

## فراوانی مری بارت در بیماران کاندید انجام آندوسکوپی

دکتر رحیم آقازاده، دکتر بهرام هاشمی، دکتر امیر هوشنگ محمدعلیزاده، دکتر مهناز بالادست،

دکتر زهرا هنرکار، دکتر مهستی ابتیاع، دکتر محمدرضا زالی \*

\* مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** مری بارت یک ضایع پیش سرطانی است که در حدود ۱۰ درصد موارد منجر به آدنوکارسینوم مری می‌گردد. مشکل اصلی در مورد مری بارت آن است که به کرات در آندوسکوپی از دید پزشکان پنهان می‌ماند و آندوسکوپیست‌ها بندرت از محل اتصال مری به معده (GEJ) که نرمال به نظر رسند، نمونه‌برداری انجام می‌دهند. با توجه به اهمیت وجود یا عدم وجود مری بارت ما در مطالعه خود تصمیم گرفتیم فراوانی مری بارت را بدون انتخاب بیماران، هنگام مراجعه به بخش آندوسکوپی و در حین انجام آندوسکوپی بررسی نماییم.

**مواد و روشها:** ۱۴۶ بیمار مراجعه کننده به بخش آندوسکوپی بیمارستان آیت الله طالقانی تهران به مدت ۸ ماه از تاریخ مهر ۱۳۸۱ لغایت اردیبهشت ۱۳۸۲ بدون توجه به اندیکاسیون انجام آندوسکوپی مورد بررسی قرار گرفتند. برای هر یک از بیماران پرسشنامه‌ای شامل مشخصات فردی بیماران، وجود علائم بالینی ریفلاکس گوارشی و اندیکاسیون انجام آندوسکوپی تکمیل گردید. سپس بیماران توسط فوق تخصص گوارش تحت آندوسکوپی فوقانی قرار گرفته و از ناحیه اتصال مخاط مری به معده (Z-Line) از هر بیمار ۲-۴ بیوپسی و حتی‌الامکان از هر ربع یک نمونه بیوپسی گرفته شد. در نهایت کلیه اطلاعات جمع آوری شده توسط نرم افزار SPSS مورد آنالیز قرار گرفت.

**یافته‌ها:** کل بیماران مورد بررسی شامل ۶۸ مرد و ۷۸ زن بودند. شایعترین علت مراجعه بیماران درد شکمی در ۶۷/۸٪ (۹۹ نفر) بود. ترش کردن در ۷۹/۵٪ (۱۶ نفر)، دیسفاژی در ۱۷/۱٪ (۲۵ نفر)، درد سینه در ۲۸/۱٪ (۴۱ نفر) و رگورژیتاسیون در ۴/۸٪ (۷ نفر) بیماران مشاهده شد. در بررسی آندوسکوپی ۱۳٪ مری بارت کوتاه، ۴/۸٪ مری بارت بلند، ۱۱٪ ازوفازیت و ۱۱٪ هرنی هیاتال گزارش شد. در بررسی‌های پاتولوژی، تنها در ۲/۷٪ (۴ مورد) بیماران مورد مطالعه بافت مری بارت یافت شد. از میان بیماران مبتلا نیمی از بیماران (۲ نفر) سابقه ای از علائم ریفلاکس معده به مری را نداشتند. ۷۵٪ بیماران (۳ نفر) در آندوسکوپی شواهدی از مری بارت را نشان ندادند. از ۲۶ بیمار که در آندوسکوپی مشکوک به مری بارت بوده‌اند، تنها یک نفر در بافت شناسی مری بارت را نشان دادند.

**نتیجه گیری:** براساس آمارهای موجود مری بارت بر اساس درجه دیسپلازی که در آن به وقوع می‌پیوندد تا ۱۰٪ می‌تواند به آدنوکارسینوم تبدیل گردد. برای جلوگیری از بروز آدنوکارسینوم مری و توقف این روند رو به رشد لازم است ملاک‌هایی مشخص شود تا حداکثر بیماران مبتلا با حداقل هزینه در مرحله مری بارت (در واقع متاپلازی یا بدون دیسپلازی) تشخیص داده شوند.

**واژگان کلیدی:** بیماری ریفلاکس گاستروازوفازیا، علائم ریفلاکس، مری بارت.

### مقدمه

درصد برای این نوع سرطان مری گزارش شده است (۱،۲). مری بارت حالتی است اکتسابی که در آن پوشش قسمت انتهایی مری از حالت سنگفرشی مطابق که در شرایط عادی مشاهده می‌شود به پوشش استوانه‌ای تغییر می‌یابد. این

آدنوکارسینوم مری که زمانی بیماری ناشایعی بود امروزه بخش قابل توجهی از سرطانهای مری را در کشورهای غربی به خود اختصاص داده است به طوری که در آمریکا آمارهایی تا ۵۰

با این مقدمات و با توجه به اهمیت وجود یا عدم وجود مری بارت، در مطالعه خود تصمیم گرفتیم فراوانی مری بارت را بدون انتخاب بیماران، هنگام مراجعه به بخش آندوسکوپی و در حین انجام آندوسکوپی بررسی نماییم.

### مواد و روشها

بیماران مراجعه کننده به بخش آندوسکوپی بیمارستان آیت ا... طالقانی تهران به مدت ۸ ماه از تاریخ تیر ماه ۱۳۸۱ لغایت اردیبهشت ۱۳۸۲ مورد بررسی قرار گرفتند. از میان این بیماران ۱۴۶ بیمار بر اساس معیارهای ورود و خروج مطالعه وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ابتلا به واریس مری، ابتلا به اختلالات انعقادی و عدم پذیرش بیمار برای شرکت در مطالعه.

در ابتدا برای تمام بیماران پرسشنامه ای شامل مشخصات فردی بیماران (نام، سن، جنس، ...) تکمیل شد. اندیکاسیون انجام آندوسکوپی، علایم اختصاصی ریفلکس به صورت ترش کردن، دیسفاژی، درد سینه، رگورژی تاسیون و اودینوفازی مورد پرسش قرار گرفت. مدت وجود علایم و همچنین فرکانس علایم به صورت روزانه، هفتگی و ماهانه مشخص و ثبت شد.

سپس کلیه بیماران توسط یک فوق تخصص گوارش مجرب تحت آندوسکوپی قرار گرفتند. مری به دقت از نظر موقعیت Z-Line محل تبدیل اپی تلیوم سنگفرشی مری به اپی تلیوم استوانه ای معده مورد بررسی قرار گرفت. سپس از ناحیه اتصال مخاط مری به معده (Z-Line) ۴-۲ نمونه بیوپسی و حتی الامکان از هر ربع یک نمونه گرفته شد. نمونه ها در فرمالین ۱۰٪ فیکس و بلوک پارافینه از آنها تهیه شد. سپس نمونه ها توسط دو پاتولوژیست که از نتایج آندوسکوپی هیچ اطلاعی نداشتند، مورد ملاحظه قرار گرفت و از نظر وجود شواهد متاپلازی روده ای، دیسپلازی، سرطان و عفونت هلیکوباکتریلوری بررسی شدند. در مواردی که علاوه بر رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین نیاز به دقت و بررسی بیشتر وجود داشت، از رنگ آمیزی آلیسن بلو استفاده شد. داده ها توسط آزمون کاپا و به کمک نرم افزار SPSS (ver. 10) مورد تحلیل آماری قرار گرفت.

### یافته ها

از ۱۴۶ بیمار که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، ۶۸ نفر (۴۶/۶٪) مرد و ۷۸ نفر (۵۳/۴٪) زن بودند. بیماران در محدوده سنی ۱۴ تا ۸۳ سال با میانگین سنی ۴۰/۱ سال قرار

تغییرات که در پاسخ به برگشت مزمن اسید معده به مری به وجود می آید عامل اصلی اتیولوژیک آدنوکارسینوم مری عنوان شده است. مطالعات اخیر فراوانی ۱-۲٪ مری بارت در اتوپسی ها، ۱٪ در آندوسکوپی ها و ۱۵-۱۰٪ در مواردی که با برگشت اسید معده به مری همراه بوده است، گزارش کرده اند (۲-۴). مری بارت یک ضایع پیش سرطانی است و در حدود ۱۰ درصد موارد منجر به آدنوکارسینوم مری می گردد لکن مشکل اصلی در مورد مری بارت آن است که به کرات در آندوسکوپی از دید پزشکان پنهان می ماند (۵).

در یک مطالعه که بیماران توسط دو آندوسکوپیست مورد آندوسکوپی قرار گرفته بودند ۲۰٪ بیماران تشخیص بیماریشان متفاوت بوده است (۳). این مشکلات از آنجا ناشی می گردد که محل اتصال مری به معده تعریف مشخص و دقیقی ندارد و توسط آندوسکوپیست ها، رادیولوژیست ها، فیزیولوژیست ها و آناتومیست ها تعاریف متفاوتی ارائه می گردد (۶).

تشخیص مری بارت از لحاظ آندوسکوپی هنگامی مطرح می گردد که زبانه هایی از مخاط قرمز رنگ معده به داخل مخاط صورتی رنگ مری، یا جزایر قرمز رنگ در مخاط صورتی مری دیده شود. همچنین زمانی که فاصله Z-Line تا شروع فولدهای معده بیش از سه سانتی متر باشد مری بارت در آندوسکوپی مطرح می گردد. براساس طول بخش مبتلا مری بارت به انواع سگمان کوتاه و سگمان بلند تقسیم می گردد. تشخیص مری بارت با سگمان بلند از جهت آندوسکوپی چندان مشکلی پیش نمی آید. لکن در موارد مری بارت سگمان کوتاه ممکن است اختلاف نظر بین چند آندوسکوپیست موجود باشد و این در حالی است که اخیراً به مری بارت سگمان کوتاه به عنوان عامل خطر مهمی برای آدنوکارسینوم مری اشاره شده است (۷،۸،۹).

تشخیص مری بارت از لحاظ بافت شناسی با مشاهده پوشش استوانه ای که دارای ویلوزیته و گابلت سل باشد، میسر می شود. گابلت سلها حاوی سیالوموسین اسیدی و سولفوموسین هستند و در رنگ آمیزی آلیسن بلو قابل مشاهده خواهند بود. این گونه پوشش را SCE<sup>۱</sup> می نامند (۵،۶).

آندوسکوپیست ها بندرت از محل اتصال مری به معده (GEJ) که طبیعی به نظر می رسد نمونه برداری می کنند و در نتیجه موارد مری بارت با سگمان کوتاه در این منطقه ممکن است از دید پنهان مانده و تشخیص داده نشود (۱).

<sup>1</sup> Specialized columnar epithelium

## بحث

افزایش شیوع آندوکارسینوم مری و مری بارت (به عنوان عامل اتیولوژیک اصلی آن) یافته‌هایی هستند که در مطالعات متعدد و آمارهای موجود به اثبات رسیده‌اند. اما مشکل آندوسکوپیتسها و متخصصین گوارش در برخورد با بیمارانی است که در آندوسکوپي شواهد مبهمی از مری بارت را نشان می‌دهند و یا علیرغم وجود مدت طولانی علائم ریفلاکس، در آندوسکوپي یافته غیرطبیعی مشاهده نمی‌شود. آندوسکوپیتسها به ندرت در شرایطی که انتهای مری نرمال به نظر می‌رسد آن را مورد بیوپسی قرار می‌دهند. با توجه به این مشکلات، مطالعاتی صورت گرفته است تا شیوع مری بارت را در جوامع بدون در نظر گرفتن اینکه بیمار هستند یا خیر یا از چه علایمی رنج می‌برند مشخص نماید.

برای بهتر تعیین نمودن فراوانی مری بارت، بررسی ما بر روی کلیه بیمارانی که به هر علت کاندید انجام آندوسکوپي بودند صورت گرفت. در مطالعه ما از میان ۱۴۶ بیمار تنها در ۲/۷٪ بیمارانی (۴ نفر) بافت مری بارت یافت شد. شیوع مری بارت در مطالعات مختلف و بر اساس جمعیت هدف متفاوت گزارش شده است. در مطالعات مرکز پزشک قانونی روی اجساد، مطالعات روی دانشجویان داوطلب، مطالعه در بیماران مراجعه کننده به مراکز آندوسکوپي و بیماران مبتلا به علایم بالینی ریفلاکس (GERD) آمار بین ۲۴-۰ درصد مری بارت را نشان می‌دهند (۱، ۲، ۱۳-۹).

در بررسی بر روی ۲۲۳ اتوپسی که متوسط سن بیماران ۴۷ سال و ۶۹٪ آنان مذکر بودند، شیوع متاپلازی روده ای در محل اتصال مری به معده ۱۱٪ بوده است و فقط ۸٪ اتوپسی‌ها (۲ نفر) متاپلازی روده ای در مری داشته‌اند و ۹۲٪ باقیمانده، دارای متاپلازی روده ای در محل کاردیای معده بوده‌اند (۹). در مطالعه ما بیماران در آندوسکوپي، مری بارت با سگمان کوتاه در ۱۳٪ (۱۹ نفر)، مری بارت با سگمان بلند در ۴/۸٪ (۷ نفر)، ازوفازیت ۱۱٪ (۱۶ نفر) و هرتی هیاتال در ۱۱٪ (۱۶ نفر) مشاهده شد. در بررسی دیگری که بر روی بیماران مذکر بدون علامت با سن بالاتر از ۵۰ سال انجام شد، شیوع متاپلازی روده ای در محل اتصال مری به معده ۲۵٪ گزارش شده است که در این میان ۷٪ مری بارت با سگمان کوتاه و ۱۷٪ مری بارت با سگمان بلند داشته‌اند (۱۱).

در مطالعه حاضر از ۴ بیمار مبتلا به متاپلازی روده ای، فقط نیمی از بیماران، سابقه‌ای از علایم ریفلاکس معده به مری را نشان می‌دادند. در مطالعه دیگر بر روی بیماران دارای علایم

داشتند. شایعترین علت مراجعه بیماران درد شکمی در ۶۷/۸٪ (۹۹ نفر) بود. سایر اندیکاسیونهای آندوسکوپي کم خونی در ۳/۴٪ (۵ نفر)، کاهش وزن ۱۱٪ (۱۶ نفر)، هماتمز در ۲/۷٪ (۴ نفر)، ملنا در ۵/۵٪ (۸ نفر)، رکتوراژی ۲/۱٪ (۳ نفر) و سایر موارد شامل ۷/۵٪ (۱۱ نفر) می‌شد.

علایم ریفلاکس معده به مری در چهار گروه علایم ترش کردن، دیسفاژی، درد سینه، رگورژیتاسیون مورد ارزیابی قرار گرفت. ۷۹/۵٪ بیماران (۱۶ نفر) از ترش کردن، ۱۷/۱٪ (۲۵ نفر) از دیسفاژی، ۲۸/۱٪ (۴۱ نفر) از درد سینه و ۴/۸٪ (۷ نفر) از رگورژیتاسیون شاکی بودند. از ۱۱۶ بیماری که از ترش کردن شاکی بودند ۸۳ نفر (۵۶/۸٪) به صورت روزانه دچار این مشکل بوده و ۱۸٪ (۲۸ نفر) علامت ترش کردن را به همراه درد سینه همزمان داشتند.

در بررسی آندوسکوپي بیماران مری بارت سگمان کوتاه در ۱۳٪ (۱۹ نفر)، مری بارت سگمان بلند در ۴/۸٪ (۷ نفر)، ازوفازیت در ۱۱٪ (۱۶ نفر) و هرتی هیاتال در ۱۱٪ (۱۶ نفر) مشاهده شد. در بررسیهای پاتولوژی از میان ۱۴۶ بیمار تنها در ۲/۷٪ بیماران (۴ نفر) بافت مری بارت یافت شد که از این میان نیمی از بیماران مبتلا، سابقه‌ای از علایم ریفلاکس معده به مری را نشان نمی‌داده‌اند. یک بیمار (۲۵٪) در محدوده سنی کمتر از ۴۵ سال قرار داشته و ۷۵٪ بیماران (۳ نفر) در آندوسکوپي شواهدی از مری بارت را نشان ندادند.

۵۰٪ بیماران (۲ مورد) علیرغم تجربه روزانه ترش کردن در آندوسکوپي علائمی از بارت را نداشته‌اند. از ۱۷/۸٪ بیماران (۲۶ نفر) که در آندوسکوپي مشکوک به مری بارت بوده‌اند تنها یک نفر در بافت‌شناسی مری بارت را نشان داد.

در بررسی آماری بین وجود نمای ظاهری مری بارت در محل اتصال مری به معده در آندوسکوپي با وجود متاپلازی روده ای در نمونه پاتولوژی رابطه آماری معنی داری بدست نیامد (NS). مشخصات ۴ بیمار مبتلا به مری بارت در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱- مشخصات ۴ بیمار مبتلا به مری بارت

جنس	سن	علت مراجعه	مدت سوزش سر دل	فرکانس علائم	گزارش اندوسکوپي
زن	۳۵	درد شکم	۲ سال	روزانه	نرمال
زن	۳۲	درد شکم	-	-	نرمال
مرد	۶۶	دیسفاژی	-	-	بارت با سگمان کوتاه
زن	۴۴	سوزش سردل	۳ سال	روزانه	ازوفازیت

نمی دهند و در نتیجه تعداد قابل ملاحظه‌ای از بیماران بدون کشف مری بارت در حالیکه مبتلا به آن هستند باقی خواهند ماند.

براساس آمارهای موجود مری بارت براساس درجه دیسپلازی که در آن به وقوع می‌پیوندد تا ۱۰٪ می‌تواند به آدنوکارسینوم تبدیل گردد (۳-۱). لذا انتظار می‌رود شیوع و بروز آدنوکارسینوم مری همچنان رو به افزایش باشد. برای جلوگیری از بروز آدنوکارسینوم مری و توقف این روند رو به رشد لازم است ملاک‌هایی مشخص شود تا حداکثر بیماران مبتلا با حداقل هزینه در مرحله مری بارت (در واقع متاپلازی با یا بدون دیسپلازی) تشخیص داده شوند. در بعضی مطالعات به شاخصهایی چون وجود علائم بالینی ریفلاکس، مدت ابتلا به علائم بالینی، وجود ازوفژایت، وجود مری بارت آندوسکوپیک، طول سگمان مبتلا، وجود یا عدم وجود تنگی به دنبال ازوفژایت به عنوان عوامل خطر برای بروز مری بارت اشاره شده است (۹-۱۴). نتایجی که تاکنون ارائه شده‌اند همچنان نتوانسته‌اند استراتژی مشخصی را پیش پای متخصصین گوارش در این زمینه قرار دهند.

از آنجا که ریفلاکس اسید معده به مری در ایران شیوع بالایی داشته و مری بارت و آدنوکارسینوم متعاقب آن، از عوارض ریفلاکس می‌باشد، توصیه می‌گردد که برای کلیه بیمارانی که جهت انجام آندوسکوپیک مراجعه می‌نمایند، حتی در صورت وجود نمای طبیعی، از محل اتصال مری به معده، نمونه‌های کافی گرفته شود.

انجام مطالعات وسیعتر و با تعداد بیشتر بیماران در این زمینه قویا توصیه می‌گردد.

ریفلاکس انجام شده بود نتیجه گرفته شد که تمامی بیماران علامت دار باید تحت نمونه برداری بیوپسی از محل اتصال مری به معده قرار گیرند و صرف وجود نمای آندوسکوپیک مری بارت جهت انجام نمونه برداری کافی نمی‌باشد (۱۰). از سویی طول مدت سوزش سر دل و علائم ریفلاکس با شیوع مری بارت قویا در ارتباط است (۱۳، ۱۲). هر چند بین وجود ازوفژایت و تنگی پپتیک با مری بارت رابطه‌ای یافت نشده است (۳).

در مطالعه ما از ۴ بیمار با متاپلازی روده ای، ۷۵٪ بیماران (۳ نفر) در آندوسکوپیک شواهدی از مری بارت را نشان ندادند در حالیکه از ۱۷/۸٪ بیمارانی (۲۶ نفر) که در آندوسکوپیک مشکوک به مری بارت بوده‌اند، تنها یک نفر در بافت‌شناسی مری بارت را نشان داده بود. در یک بررسی گذشته نگر که میزان پیشگویی پزشکان جهت تشخیص مری بارت تحت مطالعه قرار گرفته است نشان داده شد که هر چند وجود مری بارت در آندوسکوپیک به طور شایع مورد توجه قرار می‌گیرد ولی تشخیص بر اساس نتایج پاتولوژیک فقط ۲۵٪ در مری بارت با سگمان کوتاه و ۵۵٪ در مری بارت با سگمان بلند صحیح بوده است (۲). حساسیت تشخیصی پزشکان برای مری بارت ۸۲٪ و اختصاصیت آن ۸۲٪ بوده است، پیشگویی مثبت ۳۴٪ و ارزش پیشگویی منفی ۹۷٪ بوده است. طول سگمان قویترین شاخص وجود مری بارت در آندوسکوپیک است (۲). در بررسی دیگری اختلاف نظر زیادی در تشخیص مری بارت در بین پزشکان وجود داشته است (۱۴).

آنچه از مجموع این مطالعات به دست می‌آید آن است که درصد قابل توجهی از موارد مری بارت شواهد آندوسکوپیک یا علائم بالینی مربوط به ریفلاکس معده به مری را نشان

## REFERENCES

- Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wany HH, Goyal RK. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet* 1994; 344: 1533-6.
- Eloubeidi MA, Provenzale D. Does this patient have Barrett's esophagus? The utility of predicting Barrett's esophagus at the index endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 937-43.
- Kim SL, Wo JM, Hunter J, Dawis LP. The prevalence of intestinal metaplasia in patients with and without peptic stricture. *Am J Gastroenterol* 1998; 43: 53-5.
- Yamada T, editor. *Textbook of Gastroenterology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
- Weston AP, Krompotich P, Makdisi WF, Cheran R, et al. Short segment Barrett's esophagus: clinical and histological features, associated endoscopic findings / and association with gastric intestinal metaplasia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 981-6.
- Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barret. *Gastroenterol* 1996; 110: 614-21.

7. Weston AP, Krompotich PT, Cherian R, Dixon A. Prospective long-term endoscopic and histological follow-up of short-segment Barrett's esophagus: comparison with traditional long-segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 402-13.
8. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, et al. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Ann Int Med* 2000; 132: 612-20.
9. Ormsby AH, Kilgore SP, Goldblum JR, Richter JE, Rice TW, Gramlich TL. The location and frequency of intestinal metaplasia at the esophagogastric junction in 223 consecutive autopsies: implications for patient treatment and preventive strategies in Barrett's esophagus. *Mod Pathol* 2000; 13: 614-20.
10. Csendes A, Smok G, Burdiles P, Quesada F, Huertas C, Rojas J, et al. Prevalence of Barrett's esophagus by endoscopy and histologic studies: a prospective evaluation of 306 control subjects and 376 patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 2000; 13: 5-11.
11. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterol* 2002; 123: 461-7.
12. Winters C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ, Curtis DJ, Esposito RL, Hacker JF, et al. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 92(1): 118-24.
13. Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE consortium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1293-7.
14. Kim SL, Waring JP, Spechler SJ, Sampliner RE, Doos WG, Krol WF, et al. Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus. Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Study Group. *Gastroenterol* 1994; 107: 945-9.