

Magabolsbólga – *Helicobacter Pylori* – Gastrin

Ágrip

Fjöl­nir Elvarsson¹

LÆKNIR

Nick Cariglia²

YFIRLÆKNIR

Ingi Þór
Hauksson³

LÆKNIR

Þorgeir
Þorgeirsson⁴

MEINAFRÆÐINGUR

Tilgangur: Magabolsbólga er algeng greining og erlendar rannsóknir hafa sýnt að um 25% sjúklinga sem fara í magaspeglun fá þá greiningu. Markmið rannsóknar var að greina áhættuþætti fyrir magabolsbólgu hjá sjúklingum sem höfðu fengið slíka greiningu eftir vefjasýnatöku úr maga og tengsl þeirra á slímhúð magabols.

Efniviður og aðferðir: Um er að ræða afturvirka rannsókn. Sjúklingar voru valdir inn í rannsóknina úr tölvuskrá vefjasýna sem komu á árunum 1994-98 á meinafræðideild Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri. Um var að ræða vefjasýni frá magabol. Þurftu sýnin að uppfylla greininguna langvinnbólga samkvæmt Lykilbók Snowmed P-1340 T-63500 M (M, morphology) eða númer 40000, 42100, 43000, 58000, 58010, 73320, auk vefjaskilmerkja Sydney. Sýni frá 172 sjúklingum uppfylltu ofangreind skilyrði. Sjúklingar skiluðu einnig sýni í blóðrannsókn til ýmissa mælinga auk öndunarsýnis (urea breath test) til mælingar á *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) stöðu.

Niðurstöður: Samtals voru 108 sjúklingar í rannsókninni. Meðalaldur var 71 ár (29-99 ára), karlar voru 57%. Algengasti áhættuþátturinn var *H. pylori* eða 39%. Nokkur fylgni er á milli bráðrar (active) bólgu og að vera *H. pylori* jákvæður, einkum ef einungis er til staðar langvinn (chronic) magabólga án visunar (atrophy) eða vefjaummyndun (metaplasia intestinalis). Magavissun er marktækt meiri ef til staðar er saltsýrufrumumótefni (parietal cell antibody). Engin tengsl eru á milli saltsýrufrumumótefna og skjaldkirtilmótefna (microsomal antibody). Einstaklingar með magavissun eða vefjaummyndun hafa hærra meðaltalsgildi saltsýruvaka (gastrin) samanborið við þá sem hafa einungis langvinna bólgu, ($p<0,05$), og einnig hjá þeim sem hafa langvinna bólgu borið saman við þá sem hafa virka bólgu, ($p<0,01$). Ekki var marktækur munur á gildum saltsýruvaka milli *H. pylori* jákvæðra og neikvæðra. Það er marktækt hærra gildi saltsýruvaka hjá þeim sem hafa saltsýrufrumumótefni, ($p<0,001$). Enginn munur var á gildum saltsýruvaka hjá þeim sem voru án eða með skjaldkirtilmótefni.

ENGLISH SUMMARY

Elvarsson F, Cariglia N, Hauksson IP, Þorgeirsson P

Corpus gastritis – *Helicobacter Pylori* - Gastrin

Læknablaðið 2006; 92: 13-8

Objective: Corpus gastritis is a common diagnosis. Studies have shown that about 25% of patients that undergo gastroscopy receive this diagnosis. This study was undertaken to investigate ethiological associations in patients with corpus gastritis in our northern Icelandic population.

Material and methods: Patients who had had a histological diagnosis of chronic corpus gastritis between the years of 1994 to 1998 were retrieved from the computer files of the department of pathology. In all 172 patients fulfilled the Sydney pathological criteria. Pathology review was performed by the same pathologist. Blood samples were also taken for variable serology and a urea breath test for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) was performed.

Results: Mean age 71 year old (24-99 year). Males were 57%. *H. pylori* infection was diagnosed in 39%. There appears to be a relationship between active gastritis and *H. pylori* positivity, especially if there was

only chronic gastritis without atrophy or metaplasia. Atrophy was significantly greater if anti-parietal antibody was present. No connections were found between anti-parietal antibody and anti-microsomal antibody. There was significantly higher mean gastrin levels in patients with atrophy or metaplasia compared with only chronic gastritis ($p<0.05$), present also in patients with chronic gastritis vs active gastritis ($p<0.01$). There was no difference in mean gastrin levels between *H. pylori* positive and *H. pylori* negative patients. Significantly higher mean gastrin levels were seen in patients with anti-parietal antibody ($p<0.001$). No difference was found in mean gastrin levels between patients with or without antimicrosomal antibody.

Conclusions: There is a high probability that corpus gastritis and related complications are related to *H. pylori* infection in a large proportion of our population. Serum gastrin may well be a predictor of the histological grading of the chronic gastritis. We did not see a relationship with antimicrosomal activity.

Key words: atrophic corpus gastritis, *Helicobacter pylori*, gastrin, parietal cell antibody.

Correspondance: Fjöl­nir Elvarsson, fjolnir@fsa.is, Nick Cariglia, nick@fsa.is

¹Lyflækningadeild og
²speglunardeild FSA, ³FSA,
⁴FSA.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Nick Cariglia, speglunardeild
FSA, nick@fsa.is

Lykilorð: magabolsbólga,
Helicobacter pylori, salt-
sýruvaki, saltsýrufrumu-
mótefnavaki.

Ályktun: Sterkar líkur eru á því að *H. pylori* eigi þátt í myndun magabolsbólgu og tengdum fylgikvillum í stórum hluta okkar sjúklinga. Hugsanlegt er að gildi saltsýruvaka segi til um vefjafræðilega stigun magabolsbólgu. Ekki fundust tengsl við skjaldkirtilsbólgu.

Inngangur

Magabólga er algengt vandamál og má búast við að um það bil 10% fullorðinna fái einkennagefandi magasár einhvern tíma á ævinni (1). Undirliggjandi orsök sárs er bráð eða langvinnbólga í slímhúð magans. Líkur eru á að eftir að sár greinist fylgi langur tími þar sem sjúklingur hefur einkenni frá meltingarfærum með hléum. Talið er að allt að 90% skeifugarna- og magasára hjá sjúklingum sem ekki eru á bólgueyðandi gigtarlyfjum komi til vegna langvinnrar magabólgu orsökuð af *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (1). Oftast leggst bólga og sárasjúkdómur á forhelli magans (antrum) eða skeifugörn. Hafa fjölmargar rannsóknir verið gerðar á orsökum og myndun magabólgu. Flestar takmarkast þó við breytingar í neðri hluta magans og skeifugörn. Nokkrar sjúkdómsmyndir tengjast bólgu í miðhluta magans en líklegt er að þær bólgur séu tengdar uppkomu bólgu í forhelli. Vel er þekkt sú gerð magabólgu sem sleppir forhelli magans og leggst einkum á magabol (corpus) og er af völdum sjálfsnæmingar (autoimmune gastritis). Lengi vel hefur magabolsbólga með visnun (atrophic corpus gastritis) verið talinn sjálfsnæming þar sem myndast mótefni gegn saltsýrufrumum magans. Síðast liðin ár hefur færst í vöxt að rannsaka sérstaklega bólgu í magabol með tilliti til tíðni, orsaka og greiningarprófa. Nú er vel þekkt að *H. pylori* eigi þátt í meingerð á langvinnri magabólgu og svo síðar meir visnun á slímhúð magans (2-4), hjá allt að helmingi sjúklinga ef ómeðhöndlaðir (5). Þetta hefur svo að öllum líkindum í för með sér aukna hættu á magakrabba-meini (6-8). Rannsóknir hafa sýnt að um þriðjungur sjúklinga með magabolsbólgu með visnun hafi *H. pylori* sýkingu á vefjasýni (2). 50%-80% sjúklinga með magabolsbólgu auk visnunar hafa merki sýkingar einungis í sermi (9,10) en allt að 2/3 þessara sjúklinga hafi einhver merki *H. pylori* sýkingu, vefjafræðilega og/ eða í sermi (9). Einnig hafa rannsóknir sýnt að sjúklingar með magabolsbólgu auk visnunar hafi hátt fastandi saltsýruvaka og saltsýrufrumumótefni í sermi (2, 9, 11) og enn fremur að breytingar á bólgu og magavisnun geti gengið til baka svo og starfræn próf ef *H. pylori* sýking er meðhöndluð (2, 12-15).

Margir sjúklingar fá greininguna magabolsbólga og hafa erlendar rannsóknir sýnt að allt að

25% sjúklinga sem fara í magaspeglun fái þessa greiningu (2, 11). Margir þessara sjúklinga frá hins vegar ekki einkenni fyrr en járn og B12 skortur kemur fram með tilheyrandi blóðleysi. Talið er að ferlið geti tekið allt að 20-30 ár og greinast sjúklingar því oft seint (16). Markmið þessarar rannsóknar var að skoða sjúkling með greininguna magabolsbólga með tilliti til áhættuþátta hér á landi og tengsl þeirra við breytingar á slímhúð magabols.

Efniviður og aðferðir

Sjúklingar voru valdir inn í rannsóknina úr tölvuskrá vefjasýna sem komu á árunum 1994-98 á meinafræðideild Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri (FSA). Um var að ræða vefjasýni frá magabol. Þurftu sýnin að uppfylla greininguna langvinnbólga samkvæmt Lykilbók Snowmed P-1340 T-63500 M (M, morphology) eða númer 40000, 42100, 43000, 58000, 58010, 73320 (tafla 1) auk

Tafla 1. Úr lykilbók Snowmed.	
P1340	Biopsy Endoscopic
T63500	Stomach Corpus
M40000	Inflammation NOS
M42100	Innflammation, active, chronic
M43000	Inflammation, chronic, nos
M58000	Atrophy-nos
M58010	Atrophic Gastritis (primary atrophy)
M73320	Metaplasia Intestinal

vefjaskilmerkja Sydney (29). Skilmerki fyrir magabolsbólgu var djúpsækin langvinnbólgufrumuferð í slímhúð magans, með eða án visnunar eða vefjaummyndun.

Sýni frá 172 sjúklingum uppfylltu ofangreind skilyrði. Sjúklingum var boðin þátttaka í rannsókninni á árunum 1999-2001. 108 sjúklingar samþykktu að taka þátt, 64 sjúklingar voru ekki notaðir í rannsóknarniðurstöður meðal annars vegna: fyrri aðgerða á maga (11), einstaklingar látnir (19), blóðsýni skiluðu sér ekki (8), vefjasýni reyndust of yfirborðslæg eða bólgan einungis grunnsækin (13), það náðist ekki í sjúklinga (6) eða sjúklingar vildu ekki taka þátt (7).

Í öllum þátttakendum var mælt í sermi saltsýruvaki (viðmiðunarmörk < 80 ng/L), saltsýrufrumumótefni og skjaldkirtilsbólgu. Til greiningar á *H. pylori* sýkingu var gert Urea breath test (Iris 13 c Breath Analyzer Wagner Bremen), CLO test (Ballaed medical products, Utah, USA) og mæld mótefni gegn *H. pylori* í sermi (Elisa sýkladeild Landspítala). Sjúklingur var álitinn vera með *H. pylori* sýkingu ef eitt eða fleiri þessarra prófa voru jákvæð. Mótefnamælingarnar eru framkvæmdar

á ónæmisfræðideild Landspítala. Fyrir saltsýrufrumumótefni er stuðst við próf frá tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði (Keldum) eða ANA (anti nuclear antibody) skimpróf með líffærum (meðal annars maga) úr karl rottu, einnig er notað ELISA (enzyme linked immunofluorescence assay) próf (Varlisa frá Pharmacia og Upjohn). Fyrir skjaldkirtilmótefni eru einnig notuð ELISA próf (Thymune-M og Thymune-T frá Murex) og fyrir saltsýruvaka mælingar er stuðst við RIA (radioimmuno assay) mælingu með svokallaðri double antibody gastrin aðferð (Varelisa frá Diagnostic Products Corporation).

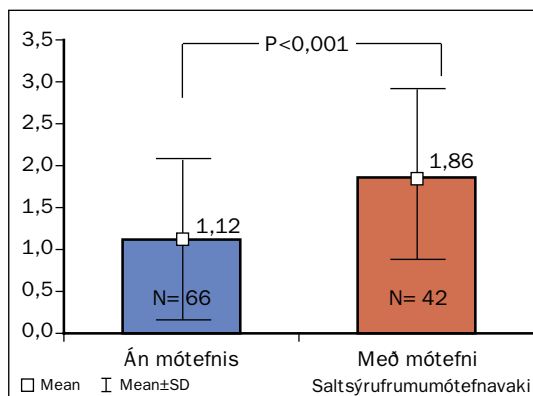
Tölfræðiniðurstöður voru fengnar með chi squared og t- test.

Síðanefnd FSA samþykkti rannsóknina og upplýst samþykki sjúklinga var fengið.

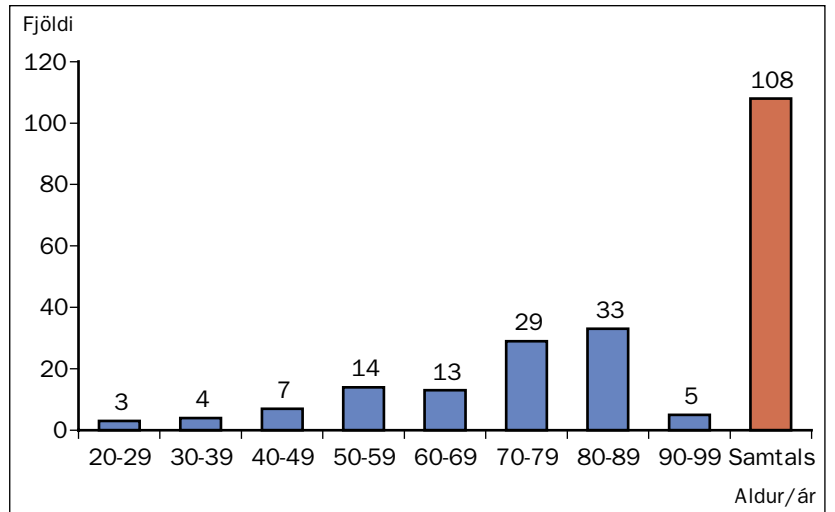
Niðurstöður

Alls voru 108 sjúklingar gjaldgengir í rannsóknina. Helstu ástæður speglana voru: meltingartruflun (dyspepsia), kviðverkir, blóðleysi (járnskortur, B 12 skortur), jákvætt saursýnir fyrir blóði, lystarleysi. Meðalaldur var 71 ár og voru karlar 57%, aldursdreifing sýnd í mynd 1. Hjá 107 sjúklingum var mælt mótefni fyrir *H. pylori* í sermi og reyndust 49 (45,8%) jákvæðir. Í Urea breath test fóru 107 sjúklingar og voru 44 (41,1%) jákvæðir. Hjá 84 sjúklingum var tekið Clo test og voru 23 (27,4%) jákvæðir.

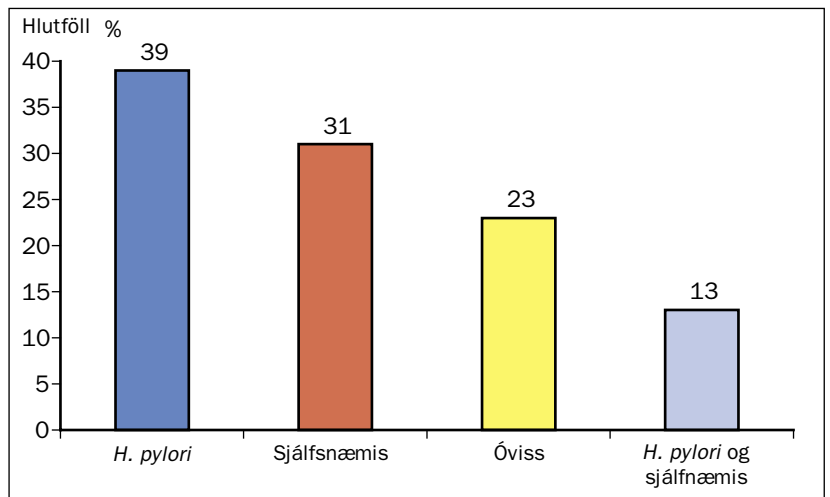
Algengustu áhættuþættir fyrir magabolsbólgu reyndust vera *H. pylori* (39%), sjálfsnæming (31%) eða blanda af hvoru tveggja, mynd 2. Nokkur fylgni reyndist vera á milli virkrar bólgu og að vera *H. pylori* jákvæður, einkum ef einungis er til staðar langvinn magabólga án visunar eða vefjaummyndun. Magabolsvisnun reyndist marktækt meiri ef til staðar var saltsýrufrumumótefni, mynd 3. Engin tengsl reyndust á milli saltsýrufrumumótefna og skjaldkirtilmótefna. Ekki



Mynd 3. Meðaltalsgráða visunar er marktækt hærri ef mótefni eru til staðar.

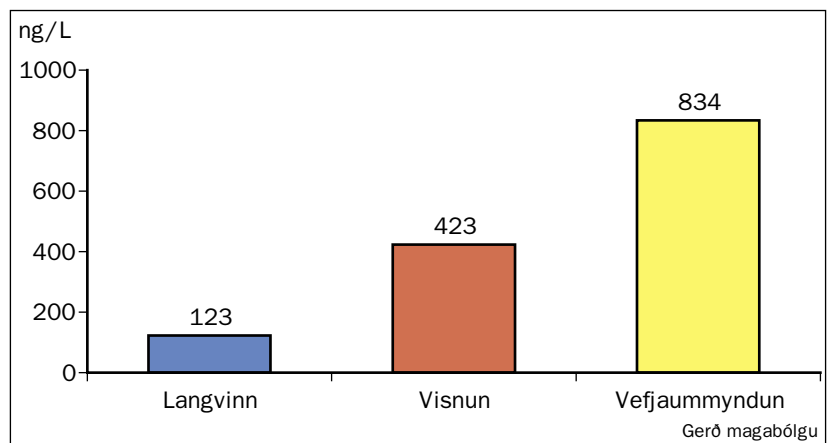


Mynd 1. Aldursdreifing 108 sjúklinga í rannsóknarhópi.



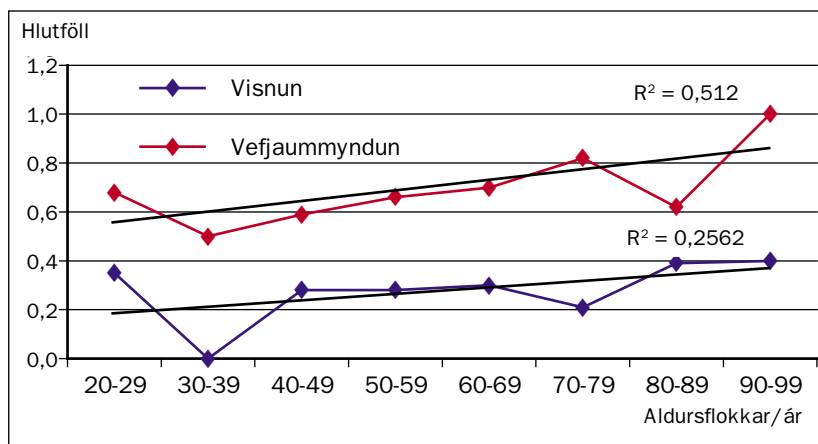
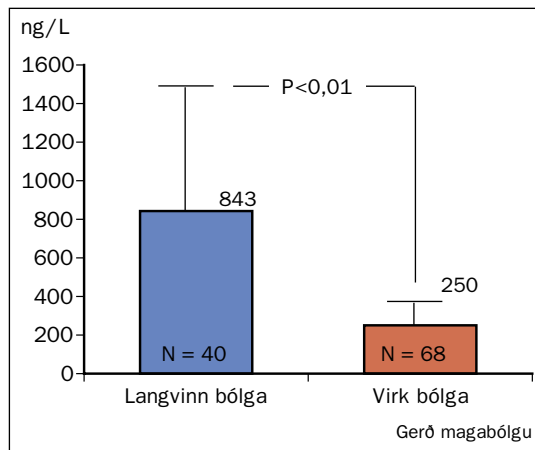
Mynd 2. Algengustu áhættuþættir magabolsbólgu í rannsókninni.

reyndist vera marktækur munur á saltsýrufrumumótefnum milli *H. pylori* jákvæðra og neikvæðra. Einstaklingar með magabolsvisnun eða vefjaummyndun hafa herra meðaltalsgildi saltsýruvaka samanborið við þá sem hafa einungis langvinna bólgu, ($p<0,05$), mynd 4, og einnig hjá þeim sem

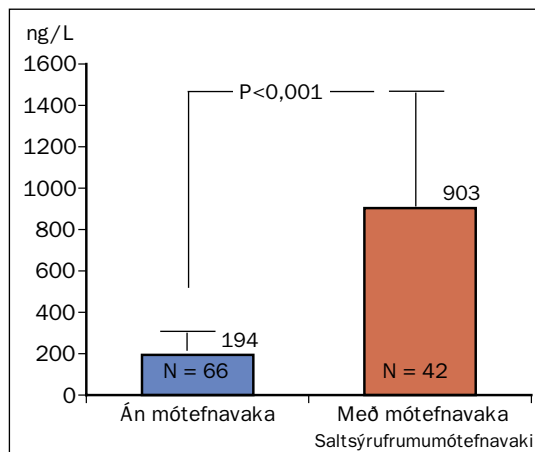


Mynd 4. Marktækt herra meðalgildi saltsýruvaka ef visnun eða vefjaummyndun er til staðar, $p<0,05$.

Mynd 5. Marktækt hærra meðalgildi saltsýruvaka ef langvinn bólgja er til staðar.



Mynd 6. Fylgni milli slímhúðarbreytinga og aldurs. Myndin sýnir hlutföll visnunar og vefjaummyndunar innan aldurshóps hjá sjúklingum með magabolsbólgu.



Mynd 7. Marktækt hærra meðalgildi saltsýruvaka ef mótefnavaki er til staðar.

hafa langvinna bólgu borið saman við þá sem hafa virka bólgu, ($p < 0,01$), mynd 5. Ekki reyndist marktækur munur á gildum saltsýruvaka hjá *H. pylori* jákvæðum samanborið við *H. pylori* neikvæða einstaklinga. Það reyndist vera fylgni á milli aldurs og hvort visnun eða vefjaummyndun væri til staðar í maga, mynd 6. Það er marktækt hærra gildi saltsýruvaka hjá þeim sem eru með saltsýrufrumumótefni, ($p < 0,001$), mynd 7.

Umraða

Magabolsbólga með visnun er algeng greining og allt að 25% sjúklinga sem fara í magaspeglun fá þessa greiningu. Langvarandi bólgja í magabolsslímhúð af völdum *H. pylori* getur valdið mótefnamyndun gegn saltsýrufrumum og eyðingu þeirra (3, 17-20) hjá allt að 20-30% *H. pylori* sýktra (21). Þannig getur skapast ástand með lágu sýrustigi og visnun slímhúðar auk vefjaummyndunar með hættu á myndun krabbameins í maga. Slíkt ástand getur viðgengist í langan tíma þar sem sjúklingar eru oft einkennalausir þar til blóðleysi eða einkenni frá meltingarfærum koma fram. Áður fyrr var talið að aðalorsök fyrir mótefnamyndun væri sjálfsmáttástandur sem leiddi til blóðkornafárs (peniculous anemia) (16). Rannsóknir hafa nú sýnt að langvarandi sýking af *H. pylori* skiptir hér einnig máli en þessi baktería er nú flokkuð sem krabbameinsvaki (carcinogenic) af Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO) og því talið mikilvægt að uppræta sýkingar af völdum hennar. Einnig hefur verið sýnt fram á að *H. pylori* sé áhættuþáttur fyrir magakrabbameini hjá ungum fullorðnum (22, 23). Tíðni *H. pylori* sýkingar í sjúklingum með magabolsbólgu gæti verið vanmetin ef einungis er stuðst við vefjasýnatökur og hægt að auka nákvæmni greiningar ef einnig eru notuð sermispróf (10).

Rannsóknir hafa sýnt að *H. pylori* sé einn aðal áhættuþáttur fyrir magabolsbólgu (2, 9, 10) en í okkar sjúklingahóp reyndist það vera 39% sem er þó meira en hefur sést í öðrum rannsóknum. Einnig var saltsýrufrumumótefni algengur áhættuþáttur, 31%. Þessi rannsókn gefur okkur hugmynd um áhættuþætti magabolsbólgu. Ekki er hægt að draga of miklar ályktanir af þessu þar sem ekki er um slembiurtak allra íbúa upptökusvæðis að ræða og því líkur á að skekkja geti verið til staðar þar sem sjúklingar voru einungis speglaðir vegna einkenna.

Í þessari rannsókn reyndist visnun magaslímhúðar meiri hjá þeim sem höfðu saltsýrufrumumótefni auk þess sem þeir höfðu hærra gildi saltsýruvaka í sermi sem einnig hefur komið fram í öðrum rannsóknum (5, 11). Ekki sást munur á fjölda þeirra sem höfðu saltsýrufrumumótefni milli *H. pylori* jákvæðum og neikvæðum í þessari rannsókn sem hefur einnig sést áður (2), hins vegar reyndist ekki marktækur munur á gildum saltsýruvaka milli þessara tveggja hópa ólíkt því sem ætla mátti og einnig hefur verið sýnt fram á (2) og höfum við ekki ákveðna skýringu á þessu. Saltsýruvakagildi reyndist einnig hækka eftir því sem breytingar á magaslímhúð urðu meiri, það er frá langvinnri bólgu til visnunar og svo vefjaummyndunar. Þetta samrýmist þeim hugmyndum

að með langvinnri sýkingu af *H. pylori* og bólgu í kjölfarið verði rýrnun á magaslímhúð með eyðingu saltsýrurfruma. Þannig lækkar sýrustig magans og hömlun á myndun saltsýrurvaka og losun minnkar með tilheyrandi hækkun á gildi þess í sermi. Það að fylgni sé á milli aldurs og slímhúðarbreytinga styður þá hugmynd að þessar breytingar gerist á löngum tíma. Það hefur verið talið að tengsl séu milli blóðkornafárs og annarra sjálfsnæmis-sjúkdóma, svo sem í skjaldkirtli, nýrnaheittum og sykursýki (16). Í okkar rannsókn sáust engin tengsl milli saltsýrurfrumumótefnavaka og skjaldkirtils-mótefnavaka en slíkt hefur einnig sést í öðrum rannsóknum (2).

Hugsanlega er hægt að nota saltsýrurvakagildi til að segja til um vefjafræðilega stigun á magabolsbólgu og hverja skal taka til speglunar og jafnvel til að fylgja eftir árangri að lokinni upprættingarmeðferð og meta hverja þurfi að spegla aftur. Ein rannsókn hefur sýnt að sermispróf séu ekki nægilega góð til að meta árangur upprættingarmeðferðar og speglun sé betri kosturinn (12). Þar sem hætta á magakrabbameini er fyrir hendi hjá sjúklingum með magabolsbólgu auk visnunar er nauðsynlegt að fylgja þeim eftir. Sýnt hefur verið fram á að með speglun á tveggja til fjögurra ára fresti, háð gráðu misvaxtar (dysplasia), sé hægt að greina forstigsbreytingar krabbameins (24, 25). Hugsanlega er hægt að nota sermispróf, svo sem saltsýrurvaka, til að segja til um vefjafræðilega stigun samanber okkar niðurstöður en slíkt þarf að rannsaka betur.

Áhætta á myndun magakrabbameins hjá sjúklingum með magabolsbólgu *H. pylori* auk visnunar magaslímhúðar á Íslandi er ekki þekkt en rannsóknir erlendis hafa sýnt áhættu (relative risk) frá 5 til 8,7, háð staðsetningu og gráðu visnunar (26-28). Auk þessa hefur sést hærri tíðni magakrabbameins hjá fyrstu gráðu ættingjum *H. pylori* jákvæðra sjúklinga með magabolsbólgu (2). Hvort hið sama er hér á landi er tilefni til frekari rannsókna.

Þakkir

Ásgeiri Theodórs, meltingarsérfræðingi á St. Jósefsspítala eru færðar þakkir fyrir framkvæmd blástursprófa fyrir *Helicobacter pylori*, Wyeth Lederle fyrir rannsóknarstyrk og Guðjóni Kristjánssyni meltingarsérfræðingi á lyflækningadeild FSA fyrir yfirlestur.

Heimildir

- Chey WD, Scheinman JM. Peptic ulcer disease. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, eds. Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill 2003: 324-6.
- Annibale B, Marignani M, Azzoni C, D Ambra G, Caruana P, D Adda T, et al. Atrophic body gastritis: Distinct features associated with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1997; 2: 57-64.
- Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihama T, Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Result of a 32 year follow-up study. *Scand J Gastroenterology* 1996; 31: 546-50.
- Sakaki N, Kozawa H, Egawa N, Tu Y, Sanaka M. Ten year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings. *Aliment Pharmacol Therapeut* 2002; 16: 198-203.
- Sipponen P, Harkönen M, Alanko A, Suovaniemi AO. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab* 2002; 48: 505-15.
- Weinstein WM. Other types of gastritis and gastropathies. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal Disease*, 6th edn. Philadelphia: WB Saunders 1998: 711-32.
- Asaka M, Kato M, Kudo M, Katagiri M, Nishikawa K, Yoshida J, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection, atrophic gastritis and gastric carcinoma in a Japanese population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7 Suppl. 1: S7-10.
- Wang J, Chi DS, Kalin GB, Sosinski C, Miller LE, Burja I, et al. *Helicobacter pylori* infection and oncogene expression in gastric carcinoma and its precursor lesions. *Digest Dis Sci* 2002; 47: 107-13.
- Annibale B, Negrini R, Caruana P, Lahner E, Grossi C, Bordi C, et al. Two-third of atrophic body gastritis patients have evidence of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2001; 2: 225-33.
- Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Farkkila M, Haapiainen R, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: Comparison of Histology, C-13- urea breath test and serology. *Scand Uni Press* 2000; 2: 138-41.
- Oksanen A, Sipponen P, Karttunen R, Miettinen A, Veijola L, Sarna S, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in outpatients referred for gastroscopy. *Gut* 2000; 46: 460-3.
- Lahner E, Bordi C, Di Giulio E, Caruana P, D Ambra G, Milione M, et al. Role of *Helicobacter pylori* reversion in atrophic body gastritis after eradication treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 507-14.
- Annibale B, Di Giulio E, Caruana P, Lahner E, Capurso G, Bordi C, et al. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1723-31.
- Yamana T, Miwa H, Fujino T, Hirai S, Yokoyama T, Sato N. Improvement of gastric atrophy after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 405-10.
- Ito M, Haruma K, Kamada T, Mihara M, Kim S, Kitadai Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5 year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1449-56.
- Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia, review article. *New Engl J Med* 1997; 337: 1441-8.
- Negrini R, Lisato L, Zanella I, Cavazzini L, Gullini S, Villanacci V, et al. *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. *Gastroenterol* 1991; 101: 437-45.
- Ma JY, Borch K, Mardh S. Human gastric H,K-adenosin triphosphatase beta-subunit is a major autoantigen in atrophic corpus gastritis. Expression of the recombinant human glycoprotein in insect cells. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 790-4.
- Beil W, Birkholz C, Wagner S, Sewing KF. Interaction of *Helicobacter pylori* and its fatty acids with parietal cells and gastric H⁺/K⁺ -ATPase. *Gut* 1994; 35: 1176-80.
- Negrini R, Savio A, Poiesi C, Appelmelk BJ, Buffoli F, Paterlini A, et al. Antigenic mimicry between *Helicobacter pylori* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterol* 1996; 111: 655-65.
- Bergman MP, Vandenbroucke-Grauls CM, Appelmelk BJ, D'Elia MM, Amedei A, Azzurri A, et al. The story so far: *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity. [Review]. *Intern Rev Immunol* 2005; 24: 63-91.
- Kokkola A, Valle J, Haapiainen P, Sipponen P, Kivilaakso E, Puolakkainen P. *Helicobacter pylori* infection in young patients with gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 643-7.
- Haruma K, Komoto K, Kamada, Ito M, Kitadai Y, Yoshihara M, et al. *Helicobacter pylori* infection is a major risk factor for gastric carcinoma in young patients. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 255-9.
- Kokkola A, Haapiainen R, Laxen F, Puolakkainen P, Kivilaakso E, Virtamo J, et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study. *J Clin Pathol* 1996; 49: 979-84.

25. Lahner E, Caruana P, D'Ambra G, Ferrano G, Di Giulio E, Delle Fave G, et al. First endoscopic-histologic follow-up in patients with body-predominant atrophic gastritis: when should it be done? *Gastrointest Endoscopy* 2001; 53: 443-8.
26. Jedrychowski W, Popiela T, Boeing H, Warnest S, Matyja A, Gryglewski A, et al. A clinico-epidemiological study on gastritis in gastric carcinoma and in non-cancerous gastric pathology in Poland. *Rev Environmental Health* 1997; 12: 117-24.
27. Kato I, Tominaga S, Ito Y, Kobayashi S, Yoshii Y, Matsuura A, et al. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. *Jap J Canc Res* 1992; 83: 1137-42.
28. Tatsuta M, Iishi H, Nakaizumi A, Okuda S, Taniguchi H, Hiyama T, et al. Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer. *Intern J Canc* 1993; 53: 70-4.
29. Odze R. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas*. 1 st. edn. Pennsylvania: Saunders 2004: 144.