Helicobacter pylori i oralna patologija

Potoč, Dunja

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:905989

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno 3.0

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Dunja Potoč

HELICOBACTER PYLORI I ORALNA PATOLOGIJA

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Rad je ostvaren u: Katedri za internu medicinu, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Mentor rada: doc. dr. sc. Marko Nikolić, Katedra za internu medicinu, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Silvija Grgurić, prof. hrvatskog jezika i književnosti
Lektor engleskog jezika: Matej Ivanković, prof. engleskog i njemačkog jezika

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 40 stranica

4 slike

1 CD

Osim ako nije drugačije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Marku Nikoliću na pomoći prilikom izrade diplomskog rada.
Zahvaljujem svojoj obitelji i Marku na podršci tijekom cijelog školovanja, na razumijevanju i bezuvjetnoj pomoći.
Zahvaljujem svojim kolegama, posebno onima, s kojima sam najviše provodila vrijeme svih ovih godina tijekom studiranja, ne samo na kolegijalnosti, nego i na prijateljstvu.

Helicobacter pylori i oralna patologija

Sažetak

Helicobacter pylori vrlo je česti patogen koji je u stanju mijenjati fiziologiju te oslabiti imunosni sustav kako bi perzistirao doživotno u tijelu domaćina. Smatra se primarnim uzrokom gastričnih infekcija koje dovode do peptičnog ulkusa i karcinoma želuca.
U oralnoj šupljini perzistira u dentalnom plaku, slini te se povezuje s patološkim stanjima kao što su parodontitis, rekurentni aftozni stomatitis, oralni karcinom, sindrom „pekućih“ usta i halitoza.
Postoje neinvazivni i invazivni testovi za dijagnostiku H. pylori. S obzirom na kancerogeni i ulkusni potencijal H. pylori, zaraženim se bolesnicima preporuča eradikacija bakterije antibioticima. Problem predstavljaju sve češće rezistencije na antibiotike.

Ključne riječi: Helicobacter pylori; oralna patologija; gastrične infekcije; halitoza

Helicobacter pylori and oral pathology

Summary

Helicobacter pylori is a very common pathogen which is able to alter the physiology and subvert the immune response in order to permanently persist in the host's body.
It is considered to be the primary cause of gastric infections which lead to peptic ulcer and gastric cancer.
Within the oral cavity, it persists in dental plaque, saliva and it is associated with pathological conditions such as periodontitis, recurrent aphthosus stomatitis, oral cancer, burning mouth syndrome and halitosis.
There are noninvasive and invasive tests for the detection of H. pylori. Considering the carcinogenic and ulcerative potential of H. pyori, it is recommended to eradicate the bacteria with antibiotics. The problem is increased antibiotic resistance.

Key words: Helicobacter pylori; oral pathology; gastric infections; halitosis

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. HELICOBACTER PYLORI 4
   2.1 Fiziologija, struktura, replikacija i habitat 4
   2.2 Patogeneza i imunost 4
   2.3 Klinička slika 5
   2.4 Epidemiologija 5
   2.5 Dijagnostika 6
      2.5.1 Neinvazivne metode dijagnostike H. pylori 6
      2.5.2 Invazivne metode dijagnostike H. pylori 7
   2.6 Liječenje 9
   2.7 Kontrola i praćenje bolesnika nakon eradikacijske terapije 12
3. ORALNE MANIFESTACIJE H. PYLORI 13
   3.1 Dentalni plak i slina 13
   3.2 Bolesti parodonta 14
   3.3 Rekurentni aftozni stomatitis (RAS) 15
   3.4 Oralni karcinom 16
   3.5 Sindrom pekućih usta 16
   3.6 Halitoza 16
      3.6.1 Klasifikacija 17
      3.6.2 Patogeneza 18
      3.6.3 Dijagnostika 19
      3.6.4 Liječenje 21
      3.6.5 Halitoza i H. pylori 22
4. PRISTUP PACIJENTU S H. PYLORI 23
5. RASPRAVA 24
6. ZAKLJUČAK 27
7. LITERATURA 32
8. ŽIVOTOPIS 40

Popis skraćenica

PCR – lančana reakcija polimeraze

IPP – inhibitor protonske pumpe

MALT – limfom limfoidnoga tkiva želučane sluznice

RAS – rekurentni aftozni stomatitis

1. UVOD

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 demonstratirao 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 demonstratirali da su antibiotici efektivni 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 58.000 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 (gastričnoj) 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.

Ime roda Helicobacter potječe od grčke riječi koja označava spiralu ili zavojnicu, dok je naziv pylori dobila prema piloričnom zalisku (cirkularnom otvoru koji vodi iz želuca u duodenum), odnosno grčkoj riječi „πυλωρός,“ što znači čuvar vrata (6).

Svrha je ovoga rada pobliže predočiti prevalenciju infekcije H. pylori, simptome kojima se manifestira u oralnoj šupljini te načine liječenja.

2. HELICOBACTER PYLORI

2.1. Fiziologija, struktura, replikacija i habitat

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, jezgreni oligosaharid i postranični O-lanac. Lipid A ima razmjerno nisku endotoksičnu aktivnost u odnosu prema drugim gram-negativnim bakterijama. Postranični je O-lanac antigenski istovjetan Lewisovim antigenima krvnih grupa, što može štititi bakteriju od imunosnog odgovora domaćina (1).

2.2. Patogeneza i imunost

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 imunosni 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).

2.3. Klinička slika

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 IL-1). 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).

2.4. Epidemiologija

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

zemljama 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 propocionalnom 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).

2.5.Dijagnostika

2.5.1. Neinvazivne metode dijagnostike H. pylori

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 primjećeni 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).

2.5.2. Invazivne metode dijagnostike H. pylori

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 ciljanim 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 dokazivanja 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).
Bioptat se uranja u podlogu koja sadržava ureju i indikator pH. Ukoliko ureaza postoji u bioptatu, cijepa ureju na amonijak i ugljikov dioksid, pri čemu se podloga alkalinizira, 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 protonske 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).

2.6. Liječenje

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, eradikacija te infekcije jedan je od najvažnijih zahtjeva moderne protuulkusne terapije.

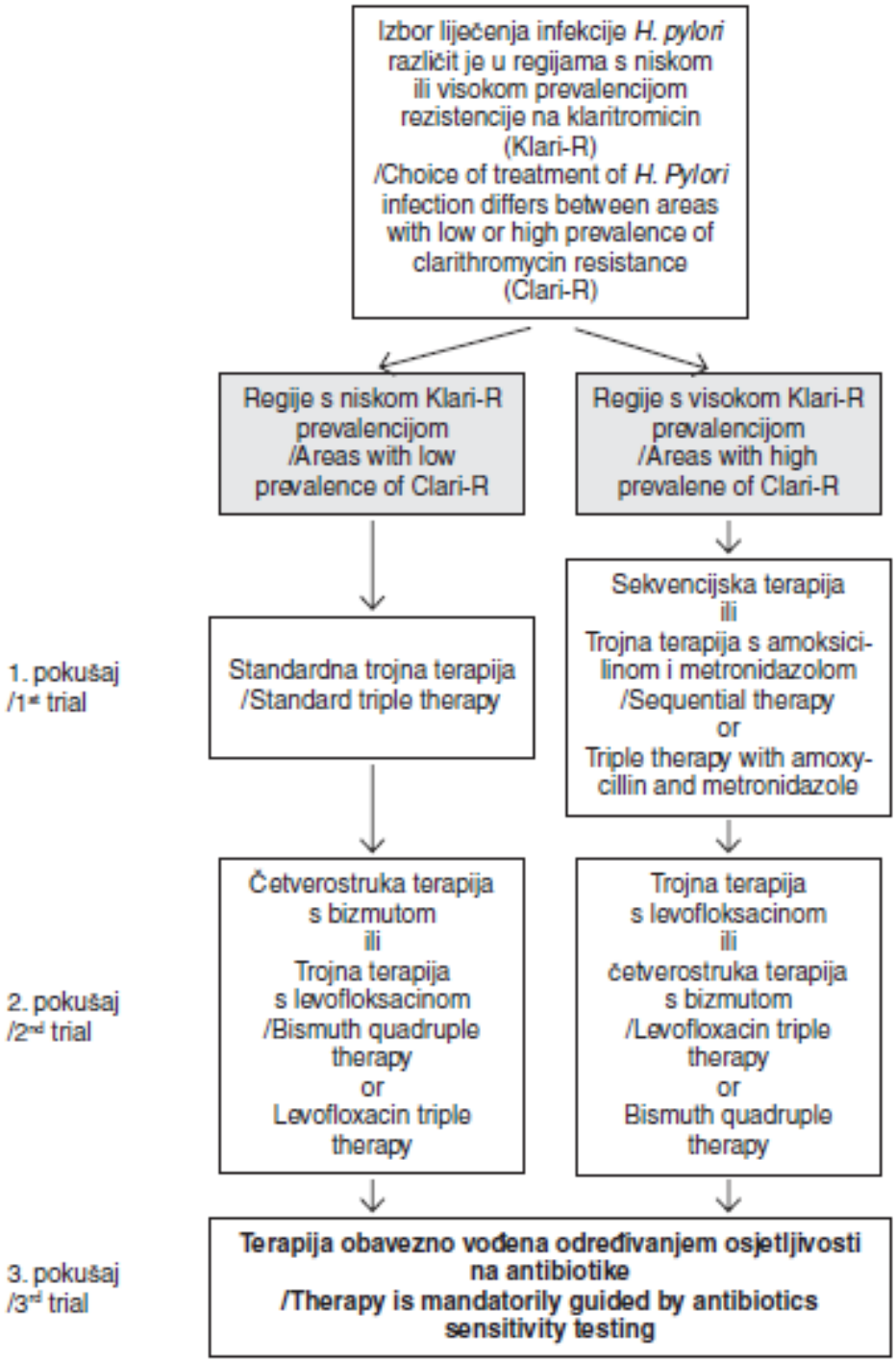
Prve su preporuke Europske grupe za studij infekcije H. pylori dane za vrijeme prvog sastanka u Maastrichtu, 1997. godine. Tijekom godina su korigirane, no sve ističu da terapijski protokol mora biti jednostavan, jeftin i dobro podnošljiv za bolesnika.

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 protonske pumpe: omeprazol (2 x 20 mg), pantoprazol (2 x 40 mg), esomeprazol (2 x 40mg) ili lansoprazol (2 x 30 mg). Između triju najčešće propisivanih 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).



Slika 1. Izbor liječenja infekcije Helicobacterom 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.

Sekvencijska se terapija sastoji od petodnevnog 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 zamjena 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 nekompliciranim 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).

3. 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).

3.1.Dentalni plak i slina

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).
Dentalni je plak mikrobiološki biofilm koji adherira uz tvrdu zubnu površinu. U njemu su zajednice mikroorganizama ugrađene u ekstracelularni matriks, koji je izgrađen od organske i anorganske tvari, kako od domaćina tako i od mikroorganizama (37).

Mikrobiološka flora dentalnog plaka sadrži više od 500 različitih vrsta bakterija (38).
One stupaju međusobno u interakcije i na taj način povećavaju stupanj rezistencije na domaćinov imunosni sustav (37).

Prema tome, 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 (Streptococcus

species, Haemophilus species i Actinomyces species) 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).

3.2.Bolesti parodonta

Iako je H. pylori mikroaerofilna bakterija, istraživanja su pokazala da u usnoj šupljini preferira supragingivalni plak (34). Doduše, otkriven je i u subgingivnom plaku (44).
Supra i subgingivni plak predstavljaju dva različita mikrookoliša 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 sistemska 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 sistemska 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).

3.3.Rekurentni aftozni stomatitis (RAS)

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 stomatitis. 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 eradikacija 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).

3.4.Oralni karcinom

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).

3.5.Sindrom pekućih usta

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 psihu 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).

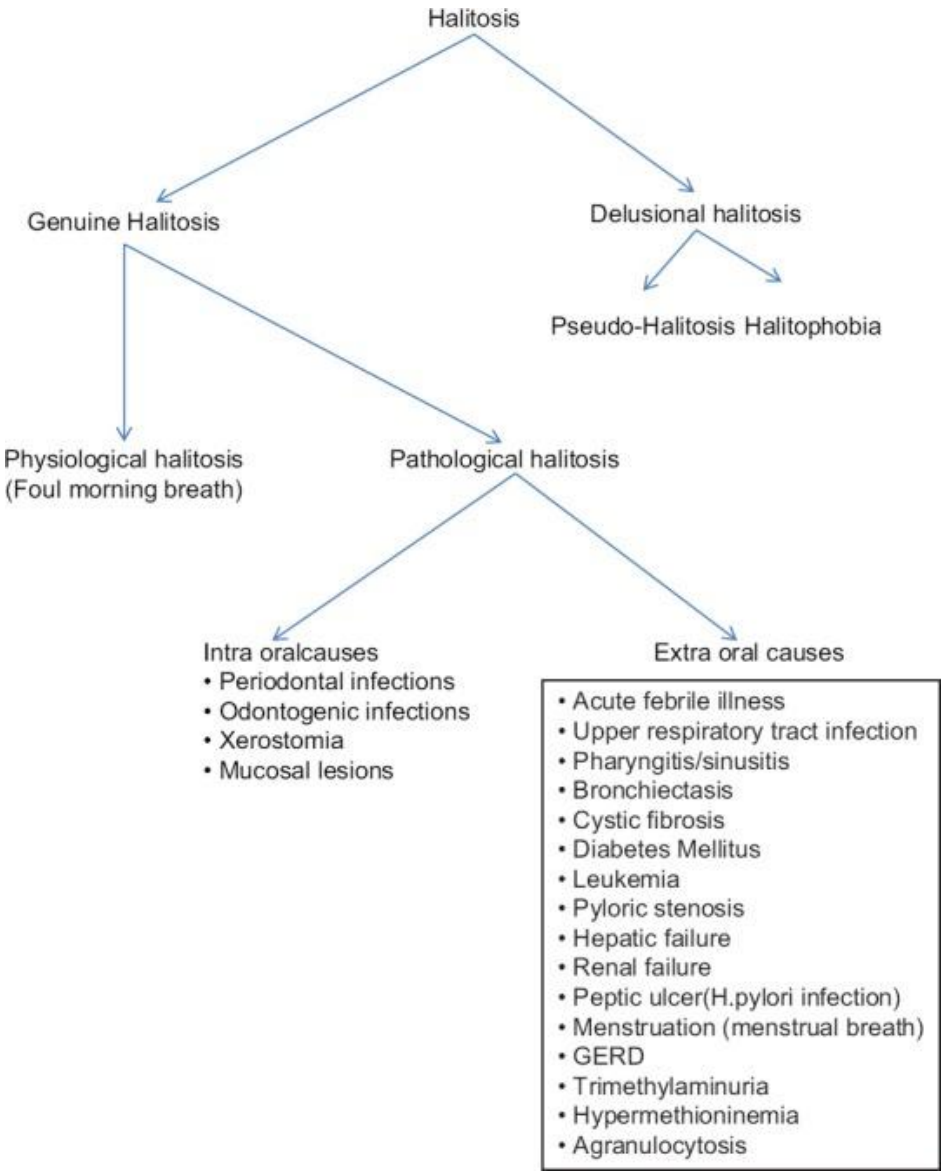
3.6.Halitoza

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).

3.6.1. Klasifikacija

Halitoza se klasificira u pravu halitozu, pseudohalitozu i halitofobiju (Slika 2).



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

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 patološkim procesima

u 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).

3.6.2. Patogeneza

Halitoza je najčešće rezultat intraoralnog mikrobiološkog truljenja tijekom kojega se stvaraju hlapljivi spojevi sumpora koji je povezan s neugodnim mirisom (67). Najvažniji su spojevi sumporovodik, metil merkaptan i dimetil sulfid. Također se mogu naći diamini, kao što su putrescin i kadaverin, koji su jednako tako odgovorni za zadah (68).

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).

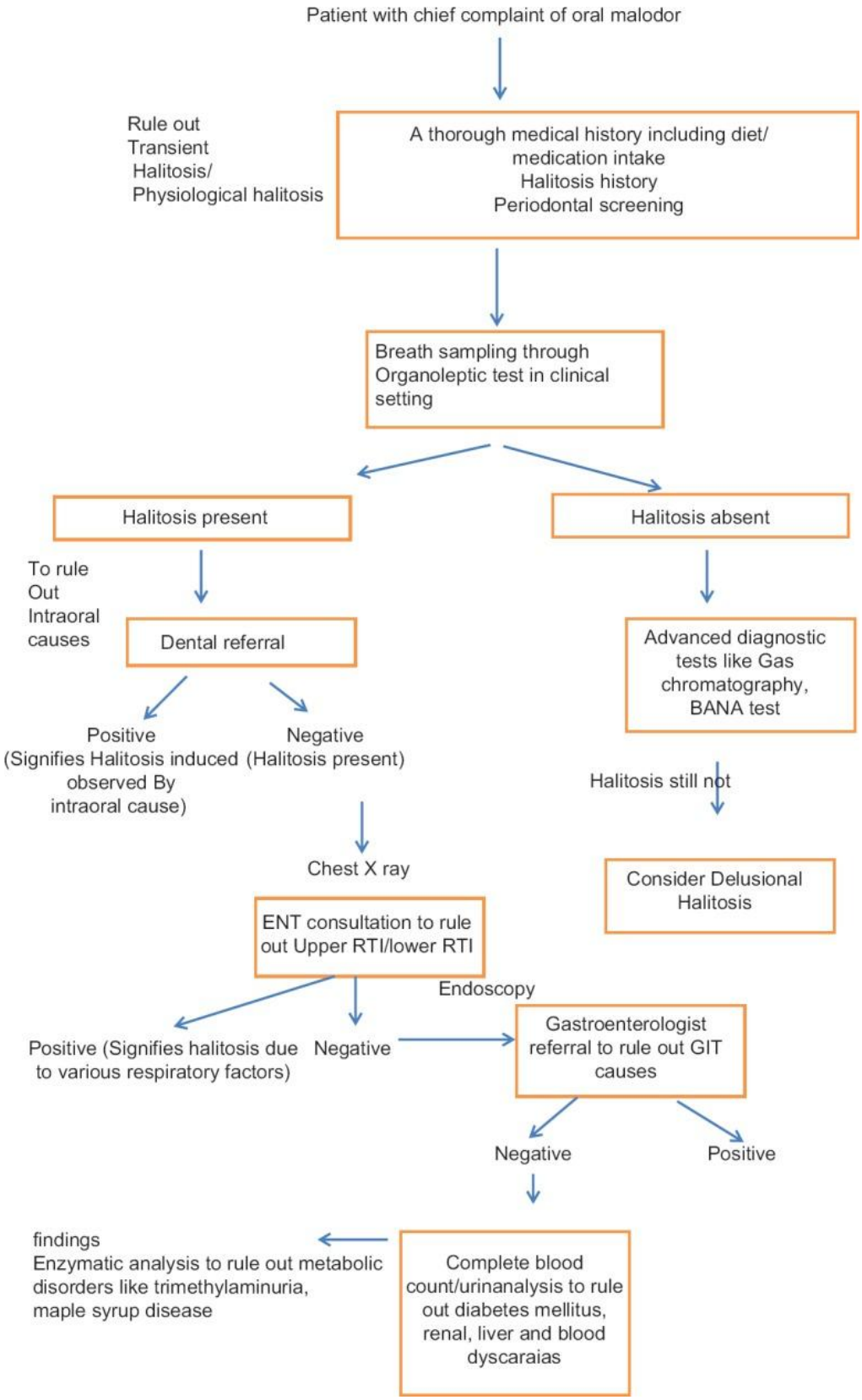
3.6.3. Dijagnostika

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 sline pacijent poliže 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).

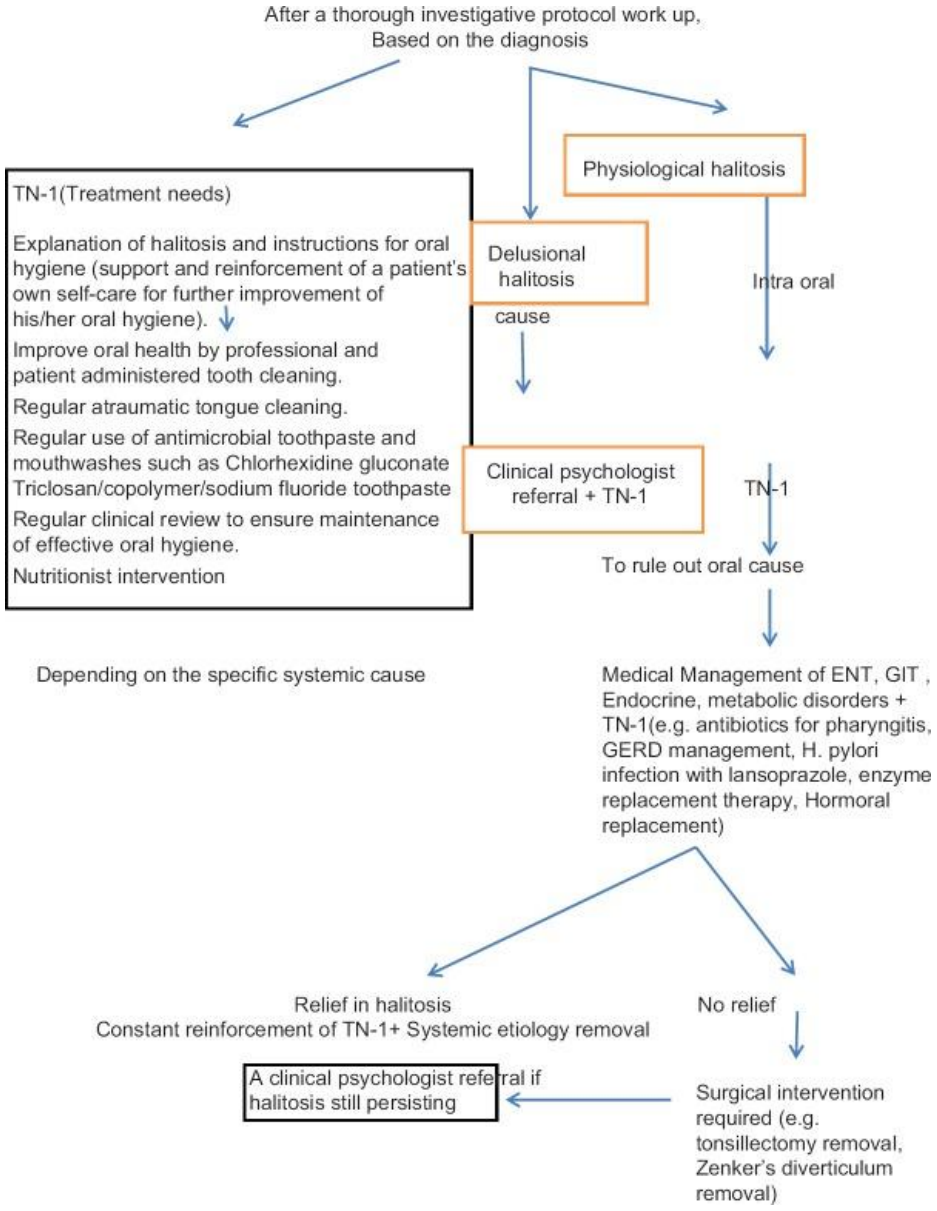


Slika 3. Postupak obrade istražnog protokola u kliničkoj praksi za pacijente koji se javljaju doktoru opće medicine. Preuzeto s dopuštenjem autora: dr. sc. Gaurav Sharma.

3.6.4. Liječenje

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).



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

3.6.5. Halitoza i H. pylori

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, esofagogastroduodenoskopije 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).

4. PRISTUP PACIJENTU S H. PYLORI

Uzimajući u obzir rasprostranjenost H. pylori infekcije, rastuću otpornost na terapiju, kao i postojanje potencijalnih rezervoara unutar usne šupljine, nametnut je značaj razumijevanja odnosa između bakterija koje naseljavaju želudac i onih u dentalnom plaku. Utjecaj stomatologa na mogućnosti prevencije i terapije veoma je značajan, no s druge strane nedovoljno istražen (79).

H. pylori je pronađena u dentalnom plaku, koji pruža stabilnu sredinu i čvrstu vezu, kao i adekvatan protok hranjivih tvari, što omogućava dugotrajniju i bolju adherenciju bakterija. Zahvaljujući biofilmu spriječeno je samočišćenje slinom te je osigurana zaštita bakterijama (80).

Dokazano je da bakterije prisutne u dentalnom plaku otežavaju eradikaciju, da su u asocijaciji s posljedičnom reinfekcijom te da je H. pylori u dentalnom plaku u znatnoj mjeri otporniji na antibiotike nego bakterije u želucu (81).

Gürbüz i suradnici pokazali su da H. pylori može opstati u dentalnom plaku i nakon eradikacijske terapije, čime dolazi do ponovne infekcije u želucu (82). Poseban značaj, kao utočište za H. pylori, ima parodontni sulkus jer pruža pogodne mikroaerofilne uvjete za opstanak bakterija. Također se ističe veza između pacijenata koji boluju od parodontitisa i kroničnog gastritisa, čak i nakon trostruke terapije (83).

S obzirom na značaj dentalnog plaka kao potencijalnog rezervoara infekcije, provedena su istraživanja s ciljem da se utvrdi utjecaj oralne higijene i parodontne terapije, odnosno značaj samog stomatologa u prevenciji i liječenju infekcije H. pylori (35).

Kako je H. pylori u dentalnom plaku otporniji na eradikacijsku terapiju, vrlo je bitna adekvatna prevencija nastanka kao i eliminacija naslaga sa zuba. Gebara i suradnici su u svojoj studiji došli do zaključka da uspješnost terapije, kod pacijenata s gastritisom, koji su inficirani H. pylori, iznosi preko 90% dok je u usnoj šupljini, odnosno dentalnom plaku istih pacijenata, manji od 40% (84). Bouziane je sa suradnicima objavio meta-analizu u kojoj navodi da se uklanjanjem supra i subgingivnog plaka rizik od reinfekcije pacijenata smanjuje za 63% (85).

Song i Anand su ustanovili da je uspješnost eradikacijske terapije gastrične infekcije H. pylori, ovisno ouspjehu eliminacije bakterije iz dentalnog plaka, veća ukoliko se trostrukoj terapiji pridodaju mjere uklanjanja zubnih naslaga, odnosno rezervoara iz usne šupljine (86).

Uloga je stomatologa, prema svemu navedenom, u samom otklanjanju simptoma te u slučaju sumnje na H. pylori, upućivanje pacijenta specijalistu gastroenterologije. Pacijenti se najčešće žale na simptome halitoze pa će se i stomatolozi najviše koncentrirati na taj problem.
Oralna halitoza može se uspješno riješiti četkanjem 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).

5. RASPRAVA

Premda je prošlo gotovo pola stoljeća otkako je otkrivena H. pylori, još uvijek postoje nedoumice o njezinoj povezanosti s raznim bolestima, a jednako tako i s njezinim iskorijenjivanjem.
Isto je tako s usnom šupljinom. Neka su istraživanja uspjela dokazati prevalenciju H. pylori u ustima, dok kod drugih nije bilo dovoljno dokaza. Uloga stomatologa jednako je bitna kao i gastroenterologa, budući da pacijenti dolaze samoinicijativno, najčešće kako bi izliječili halitozu. Upravo zbog toga stomatolozi ponekad imaju ključnu ulogu u ranom otkrivanju H. pylori koja se povezuje s razvojem želučanog karcinoma te MALT limfoma.

Postoji vrlo bliska veza između infekcije H. pylori u usnoj šupljini i gastrične infekcije.
Gastrične se infekcije liječe sistemskim antibioticima, no kod nekih pacijenata bakterijska infekcija perzistira i nakon tretmana (87).
Još uvijek nije jasan prijenos infekcije i nastanak reinfekcije. Neki istraživači sugeriraju da je oralno širenje glavni put prijenosa H. pylori, a dentalni plak i slina mogu biti rezervoar te sudjelovati u reinfekciji nakon eradikacije bakterije iz probavnog sustava (88).

Zou i suradnici uzeli su u obzir usta kao izvor reinfekcije te smatraju da je eradikacija iz usne šupljine puno teža nego gastrointestinalna(35).

Istraživanja potvrđuju postojanje H. pylori u oralnoj šupljini, što indicira prisutnost bakterije u ustima kao mogući uzrok halitoze (89).
2002. Hoshi i suradnici dokazali su da je intenzitet zadaha veći u H. pylori – pozitivnih, nego u H. pylori – negativnih pacijenata te da su nivoi sumporovodika i dimetil sulfida u zraku iz usta također značajno viši u H. pylori – pozitivnih, nego u H. pylori – negativnih pacijenata (90).
Adler i suradnici pokazali su da je patohistološka detekcija H. pylori u biopsijama želuca pozitivna u 80,43% pacijenata s halitozom i samo u 6,41% pacijenata bez halitoze (59).

S obzirom na sva ta istraživanja, smatra se da stomatološki tretman igra ključnu ulogu u eradikaciji H. pylori.
Kako je H. pylori u dentalnom plaku otporniji na eradikacijsku terapiju, vrlo je bitna adekvatna prevencija nastanka kao i eliminacija naslaga sa zuba. Gebara i suradnici su u svojoj studiji došli do zaključka da uspješnost terapije, kod pacijenata s gastritisom, koji su inficirani H. pylori, iznosi preko 90% dok je u usnoj šupljini, odnosno dentalnom plaku istih

pacijenata, manji od 40% (84). Bouziane je sa suradnicima objavio meta-analizu u kojoj navodi da se uklanjanjem supra i subgingivnog plaka rizik od reinfekcije pacijenata smanjuje za 63% (85).

Song i Anand su ustanovili da je uspješnost eradikacijske terapije gastrične infekcije H. pylori, ovisno o uspjehu eliminacije bakterije iz dentalnog plaka, veća ukoliko se trostrukoj terapiji pridodaju mjere uklanjanja zubnih naslaga, odnosno rezervoara iz usne šupljine (86).

Najbitnije je za stomatologa pravovremeno otkriti infekciju i uputiti pacijenta na testiranje kako bi se potvrdilo ili opovrgnulo postojanje H. pylori, koja može biti po život ugrožavajuća bakterija.

6. ZAKLJUČAK

Helicobacter pylori je mikroorganizam koji je povezan s kroničnim infekcijama. Ključni je etiološki faktor u razvoju 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 unapređivanjem 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.

7. LITERATURA

1. Vučković D, Plečko V. Kampilobakter. Helikobakter: Helicobacter pylori. In: Kalenić S, editor. Medicinska mikrobiologija. 1.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. p. 210-12.
2. Ahuja V, Dhar A, Bal C, Sharma MP. Lansoprazole and secnidazole with clarithromycin, amoxicilin or pefloxicin in the eradication of Helicobacter pylori in a developing country. Aliment Pharmacol Ther. 1998;12(6):551-5.
3. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. JAMA. 1994;272(1):65-9.
4. 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.
5. Katičić M, Presečki V, Kalenić S, Dominis M. Helicobacter pylori - uvod i pregled istraživanja. Liječ Vjesn. 2002;124 Suppl 1:1-5.
6. Ananthakrishnan 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.
7. Goodwin CS, Woresly BW. Microbiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am. 1993;22(1):5-19.
8. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. Helicobacter pylori infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomed J. 2016;39(1):14-23.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Filipec T, Katičić M, Maričić V. Ureja izdisajni test. Liječ Vjesn. 2002;124 Suppl 1:28–33.
13. 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.

14. 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.
15. Gatta L, Vakil 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.
16. Gisbert JP, de la Morena F, Abraira 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.
17. Vaira D, Vakil 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.
18. Feldman M, Cryer B, Lee E, Peterson WL. Role of seroconversion in confirming cure of Helicobacter pylori infection. JAMA. 1998;280(4):363–5.
19. 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.
20. Price AB. The Sydney system: histological division. J Gastroenterol Hepatol. 1991;6(3):209–22.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Logan RP, Walker MM, Misiewitz JJ, Gummett PA, Karim QN, Baron JH. Changes in the intragastric distribution of Helicobacter pylori during treatment with omeprazole. Gut. 1995;36(1):12–6.
25. 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.

26. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ Sung J, Hunt RH, Martel M. International consensusrecommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Med Intern. 2010;152(2):101–13.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Arkkila PE, Seppala K, Kosunen TU, Sipponen P, Mäkinen J, Rautelin H, et al. Helicobacter pylori eradicationas the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17(1):93–101.
33. Sachdeva A, Nagpal J. Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(7):720–30.
34. 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.
35. Zou QH, Li RQ. Helicobacter pylori in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis. J Oral Pathol Med. 2011;40(4):317-24.
36. 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.
37. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. Adv Dent Res 1994;8(2):263-71.

38. Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. Periodontol 2000. 1994;5(1):66-77.
39. 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.
40. 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.
41. Vaira D, Holton J, Cairns S, Polydorou A, Falzon M, Dowsett J, Salmon PR. Urease tests for Campylobacter pylori: care in interpretation. J Clin Pathol. 1988;41(7):812-13.
42. Mapstone NP, Lynch DA, Lewis FA, Axon AT, Tompkins DS, Dixon MF, Quirke P. Identification of Helicobacter pylori DNA in the mouths and stomachs of patients with gastritis using PCR. J Clin Pathol 1993;46(6):540-3.
43. Morales-Espinosa R, Fernandez-Presas A, Gonzalez-Valencia G. Helicobacter pylori in the oral cavity is associated with gastroesophageal disease. Oral Microbiol Immunol 2009;24(6):464-8.
44. Gebara EC, Pannuti C, Faria CM, Chehter L, Mayer MP, Lima LA. Prevalence of Helicobacter pylori detected by polymerase chain reaction in the oral cavity of periodontitis patients. Oral Microbiol Immunol 2004;19(4):277-80.
45. Marsh PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. J Clin Periodontol. 2005;32 Suppl 6:7-15.
46. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. Periodontol 2000. 2002;28(1):12-55.
47. Ishihara K, Miura T, Kimizuka R, Ebihara Y, Mizuno Y, Okuda K. Oral bacteria inhibit Helicobacter pylori growth. FEMS Microbiol Lett. 1997;152(2):355-61.
48. Gao J, Li Y, Wang Q, Qi C, Zhu S. Correlation between distribution of Helicobacter pylori in oral cavity and chronic stomach conditions. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2011;31(3):409-12.
49. Butt AK, Khan AA, Suleman BA, Bedi R. Randomized clinical trial of Helicobacter pylori from dental plaque. Br J Surg. 2001;88(8):206.
50. Jia CL, Jiang GS, Li CH, Li CR. Effect of dental plaque control on infection of Helicobacter pylori in gastric mucosa. J Periodontol. 2009;80(10):1606-9.

51. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Hayrinen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: A review of the growing knowledge. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004;33(3):221–34.
52. Albanidou-Farmaki E, Giannoulis L, Markopoulos A, Fotiades S, Aggouridaki X, Farmakis K, et al. Outcome following treatment for Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis. 2005;11(1):22–6.
53. Tas DA, Yakar T, Sakalli H, Serin E. Impact of Helicobacter pylori on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med. 2013;42(1):89-94.
54. Tsantoulis PK, Kastrinakis NG, Tourvas AD, Laskaris G, Gorgoulis VG. Advances in the biology of oral cancer. Oral Oncol. 2007;43(6):523–34.
55. Dayama A, Srivastava V, Shukla M, Singh R, Pandey M. Helicobacter pylori and oral cancer: possible association in a preliminary case control study. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(5):1333–6.
56. Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. J Oral Pathol Med. 1999;28(8):350-4.
57. Buchanan JA, Zakrzewska JM. Burning mouth syndrome. BMJ Clin Evid. 2010;2010:1301.
58. Grushka M, Sessle BJ, Miller R. Pain and personality profiles in burning mouth syndrome. Pain. 1987;28(2):169-84.
59. Adler I, Denninghoff VC, Alvarez MI, Avagnina A, Yoshida R, Elsner B. Helicobacter pylori associated with glossitis and halitosis. Helicobacter. 2005;10(4):312-7.
60. Lamey PJ, Lamb AB. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. Br Med J. 1988;296(6631):1243-6.
61. Spielman AI, Bivona P, Rifkin BR. Halitosis. A common oral problem. NY State Dent J. 1996;62(10):36–42.
62. Miyazaki H, Sakao S, Katoh Y, Takehara T. Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. J Periodontol. 1995;66(8):679–84.
63. Miyazaki H, Arao M, Okamura K, Kawaguchi Y, Toyofuku A, Hoshi K, Yaegaki K. Tentative classification of halitosis and its treatment needs. Niigata Dent J. 1999;32:7–15.
64. Bollen CM, Beikler T. Halitosis: The multidisciplinary approach. Int J Oral Sci. 2012;4(2):55–63.

65. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology: Oral Malodor. 10. Missouri: Saunders and Elsevier Inc. 2006. p. 330–42.
66. Feller L, Blignaut E. Halitosis: a review. SADJ. 2005;60(1):17–19.
67. Quirynen M, Zhao H, van Steenberghe D. Review of the treatment strategies for oral malodour. Clin Oral Investig. 2002;6(1):1–10.
68. Tonzetich J. Direct gas chromatographic analysis of sulphur compounds in mouth air in man. Arch Oral Biol. 1971;16(6):587–97.
69. Erovic Ademovski S, Lingström P, Winkel E, Tangerman A, Persson GR, Renvert S. Comparison of different treatment modalities for oral halitosis. Acta Odontol Scand. 2012;70(3):224–33.
70. Greenman J, Duffield J, Spencer P, Rosenberg M, Corry D, Saad S, et al. Study on the organoleptic intensity scale for measuring oral malodor. J Dent Res. 2004;83(1):81–5.
71. Rosenberg M, McCulloch CA. Measurement of oral malodor: Current methods and future prospects. J Periodontol. 1992;63(9):776–82.
72. Van den Broek AM, Feenstra L, de Baat C. A review of the current literature on aetiology and measurement methods of halitosis. J Dent. 2007;35(8):627–35.
73. Kini VV, Pereira R, Padhye A, Kanagotagi S, Pathak T, Gupta H. Diagnosis and treatment of halitosis: An overview. J Contemp Dent. 2012;2(3):89–95.
74. Salako NO, Philip L. Comparison of the use of the Halimeter and the Oral Chroma in the assessment of the ability of common cultivable oral anaerobic bacteria to produce malodorous volatile sulfur compounds from cysteine and methionine. Med Princ Pract. 2011;20(1):75–9.
75. Kapoor U, Sharma G, Juneja M. Halitosis: Current concepts on etiology, diagnosis and management. Eur J Dent. 2016;10(2):292–300.
76. Marshall BJ, Armstrong JA, McGechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. Med J Aust. 1985;142(8):436–69.
77. Tiomny E, Arber N, Moshkowitz M, Peled Y, Gilat T. Halitosis and Helicobacter pylori. A possible link? J Clin Gastroenterol. 1992;15(3):236–7.
78. Ierardi E, Amoruso A, La Notte T, Francavilla R, Castellaneta S, Marrazza E, Monno RA, Francavilla A. Halitosis and Helicobacter pylori: a possible relationship. Dig Dis Sci. 1998;43(12):2733–37.
79. Majmudar P, Shah SM, Dhunjibhoy KR, Desai HG. Isolation of Helicobacter pylori from dental plaques in healthy volunteers. Indian J Gastroenterol. 1990;9(4):271-2.

80. Li C, Musich PR, Ha T, Ferguson DA, Patel NR, Chi DS, et al. High prevalence of Helicobacter pylori in saliva demonstrated by a novel PCR assay. J Clin Pathol. 1995;48(7):662-6.
81. Shimoyama T, Horie N, Kato T, Kaneko T, Komiyama K. Helicobacter pylori in oral ulcerations. J Oral Sci. 2000;42(4):225-9.
82. Gürbüz AK, Ozel AM, Yazgan Y, Celik M, Yildirim S. Oral colonization of Helicobacter pylori: risk factors and response to eradication therapy. Southern medical journal. 2003;96(3):244-8.
83. Miyabayashi H, Furihata K, Shimizu T, Ueno, Akamatsu T. Influence of oral Helicobacter pylori on the success of eradication therapy against gastric Helicobacter pylori. Helicobacter. 2000;5(1):30-7.
84. Gebara EC, Faria CM, Pannuti C, Chehter L, Mayer MP, Lima LA. Persistence of Helicobacter pylori in the oral cavity after systemic eradication therapy. J Clin Periodontol. 2006;33(5):329-3.
85. Bouziane A, Ahid S, Abouqal R, Ennibi O. Effect of periodontal therapy on prevention of gastric Helicobacter pylori recurrence: a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2012;39(12):1166-73.
86. Song HY, Li Y. Can eradication rate of gastric Helicobacter pylori be improved by killing oral Helicobacter pylori? WJG. 2013;19(39):6645-50.
87. McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med. 2010;362(17):1597-1604.
88. Al Asqah M, Al Hamoudi N, Anil S, Al Jebreen A, Al-Hamoudi WK. Is the presence of Helicobacter pylori in dental plaque of patients with chronic periodontitis a risk factor for gastric infection? Can J Gastroenterol. 2009;23(3):177-9.
89. Chen LH, Webberley M, Evans M. Helicobacter pylori in dental plaque and gastric mucosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996;81(4):421-3.
90. Hoshi K, Yamano Y, Mitsunaga A. Gastrointestinal diseases and halitosis: association of gastric Helicobacter pyloi infection. Int Dent J. 2002;52 Suppl 3:207-11.

8. ŽIVOTOPIS

Dunja Potoč rođena je 25.09.1992. u Požegi. Pohađala je Klasičnu gimnaziju fra Marijana Lanosovića u Slavonskom Brodu. 2012. godine upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu. Tijekom studija asistirala je u privatnoj ordinaciji.