Vol. 16(2):16-31, Decembrie 2022

Patogenia gastritei - O abordare completă a mecanismelor patologice, a modificărilor histologice, de la nivelul mucoasei gastrice și clasificarea leziunilor gastrice

The pathogenesis of gastritis - A complete approach to pathological mechanisms, histological changes, at the level of the gastric mucosa, and the classification of gastric lesions

Orășan A. Sergiu[1], Moruzi F. Răzvan[1], Dumitrescu Eugenia [1], Muselin Florin [1], Doma O. Alexandru [1], Vlad Corina[1], Folescu Mihai[1], Cristina[1] T. Romeo

[1]Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

s.orasan@yahoo.com

Cuvinte cheie: ulcer peptic, clasificare, modele murine de inducere a gastritei. modificări histologice.
Keywords: peptic ulcer, classification, gastritis induction murine models, histological changes.

Abstract

This manuscript details the pathological mechanisms of the establishment of gastric ulceration, and details its stages, both in terms of mechanisms of action and in terms of histological changes found in the gastric mucosa. Also, a synthesis is made of all types of gastritis classification, established diagnostic methods, and histological evaluation of gastric tissue by biopsy, developed in the last five decades globally in human use, which can also help to introduce them into veterinary medicine. The last part of the article is dedicated to established experimental models of gastric ulcer induction, in laboratory animals (mice/rats), supporting young researchers/veterinary or human doctors, for the development of new drug formulations with as few adverse effects as possible and low costs for both human and veterinary medicine.

Rezumat

Această lucrare detaliază mecanismele patologice a instalării ulcerației gastrice, și detaliază stadiile acesteia, atât pe planul mecanismelor de acțiune cât si pe partea de modificări histologice întâlnite la nivelul mucoasei gastrice. De asemenea, se face o sinteză a tuturor tipurilor de clasificare a gastritelor, metode de diagnostic consacrate și evaluarea histologică a țesutului gastric prin biopsie, dezvoltate în ultimele cinci decenii la nivel global în uzul uman, putând ajuta și la introducerea acestora în medicina veterinară. Ultima parte a articolului este dedicată unor modele experimentale consacrate de inducere a ulcerului gastric, la animale de laborator (șoareci/șobolani), venind în sprijinul tinerilor cercetători/medici veterinari sau umani, pentru dezvoltarea unor noi formulări medicamentoase cu cât mai puține efecte adverse și costuri reduse atât pentru medicina umană cât și cea veterinară.

1. Patogenia gastritei

Aproape jumătate din populația lumii este colonizată de H. pylori, care rămâne una dintre cele mai comune cauze ale bolii ulcerului peptic. Prevalența *H. pylori* este mai mare în țări în curs de dezvoltare, în special din Africa, America Centrală, Asia Centrală și Europa de Est [70].

Patogenul este de obicei dobândit în copilărie într-un mediu de condiții insalubre și aglomerație, mai ales în țări cu statut socio-economic mai scăzut. *H. pylori* determină degenerarea celulelor epiteliale și produce leziuni, care este de obicei mai severă în zona pilorică, datorită răspunsului inflamator cu neutrofile, limfocite, plasmocite și macrofage.

Mecanismul prin care *H. pylori* induce dezvoltarea diferitelor tipuri de leziuni în mucoasa gastroduodenală nu este pe deplin explicată. Infecția cu *H. pylori* poate duce fie la

hipoclorhidrie, fie hiperclorhidrie, determinându-se astfel tipul de ulcer peptic [12].

Principalii mediatori ai infecției cu *Helicobacter pylori* sunt citokinele care inhibă secreția de acid clorhidric a celulelor parietale, dar acest patogen poate afecta direct procerea de ATP-aza H+/K + (subunitatea *α*), activând neuronii senzitivi ai peptidei legați de gena calcitoninei (CGRP) și a somatostatinei, alt mecanism fiind prin inhibarea producției de gastrină [122].

Deși formarea ulcerelor gastrice este asociată cu hiposecreția de acid clorhidric, 10-15% dintre pacienții cu infecție cu *H. pylori* au secreție gastrică crescută cauzată de hipergastrinemie și conținut redus de somatostatină pilorică [84].

Acest lucru duce la creșterea secreției de histamină, iar ulterior secretia crescuta de acid sau pepsina de la nivelul celulelor parietale si gastrice. În plus, eradicarea H. pylori duce la o scădere a expresiei ARNm a gastrinei și la creșterea expresiei ARNm a somatostatinei [59].

În restul majorității pacienților, ulcere gastrice sunt asociate cu hipoclorhidrie și atrofie a mucoasei. Principalul mecanism de afectare asociată cu AINS a mucoasei gastroduodenale este inhibarea sistemică a ciclooxigenazei-1 (COX-1) exprimată, care este responsabilă pentru sinteza prostaglandinelor și este asociat cu scăderea fluxului sanguin al mucoasei, scăderea mucusului și secreția de bicarbonat și inhibarea proliferării celulare [42].

AINS inhibă enzima în mod reversibil într-o manieră dependentă de concentrare.

Administrarea concomitentă de prostaglandine exogene și utilizarea selectivă a AINS cu ciclooxigenază-2 (COX-2) reduce afectarea mucoasei și riscul de ulcere. Cu toate acestea, proprietățile fizico-chimice diferite ale AINS provoacă diferențe în toxicitatea lor [8].

Antiinflamatoarele nesteroidiene perturbă fosfolipidele de la nivelul mucoasei și duc la decuplarea mitocondriilor oxidative, fosforilarea, inițiind astfel afectarea mucoasei.

Când este expus la suc gastric acid (pH 2), AINS devin protonate (se adaugă un proton la un atom) și traversează membranele lipidice pentru a pătrunde în celulele epiteliale (pH 7,4), unde ionizează și eliberează H+.

În această formă, AINS nu pot traversa membrana lipidică și sunt prinse în interior celulelor epiteliale, ducând la decuplarea fosforilării oxidative, scăderea activității mitocondrilor și producerea de energie, creșterea permeabilității celulare și reducerea integrității celulare.

Pacienții care au antecedente de ulcer peptic sau hemoragie și asociat folosesc și steroizi sau anticoagulante în doze mari sau combinații de AINS prezintă cel mai mare risc de a dobândi ulcer gastric indus de AINS [92].

2. Gastrita cronică

Gastrita cronică este una dintre cele mai frecvente afecțiuni de-a lungul vieții. WHO poate estima că mai mult de jumătate din populaţia lumii are această boală într-o oarecare măsură, indicând chiar că, mai multe sute de milioane de oameni din întreaga lume pot avea gastrită cronică într-o formă sau alta.

Semnificația gastritei cronice ca boala gravă este în mare măsură subestimată în practica clinică, chiar deși rolul gastritei în patogeneza ulcerelor peptice obișnuite și cancere gastrice este evidentă [30,69,86,108].

Se poate estima că milioane de decese pot apărea prematur anual în întreaga lume din cauza cancerului iar ulcerul în urma apariției gastritei cronice.

Gastrita cronică poate să fie o formă atrofică cât și neatrofică. Sunt forme și fenotipuri de gastrită care reprezintă diferite stadii ale a aceeași boli de-a lungul vieții [40,76,106].

Morfologic gastritele sunt foarte asemanatoare la nivel mondial, adică gastrita cronică este aparent, una și aceeași tulburare pe tot parcursul vieții.

Gastrita cronică este cunoscută și studiată din primele decenii ale secolului al XX-lea dar a primit mai multă atenție abia în 1982 după descoperirea *Helicobacter pylori* de Warren și Marshall [99].

În prezent este destul de clar că bacteria este cauza gastritei în majoritatea covârșitoare a cazurilor, a altă posibilitate fiind o gastrita de origine autoimună [53,108].

În consecință, a devenit evident că gastrita cronică poate fi vindecată prin eradicarea *H. pylori*, rezultând normalizarea mucoasei gastrice, cel puțin in cazurile in care gastrita este nedezvoltată până la apariția gastritei atrofice [1,18,51].

Mecanismele moleculare și rolul factorilor de mediu, cum ar fi dieta și rolul altor microbi decât *H. pylori* pe cursul gastritei cronice, sunt în mare măsură necunoscuți.

Nu se poate preciza cu exactitate dacă gastrita va evolua spre cronicizare sau către atrofie.

Această incertitudine este valabilă și în ceea ce privește detalii prin care gastrita realizează apariția ulcerelor peptice sau cancerului gastric, totuşi fără prezenţa uneia dintre gastrita cronică sau gastrita atrofică, ulcerele sau cancerele de stomac sunt rare. [14–17,50,56,66,67,94].

Gastrita cronică este o inflamație în mai multe etape, progresivă și pe viață [14,34,56, 63].

Aceasta incepe de obicei în prima parte a vieții, ca o simplă gastrită („superficială") inflamație mononucleară cu coexistență unei inflamații neutrofilică acută („activă") [36,71].

Gastrita progresează treptat, în ani și decenii, până la gastrită atrofică care se caracterizează printr-o pierdere a glandelor mucoaselor normale, fie în antrul sau corpul (și fundus) stomacului, sau în ambele (Fig. 1, 2 și 3) [34,56,76, 90].

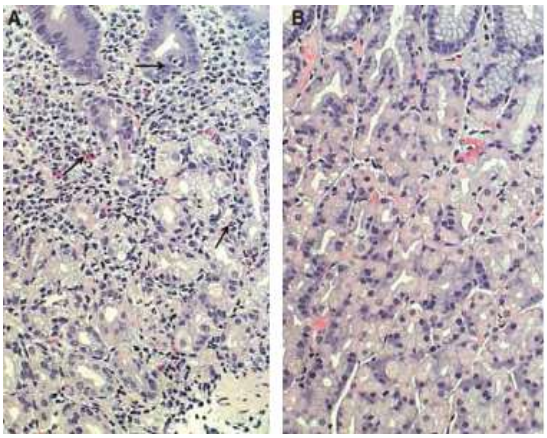


Fig. 1. Mucoasa corpului

(A): gastrită cronică „activă" - inflamația mononucleară însoțită de neutrofile și eozinofilele (săgeți negre) care pătrund în epiteliul de suprafață.

(B): aspect normal - mucoasa normală a corpului fără niciun semn de inflamație (Colorația H&E).

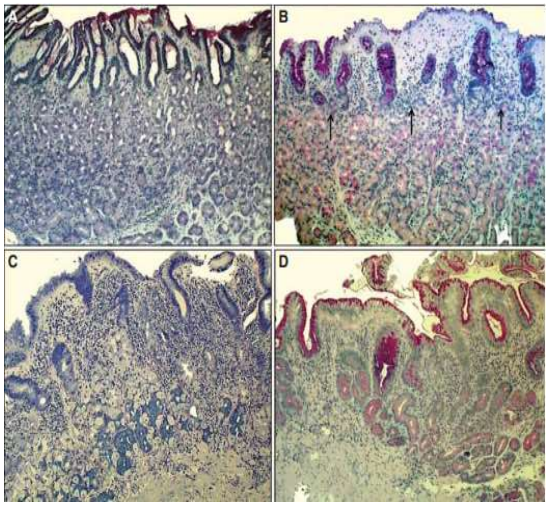


Fig 2. Mucoasa corpului

(A): aspect normal - stratul de glande oxintice este normal, sugerând că mucoasa corpului este capabilă să secrete acid clorhidric în mod normal.
(B): gastrita neatrofică - se observă o ușoară inflamație mononucleară în stratul superior a mucoasei („gastrită cronică superficială") așa cum este indicată cu săgeți. Stratul este intact sugerând că secreția acidă este normală.
(C): gastrita atrofică moderată - Inflamația mononucleară cronică intensă apare și în straturile inferioare ale mucoasei și este însoţită de o pierdere marcată (atrofie) a glandelor oxintice normale. Observația sugerează că stomacul este hipoclorhidric, dar nu este aclorhidric. Secreția acidă este afectată din cauza pierderii celulelor parietale.
(D): gastrita atrofică severă în corp. Inflamația cronică este ușoară dar toate glandele oxintice au dispărut total. Unele focare de metaplazie intestinală apar în colțul din dreapta jos. Stomacul este cu siguranță fără acid (clorhidric). Pacientul este expus riscului de malabsorbție a vitaminei B12, precum și de absorbția micronutrienților (fier, calciu, magneziu, zinc) pot fi afectate (Colorația PAS×300 și Giemsa).

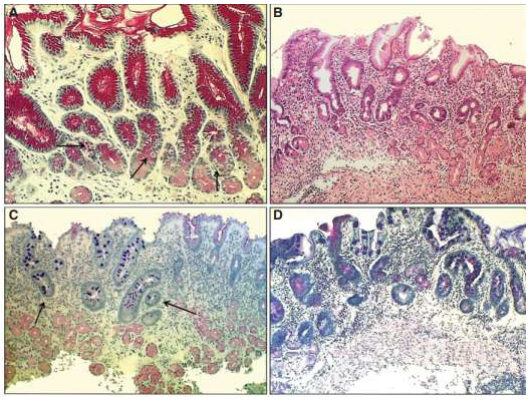


Fig. 3 Mucoasa antrală

(A): aspect normal - număr normal de celule antrale cu aspect tipic în zona gâtului pyloric.

(B): gastrita cronică neatrofică - inflamația mononucleară ocupă întreaga mucoasă dând impresia de pierdere a glandei (atrofie).
(C): Gastrita atrofică de grad ușor până la moderat în antru -Inflamația este relativ ușoară, dar există o zonă mare ale glandelor pilorice pierdute și înlocuite cu glande metaplastice (IM), așa cum este indicat cu săgeți.
(D): Gastrita atrofică severă în antru -toate glandele pilorice au dispărut și toată mucoasa este „intestinalizată". Inflamația este ușoară, sau cel mult moderată. De asemenea, celulele G antrale au dispărut odată cu pierderea glandelor pilorice normale (Colorația PAS×300).

Produșii oxidanți pot deteriora ADN-ul celular, ARN-ul și proteinele prin reacții chimice cum ar fi oxidarea, nitrarea, nitrozarea și halogenarea.

Deteriorările componentelor celulare au ca rezultat o creștere de mutaţii şi funcţii alterate ale unor enzime importante şi proteine în țesuturile premaligne, contribuind astfel la procesul de carcinogeneză în mai multe etape [67] Conform modelului adaptat de Correa, inflamația cronică a mucoasei gastrice declanșează o cale de gastrită cronică activă, atrofie multifocală, metaplazie intestinală, displazie gastrică iar în final adenocarcinomul gastric invaziv (Fig. 4) (13,14-17,46, 95).

Patogeneza cancerului gastric de tip intestinal poate fi explicată printr-un proces în mai multe etape de la gastrită cronică la gastrita atrofică, metaplazie și displazie intestinal și în final cancer.

Riscul de cancer gastric crește odată cu întinderea mai mare şi un grad mai mare de atrofie a mucoasei gastrice.

Metaplazia intestinală de natură gastrică, este definită ca înlocuirea celulelor normale din epiteliul glandular în mucoasa gastrică pe cale intestinală cu epiteliu care are prezența celulelor Paneth, celulelor caliciforme și celule absorbante [38,95].

Mai multe studii sugerează că GA și MI sunt leziuni precursoare majore ale cancerului gastric [66,50,94].

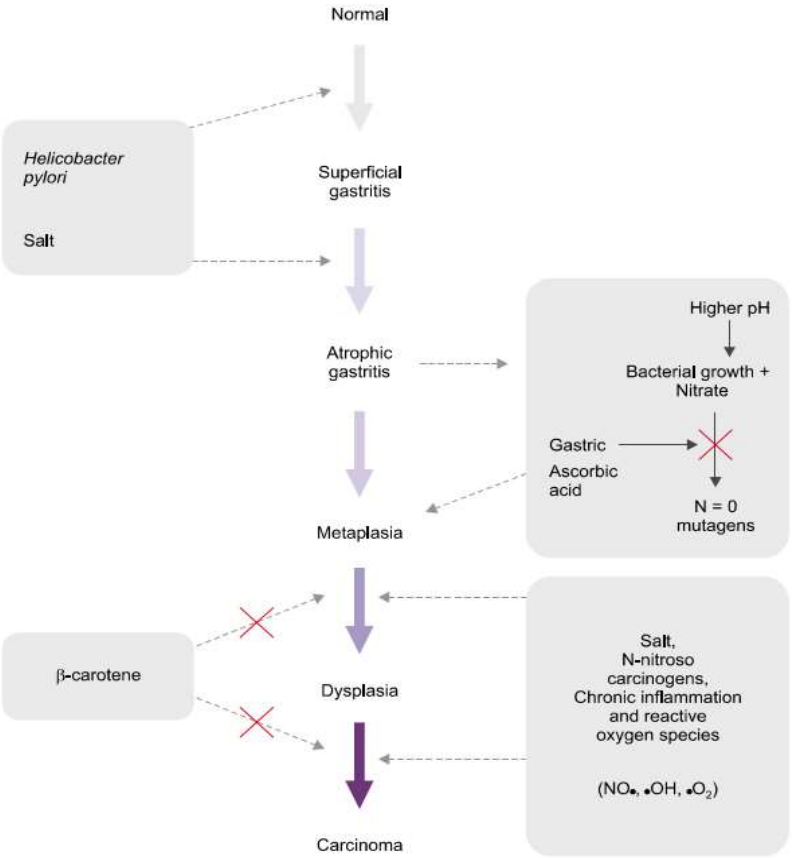


Fig. 4. Teoria cu privire la carcinogeneza gastrică umană: un proces multifactorial și în mai multe etape. Gastrita începe de la o gastrită superficială și progresează în atrofie gastrică urmată de metaplazie și displazie, în final apărând cancerul gastric. Adaptare după Correa și col. [14-17,29]

Aceste relații au fost observate înainte de identificarea infecției cu H. pylori în 1982 [14]. Cancerul gastric se împarte în două tipuri histologice majore, de tip intestinal și de tip difuz, după clasificarea lui Lauren [56].

Se credea că cancerele intestinale apar secundar GA și MI [34].

Dimpotrivă, de obicei apare cancerul gastric de tip difuz independent de metaplazia intestinală. Acest lucru a stârnit îndoieli cu privire la asociație între MI şi dezvoltarea cancerului gastric.

Se crede că tipul difuz este mai probabil să aibă o etiologie genetică primară și implicarea *H. pylori* este probabil limitată la un subset de cazuri sporadic [19,36,63].

Cu toate acestea, multe studii sugerează că ambele se asociază cu tipurile intestinale şi difuze de carcinom gastric și cu infecția cu *H. pylori.* Într-un studiu prospectiv pe 1.526 de subiecți, 1.246 de pacienți au avut infecție cu H. pylori și 280 nu au fost pozitivi.

În timpul urmăririi pacienților (8 ani) cancerul gastric s-a dezvoltat la 36 pacienți, 2,9% infectați cu *H. pylori* dar nu la persoanele neinfectate [94].

După cum se menționează mai sus, infecția cu *H. pylori* declanșează o progresie în mai multe etape de la gastrită cronică, atrofia gastrică, metaplazia intestinală și în final în cancer gastric [84].

H. pylori este o bacterie gram-negativă, flagelată cca 3 μm lungime cu un diametru de aproximativ 0,5 μm [60].

H. pylori a devenit prima bacterie care a fost clasificată ca și cancerigen de tip I de către Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului (IARC) în 1994 iar acum este considerată cea mai comună bacteria etiologică a cancerului gastric [81].

Un alt studiu a sugerat că proteina inductoare de TNF-α (tip α) din *H. pylori* se leagă și intră nucleul printr-o moleculă specifică de legătură, acționează ca un gen carcinogen al cancerului gastric [88].

2.1. Factorii de risc în cancerul gastric

Factorii cancerului gastric sunt infecția cu Helicobacter pylori, aportul excesiv de sare, fumul, alcoolul, gastrita atrofică (GA) și metaplazia intestinală (MI). În special GA și MI sunt considerate a fi leziuni premaligne ale cancerului gastric [106]. Din acest motiv, diagnosticarea și managementul eficient al GA și MI este un subiect de cercetare foarte important pentru prevenirea cancerului gastric [75].

Conform unei meta-analize, ratele de incidență ale GA sunt variază de la 0.3% la 10.9% pe an. Această gamă largă de incidență a gastritei atrofice ar putea fi explicată prin diferitele metode în care au fost puse diagnosticele de GA. Infecția cu *H. pylori* este cel mai important factor de risc al GA și MI [1].

Factorii de risc al gastritelor atrofice și metaplaziei intestinale Mai multe studii au investigat că cauzele dietetice precum aportul excesiv de sare, deficitul de acid ascorbic și a carotenului ar putea fi factori de risc ai gastritei atrofice și metaplaziei intestinale [17,87]. Cu toate acestea, printre mulți factori de risc, infecția cu *H. pylori* este considerat ca fiind cel mai important factor de risc al [81,102,103]. În special, genele de virulență bacteriană, cum ar fi cagA și VacA au fost s-au dovedit a fi factori de risc importanți ai GA, MI și cancerului gastric [9,39,65].

În ansamblu proteinele cagA secretate de H. pylori translocă în citoplasma celulelor mucoasei gastrice inflamația de tip IV după atașarea *H. pylori*. CagA poate întrerupe căi de semnalizare prin mecanisme independente și dependente de fosforilare, care conduc la modificări citoscheletice, motilitate și proliferare anormală în celulele epiteliale gastrice normale [7,54,55,65].

Clasificarea gastritei și metaplaziei intestinale Nu există o clasificare universal acceptată a gastritei, deşi au fost propuse mai multe clasificări ale acesteia. Prima clasificare bazată pe examenul histopatologic a mucoasei gastrice recoltată prin așa-numitele biopsii și probe oarbe colectate în timpul procedurilor chirurgicale, creat de Schindler [80].

Acesta a clasificat gastrita ca fiind:

- gastrită superficială (Fig. 5B) care poate evolua către gastrită atrofică (Fig. 5C)
- metaplazia intestinală (Fig. 5D) comparativ cu cea normală (Fig. 5A).

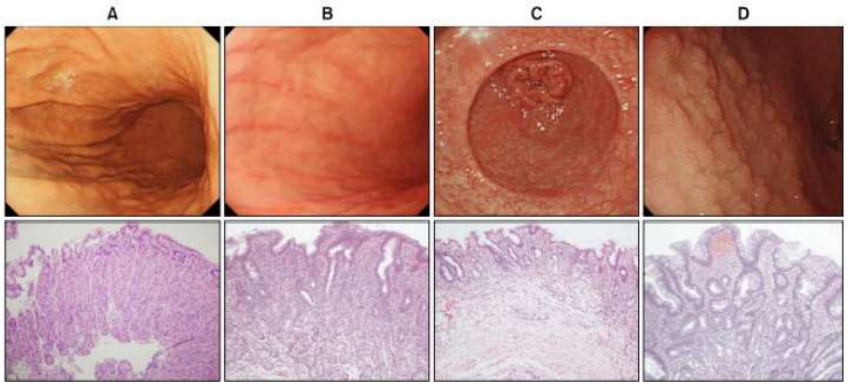


Fig 5. Clasificarea gastritei- adaptare după Schindler [80].

Clasificarea gastritei a fost concepută la cel de-al 9-lea Congres Mondial de Gastroenterologie de la Sydney, Australia în 1990 (**Fig 6**) [64].

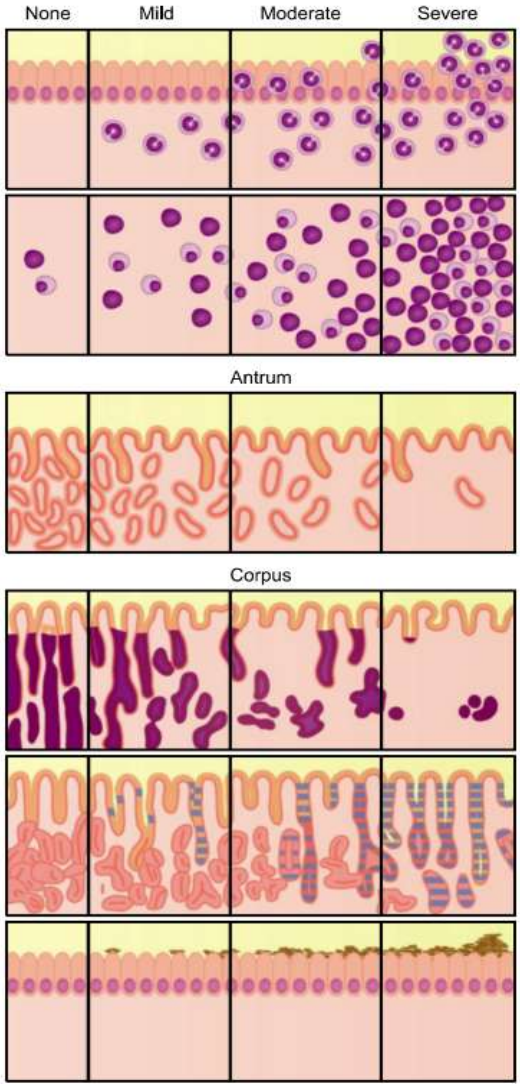


Fig 6. Clasificarea gastritei prin Sistemul Sydney: inflamație acută, inflamație cronică, gastrită atrofică, metaplazie intestinală. Adaptare după Dixon [23].

Diviziunea histologică a Sistemului Sydney este un ghid practic pe baza căruia caracteristicile morfologice ale gastritei din probele de biopsie endoscopică trebuie documentată.

Tipul, severitatea și amploarea inflamației gastrice compuse din posibila etiologie ar trebui detaliată în funcție de diagramă.

Sistemul Sydney, a afirmat prelevarea de rutină a biopsiei gastrice ca și protocol (două biopsii din antrum și două din corpus, ambele din peretele anterior și posterior) și fixarea probei în mod adecvat și etichetarea etichetarea separată [64].

În prezent sistemul Sydney actualizat în 1996 este cel mai utilizat ca clasificare a gastritei [23].

Clasificarea originală Sydney a gastritei care se împarte gastrita în formele acute, cronice și special în funcție de activitatea neutrofilelor, atrofie.

Sistemul Sydney actualizat a introdus o scară vizuală analogică pentru evaluând severitatea gradării histologice.

Caracteristicile histologice ale mucoasei gastrice au fost înregistrate folosind scoruri actualizate ale sistemului Sydney (**Fig 7**), adică:

0 = niciunul,
1 = ușoară,
2 = moderat, iar
3 = severă [23].

Acest sistem a schimbat rutina endoscopiei și prelevarea biopsiei prin introducerea prelevării biopsiei din incisura angulară și din corpul stomacului și antru (**Fig. 8**) [23].

		Corpus			
		No atrophy (grade 0)	Mild atrophy (grade 1)	Moderate atrophy (grade 2)	Severe atrophy (grade 3)
Antrum	No atrophy (grade 0)	Stage 0	Stage I	Stage II	Stage II
	Mild atrophy (grade 1)	Stage I	Stage I	Stage II	Stage III
	Moderate atrophy (grade 2)	Stage II	Stage II	Stage III	Stage IV
	Severe atrophy (grade 3)	Stage III	Stage III	Stage IV	Stage IV

Fig. 7. Stadializarea gastritei

Sistemul OLGA (Operative Link Gastritis Assessment). Atrofia este definită ca pierderea glandelor pilorice (cu sau fără metaplazie). În fiecare compartiment, atrofia este punctată într-o scară pe patru niveluri (0-3) conform modelului vizual analogic a sistemului Sydney actualizat. Adaptare după Rugge [78].

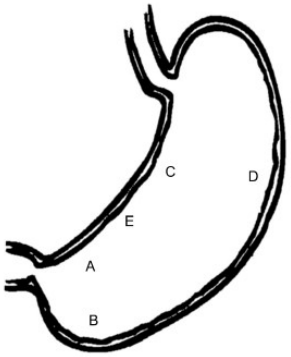


Fig 8. Locurile optime de biopsie gastrică recomandate de Sistemul Sydney.

A, curbura mai mica a antrului;
B, curbura mai mare a antrului;
C, curbura mai mică a corpului;
D, curbura mai mare a corpului;
E, incisura angulară. Adaptare după Dixon [23].

Descrierea endoscopică a gastritei acute prin sistemul Sydney sunt împărțite în edem, exsudate, eroziuni și hemoragie. În schimb, diagnosticul endoscopic și clasificarea gastritei cronice sunt cele mai veritabile mijloace de diahnostic. Sistemul Sydney actualizat este cea mai utilizată clasificare a gastritei. Cu toate acestea, nu reflectă prognosticul riscului de cancer. Prin urmare, (OLGA) a fost dezvoltat sistemul OLGA (Operative Gastritis Assessment), pentru a îmbunătăți sistemul de stadializare histologică a atrofiei gastrice [78].

Sistemul OLGA utilizează protocolul de prelevare a biopsiei gastrice definit de Sydney System. Studii de urmărire pe termen lung cu intervale de urmărire de la 144 la 204 luni au demonstrat că stadializarea OLGA reflectă informații relevante asupra patologiei clinice, rezultatul gastritei și, prin urmare, pacienții cu examen la *H. pylori* negative și cu stadii OLGA scăzute ar putea fi excluse din supravegherea preventivă a cancerului gastric [77].

Sistemul Sydney și actualizarea acestuia sunt liniile directoare pentru interpretarea aspectului microscopic în specimenele de biopsie în practica endoscopica [40,106].

De asemenea clasificările nu sunt posibil doar cu endoscopie sau nu se poate face cu testarea numai a H. pylory.

Sistemul OLGA/OLGIM (Operative Link Gastritis Assessment) este o schema practica de categorizare a pacientilor la grupurile cu risc scăzut, mediu și ridicat pentru cancer gastric [92,100]. Această clasificare delimitează pacienții în cinci subgrupe (0–IV) și marchează diferit probabilitatea de a avea sau de a face cancer gastric (**Fig. 9**.)

Atrophy score Antrum	Corpus			
	No atrophy (score 0)	Mild atrophy (score 1)	Mod atrophy (score 2)	Severe atrophy (score 3)
No atrophy (score 0) (incl incisura angularis)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE III
Mild atrophy (score 1) (incl incisura angularis)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
Mod atrophy (score 2) (incl incisura angularis)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
Severe atrophy (score 3) (incl incisura angularis)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

Fig. 9. Clasificarea OLGA în ceea ce privește riscul de cancer de stomac. Adaptare după Rugge [78].

Stadializarea este un instrument practic de delimitare pentru pacienții cu grupe de risc ridicat (stadiile III–IV) și scăzut (stadiile 0–II) la cancer, în special pentru cancerul gastric de tip intestinal. Stadializarea necesită endoscopie și o practică adecvată a biopsiei, dar se poate face și în mod neinvaziv printr-un test de sânge cu aplicarea unor biomarkeri specifici (pepsinogen I și II, gastrina-17 și serologia *Helicobacter pylori*) care reflectă funcția (secreția acidă) și structura atât antrală, cât și mucoasa corpului în plasma/serul sanguin.

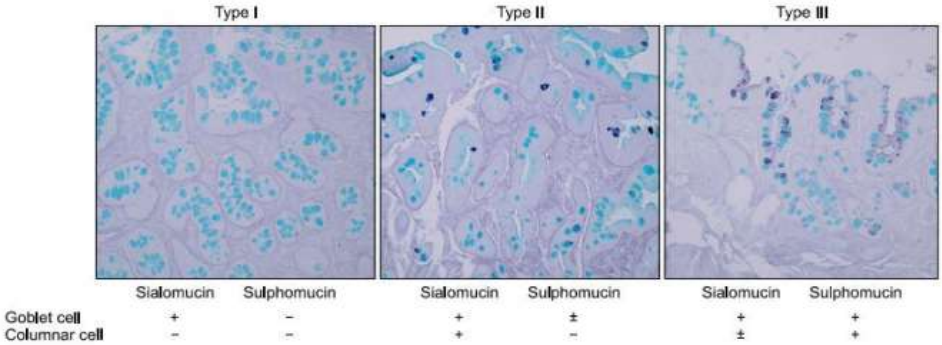
Delimitarea subiecților în subcategorii OLGA se poate realiza și non-endoscopic și neinvaziv prin aplicarea unor analize de sânge simple, bazate pe evaluarea nivelurilor biomarkerilor specifici stomacului (pepsinogeni I și II, gastrină-17) şi anticorpi *H. pylori* în plasma/serul sanguin [26,33,43,52,72].

Cu toate acestea, nu există metode de clasificare universal acceptabile pentru gastrită.

Metaplazia intestinală ar putea fi clasificată în funcție de fenotipul mucinei.

Tipul I MI exprimă doar sialomucine, tipul III exprimă sulfomucine iar tipul II exprimă un amestec de mucine [15] **(Fig 10.).**

Mai multe studii au raportat că tipul III crește riscul de cancer gastric [31,75].



Gastrita Atrofică Gastrita cronică este încă o boală relativ frecventă, și în țările dezvoltate, chiar dacă prevalența ei a scăzut semnificativ, această scădere fiind paralelă cu o scădere a prevalenței *H. pylori* [49, 70].

Este de imaginat că practic toată lumea, chiar si in tarile dezvoltate, a avut gastrita *H. pylori* acum aproximativ 100 de ani, în timp ce prevalența poate fi acum mai puțin de 50% în medie [32].

Gastrita din cauza *H. pylori* este dobândită în prima parte a vieții în majoritatea cazurilor, fenotipul gastritei fiind apoi o inflamație cronică simplă mononucleară („superficială") inofensivă și lipsită de simptome [36, 47].

Sechelele simptomatice severe ale gastritei cornice va apărea abia în ultimele decenii ale vieții și tind să apară la subiecții cu stadii finale avansate [30, 91].

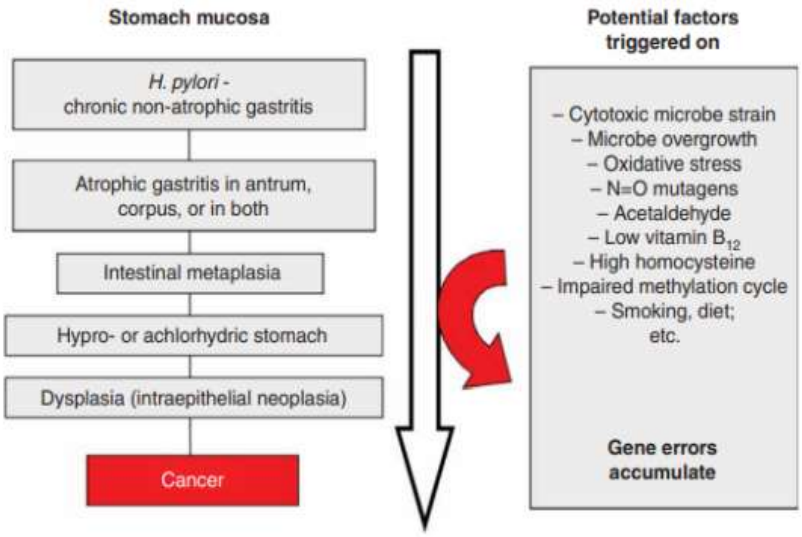


Fig 11. Schema de evoluție naturală și progresie a gastritei de la o formă neatrofică la malignitate gastrică.
Mai mulți factori și mecanisme potențial patogenetice, legate de carcinogeneză, sunt declanșate treptat pe parcursul şi progresia gastritei.

3. Gastrita cronică autoimună

Deși *H. pylori* este în cele din urmă este cauza majoră (în peste 90% din cazuri) de gastrită, o inflamație cronică mononucleară, fără o infecție continuă cu *H. pylori,* apare a gastrităcu corpul atrofică cu coexistența autoanticorpilor împotriva celulelor parietale (pompa de protoni) și/sau a factorului intrinsic. [2,6,108,109].

Este incert, cu toate acestea, dacă această gastrită de tip „autoimună". este o tulburare independentă sau dacă *H. pylori* declanșează reacții autoimune la unele persoane

O gastrită legată de fenomenele autoimune poate fi oricum mai progresivă și mai rapidă încomparativ cu *H. pylori.*

În legătură cu autoimunitatea și la persoanele cu predispoziție la boli autoimune (tireoidita autoimună, diabet, etc.), progresia gastritei cu *H. pylori* la fenotipuri atrofice poate fi extrem de distructivă, ducând posibil ușor și rapid la aclorhidrie și la atrofia totală a corpului și fundului gastric.

Cazuri cu gastrita severă a corpului atrofic cu caracteristici autoimune au fost descrise în literatura medical [27,81].

Numeroase expresii anormale ale genelor funcționale și de reglementare, mutații ale genelor, modificări epigenetice, apariții variabile ale citokinelor sau factorilor de creștere a țesutului apar în procesele tisulare reglatoare ale mucoasei gastrice si celulelor epiteliale in legatură cu gastrită cauzată de H. pylori [54].

Unele dintre modificări sunt inversate, pot apărea chiar și în stadiile incipiente ale inflamației, dar se pot acumula în special în timp în condiții premaligne, cum ar fi atrofia și metaplazia intestinală, și par a fi extrem de frecvente cazurile precanceroase (displazie sau neoplazie intraepitelială) și leziuni maligne [22,55].

Atrofia corpului duce în cele din urmă la scăderea secreției de acid clorhidric. În stomacul lipsit de acid și atrofic, din cauza deteriorării secreției, absorbția vitaminelor esențiale, precum vitamina B12, eșuează. Malabsorbția și ulterioare deficiență de vitamină de lungă durată și permanent de B12 poate afecta metabolismul metioninei, homocisteinei și poate fi, prin urmare, un mecanism care contribuie la aparitia epigeneticii lezionarii ADN-ului prin deteriorări în funcție de ciclul de metilare în celulele epiteliale [9].

Metabolismul alimentar și absorbția micronutrienților, cum ar fi fierul, calciul, magneziul și zincul, sau absorbția unor medicamente (de exemplu, dipiridamol, unele formulări care conțin fier și medicamente antifungice cum ar fi fluconazol sau itraconazol, tiroxină și atazanovir) este afectată în stomacul aclorhidric [103]. Stomacul este în cele din urmă colonizat cu o floră microbiană din gură [104]. Microbiomul în lipsa prezenței acidului clorhidric este capabil să producă substanțe cancerigene de clasa 1, cum ar fi acetaldehidă și nitrozoamine [91].

4. Modelele murine de inducerea ulcerului peptic

Ulcerul gastric, caracterizat prin leziuni la nivelul mucoasei gastrice și inflamație, este cauzat de dezechilibrul dintre factorii de protecție și agresivi ai stomacului prin acțiunea factorilor endogeni și exogeni.

În acest capitol se abordează diferite modele experimentale și proceduri pentru evaluarea acțiunii gastroprotectoare a extractelor / medicamentelor asupra leziunilor gastrice acute, induse la rozătoare cu: etanol, indometacină, piroxicam, inducerea de stres acut prin scufundarea în apă, și acid acetic.

Activitatea mucogenă a extractelor / medicamentelor este evaluată în mucoasa gastrică a animalelor ulcerate cu un agent ulcerogen. De asemenea, aceasta evaluează activitatea antioxidantă a extractelor / medicamentelor prin determinarea enzimelor antioxidante (superoxid dismutază-SOD, glutation peroxidază și catalază-CAT), glutation reductază-GSH și malondialdehidă-MDA și activitatea oxidului nitric (NO) [37].

Gastroprotecția medicamentului este, de asemenea, analizată prin inhibarea diferitelor căi folosind inhibitori de indometacină.

Ulcerul peptic, se împarte în ulcer gastric și duodenal, iar acesta este cauzat de dezechilibrul dintre factorii de protecție (mucus, bicarbonate, flux sanguin, prostaglandine sistem antioxidant) și cei agresivi [83].

Etiologia ulcerului gastric este pluricauzal, inclusiv endogen (secreție în exces de acid gastric și pepsină din cauza stresului etc.) și exogen (fumat, ingestia de alcool, alimente picante, infecția cu *Helicobacter pylori* și consumul de medicamente, cum ar fi antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) [10,79,104].

Terapia ulcerului se face prin două căi, cum ar fi căile profilactice și cele terapeutice. Unde tratamentul profilactic se face prin asigurarea gastroprotecției prin întărirea factorilor de protecție a mucoasei care implică, stimularea somatostatinei și sinteza de prostaglandine pentru a inhiba/sau reduce secreția de gastrină.

Citoprotecția țesuturilor stomacului se face prin reducerea daunelor oxidative și peroxidării lipidelor, stimulându-se sistemul antioxidant, apariția efectului antiinflamator și sinteza oxidului nitric (NO).

Ca și mecanisme de acțiune, terapia merge pe două paliere, primul fiind tratamentul antisecretor (inhibarea efectelor histaminergice si colinergice asupra pompei de protoni), iar al doilea acționează prin vindecarea ulcerului (amplificarea sintezei factorilor care stimulează formarea celulelor mucoase) [35,83,98].

Există mai multe medicamente care se folosesc în tratamentul ulcerului peptic, acestea fiind: cimetidină, ranitidină, omeprazol, pantoprazol, carbenoxolon, misoprostol etc.

Cu toate acestea, terapia ulcerului prin efectul inhibitor duce la mai multe efecte secundare, cum ar fi dureri de cap, diaree, insuficiență renală, greață și somnolență, absorbție scăzută a vitaminei B12 și a fierului, hipergastrinemie, trombocitopenie și în unele cazuri, terapia arată vindecarea lentă și reapariția stării ulceroase [20,46,107].

Prin urmare, cercetările din întreaga lume iau în considerare aceste aspect, pentru a dezvolta medicamente cu proprietăți antiulcerogenice și gastroprotectoare cu mai puține efecte secundare și costuri mai mici.

4.1. Leziuni gastrice induse de etanol

Etanolul solubilizează bariera de mucus a epiteliului gastric, ceea ce îl face un factor agresor direct prin creșterea acidului gastric, din cauza scăderii nivelului de prostaglandine, care provoacă retrodifuziunea acidului și creșterea efluxului crescut de ioni Na+ și K+, histamină, pepsină și suc gastric [62,74].

Este urmat de scăderea fluxului sanguin gastric inducând stresul oxidativ prin reducerea enzimelor antioxidante endogene precum CAT, SOD și GSH și declanșând producția de citokine și leucotriene, rezultând în deteriorarea peretelui gastric prin peroxidarea lipidică a țesuturilor gastrice și astfel formând hemoragii în porțiunea gastrică glandulară [89,105].

4.2. Leziuni gastrice induse de etanol acidificat (etanol/HCl)

Inducerea ulcerului gastric cu acid clorhidric și etanol (HCl/EtOH) implică diverse mecanisme, printre care se numără epuizarea stratului de mucus gastric și reducerea secreției de bicarbonat care provoacă deteriorarea membranei, declanșarea dezechilibrelor în procesele antioxidante celulare, generarea de citokine și depolarizarea membranei mitocondriale înainte de moartea celulelor [73,85].

4.3. Leziuni gastrice induse de indometacină (AINS)

AINS precum indometacina, aspirina și piroxicamul reduc sinteza prostaglandinelor prin inhibarea activității ciclooxigenazei (COX-1 și COX-2), unde prostaglandinele E2 și prostaciclina (PGI2) joacă un rol major în reglarea producției de acid gastric și a motilității [24].

Prin urmare, această inhibare are ca rezultat deteriorarea barierei de mucus gastric, inflamație și ulcerație prin creșterea infiltrației de leucocite/neutrofile în endoteliul vascular gastric și creșterea generării de radicali liberi cu scăderea fluxului sanguin și a nivelului enzimei antioxidante endogene [3,41,97].

4.4. Leziuni gastrice induse de acidul acetic (inducerea ulcerului cronic)

Reapariția ulcerului și întârzierea vindecării aduc ulcerului natură cronică, iar modelul acidului acetic dă asemănare cu ulcerul uman

și persistență îndelungată. Inducerea ulcerului cu acid acetic are ca rezultat deteriorarea mucoasei și ulcerația prin reducerea nivelului de prostaglandine și a microcirculației, modificarea modelului de aderență a mucusului și creșterea factorilor inflamatori (cum ar fi IL-1β, TNF-α, NO) infiltrarea și generarea de radicali liberi în stomac [5,11,21,68].

4.5. Ulcerul peptic indus de piroxicam (AINS)

Piroxicamul (un inhibitor neselectiv al ciclooxigenazei) induce ulcere gastrice acute și lezionează mucoasa duodenală prin mai multe mecanisme, cum ar fi iritația topică indusă de medicamente la nivelul epiteliului, afectarea proprietăților de barieră a membranei mucoase, suprimarea sintezei prostaglandinelor în zona gastrică, producția de radicali liberi de oxigen (ROS) [4, 25].

4.6. Ligaturarea pilorului la șoareci

Această metodă este folosită pentru a studia proprietățile antisecretorii ale medicamentelor, unde pilorul stomacului este legat pentru a stoca secreția gastrică și astfel generând un mediu acid în lumenul stomacului care provoacă leziuni ale mucoasei de către acidul gastric [82].

Sistemul senzitiv enteric și sistemul nervos central reglează histamina, gastrina și acetilcolina, care sunt de fapt implicate în reglarea pompei gastrice de protoni și generarea de ioni H+ în stomac pentru a menține producția de acid gastric [16, 59].

4.7. Leziuni gastrice induse de stres (reținerea în apă)

Modelul de reținere în apă produce un ulcer gastric asemănător cu ulcerul uman cauzat de stresul oxidativ, în care ulcerația este cauzată de producția crescută de radicali liberi și de infiltrarea celulelor inflamatorii și a citokinelor, precum și de reducerea sintezei de prostaglandine și a fluxului sanguin gastric [4,5].

Bibliografie

1. **Adamu MA, Weck MN, Gao L, Brenner H.** Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *Eur J Epidemiol* 2010; 25:439-48.
2. **Almouradi T, Hiatt T, Attar B**. Gastric Intestinal Metaplasia in an Underserved Population in the USA: Prevalence, Epidemiologic and Clinical Features. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013: 856256.
3. **Arrieta J, Benitez J, Flores E, Castillo C, Navarrete A** (2003) Purification of gastroprotective triterpenoids from the stem bark of Amphipterygium astringent; the role of prostaglandins, sulfhydryls, nitric oxide, and capsaicin-sensitive neurons. *Planta Med* 69(10):905–909
4. **Arunachalam K, Balogun SO, Pavan E, de Almeida GVB, de Oliveira RG, Wagner T, Cechinel Filho V, de Oliveira Martins DT** (2017) Chemical characterization, toxicology and mechanism of gastric antiulcer action of essential oil from *Gallesia integrifolia* (Spreng.) harms in the in vitro and in vivo experimental models. *Biomed Pharmacother* 94:292–306
5. **Arunachalam K, Damazo AS, Pavan E, Oliveira DM, de Freitas Figueiredo F, Machado MTM, Balogun SO, Soares IM, dos Santos Barbosa R, da Costa Alvim T, Ascencio SD** (2019) Cochlospermum regium (Mart. Ex Schrank) Pilg.: evaluation of chemical profile, gastroprotective activity and mechanism of action of hydroethanolic extract of its xylopodium in acute and chronic experimental models. J Ethnopharmacol 233:101–114
6. **Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY**. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001; 6: 294-9.
7. **Atherton JC.** The clinical relevance of strain types of Helicobacter pylori. Gut 1997; 40: 701-3
8. **Balkwill F, Mantovani A**. Inflammation and cancer Lancet 2001;357:5345.
9. **Basso D, Zambon CF, Letley DP, Stranges A, Marchet A, Rhead JL, et al.** Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and VacA gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2008; 135:91-9.

10. **Bhandari SV, Parikh JK, Bothara KG, Chitre TS, Lokwani DK, Devale TL, Modhave NS, Pawar VS, Panda S** (2010) Design, synthesis, and evaluation of anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic, and nitric oxide-releasing studies of novel indomethacin analogs as non-ulcerogenic derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem* 25(4):520–530
11. **Bonacorsi C, Fonseca LM, Raddi MSG, Kitagawa RR, Villegas W** (2013) Comparison of Brazilian plants used to treat gastritis on the oxidative burst of helicobacter pylori -stimulated neutrophil. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013:1–8
12. **Borch K, Jönsson KA, Petersson F, Redéen S, Mårdh S, Franzén LE**. Prevalence of gastroduodenitis and Helicobacter pylori infection in a general population sample: relations to symptomatology and lifestyle. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1322-9.
13. **Conchillo JM, Houben G, de Bruïne A, Stockbrügger R**. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? *Eur J Cancer Prev* 2001; 10:307-12.
14. **Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M.** A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60.
15. **Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT**. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 493-8.
16. **Correa P.** Chronic gastritis: a clinicopathological classification. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 504-9.
17. **Correa P.** Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-40.
18. **Coussens LM, Werb Z.** Inflammation and cancer. Nature 2002; 420:860-7.
19. **Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN.** Intestinal metaplasia and Helicobacter pylori: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992; 33:16-20.
20. **Dacha S, Razvi M, Massaad J, Cai Q, Wehbi M** (2015) Hypergastrinemia. *Gastroenterol Rep* 3 (3): 201–208
21. **De Almeida GVB, Arunachalam K, Balogun SO, Pavan E, Asceˆncio SD, Soares IM, Zanatta AC, Villegas W, Macho A, de Oliveira Martins DT**. Chemical characterization and evaluation of gastric antiulcer properties of the hydroethanolic extract of the stem bark of Virola elongata (Benth.) Warb. *J Ethnopharmacol* 2019, 231:113–124
22. **Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A**. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): a guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94.
23. **Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P.** Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161
24. **Djahanguri B**. The production of acute ulceration by indomethacin in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1969, 4: 265–267
25. **Drini M.** Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr* 2017, 40(3): 91.
26. **Eriksson NK, Färkkilä MA, Voutilainen ME, Arkkila PE, Yo HP, Nayoung K**: Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasiaical value of taking routine biopsies from the incisura angularis during gastroscopy. *Endoscopy* 2005; 37: 532-6.
27. **Eriksson NK, Kärkkäinen PA, Färkkilä MA, Arkkila PE**. Prevalence and distribution of gastric intestinal metaplasia and its subtypes. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 355-60.
28. **Eshmuratov A, Nah JC, Kim N, Lee HS, Lee HE, Lee BH**. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1364-75.
29. **Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ.** Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1999;94:2373-9.

30. **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM**. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893- 917.
31. **Filipe MI, Muñoz N, Matko I, Kato I, PompeKirn V, Jutersek A**. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57: 324-9.
32. **Fung WP, Papadimitriou JM, Matz LR.** Endoscopic, histological and ultrastructural correlations in chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1979; 71: 269-
33. **González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, Correa P.** Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer* 2013; 133: 1023-32.
34. **Gore RM**. Gastric cancer. Clinical and pathologic features. *Radiol Clin North Am* 1997; 35: 295- 310.
35. **Gubina M, Ihan A** (2014) The immune response to helicobacter pylori. *Food Technol Biotechnol* 52(2): 204–209.
36. **Handa Y, Saitoh T, Kawaguchi M, Misaka R, Ohno H, Tsai CR**. Association of Helicobacter pylori and diffuse-type gastric cancer. *J Gastroenterol* 1996;31 Suppl 9:29-32.
37. **Holetz FB, Pessini GL, Sanches NR, Cortez DAG, Nakamura CV, Dias Filho BP** (2002) Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97 (1027–1031): 2002
38. **Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH.** Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterolog*y 1998; 114:1169-79.
39. **Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH**. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 2003;125:1636-44.
40. **Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR**. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: fifth edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000; 88:921-32.
41. **Ibrahim MY, Hashim NM, Dhiyaaldeen SM, Al-Obaidi MMJ, El-Ferjani RM, Adam H, Alkotaini B, Al Batran R, Ali HM** Acute toxicity and gastroprotection studies of a new Schiff base derived manganese (II) complex against HCl/ethanol-induced gastric ulcerations in rats. *Sci Rep* 2016, 6:26819
42. **Jönsson KA, Gotthard R, Bodemar G, Brodin U.** The clinical relevance of endoscopic and histologic inflammation of gastroduodenal mucosa in dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 385-95.
43. **Jönsson KA, Ström M, Bodemar G, Norrby K.** Histologic changes in the gastroduodenal mucosa after long-term medical treatment with cimetidine or parietal cell vagotomy in patients with juxtapyloric ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:433-41.
44. **Joo YE, Park HK, Myung DS, Baik GH, Shin JE, Seo GS**. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal 38 Journal of Cancer Prevention Vol. 20, No. 1, 2015 metaplasia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. *Gut Liver* 2013; 7: 303
45. **Kang KP, Lee HS, Kim N, Kang HM, Park YS, Lee DH**. Role of intestinal metaplasia subtyping in the risk of gastric cancer in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 140-8.
46. **Kang SH, Kim YS, Kim EK, Hwang JW, Jeong JH, Dong X, Lee JW, Moon SH, Jeon BT, Park PJ**. Anticancer effect of thymol on AGS human gastric carcinoma cells. *J Microbiol Biotechnol* 2016, 26(1):28–37
47. **Kato S, Matsukura N, Tsukada K, Matsuda N, Mizoshita T, Tsukamoto T**. *Helicobacter pylori* infection-negative gastric cancer in Japanese hospital patients: incidence and pathological characteristics. *Cancer Sci* 2007; 98:790-4.
48. **Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatiño B, Su W, Pan Z, Garcia C**. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. *J Bacteriol* 2000; 182:3210-8.
49. **Kim HJ, Choi BY, Byun TJ, Eun CS, Song KS, Kim YS**. The prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia according to gender, age, and *Helicobacter pylori*

infection in a rural population. *J Prev Med Public Health* 2008; 41:373-9.

50. **Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W**. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 448-54.
51. **Kim N, Park YS, Cho SI, Lee HS, Choe G, Kim IW**. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without the significant gastroduodenal disease. *Helicobacter* 2008; 13:245-55.
52. **Kimura K, Takemoto T**. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 1969; 1:87-97.
53. **Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX**. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2014; 20: 5903-11.
54. **Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B**. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 1996; 334: 1018-22.
55. **Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ**. Helicobacter pylori and atrophic gastritis: the importance of the cagA status. *J Natl Cancer Inst* 1995 ;87:1777-80.
56. **Lauren P**. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31-49.
57. **Leung WK, Sung JJ.** Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1209-16.
58. **Liu T, Zhang M, Mukosera GT, Borchardt D, Li Q, Tipple TE, Ahmed ASI, Power GG, Blood AB**. L-NAME releases nitric oxide and potentiates subsequent nitroglycerin-mediated vasodilation. *Redox Biol* 2019, 26:101238
59. **Liu Y, Uemura N, Xiao SD, Tytgat GN, Kate FJ.** Agreement between endoscopic and histological gastric atrophy scores. *J Gastroenterol* 2005; 40:123-8
60. **Marshall BJ, Warren JR.** Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
61. **Meena DK, Jayanthi M**. In-vivo models used for pre-clinical evaluation of the anti-ulcer activity. *Austin Pharmacol Pharm* 2018, 3(2):1017
62. **Megala J, Geetha A** Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic fruit extract of *Pithecellobium dulce* in different experimental ulcer models in rats. J *Ethnopharmacol* 2012, 142 (2):415–421
63. **Meining A, Morgner A, Miehlke S, Bayerdörffer E, Stolte M.** Atrophy-metaplasia-dysplasia carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely a hypothesis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15:983-98
64. **Misiewicz JJ.** The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 207-8.
65. **Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F, Gomes AT, Barreira R, Figueira P**. Helicobacter pylori genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol* 2001; 158: 647-54.
66. **Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, Nakamura** H. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 109:138
67. **Ohshima H, Tazawa H, Sylla BS, Sawa T**. Prevention of human cancer by modulation of chronic inflammatory processes. *Mutat Res* 2005; 591: 110-22.
68. **Okabe S, Amagase K** (2005) An overview of acetic acid ulcer models - the history and state of art of peptic ulcer research. *Biol Pharm Bull* 28:1321–1341
69. **Park HK, Kim N, Lee SW, Park JJ, Kim JI, Lee SY**. The Distribution of Endoscopic Gastritis in 25,536 Heath Check-up Subjects in Korea. Korean *J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2012; 12: 237-43.
70. **Park JM, Ryu WS, Kim JH, Park SS, Kim SJ, Kim CS**. Prognostic factors for advanced gastric cancer: stage-stratified analysis of patients who underwent curative resection. *Cancer Res Treat* 2006; 38:13-8.
71. **Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y**. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type

gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 640-3.

72. **Redéen S, Petersson F, Jönsson KA, Borch K.** Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and Helicobacter pylori infection in a general population sample. *Endoscopy* 2003; 35: 946-50.
73. **Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ**. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. Gastroenterology 1979, 977:433–443
74. **Roesler BM, Rabelo-Goncalves EM, Zeitune JM**. Virulence factors of helicobacter pylori: a review. *Clin Med Insights Gastroenterol* 7:CGast-S 2014,13760
75. **Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE**. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991; 32: 1110-3.
76. **Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G**. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. Helicobacter 2007;12 Suppl 2:32-8.
77. **Rugge M, de Boni M, Pennelli G, de Bona M, Giacomelli L, Fassan M**. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1104
78. **Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Piscioli F, Giacomelli L, De Pretis G**. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. Gut 2007; 56: 631-6.
79. **Saavedra JM, Sa´nchez-Lemus E, Benicky J** (2011) Blockade of brain angiotensin II AT1 receptors ameliorates stress, anxiety, brain inflammation, and ischemia: therapeutic implications. *Psychoneuroendocrinology* 36 (1):1–18
80. **Schindler R**. Chronic gastritis. *Bull N Y Acad Med* 1939;15: 322-37.
81. **IARC Monogr** Eval Carcinog Risks Hum Schistosomes, liver flukes, and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. 1994; 61.
82. **Shay H, Sun CH, Gruenstein MD**. Animal Experiments of Gastric Ulcer. A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterology* 1954, 26:906–913 226
83. **Singh AK, Singh SK, Singh PP, Srivastava AK, Pandey KD, Kumar A, Yadav H**. Biotechnological aspects of plants metabolites in the treatment of ulcer: a new perspective. *Biotechnol Rep* 2018: e00256
84. **Siurala M, Varis K, Wiljasalo M**. Studies of patients with atrophic gastritis: a 10-15-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1966; 1:40-8.
85. **Sreeja PS, Arunachalam K, Saikumar S, Kasipandi M, Dhivya S, Murugan R, Parimelazhagan T**. Gastroprotective effect and mode of action of methanol extract of *Sphenodesme involucrata var. paniculata* (CB Clarke) *Munir (Lamiaceae*) leaves on experimental gastric ulcer models. *Biomed Pharmacother* 2018, 97:1109–1118.
86. **Statistics Korea**. 2013. Daejeon, Statistics Korea. Available from: http://kostat. go.kr. Accessed Nov. 3, 2022).
87. **Stemmermann GN, Mower H.** Gastritis, nitrosamines, and gastric cancer. J Clin Gastroenterol 1981;3(Suppl 2):23-7.
88. **Suganuma M, Yamaguchi K, Ono Y, Matsumoto H, Hayashi T, Ogawa T**. TNF-alphainducing protein, a carcinogenic factor secreted from *H. pylori*, enters gastric cancer cells. *Int J Cancer* 2008; 123:117-22.
89. **Takagi K, Okabe S, Saziki R**. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Jpn J Pharmacol* 1969, 19:418–426
90. **Tatsuta M, Iishi H, Nakaizumi A, Okuda S, Taniguchi H, Hiyama T**. Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer. *Int J Cancer* 1993; 53:70-4.
91. **Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK, Gubina M, Ihan A, Poljak M**. Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol* 1999; 188:24-9.
92. **Toukan AU, Kamal MF, Amr SS, Arnaout MA, Abu-Romiyeh AS**. Gastroduodenal inflammation in patients with non-ulcer dyspepsia. A controlled endoscopic and morphometric study. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 313-20.
93. **Tsuji S, Kawai N, Tsujii M, Kawano S, Hori M.** Review article: inflammation-related promotion of gastrointestinal carcinogenesis-

-a perigenetic pathway. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18 Suppl 1:82-9.

94. **Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M**. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-9.
95. **Vries AC, Kuipers EJ**. Epidemiology of premalignant gastric lesions: implications for the development of screening and surveillance strategies. *Helicobacter* 2007;12 Suppl 2:22-31.
96. **Wada K, Kamisaki Y, Kitano M, Kishimoto Y, Nakamoto K, Itoh T**. A new gastric ulcer model induced by ischemia-reperfusion in the rat: role of leukocytes on ulceration in rat stomach. *Life Sci* 1996, 59(19): PL295–PL301.
97. **Wallace JL**. Physiological and patho-physiological roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract. *Antioxid Redox Signal* 2010, 12(9):1125–1133
98. **Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L**. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. Cancer Lett 2014, 345(2):196–202.
99. **Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SW, Huang Z**. Gastric atro- Yo Han Park, Nayoung Kim: Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011; 83: 253-60.
100. **Weck MN, Stegmaier C, Rothenbacher D, Brenner H**. Epidemiology of chronic atrophic gastritis: a population-based study among 9444 older adults from Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 879-87.
101. **Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT**. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 713- 39.
102. **Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim JG, Kashima K, Graham DY**. Relationship between Helicobacter pylori iceA, cagA, and VacA status and clinical outcome: studies in four different countries. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2274-9.
103. **Yamaoka Y**. Increasing evidence of the role of Helicobacter pylori SabA in the pathogenesis of the gastroduodenal disease. *J Infect Dev Ctries* 2008.
104. **Yandrapu H, Sarosiek J**. Protective factors of the gastric and duodenal mucosa: an overview. *Curr Gastroenterol Rep* 2015, 17(6):24
105. **Yang HJ, Kim MJ, Kwon DY, Kang ES, Kang S, Park S** (2017) Gastroprotective actions of *Taraxacum coreanum* Nakai water extracts in ethanolinduced rat models of acute and chronic gastritis. *J Ethnopharmacol* 2017, 208:84–93
106. **Yoon H, Kim N**. Diagnosis and management of high-risk group for gastric cancer. *Gut Liver* 2015; 9: 5-17.
107. **Yuan Y, Padol IT**, Hunt RH (2006) Peptic ulcer disease today. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006, 3(2).
108. **Yuasa N, Nimura Y**. Survival after surgical treatment of early gastric cancer, surgical techniques, and long-term survival. *Langenbecks Arch Surg* 2005;
109. **Zou D, He J, Ma X, Liu W, Chen J, Shi X**. *Helicobacter pylori* infection and gastritis: the Systematic Investigation of gastrointestinaL diseases in China (SILC). *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26:908-15.