

HELIKOBakter PILORI

HELICOBACTER PYLORI

Nenad Vanis, Nadir Lačević, Ismet Bratović
Gastroenterohepatološka Interna Klinika, KCU Sarajevo
Medicinski `urnal 1998; 4(1):44-53

Oko polovine cijelokupne svjetske populacije inficirano je sa helicobacter pilori, bakterijom koja mo`e uzrokovati ulkus i karcinom `elUCA (5)

SAŽETAK: Mogućnost kultiviranja *Helicobacter pylori*, te klinički i laboratorijski pokusi koji objašnjavaju njegov utjecaj, umnogome su izmjenili shvatanja o bolestima `elUCA i dvanaestnika. Iako patogenetski mehanizmi nisu još potpuno rasvjetljeni, klinički je dokazano da eradikacija *H. pylori* ubrzava cijeljenje i dramatično smanjuje stupanj recidiviranja nekih bolesti probavnog sustava. Ima se razloga tvrditi i aktivna patogenetska uloga *H. pylori* u razvoju malignih neoplazmi `elUCA. Ovaj pregledni članak daje kratak prikaz dosadašnjih spoznaja o *H. pylori*, patogenetskoj ulozi kao i klinički značajnim aspektima njegovog dijagnosticiranja i eradicanja.

KLJUČNE RIJEČI: *H. pylori*, bolesti `elUCA i dvanaestnika, dijagnostika, terapija.

PREGLEDNI ČLANAK

SUMMARY: Ability of *Helicobacter pylori* cultivation, clinical and laboratory trials that explain its influence in pathogenesis, has deeply changed understanding about gastric and duodenal diseases. In spite of yet unclear pathogenic mechanisms, it was clinically proven that *H. pylori* eradication accelerates healing and dramatically decreases rate of recurrence for some of gastrointestinal diseases. Furthermore, a strong reason exists for an active role of *H. pylori* in development of some malignant gastric neoplasms. This article shows some aspects of pathogenic role, approach for diagnostic and therapeutically eradication of *H. pylori* that are of clinical interests.

KEY WORDS: *H. pylori*, gastric and duodenal diseases, diagnostic, therapy.

REVIEW ARTICLE

UVOD

Prije više od stotinu godina Njemački patolozi su primjetili zakrivljene i spiralne bakterije u mikroskopskim uzorcima `elučane sluznice. Bilo bi za očekivati da takvi organizmi budu uništeni dejstvom `elučane kiseline. Međutim, bakterije su le`ale ispod tankog mukusnog sloja koji je zapravo protektor `elučane sluznice. Ove se bakterije nisu uspjele kultivirati, te su ovi nalazi ignorirani i zaboravljeni.

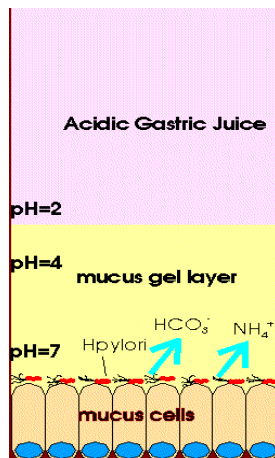
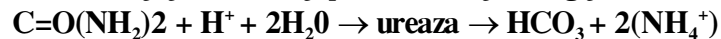
1983 god. J. Robin Warren i Barry J. Marshall su objavili da su uspjele kultivirati i izolovati bakteriju nazvavši je *Campylobacter pylori*. (3, 5)

Istra`ivanja koja su usljedila pokazala su da se radi o bakteriji novog roda - *Helicobacter*. Također se došlo do saznanja da je *Helicobacter pylori*-infekcija usko vezana sa perzistentnom upalom `elučane sluznice nazvanom kronični superficijalni gastritis. (26)

ŠTO JE TO HELICOBACTER PYLORI?

H. pylori je gram negativna, spiralna bakterija koja kolonizira samo `elučanu sluznicu. On je u stanju da opstane u niskom pH `elucu zbog svog enzima ureaze koji hidrolizira ureu u amonijak i bikarbonate i omogućuje alkalno mikrookru`enje. (3, 30)

Reakcija hidrolize uree (u kojoj se urea cijepa na amonijak i ugljični dioksid) izgleda ovako

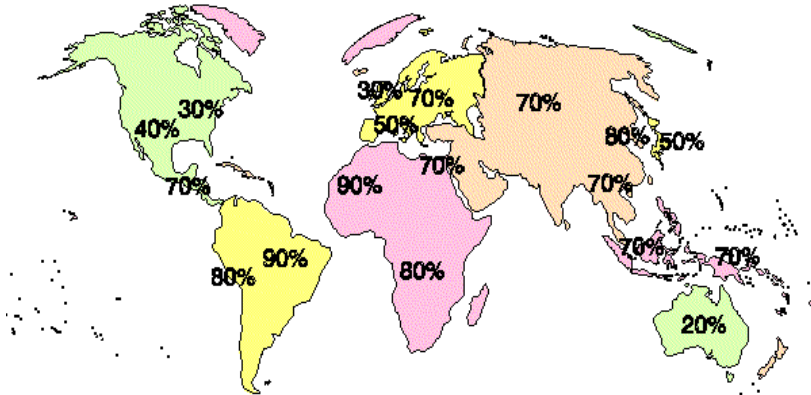


Sigurno je da mnogo bakterija ne mo`e opstati u kiselom okru`enju, ali *H. pylori* nije jedini izuzetak. Neposredno nakon otkrića *H. pylori*, izolirano je još 11 mikroorganizama iz `elUCA drugih sisara. Ovi su mikroorganizmi sada u rodu *Helicobacter* i pretpostavlja se da imaju zajedničkog pretka. Osim spiralnog oblika, ove su bakterije veoma pokretljive, dobro plivaju. Ova im svojstva omogućuju da se odupru mišićnim kontrakcijama koje prazne `eludac. Najbolje rastu pri razini od 5% oksigena u podlozi što odgovara razini nadevoj u `elučanom mukusnom sloju. (2)

Slika 1. *H. pylori* u mukusnom sloju `elUCA.
(*Helicobacter* foundation, Internet, 1997)

EPIDEMIOLOGIJA

Mnogi istraživači misle da se *H. pylori* prenosi putem fekalnih materija, ingestijom slabo prečišćene hrane i vode. Takođe je moguć prenos *Helicobaktera* iz `eluca i usta putem gastro-ezofagealnog refluksa ili podrigivanja, što su uobičajeni simptomi gastritisa. (3,25,27,)



Slika 2.

Prevalenca *H. pylori* u svijetu. (*Helicobacter foundation*, Internet, 1997)

Prevalenca infekcije sa *H. pylori* najbolje korelira sa socio ekonomskim statusom. U SAD vjerovatnoća inficiranosti je veća kod starijih osoba (u dobi iznad 50 god, više od 50%), kod manjinskih populacija i imigranata iz zemalja u razvoju. Infekcija je manje uobičajena u bogatijim populacijama bjelaca. (5, 25, 27)

ČIME SE HRANI HELICOBACTER PYLORI?

Ranije se pretpostavljalo da su načini ishrane *H. pylori* razlaganje mukusnog omotača u kojem se nalazi ili uzimanje hrane koju je ingestirao domaćin. Danas se smatra da na ova dva načina bakterija ne bi mogla perzistirati dugo vremena i postavljena je teorija da *H. pylori* izazivanjem inflamacije na `elučanoj sluznici stvara reguliranu interakciju između sebe i stanice domaćina u svrhu obezbjeđenja nutritijenata. (5)

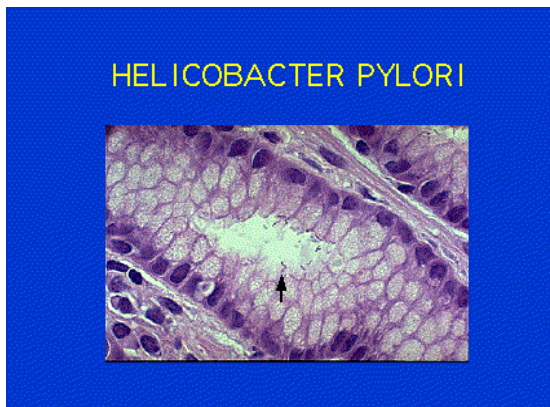
GENETIČKE OSOBENOSTI HELICOBACTER PYLORI

S obzirom na veliku rasprostranjenost po svijetu, nije iznenađujuće da *H. pylori* pokazuje visok stupanj genetskih varijacija. Prva otkrivena razlika između različitih sojeva *H. pylori* je vezana za varijabilnost dva gena. Jedan gen kodira veliki protein, izrađen je u 60% svih sojeva i nazvan je *cagA*. Između pacijenta koji boluju od kroničnog superficijalnog gastritisa oko 60% inficiranih *H. pylori* sojevima imaju *cagA*. Skoro svi oboljeli od duodenalnog ulkusa nose *cagA* sojeve. Neke studije ukazuju da je infekcija sa *cagA* sojevima vezana sa dvostruko većim rizikom od gastričnog karcinoma. U svakom slučaju osobe inficirane sa *cagA* sojevima imaju mnogo te i oblik inflamacije i tkivnog oštećenja nego oni inficirani sojevima bez *cagA* gena. Drugi *H. pylori* gen za koji se misli da utiče na

bolest kodira toksin. Ovaj toksin produciraju skoro svi sojevi *H. pylori* kako *in vitro* tako i *in vivo*. Gen je nazvan *vacA*. (5, 22, 34,) Ovaj gen kodira vakuolizirajući citotoksin koji producira *H. pylori*, a pokazuje značajne varijacije signalne sekvence i srednjeg kodirajućeg regiona gena. Tako su prepoznate signalne sekvence *VacA* obilježene kao *s1a*, *s1b* i *s2*, kao i varijacije srednjeg kodirajućeg gena obilježene kao *m1* i *m2*. Sojevi *H. pylori* koji posjeduju *VacA* signalnu sekvencu *s1a* izazivaju jaču gastričnu inflamaciju i asocirani su sa višom ulkusnom prevalencom. *VacA s2* sojevi su asocirani sa blažom inflamacijom i nižom ulkusnom prevalencom. *VacA* sojevi sa *m1* tipom srednjeg kodirajućeg gena vezani su sa većim oštećenjem gastričnog epitela nego sojevi sa *VacA* genom tipa *m2*. (22)

HELICOBACTER PYLORI I PEPTIČKA BOLEST

Različite funkcionalne i fiziološke abnormalnosti vezane su za infekciju *H. pylori*. Bazalna i stimulirana razina gastrina viša je u inficiranih no u neinficiranih. U najvećem broju slučajeva infekcija i inflamacija su najintenzivnije u antralnoj regiji želuca gdje su locirane gastrin producirajuće G stanice i somatostatini producirajuće D stanice. Pretpostavlja se da antralna inflamacija interferira sa normalnom somatostatinskom inhibicijom otpuštanja gastrina. Visoka razina gastrina može rezultirati bazalnom i stimuliranom hipersekrecijom kiseline u želuca. Ove abnormalnosti, tradicionalno su bile povezane sa predispozijom za duodenalni ulkus, a normaliziraju se nakon eradikacije bakterije. (6, 11, 23)



Slika 3. Helikobakter pilori na želučanoj sluznici
(Helicobacter foundation, Internet, 1997)

Inflamatorni odgovor u *H. pylori*-induciranom gastritisu (*H. pylori*-associated gastritis - HAG) je karakteriziran izrazitom granulocitnom i limfocitnom infiltracijom. Emigracija bijelih krvnih stanica u mjesto upale kontrolirana je putem receptora na endotelnim stanicama i krvnim leukocitima. (12, 23, 30)

H. pylori producira sulubilne proteine, od kojih je ureaza sposobna da aktivira monocite za produkciju inflamatornih medijatora. Ureazom pobuđeni mononuklearni fagociti produciraju citokine, te imaju veoma važnu ulogu u razvoju *H. pylori* induciranog gastritisa. (26)

Kod nekih osoba iz nejasnih razloga *H. pylori* vezana inflamacija širi se proksimalno od antruma na korpus želuca. Pangastritis, gastrična mukozna atrofija i intestinalizacija sa posljedičnom hiposekrecijom se može pojaviti. U ovim uvjetima duodenalne grizlice nisu uobičajene zbog niske razine kiseline, ali je povišen rizik za razvoj gastrične grizlice i gastričnog karcinoma. U ovom kasnom stadiju bolesti promjene su vjerojatno ireverzibilne, ali eradikacija bakterije može prevenirati daljnju funkcionalnu i histološku progresiju. (6, 23)

HELICOBACTER PYLORI I KARCINOM ŽELUCA

Već dugo vremena je poznata asociranost kroničnog atrofičnog gastritisa sa karcinomom želuca. Slijedeći nam razlozi daju za pravo misliti da bi *H. pylori* mogao biti etiološki čimbenik u ovim procesima: (3)

- Kronični gastritis je sam po sebi indikator za karcinom želuca, a *H. pylori* je predominantni uzročnik ove vrste gastritisa u svijetu.
- Postoji jaka epidemiološka povezanost između *H. pylori* i karcinoma želuca.
- Konsekvence staničnih i biokemijskih promjena u infekciji sa *H. pylori*, teoretski će kod susceptibilnih osoba promovirati karcinogenezu

Danas se smatra da je *H. pylori* karcinogen visokog stupnja. Najvažnije dokaze za ovu tvrdnju sadrže studije poput *EUROGAST (1993)* - međunarodne studije asociranosti *H. pylori* i gastričnog karcinoma (14). Ukupno 17 populacija iz 13 zemalja ispitano je koristeći test serumskih protutijela, koji je izvođen u jednom referentnom centru, na indeks infekcije sa *H. pylori*. Stupanj prevalencije *H. pylori* seropozitivnosti bio je vezan za lokalnu incidencu gastričnog karcinoma i postojala je statistički signifikantna relacija između seropozitivnosti i stupnja kumulativne incidence za incidencu gastričnog karcinoma i mortaliteta. Zaključeno je da stupanj infekcije sa *H. pylori* od 100% stoji u svezi sa 6 puta većim rizikom za gastrični karcinom u usporedbi sa jednakom populacijom koja nije inficirana (16, 28).

Faktori u svezi sa HP koji vjerovatno doprinosi karcinogenezi		
Lumen želuca	Hipohlorhidrija	
	Vitamin C	↓
	Acetaldehid	↑
	Amonijak	↑
Mukoza i submukoza želuca	Povećana stanična izmjena (turnover)	↑
	Reaktivni metaboliti kisika	↑
	Citokini	↑

Tabela 1.

H. pylori vezani faktori koji mogu doprinijeti želučanoj karcinogenezi (3)

DIJAGNOZA

Postoji nekoliko metoda dijagnostike koje se mogu koristiti, ukoliko je bolesnik inficiran sa *H. pylori*. Ove metode se razlikuju po tome da li su *invazivne* ili *neinvazivne*, jednostavnije ili slo`enije za izvođenje, jeftine ili skupe. (9)

Dijagnostika <i>H. pylori</i>		
Invazivni test		Neinvazivni test
Endoskopski baziran test	Brzi ureaza test	¹³ C-urea breath test Serologija (IgG, IgA) PCR u slini i fecesu Serum ¹³ C-bikarbonat* Urinarni ¹⁵ NH ₄ ekskrecija*
	Direktno mikroskopski	
Histologija		
Kultura		
DNA proba/PCR		
Test gastričnog soka	Urea/amonium nivo	
	Kultura	
	IgA determinacija	
	PCR	

Tabela 2.
Dijagnostičke metode za HP infekciju (3)

PCR- polymerase chain reaction (polimezirajuća lančana reakcija)

* nije u kliničkoj upotrebi

U kliničkoj praksi, najbolji dijagnostički test za *H. pylori* u ovom trenutku jeste endoskopska biopsija. Histološko ispitivanje sa H&E ili Giemsa bojenjem, te ureasa test bioptičkog uzorka, se takode mogu raditi. Oko 80-90% bolesnika sa *H. pylori* infekcijom imati će pozitivan ureaza test tijekom 2-3 sata (sa vrlo malo la`no pozitivnih rezultata) i cijenom manjom nego cijena patohistološkog ispitivanja. Serološki testovi protutijela na *H. pylori* mogu biti korisni za otkrivanje prisustva *H. pylori* (iako im senzitivnost i specifičnost varira), ali nisu korisni za potvrdu eradikacije nakon terapije. Kada bude komercijalno dostupan, urea breath test vjerojatno će biti metoda izbora s obzirom na visoku pouzdanost, relativnu lakoću izvođenja i nisku cijenu u poređenju sa endoskopijom. (9)

Slijedi kratki prikaz nekih od metoda.

1. Kultiviranje

HP se mo`e kultivirati samo ukoliko je uzet uzorak, što u ovom slučaju znači, uzimanje bioptičkog uzorka pri endoskopiji. Suština ovog metoda je homogeniziranje bioptičkog uzorka i kultiviranje homogenata na različitim agar-podlogama na povišenoj temperaturi najmanje 7 dana.

Kultura se smatra *zlatnim standardom* za detekciju bakterije. U ovom slučaju to znači ne više od 60-90% senzitivnosti, ali sa 100% specifičnosti. Cijena ovog testiranja *jevisoka*. (3, 9, 31)

2. Histološka dijagnostika

Histološko ispitivanje tkivnih uzoraka (obično 4 uzorka različitih dijelova `elUCA), omogućuje detekciju bakterije zajedno sa evaluacijom tkivnog oštećenja. Najveći broj infekcija se otkriva sa hematoksilin i eozin (H&E) bojenjem tkiva. Takode se koristi i specijalno bojenje (po Giemsa- i) ukoliko rezultati H&E bojenja nisu sigurni. (9)

Senzitivnost ovih metoda je 80-95% sa 100% specifičnošću. Metoda *jevska i invazivna*.

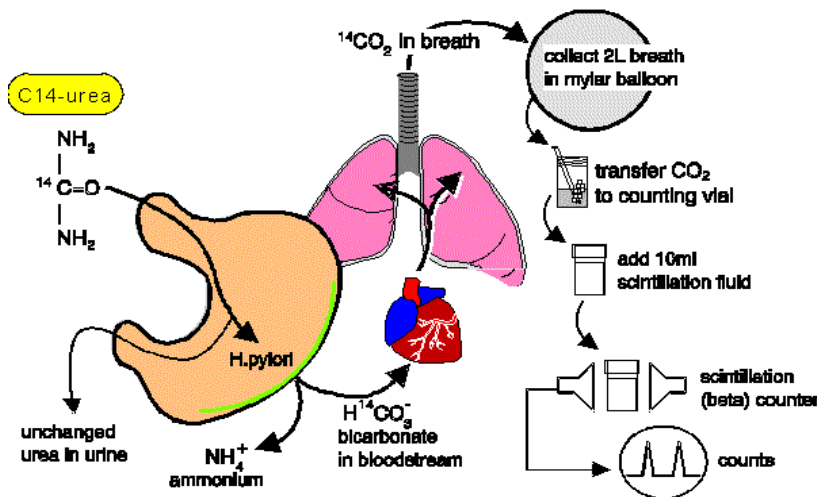
3. CLO test (Campylobacter-like organisms test) - HUT (Helicobacter ureasa test)

Tijekom izvođenja endoskopije uzima se biopsički uzorak i plasira na test-rastvor koji sadrži ureu i pH bojeni reagens kao i bakteriostatik. Prisustvo ureaze iz *H. pylori* rezultira u hidrolizi neutralne uree u bazični amonijak zajedno sa pH promjenama i promjenama boje podloge (obično žute u crvenu).

U inficiranim tkivima promjene se pojavljuju za oko 1 sat, te su rezultati dostupni još dok je pacijent u endoskopskoj jedinici, te se terapijska odluka može donijeti odmah. Iako i dalje zahtijeva invazivnu proceduru, test je umjerene cijene. Ima senzitivnost 90 - 95%, visoko je specifičan. (27)

4. Breath testing (Test izdahnutog zraka)

Ovo je neinvazivni, visokospecifični indikator infekcije sa HP. Procedura zahtijeva od pacijenta da ne jede, zatim da uzme standardni obrok, a potom ingestira ureu obilježenu sa C-14, ili C-13. Prisustvo velike količine *H. pylori* ureaze rezultira u produkciji obilježene karbon dioksida koji se apsorbira u krv i eliminira ekspiriranjem. Uzorci izdahnutog zraka sakupljaju se prije i nakon ingestije obilježene uree, a količina obilježene CO_2 se određuje spektrometrijom ili radioaktivnim brojačem. Test je senzitivna (barem 95%) i specifičan (barem 98%) sa umjerenom cijenom. Ovaj način testiranja ujedinjuje prednost neinvazivne metode i mogućnosti potvrde eradikacije HP već mjesec dana nakon završenog tretmana. (2)



Slika 4.

Shematizirani prikaz urea breath testa (Helicobacter foundation, Internet,1997)

5. Određivanje protutijela:

Pacijenti inficirani sa *H. pylori* imaju imunoglobulinska protutijela u organizmu. Testovi za određivanje protutijela na *H. pylori* u cirkulaciji krvi ili u salivi imaju odličnu senzitivnost i specifičnost (oko 95%), jeftini su i jednostavni u usporedbi sa invazivnim tehnikama. Rezultati se dobiju brzo, čak unutar nekoliko minuta od prvog pregleda i jedini je test koji ne daje lažno negativne rezultate kod pacijenata koji su uzimali antibiotike, lijekove sa bizmutom ili Omeprazol u skoro vrijeme. (29, 31)

Imunološkim esejima se u krvi određuju IgG i IgA protutijela specifična za *H. pylori*.

Postoje dvije vrste komercijalno dostupnih esej: esej sa mikrotitarskim plohami koji se koriste u laboratoriji ili oprema za rad „uz pacijenta,“. Obje vrste posjeduju set sa kontrolnim serumom, tako da diferenciraju pacijente koji jesu inficirani od onih koji nisu radije nego što kvantificiraju koncentracije cirkulirajućeg anti-*H. pylori* imunoglobulina.

Testovi na protutijela u salivi su jednako učinkoviti kao oni za serum. U salivi se određuje IgG radi toga što IgA protutijela ne pomažu pri odvajanju pozitivnih od negativnih nalaza.

Titar IgG i IgA u serumu pada relativno sporo nakon što je *H. pylori* uspješno eradikiran. Tako 6 tjedana nakon eradikacije titar pada za oko 20-30%, ali nakon 6 mjeseci oko 97% pacijenata ima titar reduciran na 50% ranijeg. (31)

TERAPIJA

H. pylori infekcija predstavlja jedinstven terapijski izazov. Mikroorganizam naseljava gastrični lumen i to površinu mukoze gdje nije uvijek dostupan djelovanju antibiotika iz cirkulacije, a pošto leži ispod mukusnog sloja takođe nije dostupan antibioticima iz lumena. Indikacije za *H. pylori*-eradikacionu terapiju sažete su u tabeli koja slijedi. (36)

indikacije za terapiju eradikacije helicobacter pylori infekcije	jačina dokaza
strogo se preporučuje	
• peptička ulkusna bolest	sigurno
• krvareći peptički ulkus	sigurno
• nisko maligni gastrični malt* limfom	sigurno
• gastritis sa teškim promjenama	značajno
• stanje po operaciji `eludačnog raka	značajno
po`eljno	
• funkcionalna dispepsija nakon detaljnog ispitivanja	nesigurno
• porodična anamneza `eludačnog raka	nesigurno
• dugotrajna terapija ipp-om gerb	značajno
• planirana ili postojeća terapija sa nsar- a	nesigurno
• operacija `eluca zbog peptičkog ulkusa- preoperativno	značajno
• po pacijentovoj `elji	nesigurno
nesigurno	
• prevencija gastričnog raka u odsustvu riziko faktora	nesigurno
• asimptomatski pacijenti	nesigurno
• extraintestinalna bolest	nesigurno

Tabela 3. tabela prikazuje indikacije za *H. pylori*-eradikacionu terapiju klasificirane prema jačini naučnih dostignuća.

* mucosa associated lymphoid tissue

Različiti agensi aktivni su protiv *H. pylori* in vitro. Na`alost, rezultati monoterapije in vivo su razočaravajući. Stoga se koristi kombinirana terapija u pokušaju da povisi stupanj *H. pylori*-eradikacije. (4, 18, 33)

Bolesnik sa dispepsijom koji ima godinama iste tegobe i kome je u zadnjih 5 godina jedanput dijagnosticiran duodenalni ulkus, radiološki i endoskopski, treba da dobije terapiju za eradikaciju *H. pylori* bez prethodne dijagnostike. bolesnika je potrebno po provedenoj terapiji infekcije ambulantno pratiti još 8 sedmica. (37)

Za liječenje infekcije preporučuje se kombinacija:

IPP(inhibitor protonske pumpe) i 2 antibiotika (37)

- a
 - omeprazol (2x 20 mg), lansoprasol (2x 30 mg), pantoprasol (2x 40 mg)
 - metronidasol 2x 400 mg ili tinidasol 2x 50 mg i
 - klaritromicin 2x 250mg

- b
 - omeprazol (2x 20 mg), lansoprasol (2x 30 mg), pantoprasol (2x 40 mg)
 - amoksisicilin 2x 1000mg i
 - klaritromicin 2x 500mg

Liječenje infekcije traje jednu sedmicu, a potom bolesniku ordiniramo antisekretorne lijekove još 3 sedmice.

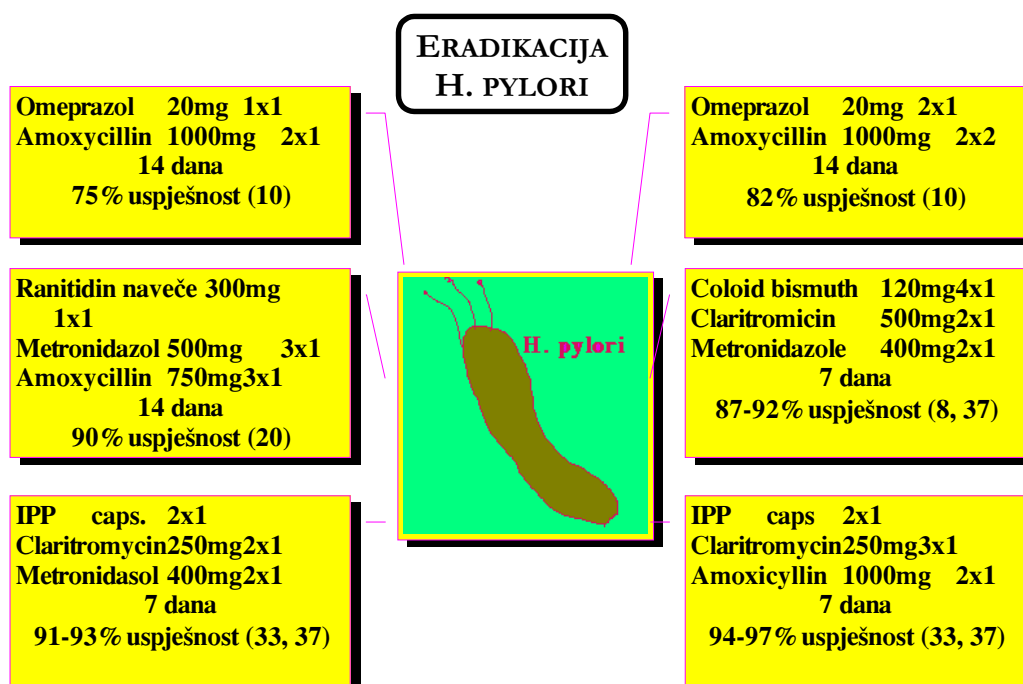
Ukoliko liječenje infekcije nije uspješno, koristi se kombinacija:

- c
 - ranitidin bismut citrat 2x 400 mg 4 nedelje i
 - metronidasol 2 x 400mg ili tetraciklin 2x 500 mg jednu sedmicu i
 - claritromicin 2x 500mg jednu sedmici

ili

- d liječimo na temelju kulture i antibiograma

Kontrola uspješnosti liječenja infekcije je potrebna kod komplikacije peptičkog ulkusa, ulkusa `elUCA, nisko malignog malt limfoma i poslije operacije karcinoma `elUCA. Po izlječenju nekompliciranog ulkusa dvanaesterca kontrola uspješnosti liječenja je po`eljna, ali nije obavezna.



Shema 1. Eradikacija H. pylori infekcije upotrebom antiulkusika i antibiotika

ZAKLJUČAK

H. pylori infekcija igra važnu ulogu u patofiziologiji kroničnog gastritisa, ulkusne bolesti pa čak i gastričnog karcinoma. Klinički simptom koji je najčešće vezan za stanja vezana za H. pylori je dispepsija, i ona, ukoliko je teška, rekurentna ili ukoliko ne odgovara na tretman, predstavlja najčešću indikaciju za dijagnostičku evaluaciju gornjeg gastrointestinalnog trakta. Ukoliko se tijekom ove evaluacije otkrije infekcija sa H. pylori, preporučljivo je da se ova pod određenim uvjetima i tretira, radi prevencije rekurentnih simptoma i liječenja osnovne bolesti.

Naše razumjevanje pepitičkog ulkusa se drastično izmjenilo od otkrića H. pylori. Sada je široko prihvaćena teorija da je H. pylori glavni uzročnik duodenalne grizlice i najvećeg broja elučanih grizlica koje nisu uzrokovane NSAR. Moguća relacija sa non ulcer

dispepsijama još uvijek nije razjašnjena. Eradikacija *H. pylori* antibioticima signifikatno poboljšava cijeljenje i reducira rekurencu grizlice i mogla bi izlječiti ulkusnu bolest. Ovakav koncept ima dalekosežne implikacije kao što su eliminacija skupe i dugotrajne terapije odravanja što rezultira u znatnim materijalnim uštedama kao i prevenciji komplikacija grizlice kao što su krvarenje, perforacija i pilorobulbostenozna.

LITERATURA

1. Anita H. Gibbons, Steve Legon et al. Gastrin-Releasing Peptide and *H. Pylori*, Official Journal of the American Gastroenterological Association, Internet, 1997
2. Atherton JC, Spiller RC. The urea breath test for *H. pylori*. *Gut* 1994;35:723-5.
3. Axon ATR. *H. pylori* in digestive diseases, 1994, ASTRA.
4. Bayerdorffer E, Mannes GA, Sommer A et al. High dose omeprazole treatment combined with amoxicillin eradicates *H. pylori*. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1992;4:697-702.
5. Blaser M. The Bacteria Behind Ulcers, *Scientific American*, February, 1996.
6. Blaser M. *H. pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *Journal of Infectious Diseases* 1990;161:626-33.
7. Bor-Shyang Sheu, Hsiao-Bai Yang, Ih-Jen Su, Shu-Chu Shiesh, Chih-Hsein Chi, Xi-Zhang Lin. Bacterial density of *H. pylori* predicts the success of triple therapy in bleeding duodenal ulcer, *Gastrointestinal Endoscopy*: December, Internet, 1996,
8. Borody TJ, Brandl S, Andrews P, Ferch N, Jankiewicz E, Hyland L. Use of high efficacy, lower dose triple therapy to reduce side effects of eradicating *H. pylori*. *American Journal of Gastroenterology*
9. Brown KE, Peura DA. Diagnosis of *H. pylori*. *Am J Gastroenterol Clin North A* 1993;22:105-15
10. Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, et al. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *H. pylori*. *Am J Gastroenterol*
11. DeCross AJ, Puera DA. Role of *H pylori* in peptic ulcer disease. *Contemporary Gastroenterology* 1992;May:18-28.
12. Dixon M. Acid, ulcers and *H. Pylori*. *Lancet* 1993; 342:384-5.
13. Walsh JH. *H. pylori*: selection of patients for treatment. *Ann Intern Med* 1 16:770-1
14. Eurogast Study Group. An international association between *H. pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-62.
15. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJE, Warren JR, Christiansen KJ, Marshall BJ, Collins BJ. Duodenal ulcer treated with *H. pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 1994;343:258-60.
16. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JWG, Stacey AR, Wald N, Sitas Association between infection with *H. pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *British Medical Journal*
17. Genta M. Robert, David Y. Graham, Bhuvanewari Krishnan, Ana Maria Segura, Oscar Gutierrez, Jong G. Kim, and James L. Burchette, Jr. Adherence of *H. Pylori* to intestinal metaplasia, Official Journal of the American Gastroenterological Association, Internet, 1996
18. Graham DY. Treatment of peptic ulcers caused by *H. pylori*. *New England Journal of Medicine* 1993;328:349-50.
19. Hatz A. Rudolf, Gabriele Reider, Manfred Stolte, Endothelial Adhesion in gastric inflammation, Official Journal of the American Gastroenterological Association, Internet, 1997
20. Hentschel E, Brandstaumlter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemeč H Schuumltze K, Taufer M, Wurzer K. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *H. pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *New England Journal of Medicine*
21. Homson et al., *H. pylori*: From infection to cure, *Can J Gastroenterol* 1996;10(3):167-172.
22. John C. Atherton, Richard M. Peek Jr., Kyi T. Tham et al. *VacA* typing: clinicopathologic importance, Official Journal of the American Gastroenterological Association, Internet, 1997

23. Labenz J., Borsch et al., Evidence for the essential role of H. pylori in gastric ulcer disease. Gut 1994;35:19-22.
24. Labenz J, Ruumlhl GH, Bertrams J, Boumlrsch G. Medium- or high-dose omeprazole plus amoxycillin eradicates H. pylori in gastric ulcer disease. American Journal of Gastroenterolog 1994b;89:726-30.
25. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. H. pylori infection: genetic and environmental influences. Annals of Internal Medicine
26. Marshall BJ. History of the discovery of C pylori. In "Campylobacter pylori in gastritis and peptic ulcer disease"; (Blaser MJ, ed) New York,Igaku-Shoin, 1989:7-24.
27. NIH Concensus Conference. H. pylori in peptic ulcer disease. Journal of the American Medical Association 1994;272:65-69.
28. Parsonnet J, Freidman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich Sibley RK. H. pylori infection and the risk of gastric carcinoma.New England Journal of Medicine 1991;325:1127-31.
29. Perez-Perez GI, Dworkin BM, chodos JE, Blaser MJ. Campylobacter antibodies in humans. Annals of Internal Medicine 1988;109:11-17.
30. Peterson WL. H. pylori and peptic ulcer disease. New England Journal of Medicine 1991;324:1043-8.
31. Pronovost AD, Rose SL, Pawlak JW, Robin H, Schneider R. Evaluation of a new immunodiagnostic assay for H. pylori antibody detection: correlation with histopathological and microbiological results. Journal of Clinical Microbiology 1994;32:46-50.
32. Rauws EJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer disease associated with eradication of H. pylori. Lancet 1990;335:1233-35.
33. Unge P, Ekstroumlm P. Effects of combination therapy with omeprazole and an antibiotic on H. pylori and duodenal ulcer disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1993;28 Suppl 196:17-18.
34. Van der Hulst et al. H. pylori eradication, gastritis, and cagA, Official Journal of The AGA, Internet, 1997
35. Veldhuyzen van Zanten SJO, Sherman PM. Indications for treatment of H. pylori infection: a systematic overview. Canadian Medical Association Journal 1994;150:189-98. systematic revie
36. The European Helicobacter pylori study group Current Europea concepts in menagment of H. pylori infection. The Maastricht Consensus Report, Gut 1997, 41:8-13
37. Malfertheiner P, Megraud F, Michetti P, Price A: Current opinion in Gastroenterology. The Year in Helicobacter pylori 1997, 13 (suppl. 1): 56-62

Korespodentni autor:

Nenad Vanis, doktor medicine

Klinički Centar Univerziteta u Sarajevu

Klinika za gastroenterohepatologiju

Bolnička 25, 71000 Sarajevo; Bosna i Hercegovina

Telefon: + 387 71 66-64-83

Fax: + 387 71 66-78-17

E- mail: gastro@bih.net.ba

Nije za kućnu radinost!

Barry J. Marshall sa Royal Perth Hospital u Australiji napravio je senzaciju nakon što je 1985 godine objavio da je ingestirao *H. pylori*. Marshall se nadao da će demonstrirati kako bakterija može uzrokovati peptički ulkus. Marshall je u stvari obolio od teškog oblika gastritisa, ali je bolna inflamacija iščezla i bez liječenja.

Dvije godine kasnije Arthur J. Morris i Gordon I. Nicholson sa Univerziteta of Auckland, New Zeland objavili su slučaj drugog dobrovoljca koji nije bio takve sreće. Ovaj čovjek, inače zdrav 29- godišnjak, pokazao je znake infekcije za samo 10 dana, ali je njegovo stanje trajalo znatno duže. Šezdesetsedmog dana infekcije dobrovoljac je započeo tretman sa bizmut subsalicylat /Pepto-Bismol /. Pet tjedana kasnije biopsija je pokazala da su lijekovi bili učinkoviti. Ipak, druga biopsija učinjena 9 mjeseci nakon prve pokazala je rekurencu infekcije i gastritisa. Samo onda kada je osoba primila dva različita antibiotika kao i bizmut subcitrat, njegova infekcija je napokon izliječena, tri godine kasnije. (5)