

بررسی سرواپیدمیولوژیک شیوع ابتلاء به عفونت هلیکوباکتر پیلوری در دو استان با شیوع بالای سرطان معده (اردبیل) و شیوع پائین سرطان معده (یزد)

دکتر جواد میکائیلی، استادیار گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر رضا ملک‌زاده، استادیار گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر بهروز زیاد علیزاده، مدیر مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر محمد ولی‌زاده طوسی، دستیار سابق بیماری‌های داخلی، بیمارستان دکتر شریعی
دکتر احمد خنجه، دستیار سابق بیماری‌های داخلی، بیمارستان دکتر شریعی
دکتر صادق مسرت مشهدی، استادیار گروه بیماری‌های داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Helicobacter Pylori Prevalence in Two Iranian Provinces with High and Low Incidence of Gastric Carcinoma ABSTRACT

Background : Gastric cancer (G. Ca) is significantly more prevalent in north western than central Iran. Growing evidence has related Helicobacter pylori (H.P) to G. Ca worldwide. We assessed the prevalence of H.P infection in high (Ardebil) and low (Yazd) prevalence of G. Ca provinces of Iran.

Methods : Cluster sampling of healthy population aged less than 20 years was performed in Ardebil and Yazd provinces over 2 months. Ten cc blood was drawn from each person and H.P IgG was tested using ELISA (Diagnostic Corp., sensitivity 98%, specificity 96%).

Results : 711 individuals (358 in Ardebil and 353 in Yazd) were enrolled. 170 individuals (47.5%) in Ardebil and 108 individuals (30.6%) in Yazd were positive for H.P ($p < 0.0001$). Using logistic regression analysis, the predictive probability of H.P infection in different age groups was calculated.

Conclusion : H.P infection is significantly more prevalent among individuals less than 20 years in areas with high prevalence of gastric cancer in Iran. Our data suggest a relation between H.P infection and gastric cancer in Iran.

Key Words : Gastric Carcinoma; Cancer; Helicobacter Pylori; Prevalence; Iran

چکیده

سرطان معده در مناطق شمال غرب به طور بارزی شایع‌تر از مناطق مرکزی ایران می‌باشد. با توجه به ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری (H.P) با سرطان معده، ما در این مطالعه شیوع عفونت با H.P را در استانهای با شیوع بالا (اردبیل) و پایین (یزد) سرطان معده بررسی کردیم.

جمعیت هدف مطالعه که افراد سالم زیر ۲۰ سال ساکن استانهای مورد مطالعه بودند، در طول دو ماه به روش نمونه‌گیری خوشه‌ای انتخاب و از هر فرد مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون گرفته و سرم

آن جدا گردید. ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری با اندازه‌گیری H.P IgG به روش ELISA مشخص شد و برای اینکار از کیت‌های شرکت Diagnostic با حساسیت ۹۸ درصد و ویژگی ۹۶ درصد استفاده شد.

۷۱۱ نفر (۳۵۸ نفر از اردبیل و ۳۵۳ نفر از یزد) وارد مطالعه شدند. ۱۷۰ نفر در اردبیل (۴۷/۵٪) و ۱۰۸ نفر در یزد (۳۰/۶٪) مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری بودند ($P < 0.0001$). میزان عفونت در در گروه‌های سنی مختلف نیز مشخص و ارزش آماری آن

با استفاده از آنالیز رگرسیون لجستیک بررسی شد.

سرطان معده نیز شیوع بیشتری داشته است (۶).
سرطان‌های معده از نوع آدنوکارسینوم تنه و آنتروم معده، لنفوم و مالٹوم (maltoma) در ارتباط با H.P بوده ولی آدنوکارسینوم ناحیه کاردیای معده ارتباطی با عفونت H.P نداشته است (۷).

با توجه به نتایج مطالعه مشخص شد که شیوع عفونت هلیکوباکتریلوری در افراد زیر بیست سال استان اردبیل که در آن جا سرطان معده شایع است، به طور بارزی بالاتر از استان یزد می‌باشد. این مسأله ارتباط بین عفونت H.P و سرطان معده را در ایران نشان می‌دهد.

روش و مواد

بر اساس مطالعات و بررسی‌های بعمل آمده قبلی که استانهای اردبیل و یزد به ترتیب به عنوان مناطقی با شیوع بالا و پایین سرطان معده معرفی شده‌اند، جهت انجام تحقیق دو تیم تحقیقاتی به طور هم زمان به استانهای اردبیل و یزد اعزام شدند. جمعیت مورد مطالعه افراد سالمی بودند که مبتلا به بیماری خاصی نبوده سن کمتر از ۲۰ سال داشته و اهل و ساکن این استانها بوده‌اند. با توجه به اینکه ابتلا به عفونت H.P در سالهای اولیه زندگی سبب افزایش خطر بروز سرطان معده در بزرگسالی می‌شود، جمعیت مورد مطالعه در این طرح افراد سنین ۶ تا ۲۰ سال انتخاب شدند.

از جمعیت مورد مطالعه بر اساس تعداد نمونه مورد نیاز به روش نمونه‌گیری خوشه‌ای، از شهرستانهای مختلف این استانها از هر فرد مقدار ۵ میلی‌لیتر خون وریدی گرفته سرم آن جدا شده در محل مناسب نگهداری و سپس در محیط مناسب به آزمایشگاه مرکزی در تهران منتقل گردید. نمونه‌گیری طی دو ماه (ماههای شهریور و مهر ۱۳۷۶) انجام و در مجموع ۷۱۱ نمونه در دو استان جمع‌آوری شد، که ۳۵۸ نمونه از استان اردبیل و ۳۵۳ نمونه از استان یزد بوده است. وجود عفونت با H.P با اندازه‌گیری H.P IgG Antibody در سرم به روش Elisa با استفاده از کیت‌های محصول شرکت Diagnostic با حساسیت ۹۸ درصد و اختصاصی بودن ۹۶ درصد، بررسی گردید. ضمناً برای هر یک از افراد مورد مطالعه اطلاعات مربوط به پرسش‌نامه تکمیل شد.

در مطالعه انجام شده متغیرهای ذیل مورد بررسی قرار گرفته‌اند:
۱- سن: افراد بین سنین ۶-۲۰ سال که به سه گروه سنی ۱۰-۶ سال، ۱۵-۱۱ سال، ۲۰-۱۶ سال تقسیم شده‌اند.
۲- جنس: مطالعه در هر دو جنس انجام شده است.
۳- محل سکونت در نواحی مختلف شهر: بر اساس وضعیت اقتصادی، اجتماعی و فرهنگی، نواحی مختلف شهر به سه منطقه ضعیف، متوسط و خوب تقسیم شده‌اند.
۴- تعداد افراد خانواده: که به عنوان یک مجموعه در یک منزل زندگی می‌کنند و به سه گروه کمتر از ۵، ۵-۸ و بیشتر از ۸ نفر تقسیم

کلمات کلیدی: کارسینوم معده؛ سرطان؛ هلیکوباکتریلوری؛ شیوع؛ ایران

مقدمه

با توجه به شیوع بالای سرطان معده در شمال غرب و شیوع پایین‌تر آن در منطقه مرکزی ایران (۱) و با توجه به ارتباط عفونت مزمن با هلیکوباکتریلوری (H.P) در افزایش بروز و شیوع سرطان معده، هدف این تحقیق آزمون این فرضیه است که شاید اختلاف در شیوع ابتلا به عفونت H.P، یکی از عوامل اختلاف در بروز سرطان معده در استانهای اردبیل و یزد باشد.

عفونت با هلیکوباکتریلوری شیوع جهانی دارد و تا ۳۰٪ در کشورهای پیشرفته و تا ۸۰٪ در کشورهای در حال رشد، آلودگی با این ارگانیسم گزارش شده است (۲). شیوع عفونت معمولاً با گذشت سن افزایش می‌یابد، مثلاً در آمریکا در افراد سفیدپوست زیر ۳۰ سال شیوع آن، حدود ۱۰٪ و در سنین بالاتر از ۶۰ سال، تقریباً معادل سن آنها می‌شود (۳).

اگرچه انسان بعنوان منبع اصلی ذخیره هلیکوباکتریلوری شناخته شده است، ولی راه اصلی انتقال عفونت به خوبی مشخص نیست. این موضوع که افراد یک خانواده معمولاً عفونت با یک سوش (strain) خاص از هلیکوباکتریلوری را دارند بیانگر انتقال فرد به فرد می‌باشد. راههای مدفوعی دهانی (fecal-oral) و دهانی دهانی را از راههای انتقال فرض کرده‌اند. از نظر منابع دیگر عفونت DNA هلیکوباکتریلوری را در آب شناسایی کرده‌اند و ممکن است گریه به عنوان منبع ذخیره عفونت باشد (۲).

سرطان معده دومین سرطان شایع در سطح جهان می‌باشد، ولی شیوع آن در کشورهای مختلف متفاوت است (۴). میزان شیوع سرطان معده در مناطق و نژادهای مختلف یک کشور خاص نیز می‌تواند متفاوت باشد مثلاً در آمریکا، در سیاهپوستان بیشتر از سفیدپوستان دیده می‌شود (۵).
در مناطقی که عفونت با هلیکوباکتریلوری شایع‌تر بوده،

شده‌اند.

۵- فضای مسقف خانه : زیربنای واحد مسکونی به ازای هر نفر که به سه گروه کمتر از ۱۰ متر مربع، ۱۰-۲۰ متر مربع و بیشتر از ۲۰ متر مربع تقسیم شده‌اند.

۶- میزان تحصیلات پدر و مادر که در ۵ گروه بی‌سواد، ابتدایی (در حد خواندن و نوشتن)، دوره راهنمایی، دبیرستان و تحصیلات دانشگاهی تقسیم شده‌اند.

در پایان مطالعه اطلاعات موجود در پرسش نامه‌ها و جواب آزمایشات سرولوژی به صورت master sheet درآمده و در بانک اطلاعاتی (D base IV) وارد شد و سپس توسط نرم‌افزار SPSS آنالیز گردید. نتایج حاصل از اطلاعات بدست آمده از افراد مورد مطالعه در استان اردبیل با استان یزد مقایسه گردید. ضمناً با توجه به اهداف مطرح شده برای این طرح و برحسب، مورد از آزمونهای T-test برای تعیین وجود یا عدم وجود ارتباط معنی دار آماری و مقایسه میزانهای شیوع استفاده گردید.

یافته‌ها

در ۷۱۱ فرد (۳۵۸ نفر از اردبیل و ۳۵۳ نفر از یزد) مورد مطالعه، ۱۷۰ نفر (۴۷/۵٪) در استان اردبیل در مقابل ۱۰۸ نفر (۳۰/۶٪) در استان یزد، دارای عفونت با هلیکوباکتریلوری بودند. جهت تعیین اختلاف ابتلا به عفونت H.P در دو استان اردبیل و یزد و نیز تعیین میزان تأثیر دیگر عامل در کاهش یا افزایش احتمال عفونت از آنالیز رگرسیون لجستیک استفاده گردید. نشان داده شد که درصد ابتلا به هلیکوباکتریلوری در استان اردبیل به طور معنی داری بیشتر از یزد می‌باشد ($P < 0/0001$). احتمال ابتلا به عفونت H.P در استانهای اردبیل و یزد به تفکیک گروههای سنی در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- احتمال قابل پیش‌بینی ابتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری در جمعیت زیر ۲۰ سال استانهای اردبیل و یزد به تفکیک گروه سنی (آنالیز رگرسیون لجستیک)

گروه سنی (سال)	یزد	اردبیل	ارزش آماری
۵-۱۰	۰/۲۰	۰/۳۴	۰/۰۰۱
۱۱-۱۵	۰/۳۱	۰/۴۸	۰/۰۰۱
۱۶-۲۰	۰/۳۸	۰/۵۶	۰/۰۷

محاسبات نشان داد که فاصله اطمینان ۹۵٪ برای درصد آلودگی

به میکروب H.P در استان اردبیل (۵۲/۷٪ و ۴۲/۳٪) و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای درصد آلودگی به میکروب H.P در استان یزد (۳۵/۴٪ و ۲۵/۸٪) می‌باشد. سن در دو استان تنها عامل مؤثر در افزایش عفونت بوده ($P < 0/0001$) ولی عوامل دیگر شامل محل زندگی در شهر ($P = 0/19$)، تعداد افراد خانواده ($P = 0/51$)، جنس افراد ($P = 0/38$)، سواد پدر ($P = 0/42$) و سواد مادر ($P = 0/41$)، سطح مسقف خانه ($P = 0/29$) و نوع آب آشامیدنی (آب لوله‌کشی، آب چاه، آب چشمه) ($P = 0/59$) در ابتلا به عفونت H.P نقشی نداشته توزیع آنها در نمونه‌های مورد مطالعه در دو استان، اختلاف آماری معنی‌داری نداشته است. فراوانی نسبی آلودگی به هلیکوباکتریلوری در دو استان برحسب جنس در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲- فراوانی نسبی آلودگی به میکروب هلیکوباکتریلوری در جمعیت

زیر ۲۰ سال مورد مطالعه در استانهای اردبیل و یزد بر حسب جنس

جنس	مؤنث	ارزش آماری
اردبیل	۴۴/۷٪	ندارد
یزد	۳۳/۶٪	ندارد

بحث

اغلب مطالعات انجام شده مانند مطالعه حاضر نشان داده است که اپیدمیولوژی عفونت با H.P مشابه اپیدمیولوژی سرطان معده می‌باشد. مطالعات متعدد در سراسر جهان شیوع بالاتر عفونت با H.P در بیماران مبتلا به سرطان معده را در مقایسه با گروه کنترل نشان داده است، به عنوان مثال در یک مطالعه در ژاپن، شیوع عفونت با H.P در بیماران جوان مبتلا به سرطان معده، ۸۸/۴٪ در مقایسه با ۲۶/۹ درصد در گروه کنترل بوده است (۸). شیوع عفونت با هلیکوباکتریلوری در افراد زیر ۲۰ سال در کشورهای مختلف متفاوت بوده است. مثلاً در مطالعاتی که در هندوستان (۹) و مجارستان (۱۰) انجام شده است شیوع عفونت H.P در زیر ۲۰ سال به ترتیب ۸۰٪ و ۲۵/۷٪ بوده است.

در بعضی مطالعات شیوع عفونت هلیکوباکتریلوری در بین نژادهای مختلف با وجود اینکه در یک منطقه جغرافیایی خاص زندگی می‌کنند، متفاوت بوده است. مثلاً در یک مطالعه، شیوع عفونت در منطقه Giessen آلمان در افراد زیر ۳۰ سال نژادهای

ژرمن و ترک، به ترتیب ۱۵/۹٪ و ۴۵٪ گزارش شده است (۱۱).

سن بیمار در زمان کسب عفونت ممکن است بر روی نحوه ایجاد و گسترش عفونت در معده مؤثر باشد. اگر عفونت در سالهای اولیه زندگی ایجاد شود همانطوری که در کشورهای در حال رشد دیده می‌شود، شکل غالب درگیری به صورت *pangastritis* می‌باشد که این نوع گاستریت به تدریج به طرف آتروفی مخاطی، متاپلازی روده‌ای، دیسپلازی و سرطان معده پیش می‌رود. ضمناً عفونت با هلیکوباکتریپلوری باعث تغییرات در عامل‌هایی مانند میزان ویتامین C موجود در ترشحات معده، متابولیت‌های واکنشی اکسیژن (reactive oxygen metabolites) و تکثیر سلولهای اپی‌تلیالی می‌شود که این عوامل نیز در ایجاد سرطان معده دخیل هستند (۶).

افزایش بروز سرطان معده به دنبال عفونت با H.P حدود چهار برابر گزارش شده است (۱۲).

اگر عفونت در سنین بالاتر کسب شود چنانچه در کشورهای پیشرفته دیده می‌شود اغلب به *Antral predominant gastritis* و زخم دوازده منتهی می‌شود (۲).

در مطالعه ما، شیوع عفونت با H.P در افراد زیر بیست سال در استان اردبیل به طور بارز و معنی‌داری از استان یزد بیشتر بوده و همانگونه که ذکر شد، سرطان معده نیز در استان اردبیل شایعتر از استان یزد می‌باشد و این مسأله می‌تواند نشانگر رابطه شروع عفونت با H.P در سالهای اولیه زندگی و ایجاد سرطان معده در سنین بزرگسالی و پیری باشد.

اختلاف در شیوع عفونت با H.P در دو استان می‌تواند ریشه در عادات خاص غذایی و نحوه زندگی افراد داشته یا مربوط به آب و خاک این مناطق باشد. با توجه به اینکه شیوع سرطان معده در جمعیت‌های مختلف مبتلا به عفونت H.P تا ۶ برابر متفاوت بوده است، عوامل همراه دیگری (Cofactors) مانند عوامل ژنتیک و محیطی نیز در بروز سرطان معده دخیل هستند (۱۳).

در ژاپن از جمعیت ۶۰ میلیونی مبتلا به عفونت H.P در سال ۱۹۹۳، تنها ۲۳۵ هزار نفر مبتلا به سرطان معده شدند (۰/۴ درصد) و این نشاندهنده نقش عوامل دیگر مانند رژیم غذایی، سن ابتلاء به عفونت H.P، بیماریزایی (virulence) سوش‌های مختلف H.P و عوامل ژنتیک می‌باشد (۱۴).

فاکتورهای محیطی که در ایجاد سرطان معده دخیل می‌باشند احتمالاً اثرات خود را در سالهای اولیه زندگی اعمال می‌کنند و مهاجرت از مناطق با خطر بالا به مناطق کم‌خطر، باعث کاهش

میزان بروز سرطان معده در فرزندان افراد مهاجر خواهد بود (۴).

از نظر عوامل تغذیه‌ای به نظر می‌رسد مصرف طولانی‌مدت مواد غذایی نمک سود و دودی شده و مصرف سیگار و الکل (۴)، در ایجاد سرطان معده دخیل باشند. همچنین مصرف مواد غذایی نیمه فاسد که توسط خانواده‌های کم‌درآمد استفاده می‌شود، در تبدیل ترکیبات نیتراتی مواد غذایی به نیتريت‌ها توسط باکتریهای موجود در این غذاها و ایجاد مواد کارسینوژن کمک می‌کند. هلیکوباکتریپلوری نیز ممکن است به این عمل کمک نماید. این مطلب بر نقش عادات تغذیه‌ای مناطق مختلف در ایجاد سرطان معده تأکید دارد.

به نظر می‌رسد بعضی سوش‌های H.P در ایجاد سرطان معده دخالت بیشتری دارند. در یک مطالعه مشخص شده که افراد مبتلا به عفونت با سوشی از هلیکوباکتریپلوری که دارای سیتوتوکسین *Cag A* می‌باشد، ۵/۸ برابر در مقایسه با افراد بدون عفونت H.P، بیشتر شانس ابتلاء به سرطان معده را دارند. در مقابل، افراد با عفونت هلیکوباکتریپلوری *Cag A* منفی، افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان بروز سرطان معده در مقایسه با گروه کنترل (افراد بدون عفونت با H.P) نداشتند (۱۵). به نظر می‌رسد که فرآیندهای التهابی و بروز گاستریت آتروفیک در عفونت با *H.P Cag A⁺* بیشتر از *Cag A⁻* باشد. در مطالعه دیگری ثابت شده که عفونت با سوش‌هایی از هلیکوباکتریپلوری که دارای سیتوتوکسین‌های *Cag A* یا *Vac A* هستند، بخصوص در بیماران جوانتر خطر ایجاد سرطان معده را در مقایسه با افراد شاهد بیشتر می‌کند (۱۶).

در مطالعه ما هم، چنانکه در مطالعات قبلی (۱۷، ۱۸، ۳) مشاهده شده شیوع عفونت H.P با گذشت سن افزایش پیدا می‌کند. در بعضی از مطالعات دیده شده که شرایط اقتصادی اجتماعی شانس ابتلاء را افزایش می‌دهد (۷).

در مطالعه ما متغیرهایی مانند محل سکونت در مناطق مختلف شهر، فضای مسقف خانه، تعداد اعضای خانواده، میزان تحصیلات پدر و مادر و نوع آب آشامیدنی نقش بارزی در افزایش عفونت با هلیکوباکتریپلوری نداشته‌اند و تنها عوامل مؤثر، سکونت در دو استان مختلف و سن بوده است. بعضی محققان پیشنهاد کرده‌اند اعضای خانواده‌هایی که بیمار مبتلا به سرطان معده داشته‌اند و از نظر عفونت H.P مثبت هستند، بهتر است تحت درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتریپلوری قرار گیرند (۱۹).

برخی دیگر معتقدند که در موارد پیش‌سرطانی (pre-malignant) مانند آتروفی مخاطی، متاپلازی روده‌ای،

در صورتی که نقش پیشگیرانه ریشه‌کنی H.P در بروز سرطان معده اثبات شود، توصیه می‌شود که افراد ساکن در مناطق با شیوع بالای سرطان معده در سن خاصی تحت غربالگری (Screening) از نظر عفونت H.P قرار گرفته و در صورت مثبت بودن تحت درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری قرار گیرند.

دیس‌پلازی، پولیپ آدنوماتوز، هپیو یا آکلریدری (خودبخودی یا دارویی)، تضعیف سیستم ایمنی، بعضی نژادهای خاص و نیز درخواست خود فرد مبتلا، لازم است ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری به صورت پیشگیرانه انجام شود (۲۰). شاید در آینده پیدایش یک واکسن مؤثر بهترین راه پیشگیری از ابتلاء به عفونت H.P و عوارض ناشی از آن باشد.

منابع

- ۱- حاتمی - علیرضا : مقایسه میزان بروز و خطر نسبی ابتلا به انواع سرطان در استانهای مختلف کشور، دانشگاه تربیت مدرس ۱۳۶۹، آبان ماه.
- 2- John C. Atherton, Martin J. Blaser Harrison's principles of Internal Medicine. 14th Edition, McGraw-Hill company. 1998, 941-943.
- 3- Malaty - H.M, Evans - D.G, Evans - D.J et al. Helicobacter pylori in Hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. Gastroenterology, 1992, 103: 813-816.
- 4- Gordon D.Luk. Seisenger/Fodtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 6th Edition, W.B. Saunders company, 1998, 733-757.
- 5- Neugut - AI, Hayek - M, Howe - G. Epidemiology of gastric cancer. Semin-oncol. 1996 Jun, 23(3): 281-91.
- 6- Asaka - M, Takeda-H, Sugiyama-T, et al. What role does Helicobacter pylori play in gastric cancer? Gastroenterology. 1997 Dec, 113 (6 suppl): S 50-60.
- 7- Edit-S, Stolte-M. The significance of Helicobacter pylori in relation to gastric cancer and lymphoma. Eur-J-Gastroenterol - Hepatol. 1995 Apr, 7(4): 318-21.
- 8- Kohmoto-K, Haruma-K, Kawaguchi - H et al. Helicobacter pylori infection in young Japanese patients is a major risk factor for gastric carcinoma [Abstract] Gastroenterology, 1994, 106 A 109.
- 9- Graham - DY, Adam - E, Reddy - GT, et al. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in India. Dig-Dis-Sci, 1991 Aug, 36(8): 1084-8.
- 10- Takats-A, Ovari-Z, Szentmihalyi - A, et al. Frequency of infection by H.pylori in te 4th and 15th District of Budapest with regard to age and topography. (An epidemiological analysis surveying 2151 patients). Gut, 1996 October, No 2, vol 39 (Suppl.) A84.
- 11- Doppl - W.E, Tuncay - M, Bilgin - Y, et al. Different prevalence of H.pylori infection in newborns, children and young adults living in the same geographic region due to different ethnic origin. Gut, 1996 october, No 2, Vol 39 (Suppl.) A 84-85.
- 12- Forman - D. Helicobacter pylori and gastric cancer. Scand-J-Gastroenterol-Suppl. 1996, 214: 31-3 discussion 40-3
- 13- Forman, D. Review article: Is there significant variation in the risk of gastric cancer associated with Helicobacter pylori infection? Aliment pharmacol. Ther. (1998) 12 (Suppl. 1) p. 3-7
- 14- Asaka - M, Kudo-M, Kato-M, et al. Review article: Long - term Helicobacter pylori infection, from gastritis to gastric cancer. Aliment, pharmacol. Ther. (1998) 12 (Suppl. 1), p. 9-15.
- 15- Parsonnet - J; Friedman - GD; Ornetech-N; et al. Risk for gastric cancer in people with Cag a positive or Cag A negative Helicobacter pylori infection.
- 16- Rudi-J, Kolb-C, Maiwald-M, et al. Serum antibodies against Helicobacter pylori proteins Vac A and Cag A are associated with increased risk for gastric adenocarcinoma. Dig. Dis. Sci. 1997 Aug 42 (8): 1652-9.
- 17- Palli-D; Decarli-A. Cipriani-F. et al. Helicobacter pylori antibodies in areas of Italy at varying gastric cancer risk. Cancer - Epidemiol - Biomarkers - Prev. 1993 Jan - Feb. 2(1): 37-40.
- 18- Martin-de-Argila-C. Boixeda-D. Canton-R, et al. Helicobacter pylori infection in a healthy population in Spain. Eur-J Gastroenterol-Hepatol. 1996 Dec, 8(12): 1165-8.
- 19- Lee-J, O'Morain-C. Who should be treated for Helicobacter pylori infection? A review of consensus conferences and guidelines. Gastroenterology (1998) 113 (Suppl.) No. 6. pS 99-S106.
- 20- Tytgat, G. N.J. Review article: practical management issues for the Helicobacter pylori infected patients as risk of gastric cancer. Aliment. Pharmacol. Ther. (1998) 12 (Suppl. 1) p. 123-128.