

UDC 616 (082)

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

R A D O V I

KNJIGA LXXXVI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 24

Redakcioni odbor

Seid Huković, Aleksandar Nikulin i Džemal Rezaković



Urednik

Džemal Rezaković,

redovni član Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

SARAJEVO 1990.

EVALUCIJA NUMERIČKE METODE U PROCJENI PRISUSTVA I STUPNJA DISPLASTIČNIH PROMJENA SLUZNICE ŽELUCA

ALEKSANDAR NIKULIN, FEHIM PAŠIĆ i SVJETLANA RADOVIĆ

*Institut za patologiju i Gastroenterološka interna klinika
Medicinskog fakulteta, Sarajevo*

UDC 616.33

Apstrakt. U svjetskoj literaturi se pojavljuje sve više radova koji govore o značaju epitelijalne displazije sluznice želuca kao prekancerozne promjene.

Mada ove promjene predstavljaju dobro identifikovan skup morfoloških entiteta, postoje znatne razlike među autorima u odvajanju pojedinih oblika, kao i u tumačenju njihovog kliničkog značenja.

Radi preciznije ocjene, mi smo ovu metodu numerički objektivizirali na osnovu vlastitih zapažanja, a s osloncem na morfološke kriterijume W. Oehlerta, E. Grundmana, B. C. Morsona i R. Farinija, te provjerili na seriji od 300 ispitanika.

Naša metoda daje objektivnije informacije o epitelijalnoj displaziji, te olakšava identifikaciju displastičnih promjena i smatramo da bi eventualno uvođenje kompjuterske obrade bilo veoma pogodno u analizama većih serija.

Ključne riječi: epitelna displazija sluznice želuca, morfološki kriteriji, neumerički kriteriji.

UVOD

U svjetskoj literaturi je sve više radova koji govore o značaju epitelijalne displazije (ED) sluznice želuca kao prekancerozne promjene. Iako je displazija dobro identificiran skup morfoloških entiteta, postoje znatne diskrepancije među autorima u odvajanju pojedinih oblika, kao i u

Rad je sufinansiran sredstvima Fonda za naučnoistraživački rad ANUBiH.

tumačenju njihovog kliničkog značaja. Razlog tome je veoma kompleksna grada sluznice želuca i subjektivnost u procjeni prisustva i stupnja displastičnih promjena. Zbog toga se, u cilju donošenja objektivnije ocjene u tumačenju njene promjene, uključuju po dva [1] ili tri patologa [4] da neovisno daju mišljenja. Nakon datih pojedinačnih mišljenja, vrši se kompariranje i organiziraju kolektivne diskusije u cilju objektivizacije u ocjeni prisustva i težine nastale promjene. U nekim se slučajevima [1] ipak nailazi na signifikantnu korelaciju ($r = 94$; $p < 0,001$). Međutim, većina autora [5, 6, 7, 8, 9, 12, 20] ne pominje više istraživača, te vjerovatno u ocjeni težine promjene učestvuje samo jedan patolog. Zbog toga, radi pojednostavljenja, a čini se i radi preciznije ocjene, mi smo ovu metodu numerički objektivizirali, na osnovu vlastitih zapažanja [10, 13, 15, 16, 18, 19], a s osloncem na morfološke kriterijume u Oehlertovim [11, 12], Grundmannovim [5], Morsovim [8] i Farinijevim [1] izvještajima, te ćemo je detaljno prikazati u metodologiji rada.

Prema tome, cilj ovoga rada je evaluacija vrijednosti numeričke metode u procjeni prisustva i stupnja displastičnih promjena sluznice želuca na osnovu vlastitih zapažanja.

MATERIJAL I METODE

U ovo ispitivanje je uključeno 300 bolesnika, koji su prema endoskopskom nalazu podijeljeni u dvije grupe.

Prva grupa (tabela 1) sastavljena je od 120 bolesnika (93 muškog i 27 ženskog pola). Svi su zbog peptičnog ulkusa operisani po metodi Billroth II. Najmlađi je imao 31, a najstariji 73 godine. Srednja životna dob je bila 56 godina. Prosječna dužina bolesti iznosila je 18 godina, a postresekcionni interval 11,5 godina.

Drugu grupu (tabela 2) sačinjavalo je 180 bolesnika (116 muškog i 64 ženskog pola). Svi su na endoskopskom pregledu imali peptični ulkus. Najmlađi je imao 27, a najstariji 72 godine. Srednja životna dob iznosila je 52 godine, a prosječna dužina bolesti 17 godina.

Nakon uzimanja anamnestičkih podataka i pregleda raspoloživih nalaza, urađen je endoskopski pregled pomoću fibroskopa ACMI FX-8 i TX-8. Biopsija je uzeta (kod bolesnika iz prve grupe) sa želudačne strane stome bataljka želuca cirkularno sa četiri mjesta s istom međusobnom udaljenošću. Kod bolesnika iz druge grupe uzeta je biopsija u visini angulusa želuca sa četiri utvrđena mjesta (mala krivina, zadnji zid, velika krivina, prednji zid). Da bi uzeto tkivo bilo približno s istih mjesta, napravljen je crtež posmatranog područja i križom obilježena mjesta biopsije.

Uzeto tkivo smo fiksirali 10-postotnim formalinom. Nakon toga smo ga ukalapali u parafin i bojili s hem.-eos, i PAS metodom. Uzorke smo posmatrali i klasificirali prema sljedećim kriterijumima:

a) normalna sluznica, nespecifično promijenjena i intestinalna metaplazija prema Whiteheadovoj klasifikaciji [25];

b) ED sluznice želuca prema vlastitim zapažanjima [10, 13, 15, 16, 18, 19], a s osloncem na morfološke kriterijume u Oehlertovim [11, 12], Grundmannovim [5], Morsonovim [8] i Farinijevim [1] izvještajima, kako je detaljno prikazano u histološkom kartonu.

Tabela 1 — HISTOLOŠKI KARTON — KLASIFIKACIONI KRITERIJUM UPALNO-REGENERATIVNIH PROMJENA I EPITELIJALNE DISPLAZIJE SLUZNICE ŽELUCA

KRITERIJUMI	1	2	3	4
HROMAZIJA NUKLEUSA	katkad hiperhromazija	hiperhromazija	izraženija hiperhromazija	najizraženija hiperhromazija
OBLIK NUKLEUSA	katkad izdužen	izduženo pleomorfan	vretenasto pleomorfan	iregularno-pleomorfan
RASPORED NUKLEUSA	normalan	naznačeno lažno sloj.	lažno slojevit	polislojevit
CITOPLAZMA	bez promjene	laka bazofilija	srednje izražena bazofilija	jače izražena bazofilija
NUKLEUS CITOPLAZMA ODNOS	bez promjena	neznatno povećan	povećan	više povećan
MUKUS	bez promjena	smanjen	veoma smanjen	odsutan
INTESTINALNA METAPLAZIJA	odsutna	naznačena	prisutna	prisutna u većoj mjeri
OBLIK CILINDRIČNIH STANICA	očuvan	neke gube cilindričan oblik	gotovo sve gube cilindričan oblik	sve gube cilindričan oblik
TIPOVI ČELIJA	očuvani	lako oštećene	teže oštećene	homogene
SREDNJI BROJ MITOZA NA PREREZU FOVEOLE	nema ih	jedna do dvije	dvije i više	ima ih i više

EROZIJE NA NABORIMA	nema ih	rijetke	češće	brojne
STVARANJE »PUPOLJAKA«	nema ih	naziru se	po koji	brojni
STVARANJE »KRIPT APSCESA«	nema ih	naziru se	po koji	brojni
STVARANJE »BACK TO BACK« FORMACIJA	nema ih	nema ih	naziru se	uvijek se nađu

Upalno-regenerativne promjene i ED, slično Fariniju [1], podijelili smo u četiri grupe, iako ove prve suštinski ne spadaju među displazije. Učinjeno je to sa ciljem traženja kriterija za što bolje razgraničenje upalno-regenerativnih promjena od displazije lakšeg stupnja, te mogućnosti sistematskog praćenja eventualne evolucije upalno-regenerativnih promjena u ponavljanim pretragama.

Uvrštavanje u te četiri grupe vršili smo analizom 14 kriterijuma, koje smo bodovali brojčanim vrijednostima od 1 do 4, ovisno o intenzitetu svake zapažene promjene (histološki karton). Bodove smo sabirali i zbir dijelili sa 14. Prema dobijenom indeksu (I), određivali smo stupanj promjena na sljedeći način:

1. $1,0 \leq I \leq 1,5$ upalno-regenerativne promjene sluznice
2. $1,5 < I \leq 2,5$ lakša displazija
3. $2,5 < I \leq 3,5$ displazija srednjeg stupnja
4. $3,5 < I \leq 4,0$ teška displazija

Uvrštavanje u grupu upalno-regenerativnih promjena vršili smo samo u slučajevima u kojima je bila prisutna infiltracija sluznice.

Identifikovanje i registrovanje svakog pojedinačnog od navedenih 14 morfoloških entiteta (vidjeti histološki karton) ne predstavlja za egzaminatora veću poteškoću, kao niti rangiranje zapažene promjene prema stupnju intenziteta brojevima 1 do 4 (što bi bio ekvivalent rangiranja sistemom + do ++++).

Klasificiranje svakog opserviranog slučaja u jednu od skupina vidljivih iz histološkog kartona, vrši se pak računski, te se na taj način smanjuje doza »subjektivnog« prilikom evaluacije.

REZULTATI

Rezultati ovog ispitivanja prikazani su na tabelama 1. i 2. Slike 1, 2, 3 i 4 su primjeri nekih od nađenih promjena.

Tabela 2 — NALAZ UPALNO-REGENERATIVNIH PROMJENA TE PRISUSTVA I STUPNJA EPITELIJALNE
DISPLAZIJE SLUZNICE BATALJKA ŽELUCA KOD RESECIRANIH BOLESNIKA ZBOG PEPTIČNOG
ULKUSA U ODNOSU NA DRUGE KLINIČKE ZNAKE BOLESTI

	Br. bolesnika	%	M	Ž	Dužina bolesti u godinama		Period nakon resekcije		Životna dob	
					Srednja	Interval	Srednji	Interval	Srednja	Opseg
0.	2	1,66	1	1	6,5	5—6	2,5	2—3	38,5	31—39
1.	67	55,83	53	15	17,5	0—37	8,5	0—32	53,5	34—68
2.	33	27,50	25	8	18,9	2—29	13,5	1—31	56,5	37—65
3.	17	14,16	14	3	22,5	14—36	17,5	7—29	58,5	47—73
4.	1	0,83	1	—	21,5	21,5	18	18	71	71
Ukupno	120		93	27						

0. Sluznica normalnih osobina i nespecifično promijenjena, 1. Upalno — regenerativne promjene sluznice,

2. Lakša displazija, 3. Displazija srednjeg stupnja, 4. Teška displazija.

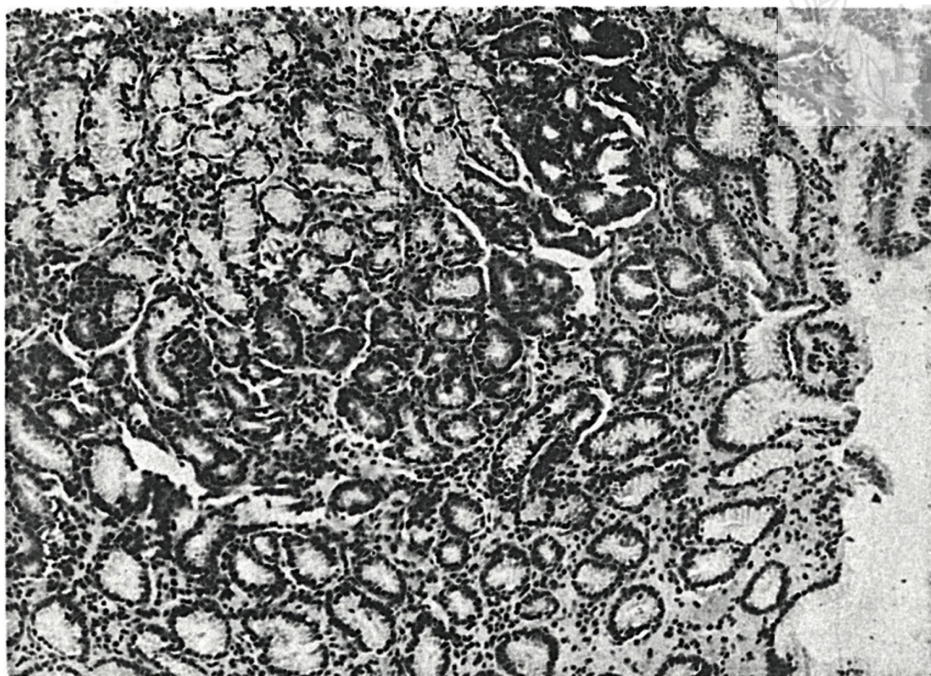
Tabela 3 — NALAZ UPALNO-REGENERATIVNIH PROMJENA TE PRISUSTVA I STUPNJA EPITELIJALNE DISPLAZIJE ŽELUDACNE SLUZNICE KONZERVATIVNO LIJEČENIH BOLESNIKA ZBOG PEPTIČNOG ULKUSA U ODNOSU NA DRUGE KLINICKE ZNAKE BOLESTI

Br. bolesnika	%	M	Ž	Dužina bolesti u godinama		Životna dob		
				Srednja	Interval	Srednja	Opseg	
0.	51	23,33	37	14	12	0—28	43	27—61
1.	89	49,44	53	36	18	6—27	55	35—69
2.	37	20,55	24	13	20	5—32	58	46—71
3.	3	1,66	2	1	24	20—28	70	63—72
4.	—	—	—	—	—	—	—	—
Ukupno 130			116	64				

0. Sluznica normalnih osobina i nespecifično promijenjena.

1. Upalno-regenerativne promjene sluznice, 2. Lakša displazija,

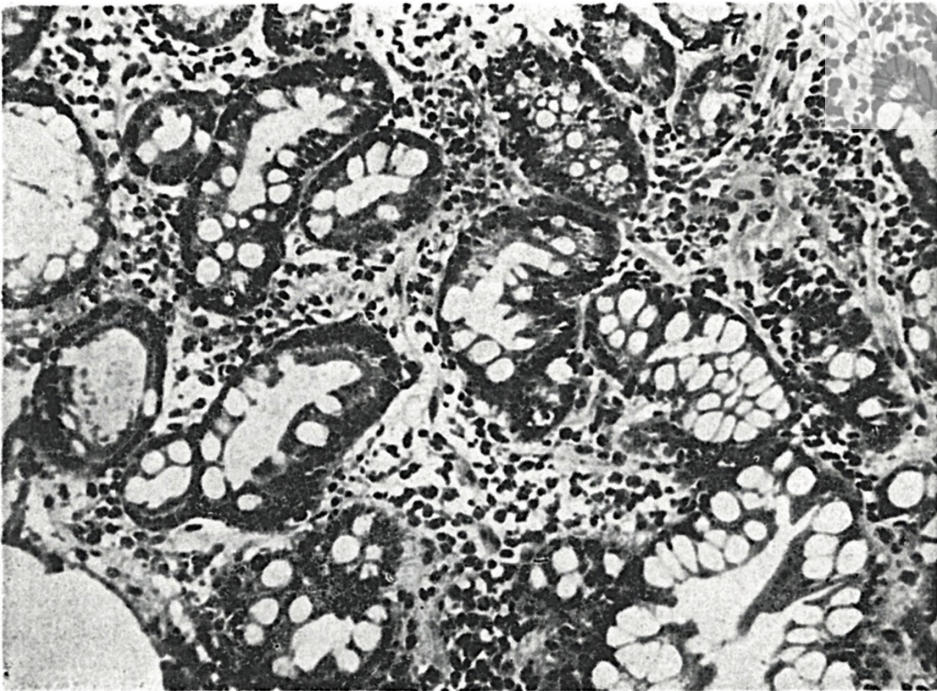
3. Displazija srednjeg stupnja, 4. Teška displazija



Slika 1. Upalno-regenerativne promjene sluznice želuca (HE 125X)



Slika 2. Lakša displazije sa naglašenom intestinalnom metaplazijom (HE 250X)



Slika 3. Displazija srednjeg stepena (HE 250X)

Građa sluznice želuca je veoma kompleksna (sastavljena od više vrsta ćelija i više vrsta žljezdanih formacija), a procjena upalnih i displastičnih promjena subjektivna te, prema tome, veoma teška i za patologe koji je često interpretiraju [1]. Velike su protivurječnosti u primjeni različitih klasifikacionih kriterijuma [1, 5, 7, 8, 9, 12]. Zbog toga smo nalaze dobijene numeričkom metodom komparirali sa našim nalazima rađenim subjektivnom metodom procjene [14], te s nalazima drugih autora [1, 5, 7, 8, 9, 12, 20, 21, 23, 24]. Sem toga, nalaze smo konfrontirali sa kliničkim, endoskopskim i epidemiološkim pokazateljima rizičnosti nastanka karcinoma u ispitivanih bolesnika.

Na bazi ove metode, naše ispitivanje u prvom redu je usmjereno na otkrivanje upalnih i displastičnih promjena u sluznici hirurški i konzervativno liječenih ulkusnih bolesnika. Naročitu pažnju obratili smo na razgraničenje upalnih od displastičnih promjena. Ove prve nisu displazija u užem smislu, te je njihovo prisustvo beznačajno u pogledu mogućnosti nastanka karcinoma.

Sluznicu normalnih osobina i nespecifično promijenjenu pronašli smo kod reseciranih u 1,66%, a kod konzervativno tretiranih u 28,33% slučajeva. U W. Oehlerta [12], prema njegovom ispitivanju i ispitivanju drugih autora koje on navodi, pominje se nalaz sluznice normalnih osobina u 0,92% do 7% slučajeva. Farini [1] je registruje u 21,2% slučajeva, na supstratu različitih bolesti želuca. U nekim radovima [23, 24] ove promjene se ne odvajaju od upalno-regenerativnih, te nisu pogodne za kompariranje sa našim.

Upalno-regenerativne promjene pronađene su kod reseciranih u 55,83%, a kod konzervativno tretiranih u 49,44% slučajeva. Njih karakteriše izrazita infiltracija sluznice, s lakim atipijama citoplazme i jezgre ćelije. Ranije se ove promjene dokazane u 50,00% [13], odnosno u 56,25% [19] reseciranih i 48,21% [17], odnosno u 51,00% [19] slučajeva konzervativno tretiranih ulkusnih bolesnika. Drugi autori [1] ovisno o tzv. prekanceroznom stanju koje se istražuje, upalno-regenerativne promjene dokazuju u 49,7%, odnosno u 65% slučajeva [2]. Ovdje smo uvrštavali sve one promjene čiji je indeks bio: 1,0; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4 i 1,5 bodova prema opisanoj metodi procjene stupnja promjene.

Lakša displazija nađena je kod reseciranih u 27,5%, a kod konzervativno tretiranih u 20,55% slučajeva. Ranije se ove promjene dokazane kod reseciranih između 28,75% [15] i 29,4% [13], a kod konzervativno tretiranih između 18,75% [19] i 19,64% [18] slučajeva. Pickford [20] lakšu displaziju nalazi u 24%, a Watt [23, 24] u 18,2% odnosno 25,5% 19,2% slučajeva bolesnika s pernicioznom anemijom. I ova promjena je 12,2% slučajeva bolesnika s pernicioznom anemijom. I ova promjena je vjerovatno hiperreaktivna, bez istinskog prekanceroznog značaja [1], premda za sada nema dovoljno informacija, budući da nije praćena u dužem vremenskom periodu. Naša ispitivanja su pokazala progresiju lakše displazije u displaziju srednjeg stepena u 7,89% slučajeva u vremenskom periodu od 1 do 28 mjeseci praćenja [16]. Prema tome, diskutabilno je da li ova promjena ima prekancerozni značaj.

Definitivan odgovor na ovo pitanje može se dobiti samo dugotrajnim pažljivim ispitivanjem i praćenjem. Ovdje smo uvrštavali sve one promjene čiji je indeks bio 1,6; 1,7; 1,8; 1,9; 2,0; 2,1; 2,2; 2,3; 2,4 i 2,5 bodova.

Displazija srednjeg stupnja nađena je kod reseciranih u 14,6%, a kod konzervativno liječenih u 1,66% slučajeva. Ranije smo ove promjene dokazali kod reseciranih u 8,82% [13] i 13,75% [15]. Kod konzervativno tretiranih dokaza su u 3,57 [17] i u 1,25% [15] slučajeva. *Watt* [23] ih dokazuje u 15,8%, odnosno u 9,8% slučajeva [24] kod bolesnika na bataljku želuca nastalom nakon resekcije zbog peptičnog ulkusa. *Pickford* [20] je nalazi u 11% slučajeva na sličnom supstratu, a *Stochbrügger* [21] u 3,75% slučajeva bolesnika s dokazanom dijagnozom perniciozne anemije. Ovdje smo uvrštavali sve one promjene čiji je indeks bio 2,6; 2,7; 2,8; 2,9; 3,0; 3,1; 3,2; 3,3; 3,4 i 3,5 bodova.

Tešku displaziju pronašli smo samo kod reseciranih u 0,83% slučaja, dok kod konzervativno tretiranih nije nađen nijedan slučaj ove promjene. Drugi autori [1] opisuju je u 0,95%, odnosno u 2,0% [2] slučajeva. *Watt* [23] je nalazi u 2,3%, a *Stochbrügger* [21] u 3,75% slučajeva. *Pickford* [20] na sličnom patoanatomskom supstratu ne registruje nijedan slučaj ove promjene.

Evaluaciju vrijednosti numeričke metoda u procjeni prisustva i stupnja displastičnih promjena vršili smo i konfrontiranjem sa kliničkim nalazima. Zbog toga smo, pored prisustva učestalosti i težine displastičnih promjena, ispitivali i druge kliničke znake bolesti u traženju eventualnih relacija prema učestalosti pojave karcinoma želuca.

Poznato je da za nastanak karcinoma želuca veliki značaj ima vremenski period. Pored starosti bolesnika, veoma je važan momenat dužina trajanja bolesti, odnosno tzv. prekanceroznog stanja, kao i dužina trajanja prekancerozne promjene.

Na našem materijalu je vidljivo da učestalost i težina ED rastu s godinama života bolesnika i dužinom trajanja bolesti. Naša [13, 15, 19] ranija ispitivanja, također su pokazala korelaciju između dužine trajanja bolesti i starosti bolesnika, s jedne, i težine displastičnih promjena, s druge strane. Istraživanja *R. Farinija* [1], također, pokazuju korelaciju između starosti bolesnika i težine ED, dok dužinu trajanja bolesti i težinu nađenih promjena nismo komparirali sa drugim autorima, jer u dostupnoj nam literaturi nema takvih podataka.

ZAKLJUČAK

ED sluznice želuca je dobro identificiran skup morfoloških entiteta čija je klasifikacija učinjena.

Primjenom naše metode, numeričkom procjenom prisustva i stupnja displastičnih promjena, dobili smo novije i objektivnije informacije o ED, koje će se koristiti u daljem praćenju i kontroli ove prekancerozne lezije.

Upoređivanje sigurnosti u postavljanju dijagnoze nakon primjene numeričke procjene sa klasičnim, subjektivnim ocjenjivanjem, nedvosmisleno govori u prilog ove prve.

Smatramo da je ova metoda pogodna za kompjutersku evaluaciju težine displazije u većim serijama ispitivanog materijala.

Njena primjena je pokazala da su dokazane teže forme displazija u korelaciji sa:

- a) životnom dobi bolesnika,
- b) dužinom trajanja bolesti i
- c) dužinom postresekcionog intervala — prekanceroznog stanja.

Prema tome, može se konstatovati da postoji povezanost između ovih kliničkih nalaza, nađenih displazija i eventualne pojave karcinoma.

Dalje testiranje i verifikacija ovakvog pristupa u obradi želudačnih biopsija doprinijelo bi i standardizaciji u ovoj vrsti patološke dijagnoze.

NUMERIC METHOD EVALUTION IN ESTIMATION OF PRESENCE AND DEGREE OF DYSPLASTIC CHANGES IN THE STOMACH

S u m m a r y

In the world literature, number of studies about the importance of epithelial dysplasia of gastric mucosa, which is considered to be a premalignant change, increases.

Although these changes present a well identified group of morphological entities, there is a significant difference in observations of various authors concerning classification of certain types, as well as in interpreting their clinical significance.

For the reason of more precise evaluation, we have objectified this method numerically, on the basis of our observations, taken into consideration the morphological criteria of Oehlert, Grundmann, Morson and Farini, and checked it on a series of 300 examinees.

Our method provides an objective information about the epithelial dysplasia, which facilitates the identification of dysplastic changes. It is our opinion that eventual introduction of computer processing would be of great help in analyses of larger series.

L I T E R A T U R A

- [1] Farini, R., Leandro, G., Farinati, F., i sar.: *Epithelial Dysplasia in Endoscopic Gastric Mucosal Biopsies*. Tumori 1981; 67:589—98.
- [2] Farini, R., Farinati, F., Leandro D., i sar.: *Gastric Epithelial Dysplasia in Relapsing and Nonrelapsing Gastric Ulcer*. Am. J. Gastroenterol. 1982; 77:844—53.
- [3] Farini, R., Cardin, F., Arslan-Pagnini, C., i sar.: *Gastric Carcinoma During Follow-up Moderate or Severe Gastric Epithelial Dysplasia* (Abstract). Gut. 1983; 24:A493.
- [4] Farini, R., Arslan-Pagnini, C., Farinati, F., i sar.: *Is Mild Gastric Epithelial Dysplasia an Indication for Follow-up?* J. Clin. Gastroenterol. 1983; 5:307—10.
- [5] Grundmann, E., Schlake, W.: *Histology of Possible Precancerous Stages in the Stomach*. U: Herfarth, Ch, Schlag, P., ur. Gastric cancer. Berlin: Springer-Verlag, 1979; 72—82.
- [6] Meister, H., Holubarsch, Ch., Haferkamp, O., Schlag, P., Herfarth, Ch.: *Significance and Location of Atrophic Gastritis and of Glandular Dysplasia in Benign and Malignant Gastric Disease*. U: Herfarth, Ch, Schlag, P., ur. Gastric cancer. Berlin: Springer-Verlag, 1979; 105—7.

- [7] Ming, S.C.: *Dysplasia of Gastric Epithelium*. Front Gastrointest. Res. 1979; 4:164—72.
- [8] Morson, B.C., Sobin, L.H., Grundman, i sar.: *Precancerous Conditions and Epithelial Dysplasia in the Stomach*. J. Clin. Pathol. 1980; 33:711—21.
- [9] Nagayo, T.: *Histological Diagnosis of Biopsied Gastric Mucosa with Special Reference to that of Bordeline Lesions*. Gan 1971; 11:245—55.
- [10] Nikulin, A., Pašić, F., Radović, S., i sar.: *Metoda numeričke procjene prisustva i stupnja displastičnih promjena sluznice želuca*. Liječ. vjesn. u štampi.
- [11] Oehlert, W., Keller, P., Henke, M., i sar.: *Die Dysplasien der Magenschleimhaut. Das Problem ihrer klinischen Bedeutung*. Dtsch. Med. Wochenschr. 1975; 100:1950—6.
- [12] Oehlert, W.: *Biological Significance of Dysplasias of the Epithelium and of Atrophic Gastritis*. U: Harfarth Ch, Schlag P., ur. Gastric cancer. Berlin: Springer-Verlag, 1979; 91—104.
- [13] Pašić, F., Nikulin, A., Radović, S.: *Komparacija displastičnih promjena sluznice bataljka želuca u odnosu na lokalizaciju operisanog peptičnog ulkusa*. Acta Med. Iuogoslav. 1985; 39:135—46.
- [14] Pašić, F., Nikulin, A., Hadžijahić, H., Radović, S.: *Komparacija displastičnih promjena sluznice želuca kod reseciranih i konzervativno liječenih ulkusnih bolesnika*. Gastroenterohepatol. Arh. 1985; 4:133—6.
- [15] Pašić, F.: *Epitelijalna displazija sluznice bataljka reseciranog želuca i njen značaj u klinici*. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Zagreb 1985, 80 str.
- [16] Pašić, F., Nikulin, A., Radović, S., Hadžijahić, H., i sar.: *Lakši oblik epitelijalne displazije želudačne sluznice i njen značaj za klinički rad*. Med. Arh. 1986; 40:4:151—6.
- [17] Pašić, F., Nikulin, A., Hadžijahić, H., Radović, S.: *Epitelijalna displazija sluznice želuca i duodeno-gastrični refluks*. Med. Arh. 1986; 40:5: 205—3.
- [18] Pašić, F., Nikulin, A., Hadžijahić, H., Radović, S.: *Epithelial Dysplasia of the Gastric Remnant Mucosa and Duodeno-gastric Reflux*. Acta Med. Iuogoslav., u štampi.
- [19] Pašić, F., Nikulin, A., Hadžijahić, H., Radović, S.: *Epitelijalna displazija sluznice bataljka želuca kod reseciranih bolesnika u odnosu na druge kliničke znake bolesti*. Med. Pregl., u štampi.
- [20] Pickford, I.R., Craven, J.L., Ball, R., i sar.: *Endoscopic Examination of the Gastric Remnant 31—39 Years Subtotal Gastrectomy for Peptic Ulcer*. Gut. 1984; 25:393—7.
- [21] Stochbrügger, R.W., Menon, G.G., Beilby, J.O.W., i sar.: *Gastroscopic Screening with Pernicious Anaemia*. Gut. 1983; 24:111—7.
- [22] Thomas, W.E.G., Cooper, M.J., Mortensen, N.J. i sar.: *Positive Correlation Between Duodengastric Reflux and Gastric Dysplasia*. (Abstract) Gut. 1983; 24:A476.
- [23] Watt, P.C.H., Sloan, J.M., Kennedy, T.L.: *Changes in Gastric Mucosa After Vagotomy and Gastrojejunostomy for Duodenal Ulcer*. Br. Med. J. 1983; 287:1407—10.
- [24] Watt, P.C.H., Sloan, J.M., Spencer, Anne, i sar.: *Histology of the Postoperative Stomach Before and After Diversion of Bile*. Br. Med. J. 1983; 287:1410—2.
- [25] Whitehead, R.: *Mucosal Biopsy of the Gastrointestinal Tract*. 2. izd. London: W. B. Saunders, 1979:1.