

Helicobacter pylori i oralna patologija

Dunja Potoč, dr. med. dent.¹

Doc. dr. sc. Marko Nikolić²

[1] diplomirala u ak. godini 2017./18.

[2] Katedra za internu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilište u Zagrebu

Helicobacter pylori zavijeni je gram-negativni štapić koji se može izolirati iz ljudskog želuca (1). Bakteriju su 1982. otkrili australski doktori Barry Marshall i Robin Warren u želucu pacijenata s gastritisom i ulkusom. 2005. su zbog toga dobili Nobelovu nagradu za medicinu. Prije toga zastupalo se mišljenje da ne postoji bakterija koja bi mogla preživjeti u želucu čovjeka, budući da on proizvodi velike količine jake kiseline. Nakon brojnih neuspjelih pokušaja uzgoja bakterija iz želuca, konačno su uspjeli vizualizirati kolonije kada su nenamjerno ostavili petrijeve posude, koje su inkubirane, 5 dana tijekom uskrsnog vikenda. U njihovom su originalnom radu napisali da je većina želučanih ulkusa i gastritisa uzrokovana infekcijom H. pylori, a ne stresom ili začinjenom hranom kako se dotad pretpostavljalo (2). Budući da im znanstvenici nisu vjerovali, Marshall je popio tekućinu u kojoj se nalazila kultura H. pylori kako bi im demonstrirao simptome gastritisa. Nekoliko su mu dana kasnije započeli simptomi poput mučnine i povraćanja. Endoskopijom su bili prikazani znakovi gastritisa i prisutnosti H. pylori, čime se dokazalo da je ta bakterija njegov uzročnik. Također su demonstrirali da su antibiotici učinkoviti u liječenju mnogih slučajeva gastritisa. Tako je 1987. gastroenterolog Thomas Borody prvi počeo koristiti trojnu terapiju u liječenju duodenalnih ulkusa i H. pylori, a 1994. je potpuno prihvaćeno mišljenje da su želučani i duodenalni ulkusi uzrokovani infekcijom H. pylori te se preporučilo korištenje antibiotika (3). Istraživanja pokazuju da se genetska raznolikost Helicobacter pylori geografski razlikuje. Koristeći podatke o genetskoj

raznolikosti, istraživači su stvorili simulacije koje ukazuju na to da bakterija postoji već 58000 godina. Njihovi rezultati pokazuju da su ljudi bili zaraženi H. pylori prije nego što su migrirali iz Afrike (4). Procjenjuje se da ova bakterija živi u želučanoj (gastrointestinalnoj) sluznici oko polovice svjetske populacije, a osim s gastritisom, želučanim i duodenalnim ulkusom, povezana je još i sa želučanim karcinomom, limfomom limfoidnoga tkiva želučane sluznice (MALT) te s nekim ekstragastričnim manifestacijama (5). Više od 80% infekcija H. pylori je asimptomatsko. Bakterija je početno nazvana Campylobacter pyloridis, zatim preimenovana u C. pylori, nakon čega je genski slijed pokazao da ne pripada rodu Campylobacter nego rodu pod nazivom Helicobacter

Helicobacter pylori ima oblik zavijenih štapića u mladoj kulturi, dok u starijim kulturama poprima kokoidnu formu. Pokretan je pomoću polarnih flagela i producira ureazu u velikim količinama. Pokretljivost je bitna za kretanje kroz viskoznu želučanu sluz, dok ureaza neutralizira niski pH želuca. Osim ureaze posjeduje još dva enzima, oksidazu i katalazu. (1) Za H. pylori karakteristično je pet važnih skupina proteina vanjske membrane. Najveću skupinu čine adhezini, zatim porini, transporteri željeza, proteini povezani bičevima i proteini nepoznate funkcije. Vanjska membrana sadrži fosfolipide i lipopolisaharide (7). Lipopolisaharid helikobaktera sadržava lipid A, jezgri oligosaharid i postranični O-lanac. Lipid A ima razmjerno nisku endotoksičnu aktivnost u odnosu prema drugim gramnegativnim bakterijama. Postranični je O-lanac antigenski istovjetan Lewisovim antigenima krv-

nih grupa, što može štititi bakteriju od imunskog odgovora domaćina (1).

Kako bi se postigla uspješna kolonizacija želučane sluznice te nastanak infekcije, bitne su četiri značajke: preživljavanje u kiselom želučanom okolišu, pokretljivost kroz epitelne stanice pomoću flagela, vezanje na receptore domaćina pomoću adhezina te oštećenje tkiva otpuštanjem toksina (8). Početna kolonizacija helikobakterom odvija se blokiranjem produkcije kiseline u želucu specifičnim proteinom te djelovanjem ureaze. Nakon toga se bakterija aktivno kreće kroz želučanu sluz te adherira pomoću više površinskih receptora. Ti receptori također vežu proteine domaćina te tako onemogućuju imunski odgovor. Za optimalan rast H. pylori potreban je pH 6,0 – 7,0. Između ostaloga, produktima ureaze te djelovanjem mucinaze i fosfolipaze, uzrokuje lokalna oštećenja tkiva (1). Za uspješnu su kolonizaciju također potrebni čimbenici virulencije, kao što su vakuolizirajući citotoksin A (VacA) i citotoksinu pridruženi gen (cagA). VacA je protein koji stvaranjem vakuola, nakon endocitoze, oštećuje endotelne stanice. CagA se nalazi na otoku patogenosti, koji sadržava oko 30 gena. Oni određuju strukturu pomoću koje se cagA protein ubacuje u epitelne stanice domaćina te ih oštećuje. CagA otok patogenosti također inducira produkciju IL-8, što rezultira privlačenjem neutrofila. Pritom se oslobađaju proteaze i reaktivni radikali koji pridonose oštećenjima vezanima za gastritis i želučani ulkus. Osobe inficirane bakterijom H. pylori imaju specifična IgM protutijela, te kasnije IgG i IgA, koji perzistiraju sustavno na sluznici (1).

Kolonizacija *H. pylori* uvijek dovodi do akutne upale želučane sluznice (gastritisa) koji je karakteriziran infiltracijom neutrofila i mononukleara u želučanu sluznicu. Simptomi su mučnina, povraćanje i smanjena produkcija kiseline u želucu. Nakon toga, u nekih osoba, može nastupiti kronični gastritis. U oko 10- 15% bolesnika s kroničnim gastritisom razvije se ulkus. Ulkus može biti lokaliziran u želucu (želučani ulkus) ili u dvanaesniku (duodenalni ulkus). U nekih bolesnika s kroničnim gastritisom dolazi do proliferacije epitela intestinalnog tipa. Time se povećava rizik za razvoj želučanog karcinoma. Rizik će ovisiti o soju *H. pylori* (*cagA*- pozitivni sojevi) i o odgovoru domaćina (velike razine IL1). Infekcija bakterijom također je povezana s infiltracijom limfoidnog tkiva u želučanu sluznicu. Posljedično tomu, u malog broja bolesnika može doći do MALT limfoma (1). Osim toga, *H. pylori* povezana je i s nekim ekstragastričnim bolestima poput anemije, idiopatične purpurne trombocitopenije, kožnih bolesti (rozacea, kronični prurigo, kronična idiopatska urtikarija, psorijaza), bolesti uha, grla i nosa, bolesti jetre i mokraćnog mjehura, plućnih, očnih, neurodegenerativnih, kardiovaskularnih bolesti te dijabetesa (9).

Ljudi su osnovni rezervoar *H. pylori*. Pretpostavlja se da se najčešće prenosi feko-oralnim putem. Nalazi se u 70-90% odraslih osoba u zemljama u razvoju, dok je u razvijenim taj postotak niži, 40-60%. Dokazana je u 90-95% bolesnika s duodenalnim ulkusom, te 50-85% bolesnika sa želučanim ulkusom. Kolonizacija je doživotna ako se ne primjenjuje antimikrobno liječenje (1). Postoji nekoliko čimbenika infekcije *H. pylori*. To su: dob – prevalencija infekcije i dob u proporcionalnom su odnosu. Najčešće je rezultat stalne akumulacije infekcije tokom života; spol – u nekim razvijenim zemljama muškarci imaju više stope infekcije nego žene, dok su u drugim zemljama stope infekcije približno jednake; socijalno-ekonomski aspekt –visok

životni standard, viši stupanj edukacije i bolji sanitarni uvjeti koreliraju s nižom prevalencijom infekcije i obrnuto; genetički aspekt – monozigotni blizanci odgajani zajedno imaju slične stope infekcije i to mnogo više nego dizigotni blizanci također odgajani zajedno; obitelj – prevalencija infekcije viša je u velikoj obitelji, posebno s prisutnošću dojenčeta u kući, ukoliko je roditelj inficiran s *H. pylori* te boluje od želučane ili duodenalne bolesti; izloženost želučanom sadržaju inficirane osobe – najčešće je povezano sa zanimanjima, primjerice kod medicinskih djelatnika, posebice na gastroenterološkim odjelima (10).

Neinvazivnim testovima, osim podataka o postojanju infekcije, nije moguće dobiti druge relevantne informacije o endoskopskom i histološkom nalazu sluznice ili rezistenciji na antibiotike. Preporučuju se u strategiji »testiraj i liječi« (engl. Test and treat) koja je prikladna za bolesnike s niskim rizikom od želučanog karcinoma. To se odnosi na bolesnike s dispeptičnim tegobama u dobi ispod definirane granice i bez alarmantnih simptoma. U našoj je populaciji preporučena dobna granica od 50 godina (11). Urejni izdisajni test, test antigena *H. pylori* u stolici i serološki testovi pripadaju neinvazivnoj metodi i nisu vezani za uporabu endoskopskog pregleda (12). Urejni izdisajni test vrlo je pouzdan i jednostavan test baziran na 13C- ureji. Ujedno je i najbolji neinvazivni test za otkrivanje infekcije i praćenje uspjeha terapije (13). Osjetljivost urejnog izdisajnog testa iznosi 88 - 95%, specifičnost 95 – 100%, a pouzdanost 95% (14). U bolesnika liječenih inhibitorima protonske pumpe (IPP), antibioticima te bizmutom primijećeni su lažno negativni nalazi (15). Da bi se izbjegao utjecaj lijekova, bolesnici trebaju biti bez terapije antibioticima barem četiri tjedna, a bez inhibitora protonske pumpe dva tjedna prije testiranja (16). Prisutnost antigena *H. pylori* u stolici dokazuje se laboratorijski ELISA testom s monoklonskim antigenom. Osjetljivost

je testa 94%, a specifičnost 92%. Pouzdani interval primjene testa za procjenu uspjeha terapije je četiri tjedna od završetka terapije (17). Serološki se testovi ne preporučuju u rutinskoj primjeni zbog dugotrajnog pozitivnog nalaza, čak i nakon uspješne eradikacije bakterije. Bazirani su na detekciji IgG s prednosti ELISA-e. Osjetljivost im iznosi 90%, a specifičnost 76-96% (18).

Za dispeptične bolesnike starije od 50 godina, kao i za one s alarmantnim simptomima, neovisno o dobi, dijagnostika mora biti vezana uz ezofagoduodenoskopiju s biopsijama sluznice želuca za patohistološku analizu, brzi test ureaze, mikrobiološku analizu (kulturu *H. pylori*) ili molekularni test (lančana reakcija polimeraze- PCR) u biopsijskom uzorku (19). Osnova je svih invazivnih metoda endoskopski pregled s ciljanjem uzimanjem biopsijskih uzoraka za izravnu (histologija, kultura) ili neizravnu (brzi test ureaze) dijagnostiku *H. pylori*. Endoskopskim se pregledom, bez pomoći dodatnih pretraga, ne može razlikovati pozitivan nalaz *H. pylori* na sluznici od negativnoga. Standardni je dijagnostički postupak testiranje jednog ili dvaju biopsijskih uzoraka (jednog iz antruma, drugog iz korpusa) brzim testom ureaze, uzimanje jednog do dvaju uzoraka korpusa i antruma za histološki pregled te, prema potrebi, još po jednog uzorka korpusa i antruma za mikrobiološki pregled (20). Za potpunu dijagnostiku histološkog stanja želučane sluznice nužna je histološka analiza pet uzoraka, dvaju iz korpusa, dvaju iz antruma i jednog iz angularnog područja (21). Ti se uzorci rutinski boje hematoksilinom i eozinom, osnovnom metodom za utvrđivanje stanja želučane sluznice, težine gastritisa te eventualne prisutnosti premalignih ili malignih promjena, posebno intestinalne metaplazije ili displazije želučane sluznice. *H. pylori* se može prikazati tom metodom ukoliko ga ima u dovoljnoj količini. Za bolji prikaz same bakterije danas se preporučuje rutinska uporaba posebnih bojenja i postupaka dokaziva-

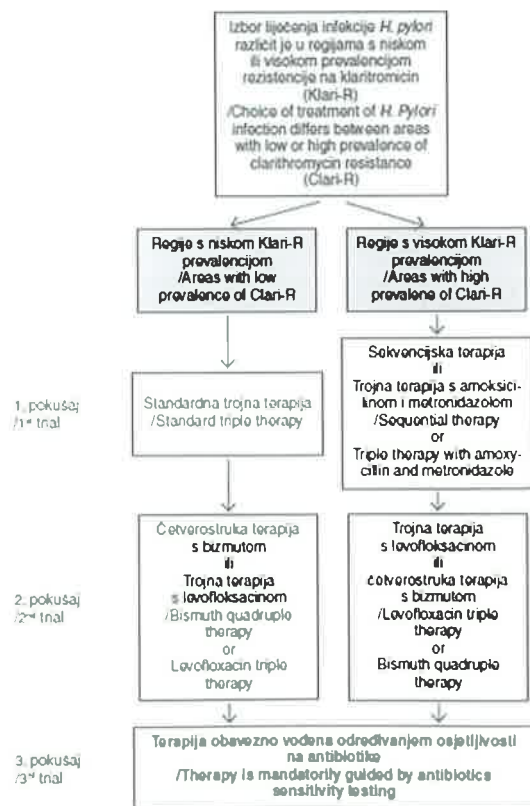
nja *H. pylori* u histološkim preparatima (postupci prema Giemsi, Giménezu, Warthin-Starryju i imunohistokemijsko bojenje monoklonskim protutijelima) (22). Najosjetljivije je Warthin-Starryjevo bojenje srebrom. Osjetljivost i specifičnost ovog testa gotovo su 100%. Također se ovom metodom mogu otkriti i druge promjene u želučanoj sluznici (1). U uzorcima želučanih biopsija moguće je dokazati prisutnost ureaze u roku od 2 sata od uzimanja. Specifičnost je ovoga testa gotovo 100%, a osjetljivost 75-95% (1). Biopstat se uranja u podlogu koja sadržava ureju i indikator pH. Ukoliko ureaza postoji u biopstatu, cijepa ureju na amonijak i ugljikov dioksid, pri čemu se podloga alkalizira, a indikator pH pri tome promijeni boju (22). PCR je tehnika DNA amplifikacije koja koristi brzu proizvodnju višestrukih kopija ciljane DNA sekvence kako bi se identificirala *H. pylori*. Ova je metoda specifična i može biti osjetljivija od ostalih biopsijskih dijagnostičkih tehnika (23). Nalaz patohistološke analize može biti lažno negativan ako se bolesnik liječi inhibitorom protonске pumpe, budući da on mijenja naseljenost bakterija u želucu. Nastaje redistribucija bakterija prema želučanom fundusu pa biopsija samo antralne sluznice za histološku i mikrobiološku analizu ne mora otkriti bakteriju u tom području (24). Prisutnost krvarenja značajno smanjuje pouzdanost invazivnih testova, testa antigena u stolici i urejnog izdisajnog testa (25). U navedenim okolnostima savjetuje se primijeniti urejni izdisajni test, čija je primjena najmanje kompromitirana krvarenjem, dok je u slučaju primarne dijagnostike moguće primijeniti i serološki test. Savjetuje se, ukoliko je prvi test negativan, ponoviti ga 4 – 8 tjedana nakon završetka epizode krvarenja (26).

Postoji nekoliko čimbenika koji jače ili slabije utječu na uspješnost neke terapijske sheme, primjerice: izbor antimikrobnog lijeka, otpornost (rezistencija) *H. pylori* na antimikrobni lijek te pridržavanje uputa o uzimanju lijekova, što će

ujedno utjecati i na nuspojave liječenja. Budući da postoji visoka prevalencija infekcije *H. pylori* među bolesnicima s dispepsijom i peptičkim ulkusom, eradicacija te infekcije jedan je od najvažnijih zahtjeva moderne protuulkusne terapije. Prve su preporuke Europske grupe za studij infekcije *H. pylori* dane za vrijeme prvog sastanka u Maastrichtu, 1997. godine. Tijekom godina su korigirane, no sve ističu da terapijski protokol mora biti jednostavan, jeftin i dobro podnošljiv za bolesnika. Dugo se smatralo da moderna europska terapija mora biti trojna. To je podrazumijevalo dva antibiotika i protusekrecijski lijek. Kao protusekrecijski lijek preporučuje se jedan od inhibitora protonске pumpe: omeprazol (2 x 20 mg), pantoprazol (2 x 40 mg), esomeprazol (2 x 40mg) ili lansoprazol (2 x 30 mg). Između triju najčešće propisanih antibiotika prednost je dana makrolidu klaritromicinu (2 x 500 mg), uz kojega se preporučuje kao drugi antibiotik amoksicilin (2 x 1000 mg) ili metronidazol (2 x 400 mg). Predložena je trojna terapija postala preporuka svih svjetskih postupnika. Isto je tako Hrvatska radna skupina za infekciju *H. pylori*, vodeći se rezultatima kliničkih istraživanja provedenih u Hrvatskoj, lijekovima dostupnim na hrvatskom tržištu te službenoj listi registriranih lijekova, 1998. godine preporučila slične sheme liječenja, samo što je umjesto makrolida predložen azitromicin (3 x 1000 mg tijekom prva tri dana), s obzirom na to da klaritromicin u to vrijeme još nije bio registriran u našoj zemlji (27). Novijim se istraživanjima pokazao značajan pad djelotvornosti dosada uobičajene terapije. Glavni je razlog

porast primarne rezistencije *H. pylori* na klaritromicin (28). Europski postupnik sugerira različite terapijske preporuke za područja s višom primarnom rezistencijom na klaritromicin od onih s nižom od 20%. Izbor je liječenja infekcije *H. pylori* različit u regijama s niskom ili visokom prevalencijom rezistencije na klaritromicin (Slika 1).

Sekvencijska se terapija sastoji od petodnevog uzimanja IPP s amoksicilinom, a potom sljedećih 5 dana IPP – klaritromicin – metronidazol. Tijekom prve faze sekvencijske terapije amoksicilin reducira broj mutanata rezistentnih na klaritromicin tako da je u drugoj fazi primjena klaritromicina učinkovitija (27). Četverostruka konkomitentna terapija uključuje istodobno davanje IPP uz tri antibiotika (amoksicilin, klaritromicin i metronidazol) tijekom deset dana (29). Metanalizom se pokazalo da je četverostruka terapija učinkovita za-



Slika 1. Izbor liječenja infekcije *Helicobacter pylori* u regijama s niskom i visokom prevalencijom rezistencije na klaritromicin (Klari-R). Preuzeto s dopuštenjem autora: izv. prof. dr. sc. Tajana Filipec Kanižaj, specijalist internist-gastroenterolog

mjena za standardnu terapiju u regijama s visokom primarnom rezistencijom na klaritromicin (30). 2.7. Kontrola i praćenje bolesnika nakon eradikacijske terapije Preporuka je učiniti kontrolu četiri tjedna nakon završetka terapije. Navedena je preporuka u skladu s opažanjem da, u slučaju odsutnosti preneoplastičkih lezija, uspješna eradikacija *H. pylori* rezultira obnavljanjem oštećene sluznice želuca. Dolazi do regresije aktivnog upalnog infiltrata sastavljenog od polimorfonuklearnih stanica u periodu od četiri tjedna nakon završetka terapije. Za neinvazivnu kontrolu uspjeha eradikacije treba rabiti urejni izdisajni test (13) ili monoklonski test antigena u stolici (16). Ne preporučuje se serološka dijagnostika, s obzirom na to da je za serokonverziju potrebno i do jedne godine. U bolesnika, u kojih je inicijalnom endoskopijom gornjeg dijela probavnog trakta utvrđen ulkus želuca ili gastrični MALT limfom, nužna je endoskopska kontrola s uzimanjem biopsija te patohistološkom analizom (27). Nakon uspješne eradikacije, u bolesnika s dispepsijom i nekompliranim duodenalnim ulkusom, nije potrebno nastaviti s protusekrecijskom terapijom IPP (31). Potrebno ju je nastaviti u slučaju želučanog ulkusa i kompliciranog ulkusa na dvanaesniku (32). Radi poboljšanja uspjeha eradikacije infekcije *H. pylori* godinama se razmatra uvođenje probiotika kao adjuvantne terapije (33). Pretpostavlja se da probiotici imaju povoljan učinak na domaćina promjenom sastava crijevne mikrobiote, čime mogu utjecati na sniženje učestalosti nuspojava i omogućiti bolje podnošenje terapije i bolju suradljivost bolesnika (34).

Oralne manifestacije *H. pylori*

Nepoznat je točan prijenos *H. pylori*, ali smatra se da je najčešći način prijenosa oralnim putem, da je usna šupljina izvor reinfekcije te da je eradikacija *H. pylori* u oralnoj šupljini puno teža nego u gastrointestinalnom sustavu (35). *H. pylori* pronađena je u sklopu dentalnog

plaka, sline, parodontitisa, aftoznog stomatitisa, oralnog karcinoma, sindroma pekućih usta i halitoze (36).

Istraživanja su identificirala *H. pylori* u zubnim plakovima i slini, implicirajući usnu šupljinu kao potencijalni spremnik za infekciju ili kao mogući put prijenosa na druge lokacije (36). *H. pylori*, prisutna u dentalnom plaku te povezana biofilmom, zaštićena je od sistemskih antibiotika kojima se liječe gastrične infekcije. Kao posljedica toga, mikroorganizmi mogu perzistirati u oralnoj šupljini nakon uspješne eradikacije iz želuca, stoga se zaključuje da bi dentalni plak mogao biti izvor reinfekcije i rekolonizacije želuca (39). Ukoliko je prisutna u plaku, a ne u svom normalnom okolišu želučane sluznice, *H. pylori* može reagirati na način da izmijeni svoju morfologiju, metabolizam i način rasta te se formira u održivi, ali nekultivirani kokoidni oblik (40). Od dijagnostičkih testova najčešće su korišteni test ureaze i PCR. *H. pylori* jedini je ureaza – pozitivan mikroorganizam u želucu, međutim u oralnoj ih šupljini ima više koji mogu pripadati normalnoj flori usne šupljine. No, studije su pokazale da jedino *H. pylori* proizvodi velike količine ureaze, zbog čega je test ureaze pozitivan unutar 20 minuta, za razliku od ostalih mikroorganizama (41). Pomoću PCR tehnike omogućeno je otkrivanje ciljne DNK, bez obzira na održivost bakterije. Također, ta tehnika daje prednost identificiranju specifičnih genotipova mikroorganizama (42). Uspoređujući istraživanja *H. pylori* u dentalnom plaku i slini, manje je dokaza o prevalenciji bakterije u slini. Smatra se da je uzrok tomu što je dentalni plak biofilm, koji dopuša adheziju bakterija na površinu zuba, dok slina konstantnim protokom reducira broj bakterija te otežava dijagnostiku (43).

Iako je *H. pylori* mikroaerofilna bakterija, istraživanja su pokazala da u usnoj šupljini preferira supragingivalni plak (34). Doduše, otkriven je i u subgingivalnom plaku (44). Supra i subgingivni plak

predstavljaju dva različita mikrokoliša koji se razlikuju po kiselosti, hranjivim tvarima, dostupnosti kisiku i obrambenom sustavu domaćina (45). Subgingivni je plak generaliziran u parodontnoj bolesti gdje dolazi do destrukcije tkiva, što rezultira progresivnim produbljivanjem parodontnih džepova (46). Budući da je dentalni plak biofilm u kojemu je mnogo različitih bakterijskih vrsta u interakciji, preživljavanje *H. pylori* ovisi o toj interakciji s ostalim bakterijama. Istraživanja su pokazala da *H. pylori* može selektivno adherirati na određenu bakteriju, kao što je *Fusobacterium species* ili *Porphyromonas ginigivalis* koje su karakteristične za parodontne bolesti (47). Studije su pokazale da sistemski eradikacija *H. pylori*, iako vrlo uspješna u otklanjanju gastrične infekcije, ima vrlo malo učinka u oralnoj šupljini (48). Posebno je to dokazano za parodontitis, gdje su uspoređivani efekti trojne terapije, parodontne terapije, odnosno struganja i poliranja korijena, te njihove kombinacije. Najveća je redukcija *H. pylori* u plaku bila u grupi pacijenata u kojih je provedena parodontna terapija, zatim kombinacija trojne i parodontne terapije, dok je najmanje reducirano u onih koji su primili samo trojnu terapiju (49). Također je evaluiran efekt parodontne terapije u pacijenata koji boluju od dispepsije, u kojih je provedena sistemski eradikacija *H. pylori* iz želuca te je dokazano da se u šest mjeseci, nakon parodontne terapije, prevalencija *H. pylori* u želučanoj sluznici smanjila u usporedbi s kontrolnom grupom u kojih ta terapija nije provedena (50).

Aftozni stomatitis predstavlja čestu promjenu na sluznici usne šupljine, na kojoj se pojavljuju bolne, okrugle erozije ili ulceracije. Uzrok nije poznat. Smatra se da je njihova pojava povezana s imunitetom, godinama, spolom, nasljedstvom, lokalnom traumom, stresom, alergijama na hranu, lijekovima, hormonalnim promjenama, deficijencijom vitamina. Budući da se infekcija učestalo ponavlja, naziva se još i rekurentni aftozni stoma-

titis. Afte su, na osnovu veličine i broja ulceracija, klasificirane kao velike, male i herpetiformne (51). Iako nema dokaza da je RAS direktno povezan s *H. pylori*, neka su istraživanja pokazala da je eradicacija infekcije značajno utjecala na redukciju afti (52). U jednom je istraživanju, u ispitanika s malim aftama, mjeren vitamin B12 u serumu, uzeta biopsija želuca te analizirana prisutnost *H. pylori*. 65% ispitanika bilo je pozitivno na *H. pylori*. Nakon eradikacije se ispostavilo da se infekcija *H. pylori* smanjila, a porastao je vitamin B12 u serumu. Time se ukazalo na to da vitamin B12 može biti temeljni mehanizam koji objašnjava učinak iskorjenjivanja *H. pylori* na razvoj RAS-a (53).

Karcinom oralne šupljine spada u 6 najčešćih karcinoma u svijetu. Najučestaliji je planocelularni karcinom koji predstavlja 90% svih malignih neoplazmi usne šupljine (54). Jako je malo istraživanja koja su dokazala povezanost *H. pylori* i oralnog karcinoma. U jednome je takvome istraživanju, pomoću PCR tehnike i kulture, dokazana bakterija u serumu i tkivu pacijenata s oralnim karcinomom (55).

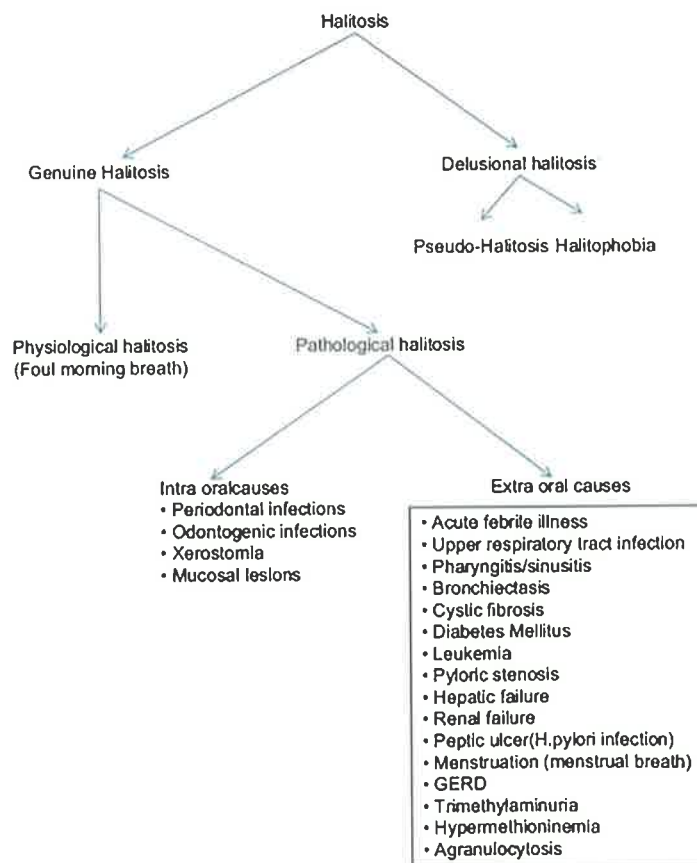
Sindrom pekućih usta kronično je stanje koje najčešće zahvaća žene srednje i starije dobi (56). Definirano je kao izrazita neuropatska ili orofacijalna bol karakterizirana bilateralnim pečenjem sluznice usne šupljine. Najčešće zahvaća prednje dvije trećine jezika, a može zahvatiti i periferne živce te na taj način uzrokuje bol bez vidljivih znakova patologije oralne sluznice. Obično traje više od šest mjeseci (57). Pacijentima često ugrožava psihi te može dovesti do stanja depresije (58). U nekim je istraživanjima pronađena povezanost između prisutnosti *H. pylori* i sindroma pekućih usta. Testiranjem se pokazala povećana infekcija *H. pylori* u pacijenata sa sindromom pekućih usta (59). Dokazano je da pacijenti sa sindromom pekućih usta također boluju od gastritisa koji je u velikoj mjeri povezan s *H. pylori* (60).

Halitoza je pojam koji se koristi za opis neugodnog mirisa koji proizlazi iz usne šupljine. Poznat je još pod nazivom „loš zadah“. Uzrokuje socijalnu nelagodu budući da nitko ne uživa u razgovoru s osobom koja ga ima (61). Suvremeno društvo zahtjeva međusobne interakcije te se mnogi sve više brinu o zdravlju, a isto tako više pažnje posvećuju ovome problemu. Zabilježeno je da se prevalencija halitoze kreće između 6 i 24% iako precizni epidemiološki podaci nedostaju (62).

Halitoza se klasificira u pravu halitozu, pseudohalitozu i halitofobiju (Slika 2). Prava halitoza može biti fiziološka i patološka. Fiziološka je prolazna halitoza, koja potječe od dorzuma jezika. Lako se otklanja te ne otežava život pacijenta. Za razliku od nje, patološka je trajna te otežava pacijentu, kako na psihičkoj, tako i na fizičkoj bazi. Dvije su vrste patološke halitoze: oralna i ekstraoralna. Oralna je halitoza uzrokovana patološ-

kim procesima ustima, primjerice: karijes, parodontitis, afte, karcinom. Ekstraoralna je povezana s gornjim respiratornim sustavom te s drugim izvorima koji se prenose krvlju i izdišu plućima(63). Osim toga, zadah može proizlaziti iz regije uha, nosa i grla, a u najvećem postotku potječe od tonzila (64). Purulentni sadržaj iz paranazalnih sinusa može se nakupljati na dorzumu jezika te rezultirati zadahom (65). U najvećem broju slučajeva, halitoza nastaje u ustima zbog neadekvatne kontrole plaka, parodontne bolesti, suhoće usta, neispravne restauracije i prekomjernog rasta bakterija na stražnjoj trećini dorzalne površine jezika (66). U pseudohalitozi oralna neugoda ne postoji, ali pacijent vjeruje da je ima, dok u halitofobiji nakon tretmana, bilo prave halitoze ili pseudohalitoze, pacijent i dalje vjeruje da ima zadah (63).

Halitoza je najčešće rezultat intraoralnog mikrobiološkog truljenja tijekom kojega se stvaraju hlapljivi spojevi



Slika 2. Shematski prikaz klasifikacije halitoze. Preuzeto s dopuštenjem autora: dr. sc. Gaurav Sharma.

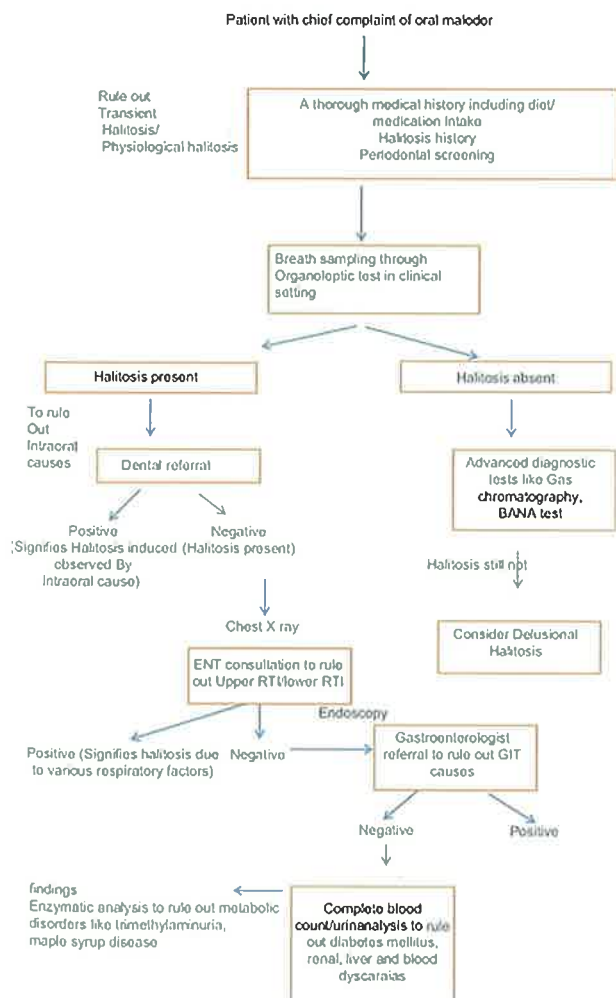
sumpora koji je povezan s neugodnim mirisom (67). Loš dah može biti uzrokovan i sustavnim poremećajima kao što su hepatična, pankreasna i bubrežna insuficijencija, trimetilaminurija (sindrom mirisa na ribu), infekcije respiratornog trakta, lijekovi, pušenje, alkohol ili prehrana češnjakom i lukom, čiji se produkti izlučuju plućima ili slinom (67).

Tri su glavne metode dijagnostike halitoze: organoleptičko mjerenje, plinska kromatografija i metoda praćenja sulfida. Organoleptičko je mjerenje ispitivanje koje se temelji na percepciji ispitivača o zadahu. To je zlatni standard za mjerenje oralnog zadaha (69). Ispitivač njuhom provjerava seriju različitih uzoraka zraka pacijenta. Oralni se zadah ispituje na način da se pacijent suzdrži od disanja dok ispitivač stavlja nos na udaljenost 10 cm od usne šupljine (70).

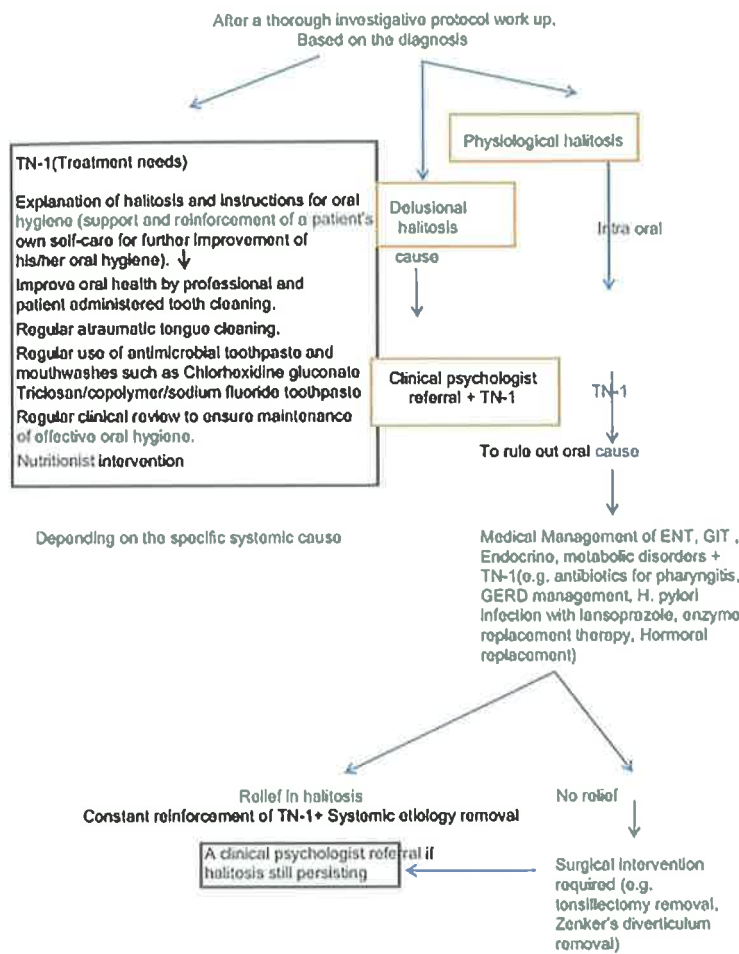
U ispitivanju mirisa slina pacijent polije zglob koji se suši 10 sekundi nakon čega sudac procjenjuje rezultat. Miris nazalnog daha se ispituje na način da se od pacijenta zatraži normalno disanje kroz nos, zatvorenih usta, a ispitivač procjenjuje izdahnuti zrak (71). Postoji i metoda u kojoj pacijent izdiše zrak u papirnatu vrećicu, a sudac ispituje zadah iz vrećice, što je pomalo neugodno za pacijenta i suca. Ovakvim se testiranjima ne može uvijek pravilno ocijeniti halitoza, zbog toga što se ispitivanje oslanja na subjektivnu procjenu, nedostatak kvantificiranja te zasićenost funkcije nosa (64). Plinska je kromatografija objektivna i pouzdana metoda kojom se analizira zrak, inkubirana slina i jezični debris (72). Vrlo je specifična za hlapljive spojeve sumpora te može detektirati mirisne molekule čak i u niskim koncentracijama. Međutim, ta je metoda skupa i potreban je dobro obučeni operator. Testiranje je dugotrajno, a stroj se ne može koristiti u svakodnevnoj praksi (73). Prijenosnim se monitorom sulfida može lako upravljati, ali je osjetljiv samo na spojeve koji sadrže sumpor. Budući da zadah može sadržavati produkte koji nisu hlapljivi spojevi sumpora, procjena može biti netočna (74). Postoji istražni protokol za dijagnozu zadaha. Može se koristiti u kliničkoj praksi i od značaja je za doktore opće prakse (75) (Slika 3).

Liječenje patološke halitoze (Slika 4) ovisi o njezinom izvoru. Oralna halitoza može se uspješno liječiti režimom koji obuhvaća četkanje zuba i jezika na svakodnevnoj bazi uz eventualno korištenje tekućina za ispiranje usta kao privremenu mjeru. Također je potrebna česta kontrola plaka, uklanjanje aktivne parodontne bolesti i korekcija neispravnih restauracija. Fiziološka halitoza obično ne treba nikakvu terapiju, a pacijente s pseudohalitozom treba kroz razgovor uvjeriti da nemaju zadah te ih savjetovati za posjet psihijatru (69).

Moguću vezu između bakterije *H. pylori* i halitoze najprije su predložili Marshall i suradnici, 1985. godine sam se zarazio kulturom *H. pylori* te izazvao gastritis. Njegove su kolege primjetili neugodan miris njegova daha (76). Postoji nekoliko istraživanja koja povezuju halitozu i *Helicobacter pylori* te pokazuju učinak eradikacije *H. pylori* na halitozu. Međutim, nema podataka o dugoročnom učinku (77). Jedno je istraživanje uključivalo pacijente s funkcionalnom dispepsijom, u kojih je objektivno procijenjena halitoza u zadnja tri mjeseca. Ispitivani su simptomi dispepsije putem upitnika koji je istraživao epigastričnu bol, nadutost, mučninu i ranu sitost prije i poslije eradikacije *H. pylori* te na kraju istraživanja. U svih su bolesnika isključeni lokalni i sustavni uzroci halitoze pomoću anamneze, biokemijskih serumskih istraživanja, odontologa, otorinolaringologa, esofagogastroduo-



Slika 3. Postupak obrade istražnog protokola u kliničkoj praksi za pacijente koji se javljaju doktoru opće medicine. Preuzeto s dopuštenjem autora: dr. sc. Gaurav Sharma.



Slika 4. Strategija upravljanja za pacijente s halitozom ovisno o tipu i etiologiji. Preuzeto s dopuštenjem autora: dr. sc. Gaurav Sharma

denoskopije i ultrazvučnog pregleda abdomena. Pojedinci, koji su bili na antibioticima, inhibitorima protonske pumpe, antagonistima H₂ receptora, NSAID ili antihistaminskim lijekovima, bili su isključeni. Sakupljena su četiri uzorka želučane biopsije iz antruma i korpusa želuca. Infekcija H. pylori bila je određena histopatološki pregledavanjem pripremljenih uzoraka s hematoksilinom i eozinom i Giemsa bojenjem. Svim je ispitanicima propisana trojna terapija kroz 10 dana (20 mg omeprazola, 500 mg klaritromicina i 1000 mg amoksicilina, sve dvaput dnevno). U slučajevima gdje je došlo do neuspjeha eradikacije, propisana je četverostruka terapija (20 mg meprazola dva puta dnevno, 600 mg bizmut subcitrat dva puta dnevno, 500 mg metronidazola dvaput dnevno i 500

mg tetraciklina, 4 puta dnevno) tijekom 10 dana. Četiri do šest tjedana nakon završetka terapije, ponovljen je test halitoze te endoskopija ili urea izdisajni test, kako bi se procijenilo stanje infekcije H. pylori u želučanoj sluznici. U praćenju (svaka 3 mjeseca za prvu godinu i jednom godišnje nakon toga), osim vlastite percepcije pacijenata, tražilo se i objektivno mišljenje rodbine koji su intervjuirani na početku i davali iskaz o halitozi za samog pacijenta. Nakon trojne i četverostruke terapije uspješno je iskorijenjena H. pylori te halitoza. U većine se halitoza nije ponovila te se smatra da je za uspjeh njezinog otklanjanja ključna eradikacija H. pylori (77,78).

Helicobacter pylori je mikroorganizam koji je povezan s kroničnim infekcijama. Ključni je etiološki faktor u ra-

zvoju gastritisa i peptičnog ulkusa. Usko je povezan s dentalnim plakom i slinom, koji se smatraju izvorom reinfekcije, čak i nakon eradikacijske terapije. Infekcija reagira na antibiotike, odnosno trojnu ili četverostruku terapiju iako je u nekih pacijenata vrlo teško provesti uspješnu eradikaciju, najčešće zbog rezistencije na antibiotike. Sami čimbenici rezistencije bakterija na lijekove nisu potpuno razjašnjeni. Stoga, za kliničare još uvijek postoji veliki izazov za unaprjeđivanjem uspjeha terapije. Potrebno je opširno znanje o infekciji, dijagnostici i lijekovima te isto tako podizanje svijesti pacijenata o mogućim bolestima koje uzrokuje ta bakterija. Uloga je stomatologa na vrijeme reagirati na potencijalno postojanje infekcije, na način da uputi pacijenta gastroenterologu kako bi se provela ispravna dijagnostika te na temelju toga omogućila eradikacija bakterije. Prema tome, potrebno je individualno sagledati stanje svakog pacijenta, poštivati klinički protokol te provesti ranu detekciju i eradikaciju kako bi se bakterija uspješno iskorijenila iz organizma. (i)

LITERATURA

- Vučković D, Plečko V. Kampilobakter. Helikobakter: *Helicobacter pylori*. In: Kalenić S, editor. Medicinska mikrobiologija. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. p. 210-12.
- Ahuja V, Dhar A, Bal C, Sharma MP. Lansoprazole and secnidazole with clarithromycin, amoxicilin or pefloxacin in the eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(6):551-5.
- NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *JAMA*. 1994;272(1):65-9.
- Mehmood A, Akram M, Shahab-uddin, Ahmed A, Usmanghani K, Hannan A, et al. *Helicobacter Pylori*: an Introduction. *Int J Appl Biol Pharm*. 2010;1(3):1337-9.
- Katičić M, Presečki V, Kalenić S, Dominis M. *Helicobacter pylori* - uvod i pregled istraživanja. *Liječ Vjesn*. 2002;124 Suppl 1:1-5.
- Ananthkrishnan N, Kate V. *Helicobacter pylori*: The rapidly changing scenario. In: Chattopadhyay TK, editor. *G.I.Surgery annual*: Vol. 5. New Delhi: Byword; 1998. p.1-20.
- Goodwin CS, Woresly BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;22(1):5-19.
- Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016;39(1):14-23.
- Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12788-92.
- Strnad M, Presečki V, Babuš V, Turek S, Dominis M, Kalenić S, et al. Epidemiologija infekcije *Helicobacterom pylori*. *Liječ Vjesn*. 2002;124 Suppl 1:5-9.
- Moayyedi P, Axon AT. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(11):3122-5.
- Filipec T, Katičić M, Maričić V. Ureja izdisajni test. *Liječ Vjesn*. 2002;124 Suppl 1:28-33.
- Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1001-17.
- Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(12):2330-8.
- Gatta L, Vakili N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):823-9.
- Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1921-30.
- Vaira D, Vakili N, Menegatti M, van't Hoff B, Ricci C, Gatta L, et al. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Med Intern*. 2002;136(4):280-7.
- Feldman M, Cryer B, Lee E, Peterson WL. Role of seroconversion in confirming cure of *Helicobacter pylori* infection. *JAMA*. 1998;280(4):363-5.
- Satoh K, Kimura K, Takimoto T, Kihira K. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 1998;3(4):236-40.
- Price AB. The Sydney system: histological division. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3):209-22.
- Stolte M, Meining A. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(9):591-8.
- Yakoob J, Jafri W, Abid S, Jafri N, Abbas Z, Hamid S. Role of rapid urease test and histopathology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *BMC Gastroenterol*. 2005;5(1):38-42.
- Zsikla V, Hailemariam S, Baumann M, et al. Increased rate of *Helicobacter pylori* infection detected by PCR in biopsies with chronic gastritis. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(2):242-8.
- Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ, Gummert PA, Karim QN, Baron JH. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut*. 1995;36(1):12-6.
- Gisbert JP, Esteban C, Jimenez I, Moreno-Otero R. 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer bleeding. *Helicobacter*. 2007;12(3):231-7.
- Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Med Intern*. 2010;152(2):101-13.
- Katičić M, Duvnjak M, Filipec Kanižaj T, Marušić M, Mihaljević S, Krznarić Ž, et al. Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije *Helicobacterom pylori*. *Liječ Vjesn*. 2014;136:1-15.
- Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2012;62(1):34-42.
- Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin/metronidazole/ omeprazole/ clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 1998;3(1):54-8.
- Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing »concomitant therapy« versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2009;14(2):109-18.
- Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(7):795-804.
- Arkkila PE, Seppala K, Kosunen TU, Sipponen P, Mäkinen J, Rautelin H, et al. *Helicobacter pylori* eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(1):93-101.
- Sachdeva A, Nagpal J. Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(7):720-30.
- Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):155-68.
- Zou QH, Li RQ. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric mucosa: a metaanalysis. *J Oral Pathol Med*. 2011;40(4):317-24.
- Kim N, Lim SH, Lee KH, You JY, Kim JM, Lee NR, et al. *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva. *Korean J Intern Med*. 2000;15(3):187-94.
- Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res* 1994;8(2):263-71.
- Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 1994;5(1):66-77.
- Pradeep SA, Kavitha PK, Sukumaran A. Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5639-53.
- Kjelleberg S, Hermansson M, Mårdén P, Jones GW. The transient phase between growth and nongrowth of heterotrophic bacteria, with emphasis on the marine environment. *Annu Rev Microbiol* 1987;41:25-49.

Ostali izvori poznati uredništvu.