

HELICOBACTER PYLORI I ULKUSNA BOLEST

KAKO SE MIJENJAO PRISTUP ETIOLOGIJI ULKUSNE BOLESTI

Ulkusna bolest je kronična upala želuca i dvanaesnika od koje boluje oko 10% populacije razvijenih zemalja, relativno niskog mortaliteta, no poprilično je bolna i onesposobljavajuća. Dvadesetih godina ovog stoljeća smatralo se da je uzrokovana stresom i određenim dijetalnim čimbenicima, zbog čega je liječena strogim mirovanjem i dijetom sastavljenom od "blagih" namirnica. Nešto kasnije, novi koncept ulkusne bolesti na središnje mjesto postavlja agresivno djelovanje želučane kiseline pa antacidi koji vežu suvišnu kiselinu postaju lijekom izbora. Ubrzo nakon otkrića histaminskih receptora (1971.), jednog od medijatora sekrecije želučane kiseline, histaminski antagonist (cimetidin) postaje zakon u liječenju ulkusne bolesti. Nije prošlo dugo od otkrića protonske pumpe parijetalnih stanica, enzima H⁺,K⁺-ATP-aze i uvođenja inhibitora pumpe omeprazola u terapiju (1988.), čime je izravno riješen problem sekrecije želučane kiseline, neovisno o stimulanu. Omeprazol je i danas najčešće propisivan lijek pacijentima koji boluju od ulkusne bolesti. U liječenju ulkusa pokušalo se i s lijekovima koji podižu obrambenu sposobnost želučane sluznice, poput soli bizmuta, sukralfata i prostaglandina. No što je s pacijentima koji boluju od želučanog vrijeda i koji uglavnom nisu hipersekretori? Koja je logika liječenja takvih, bilo cimetidinom, bilo omeprazolom? Još jedna neugodna karakteristika ulkusne bolesti: što s učestalim recidivima? Njih nisu zbrinuli ni jedni ni drugi inače vrlo efikasni lijekovi: nakon cijeljenja ulkusa nužno je nastaviti s dozama održavanja. Ne tako davno kao studenticu medicine podučavali su me da vrijed, upotrijebimo stari hrvatski naziv za ulkus, nastaje kao posljedica neravnoteže obrambenih i agresivnih faktora. Želučana kiselina i pepsin, aspirin i drugi nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, žestoki napici, kava i pušenje s jedne strane; zaštitna sluz adekvatne prokrvljenosti i brzo obnavljanje želučane sluznice s druge strane: previše prvih, preslabi ovi potonji, evo ulkusa. Kako se u ovu priču uklapa *Helicobacter pylori*?

Ideja da bi mikroorganizam mogao biti uzročnikom ulkusne bolesti poprilično je stara, u nekoliko navrata nailazila je i na blagonakloni odjek znanstvenika, no svaki bi takav pokušaj gastroenterolozi većinom racionalno odbacili: prirodni kiseli medij želuca čini ga praktički sterilnim, a ako se bakterije u njemu i pronađu, smatralo se da se radi o sekundarnoj, oportunističkoj infekciji koja nije povezana s uzrokom ulkusa. Trinaest godina unatrag, 1982., Australci Warren i Marshall iz sluznice želuca izolirali su gram - negativnu spiralnu bakteriju koja producira ureazu, kasnije nazvanu *Helicobacter pylori*. Bakteriju su doveli u uzročnu vezu s gastritisom i pretpostavili da ima udjela i u nastanku želučanog, odnosno duodenalnog ulkusa. Bilo je to otkriće desetljeća...

ŠTO JE I KAKO DJELUJE H. PYLORI?

Iako kiseli želučani sadržaj sprečava rast većine bakterija, *H. pylori* uspijeva se održati u antralnom dijelu i korpusu želuca, između epitelnih stanica i mukoznog sloja. Naime, zahvaljujući spiralnom obliku i flagelama, bakterija se brzo probija kroz mukoznu barijeru, koja ureu razgradi do amonijaka i ugljičnog dioksida, neutralizira želučanu kiselinu i priskrbi si lokalni zaštitni omotač. *H. pylori* ne uzrokuje peptički ulkus sam po sebi. U nastanak gastritisa vezanog za infekciju antruma *H. pylori* (gastritis je prisutan u većine pacijenata s peptičkim ulkusom) uključeno je vjerojatno nekoliko patofizioloških mehanizama: izravno oštećenje tkiva derivatima amonijaka, odnosno bakterijskim citotoksinima i imunološki odgovor želučane sluznice potaknut infekcijom; narušeni integritet želučane mukozne barijere izlaže nezaštićenu sluznicu želučanoj kiselini i daljnjem oštećenju.

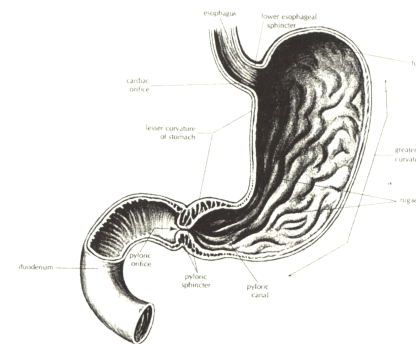
Čini se da je nakon desetljeća intenzivnog istraživanja sad već službeni stav većine vodećih gastroenteroloških krugova da je infekcija *H. pylori* najvažniji uzročnik gastritisa, duodenalnog ulkusa i ulkusa želuca te da bi mogla biti povezana s neulkusnom dispepsijom, odnosno rizikom razvoja karcinoma želuca (1994. g. WHO proglasila je *H. pylori* kancerogenom prvog reda). Neoborivi argumenti u prilog ovom mišljenju epidemiološke su, odnosno pragmatičke prirode: iako tek mali broj inficiranih s *H. pylori* razvije ulkusnu bolest, praktički svi bolesnici s duodenalnim ulkusom i oko 80% njih koji boluju od želučanog ulkusa inficirani su *Helicobacterom*; najjači argument svakako je znakovito smanjenje učestalosti recidiva ulkusne bolesti nakon eradikacije uzročnika.

KAKO SE PRENOSI H. PYLORI I U KOJOJ ŽIVOTNOJ DOBI DOLAZI DO INFEKCIJE?

Još uvijek ne znamo kako se prenosi *H. pylori*, iako se od samog početka pretpostavlja da se radi o fekalno - oralnom putu. Budući da je infekcija s *H. pylori* učestala u mlađim dobnim skupinama prenapučenih populacija, na simpoziju posvećenom problematici vezanoj za *H. pylori*, održanom u Edinburghu u kolovozu ove godine, duhoviti škotski organizator "naveo" je sudionike skupa, između ostalih, i na jednoglasni zaključak o vjerojatnoj infekciji s *H. pylori* putem povraćene mase u djetinjstvu. Kako je *H. pylori* pronađen i kod mačaka, postavlja se pitanje prenosi li se bakterija možda s mačke na čovjeka ili obrnuto. Dapače, sasvim je izvjesno da se jedan dio pacijenata zarazi neadekvatno dezinficiranim endoskopom.

DIJAGNOSTIČKE METODE KOJE NAM STOJE NA RASPOLAGANJU

Standardna dijagnostička metoda *H. pylori* zahtijeva endoskopsku biopsiju stijenke želuca u svrhu histološke, odnosno biokemijske analize i kulture bioptičkog materijala. Za razliku od histokemijske, imunohistokemijske i mikrobiološke metode koje redom zahtijevaju izvjesno vrijeme za identifikaciju *H. pylori*, rapidnim testom ureaze, tzv. CLO, testom *H. pylori* se u bioptičkom materijalu indentificira praktički neposredno nakon endoskopije. CLO, test je plastični preparat s agar gelom, koji između ostalog sadrži ureu i pH indikator. Kako za razliku od humanih stanica *H. pylori* producira ureazu, nakon uranjanja *H. pylori* pozitivnog bioptičkog materijala u gel, zbog



razgradnje uree dolazi do promjene pH i promjene žute boje gela u crvenu. CLO_® test kod nas nažalost nije komercijalno dostupan. Kako je međutim bakterija uronjena duboko u sluznicu želuca, to se u bioptičkom materijalu nerijetko previde, što je uzrokom lažno negativnih rezultata, jedne od manjkavosti bilo koje endoskopske metode. Zbog nejednolike kolonizacije sluznice potrebna su barem dva bioptička uzorka: jedan iz antruma, drugi iz korpusa želuca; nije čudno da je gastroskopija izrazito nepopularna među pacijentima. Osim toga u akutnoj fazi bolesti često ju je i nemoguće izvesti. Ne smijemo zaboraviti ni epidemiološka istraživanja: pretpostavlja se da će dijagnostički test na prisutnost *H. pylori* tijekom života biti nužno napraviti u čak i do 50% populacije, čime ova dijagnostička metoda postaje finansijsko opterećenje za bilo koji sustav zdravstvene zaštite. Detekcija IgG i IgA protutijela na *H. pylori* ELISA-om jednostavna je, neinvazivna i vrlo osjetljiva dijagnostička metoda; njezin je limit što ne razlikuje prethodne od aktualne infekcije

(protutijela nestaju sporo nakon eradikacije) pa uglavnom služi za postavljanje inicijalne dijagnoze. U najnovije vrijeme u detekciji *H. pylori* sve je popularniji vrlo jednostavan i poprilično osjetljiv (u svijetu komercijalno dostupan, kod nas nažalost još uvijek ne) izdisajni test ureaze. Spomenuti test temelji se na sposobnosti *H. pylori* da producira ureazu koja u kiselom mediju razgrađuje ureu do amonijaka i CO₂. Da bi se isključila mogućnost lažno pozitivnih rezultata zbog prisutnosti *H. pylori* u usnoj šupljini, pacijent započinje pokus ispiranjem usta

otopinom koja sadrži limunsku kiselinu. Da bi se pak spriječilo pražnjenje želučanog sadržaja nakon toga mu se daje ili lipidni obrok ili otopina limunske kiseline. Tek nakon toga pacijent popije 75 - 150 mg 99%-tne obilježene uree (14C - urea) otopljene u vodi. U slučaju da je bakterija prisutna u želucu, ureaza razgradi ingestiranu ureu, dolazi do otpuštanja CO₂ (14CO₂), koji se onda izokronom mG ustanovi u izdahnutom zraku. Naravno da su za točnost testa nužna dva izdahnuta uzorka: prvi koji prethodi ingestiji 14C-uree i drugi uzet 30 minuta nakon ingestije. U svrhu evaluacije uspjeha liječenja *H. pylori*, ovaj test nužno je ponoviti najkasnije u roku 4 tjedna nakon prestanka tretmana.

LIJEČENJE

U nedostatku adekvatnog životinjskog modela koji bi omogućio intenzivnija istraživanja, većina informacija o liječenju infekcije *H. pylori* temelji se na iskustvima kliničkih studija