

Detekcija *Helicobacter pylori* u histološkim uzorcima

Helicobacter Pylori Detection in Histological Samples

Jasminka Jakić-Razumović¹, Nadan Rustemović²

¹Klinički zavod za patologiju i citologiju

KBC Zagreb

²Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutarnje bolesti

KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Histološka analiza materijala uzetog endoskopski iz gornjega dijela probavnog sustava kod bolesnika s dispeptičkim tegobama ima veliku važnost u prepoznavanju preneoplastičnih promjena sluznice i stanja vezanih uz posljedice kronične upale koja nose određeni rizik od razvoja karcinoma želuca. Na taj način gastroenterolog dobiva relevantne podatke o prognozi i planira praćenje bolesnika. Uvjet za adekvatnu histološku analizu i iscrpan i vrijedan nalaz jest količina materijala dobivena za histološku analizu. Općeprihvaćeni kriteriji uzimanja najmanje pet biopsija iz različitih dijelova želuca svakako daju optimalne rezultate u histološkoj analizi uz mogućnost davanja iscrpnih i pouzdanih podataka. Isto tako potrebna je i standardizacija načina izvještavanja o promjenama koje nose rizik od razvoja karcinoma kao što je atrofija sluznice želuca za koje se rabe noviji kriteriji OLGa. Modificirani Sydneyjski sustav skoriranja (Houstonjski kriteriji) rabe se još i sada u nekim centrima za procjenu proširenosti i tipa upalne reakcije, prisutnosti metaplastičnog epitela te procjenu stupnja atrofije sluznice i gustoće kolonizacije *H. pylori*.

Ključne riječi: gastritis, histološki kriteriji, *H. pylori*

Summary Histological examination of endoscopic gastric mucosa in patients with dyspeptic signs has a great value in the recognition of preneoplastic mucosal changes and conditions related to chronic gastric mucosa inflammation, which carries some risk for stomach carcinoma. In this way, a gastroenterologist can get the relevant prognostic factors and criteria for patients follow-up. The prerequisite for the appropriate histological examination is the amount of the obtained biopsy samples. At least five biopsy samples from different sites in the stomach, as generally accepted, yield optimal results in histological analysis. Furthermore, the parameters for reporting all preneoplastic conditions, which are described by the new OLGa staging system and which may lead to the development of carcinoma, such as gastric mucosa atrophy, should be standardized. The Modified Sydney Score (Houston System) is still used by some institutions for reporting atrophy score and *H. pylori* colonization.

Key words: gastritis, histological criteria, *H. pylori*

Endoskopski pregled gornjeg dijela probavnog sustava s uzimanjem biopsije standardna je dijagnostička procedura za većinu bolesnika koji imaju smetnje gornjega dijela probavnog sustava. Na taj način moguće je endoskopski lokalizirati promjenu i histološki postaviti dijagnozu procesa na sluznici želuca. Bolesnici se u većini slučajeva prezentiraju tegobama dispepsije s bolima u području želuca, mučninom, žgaravicom, povraćanjem i katkad tamnom stolicom. U većini slučajeva histološkom analizom uzorka sluznice uzetih endoskopski nađu se promjene u smislu akutnog ili kroničnoga gastritisa, a u nekih bolesnika i zloćudna bolest (karcinom želuca ili MALT-limfom). S obzi-

rom na to da je gastritis raširena bolest, određivanje etiologije bolesti koja ima učinak na primjenu specifičnog liječenja i odluku o načinu praćenja bolesnika, vrlo je važno u rutinskoj kliničkoj praksi. Jedan od čestih uzroka gastritisa (bilo akutnog ili kroničnog) jest infekcija *Helicobacter pylori*. Od kada su Barry Marshall i Robin Warren 1982. godine otkrili u sluznici želuca u bolesnika s kroničnim gastritisom i gastričnim vrijedom (stanjima za koja se prije nije vjerovalo da su mikrobiološke naravi) gram-negativnu bakteriju *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), stavovi o etiologiji gastritisa uvelike su se promijenili. Međutim oko 80% ljudi koji su zaraženi ovom bakterijom nema simptome, sto-

ga neki autori vjeruju da ova bakterija ima ulogu u prirodnoj ekologiji želuca (1).

Poznato je da više od 50% svjetske populacije ima kolonizaciju *H. pylori* u gornjem dijelu probavnog sustava. Infekcija ovom bakterijom češća je u zemljama u razvoju, dok incidencija opada u razvijenim zapadnim zemljama (2). Kolonizacija *H. pylori* nije sama za sebe bolest, ali je stanje koje je udruženo s brojnim promjenama u gornjem dijelu probavnog sustava. Tako je nađeno da osobe s infekcijom *H. pylori* imaju 10 do 20% veći rizik od razvoja peptičkog vrieda i 1-2% rizik od razvoja raka želuca i MALT-limfoma (3). Upala sluznice antruma želuca najvjerojatnije će dovesti do razvoja duodenalnog vrieda, dok će upala korpusa želuca dovesti do razvoja karcinoma želuca (4). Međutim moguće je da infekcija *H. pylori* ima ulogu u prvom stadiju razvoja kronične upale sluznice, ali ne i u ostalim fazama karcinogeneze (5). Metaanalize provedene 2009. godine pokazale su da eradikacija *H. pylori* reducira rizik od razvoja karcinoma želuca u prethodno inficiranih osoba, sugerirajući da je kontinuirana prisutnost *H. pylori* čimbenik rizika od nastanka karcinoma želuca, dok je rizik proporcionalan sa stadijem atrofije i metaplazije sluznice (6).

Istraživanja mehanizama nastanka duodenalnog i želučanog vrieda koji su posljedica dugotrajne kolonizacije sluznice želuca *H. pylori* pokazala su da duodenalni i želučani vried nastaju kao rezultat kronične upale koja omogućava prekomjerno lučenje kiseline i pepsina koji onemogućavaju mehanizme zaštite sluznice želuca i duodenuma od njihova erozivnog djelovanja. Tip vrieda ovisi o lokalizaciji kroničnoga gastritisa koji se obično nađe na mjestu kolonizacije *H. pylori* (7, 8). Aciditet u lumenu želuca omogućava kolonizaciju pojedinih dijelova *H. pylori* i stoga determinira razvoj želučanog ili duodenalnog vrieda. Upalni odgovor na bakteriju uključuje stimulaciju G-stanica antruma na sekreciju većih količina gastrina koji doprinosi i u korpus (8). Gastrin stimulira parijetalne stanice korpusa na sekreciju kiseline u lumen želuca. Kronično povišeni gastrin može dovesti i do povećanja broja parijetalnih stanica, čime se količina kiseline u lumenu želuca dodatno povećava (9). Povećana količina kiseline oštećuje duodenalnu sluznicu i dovodi do razvoja vrieda, dok je gastrični vried često povezan s normalnom i sniženom produkcijom kiseline, što sugerira da je mehanizam koji štiti gastričnu sluznicu defektan (10). U ovih bolesnika *H. pylori* može također kolonizirati korpus želuca gdje su smještene parijetalne stanice koje luče kiselinu. Međutim kronična upala uvjetovana bakterijama uzrokuje dodatnu redukciju stvaranja kiseline i ev. atrofiju sluznice, što može dovesti do razvoja gastričnog vrieda i povećanja rizika od razvoja karcinoma želuca (11). Bolesnici koji imaju atrofični gastritis kao rezultat dugotrajne infekcije *H. pylori* imaju povećani rizik od razvoja intestinalnog raka želuca. Stoga se bolesnicima koji imaju kronični gastritis, peptički vried, MALT-limfom ili znakove karcinoma želuca preporučuje testiranje na prisutnost *H. pylori* radi provođenja liječenja i procjene rizika od razvoja karcinoma želuca.

Kako je najbolje dijagnosticirati infekciju H. pylori? Koliko je testova potrebno u rutinskoj kliničkoj praksi?

Postoje brojni načini testiranja, ali nijedan test nije apsolutno točan. Dijagnoza infekcije *H. pylori* temeljena je na metodi uzimanja biopsije sluznice želuca tijekom endoskopije (histologija, kultura, brzi ureazni test, PCR) ili na temelju neinvazivnih metoda (serologija, ¹³C urejni izdisajni test, antigenski test iz stolice). Brzi ureazni test biopsije sluznice želuca vjerojatno je početni test izbora u bolesnika koji su obrađeni endoskopijom želuca zbog njegove niske cijene, brzine, jednostavnosti i relativne točnosti. Histološki pregled sluznice želuca trebao bi biti standard i obavezan u inicijalnom prikazu bolesti jer omogućava opis sluznice i klasifikaciju upale sluznice, kao i lezija udruženih uz infekciju *H. pylori* (upalne i premaligne promjene kao što su intraepitelne atipije ili intraepitelna neoplazija – IEN). Premda je histološka pretraga obavezna kod prvog pregleda, biopsija zbog mikrobiološke kulture i drugih testova trebala bi biti uzeta kad je moguće i kad se provodi endoskopski pregled kao dio obrade bolesnika. Mikrobiološke kulture mogu biti korisne u određivanju razvoja rezistencije na lijekove i planiranja druge linije liječenja kod rezistentnih bolesnika. Neinvazivne metode međutim nisu dostatne u determiniranju podležće bolesti, koja može biti udružena s infekcijom *H. pylori*. Serološki su testovi dostupni i jeftini; mogu biti korisni u probiru populacije (epidemiološke studije) ili u potvrdi infekcije u nesigurnijim slučajevima infekcije *H. pylori*. ¹³C ureazni izdisajni test dobra je i sigurna metoda za bolesnike neovisno o dobi. Testiranje antigena u stolici i urinu metoda je koja se lako provodi, a točnost se može pojačati uporabom novijih antitijela za detekciju antigena *H. pylori*. Kontrola eradikacije *H. pylori* nakon provedene terapije provodi se 4-6 tjedana nakon završenog tretmana ili najmanje 2 tjedna nakon antisekretornog tretmana. Kad se u praćenju provodi endoskopska pretraga, potrebno je uzeti multiple biopsije antruma i korpusa, a najmanje dvije dijagnostičke metode moraju se primijeniti. Kad god je moguće, bilo bi dobro napraviti i mikrobiološke kulture s obzirom na to da imaju visoku specifičnost i omogućavaju testiranje mikrobiološke osjetljivosti na lijekove osobito u bolesnika kod kojih tretman nije bio uspješan. Istraživanje virulencije *H. pylori* obećavajuća je metoda, ali nije preporučena u rutinskoj kliničkoj praksi (12, 13).

Ocjena rizika u bolesnika s atrofičnim gastritisom

Endoskopski pregled i uzimanje biopsije sluznice želuca u smislu sekundarne prevencije karcinoma želuca imaju limitirano značenje s obzirom na njezinu invazivnost i cijenu, ali u skupini bolesnika visokog rizika sigurno je zapravo metoda izbora. Premda su u literaturi opisani brojni as-

pekti biologije raka želuca, velika količina informacija upućuje na važnost razvoja atrofije sluznice želuca u mehanizmu nastanka karcinoma. Intestinalna metaplazija smatra se procesom tzv. "kancerizacije" gastrične sluznice te je prisutnost intestinalne metaplazije stanični supstrat na kojem se razvija gastrična neinvazivna neoplazma. Postoje dokazi da je intestinalna metaplazija reverzibilan proces nakon eradikacije infekcije *H. pylori* ili primjenom kemoprevencije te da se na taj način smanjuje rizik od razvoja intraepitelne neoplazije (IEN) (14).

Unatoč velikoj konzistentnosti klasificiranja gastritisa prema *Sydneyskoj* klasifikaciji i njezinu modificiranom obliku iz 1996. godine (*Houston* verzija) (15, 16) tradicionalna klasifikacija i nomenklatura ostaju i dalje u većini ustanova u Hrvatskoj nekonzistentne i individualne. U ovom trenutku nema postojećih standardnih oblika načina pisanja patohistoloških izvješća kod gastritisa, što može onemogućiti gastroenterologa da na temelju klasično i nekonzistentno napisanog patohistološkog izvješća odredi moguću rizik od razvoja karcinoma u bolesnika s multifokalnim atrofičnim korpusnim ili antralnim gastritisom. Stoga je u praksi vrlo teško odrediti kandidate za endoskopsko praćenje u skupini ovih bolesnika.

Internacionalna skupina gastroenterologa i patologa (engl. *The Operative Link for Gastritis Assessment – OLGA*) predstavila je sustav pisanja izvješća o gastritisu u smislu određivanja stadija atrofije sluznice (engl. *OLGA staging system*) na skali progresivnog povećanja rizika od razvoja karcinoma želuca, od najnižeg (OLGA 0) do najvišeg (OLGA IV) stadija (8, 14, 15). Stadij je preuzet iz onkološkog vokabulara i omogućava histološko gradiranje slično shemi gradiranja u hepatitisima. Slično fibrozi u hepatitisu u gastritisu atrofija sluznice čimbenik je rizika od razvoja karcinoma. Dobro definiran način uzimanja biopsija prema *Sydneyskom* sustavu smatra se minimalnim uvjetom za mogućnost postavljanja stadija gastritisa (15, 16), a po kojem je potrebno uzeti najmanje tri biopsije (antrum, angularna incizura i korpus želuca). Kasnije je broj biopsija modificiran na 5 i rabi se u modificiranome *Houston*kom sustavu i OLGA-sustavu (dvije antrum, jedna angularna incizura i dvije korpus želuca). Na taj se način optimalno određuje prema predviđenoj shemi stadij gastritisa (kombinacija proširenosti atrofije sluznice s topografskim rasporedom gastritisa). Slično preporukama *Sydneyske* klasifikacije, OLGA-sustav određivanja stadija također uključuje informacije o najvjerojatnijoj etiologiji gastritisa (npr. *H. pylori*, autoimunosni i sl.) (8).

Definiranje atrofije sluznice

U sluznici želuca atrofija je definirana kao gubitak žlijezda, koji se može naći zbog fibroze lamine proprije koja potiskuje žlijezde ili zbog metaplazije epitela (intestinalna ili pseudopilorična). Katkad osobito kod gastritisa uvjetovanog *H. pylori* opsežna upala onemogućuje razlikovanje stvarne redukcije žlijezda ili maskiranja žlijezda postojećom opsežnom upalom. U tim slučajevima preporučuje se definiranje „nesigurne atrofije“ koja se može ponovno analizirati

u biopsiji uzetoj nakon završenog liječenja. Nedefinirana ili "nesigurna" atrofija nije biološki entitet, nego nesigurnost postavljanja točne dijagnoze (17-19).

Određivanje stadija gastritisa u OLGA-sustavu temeljeno je na dopunjenoj klasifikaciji klasičnoga *Sydneyskog* sustava (16) kojim se preporučuje uzimanje najmanje pet biopsija sluznice želuca, i to na: 1. velikoj i maloj krivini distalnog antruma, 2. maloj krivini angularne incizure i 3. prednjoj i stražnjoj stijenci proksimalnog dijela korpusa. U svakoj pojedinačnoj biopsiji određuje se dio površine zahvaćene (engl. *score*) atrofijom sluznice pod uvjetom da je sluznica uzeta u cijeloj debljini prema shemi: 0 – nema atrofije, 1 – umjerena atrofija na 1-30% površine, 2 – umjerena atrofija na 30-60% površine i 3 – jaka atrofija na > 60% površine sluznice. Gradiranjem svih uzoraka određuje se stadij gastritisa, i to:

Stadij I: najniži stupanj atrofije, može se otkriti samo u pojedinim biopsijama, potrebno je odrediti status *H. pylori* (osnovni dio klasifikacije). Postoje i teškoće s interpretacijom u smislu maskiranja infekcije *H. pylori* u bolesnika koji se liječe inhibitorima protonske pumpe, ali prema iskustvu prisutnost opsežnih upalnih infiltrata s dosta polimorfonukleara i stvaranje limfatičkih nodula upućuje da je etiologija vjerojatno infekcija *H. pylori* čak i kad se uzročnici ne nađu, što se referira kao "sumnjivo na infekciju *H. pylori*". Bolesnici nemaju rizika od razvoja karcinoma želuca.

Stadij II: kombinacija je različitih *skorova*, može zahvatiti i korpus i antrum, obavezno je napisati status *H. pylori*. Bolesnici imaju nizak rizik od razvoja karcinoma želuca.

Stadij III: nalazi se umjerena atrofija sluznice antruma ili korpusa, najčešće na angularnoj incizuri. Potrebno je napisati status *H. pylori*. Bolesnici često imaju intraepitelnu atipiju ili neoplaziju. Rizik od razvoja karcinoma želuca je visok.

Stadij IV: atrofija koja zahvaća i antrum i korpus, pravi atrofični pangastritis udružen s infekcijom *H. pylori*. Često se vidi metaplazija epitela, a rizik od karcinoma želuca je visok.

Potreba smjernica za Hrvatsku

S obzirom na nepostojanje smjernica za izvještavanje o patohistološkim nalazima bolesnika s *H. pylori* uvjetovanim gastritisom u Hrvatskoj, potrebno je razmisliti o uporabi neke od predstavljenih shema, radi ujednačavanja mišljenja u procjeni rizika bolesnika od razvoja karcinoma želuca, što će omogućiti adekvatne algoritme praćenja. Nameće se pitanje broja biopsija koje je potrebno uzeti radi procjene stadija atrofije sluznice i realitet stanja i opterećenosti endoskopskih odjela u Hrvatskoj. Optimalni način uzimanja materijala preporučen je u modificiranoj *Sydneyskoj* shemi koja je temelj OLGA-kriterija ocjene rizika. Imamo li u Hrvatskoj u ovom trenutku uvjete za prihvaćanje navedenih kriterija u svim endoskopskim odjelima

i odjelima patologije pitanje je na koje trebaju odgovoriti stručni mješoviti odbori (gastroenterolozi i patolozi). Na temelju rezultata velikih studija pokazano je da je dugotrajni atrofični gastritis rizični čimbenik za nastanak intraepitelne neoplazije (poznata kao displazija epitela) iz koje se može razviti intestinalni tip karcinoma želuca. Razlikovanje nedefinirane (nesigurne) IEN niskog ili nikakvog rizika od prave IEN visokog rizika vrlo je vrijedno u programu praćenja bolesnika i procjeni njihova rizika (20, 21). Čini se da bi modifikacija jedne od predloženih shema bila prihvatljiva za trenutačne uvjete u Hrvatskoj, a optimalni rezultati dobili bi se uporabom klasičnih OLGA-kriterija i uzimanjem preporučenih biopsija s pet različitih mjesta iz želuca.

S obzirom na uvjete rada brojnih gastroenteroloških i patoloških odjela u Hrvatskoj, čini se da bi barem za sada bilo prihvatljivo s aspekta moguće standardizacije postupaka prihvatiti uzimanje najmanje dviju ili triju biopsija (korpus i antrum želuca; ili korpus, mala krivina incizure i antrum želuca). Osim toga bilo bi dobro rabiti unimorfne sheme izvještavanja o histološkim promjenama koje uključuju kriterije *Sydneyskog* sustava koji uzima u obzir količinu mononuklearnih (kroničnih) upalnih infiltrata, količinu neutrofila, stupanj atrofije sluznice, gustoću *H. pylori* i količinu intestinalne metaplazije na skali 0-3 (tablica 1) (22-25).

Tablica 1. *Sydneyski sustav skoriranja promjena u gastritisu (0, 1-3)*

	Nema	Blaga (1)	Umjerena (2)	Jaka (3)
Kronična upala	0	Oskudni upalni infiltrati	Srednje izraženi upalni infiltrati	Gusti upalni infiltrati
Neutrofili	0	Zahvaćeno do 1/3 kripata	Zahvaćeno do 2/3 kripata	Zahvaćeno više od 2/3 kripata
Intestinalna metaplazija	0	Do 1/3 površine	1/3-2/3 površine	Više od 2/3 površine
Atrofija	0	Stupnja I: gubitak do 1/3 žlijezda	Stupnja II: gubitak do 2/3 žlijezda	Stupnja III: gubitak više od 2/3 žlijezda
Gustoća <i>H. pylori</i>	0	Na malom dijelu površine na jednome mjestu	Na malom dijelu površine na više mjesta	Gotovo cijela površina pokrivena <i>H. pylori</i>

Osim klasične *Sydneyske* klasifikacije može se rabiti i modificirani detaljniji sustav *skoriranja* (*Houstonaska* skala) (16) u kojoj su navedene varijable supkategorizirane na skali 0-6. Kako se iz 6 supkategorija nije mogla izračunati kappa-vrijednost za reproducibilnost sustava, ove su supkategorije grupirane u parovima (1-2 – blago, 3-4 – srednje i 5-6 – jako), što odgovara prijašnjem *Sydneyskom* skor. U daljem tekstu navedene su vrijednosti detaljnijeg *skoriranja* svih kategorija koje su sastavnica *Sydneyskog* sustava.

Gustoća kolonizacije *H. pylori*

Gustoća kolonizacije *H. pylori* gradirana je: 0. nema; 1. *H. pylori* nađen na jednome mjestu nakon vrlo pažljivog traženja; 2. samo nekoliko štapića izgleda *H. pylori*; 3. oskudni infiltrati *H. pylori* nađeni na različitim dijelovima površine; 4. brojni *H. pylori* na različitim dijelovima površine; 5. gotovo cijela površina pokrivena slojem *H. pylori*; 6. kontinuirano cijela površina pokrivena debelim slojem *H. pylori*.

Stupanj upalne aktivnosti

Stupanj aktivnosti upale prikazan je gustoćom neutrofila u gastričnoj sluznici: 0. nema; 1. samo u jednoj kripti/biopsiji; 2. dvije kripte/biopsije, 3. više kripta (do 25%) zahvaćeno po jednoj biopsiji; 4. 25-50% zahvaćenih kripta po biopsiji; 5. više od 50% zahvaćenih kripta po jednoj biopsiji; 6. sva kripta zahvaćena.

Oštećenja pokrovnog epitela

Oštećenje pokrovnog epitela gradira se kao: 0. nema; 1. oskudno; 2. blaga degeneracija pokrovnih stanica; 3. umjerena degeneracija pokrovnog epitela; 4. nejasne granice stanica pokrovnog epitela; 5. snižen epitel s jakim degenerativnim promjenama i povećanim jezgrama pokrovnih stanica; 6. snižen epitel s erozijama površine sluznice.

Stupanj kronične upale

Stupanj kronične upalne reakcije (limfociti, plazma-stanice) skorira se: 0. nema, 1. oskudne kronične upalne stanice, i to manje od 10/polju velikoga vidnog povećanja; 2. oskudni infiltrati kroničnih upalnih stanica (> 10 stanica/polju velikoga vidnog povećanja); 3. manja područja gustih upalnih infiltrata; 4. difuzna infiltracija kroničnih upalnih stanica; 5. gotovo cijela mukoza sadržava guste kronične upalne infiltrate koje odjeljuju gastrične žlijezde; 6. cijela mukoza sadržava guste kronične upalne infiltrate.

Stupanj intestinalne metaplazije

Stupanj proširenosti intestinalne metaplazije gradira se prema količini epitela zamijenjenog intestinalnim tipom epitela kao: 0. nema; 1. samo jedan fokus (jedna kripta) zamijenjena intestinalnim epitelom; 2. jedno fokalno područje (1-4 kripte) u jednoj od dvije biopsije; 3. dva odvojena fokusa; 4. multipli fokusi u jednoj ili obje biopsije; 5. više od 50% gastričnog epitela difuzno je zamijenjeno intestinalnim tipom epitela; 6. samo nekoliko malih područja gastričnog epitela nije zamijenjeno intestinalnim epitelom.

Atrofija sluznice

Atrofija je definirana gubitkom žlijezda, dijelom karakterizirana intestinalnom metaplazijom. Prisutnost intestinalne metaplazije može se iskoristiti kao indikator težine i proširenosti atrofije u antrumu želuca, ali atrofija se može javi-

ti i bez intestinalne metaplazije (područja guste upale sa stvaranjem limfatičkih nodula ne smiju se gradirati). Atrofija se gradira kao: 0. nema; 1. manji fokusi gubitka pojedinačnih žlijezda; 2. mala područja gdje su žlijezde nestale ili su zamijenjene intestinalnim epitelom; 3. do 25% gastričnih žlijezda izgubljeno je ili zamijenjeno intestinalnim tipom epitela, 4. 25–50% gastričnih žlijezda nedostaje ili je zamijenjeno intestinalnim epitelom; 5. više od 50% žli-

jezda nedostaje ili je zamijenjeno intestinalnim epitelom; 6. ostala su samo mala područja očuvanih gastričnih žlijezda.

Uporaba bilo kojeg od ovih sustava *skoriranja* promjena u gastritisu bila bi korisna na razini Hrvatske jer bi gastroenterologu ponudila relativno kvantificirani sustav ocjene rizika i omogućila planiranje praćenja bolesnika.

Literatura

- BLASER MJ. "Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases". *EMBO Reports* 2006;7(10):956-60.
- BROWN LM. "*Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission". *Epidemiol Rev* 2000;22 (2):283-97.
- De VRIES AC, Van GRIEKEN NC, LOOMAN CW i sur. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945-52.
- EUROGAST. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group *Lancet*. 1993;341:1359-62.
- JEMAL A, SIEGEL R, XU J i sur. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- JASS JR. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1980;33:801-10.
- SCHLEMPER RJ, RIDDELL RH, KATO Y i sur. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-5.
- CAPELLE LG, De VRIES AC, HARINGSMA J i sur. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1150-8.
- CARRASCO G, DIAZ J, VALBUENA JR i sur. Overexpression of p73 as a tissue marker for high-risk gastritis. *Clin Cancer Res* 2010;16:3253-9.
- RAMIREZ-MENDOZA P, GONZALEZ-ANGULO J, ANGELES-GARAY U i sur. Evaluation of gastric atrophy: comparison between Sidney and OLGA systems [in Spanish]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46:135-9.
- RUGGE M, KIM JG, MAHACHAI V i sur. OLGA gastritis staging in young adults and country-specific gastric cancer risk. *Int J Surg Pathol* 2008;16:150-4.
- MÉGRAUD F. Advantages and disadvantages of current diagnostic tests for the detection of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1996;215(Suppl.):57-62.
- BURETTE A. How (who?) and when to test or retest for *H. pylori*. *Acta Gastroenterol Belg*. 1998;61(3):336-43.
- RUGGE M, CORREA P, Di MARIO F, EI-OMAR E, FIOCCA R, GEBOES K i sur. OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Digestive and Liver Disease* 2008;40:650-8.
- PRICE A. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:209-22.
- DIXON M, GENTA RM, YARDLEY JH, CORREA P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
- GENTA R. Recognizing atrophy: another step toward a classification of gastritis. *Am J Surg Pathol* 1996;20:S23-30.
- CORREA P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol* 1988;83:504-9.
- WHITEHEAD R. The classification of chronic gastritis: current status. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:S131-4.
- MEINING A, RIEDL B, STOLETE M. Features of gastritis predisposing to gastric adenoma and early gastric cancer. *J Clin Pathol* 2005;129:1807-8.
- UEMURA N, OKAMOTO S, YAMAMOTO S, MATSUMURA N, YAMAGUCHI S, YAMAKIDO M i sur. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
- DIXON M, GENTA R, YARDLEY JH, CORREA P. Histological classification of gastritis and *Helicobacter pylori* infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis. *Helicobacter* 1997;2:S17-24.
- GENTA R. Gastritis on the stage. *Adv Anat Pathol* 2007;14:233.
- RUGGE M, GENTA RM. OLGA-group. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology* 2005;129:1807-8.
- RUGGE M, GENTA RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005;36:228-33.

Adresa za dopisivanje/Corresponding Address:

Prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.

Klinički zavod za patologiju i citologiju

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

e-mail: jasminkaster@gmail.com

Primljeno/Received:

11. 1. 2013.

January 11, 2013

Prihvaćeno/Accepted:

17. 1. 2013.

January 17, 2013

Žgaravica, bol, osjećaj težine?

www.gastal.com.hr



Gastal djeluje odmah!

Brzo i efikasno se riješite muke sa žgaravicom, boli i osjećajem težine u želucu.

Gastal. Spasilac za želudac.



Prije upotrebe pažljivo pročitati uputu o lijeku. Za obavijesti o indikacijama, mjerama opreza i nuspojavama upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

03-13-GAS-02-NO/11-13/03-14