

HELICOBACTER PYLORI U USNOJ ŠUPLJINI I PATOGENEZA INFEKCIJE

Ivona Bago
Ivan Puhar

HELICOBACTER PYLORI U DENTOBAKTERIJSKOM PLAKU

Spoznaja o postojanju bakterija na želučanoj sluznici starija je od jednog stoljeća. Već se potkraj prošlog stoljeća raspravljalo o infektivnom agensu kao mogućem uzročniku upale želučane sluznice i peptičnog ulkusa. Međutim, tek 1983. histopatolog Warren i gastroenterolog Marshall prvi su put povezali postojanje bakterija s patološkim stanjima u želucu. Daljnja istraživanja upućuju na usku povezanost tih prvobitno nazvanih "Campylobacter-like organism" bakterija s antralnim gastritisom i peptičkim ulkusom. 1994. godine, nakon brojnih istraživanja, potvrđena je veza *Helicobacter pylori* i gastroduodenalnog ulkusa, a kasnije i njezina uloga u patogenezi kroničnog atrofičnog gastritisa; najnovija istraživanja povezuju *Helicobacter pylori* sa želučanim karcinomom i niskomalignim MALT- limfomom. 1989. godine otkriven je i u dentobakterijskom plaku! Značstvenike je zanimalo da li *Helicobacter* iz usne šupljine može imati veze sa razvojem ulkusa; na kraju su došli do otkrića da se isti ne može baš sasvim isključiti.

Helicobacter pylori je gram- negativna, mikroaerofil-



Slika 1. *H. pylori* u štapičastom obliku

na štapičasta bakterija (Slika 1). Dokaz mikroaerofilne prirode ove bakterije nalazimo i u njejoj distribuciji u usnoj šupljini; naime, postotak bakterija na molarima, premolarima i sjekutićima je sljedeći: 82%, 64% i 59%. Teoretski, izloženost kisiku se postupno

smanjuje od sjekutića prema molarima što odlično odgovara uvjetima rasta u distalnom dijelu zubnog niza. Infekcija ovim mikroorganizmom danas se smatra prenosivom zaraznom bolesti; prema nekim istraživačima, čak je pola svjetske populacije inficirano. Pošto je bakterija izolirana u fecesu i zubnom plaku, smjer prijenosa bi mogao biti fekalno- oralni, ali i oralno - oralni.

Dugo se spekuliralo da bi dentalni plak mogao biti stanište *H. pylori* pa time i izvor reinfekcije želučane sluznice. Prema jednoj teoriji, *Helicobacter* pripada normalnoj oralnoj flori kao komenzal, ali u tako malom broju da je pouzdana identifikacija gotovo nemoguća. Prema drugim autorima, bakterija se normalno ne nalazi u ustima, a ako se tamo nađe, rezultat je gastroe-

zofagealnog refluksa. Bez obzira na koji je način dospjela u usnu šupljinu, bakterija je morfološki identična oblicima u ostatku probavne cijevi.

Oshowo je proveo PCR analizu sline i plaka 208 dispeptičnih pacijenata: od ukupnog broja, 116 ih je bilo pozitivno na želučani *H. pylori*, a od tih 116, 15 ih je bilo pozitivno na oralni *H. pylori*. Od 15 pacijenata pozitivnih na želučani i oralni *H. pylori*, svega je 2 imalo bakteriju u samom dentalnom plaku. Na istom uzorku od 208 pacijenata, čak je 92 bez želučanog oblika imalo *Helicobacter* u usnoj šupljini. Autori sugeriraju da bakterija zapravo samo povremeno kolonizira dentalni plak; prema tom shvaćanju, usta ne bi mogla biti izvor reinfekcije.

Prema drugim autorima, *H. pylori* je komenzal u ustima i nema izravne veze sa infekcijom želuca; u prilog tome govore istraživanja prema kojima je nađeno da je prisutnost bakterije u plaku neovisna o njejoj prisutnosti u želucu i obratno. Točna koncentracija bakterija u ustima koja je potrebna za razvoj patologije na nižem dijelu probavnog sustava još nije utvrđena. Buduća istraživanja su usmjerena utvrđivanju da li je *H. pylori* u ustima samo prolazna pojava te koji bi bili faktori rizika koji pogoduju njegovom razmnožavanju.

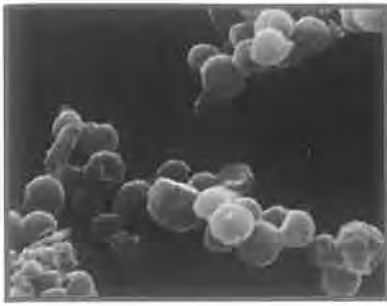
Bosch je nedavno objavio studiju koja se bavila biokemijskim utjecajem stresa na sluzničku sekreciju - našao je da je *ex vivo* zadržavanje *H.* u slini povećano u akutnoj fazi stresa, ali i da se ista priča ne može prenijeti *in vivo* situaciju. Istraživanjem se došlo do zaključka da biokemijske promjene koje prate psihofizički stres svakako utječu na razvoj povoljnijih uvjeta za rast mikroorganizama.

Australski znanstvenici (Gasbarinni i sur.) pak tvrde da su veće naslage plaka neosporivo povezane sa ulkusnom bolesti; PCR-om su detektirali potpuno isti tip bakterije u plaku i u želučanoj mukozii. Isti su našli da je incidencija veća kod pušača i alkoholičara - kod obje je grupe statistički utvrđen mnogo niži stupanj oralne higijene (o utjecaju njihovih poroka na ulkus nije ni potrebno pričati).

PROBLEMI KULTIVACIJE

Prvo, postotak izoliranih bakterija u određenom dijelu zubnog niza varira od testa do testa. Drugo, ako se *H. pylori* izloži fizičkom ili kemijskom stresu poprima kokcoidni oblik koji se ne može kultivirati (Slika 2). Treće, *H.* nije uniformno raspoređen po zubnome nizu pa se nalazi jako razlikuju. Četvrto, gastroezofagealni refluks može jako povećati koncentraciju bakterije u ustima.





Slika 2. *H. pylori* u huglastom obliku

TESTOVI ZA IDENTIFIKACIJU *H. PYLORI* (PRVENSTVENO IZ USNE ŠUPLJINE)

- * serološki testovi
- * campylobacter-like organism test
- * urea izdisajni test
- * citologija razmaza (bojeno po Giemsi)
- * PCR (polymerase chain reaction)
- * kultiviranje zajedno sa histološkim promatranjem

ERADIKACIJA IZ USNE ŠUPLJINE

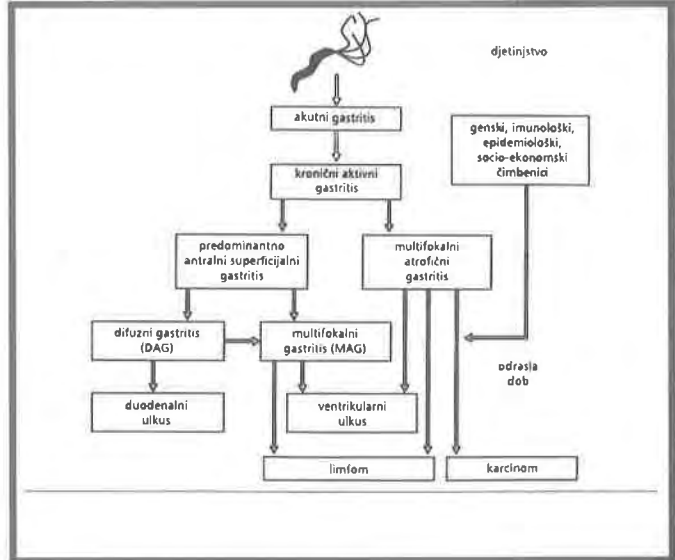
Različita su poimanja o pitanju da li trojna antibiotska terapija utječe na eradikaciju *H. pylori* u plaku - prema nekim istraživačima može, dok druga struja tvrdi da je su za to dovoljni standardni parodontološki zahvati. Primjena antibiotske terapije na kraju nije pokazala izraženiju prednost nad parodontološkim tretmanom. Uklanjanje kamenca te ispiranje usta klorheksidinom eradicalo je *H.* u ustima 80-90% pacijenata.

Što se tiče lokalne eradikacije u usnoj šupljini, u svijetu se koristi enzimatski sustav Dentyzime[®] - enzimi u ovom proizvodu nježno odstranjuju plak te hrane potporne strukture zuba. Dentyzime[®] je prvenstveno razvijen kako bi se reducirao broj oralnih mikroba koji se razmnažaju u dentalnom plaku te invadiraju ostatak probavne cijevi.

HELICOBACTER PYLORI: PATOGENEZA I MOGUĆNOSTI TERAPIJE

Infekcija s *Helicobacter pylori* započinje ulaskom bakterije u probavni sustav domaćina gdje kolonizira najčešće antrum želuca. Iako acidosenzitivna, zahvaljujući spiralnom obliku, pokretljivosti i adaptiranosti na sluz, preživljava kiseli pH želuca. Agresivnost same bakterije prema epitelu želučane sluznice izravno ovisi o djelovanju niza bakterijskih enzima i toksina te može rezultirati različitim stupnjevima razaranja epitelnih stanica. Naime, *Helicobacter pylori* proizvodi enzim ureazu koja katalizira hidrolizu uree na amonijak i karboksilnu kiselinu. Urea pomaže pri kolonizaciji neutralizirajući kiseli pH i potiče imunski odgovor, a amonijak djeluje citotoksično na epitelne stanice. Lipopolisaharid (LPS) *Helicobacter pylori* ima nisku imunološku aktivnost zbog čega ne izaziva efektivan imunološki odgovor. Usprkos tome, LPS ima važnu ulogu u induciranju gastritisa povećavajući sekreciju želučane kiseline. Najvažniji čimbenik indukcije bolesti (peptičkog ulkusa, karcinoma, MALT-limfoma) je vakuolizirajući citotoksin (VacA protein) kojeg bakterija oslobađa u okoliš. Svi sojevi posjeduju gen vacA, ali ga svi sojevi ne produciraju. Ta aktivnost gena vacA povezana je sa prisutnošću drugog srodnog gena cagA, koji je povezan sa težim bolestima (karcinom, ulkus, MALT-limfom).

Bakterija aktivno mijenja imunski odgovor zaraženog domaćina, neprestano podržavajući stanje uravnoteženosti između množenja bakterije i obrambenog odgovora domaćina, čime se objašnjava postojanje kronične upalne reakcije relativno niskog intenziteta. Čimbenici virulencije s jedne te osjetljivost domaćina s druge stane odgovorni su da neki zaraženi ostanu bez simptoma (samo utvrđen histološki gastritis) dok se u drugih razvija ulkus, karcinom ili MALT-limfom (Shema).



Shema: Prirodni tijek infekcije s *H. pylori* u ljudi

Bolesti koje uzrokuje *Helicobacter pylori*:

1. AKUTNI GASTRITIS
2. KRONIČNI GASTRITIS
3. PEPTIČKI ULKUS
4. KARCINOM ŽELUCA
5. MALT-LIMFOM

1. AKUTNI GASTRITIS

Spoznaja o akutnoj fazi infekcije ima vrlo malo. Nakon inkubacije od 3 do 7 dana pojavljuju se kod nekih osoba simptomi dispepsije i traju 1 do 4 dana. Histološki nalaz je neutrofilni gastritis. Akutna infekcija, u pravilu, prelazi u kroničnu. Premda je u malobrojnih bolesnika *H. pylori* spontano nestao sa sluznice, u većini slučajeva infekcija, ako se ne liječi traje doživotno.

2. KRONIČNI GASTRITIS

H. pylori ima važnu ulogu u etiologiji svih vrsta gastritisa; prisutan je u 90-100% bolesnika s difuznim antralnim gastritisom (DAG) i multifokalnim antralnim gastritisom (MAG). Kronični gastritis javlja se nakon dugotrajne upale i započinje superficialnom lezijom te u razdoblju od 20-40 godina dovodi do atrofije sluznice. Porastom stupnja atrofije smanjuje se pozitivan nalaz *H. pylori* na sluznici, ali titar protutijela ostaje povišan. Dugotrajna upala dovodi do metaplazije i displazije sluznice. Gubitak kontrole reparacije dovodi do opasnosti od gubitka kontrole rasta i razvoja premaligne lezije (interstinalna metaplazija). Što infekcija dulje traje i što su lošiji socio-ekonomski uvjeti, to su veće mogućnosti za razvoj ulkusa i zloćudne bolesti. Postoji pretpostavka da bakterija pokreće autoimuna zbivanja.

STRUCNA SONDA



U *H. pylori* pozitivnih osoba dokazana je prisutnost autoantitijela protiv žlijezdanih stanica.

3. PEPTICKI ULKUS

U više od 90% slučajeva bolesnici s ulkusom dvanaesnika imaju *H. pylori*. Kod ulkusa želuca taj je postotak nešto niži (oko 80%), ali i dalje dovoljno visok da potvrdi pretpostavku o umješanosti *H. pylori* i nastanka ulkusa želuca. Superficialni antralni gastritis uzrokovan kolonizacijom praćen je, u početku prolaznom hipoklorhidrijom, a kasnije povećanim lučenjem gastrina i hiperklorhidrijom. To dovodi do želučane metaplazije u sluznici dvanaesnika. Ta sluznica postaje mjesto naseljavanja bakterije i rezultira uništavanjem zaštitne barijere te nastanku ulkusa. Zanimljiva su novija istraživanja odnosa *H. pylori* i žuči u dvanaesniku. *H. pylori* pripada soju čiji je rast inhibiran žuči. No, u bolesnika s ulkusom dvanaesnika *H. pylori* se može naći upravo na mjestima povećane količine žuči. Smatra se da HCl dovodi do precipitiranja žučnih soli i time održava rast bakterije. U zaključku, svaki čimbenik koji dovodi do porasta HCl uzrokuje metaplaziju i naseljavanje *H. pylori*.

4. KARCINOM ŽELUCA

Karcinogeni potencijal te infekcije prepoznat je kad je uočeno da infekcijom inducirani gastritis uzrokuje atrofični gastritis, prekursorno stanje intestinalnog tipa želučanog karcinoma. *H. pylori* je klasificiran kao karcinogen I. grupe (Svjetsko udruženje za istraživanje raka, 1994.). U brojnim istraživanjima dokazano je da prisutnost infekcije 2.5-6 puta povećava rizik od nastanka želučanog karcinoma i to 2-3 puta češće kod muškaraca od žena. Smatra se da promjena sluznice uzrokovana *H. pylori* (kronični atrofični gastritis) može rezultirati razvojem triju različitih tipova zloćudnih bujanja: interstinalni, difuzni tip te želučani non-Hodgkinski limfom. Sva tri tipa imaju svoj početak u gastritisu.

Razvoj želučanog karcinoma još je uvijek nedovoljno poznat proces; postoji nekoliko pretpostavki. Moguće je da *H. pylori* producira kancerogene faktore, zatim da kronična upala dovodi do brojnih mitozâ tijekom reparacije što povećava rizik od mutacija i maligne alteracije. Dokazano je da dugotrajna upala dovodi do stvaranja kisikovih radikala koji djeluju kao oksidansi DNA, a isto tako pretpostavlja se da *H. pylori* pogada stanični ciklus i dovodi do proliferacije i zloćudnog bujanja.

5. MALT-LIMFOMI

Već je poznato da *H. pylori* igra glavnu ulogu u patogenezi želučanih limfoma. Smatra se da je nastajanje MALT-a uzrokovano prisutnošću antigena na *H. pylori* koji je ključan za rast limfoma. Pokazalo se da limfociti-B niskomalignih MALT-limfoma specifično odgovaraju na antigene *H. pylori*. Otud opisani slučajevi iznenađujuće dobre regresije limfoma na eradikaciju infekci-

je *H. pylori*. Potpuna endoskopska i histološka remisija opažena je u 60-70% bolesnika.

MALT-limfom sastoji se od limfoidnog folikula i limfoidnog epitela (limfocita B) i akumuliraju se u sluznici želuca te sporije rastu, imaju dulje razdoblje ograničenosti i bolji terapijski odgovor. Želučana sluznica ne sadrži limfoidno tkivo pa je nazočnost MALT-limfoma u sluznici patognomičan je za povezanost limfoma i *H. pylori*. Razlikujemo niskomaligne i visokomaligne MALT-limfome. Dokazano je da eradikacija infekcije antibioticima u fazi niskomalignog limfoma prekida antigeni poticaj proliferacije B-limfocita i tako dovodi do regresije tumora. Znače li opisivane remisije i izlječenje od bolesti, u budućnosti će pomoći rezultati započetih studija na bolesnicima. Transformacijom u viši stupanj tretman antibioticima više nije uspješan i potrebna je operacija. Često su takvi oblici prošireni izvan želuca i u limfne čvorove te su neovisni o eradikaciji *H. pylori*.

TERAPIJA

Otkriće *H. pylori* u ranim 80-im godinama u potpunosti je promijenilo dotadašnje spoznaje u nastanku i liječenju bolesti gornjeg probavnog trakta. Povezanost bakterije *H. pylori* sa kroničnim gastritisom, peptičkim ulkusom, karcinomom i MALT-limfomom dovodi do potrebe eradikacije *H. pylori*. Posebice se postavila potreba eradikacije *H. pylori* nakon što je Svjetska zdravstvena organizacija proglasila *H. pylori* kancerogenom I. skupine. Danas se zna da eradikacija *H. pylori* ne samo da liječi duodenalni ulkus već sprečava ponovno pojavljivanje ulkusa i ulkusnih komplikacija. Smatra se da bi idealan tretman trebao biti siguran, jeftin, lak i trebao bi osigurati stupanj eradikacije viši od 80%. Način terapije do sada se sastojao od 1, 2 ili 3 antimikrobiološka agensa (amoxicillin, clarithromycin, tetracycline i nitromedazole) uz inhibitor protonske pumpe (PPI). U pojedinim slučajevima neuspjeha navedenog terapijskog postupka može se uključiti protokol sa ranitidnim bizmutnim citratom. Problem i dalje ostaje rezistencija na pojedine antibiotike. Zbog toga se racionalna terapija eradikacije *H. pylori* još istražuje.

ZAKLJUČAK

H. pylori je svakako povezan ili direktno utječe na razvoj kronične, ali izlječive bolesti. Infekcija u principu reagira na trojnu antibiotsku terapiju; kod pojedinih pacijenata eradikacija je izrazito teška zbog čega infekcija postaje rekurentna. Iako je *H. naden* tek u malom postotku u usnoj šupljini, za stomatologa ostaje otvoreno pitanje može li poboljšanje oralne higijene zajedno sa parodontološkim zahvatom pomoći tom manjem broju pacijenata koji se žale na želučane probleme. Ono što se također mora razjasniti jest važnost pojedinih etioloških faktora, prvenstveno stresa.

LITERATURA

1. Everhart J.: Recent developments in the epidemiology of *H.pylori*. *Gastroenterol. Clin. Nor.t Am.* 2000.; 29(3):559-579
2. Song Q., Haller B., Bode G.: Quantitation of *H.pylori* in dental samples by competitive PCR. *J. Clin. Pathol.* 2000.; 53(3):218-222
3. Miyabayashi H.: Influence of oral *H. pylori* on success of eradication therapy against gastric *H.pylori* *Helicobacter Clin.* 2000.; 5(1): 30
4. Shankaran K., Desai H.G.: *H.pylori* in dental plaque. *J. Clin. Gastroenterol.*

1995; 21(2): 82-84

5. Malferheiner P., Megraud F., Michetti P., Price A.: *The year in Helicobacter pylori.* Philadelphia, USA: Lippincott Williams&Wilkins, 1998.
6. Modlin I.M., Sachs G.: *Helicobacter pylori.* In: *Acid related disease.* Milano, Italy: Schnetzor-Verlag, 1998.
7. Warren Jr., Marshall B.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983.
8. Isaacson P.G.: *Gastric lymphoma and Helicobacter pylori.* 1994.

