

Υπάρχει τροποποίηση στην πρακτική μας ως προς το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μεταξύ καρδίτιδας και οισοφάγου Barrett;

Παναγιώτης Τσιμπούρης

Ορισμοί

Ανατομικά η καρδιά του στομάχου αντιπροσωπεύει το ανώτερο τμήμα του στομάχου, κάτω ακριβώς από τον οισοφάγο. Εντοπίζεται σε μια ζώνη 2 εκατοστών κάτω από το άνω όριο των γαστρικών πτυχών¹ και συνήθως έχει πάχος 1-4 χιλιοστά.² Στα παιδιά η καρδιά χαρακτηρίζεται από την παρουσία μόνο βλεννοεκκριτικών κυττάρων (80-100%) ή μεικτού πληθυσμού βλεννοεκκριτικών και βλεννοεκκριτικών-οξεοεκκριτικών κυττάρων (0-20%).²⁻⁴ Αντίθετα στους ενήλικους βλεννοεκκριτικά-οξεοεκκριτικά κύτταρα απαντώνται στο 50-75%, ενώ υπάρχει ένας πληθυσμός 20-30% όπου η καρδιά απουσιάζει και τα οξεοεκκριτικά κύτταρα εκτείνονται ως τη γαστροοισοφαγική συμβολή (ΓΟΣ).⁵ Ακόμα όμως και σε εκείνους, που η καρδιά διατηρείται, ο βλεννογόνος τύπου σώματος σχηματίζει προσεκβολές μέχρι τη ΓΟΣ, που καλύπτουν ως και 40% της περιφέρειας του ανώτερου στομάχου.⁶⁻⁷

Στους ηλικιωμένους, αλλά κυρίως σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο (ΓΟΠΝ),⁸ βλεννογόνος τύπου καρδιάς είναι δυνατόν να απαντάται πάνω από το άνω όριο των γαστρικών πτυχών.⁹ Ο βλεννογόνος αυτός θεωρείται προϊόν μετα-

πλασσίας του οισοφαγικού βλεννογόνου, αν και η σημασία του δεν είναι ξεκάθαρη.¹⁰ Σε ασθενείς με ατροφική γαστρίτιδα αυτοάνοσης αιτιολογίας ή από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*), η παρουσία βλεννοεκκριτικών κυττάρων επεκτείνεται προς το σώμα, δίνοντας την εντύπωση επέκτασης της καρδιάς προς τα κάτω.¹¹

Η αντικατάσταση του βλεννογόνου του κατώτερου οισοφάγου από κυλινδρικό επιθήλιο θεωρείται παθολογική. Το κυλινδρικό αυτό επιθήλιο μπορεί να πάρει τις εξής μορφές: α) εξειδικευμένο επιθήλιο (χαρακτηρίζεται από την παρουσία καλυκοειδών κυττάρων), β) τύπου καρδιάς (χαρακτηρίζεται από παρουσία βλεννοπαραγωγών κυττάρων), γ) γαστρικού τύπου (χαρακτηρίζεται από παρουσία οξοεκκριτικών κυττάρων).¹² Από αυτές όλες τις μορφές μόνο το εξειδικευμένο επιθήλιο με εντερική μετάπλαση τύπου III προδιαθέτει στην ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου ή της καρδιάς και χαρακτηρίζεται ως οισοφάγος Barrett,¹³ ενώ για τα υπόλοιπα μόνο εικασίες μπορούν να γίνουν.¹⁰

Καρδίτις

Ονομάζεται η φλεγμονή στην καρδιά. Σε ασθενείς με ΓΟΠΝ στην περιοχή γύρω από τη ΓΟΣ ανιχνεύεται φλεγμονή με χαρακτηριστές ανάλογους με αυτούς που περιγράφονται στον κατώτερο οισοφάγο στους ασθενείς αυτούς, δηλαδή παρουσία μικρού αριθμού ουδετεροφίλων, αθροίσεων λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων, αλλά αφθονία ηωσινοφίλων. Αντίθετα σε ασθενείς με *H. pylori* θετική πανγαστρίτιδα ανιχνεύεται αληθής φλεγμονή της καρδιάς με χαρακτηριστές ανάλογους με χρόνια πανγαστρίτιδα, δηλαδή αφθονία ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων αλλά και ουδετεροφίλων, αλλά σπάνια ηωσινοφίλων.¹⁴ Η φλεγμονή σε επιθήλιο τύπου καρδιάς σε ασθενείς με ΓΟΠΝ συνδέεται με εμφάνιση εντερικής μετάπλασης τύπου III, ενώ αυτή σε ασθενείς με *H. pylori* με εντερική μετάπλαση τύπου I.¹⁵ Στις μελέτες πριν το 2000 όπου το πρωτόκολλο λήψης βιοψιών περιελάμβανε λήψη με το γαστροσκόπιο στην ευθεία, αλλά και σε ανάστροφη θέση, πάνω στη γραμμή z και οι δυο τύποι γαστρίτιδας είχαν ανιχνευτεί στην καρδιά.^{12,16-19} Νεότερες μελέτες όμως, με τη λήψη βιοψιών μόνο σε ανάστροφη θέση και κάτω από τη γραμμή z αναδεικνύουν *H. pylori* θετική πανγαστρίτιδα σε 88-97% των ασθενών με καρδίτιδα και *H. pylori* θετική γαστρίτιδα στο άντρο σχεδόν στο σύνολο των ασθενών.²⁰⁻²³ Το επιπλέον ποσοστό αντιστοιχεί στη φλεγμονή της καρδιάς, που σχετίζεται με μηχανική κάκωση του ανώτερου στομάχου, κατά τον εγκολασμό του προς τον οισοφάγο.²⁰ Η φλεγμονή του βλεννογόνου τύπου καρδιάς, που σχετίζεται με τη ΓΟΠΝ είναι συχνότερη στους άντρες, στην λευκή φυλή, τις μεγαλύτερες ηλικίες (παράγοντες κινδύνου κοινούς και στον οισοφάγο Barrett), αλλά και σε ασθενείς με διεύρυνση της καρδιάς, δηλαδή στις ίδιες ομάδες που χαρακτηρίζονται από εμφάνιση βλεννογόνου τύπου καρδιάς πάνω από τη ΓΟΣ.²⁴⁻²⁶ Στους ασθενείς αυτούς ο κίνδυνος ανάπτυξης εντερικής μετάπλα-

σης τύπου III αυξάνει με το εύρος του βλεννογόνου τύπου καρδιάς και είναι 15% σε ασθενείς με εύρος καρδιάς <1 εκατοστό, ενώ αυξάνει στο 70% σε ασθενείς με εύρος 1-2 εκατοστά.⁵⁻⁷ Η φλεγμονή βλεννογόνου τύπου καρδιάς με εντερική μετάπλαση τύπου III ανιχνεύεται στο σύνολο των καρκίνων της γαστροοισοφαγικής συμβολής με διάμετρο ως 1,5 εκατοστά²² και στα 2/3 των μεγαλύτερων όγκων.²⁷ Η εντερική μετάπλαση τύπου I αντίθετα δεν αντιπροσωπεύει παράγοντα υψηλού κινδύνου για καρκινογένεση στην περιοχή.²²

Ενώ ο μακρύς οισοφάγος Barrett παρουσιάζει μικρά ως μηδαμινά ποσοστά υποστροφής με θεραπεία με μεγάλες δόσεις αναστολέων της αντλίας²⁸ ή αντιπαλινδρομική χειρουργική επέμβαση²⁹ (4,4-7,5%), ο βραχύς οισοφάγος Barrett ανταποκρίνεται σε μεγαλύτερο ποσοστό (30%) και η εντερική μετάπλαση τύπου καρδιάς σε ποσοστό 70-75%.²⁸⁻²⁹ Η θεραπεία εκρίζωσης οδηγεί σε υποχώρηση της φλεγμονής στην καρδιά, αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία για τη σημασία της σε ασθενείς με εντερική μετάπλαση τύπου III.²³

Ο ρόλος του NO και των νιτρικών στην ανάπτυξη καρδίτιδος και την εμφάνιση εντερικής μετάπλασης μένει αδιευκρίνιστος, παρότι η περιοχή χαρακτηρίζεται από υψηλές συγκεντρώσεις NO.³⁰ Παρόλα αυτά δεδομένα από τον οισοφάγο Barrett δείχνουν ότι ο ρόλος των νιτρικών είναι μάλλον περιορισμένος.³¹

Οισοφάγος Barrett

Ο ρόλος του *H. pylori* σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και ειδικά σε αυτούς με οισοφάγο Barrett παραμένει ασαφής.³²⁻⁴⁴ Η παρουσία του *H. pylori* περιορίζεται στο βλεννογόνο τύπου σώματος ή καρδιάς χωρίς εντερική μετάπλαση και πάντα κάτω από τη ΓΟΣ, ενώ η παρουσία του σε οισοφάγο Barrett ή σε αδενοκαρκίνωμα της καρδιάς ή του οισοφάγου είναι εξαιρετικά ασυνήθης.³²

Αρκετές μελέτες έχουν βρει ότι το *H. pylori* προστατεύει από την ανάπτυξη ΓΟΠΝ ή οισοφαγίτιδας³³⁻³⁸ ενώ η συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης στο στόμαχο είναι μικρότερη σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett ή αδενοκαρκίνωμα της καρδιάς ή του οισοφάγου σε σχέση με πληθυσμό μαρτύρων.^{34,39,40} Η προστασία είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς μολυσμένους με *cag* θετικά στελέχη.⁴¹ Παρόλα αυτά κάποιες μεγάλες, καλά σχεδιασμένες μελέτες δεν ανέδειξαν επιδείνωση της ΓΟΠΝ⁴² ή της οισοφαγίτιδας⁴³ μετά θεραπεία εκρίζωσης, ενώ μια μελέτη αναφέρει βελτίωση των συμπτωμάτων μετά θεραπεία εκρίζωσης.⁴⁴

Οι Molloy και συν έδειξαν ότι οι ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος ή αδιευκρίνιστης εντόπισης έλκος έχουν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος στην καρδιά, όχι όμως και οι ασθενείς με γαστρικό έλκος.⁴⁵ Οι Brown και συν έδειξαν ότι ασθενείς με δυσπεψία σαν έλκος ειδικά όταν σχετίζεται με δωδεκαδακτυλικό έλκος έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου.⁴⁶ Σε δική

μας μελέτη φάνηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου είναι μειωμένος σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος και οισοφάγο του Barrett και μηδενικός σε ασθενείς με *H. pylori* θετικά γαστρικά έλκη και οισοφάγο του Barrett.⁴⁷ Η ομάδα GOSPE έδειξε ότι η συχνότητα των γαστρικών ελκών είναι μειωμένη σε ασθενείς με οισοφάγο του Barrett σε σχέση με ασθενείς με οισοφαγίτιδα ενώ η συχνότητα των δωδεκαδακτυλικών ελκών είναι απaráλλακτη.⁴⁸ Στη δική μας μελέτη τόσο τα γαστρικά, όσο και τα δωδεκαδακτυλικά έλκη ήταν εξίσου συχνά σε ασθενείς με οισοφάγο του Barrett σε σχέση με δυσπεπτικούς μάρτυρες.⁴⁷

Δεν είναι σαφές ποιος είναι ο ρόλος της θεραπείας εκρίζωσης σε ασθενείς με οισοφάγο του Barrett. Έχει αναφερθεί de novo ανάπτυξη οισοφάγου του Barrett σε ασθενή με ατροφική γαστρίτιδα,⁴⁹ ενώ μια μικρή αναδρομική σειρά σε ασθενείς με οισοφάγο του Barrett έδειξε ότι η εκρίζωση είναι σχετικά ασφαλής σε ασθενείς με οισοφάγο του Barrett και γαστρικό έλκος, όμως σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος μετά παρακολούθηση πάνω από 90 μήνες η πιθανότητα ανάπτυξης χαμηλόβαθμης δυσπλασίας ήταν 56%.⁵⁰ Έτσι η ανάγκη χορήγησης θεραπείας εκρίζωσης πρέπει να σταθμιστεί πολύ προσεκτικά με τα οφέλη από τον κίνδυνο ανάπτυξης ατροφικής γαστρίτιδας από χρόνια λήψη αναστολέων της αντλίας.⁵¹ Αντιπαλινδρομική χειρουργική θεραπεία, ίσως έχει θέση σε ασθενείς με οισοφάγο του Barrett, ειδικά όταν η αρχική ενδοσκόπηση αναδεικνύει ατροφική γαστρίτιδα ειδικά στο σώμα,⁵²⁻⁵³ εφ' όσον αυτή είναι κατά κύριο λόγο μη αναστρέψιμη ή ακόμα εφ' όσον αναπτύσσεται ατροφία με ταχύ ρυθμό στο ετήσιο follow-up.⁵⁴

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hayward J. The lower end of the oesophagus. Thorax 1961;16:36–41.
2. Lewin DN, Lewin JK. Stomach: Normal anatomy and histology. In: Graham DY, Genta RM, Dixon MF, eds. Gastritis, 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:3–8.
3. Glickman JN, Odze RD. Cardia mucosal changes in a pediatric population. Am J Surg Pathol 2003;27:274–277.
4. Derdoy JJ, Bergwerk A, Cohn H, et al. The gastric cardia. To be or not to be? Am J Surg Pathol 2003;27:499–504.
5. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, et al. Histology of the gastroesophageal junction. An autopsy study. Am J Surg Pathol 2000;24:402–409.
6. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, et al. Histologic classification of patients based on mapping biopsies of the gastroesophageal junction. Am J Surg Pathol 2003;27:929–936.
7. Sarbia M, Donner A, Gabbert HE. Histopathology of the gastroesophageal junction. A study on 36 operation specimens. Am J Surg Pathol 2002;26:1207–1212.

8. Ormsby AH, Goldblum JR, Kilgore SP, et al. The frequency and nature of cardiac mucosa and intestinal metaplasia of the esophagogastric junction: A population-based study of 223 consecutive autopsies. *Gastroenterology* 1999;116:A273 (abstract).
9. Odze R. Unraveling the Mystery of the Gastroesophageal Junction: A Pathologist's Perspective *Am J Gastroenterol* 2005;1000;1853-1867.
10. Glickman JN, Fox V, Antonioli DA, et al. Morphology of the cardia and significance of carditis in pediatric patients. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1032-1039.
11. Sharma P, McQuaid K, Dent J, et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: The AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004;127:310-330.
12. Chandrasoma PT, Lokuhetty DM, DeMeester TR, et al. Definition of histopathologic changes in gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg Pathol* 2000;24:344-351.
13. Reid BJ, Weinstein WM. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Annu Rev Med* 1987;38:477-492.
14. Wicczorek TJ, Wang HH, Antonioli DA, et al. Pathologic features of reflux and *Helicobacter pylori*-associated carditis. A comparative study. *Am J Surg Pathol* 2003;27:960-968.
15. Ormsby AH, Kilgore SP, Goldblum JR, et al. 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;13:614-620.
16. Voutilainen M, Farkkila M, Mecklin J-P, et al. Chronic inflammation of the gastroesophageal junction (carditis) appears to be a specific finding related to *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3175-3180.
17. Lembo T, Ippoliti AF, Ramers C, et al. Inflammation of the gastro-oesophageal junction (carditis) in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: A prospective study. *Gut* 1999;45:484-488.
18. Goldstein NS, Karim R. Gastric cardia inflammation and intestinal metaplasia: Associations with reflux esophagitis and *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol* 1999;12:1017-1024.
19. Bowrey DJ, Clark GWB, Williams GT. Patterns of gastritis in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1999;45:798-803.
20. Goldblum JR, Richter JE, Vaezi M, et al. *Helicobacter pylori* infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa. *Am J Gastroenterol* 2002;97:302-311.
21. Hackelsberger A, Junther T, Schultze V, et al. Prevalence and pattern of *Helicobacter pylori* gastritis in the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2220-2223.
22. Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, DeMeester T. Is intestinal metaplasia a necessary precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia? *Dis Esophagus* 2007;20:36-41.
23. McNamara D, Buckley M, Crotty P, et al. Carditis: All *Helicobacter pylori* or there is a role for gastro-oesophageal reflux? *Scand J Gastroenterol* 2002;37:772-777.
24. Pera M. Trends in incidence and prevalence of specialized intestinal metaplasia, Barrett's esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *World J Surg* 2003;27:999-1008.
25. Voutilainen M, Forkkilo M, Juhola M, et al. Specialized columnar epithelium of the esophagogastric junction: Prevalence and associations. *Am J Gastroenterol* 1999;94:913-918.

26. Castro ML, Fachal C, Pineda JR, et al. Intestinal metaplasia at the esophagogastric junction. Prevalence and association in patients undergoing endoscopy. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:487-492.
27. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-831. Hamilton SR, Smith RRL, Cameron J L. Prevalence and characteristics of Barrett's esophagus in patients with adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction. *Hum Pathol* 1988; 9:942-948.
28. Weston AP, Badr AS, Hassanein RS. Prospective multivariate analysis of factors predictive of complete regression of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3420-3426.
29. DeMeester SR, Campos GM, DeMeester TR, et al. The impact of an antireflux procedure on intestinal metaplasia of the cardia. *Ann Surg* 1998;228:547-556.
30. Iijima K, Shimosegawa T. Gastric carditis: Is it a histological response to high concentrations of luminal nitric oxide?. *World J Gastroenterol* 2006;12:5767-5771.
31. Tsibouris P, Hendrickse MT, Isaacs PET. Daily use of NSAIDs is less frequent in patients with Barrett oesophagus who develop an oesophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:645-656.
32. Lord RV, Frommer DJ, Inder S, Tran D, Ward RL. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 160 patients with Barrett's oesophagus or Barrett's adenocarcinoma. *Aust NZ Surg* 2000;70:26-33.
33. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-1447.
34. Werdmuller BF, Loffeld RJ. *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:103-105.
35. Sacca N, De Medici A, Rodino S, De Sciena M, Giglio A. Reflux esophagitis: a complication of *Helicobacter pylori* eradication therapy? *Endoscopy* 1997;29:224.
36. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Eskes SA, Meuwissen SG. *Helicobacter pylori* and the efficacy of omeprazole therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:884-887.
37. Loffeld RJ, Werdmuller BF, Kusters JG, et al. Cag+ *H. pylori* infection protects against GERD. *Gastroenterology* 1999;1116:G1038.
38. Wu JC, Sung JJJ, Ng EK, et al. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* in gastro-esophageal reflux disease: A study from the East. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1790-1794.
39. Quddus MR, Henley JD, Sulaiman RA, Palumbo TC, Gnepp DR. *Helicobacter pylori* infection and adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 1997;28:1007-1009.
40. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, et al. An inverse relation between cag+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998;58:588-590.
41. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of cagA positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115:50-57.
42. Csendes A, Smok G, Gerda G, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 19 control subjects and in 236 patients with gastroesophageal reflux, erosive esophagitis or Barrett's esophagus. *Dis Esoph* 1997;10:38-42.

43. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K. No increase of reflux symptoms or esophagitis in patients treated with non-ulcer dyspepsia 12 months after *Helicobacter pylori* eradication. A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114:A306.
44. Malfertheiner P, Verduhuyzen van Zanten S, Dent J. Does cure of *Helicobacter pylori* infection induces heartburn? *Gastroenterology* 114:A2392.
45. Molloy RM, Sonnenberg A. Relation between gastric cancer and previous peptic ulcer disease. *Gut* 1997;40:247-252.
46. Brown LM, Silverman DT, Potters LM, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction in white men in the United States: alcohol, tobacco, and socioeconomic factors. *Cancer Causes Control* 1994;5:333-340.
47. Tsibouris P. Barrett adenocarcinoma and peptic ulcer do not co-exist. *Gut* 2000;47(Suppl III):A69.
48. Conio M, Filiberti R, Bianchi S, Ferraris R, Marchi S, Ravelli P, Lapertosa G, Iaquinio G, Sablich R, Gusmaroli R, Aste H, Giacosa A; Gruppo Operativo per lo Studio delle Precancerosi Esofagee (GOSPE). Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study. *Int J Cancer* 2002;97:225-229.
49. Yachida S, Saito D, Kozu T, et al. Endoscopically demonstrable esophageal changes after *Helicobacter pylori* eradication in patients with gastric disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1346-1352.
50. Tsibouris P, Hendrickse M, Joshi M, Krommida A, Isaacs P. In patients with Barrett oesophagus, *H. pylori* eradication is safe in those with gastric but not duodenal ulcer. *Gut* 2002;51:A66.
51. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000;46:615-621. 2001;121:784-791.
52. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:12-20.
53. Arkkila PET, Seppala K, Farkkila MA, Veijola L, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication in the healing of atrophic gastritis: A one-year prospective study *Scand J Gastroenterol* 2006;41:782-790.
54. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and *Helicobacter pylori* gastritis: friends or foes? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;99:187-194.