

Peptička ulkusna bolest

Peptic Ulcer Disease

Miroslava Katičić

Gastroenterološki odjel

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KB Merkur

10000 Zagreb, Zaičeva 19

Sažetak Peptička ulkusna bolest karakterizirana je oštećenjem sluznice gornjeg dijela probavnog sustava sa sklonošću stvaranju defekata – ulkusa (hrvatski: čir, vrijed), koji prodiru kroz muskularis mukoze, a nastaju autodigestijom te iste sluznice agresivnim djelovanjem želučanog soka (želučane kiseline i pepsina). Peptički ulkusi mogu nastati na svim dijelovima probavnog trakta gdje postoji aktivnost želučanog soka, poglavito na jednaku, želucu ili dvanaesniku, a rijetko se mogu naći i u proksimalnom jejunumu te u ileumu u području Meckelova divertikula. Prirodni tijek bolesti kreće se od potpunog zacjeljenja ulkusa i bez liječenja, do razvoja komplikacija sa značajnim morbiditetom i mortalitetom, kao što su krvarenje i perforacija. Najčešći uzroci peptičke ulkusne bolesti su: infekcija bakterijom *Helicobacter pylori*, konzumiranje nesteroidnih antireumatika (NSAR) i kronični stres. Postoji i niz drugih dobro definiranih uzroka peptičkih ulkusa koji su znatno rjeđi, ali, s padom prevalencije infekcije *H. pylori* u razvijenim zemljama, postaju sve uočljiviji. Procijenjena godišnja incidencija peptičkog ulkusa varira između 0,1-0,3% u neinficiranoj, do 1% u populaciji inficiranoj *H. pylori*. Životna prevalencija ulkusne bolesti također je viša među osobama inficiranim *H. pylori* (prosječno 10-20%, prema 5-10% u općoj populaciji). Prvi korak u liječenju ulkusa je otkrivanje postojanja infekcije *H. pylori* ili uzimanje NSAR. Liječenje započinje eradikacijom infekcije *H. pylori* u svih inficiranih osoba. Kamen temeljac terapije svih neinficiranih bolesnika je uporaba antisekretornih lijekova, prihvatljiva i kao terapija održavanja u određenih bolesnika. Ako je to moguće, nužno je prekinuti uzimanje svih ulcerogenih lijekova kao što su NSAR i salicilati. Ne postoji potreba za posebnim dijetalnim ograničenjima, bolesnicima se samo preporučuje izbjegavanje hrane koja im uzrokuje dispeptičke smetnje. Tijekom posljednjih dvaju desetljeća, razvojem djelotvornih protusekretornih medikamentata (blokatora H_2 -receptora i inhibitora protonske pumpe) i eradikacijom infekcije *H. pylori*, moguće je djelotvorno spriječiti recidiviranje uglavnom većine ulkusa. Operacija je u liječenju ulkusne bolesti danas izuzetno rijetko potrebna – uglavnom samo pri liječenju za život opasnih komplikacija agresivne i uznapredovale bolesti koje nije bilo moguće riješiti primjenom konzervativnih metoda.

Ključne riječi: peptički ulkus, simptomi, etiologija, patologija, dijagnostika, terapija, *Helicobacter pylori*, nesteroidni antireumatici

Summary Peptic ulcer disease is characterised by mucous damage in the upper gastrointestinal tract with tendency to developed defects – ulcers in the gastrointestinal mucosa that extend through the muscularis mucosae, caused by autodigestion of the same mucosa as a function of the acid or peptic activity in gastric juice. Peptic ulcers can develop thought all parts of gastrointestinal tract with gastric juice activity, first of all in oesophagus, stomach and duodenum. Some times they can occur in the proximal jejunum, and in ileum in Meckel's diverticula's. The natural history of peptic ulcer ranges from resolution without intervention to the development of complications with the potential for significant morbidity and mortality, such as bleeding and perforation. Peptic ulcer disease is associated with three major etiologic factors: *Helicobacter pylori* infection, the consumption of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), and chronic stress. There are also a number of other defined mechanisms for peptic ulcer that are much less common but becoming more evident as the prevalence of *H. pylori* declines in developed countries. Estimates of the annual incidence of peptic ulcer range from 0.1 to 0.3 percent in non-infected population. The ulcer incidence in *H. pylori*-infected individuals is about 1 percent per year, a rate that is 6 to 10-fold higher than for uninfected subjects. The lifetime prevalence is also higher in *H. pylori*-positive subjects (approximately 10 to 20 percent compared to 5 to 10 percent in the general population). The first steps in ulcer management are to identify *H. pylori* infection and users of NSAIDs. Treatment of peptic ulcer begins with the eradication of *H. pylori* in all infected individuals. Antisecretory therapy is the mainstay of therapy in uninfected patients, and is appropriate for maintenance therapy in selected cases. If is possible, it is essential to withdraw potential offending or contributing agents such as NSAIDs, and salicylates. No firm dietary recommendations are necessary; patients should avoid foods that precipitate dyspepsia. Over the last two decades, the development of potent antisecretory agents (H_2 blockers and proton pump inhibitors) and the recognition that treatment for *H. pylori* infection can eliminate most ulcer recurrences. Peptic ulcer disease nowadays only infrequently requires operation. Surgery is still required as the emergency therapy of life-threatening complications of aggressive and advanced disease, not treatable by others conservative methods.

Key words: peptic ulcer, symptoms, aetiology, pathogenesis, diagnostics, therapy, *Helicobacter pylori*, nonsteroidal antiinflammatory drugs

Peptička ulkusna bolest karakterizirana je oštećenjem sluznice gornjeg dijela probavnog sustava sa sklonošću stvaranju defekata – ulkusa (hrvatski: čir, vrijed), koji prodiru kroz muskularis mukoze, a nastaju autodigestijom te iste sluznice agresivnim djelovanjem želučanog soka (želučane kiseline i pepsina). Peptički ulkusi mogu nastati na svim dijelovima probavnog trakta gdje postoji aktivnost želučanog soka, poglavito na jednjaku, želucu ili dvanaesniku, a rijetko se mogu naći i u proksimalnom jejunumu, te u ileumu u području Meckelova divertikula. Prirodni tijek bolesti kreće se od potpunog zacjeljenja ulkusa i bez liječenja, do razvoja komplikacija sa značajnim morbiditetom i mortalitetom, kao što su krvarenje i perforacija.

Epidemiologija

Brojni metodološki problemi čine sve epidemiološke procjene o incidenciji i prevalenciji ulkusne bolesti problematičnim. Povijesni podaci pokazuju da su peptički ulkusi bili rijetkost prije početka 19. stoljeća. Želučani je ulkus prvi put opisan tek 1835. godine (1) i taj je lokalitet prevladavao cijelo stoljeće. Duodenalni je ulkus u to vrijeme bio vrlo rijedak, njegova učestalost raste tek u prvoj polovici 20. stoljeća, kada počinje prevladavati. Ovi podaci upućuju na to da na epidemiologiju ulkusne bolesti izrazito utječu čimbenici okoline, ponajprije infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* (u daljnjem tekstu *H. pylori*), uzimanje ulcerogenih lijekova i stres, ali ne daju odgovor na sva pitanja. Danas je poznato da je do kraja 19. stoljeća ljudska populacija uglavnom u cijelosti bila inficirana *H. pylori*. Stoga, sama infekcija *H. pylori* ne može objasniti povijesni porast u prevalenciji ulkusa, niti utjecaj vremenskih trendova na promjene učestalosti različitih sjela ulkusa (2). Vjerojatnije je da je na to više utjecao nalaz različitih formi gastritisa. Do kraja 19. stoljeća (a još i danas u najvećem broju zemalja u razvoju) infekcija *H. pylori* bila je karakterizirana pangastritisom, praćenim hiposekrecijom želučane kiseline, predisponirajućim stanjem za razvoj želučanog ulkusa (i želučanog karcinoma!) (3). Za razliku od toga, duodenalni ulkus je praćen predominantnim gastritisom antruma i hipersekrecijom želučane kiseline. Njegova je učestalost negativno povezana sa značajnijim korpusnim gastritisom ili želučanim karcinomom (4). Iako još u cijelosti nerazjašnjena, čini se da je ova dramatična promjena u lokalitetu ulkusa i nalazu gastritisa uzrokovanog *H. pylori* tijekom stoljeća vjerojatnije uzrokovana čimbenicima okoline, koji su se dramatično mijenjali kroz to vrijeme, nego bakterijskim ili humanim čimbenicima, koji su uglavnom ostali isti. Jedna od teorija koja to pokušava razjasniti upozorava da su poboljšanje transporta i mogućnost zamrzavanja hrane u prvoj polovici 20. stoljeća doveli do značajnog smanjenja potreba za konzerviranjem hrane. To je dovelo do drastičnih promjena u načinu prehrane ljudi u razvijenim zemljama, hrana konzervirana solju zamijenjena je svježom, a svježe voće i povrće postalo je dostupno tijekom cijele godine. Uz to, poboljšanje higijenskih uvjeta i standarda življenja u razvijenim zemljama dovelo je do značajnog pada učestalosti infekcije *H. pylori* među djecom, a to je uvelike smanjilo posljedični razvoj pangastritisa uzrokovanog *H. pylori*.

U zemljama u razvoju većina je djece inficirana *H. pylori* prije 10. godine života, s maksimumom inficiranosti populacije (iznad 80%) prije 50. godine, za razliku od stanja u razvijenim zemljama gdje su serološki pokazatelji infekcije *H. pylori* vrlo rijetko pozitivni u djece mlađe od 10 godina, rastu do 10% u dobi od 18 do 30 godina, a maksimum od 50% inficiranosti doseže se tek nakon 60. godine života (5).

Prema rezultatima Referentnog centra Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, prosječna stopa prevalencije infekcije *H. pylori* među pučanstvom Hrvatske u dobi između 20 i 70 godina iznosi između 60,4% i 68%. U Međimurju je to 68,9%, u Krapinsko-zagorskoj županiji 78,8%, u Koprivnici 72,2%, u Varaždinu 76,8%, u Vrbovcu 73,1%, u Zadarskoj županiji 66%. Prevalencija infekcije znatno raste u starijim dobnim skupinama, i to posebno iznad 45 godina života (6).

Temeljeno na različitim studijama, koje se, nažalost, često metodološki razlikuju, procjenjuje se da je životna prevalencija ulkusne bolesti 5-10% u općoj populaciji te 10-20% u populaciji inficiranoj *H. pylori*. Godišnja incidencija peptičkog ulkusa varira između 0,1-0,3% u neinficiranoj populaciji, do 1% u populaciji inficiranoj *H. pylori* (7) i raste s dobi za oba ulkusa, želučani i duodenalni. Duodenalni se ulkusi javljaju dvije dekade ranije od želučanih. Endoskopske studije pokazuju prevalenciju ulkusa od 1 do 6% među asimptomatskim osobama pozitivnim na *H. pylori*, što je 4-10 puta više nego među *H. pylori*-negativnim osobama (8). U razvijenim zemljama, a i u nekim zemljama u razvoju, postoji jasan trend pada učestalosti peptičkih ulkusa i želučanih karcinoma tijekom posljednjih nekoliko dekada – gledano s obzirom na broj hospitalizacija zbog ulkusne bolesti i posljedični mortalitet (9). Učestalost duodenalnog ulkusa pada više od one želučanoga, broj krvarenja i perforacija pada značajno među mladim ljudima, posebno među mladim muškarcima, ali stagnira ili čak i raste među starijim osobama, posebno među starijim ženama (10). Ulkusna bolest, koja je do druge polovice 20. stoljeća bila značajno češća u muškaraca, danas je u zapadnim zemljama uglavnom iste učestalosti u oba spola, osim u nekim azijskim zemljama gdje se i dalje duodenalni ulkus javlja značajno češće u muškaraca (11). Uzroci ovih promjena su različiti: značajna poboljšanja u terapiji ulkusne bolesti, pad u incidenciji infekcija *H. pylori* među mladim ljudima, sve češća uporaba ulcerogenih lijekova poput NSAR i salicilata, smanjenje navike pušenja među mladim muškarcima za razliku od porasta broja pušača među ženama, utjecaj stresa i sl. (12).

Patogeneza

Uzimajući u obzir izrazito agresivnu acido-peptičku sredinu u lumenu želuca, kao i velik broj egzogenih toksičnih tvari koje se neprekidno unose u želudac, broj nastalih oštećenja želučane sluznice je začuđujuće malen. Ta činjenica ilustrira izuzetnu važnost zaštitnih (protektivnih) mehanizama koji štite integritet same sluznice, odnosno pridonose njezinu vrlo brzom oporavku. Primarni

poremećaj ove ravnoteže između agresivne sekretorne funkcije te funkcije obrane i regeneracije sluznice, vrlo je rijetko, ako je ikad, uzrok nastanka ulkusa. Najveći broj ulkusa nastaje kada je ta ravnoteža, između agresivnih i obrambenih čimbenika, narušena egzogenim, superponiranim razlozima, najčešće infekcijom *H. pylori* i uzimanjem ulcerogenih lijekova (NSAR). Rezultat su defekti sluznice: **erozije** – superficijalni defekti koji prodiru do *muscularis mucosae* ili **ulkusi** – defekti koji se šire u submukozu ili dublje, u mišićni sloj.

Prema brzini nastanka ulkusi mogu biti akutni ili kronični. Akutni, poput onih izazvanih uzimanjem NSAR-a ili stresom, obično su plitki, često multipli i s minimalnom upalnom komponentom ako nije pridružena infekcija *H. pylori*. Kronični su ulkusi najčešće solitarni, rjeđe multipli (u 5-20% slučajeva) i dobro definiranih slojeva: od površnog sloja fibrinskog eksudata, preko fibrinoidne nekroze, granulacijskog tkiva do fibroze na dnu.

Prema lokalizaciji, ulkusi se dijele na: duodenalne, distalne želučane (antrum, prepilorična regija), proksimalne želučane (angulus, najveći dio korpusa) i ulkuse kardije (kardija i neposredno supkardijalno područje). Ova podjela nije isključivo "geografska", iza svake od lokalizacija stoji različiti patogenetski mehanizam.

Mehanizmi koji dovode do formiranja ulkusa nisu u cijelosti razjašnjeni. Malo ima pravih komparativnih studija između npr. bolesnika pozitivnih na *H. pylori* s ulkusom i onih bez ulkusa, ili onih koji pri uzimanju NSAR dobivaju ulkuse i onih koji uz tu terapiju ostaju bez ulkusa, a posebno je malo uvida u patogenezu ulkusa kod bolesnika koji nemaju infekciju *H. pylori*, niti uzimaju NSAR (non-HP, non-NSAR ulkusi).

Hipersekrecija želučane kiseline i duodenalni ulkus

Iako samo manji dio bolesnika s duodenalnim ulkusom ima stvarnu hipersekreciju želučane kiseline, visokonormalna ili umjereno povišena sekrecija kiseline preduvjet je nastanka ulkusa tog lokaliteta u većine bolesnika, neovisno o tome jesu li ili nisu inficirani *H. pylori*. Tri su prepoznata razloga za tu razinu sekrecije:

- hipergastrinemija ovisna o *H. pylori* – nalazi se u većine bolesnika s duodenalnim ulkusom i smanjuje se postupno nakon eradikacije infekcije (13);
- hipersekrecija kiseline neovisna o *H. pylori* – vjerojatno uzrokovana vagusnom hiperaktivnošću (14);
- vrlo nizak stupanj gastritisa i atrofije u acidosekretornom području želučanog korpusa s urednom ili povećanom masom parijetalnih stanica sposobnih za produkciju kiseline.

Ova relativna hipergastrinemija koja se vidi u osoba pozitivnih na *H. pylori*, s duodenalnim ulkusom ili bez njega, izgleda da je ovisnija o supresiji somatostatin-sekretornih nego o porastu gastrin-sekretornih stanica u antrumu (15), a jednako tako, izgleda da više ovisi o genetski ovisnim

karakteristikama sluznice nego direktno o infekciji *H. pylori*. Unatoč tomu, svi ovi poremećaji sekrecije gastrina i somatostatina uglavnom nestaju unutar godinu dana nakon eradikacije infekcije *H. pylori* (16).

Najveći dio bolesnika s duodenalnim ulkusom ima poremećenu sekreciju bikarbonata u duodenumu, nalaz dokazano ovisan o infekciji *H. pylori*, s obzirom na to da nestaje nakon eradikacije (17). Ova kombinacija – povećana sekrecija želučane kiseline i smanjena sekrecija bikarbonata u dvanaesniku smanjuje pH u lumen dvanaesnika, dovodi do razvoja želučane metaplazije na duodenalnoj sluznici s naseljavanjem *H. pylori*, a što potom izaziva duodenitis. Ta upala dalje pojačava osjetljivost duodenalne sluznice prema kiselini i stvara predispoziciju za nastanak defekata – ulkusa (18).

Zanimljiva su nova istraživanja odnosa *H. pylori* i sadržaja žuči u bulbusu dvanaesnika. *H. pylori* pripada grupi sojeva *Helicobacter* čiji je rast inhibiran dodatkom žuči. No, u bolesnika s ulkusom na dvanaesniku *H. pylori* se može naći upravo na mjestu u dvanaesniku gdje se uobičajeno nalazi veća količina žučnog sadržaja. Pokušaj objašnjenja da ulkus na dvanaesniku uzrokuju posebni sojevi *H. pylori* neosjetljivi na žuč nije potvrđen novim istraživanjima. Naime, i sojevi *H. pylori* izdvojeni iz sluznice bolesnika s asimptomatskim gastritisom i oni iz sluznice bolesnika s ulkusom na dvanaesniku bili su inhibirani u rastu dodatkom žuči. Bolje objašnjenje daje pretpostavka da povećana količina solne kiseline u bulbusu dovodi do precipitacije žučnih soli, a to potom omogućava rast *H. pylori*.

Izrazita hipersekrecija želučane kiseline, kao što se, primjerice, vidi u bolesnika s gastrinomom, i bez infekcije *H. pylori* dovodi do značajne želučane metaplazije u duodenumu. Stoga se smatra da je nastanak metaplazije ovisan ponajprije o kroničnom oštećenju, neovisno radi li se o infekciji *H. pylori* ili o kroničnoj hipersekreciji želučane kiseline.

Želučani ulkus

U usporedbi s pojavom ulkusa na dvanaesniku, populacija bolesnika sa želučanim ulkusima starija je oko 10 godina. Najveće razlike postoje u histološkim nalazima želučane sluznice. U bolesnika s ulkusima želuca najčešće je, uz antralnu sluznicu, upalnim promjenama zahvaćena i sluznica korpusa. Kronični pangastritis, s atrofijom žlijezda i razvojem intestinalne metaplazije želučane sluznice ili bez nje, dovodi do važnog narušavanja ravnoteže između obrambenih mogućnosti same sluznice i agresivnih čimbenika koji na nju djeluju. U takvom slučaju normalna, pa čak i smanjena sekrecija kiseline, može izazvati oštećenje sluznice kojoj je poremećena njezina zaštitna barijera i pobuditi imunosni i upalni odgovor domaćina. Danas se više ne smatra da je primarni uzrok oštećenja sluznice agresivno acidopeptičko djelovanje želučanog soka, a to je bio patogenetski postulat prije spoznaja o infekciji *H. pylori*.

Lokacija peptičkih ulkusa želuca veže se za zone tranzicije različitih tipova sluznice poput: sluznice antruma i

korpusa želuca, antruma i duodenuma, korpusa i kardije. Upravo u tim dijelovima dolazi do razvoja najjačega tkivnog odgovora na infekciju *H. pylori* s posljedičnim razvojem težih upalnih promjena, atrofijom, metaplazijom ili displazijom epitela. Ove zone tranzicije više su dinamična nego statična područja želučane sluznice u sklopu kroničnoga gastritisa.

Želučani ulkus u prepiloričnoj regiji (distalni želučani ulkus) razvija se na podlozi antralnoga gastritisa, u zoni tranzicije sluznice antruma i duodenuma, kada je ta zona pomaknuta proksimalnije od pilorusa. Obično je prisutna povećana masa parijetalnih stanica, a klinički se ulkusi toga smještaja ponašaju kao duodenalni ulkusi, s povećanom sekrecijom kiseline.

Želučani ulkusi gornjega smještaja, angularno i na korpusu želuca (proksimalni želučani ulkusi), razvijaju se na podlozi kronične upale, u zoni tranzicije sluznice korpusa i antruma želuca, gotovo uvijek na maloj krivini. Progresijom kroničnoga gastritisa zona se tranzicije pomiče prema proksimalno, pa je i lokalizacija želučanih ulkusa na maloj krivini sve proksimalnija. Kod ovog tipa ulkusa prisutna je smanjena ili normalna masa parijetalnih stanica, uz klinički izraženu niskourednu ili smanjenu sekreciju kiseline.

I ulkusi želuca u antrumu razvijaju se na podlozi antralnoga gastritisa s poslije prisutnom atrofijom sluznice antruma. Sekrecija kiseline je kod ovog tipa ulkusa između one kod distalnog i proksimalnoga želučanog ulkusa.

Veća učestalost želučanih ulkusa u starijoj životnoj dobi objašnjava se dugogodišnjom dinamikom razvoja upalnih promjena na želučanoj sluznici. Starenjem ljudi mijenja se i sama lokacija želučanih ulkusa. Što su ljudi stariji, to su ulkusi smješteni proksimalnije. Smatra se da infekcija *H. pylori*, da bi dovela do razvoja multifokalnoga kroničnog gastritisa, sluzničke podloge proksimalnih želučanih ulkusa, mora biti stečena vrlo rano u životu, najvjerojatnije u djetinjstvu (19).

Atipični ulkusi

Orijaškim ulkusima smatraju se svi želučani ulkusi promjera većeg od 3 cm i duodenalni promjera većeg od 2 cm. Oni smješteni na stražnjoj stijenci duodenuma često su penetrantni i praćeni simptomom boli u leđima. Pri želučanim orijaškim ulkusima mora se analizom multiplih histoloških uzoraka s ruba ili okoline ulkusa dokazati benignost lezije, odnosno isključiti malignitet. Orijaški ulkusi često prate uzimanje NSAR, a oni prepilorični mogu biti udruženi s terminalnim bubrežnim bolestima, stanjima nakon transplantacije organa (pluća), a mogu biti i manifestacija Crohnove bolesti.

Multipli ulkusi nalaze se u 2-20% bolesnika s peptičkim ulkusom. Duodenalni multipli ulkusi češći su među muškarcima nego među ženama, u populaciji starijoj od 30 godina i među pušačima te među bolesnicima s težim deformacijama duodenalnog bulbusa. S obzirom na to da su uglavnom jedan blizu drugoga ("kissing ulcera"), to upućuje na lokalne patogenetske poremećaje, oslabljenu sluzničku otpornost na ozljede ili poremećaj cijeljenja.

Etiologija peptičkih ulkusa

Najčešći uzroci peptičke ulkusne bolesti su: infekcija bakterijom *H. pylori*, uzimanje nesteroidnih antireumatika (NSAR) i kronični stres. Postoji i niz drugih dobro definiranih uzroka peptičkih ulkusa koji su znatno rjeđi, ali, s padom prevalencije infekcije *H. pylori* u razvijenim zemljama, postaju sve uočljiviji (tablica 1).

Tablica 1. Uzroci ulkusne bolesti

1. ULKUSI UZROKOVANI POZNATIM MEHANIZMIMA
Infekcije
<i>Helicobacter pylori</i>
HSV
CMV
<i>Helicobacter heilmanni</i>
Uzimanje lijekova
Nesteroidni antireumatici i salicilati (NSAR)
Kortikosteroidi (kad se uzimaju s NSAR)
Bisfosfonati
Klopidogrel
Mikofenolat mofetil
Kalijum klorid
Kemoterapija (npr. hepatalna infuzija s 5-FU)
Kokain (izaziva vaskularnu insuficijenciju)
Hormonalni i medijatorski uzroci
Gastrinom (Zollinger-Ellisonov sindrom)
Sistemska mastocitoza
Bazofilija u mijeloproliferativnoj bolesti
Hiperfunkcije antralnih G-stanica
Mehanički uzroci
Opstrukcija dvanaesnika (npr. anularni pankreas)
Zračenje
Infiltrativne bolesti
Sarkoidoza
Crohnova bolest
Sistemske bolesti
Stres (stresni ulkus)
Kronične opstruktivne plućne bolesti
Ciroza jetre
Bubrežna insuficijencija
Transplantacija organa
2. IDIOPATSKI PEPTIČKI ULKUSI
Hipersekretorni (<i>Helicobacter pylori</i> -negativni) duodenalni ulkusi
Ostali non-HP, non-NSAR peptički ulkusi

Helicobacter pylori

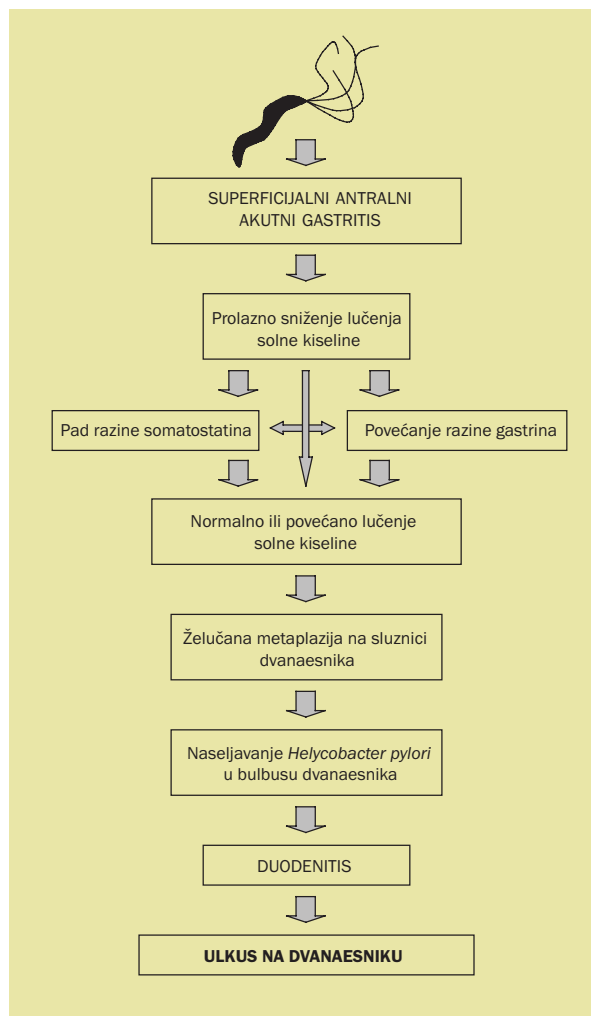
Brojna istraživanja potvrdila su temeljnu ulogu *H. pylori* pri razvoju kroničnoga gastritisa, želučanog i duodenalnog ulkusa. Prepoznata je i etiološka uloga *H. pylori* u patogenezi želučanog karcinoma te njegova ključna uloga u nastanku niskomalignih MALT-limfoma.

Infekcija *H. pylori* počinje ulaskom bakterija u probavni sustav domaćina. Bakterija aktivno mijenja imunوسي odgovor zaraženog domaćina, neprestano podupirući stanje uravnoteženosti između umnožavanja bakterije i obrambenog odgovora domaćina, čime se objašnjava postojanje dugotrajne (kronične) upalne reakcije relativno niskog intenziteta. Čimbenici virulencije *H. pylori*, s jedne, te osjetljivost domaćina, s druge strane, vjerojatno su odgovorni da neki zaraženi bolesnici ostanu bez simptoma bolesti (imaju samo gastritis utvrđen histološki), dok se u drugih razvijaju ulkus, MALT-limfom ili karcinom želuca.

Novije spoznaje o povišenoj seroprevalenciji ove infekcije među bolesnicima koji boluju od različitih drugih bolesti izvan probavnog sustava, nekim kožnim bolestima te imunskim i vaskularnim poremećajima, upućuju na potrebu istraživanja njezine moguće uloge i u etiologiji tih stanja. Infekcija *H. pylori* povećava rizik od razvitka ulkusne bolesti 4 do 10 puta. Ulcerogeno djelovanje te infekcije vezano je za oštećenje sluzničke barijere s postupnim razaranjem dijelova same sluznice sve do razvoja atrofije, uz oslobađanje niza toksičnih metabolita tijekom kolonizacije sluznice, stimuliranje lučenja solne kiseline i razvoj želučane metaplazije u bulbusu dvanaesnika itd. (slika 1). Važnost uloge *H. pylori* u etiopatogenezi ulkusne bolesti najbolje se vidi iz učestalosti nalaza infekcije *H. pylori* među bolesnicima s peptičkim ulkusom, koji u nekim regijama svijeta stalno ostaje iznad 90%, a u Hrvatskoj se kreće između 90 i 95% u bolesnika s ulkusom na dvanaesniku te između 80 i 85% u bolesnika sa želučanim ulkusom (vlastiti rezultati), kao i u činjenici bržeg cijeljenja ulkusa i znatno rjeđih recidiva nakon eradikacije te infekcije.

Premda je u malobrojnih bolesnika *H. pylori* spontano nestao sa želučane sluznice, u većine bolesnika ta infekcija, ako se ne liječi, traje doživotno. *H. pylori* svojim čimbenicima indukcije bolesti (*vacA*, *cagA*, *cag-PAI*, *iceA*, itd.) i njihovim produktima (*VacA*, *CagA*, ureaza, LPS itd.) dovodi do izravnog oštećenja želučanog epitela ili, indukcijom IL-1, IL-8 ili tumor nekrotizirajućeg faktora α , do nakupljanja i aktivacije neutrofila i stvaranja izrazito toksičnih slobodnih oksidativnih radikala. Daljnjim utjecajem na atherenciju neutrofila i njihovom atezijom mijenja se permeabilnost sitnih krvnih žila, a degranulacijom mastocita oslobađa se dodatna količina aktivnih citokina koji dalje oštećuju sluznicu. Njihov direktni ili indirektni utjecaj na somatostatinsko-gastrinsku regulatornu os uzrokuje i poremećaj želučane sekrecije (20).

Eradikacijom infekcije *H. pylori* znatno se smanjuje učestalost krvarenja iz peptičkog ulkusa. Nakon postignute eradikacije infekcije, tijekom prve godine praćenja, nije bilo uopće recidiva krvarenja, dok je među bolesnicima s perzistentnom infekcijom u čak 16 do 37% krvarenje recidiviralo.



Slika 1. Uloga infekcije *H. pylori* u razvoju ulkusa na dvanaesniku

Nesteroidni antireumatici i salicilati

Pretpostavlja se da je 50-ak nesteroidnih protuupalnih lijekova (nesteroidnih antireumatika – NSAR i salicilata) u stalnoj uporabi u svijetu. Najstariji i najbolje proučenog djelovanja je aspirin. NSAR su izuzetno popularni, primarno zbog svog dobrog analgetskog, antipiretskog i protuupalnog djelovanja te relativno niske cijene. Posljednjih godina u širokoj su uporabi i kao antitrombotična sredstva. Nažalost, aspirin (salicilati) i najveći broj NSAR mogu dovesti do oštećenja želučane i duodenalne sluznice, sa nezanemarivim morbiditetom i mortalitetom.

Iz rezultata epidemioloških i kliničkih studija ocjenjuje se da se rizik od razvoja klinički značajnih gastrointestinalnih komplikacija uzrokovanih NSAR-om, poput simptomatskog ulkusa, gastrointestinalnog krvarenja, perforacije ili piloričke opstrukcije, kreće između 1 do 4% na godinu pri uzimanju neselektivnih NSAR.

Aspirin i mnogi drugi NSAR, kada uđu u lumen želuca, mogu biti apsorbirani preko sluznice, ionizirati se, "uhvatiti"

u epitelne stanice i oštetiti ih. Međutim, to "lokalno" djelovanje nema primarnu ulogu u patogenezi klinički relevantnih oštećenja sluznice (nastanku ulkusa). Patogeneza simptomatske peptičke ulkusne bolesti koja nastaje kao komplikacija uzimanja NSAR uglavnom je posljedica sistemne (postapsorptivne) inhibicije gastrointestinalne ciklooksigenazne (COX) aktivnosti. Čak i intravenska ili intramuskularna primjena tih lijekova može dovesti do nastanka ulkusa u ljudi ili životinja (21). COX enzimi imaju aktivnu ulogu u sintezi prostaglandina (PG), i to PGG₂ i PGH₂, a u želučanoj i duodenalnoj sluznici se potom nastavlja konverzija PGH₂ u različite druge PG poput PGE₂ koji protektira sluzničku površinu od intraluminalnog acido-peptičkog djelovanja. Postoje najmanje dva oblika COX u tijelu, COX-1 i COX-2. Zdrava želučana i duodenalna sluznica rabi COX-1 za produkciju sluzničkih protektivnih PG. Mnogi NSAR (aspirin, indometacin, ibuprofen, naproksen, diklofenak i sl.) uglavnom u istom omjeru blokiraju oba enzima, što dovodi do značajnog smanjenja koncentracije sluzničkih zaštitnih PG. Neki drugi selektivno blokiraju samo COX-2 enzim i imaju značajno manji supresivni efekt na sintezu PG (celekoksib, etodolak i dr.) (22). Međutim, taj povoljni efekt može nestati pri višim dozama, pri čemu nastupi paralelna blokada enzima COX-1 i posljedično oštećenje sluznice.

Sluznička oštećenja uzrokovana s NSAR kreću se od narušavanja sluzničke barijere s porastom permeabilnosti za ione vodika i mikroskopskih oštećenja, pa sve do velikih makroskopski vidljivih lezija sluznice poput erozija ili ulkusa, ako nisu bili dovoljno djelotvorni mehanizmi brze sluzničke regeneracije. Nastanak punog spektra lezija na sluznici želuca i dvanaesnika osiromašenoj PG-ima zahtijeva acido-peptičko djelovanje; potentna inhibicija sekrecije (npr. djelovanjem inhibitora protonske pumpe – IPP) značajno štiti sluznicu od razvoja tih lezija.

Oštećenje želučane sluznice. Istraživanja su dokazala da već doza od 10 mg/dan aspirina toliko inhibira sekreciju PG da može izazvati oštećenje (23). Porastom doze raste i rizik od nastanka klinički ozbiljnih oštećenja sluznice. Za oporavak aktivnosti COX-1 i normalizaciju sinteze PG potrebno je između 5 do 14 dana prekida uzimanja NSAR.

Dokaz da su oštećenja sluznice uzrokovana smanjenjem PG-citoprotekcije leži i u činjenici da se ta oštećenja mogu spriječiti uzimanjem sintetskih PGE analoga kao što je mizoprostol. Taj lijek ne štiti želučanu sluznicu inhibicijom kiseline – jer čak i nešto potentniji protusekretorni lijekovi, poput antagonista H₂-receptora, imaju malen ili nikakav protektivni efekt želučanih sluzničkih lezija uzrokovanih s NSAR. Ovaj relativno slabi protektivni efekt antagonista H₂-receptora u prevenciji NSAR-želučanih lezija može se popraviti uporabom potentnijih protusekretornih lijekova kao što su IPP.

Oštećenja duodenalne sluznice. Aspirin u dozi od 325 mg svaki drugi dan značajno povećava rizik od duodenalnog ulkusa (24). Za razliku od želučane, oštećenje duodenalne sluznice aspirinom ili drugim NSAR uvelike ovisi o želučanoj kiselini. Zato, ne samo mizoprostol

nego i H₂-blokatori, sa svojim umjerenim inhibiranjem želučane sekrecije, mogu u većeg broja bolesnika prevenirati nastanak lezija duodenalne sluznice izazvanih s NSAR. IPP su također visoko djelotvorni.

Helicobacter pylori i NSAR

Uloga *H. pylori* u gastritisu induciranom s NSAR ili peptičkom ulkusu vrlo je složena. Mnogobrojne studije i metaanalize verificirale su odnose između ova dva najčešća ulcerozna čimbenika (25) i donijele su sljedeće zaključke:

- bolesnici na terapiji s NSAR koji su pozitivni na *H. pylori* imaju 61 put veći rizik od razvoja peptičkog ulkusa od osoba negativnih na *H. pylori* koje ne uzimaju NSAR.
- svaki čimbenik sam za sebe povećava rizik od ulkusne bolesti približno 20 puta.
- infekcija *H. pylori* i NSAR povećavaju rizik od krvarenja iz peptičkog ulkusa 1,8 i 4,9 puta, a kada su oba čimbenika prisutna, rizik od krvarenja je 6 puta veći.

Na pitanje hoće li eradikacija infekcije *H. pylori* prije uvođenja terapije s NSAR smanjiti rizik od razvoja peptičkog ulkusa, odgovori iz različitih studija značajno se razlikuju; dok veći dio nalazi pad učestalosti razvoja ulkusa u bolesnika s prethodno uspješno provedenom eradikacijom infekcije (26), rezultati drugih to ne potvrđuju.

Grupa stručnjaka iz **American College of Gastroenterology**, nakon kritičke evaluacije rezultata svih studija, identificirala je grupacije bolesnika s najvećim rizikom od razvoja gastrointestinalne NSAR-toksičnosti. To su:

- bolesnici s već pozitivnom ulkusnom anamnezom, posebno oni koji su već krvarili iz ulkusa,
- dob iznad 60 godina,
- potrebne visoke doze NSAR,
- paralelna uporaba glukokortikoida,
- paralelna uporaba antikoagulancija.

U svih se tih bolesnika preporučuje, ako je već nužno uvođenje NSAR-terapije, posebno one dugotrajne, dati profilaksu i/ili provesti eradikaciju infekcije *H. pylori*, ako je utvrđena (27).

Simptomi ulkusne bolesti

Simptomi ulkusne bolesti mogu biti izrazito različiti, od nespecifične dispepsije, preko tzv. klasičnih ulkusnih simptoma, do potpunog nedostatka simptoma, pri čemu se ulkusi dijagnosticiraju tek kad nastane neka od komplikacija, kao što su krvarenje ili perforacija.

Simptomi dispepsije

Ima više definicija kliničkog pojma "dispepsija" – tegoba koje proizlaze iz gornjeg dijela probavnog trakta, a vezane su uz uzimanje hrane (28). Najčešće se dijeli u tri klinička oblika:

- **poput ulkusa ("ulcer-like")**, s epigastričnom boli nakon obroka kao vodećim simptomom, uz osjećaj žarenja, a tegobe se smanjuju nakon uzimanja protusekretornih lijekova ili antacida;
- **s funkcionalnim poremećajem ("dysmotility-like")**, s postprandijalnom nadutošću, osjećajem težine, "punoće" u epigastriju, mučninom, inapetencijom, ponekad povraćanjem;
- **poput refluksa ("reflux-like")**, sa žgaravicom i regurgitacijom kao vodećim simptomima. Danas se ovaj tip dispepsije uglavnom klasificira u GERB (gastroezofagealnu refluksnu bolest).

Postoji izrazito preklapanje simptoma između navedenih podgrupa – štoviše, grupiranje u ove skupine temeljeno samo na kliničkim simptomima ima malu prediktivnu vrijednost za specifičnu dijagnozu koja će se naći endoskopskim pregledom (29). Statističkim studijama rađenim prema rezultatima popunjavanja upitnika o vodećim simptomima, "ulcer-like" dispepsija bila je najčešća, ali se čak 43% bolesnika moglo svrstati u više od jedne podgrupe (30), a samo je 15-20% bolesnika s tipičnom "ulkus-like" dispepsijom imalo nalaz ulkusa na endoskopskom pregledu (31).

"Klasični" ulkusni simptomi

Bol se kod duodenalnog ulkusa javlja u situacijama kada se kiselina luči, a u želucu nema puferskog djelovanja hrane – znači 3-5 sati nakon obroka, ili kad je želudac prazan, posebno tijekom noći, između 11 sati uvečer pa do 2 sata ujutro. Dobar terapijski efekt određene hrane, antacida ili protusekretorne terapije upućuje na etiološku ulogu želučane kiseline. Ovakav oblik boli navodi oko 50% bolesnika s duodenalnim ulkusom. Pri želučanom ulkusu bol se češće javlja neposredno nakon uzimanja hrane, sa znatno manjim terapijskim efektom protusekretorne terapije ili antacida. Ponekad se bol može širiti u leđa, ali je to rijetko primarni simptom. Izmjenjivanje perioda s boli u trajanju od nekoliko tjedana, s kraćim ili dužim periodima bez ikakvih tegoba, uglavnom je značajka duodenalnih ulkusa.

Nelagodu u epigastriju navode dvije trećine simptomatskih ulkusnih bolesnika, a može biti i u lijevoj ili desnoj hipohondriji.

Promjene u podnošenju hrane, inapetenciju s mršavljenjem, ponekad i pojačani apetit, anoreksiju, nepodnošenje masne hrane ili slično, opisuje oko 20% ulkusnih bolesnika.

Žgaravice ima 20-60% bolesnika s duodenalnim ulkusom, a česti su i simptomi inače tipični za **sindrom iritabilnih crijeva** (nadutost, grčevi u donjem dijelu abdomena, prestanak nakon defekacije).

Asimptomatski ulkusi

Neke endoskopske populacijske studije pokazale su da 1-2% pregledanih zdravih volontera ima peptički ulkus bez ikakvih popratnih simptoma (32). Isto tako, oko 20%

ulkusa s komplikacijama (krvarenjem ili perforacijom) nije prije nastupa komplikacije imalo bilo kakve ulkusne simptome. Uglavnom su to bile stare osobe, odnosno bolesnici pod NSAR-terapijom (33).

Dijagnostika ulkusne bolesti

Sumnja na postojanje peptičkog ulkusa bazira se uglavnom na kliničkim podacima. Nažalost, simptomi, najčešće dispepsije, nisu ni specifični ni osjetljivi. Potvrda postojanja ulkusne bolesti uvijek je morfološka, danas najčešće endoskopska, dok su radiološke pretrage potisnute u drugi plan. S obzirom na saznanja o etiologiji, ponajprije važnosti infekcije *H. pylori*, današnja dijagnostika peptičke bolesti, u određenim je okolnostima, često ograničena samo na dijagnostiku postojanja infekcije *H. pylori* s morfološkom potvrdom ulkusa ili bez nje.

Krvni laboratorijski nalazi

Rutinski laboratorijski testovi, kao što su krvna slika, biokemijski testovi, elektroliti, kalcij itd., koji se uglavnom rabe pri rutinskoj obradi, više pomažu identifikaciji bolesnika s "alarmantnim simptomima" nego što imaju neko dijagnostičko značenje za ulkusnu bolest. Oni identificiraju bolesnike koje treba odmah uputiti na endoskopiju ili drugu dodatnu obradu. Određivanje serumske razine pojedinih hormona, kao što je razina gastrina, pepsinogena I i sl., pomaže u dijagnostici gastrinoma, a može upozoriti i na stupanj atrofičnih promjena želučane sluznice, pa više pripada specijalnoj nego rutinskoj obradi.

Endoskopija

Endoskopija je osjetljiva, specifična i sigurna dijagnostička metoda. Omogućava lako otkrivanje sluzničkih lezija i ulkusa, uzimanje ciljanih biopsijskih uzoraka sluznice za određivanje prirode različitih procesa, razlikovanje malignih od benignih lezija, dijagnostiku *H. pylori* i slično. Isto tako, endoskopski pristup omogućava izvođenje različitih intervencija, kao što je zaustavljanje krvarenja, odstranjenje polipa i drugih tumora itd. Uvijek je potrebno uzeti multiple biopsije s rubova, dna, a po potrebi i okoline želučanog ulkusa i dokazati benignu prirodu želučane lezije. Dokazano je da sigurnost razlikovanja benignih od malignih lezija raste proporcionalno s brojem uzetih uzoraka; u slučaju karcinoma, jedan uzorak potvrđuje dijagnozu u 70% tumora, četiri uzorka u 95%, a sedam uzoraka dokazuje karcinom u 98% slučajeva. Da bi se maksimalno povećala sigurnost detekcije maligniteta, postoji potreba endoskopske kontrole želučanih ulkusa nakon provedene terapije, verifikacija sanacije lezije i histološki dokaz benigne prirode ožiljka (34).

Radiološke pretrage

Radiološke pretrage gornjeg dijela probavnog sustava danas su napretkom endoskopije i potrebom provođenja

korektne histološke i etiološke (otkrivanja infekcije *H. pylori*) dijagnostike potisnute u drugi plan. Međutim, radiološki je pregled izuzetno koristan u slučajevima kada se zbog stenoze lumena ne može izvršiti adekvatan endoskopski pregled (npr. poslijeupalna stenoza bulbusa), u slučaju kliničke sumnje na postojanje perforacije ili penetracije, pri procjeni proširenosti malignog procesa itd.

Dijagnostika infekcije *H. pylori*

Za dijagnostiku infekcije *H. pylori* danas se rabi niz neinvazivnih i invazivnih metoda (tablica 2). Neinvazivne, odnosno neizravne metode otkrivaju prisutnost *H. pylori* dokazivanjem specifične aktivnosti te bakterije, ponajprije njezina enzima ureaze (urejni izdisajni test), prisutnosti specifičnih protutijela u serumu i/ili slini zaražene osobe ili dokazom antigena *H. pylori* u bolesnikovoj stolici. Invazivnim metodama otkriva se prisutnost bakterije (mikrobiološki pregled, histološki pregled) ili njezina aktivnost (brzi test ureaze) u biopsijskim uzorcima želučane sluznice dobivenim tijekom endoskopskog pregleda.

Tablica 2. Postupci dijagnostike infekcije *H. pylori*

Invazivni postupci	Neinvazivni postupci
endoskopija - biopsija	serologija
brzi ureadni test (CLO test)	urejni izdisajni testovi
histologija	antigen u stolici
izolacija i kultura	PCR (u stolici)
molekularni postupci (PCR – bakterije, tkivo)	

Serološka dijagnostika

H. pylori, osim toga što uzrokuje upalne reakcije na želučanoj sluznici, pokreće i specifične reakcije humoralne imunosti. U ovisnosti o imunološkoj reaktivnosti zaraženog domaćina, stvaraju se specifična IgM, IgA i IgG-protutijela za bakterijske antigene. Određivanje njihove razine osnovica je serološke dijagnostike infekcije *H. pylori*. Zahvaljujući komercijalnim pripravcima pročišćenih bakterijskih antigena koji se danas primjenjuju u raznovrsnim serološkim postupcima (aglutinacija, vezanje komplementa, imunoenzimska i imunofluorescentna metoda), moguće je otkriti prisutnost specifičnih protutijela za *H. pylori* u različitim uzorcima (serum, slina, mokraća) zaraženog domaćina. Serološki su postupci zanimljivi i važni zbog niske cijene i jednostavnosti izvođenja te minimalne neugodnosti za bolesnika. Posebno izrađen imunoblot-test odnedavno se primjenjuje kao metoda izbora za proučavanje imunskog odgovora na različite antigene *H. pylori* i/ili kao potvrdni test rezultata dobivenih drugim serološkim metodama.

Iako se serološki postupci još uvijek primjenjuju u rutinskoj dijagnostici infekcije *H. pylori* kod neliječenih bolesnika, oni posebno mjesto imaju u epidemiološkim studijama, jer su cijelim tijekom infekcije razine protutijela stabilne ili se tek neznatno mijenjaju. Najnovije preporuke European

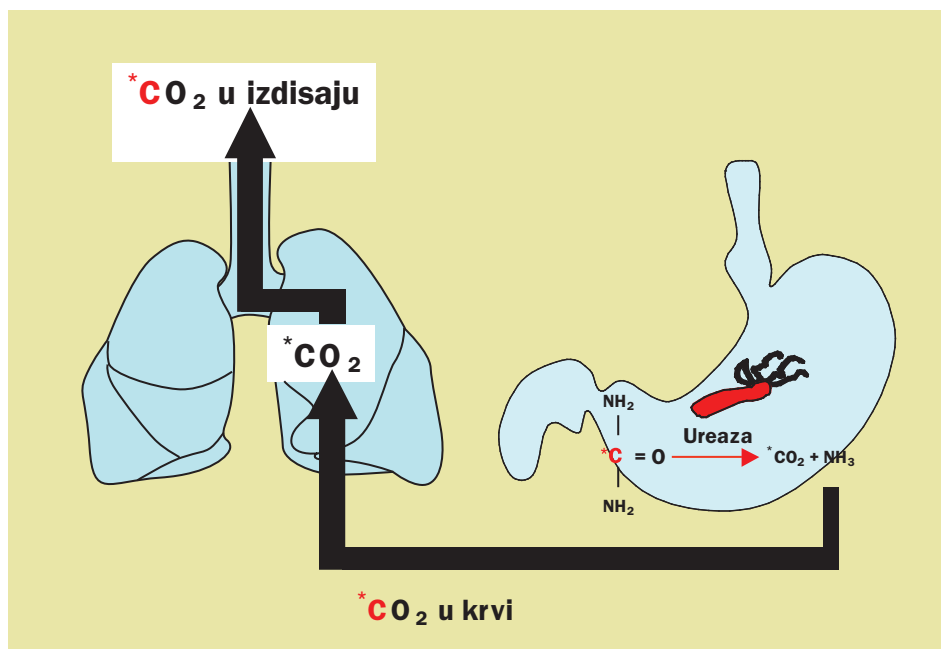
Helicobacter Study Group iz 2005. godine obuhvaćene Maastricht 3 Consensus izvješćem (koje još nije publicirano!) potvrđuju dijagnostičku vrijednost serologije u posebnim situacijama kao što je primodijagnostika infekcije *H. pylori* u bolesnika s krvarećim ulkusom, atrofijom želučane sluznice kakva prati maligne bolesti (karcinome i limfome), pod aktualnom terapijom antibioticima ili inhibitorima protonske pumpe. No, vrijednost seroloških testova u utvrđivanju eradikacije *H. pylori* donekle je ograničena, jer razina specifičnih protutijela pri postignutoj eradikaciji znatno pada (približno 50% od početne vrijednosti utvrđene prije liječenja) tek nakon 6-12 mjeseci. U primjerima neuspješne eradikacije, razina protutijela ostaje nepromijenjena, ili se vrati na početnu razinu (vlastiti rezultati).

Urejni izdisajni testovi

Urejmim izdisajnim testovima otkriva se postojanje infekcije *H. pylori* dokazivanjem prisutnosti enzima ureaze u želucu zaražene bolesnika. Primjena testova vrlo je jednostavna, a osjetljivost i specifičnost vrlo su visoke (>98%). Osnovni je princip testiranje dvaju uzoraka izdahnuta zraka, prvog uzetog prije pokusnog obroka sa 75 do 100 mg označene ureje u kojoj je atom ugljika ^{12}C zamijenjen izotopima ^{13}C ili ^{14}C i drugog uzetog obično pola sata nakon uzete ureje. Ako je *H. pylori* prisutan u želucu, s pomoću svojeg enzima ureaze razgradiće ureju na bikarbonat i amonijev ion, koji će se potom resorbirati u krvotok. Razgradnjom bikarbonata oslobođeni $^{13/14}\text{CO}_2$ bit će prisutan u izdahnutom zraku, a amonijev će se ion izlučiti mokraćom (slika 2). Testom se kvantitativno mjeri omjer ^{12}C i $^{13/14}\text{C}$ iz CO_2 u prvom i drugom uzorku izdahnutoga zraka. U praksi se češće izvodi test s urejom označenom prirodnim i stabilnim ugljikovim izotopom ^{13}C , koji je posve neškodljiv. U osoba negativnih na *H. pylori* izlučivanje ^{13}C u izdahnutom zraku vrlo je nisko (negativno) u usporedbi sa standardom, a u osoba s prisutnim *H. pylori* u želucu postaje, nakon unošenja ^{13}C -ureje, visoko. Osnovna zamjerka ovom elegantnom, jednostavnom i pouzdanom postupku jest, zasada, visoka cijena aparata spektrometra mase, najčešće upotrebljavanog aparata za ovu analizu (engl. isotope ratio mass spectrometry). Znatno jeftinija i jednostavnija za izvođenje jest metoda koja se koristi tzv. infracrvenom spektrometrijom (engl. nondispersive isotope-selective infrared spectrometry) ili laserskom optogalvaničkom spektroskopijom (engl. laser optogalvanic spectroscopy).

Prednost te metode, uz visoku osjetljivost i specifičnost, jest lako izvođenje i brzo dobivanje rezultata, već za 30 minuta. Zbog svoje jednostavnosti i neinvazivnosti urejni izdisajni test idealna je dijagnostička metoda za testiranje infekcije *H. pylori* u djece. Doza je ureje niža, uglavnom tek 50 mg.

Lažno negativne reakcije moguće su ako se testiranja izvode neposredno nakon uzimanja inhibitora protonske pumpe, preparata bizmuta ili antibiotika, kao i nakon kirurških resekcijskih zahvata na želucu. Za potvrdu eradikacije infekcije *H. pylori* test se preporučuje izvesti bar mjesec dana nakon provedenog liječenja.



Slika 2. Princip dijagnostike infekcije *H. pylori* $^{13}/^{14}\text{C}$ -urejnim izdisajnim testovima

Legenda:

*C = atom ugljika
 ^{12}C zamijenjen
 izotopima ^{13}C ili
 ^{14}C

Osnovna indikacija primjene urejnih izdisajnih testova jest, osim u dijagnostici mladih dispeptičnih bolesnika bez alarmantnih simptoma, u kontroli uspješnosti eradikacijske terapije u bolesnika s neulkusnom dispepsijom i ulkusom na dvanaesniku. Urejni izdisajni test može uspješno zamijeniti i sve ostale testove vezane uz endoskopski pregled (brzi test ureaze, histološki i mikrobiološki pregled) u bolesnika u kojih se tijekom prvoga endoskopskog pregleda nađe uredan nalaz ili su patološke promjene vidljive samo na dvanaesniku (ulkus ili erozije), a bez makroskopski vidljivih patoloških promjena na želucu. Nakon što se dobije negativni rezultat testa poslije terapije, pri rutinskom kliničkom praćenju i djece i odraslih, uglavnom nije potrebno dalje provoditi neke kakve kontrolne pretrage vezane uz endoskopiju.

Otkrivanje antigena *H. pylori* u stolici

Imunoenzimskim postupkom može se izravno otkriti prisutnost antigena *H. pylori* u stolici zaražene osobe. U ovom, jednostavnom postupku rabe se poliklonska protutijela za antigene *H. pylori* koja su prije toga adsorbirana na nosaču reakcije, tj. na stranicama i dnu udubina na mikrotitarskoj ploči. Razrijeđeni uzorak stolica bolesnika i poliklonska protutijela markirana peroksidazom (konjugatom) stavljaju se u udubine na mikrotitarskoj ploči i inkubiraju pri sobnoj temperaturi tijekom jednog sata. Dodavanjem odgovarajućeg supstrata pojavljuje se boja kao posljedica vezanog enzima. Postupak ima nekoliko prednosti: izvođenje testa ne traje dugo (približno jedan sat), uzorak se uzima neinvazivnim postupkom, a prema preliminarnim rezultatima čini se da je osjetljivost (97,4%) i specifičnost (98%) ovog postupka vrlo dobra. Tijekom liječenja infekcije razina se bakterijskog antigena znatno smanjuje, odnosno nestaje iz stolica bolesnika. Zbog toga

je moguće test primjenjivati ne samo u dijagnostici nego i pri ocjeni uspješnosti provedene eradikacijske terapije infekcije *H. pylori*.

Brzi test ureaze

H. pylori je bakterija koja proizvodi velike količine ureaze čija se prisutnost može jednostavno dokazati uranjanjem bioptata u podlogu koja sadržava ureju i indikator pH. Metoda se osniva na činjenici da ureaza, ako postoji u bioptatu, cijepa ureju u amonijak i ugljikov dioksid, pri čemu se podloga alkalizira, a indikator pH (najčešće se rabi fenolno crvenilo) pri tome promijeni boju (u slučaju fenolnog crvenila iz početne žute u crvenu). Danas su u uporabi mnogi komercijalni, kao i "home made" testovi. Među komercijalnim testovima na tržištu nalazimo testove koji se koriste agarom impregniranim urejom (*Hp-fast*, *HUT-test*) ili semipermeabilnim membranama impregniranim urejom (*Pronto dry*). Svi testovi imaju uglavnom podjednaku osjetljivost i specifičnost (između 90-95%).

Mikrobiološka dijagnostika

H. pylori nije lako izolirati; postupak je izolacije skup i traje relativno dugo. Uspjeh izolacije *H. pylori*, zbog određenih fizikalnokemijskih i bioloških osobitosti, uvelike ovisi o vremenu potrebnom za transport uzoraka. Što je vrijeme transporta kraće, to je u uzorku sačuvan veći broj živih bakterijskih stanica. Biopsijski uzorci želučane sluznice stavljaju se u Stuartov transportni medij, brucelni bujon ili u sterilnu fiziološku otopinu; tijekom 24 sata uzorak se mora inokulirati na selektivna i neselektivna hranilišta. Rast bakterije može biti inhibiran onečišćenjem pribora za uzimanje biopsijskih uzoraka dezinficijensom glutaraldehidom ili u tijeku pregleda upotrijebljenim lokalnim anestetikom.

Osjetljivost postupka izolacije obično je između 70 i 80%, a čak i u najpovoljnijim uvjetima malokad prelazi 90%. Specifičnost je visoka, gotovo 100%-tna. Osjetljivost kulture osobito je niska pri kontroli nakon provedbe eradikacijske terapije.

Izolaciju mikroorganizma ne treba provoditi kao primarnu dijagnostičku metodu infekcije *H. pylori*. Ona je predviđena samo za potrebu utvrđivanja antimikrobne osjetljivosti u slučaju neuspjele eradikacije *H. pylori* ili za molekularno tipiziranje sojeva u epidemiološke svrhe.

Histološki pregled

Histološki postupak detekcije *H. pylori* u pripravicima biopsijskih uzoraka želučane sluznice temelji se na identifikaciji karakterističnog S-oblika bakterije, zavinutog ili spiralnog. Biopsijski uzorci sluznice antruma i/ili korpusa, uzeti tijekom endoskopije, rutinski se boje hematoxilinom i eozinom, osnovnom metodom za utvrđivanje stanja želučane sluznice, težine gastritisa, eventualne prisutnosti premalignih ili malignih promjena, posebno intestinalne metaplazije ili displazije želučane sluznice. Već se ovom metodom mogu prikazati *H. pylori*, ali samo ako ih je dovoljna količina. Za bolji prikaz same bakterije danas se, po preporukama što ih je dala houstonka radna grupa, preporučuje rutinska uporaba posebnih bojenja i postupka dokazivanja *H. pylori* u histološkim preparatima (postupci prema Giemsi, Gimenezu, Warthin-Starryju i imunohistokemijsko bojenje monoklonskim protutijelima).

Molekularni postupci

Prepoznavanje slijeda aminokiselina na razini DNK osnovica je svih metoda molekularne dijagnostike. Danas je određivanjem genskih nizova, s najvećom sigurnošću, moguće identificirati i odrediti značajke svakom tkivu, odnosno svakom mikroorganizmu. S obzirom na to da *H. pylori* pripada skupini bakterija koju karakterizira izrazita genska raznolikost, serološka je tipizacija sojeva vrlo teška. Upravo su zbog toga molekularni postupci vrlo korisni. Najčešće se primjenjuju u:

- dijagnostici – otkrivanju *H. pylori* u biopsijskim uzorcima želučane sluznice;
- epidemiološkim istraživanjima – pri dijagnostičkoj obradi npr. neželućanih uzoraka;
- tipizaciji sojeva – utvrđivanju razlika između ponovne zaraze, recidiva ili pri otkrivanju miješane zaraze u jednom bolesniku ili u više bolesnika iste obitelji;
- određivanju rezistencije na pojedine lijekove, npr. makrolide.

Racionalnost uporabe različitih dijagnostičkih postupaka

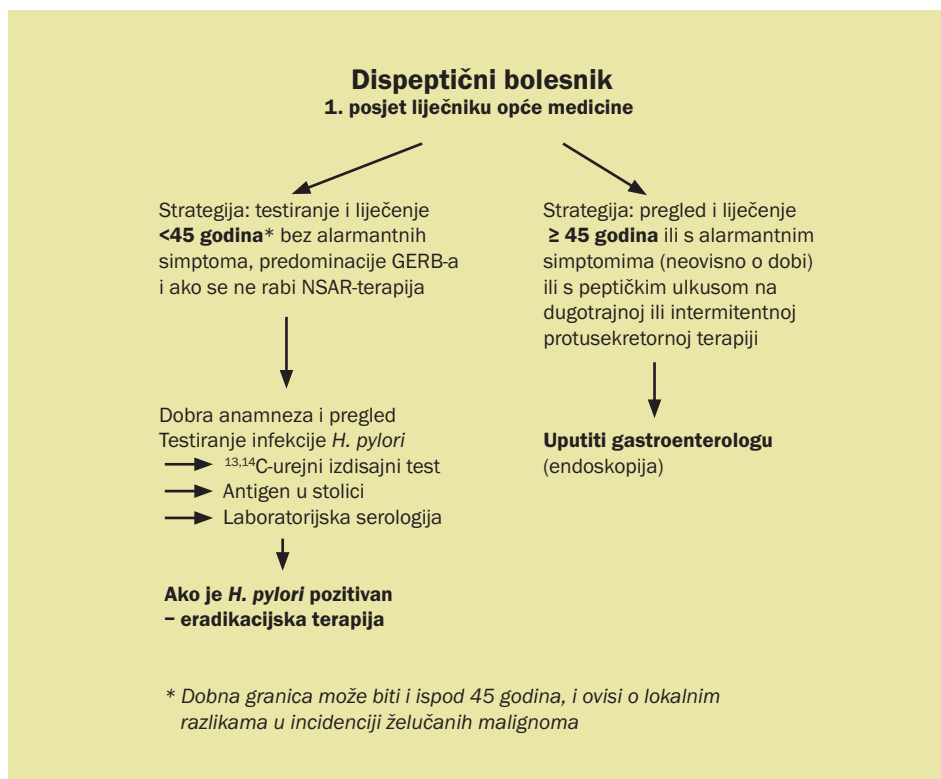
Pitanje razine liječnika koji treba provesti primarnu dijagnostiku infekcije *H. pylori* jedan je od glavnih predmeta rasprave. Stručnjaci European Helicobacter Study Group sastaju se svake 4-5 godina (posljednji put 2005. god. u Firenci) i donose smjernice za obradu (dijagnostiku i terapiju) infekcije *H. pylori*. Izbor dijagnostičkih postupaka za infekciju *H. pylori* u dispeptičnih bolesnika, a pri prvom posjetu liječniku opće medicine, ovisit će o intenzitetu simptoma i o bolesnikovoj dobi. Predlaže se različit dijagnostički pristup u bolesnika mlađih i starijih od 45 godina. Strategija: **testiranje i liječenje** preporučuje se za grupaciju dispeptičnih bolesnika mlađih od 45 godina, bez tzv. alarmantnih simptoma, bez predominacije GERB-simptoma ili ako se ne rabe NSAR (slika 3). Dijagnostički se postupak može provesti već u ambulantni opće medicine jednom od neinvazivnih dijagnostičkih metoda (urejni izdisajni test, određivanje antigena u stolici ili serološka laboratorijska analiza). U slučaju pozitivnog nalaza, preporučuje se provesti eradikacijsku terapiju. Prema najnovijim studijama (Maastricht III Consensus Report), ta strategija ima "cost-benefit" opravdanje samo ako je prevalencija infekcije *H. pylori* u populaciji viša od 20%. Uspjeh terapije treba kontrolirati, i to neinvazivno, ponajprije primjenjujući urejni izdisajni test. Za sve bolesnike starije od 45 godina, ili za sve one s prisutnim "alarmantnim simptomima" neovisno o dobi, ili s peptičkim ulkusom na dugotrajnoj ili intermitentnoj protusekretornoj terapiji preporučuje se koristiti strategiju: **pregled i liječenje**, a što znači uputiti ih na specijalističku gastroenterološku obradu uz endoskopski pregled.

Terapija ulkusne bolesti

Osnovni terapijski ciljevi pri liječenju ulkusne bolesti, slično kao i pri liječenju većine drugih bolesti, jesu izlječenje ulkusa i nestanak simptoma te prevencija recidiva i komplikacija. Postoje određena pravila kojih bi se trebalo pridržavati pri određivanju načina liječenja peptičke ulkusne bolesti, a to su:

- liječenje ulkusne bolesti mora početi eradikacijom *H. pylori* u svih inficiranih bolesnika;
- protusekretorna terapija predstavlja ključnu i osnovnu terapiju pri liječenju svih neinficiranih bolesnika. Osnovica je terapije održavanja, ako je ona potrebna.
- nužno je ukloniti sve potencijalno ulcerogene čimbenike kao što je NSAR-terapija, pušenje, veće količine alkohola itd;
- ne postoje čvrste dijetalne upute; bolesnici moraju izbjegavati hranu koja im izaziva dispepsiju.

Slika 3. *Europski dogovor iz Maastrichta (I., II. i III.)*
Smjernice za obradu dispeptičnih bolesnika u ambulanti primarne zdravstvene zaštite



Eradiacija infekcije *H. pylori*

Svi ulkusni bolesnici pozitivni na *H. pylori* moraju biti podvrgnuti liječenju te infekcije. Uputa je bazirana na nesumnjivim podacima da eradiacija infekcije *H. pylori* značajno reducira broj recidiva ulkusa (35). Sve preporuke ističu da terapijski protokol mora biti jednostavan, jeftin i dobro podnošljiv, kako bi ga bolesnik što lakše i potpuno proveo (dobra suradljivost, compliance). Uspjeh eradiacije *H. pylori*, vrednovan strogim "intention-to-treat" kriterijima, mora biti viši od 80%. Do 2005. godine preporuka za inicijalnu terapiju u Europi bila je ova: terapija mora biti trojna, protokol jednostavan, a preporučeno vrijeme uzimanja bilo je 7 dana. Trojna se terapija sastoji od jednog protusekretornog lijeka i dva antibiotika. Kao protusekretorni lijek preporučuje se uporaba jednog od četiri inhibitora protonske crpke (omeprazol 2x20 mg, pantoprazol 2x40 mg, lansoprazol 2x30 mg ili esomeprazol 2x40 mg). Između triju najčešće propisanih antibiotika, Europska grupa za *H. pylori* daje prednost makrolidu (klaritromicinu), uz koji preporučuje kao drugi antibiotik amoksicilin ili metronidazol/tinidazol. Preporučuje se davanje jedne od triju sljedećih antibiotskih kombinacija:

- klaritromicin (2x250 mg) i metronidazol (2x400 mg) ili tinidazol (2x500 mg);
- klaritromicin (2x500 mg) i amoksicilin (2x1000 mg);
- amoksicilin (2x1000 mg) i metronidazol (2x400 mg) ili tinidazol (2x500 mg).

Stupanj postignute eradiacije ovim lijekovima uglavnom je dosezao 90%, neugodne su popratne pojave bile rijetke, pa je većina bolesnika dobro provodila dane upute.

Velik broj različitih protokola liječenja, promjenljivi rezultati u postizanju eradiacije *H. pylori*, vezani uglavnom uz različite populacije bolesnika, uz stupanj inficiranosti pojedinih istraživanih populacija, uz životni standard bolesnika, znanje, ali i mogućnosti izbora lijekova, upućuju na potrebu dodatnih istraživanja za svaku pojedinu zajednicu. Tako je Hrvatska radna skupina za infekciju *H. pylori*, vodeći se rezultatima kliničkih istraživanja provedenih u Hrvatskoj, lijekovima dostupnim na hrvatskom tržištu te službenoj Listi tada registriranih lijekova, na svojem sastanku u ožujku 1998. preporučila uz IPP dva puta dnevno sljedeće grupe antibiotika:

1) sheme prvog izbora:

- amoksicilin 2x1000 mg/7 dana + azitromicin 1x1000 mg/3 dana;
- amoksicilin 2x1000 mg/7 dana + metronidazol 2x400-500 mg/7 dana;
- azitromicin 1x1000 mg/3 dana + metronidazol 2x400-500 mg/7 dana;

2) pričuvni antibiotik (u slučaju alergije na jedan od gornjih antibiotika, a rezistencije na drugi):

- doksiciklin 2x100 mg/7 dana ili
- oksitetraciklin 2x500 mg/7 dana

Od veljače 2000. god. na hrvatskom tržištu i na službenoj Listi registriranih lijekova dostupan je klaritromicin, prema novije studije ističu prednosti kratkog uzimanja makrolida azitromicina (36). Naime, zbog svoje farmakokinetike i dugotrajne visoke koncentracije koju postiže u samoj želučanoj sluznici, terapija azitromicinom (Sumamed®, PLIVA) može trajati samo tri dana. Ova činjenica bitno olakšava uzimanje lijeka, pa stoga bolesnici protokole s azitromicinom vrlo dobro i točno provode (dobra suradljivost).

Maastricht III Consensus Report iz 2005. godine naglašava neke promjene primijećene posljednjih godina: u nekim europskim populacijama raste stupanj primarne rezistencije *H. pylori* na makrolidske antibiotike, a što značajno utječe na uspjeh eradikacije s kombinacijama lijekova koje ih sadržavaju. Stoga se sugerira da se klaritromicin, u populacijama gdje mu je primarna rezistencija viša od 20%, ne uvodi u inicijalne terapijske kombinacije bez prethodno učinjene kulture i antibiograma koji dokazuje da je soj *H. pylori* na njega osjetljiv. Druga preporuka koja je promijenjena odnosi se na dužinu uzimanja lijekova. Definitivno je ustanovljeno da je djelotvornost linearno ovisna o dužini uzimanja lijekova – što se kombinacija lijekova uzima duže, uspjeh eradikacije infekcije je viši (37). Stoga je 7-dnevno liječenje i dalje prihvatljivo u onim populacijama gdje se njime postiže eradikacija viša od 80 do 90%, a ako to nije slučaj, treba uzimanje produžiti na 10-14 dana.

Ako inicijalnom terapijom nije infekcija eradikirana, u drugoj terapijskoj kombinaciji makrolid se može zamijeniti metronidazolom i obrnuto, ili se terapija određuje prema nalazu kulture i antibiograma ili se uvodi 4-struka terapija na bazi koloidalnog bizmuta (inače namijenjena za eradikaciju sojeva *H. pylori* rezistentnih i na makrolide i na metronidazol), koja se sastoji, uz inhibitor protonske pumpe 2 puta na dan i od:

- metronidazol 2x400-500 mg/10-14 dana;
- oksitettraciklin 4x500 mg/10-14 dana
- bizmut supkarbonat (De-Nol) 4x120 mg/10-14 dana.

Protusekretorna terapija

Protusekretorni lijekovi bazična su terapija ulkusa u kojih nije dokazana infekcija *H. pylori* (tablica 3). Punom dozom antagonista H_2 -receptora postiže se dobar efekt inicijalne terapije; međutim, inhibitori protonske pumpe su djelotvorniji. Terapijom ulkusa s bilo kojim antagonistom H_2 -receptora 70-80% duodenalnih ulkusa zacijeljet će za 4 tjedna, a 87-94% ulkusa zacijeljet će za 8 tjedana (38). Slični se efekt cijeljenja duodenalnih ulkusa postiže inhibitorima protonske pumpe, ali za dvostruko kraće vrijeme. Cijeljenje želučanih ulkusa također je brže uporabom inhibitora protonske pumpe, ali ta razlika između djelovanja antagonista H_2 -receptora i inhibitora protonske pumpe nije tako velika kao kod liječenja duodenalnih ulkusa. Iako su antacidi i sukralfat bolji od placeba pri liječenju duodenalnog ulkusa, njihovo današnje mjesto u liječenju ulkusne bolesti je upitno; terapija su izbora za liječenje peptičkih

Tablica 3. Protusekretorni protuulkusni lijekovi

1. Antacidi
Al-hidroksid, Mg-karbonat, Mg-hidroksid
Hidrotalcit
Al-Na-dihidroksikarbonat
Ca-karbonat, Mg-karbonat
Al-hidroksid, Mg-hidroksid, simetikon
2. Antagonisti H_2 -receptora
Cimetidin
Ranitidin
Famotidin
Nizatidin
3. Inhibitori protonske pumpe (IPP)
Omeprazol
Pantoprazol
Lanzoprazol
Esomeprazol
Ostali
Sukralfat

*prema Vucelić B. Ulkusna bolest. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002, 480-500.

ulkusa u trudnoći, jer su jedini protuulkusni lijekovi za koje je poznato da nemaju teratogeno djelovanje.

Prostaglandin mizoprostol, u dozi od 400 do 800 mg na dan također je bolji u liječenju duodenalnog ulkusa od placeba, međutim, prema komparativnim studijama, prostaglandini nemaju u liječenju ulkusa nikakve prednosti pred ostalim protusekretornim lijekovima.

Postoje različite upute o potrebi nastavljanja uzimanja protusekretorne terapije nakon eradikacije *H. pylori*. Uglavnom je poznato da nakon uspješne eradikacije *H. pylori* ulkusi saniraju i bez nastavka uzimanja protusekretorne terapije. Međutim, kako ni jedna od eradikacijskih kombinacija ne postiže 100%-tni uspjeh, smatra se da je rizično prekinuti protusekretornu terapiju neposredno nakon prestanka uzimanja antibiotika u svim slučajevima u kojima bi brzi recidiv ulkusa mogao dovesti do komplikacija. To praktično znači da protusekretornu terapiju treba nastaviti kod svih želučanih te kod kompliciranih duodenalnih ulkusa. Uobičajeno je nastaviti s jednokratnim uzimanjem inhibitora protonske pumpe još 3-4 tjedna u slučajevima duodenalnih ulkusa, odnosno 4-6 tjedana u slučaju želučanih ulkusa. U bolesnika s kompliciranim, orijaškim, multiplim ulkusima ili ulkusima s ozbiljnim krvarenjem, protusekretornu terapiju treba provoditi sve do endoskopski potvrđene sanacije ulkusa i eradikacije infekcije *H. pylori*.

Liječenje i prevencija NSAR-ulkusa

U bolesnika s anamnezom ulkusne bolesti, posebno ako je već bila prezentirana komplikacijama (npr. krvarenjem), treba:

- izostaviti uzimanje NSAR gdje god je to moguće;
- ako su NSAR nužni, treba ih uzimati u najnižoj mogućoj dozi i što kraće vrijeme;
- ovisno o vremenu i ozbiljnosti ulkusne anamneze, uz NSAR treba kao preventivu ulkusa uzeti inhibitor protonske pumpe ili mizoprostol;
- aktivne ulkuse treba liječiti inhibitorima protonske pumpe, a NSAR izostaviti gdje god je to moguće;
- treba dijagnosticirati i liječiti infekciju *H. pylori*;
- čak i kada je *H. pylori* uspješno eradican, bolesnike s ulkusnom anamnezom treba zaštititi inhibitorima protonske pumpe ili mizoprostolom ako im se mora dati NSAR-terapija.

Odnos između *H. pylori* i NSAR je kontroverzan i kompleksan i može biti ovisan o dužini uzimanja NSAR. U "naivnih" bolesnika, neposredno nakon uvođenja NSAR-terapije, infekcija *H. pylori* nosi nezanemarljiv rizik od razvoja ulkusa s komplikacijama, čiji broj značajno pada u slučaju uspješno provedene eradikacijske terapije (39). Za razliku od toga, u bolesnika na kroničnoj NSAR-terapiji koji su već dobili ulkus, eradikacija *H. pylori* ne smanjuje značajno rizik od razvoja komplikacija (krvarenje, perforacija) (40). Međutim, kontinuirano uzimanje inhibitora protonske pumpe uz eradikaciju infekcije *H. pylori* značajno smanjuje broj recidiva i komplikacija ulkusa.

Prema svemu navedenom, opravdano je testiranje na infekciju *H. pylori* i liječenje svih pozitivnih bolesnika prije uvođenja dugotrajnije NSAR-terapije.

Kontrola nakon provedene terapije ulkusa

Duodenalni ulkus

Bolesnici s nekomplikiranim duodenalnim ulkusom, bez simptoma nakon provedene terapije, ne trebaju kontrolni endoskopski pregled. U pozitivnih na *H. pylori* potrebno je samo provjeriti uspjeh provedene eradikacijske terapije.

Želučani ulkus

Postoji konsenzus da se kod svakog želučanog ulkusa mora histološki isključiti malignitet, a što znači – obavezan endoskopski pregled, kako inicijalno, tako i pri kontrolama. Svaki put, uz histološku dijagnozu vrste i stupnja gastritisa, paralelno se vrši i dijagnostika infekcije *H. pylori*. Postoji obaveza da se histološki potvrdi benignost čak i ožiljaka nakon saniranih želučanih ulkusa.

Terapija održavanja

Provodi se kao preventivna terapija u skupinama bolesnika s visokim rizikom od recidiva ulkusa, s krvavećim ulkusima, refrakternim i orijaškim ulkusima te ulkusima s ozbiljnom fibrozom. U tih bolesnika, ako su pozitivni na *H. pylori*, terapija održavanja mora se provoditi barem do dokaza o postignutoj eradikaciji infekcije, a možda i nešto duže. Kontinuirana terapija potrebna je i kod svih bolesnika pozitivnih na *H. pylori* s ulkusom u kojih nije bilo moguće eradikirati infekciju, kao i kod svih bolesnika negativnih na *H. pylori*. Kontinuirano uzimanje antagonista H_2 -receptora (150 mg ranitidina, 20 mg famotidina, 400 mg cimetidina – prije spavanja) tijekom 12 mjeseci smanjuje učestalost recidiva duodenalnih ulkusa sa 60-90% bez terapije na 20-25%.

Inhibitori protonske pumpe također su djelotvorni u prevenciji recidiva ulkusa, ali minimalne doze koje su za to potrebne nisu potpuno definirane. Zbog toga, ali i zbog više cijene, preporučuju se za terapiju održavanja tek onda kada pod antagonistima H_2 -receptora dođe do recidiva ulkusa.

Kirurška terapija

Broj kirurških zahvata pri liječenju ulkusne bolesti dramatično je pao, prvo uvođenjem visoko djelotvornih protusekretornih lijekova, a potom eradikacijom infekcije *H. pylori*. Danas je kirurška terapija uglavnom rezervirana samo za bolesnike s komplikacijama ulkusne bolesti te one malobrojne bolesnike čiji su ulkusi refrakterni na konvencionalnu terapiju.

Literatura

1. CRUVEILHIER J. Maladies de l'estomac. In de l'Anatomie Pathologique du Corps Humain. Paris: Bailliere. 1835.
2. GRAHAM DY. Changing patterns of peptic ulcer, gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*: a unifying hypothesis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:571.
3. BURSTEIN M, MONGE E, LEON-BARUA, R i sur. Low peptic ulcer and high gastric cancer prevalence in a developing country with a high prevalence of infection by *Helicobacter pylori*. J Clin Gastroenterol 1991;13:154.
4. VALLE J, KEKKI M, SIPPONEN P i sur. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. Scand J Gastroenterol 1996;31:546.
5. POUNDER RE, NG D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995;9 (Suppl 2):33.

6. BABUŠ V, PRESEČKI V, KATIČIĆ M, BALIJA M i sur. Rasprostranjenost infekcije s *Helicobacter pylori* u odrasloj populaciji Hrvatske. Liječ Vjesn 1997;119:139-42.
7. ROSENSTOCK SJ, JORGENSEN T, BONNEVIE O, ANDERSEN LP. Does *Helicobacter pylori* infection explain all socioeconomic differences in peptic ulcer incidence? Genetic and psychosocial markers for incident peptic ulcer disease in a large cohort of Danish adults. Scand J Gastroenterol 2004;39:823.
8. BERNERSEN B, JOHNSEN R, STRAUME B i sur. Towards a true prevalence of peptic ulcer: the Sorreisa gastrointestinal disorder study. Gut 1990;31:989.
9. BARDHAN KD, WILLIAMSON M, ROYSTON C, LYON, C. Admission rates for peptic ulcer in the trent region, UK, 1972-2000. changing pattern, a changing disease?. Dig Liver Dis 2004; 36:577.
10. HIGHAM J, KANG JY, MAJEED A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. Gut 2002; 50:460.
11. LAM SK. Differences in peptic ulcer between East and West. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000;14:41.
12. PRESEČKI V, KATIČIĆ M, MARUŠIĆ M, KALENIĆ S i sur. Seroprevalencija infekcije *Helicobacter pylori* u zdravstvenih djelatnika triju zagrebačkih bolnica. Liječ Vjesn 1997;119:219-23.
13. EL-OMAR EM, PENMAN ID, ARDILL JE i sur. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. Gastroenterology 1995;109:681.
14. HIRSCHOWITZ BI, SIMMONS J, MOHNEN J. Minor effects of *Helicobacter pylori* on gastric secretion and dose of lansoprazole during long-term treatment in ZE and non-ZE acid hypersecretors. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:303.
15. MIHALJEVIĆ S, KARNER I, KATIČIĆ M, DMITROVIĆ B, VUKŠIĆ-MIHALJEVIĆ Ž, IVANDIĆ A. The Influence of *Helicobacter pylori* Infection on Gastrin and Somatostatin Values Present in serum. Hepato-Gastroenterology 2000;47:1482-4.
16. OLBE L, HAMLET A, DALENBACK J, FANDRIKS L. A mechanism by which *Helicobacter pylori* infection of the antrum contributes to the development of duodenal ulcer. Gastroenterology 1996;110:1386.
17. HOGAN DL, RAPIER RC, DREILINGER A i sur. Duodenal bicarbonate secretion: Eradication of *Helicobacter pylori* and duodenal structure and functions in humans. Gastroenterology 1996; 110:705.
18. PIETROIUSTI A, LUZZI I, GOMEZ MJ i sur. *Helicobacter pylori* duodenal colonization is a strong risk factor for the development of duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:909.
19. MALATY HM, GRAHAM DY, ISAKSSON I i sur. Are genetic influences on peptic ulcer dependent or independent of genetic influences for *Helicobacter pylori* infection? Arch Intern Med 2000;160:105.
20. SUERBAUM S, HUR C, JOSENHANS C, MICHETTI P. Pathogenesis and virulence factors of *Helicobacter pylori*. Curr Opin Gastroenterol 1999; 15 (Suppl 1):S11-S16.
21. CRYER B, FELDMAN M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998;104:413.
22. FLOWER R. The development of COX2 inhibitors. Nat Rev Drug Discov 2003;2:179.
23. CRYER B, FELDMAN M. Effect of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. Gastroenterology 1999;117:17.
24. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. N Engl J Med 1989;321:129.
25. HUANG JQ, SRIDHAR S, HUNT RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: A meta-analysis. Lancet 2002;359:14.
26. CHAN FK, TO KF, WU JC i sur. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: A randomised trial. Lancet 2002;359:9.
27. LANZA FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Am J Gastroenterol 1998;93:2037.
28. HEIKKINEN M, PIKKARAINEN P, ESKELINEN M, JULKUNEN R. GPs' ability to diagnose dyspepsia based only on physical examination and patient history. Scand J Prim Health Care 2000; 18:99.
29. WESTBROOK, JI, MCINTOSH, JH, DUGGAN, JM. Accuracy of provisional diagnoses of dyspepsia in patients undergoing first endoscopy. Gastrointest Endosc 2001;53:283.
30. TALLEY NJ, ZINSMEISTER AR, SCHLECK CD, MELTON III, LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: A population-based study. Gastroenterology 1992;102:1259.
31. FENDRICK AM, CHERNEW ME, HIRTH RA i sur. Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. Ann Intern Med 1995;123:260.
32. POUNDER R. Silent peptic ulceration: Deadly silence or golden silence? Gastroenterology 1989;96:626.
33. HILTON D, IMAN N, BURKE GJ i sur. Absence of abdominal pain in older persons with endoscopic ulcers: A prospective study. Am J Gastroenterol 2001;96:380.
34. FARINATI F, CARDIN F, DI MARIO F i sur. Early and advanced gastric cancer during follow-up of apparently benign gastric ulcer: Significance of the presence of epithelial dysplasia. J Surg Oncol 1987;36:263.
35. MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C i sur. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167.
36. KATIČIĆ M, VUCELIĆ B, DUVNJAK M i sur. Azithromycin and ranitidine bismuth citrate with or without amoxicillin in the eradication of *H. pylori*. The fourth international conference on the macrolides, azalides, streptogramins & ketolides. ICMAS 4. Barcelona, Španjolska. 1998.
37. KATICIC M, PRESECKI V, MARUSIC M i sur. Eradication of *H. pylori* infection with two triple-therapy regimes of 7, 10 and 14 days duration. Gut 1997;41(Suppl 1):A100.
38. BURGET DW, CHIVERTON, SG, HUNT, RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. Gastroenterology 1990;99:345.
39. HUANG JQ, SRIDHAR S, HUNT RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: A meta-analysis. Lancet 2002;359:14.
40. LAINE LA. *Helicobacter pylori* and complicated ulcer disease. Am J Med 1996;100:52S.