

영유아에서 *Helicobacter pylori* 감염과 철결핍성 빈혈과의 관계 연구

경상대학교 의과대학 소아과학교실

손명희 · 염정숙 · 박지숙 · 박은실 · 서지현 · 임재영 · 박찬후 · 우향옥 · 윤희상

= Abstract =

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron-deficiency anemia in infants and children

Meong Hi Son, M.D., Jung Suk Yeom, M.D., Ji Suk Park, M.D., Eun Sil Park, M.D., Ji Hyun Seo, M.D.,
Jae Young Lim, M.D., Chan Hoo Park, M.D., Hyang Ok Woo, M.D. and Hee Shang Youn, M.D.

Department of Pediatrics, The Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea.

Purpose : To elucidate a potential association between *Helicobacter pylori* (HP) infection and iron-deficiency anemia (IDA) in infants and children in terms of the other factors related to iron utilization and storage although the association of ferritin was previously studied.

Methods : We evaluated 135 infants (aged 6–24 months) admitted at Gyeongsang National University Hospital from 2000 to 2006. Western blot assays using the HP CagA antigen (120 kD) were conducted to identify infections. The concentrations of six parameters were measured: hemoglobin (Hb), serum ferritin, soluble serum transferrin receptors, interleukin-6, prohepcidin, and C-reactive protein. In addition, the infants were classified into IDA, anemia from inflammation (AI), unclassified anemia (UCA), and normal groups on the basis of Hb and ferritin concentrations.

Results : In the IDA group (n=20), seven infants were infected with HP, with the other infants showing no evidence of infection. The mean Hb levels in the IDA group were significantly lower in HP-infected infants than those uninfected (7.1 vs. 8.2 g/dL, respectively); the mean ferritin levels were also significantly lower in the infected infants (3.2 vs. 6.8 μ g/L). The other four parameters did not differ significantly among the IDA infants. No correlations were found between the six parameters and HP infection status in the other groups.

Conclusion : There were no significant differences in the HP infection rates among the study groups. However, in the IDA group, the HP-infected infants had significantly lower serum ferritin and Hb levels than the HP-negative infants ($P < 0.05$). (Korean J Pediatr 2009;52:544–548)

Key Words : *Helicobacter pylori*, Inflammation, Anemia, Iron deficiency

서 론

Helicobacter pylori (HP) 감염과 철결핍성 빈혈의 연관성에 대해서는 현재까지 일관된 연구 결과가 없다. HP 감염에 의한 위염이 철결핍성 빈혈의 위험을 높이고 철결핍성 빈혈의 치료를 방해한다는 주장이 있는 반면에 유의한 인과 관계가 없다는 다른 연구결과도 있다¹⁻⁵. 청소년기와 폐경기 전 여성에서는 HP가 저장

철의 일종인 lactoferrin을 이용함으로써 인체의 철 이용을 방해하여 철결핍성 빈혈을 유발한다고 보고하였고⁶, 12세 이전의 사춘기 전 소아를 대상으로 한 다른 연구에서는 HP 감염과 철 결핍은 관련이 없다고 보고 하였다⁵. 대부분의 연구들은 철결핍성 빈혈의 혈청지표로 페리틴을 사용하여 보고하였다¹⁻⁶. 철결핍성 빈혈이 영유아에서 높은 유병률을 보임에도 불구하고 많은 연구조사가 보고 되지 않았기에 영유아 환자에서 철결핍성 빈혈과 HP 감염과의 관계를 연구하고자 하였다.

하지만 이들 영유아군에서 혈액검사로 철결핍성 빈혈을 의심한 환자 중 다수가 급성 감염으로 내원하여 혈액검사를 시행하여서 급성 염증 반응에 의한 페리틴 증가로 철 결핍을 판단하기가 어렵다. 따라서 철결핍 상태를 파악하는데 있어서 페리틴 수치 외에 철 대사 이용이나 저장에 관련된 가용성 트란스페린 수용체 (soluble serum transferrin receptor, sTfR) 농도, 철 대사 관련 펩타이드 호르몬인 hepcidine 농도, hepcidine의 전구 물질인

Received : 17 November 2008, Revised : 2 January 2009

Accepted : 15 January 2009

Address for correspondence : Jae Young Lim, M.D.

Department of Pediatrics, The Gyeongsang National University College of Medicine, 90 Chilam-dong, Jinji-si, Gyeongnam, 660-702, Korea

Tel : +82.55-750-8159, Fax : +82.55-752-9339

E-mail : pedneu@gsnu.ac.kr

The poster of this paper was presented in 44th annual spring meeting of the Korean Society of Hematology in Seoul, Korea, 2008

IL-6등과 염증 인자로 알려진 ESR, CRP 등을 동시에 비교하여 이들 인자들과 HP 감염과의 연관성을 알아보려고 하였다.

본 연구의 목적은 첫째, 철결핍성 빈혈의 유병률이 높은 영유아군에서 HP 감염과의 관계를 최초로 연구하고자 하였다. 둘째, 이전의 연구에서는 페리틴을 주 지표로 철결핍성 빈혈과 HP 감염과의 상관관계를 연구하였으나 본 연구에서는 ferritin 외에 철 대사의 이용이나 저장에 관련된 다른 인자들을 동시에 비교해보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 1월부터 2006년 9월까지 경상대학교병원을 내원한 6개월에서 24개월의 영유아 중 혈액 검사 채취가 가능하였던 환자 135명을 대상으로 하였다.

대상 환자 들은 영유아의 특성상 급성 감염이 동반되는 경우가 많아 페리틴 수치가 증가하여 감염에 의한 빈혈과 철결핍성 빈혈이 혼재된 빈혈이 있을 수 있으므로 혈액색소와 혈청 페리틴 수치를 기준으로 염증성 빈혈(anemia of inflammation, AI), 철결핍성 빈혈(iron deficiency anemia, IDA), 정상 영유아군(normal control, Nor), 미분류 빈혈(unclassified anemia, UCA)로 세분화 하여 나누었다. AI군은 혈액소(Hb) <11 g/dL, 혈청 페리틴 (serum ferritin, SF) >50 µg/L인 경우, IDA군은 Hb <11 g/dL, SF <12 µg/L인 경우, Nor군은 Hb 11 g/dL, SF ≥12 µg/L인 경우, 그리고 UCA군은 Hb <11 g/dL, SF 12-50 µg /L인 경우로 정의하였다⁷⁾.

2. 검사방법

HP 감염 유무는 대상 환자의 혈청으로 HP CagA 항원(120 kD)에 대한 면역블롯팅법을 이용하여 HP 양성군(HP+)과 HP 음성군(HP-)으로 나누어 분류하였다(Fig. 1)^{8,9)}. 이들의 Hb (g/

dL), SF (ug/L), sTfR, (mg/L), interleukin (IL)-6 (pg/mL), pro-hepcidin (ng/mL)과 CRP (mg/L)를 측정하였다. Pro-hepcidin 농도는 ELISA (DRG instruments, Marburg, Germany)법으로 측정하였다. sTfR과 혈청 페리틴 농도는 각각 immunoassay kit (Roche Modular E170, Roche, Basel, Switzerland)와 radioimmunoassay (Roche Modular DP, Roche, Basel, Switzerland)로 측정하였고, 전혈구계산치(complete blood cell count)는 automated hematology analyzer (DVIA2120 Bayer, Leverkusen, Germany)로 측정하였다.

3. 통계분석

결과값들은 평균±표준편차로 표기되었고 통계량들은 Mann-Whitney U-test를 사용하여 검정하였다. 통계분석은 SPSS version 13.0을 사용하였고 P값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 의미가 있다고 판정하였다.

결 과

1. 영유아군에서 철결핍성 빈혈과 HP 감염과의 관계

먼저 면역블롯팅법을 이용하여 CagA 항원인 120Kd 과 다른 항원 단백질에 모두 양성이면 Pattern I이라고 분류하고 CagA 항원인 120 Kd에는 음성인면서 다른 단백질에만 양성이면 Pattern II, 모든 항원 단백질에 음성이면 PatternIII 로 분류하였다. 이 중 Pattern I 만 HP 감염이 있는 것으로 해석하였으며 전체 135명 중 42 명에서 Pattern 1의 소견을 보였다.

빈혈이 있는 환아는 대상 환자 중 75명(55%)이었고 이중 IDA 환아는 20명(14%)이었다. 빈혈이 있는 환아중 22명(29%)은 HP 감염 소견을 보였고 Nor 군은 HP감염이 20명(33%)에서 관찰되었다. 혈액색소와 페리틴수치를 기준으로 나눈 네 그룹에서 HP 감염을 비교해서 보면 AI (N=21)군은 8명(38%) 이고, IDA (N=20)군은 7명(35%), UCA (N=34)군은 7명(20%)이며, Nor (N=60)군

Table 1. Potential Association between *Helicobacter pylori* Infection and Iron-Deficiency Anemia According to the Six Parameters in Infants and Children

Parameters	AI		IDA		Nor		UCA	
	HP+	HP-	HP+	HP-	HP+	HP-	HP+	HP-
No. of subjects	8	13	7	13	20	40	7	27
Age (months)	10.3 (4)	13.3 (4.9)	11.1 (7.0)	11.9 (3.5)	13.8 (7.0)	14.25 (4.8)	10.8 (5.6)	11.8 (4.2)
Hb	9.1 (1.1)	9.1 (1.4)	7.1* (0.8)	8.1 (0.89)	11.7 (0.59)	12.0 (0.76)	9.6 (0.6)	8.9 (0.9)
SF	253.2 (229.2)	132.1 (98)	3.2* (1.6)	6.7 (3.2)	102 (104)	89.5 (114)	23.9 (2.3)	26.4 (8.9)
STfR	3.5 (1.3)	4.1 (3.7)	13.6 (6.4)	10.5 (3.1)	3.96 (1.54)	4.61 (4.39)	4.8 (2.7)	6.0 (2.1)
Prohepcidin	219.3 (58.6)	190.4 (73.4)	232.9 (154)	274 (171.3)	325 (118)	295 (130)	352.9 (215)	256.6 (102)
IL-6	5.8 (7.6)	6.3 (9.5)	3.65 (6.6)	2.68 (7.1)	5.39 (11.9)	5.38 (11.8)	2.5 (4.6)	1.11 (1.91)
CRP	15.8 (16.8)	43.8 (51.2)	3.85 (1.64)	12.1 (13.2)	16.2 (22.5)	18.0 (32.1)	17.1 (17.3)	18.6 (19.1)

Data presented as means±SD (standard deviation)

Abbreviations : IDA, Iron deficiency anemia; AI, anemia of inflammation; Nor, normal control; UCA, unclassified anemia

*P<0.05

은 20명(33%) 이었다(Table 1).

2. HP 감염의 유무에 따라 혈액학적 인자 및 염증 관련 인자의 차이

혈색소와 페리틴수치를 기준으로 나눈 네 그룹에서 HP 감염의 유무에 따라 Hb (g/dL), SF (ug/L), sTfR, (mg/L), IL-6 (pg/mL), prohepcidin (ng/mL)과 CRP (mg/L)를 각각 비교하였다.

IDA (N=20)에서 HP 감염이 있는 환아는 7명, 감염이 없는 환아는 13명이었다. 이들 두 그룹의 혈색소 평균은 각각 7.1±0.8 과 8.2g±0.89/dL로 HP 감염이 있는 환자에서 유의하게 낮았으며 페리틴은 각각 3.2±1.6과 6.8±3.2 ug/L로 HP 감염이 있는 그룹에서 유의하게 낮았다(P<0.05, Table 1). 또한 IDA 외에 다른 군에서는 HP 감염 유무에 따라 Hb (g/dL), SF (ug/L), sTfR, (mg/L), IL-6 (pg/mL), prohepcidin (ng/mL)과 CRP (mg/L)를

Table 2. Soluble Serum Transferrin Receptor Concentrations, Hematological Variables, and Inflammation Variables Related to *Helicobacter pylori* Infection

Parameters	HP+	HP-
No. of subjects	42	93
Age (months)	12.1 (6)	13.1 (4.5)
Hb	10.0 (1.9)	10.2 (1.9)
SF	101.5 (145.2)	65.6 (92.9)
sTfR	5.6 (4.6)	5.7 (4.1)
Prohepcidin	293 (152.6)	254.8 (128.8)
IL-6	4.5 (9.4)	3.6 (9.4)
CRP	14.2 (18.9)	20.6 (31.2)

Data presented as means ±SD (standard deviation)

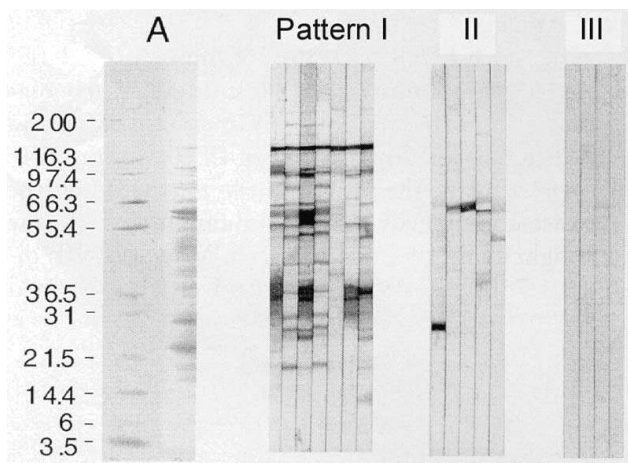


Fig. 1. Three immunoblot patterns were classified. (A) Ponceau S-stained nitrocellulose membrane onto which marker proteins and separated *Helicobacter pylori* (HP) antigen was transferred. Pattern I (B) shows reactivities against the 120-Kd antigen as well as other HP antigens. Pattern II (C) shows reactivities against antigenic fractions other than the 120-Kd antigen. Pattern III (D) is not reactive to any antigenic fraction of HP. Only pattern I was considered a specific marker of HP infection in this study.

각각 비교하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

본 연구의 전체 대상 환아 중 HP 감염이 된 경우는 42명(32%) 이고 감염이 되지 않은 경우는 93명(68%)이었다. 전체 대상 환아 중, HP 감염의 유무에 따라 혈액학적 인자 및 염증 관련 인자를 비교했을 때 유의한 차이가 없었다(Table 2).

고찰

본 연구에서 영유아(6-24개월)의 HP 감염 유병률은 이전에 경상대학교 소아과학교실에서 연구한 30%에 비해 큰 차이를 보이지는 않았다(32%)¹⁰. 또한 혈액학적 인자 및 염증관련 인자 등은 HP 감염 유무에 따라 차이를 보이지 않았다. 그러나 철결핍성 빈혈을 가진 HP 감염 환자에서 혈청 페리틴 농도와 Hb이 HP 비감염군에 비해 통계적으로 의미 있게 낮게 측정되었다. 철결핍성 빈혈과 HP 감염의 상관관계에 대한 이전 연구에서 페리틴 과 Hb 수치에만 의존한 한계점을 고려하여 본 연구에서는 sTfR의 농도를 측정하였으나 HP 감염 유무와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. sTfR의 농도는 세포내 철분이 결핍된 경우에 증가하고 염증성 질환에서도 영향을 적게 받으므로 균이 감염되지 않은 철결핍성 빈혈 군에서 통계적으로 유의하게 높을 것으로 예상하였지만^{11, 12, 17-18}, 본 연구에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 최근의 연구들에 의하면 염증이 있으면 sTfR의 농도는 오히려 증가하는 결과들도 보고되고 있어, 염증성 질환이 있는 IDA 환자의 연구에 좀더 세심한 연구가 필요할 것으로 사료된다^{11, 12, 19-21}.

Choi 등²²의 연구에서는 청소년기 환자에서 HP 감염이 있는 철결핍성 빈혈 군에서 sTfR 농도만 유의하게 높고 다른 철 관련 인자는(철, 페리틴,혈색소) 양군간 차이가 없다고 보고하였다. 이들은 페리틴이 급성활성 물질(acute phase reactant)의 역할을 하므로 균 감염자체가 페리틴을 상승시키기 때문에 통계학적 유의성을 가지지 못한다고 주장하였다. 하지만 본 연구에서는 균 감염자체가 여러 감염 인자의 농도 상승을 야기하지는 않았다

본 연구의 철결핍성 빈혈 군에서는 sTfR의 농도는 유의한 차이를 보이지 않고 오히려 HP 감염 환자 군에서 혈청 페리틴 농도와 혈색소가 의미 있게 낮게 측정되었다. 비록 철 결핍성 빈혈 군에서 sTfR의 농도가 HP 감염이 있는 군에서 높게 측정되었지만 통계적인 유의성은 없었다.

이번 연구결과가 청소년기 환자를 대상으로 한 연구 결과와 다른 이유는 영 유아에서 철의 의존도나 HP 감염과 관련된 철의 대사과정에 관련된 여러 인자의 관련 정도가 다르기 때문이라 판단된다.

Hepcidine은 만성 감염 시에 빈혈을 조장하는 것으로 알려져 있으며 이에 대한 기전은 감염 시에 증가된 IL-6이 간에서 hepcidin증가를 초래하여 증가된 hepcidin이 장세포와 대식세포에서 각각 철 흡수 방해, 철의 세포 밖으로의 방출을 방해함으로써 빈혈을 유발한다^{13, 23}. Hepcidine의 전구 물질인 혈청 prohepcidine 이 혈청 측정표시인자로서 측정 가능하여 본 연구에서는

연구군의 감염성 질환이나 HP 감염 유무등과의 연관성을 보고자 하였으나 유의한 상관관계를 보이지 않았다. HP 감염은 만성감염이므로 이들 감염과 IL-6-hepcidin axis(축)과의 관계를 알아보고자 하였으나 본 연구에서는 관련이 없었다.

본 연구에서는 HP 감염 여부에 따라서 감염 및 혈액학적 인자 사이(Hemoglobin)에는 통계적으로 차이가 없으므로 HP 감염 자체가 영 유아에서 빈혈의 중요한 원인으로 보기 힘들다. 하지만 본 연구의 환자 수가 적어 통계적으로 유의한 결과는 없었지만 철결핍성 빈혈 군에서 군 감염이 철 결핍상태를 악화시켜 빈혈을 더 심하게 할 수 있을 것으로 예상된다.

이번 연구의 한계점은 첫째, 철결핍성 빈혈 군에서 HP 감염이 있는 환아가 7명으로 절대적인 환자수가 부족하였다. 둘째, 영 유아에서 철 결핍성 빈혈의 중요한 원인인 식이방법에 대한 조사가 되지 않았다. 셋째, 기존의 ELISA를 통한 군 검출 방법을 동시에 실시하여 우리의 Western blotting방법과의 결과를 비교해 보지 않았다. 넷째, 환자 군의 연령 특성상 증상을 정확히 표현 할 수 없어 HP 감염에 의한 임상적 증상이 포함되지 않았다.

따라서 식이방법에 대한 조사가 동반된 더 많은 철결핍성 빈혈 군의 환자 군에서 본 연구에서 비교한 염증인자와 혈액학적 인자의 비교가 필요하다.

요 약

목적 : 본 연구에서는 철결핍성 빈혈의 주된 호발 연령인 영유아를 대상으로 HP 감염 유무와 철결핍성 빈혈과의 상관관계를 연구하고자 하였다. 이전의 연구에서는 페리틴을 주 지표로 철결핍성 빈혈과 HP 감염과의 상관관계를 연구하였다. 철결핍성 빈혈 영유아의 대부분은 급성 상기도 감염 및 요로감염 등으로 내원하므로 급성 감염 시에 영향을 받는 페리틴 외에 철 대사의 이용이나 저장에 관련된 다른 인자들을 동시에 비교해보고자 하였다.

방법 : 2000년부터 2006년까지 경상대학교병원에 내원한 6-24개월 영유아 135명을 대상으로 하였다. 혈청 HP CagA 항원(120kD)에 대한 western blot 을 시행하여 감염 유무를 분류하고 (Fig.1) 이들의 혈색소(g/dL), 혈청 페리틴(ug/L), sTfR, (mg/L), Interleuken (IL)-6 (pg/mL), prohepcidin (ng/mL)과 C-reactive protein (CRP) (mg/L)(이하 6인자)를 측정하였다. 또한 이들을 혈색소와 페리틴 수치에 따라 철결핍성빈혈군(IDA), 염증성빈혈군(AI), 미분류빈혈군(UCA) 그리고 정상군(Nor)으로 분류하였다. 통계량 분석은 Mann Whitney U test를 사용하였고 SPSS 14.0 버전을 사용하여 P값이 0.05미만인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

결과 : IDA, AI, UCA 그리고 Nor 군에서 HP 감염률 비교는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. IDA (N=20)에서 HP 감염이 있는 환아는 7명, 감염이 없는 환아는 13명이었다. 이들 두 그룹의 혈색소 평균은 각각 7.1과 8.2 g/dL로 HP 감염이 있는 환자에서 유의하게 낮았으며 페리틴은 각각 3.2, 6.8 ug/L로 HP 감염이 있

는 그룹에서 유의하게 낮았다. 또한 IDA외에 다른 군에서는 HP 감염 유무에 따라 6가지 인자를 각각 비교하였으나 유의한 차이는 없었다. 또한 전체 대상 환아에서 HP 감염 유무에 따라 6인자를 각각 비교하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

결론 : 철결핍성 빈혈이 있는 영유아(6-24개월)의 HP 감염 유병률은 대조군들과 유의한 차이가 없었다. 본 연구에서는 HP 감염이 있는 철결핍성 빈혈 군에서 sTfR 농도가 유의한 차이를 보인 청소년기 환아에서의 연구와는 달리 sTfR은 유의한 차이를 보이지 않고 오히려 혈청 페리틴 농도와 혈색소가 의미 있게 낮게 측정되었다. 본 연구에서는 대상 환자인 철결핍성 빈혈군 환자수가 적고 환자들의 식이 등이 고려되지 않았으므로 더 많은 환자를 대상으로 연구가 시행되어야 하겠다.

References

- 1) Seo JK, Ko JS, Choi KD. Serum ferritin and Helicobacter pylori infection in children; a sero-epidemiologic study in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:754-7.
- 2) Sarker SA, Davidsson L, Mahmud H, Walczyk T, Hurrell RF, Gyr N, et al. Helicobacter pylori infection, iron absorption, and gastric acid secretion in Bangladeshi children. *Am J Clin Nutr* 2004;80:149-53.
- 3) Choi JW. Does Helicobacter pylori infection relate to iron deficiency anaemia in prepubescent children under 12 years of age? *Acta Paediatr* 2003;92:970-2.
- 4) Hagh-Ashiani MT, Monajemzadeh M, Motamed F, Mahjoub F, Sharifan M, Shahsiah R, et al. Anemia in children with and without Helicobacter pylori infection. *Arch Med Res* 2008; 39:536-54.
- 5) Annibale B, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, et al. Reversal of iron deficiency anemia after Helicobacter pylori eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999;131:668-72.
- 6) Park SA, Lee HW, Hong MH, Choi YW, Choe YH, Ahn BY. Comparative proteomic analysis of Helicobacter pylori strains associated with iron deficiency anemia. *Proteomics* 2006; 64:1319-28.
- 7) Malope BI, MacPhail AP, Alberts M, Hiss DC. The ratio of serum transferrin receptor and serum ferritin in the diagnosis of iron status. *Br J Haematol* 2001;115:84-9.
- 8) Baik SC, Kim KM, Song SM, Kim DS, Jun JS, Lee SG. Proteomic analysis of the sarcosine-insoluble outer membrane fraction of Helicobacter pylori strain 26695. *J Bacteriol*. 2004;186:949-55.
- 9) Youn HS, Baik SC, Cho YK, Woo HO, Ahn YO, Kim K. Comparison of Helicobacter pylori infection between Fukuoka, Japan and Chinju, Korea. *Helicobacter* 1998;3:9-14.
- 10) Roy CN, Andrews NC. Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr Opin Hematol* 2005;12:107-11.
- 11) Elin RJ, Wolff SM, Finch CA. Effect of induced fever on serum iron and ferritin concentrations in man. *Blood* 1977;49:147-53.
- 12) Allen J, Backstrom KR, Cooper JA, Cooper MC, Detwiler TC, Essex DW, et al. Measurement of soluble transferrin receptor

- in serum of healthy adults. *Clin Chem* 1998;44:35-9.
- 13) Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44:45-51.
 - 14) Jansson LT, Kling S, Dallman PR. Anemia in children with acute infections seen in a primary care pediatric outpatient clinic. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:424-7.
 - 15) Ryu EY, Jang SH, Yeom JS, Park ES, Seo JH, Lim JY et al. Correlation between pro-hepcidine level and iron parameter in infant patients with iron deficiency anemia and anemia-free Infants. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2007;14:145-50.
 - 16) Youn HS, Baik SC, Cho YK, Woo HO, Ahn YO, Kim K et al. Comparison of *Helicobacter pylori* infection between Fukuoka, Japan and Chinju, Korea. *Helicobacter* 1998;3:9-14.
 - 17) Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. *Annu Rev Med* 1993;44:63-74.
 - 18) Holmberg L. Soluble transferrin receptor in the diagnosis of anaemia and iron deficiency in childhood. *Acta Paediatr* 2000;89:1152-3.
 - 19) Bhaskaram P, Madhavan Nair K, Balakrishna N, Ravinder P, Sesikeran B. Serum transferrin receptor in children with respiratory infections. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:75-80.
 - 20) Kivibidila S, Warriar RP, Ode D, Yu L, Tshefu KA. Lack of difference in iron status assessed by soluble transferrin receptor between children with cerebral malaria and those with non-cerebral malaria. *J Trop Pediatr* 1999;45:166-7.
 - 21) Mockenhaupt FP, May J, Stark K, Falusi AG, Meyer CG, Bienzle U. Serum transferrin receptor levels are increased in asymptomatic and mild *Plasmodium falciparum*-infection. *Haematologica* 1999;84:869-73.
 - 22) Choi JW. Serum-soluble transferrin receptor concentrations in *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anemia. *Ann Hematol* 2006;85:735-7.
 - 23) Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anaemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8.