da postoji samo jedan rad o tome, glikogenska akantozа se ne može razmatrati kao dovoljan marker za refluksnu bolest i ne može se koristiti kao dijagnostički kriterijum za refluksnu bolest³³.

Većina studija koristi kriterijume koje su preporučili Ismail-Beigi i sar.³⁴, a koji su bazirani na uzimanju biopsija iz distalnog ezofagusa na 2 cm iznad Z-linije. Uzimajuću u obzir dosadašnje studije, postaje jasno da je histologija pouzdana metoda u detekciji mikroskopskih inflamacija i regenerativnih promena kod bolesnika sa GERB i da ima važnu ulogu u dijagnozi. Neki autori zaključuju da dilatacija intercelularnih prostora može biti rani znak (ako je biopsija uzeta po standardizovanoj metodi) sa dobrom senzitivnošću i specifičnošću za refluksnu bolest, posebno ako je analizirana i dužina papila i debljina bazalne ćelijske hiperplazije. Histološka klasifikacija mora biti udružena sa kliničkim nalazom kroz pažljivu povezanost histoloških i kliničkih nalaza u refluksnoj bolesti³².

Zaključak

Hromoendoskopija u kombinaciji sa standardnom endoskopijom povećava senzitivnost i specifičnost za postavljanje dijagnoze refluksne bolesti. Histologija u refluksnoj bolesti povezana je sa endoskopskom i kliničkom slikom, tako da lokalizacija uzimanja biopsija i histološki kriterijumi patohistoloških promena moraju biti jasno definisani. Dilatacija intracelularnih prostora, elongacija papila, hiperplazija bazalnih ćelija i prisustvo polimorfonuklearnih leukocita najrelevantniji su kriterijumi za postavljanje dijagnoze NERB. Gastroezofagusna refluksna bolest je multifaktorijalna bolest i zahteva zauzimanje kritičnog stava prema etiološkim faktorima.

L I T E R A T U R A

1. *Tibbling L.* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19(suppl 106): 14–8.
2. *Wienbeck M, Barnert J.* Epidemiology of reflux disease and reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (suppl 156): 7–13.
3. *Sonnenberg A.* Epidemiologic aspects in the occurrence and natural history of gastroesophageal reflux disease. In: *Fass R* editor. GERD/Dyspepsia: Hot Topics. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2004. p. 285–302.
4. *Jovanović I.* Gastroesophageal reflux disease of the esophagus. Erosive esophagitis and symptomatic reflux disease. In: *Nagorni A*, editor. Diagnostics and therapy of digestive disorders associated with increased secretion of hydrochloric acid. Niš: Prosveta; 2005. p. 23–30. (Serbian)
5. *Nagorni A.* Asthma and gastroesophageal reflux disease. In: *Stanković I*, editor. Bronchial asthma. Niš: Medicinski fakultet; 2005. pp. 149–52. (Serbian)
6. *Koop H, Schepp W, Müller-Lissner S, Madisch A, Micklefeld G, Messmann H*, et al. Consensus conference of the DGVS on gastroesophageal reflux. *Z Gastroenterol.* 2005; 43(2): 163–4. (German)
7. *Kharilas PJ, Pandolfino JE.* Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia. In: *Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH*, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002: 599–622.
8. *Talley NJ, Armstrong D, Junghard O, Wiklund I.* Predictors of treatment response in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(2): 371–6.
9. *Kabrilas PJ.* Gastroesophageal reflux disease. *JAMA* 1996; 276(12): 983–8.
10. *Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF.* Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287–9.
11. *Weinstein WM.* Precursor lesions for cancer of the cardia. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997; 7(1): 19–28.
12. *Shim CS.* Staining in gastrointestinal endoscopy: clinical application and limitations. *Endoscopy* 1999; 31(1999): 487–96.
13. *Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B.* Treating the symptoms of gastroesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cispripide. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 765–73.
14. *Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R*, et al. Canadian association of gastroenterology GERD consensus group. Canadian consensus conference on the management of gastro-esophageal reflux in adults-update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 15–35.
15. *Ministarstvo zdravlja Republike Srbije.* National guide for dyspepsia designed for general practitioners. Belgrade: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2004. (Serbian)
16. *Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP*, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111: 85–92.
17. *Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S.* Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710–7.
18. *Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J.* Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1040–5.
19. *Locke GR, III, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ III.* Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112(5): 1448–56.
20. *Nocon M, Keil T, Willich SN.* Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany-results from a national survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1601–5.
21. *Stanghellini V.* Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999; 231: 20–8.
22. *Saporiti MR, Almada e Souza RC, Pisani JC, Amarante HM, Carmes ER, Sakamoto DG.* Methylene blue chromoendoscopy for Barrett's esophagus diagnosis. *Arq Gastroenterol* 2003; 40(3): 139–47. (Portuguese)
23. *Mori M, Adachi Y, Matsushima T, Matsuda H, Kuwano H, Sugimachi K.* Lugol staining pattern and histology of esophageal lesions. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(5): 701–5.
24. *Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM.* Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(1): 1–7.
25. *Sharma VK, Wang KK, Overholt BF, Lightdale CJ, Fennerty MB, Dean PJ*, et al. Balloon-based, circumferential, endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: 1-year follow-up of 100 patients. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 185–95.
26. *Ismail-Beigi F, Pope CE.* Distribution of the histological changes of gastroenterophagical reflux in the distal esophagus of man. *Gastroenterology* 1974; 66: 1109–13.
27. *Pandolfino JE, Bianchi LK, Lee TJ, Hirano I, Kabrilas PJ.* Esophagogastric junction morphology predicts susceptibility to exercise-induced reflux. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1430–6.
28. *Sbarbati A, Ricci F, Inaspettato G, Lazzara G, Cordiano C, Osculati F.* Microvascular lesions in reflux oesophagitis and Barrett's esophagus. *J Pathol* 1994; 173: 61–4.
29. *Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA.* Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109: 1503–12.
30. *Frierson HF Jr.* Histology in the diagnosis of reflux esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 631–44.
31. *Orlando RC.* Why is the high grade inhibition of gastric acid secretion afforded by proton pump inhibitors often required for healing of reflux esophagitis? An epithelial perspective. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1692–6.
32. *Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, Gabbriellini AM, Emerenziani S, Guarini MP*, et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 543–8.
33. *Vieth M, Haringsma J, Delarive J, Wiesel PH, Tam W, Dent J*, et al. Red streaks in the oesophagus in patients with reflux disease: is there a histomorphological correlate? *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1123–7.
34. *Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE.* Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 1970; 58: 163–74.

Primljen 18. II 2010.
Revidiran 10. VI 2010.
Prihvaćen 30. VI 2010.