

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matej Percan

**Infekcija bakterijom *Helicobacter pylori*, izvan
želučane manifestacije bolesti i rana detekcija
karcinoma kardije, jednjaka i želuca**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matej Percan

**Infekcija bakterijom *Helicobacter pylori*, izvan
želučane manifestacije bolesti i rana detekcija
karcinoma kardije, jednjaka i želuca**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom prof. dr. sc. Žarka Babića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Sadržaj

1. Popis kratica.....	5
2. Sažetak.....	7
3. Summary.....	8
4. Povijest.....	10
5. Definicija.....	10
6. Epidemiologija.....	11
7. Patogeneza.....	12
8. Dijagnoza.....	13
8.1. Neinvazivne metode.....	13
8.2. Invazivne metode.....	14
9. Terapija.....	15
10. Izvan želučane manifestacije.....	16
10.1. Neurološke bolesti i <i>H.pylori</i>	16
10.2. Kardiovaskularne bolesti i <i>H.pylori</i>	18
10.3. Hepatobilijarne bolesti.....	19
10.4. Dermatološke bolesti i <i>H.pylori</i>	20
10.5. <i>H.pylori</i> i upalne bolesti crijeva.....	21
10.6. <i>H.pylori</i> i hematološke bolesti.....	22
11. Rana detekcija karcinoma kardije, jednjaka, i želuca.....	24
11.1. Utjecaj eradikacije na nastanak želučanog karcinoma.....	24
11.2. Uloga biomarkera u dijagnostici želučanog karcinoma.....	26
11.3. Značaj serumskih pepsinogena kao biomarkera kod karcinoma želuca.....	27
11.4. Endoskopija.....	28
11.5. Specifičnosti ranog otkrivanja karcinoma jednjaka.....	29
12. Zahvale.....	31
13. Reference.....	32
14. Životopis.....	43

Popis kratica

H.pylori – *Helicobacter pylori*

IPP – inhibitori protonske pumpe

miRNA – microRNA

CagA – citotoksinu pridruženi gen A

VacA – vakuolizirajući citotoksin A

GI – gastrointestinalno

RUT– eng.rapid urease test – brzi test ureaze

PB – Parkinsonova bolest

AB – Alzheimerova bolest

DMT2 – dijabetes melitus tip 2

MS – Multipla skleroza

CIS – klinički izolirani sindrom

ACS – akutni koronarni sindrom

CAD – koronarna arterijska bolest

LPS –lipopolisaharid

NAFLD – eng.non-alcoholic fatty liver disease -nealkoholna masna bolest jetre

PBC – primarna bilijarna ciroza

UBC – upalne bolesti crijeva

ITP – idiopatska trombocitopenična purpura

MPV – eng.mean platelet volume - prosječni volumen trombocita

IDA – eng. iron deficiency anemia - anemija uzrokovana nedostatkom željeza

PGI i PGII – pepsinogen 1 i 2

CEA – karcinoembrionalni antigen

CA 19-9 – karbohidratni antigen 19-9

LncRNA – eng. long non-coding RNA

ESGE – Europsko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju

NBI – eng. narrow-band imaging

EGD – ezofagogastroduodenoskopija

TNE – transnazalna endoskopija

Sažetak

Infekcija bakterijom *Helicobacter pylori*, izvan želučane manifestacije bolesti i rana detekcija karcinoma kardije, jednjaka i želuca

Helicobacter pylori je gram negativna bakterija koja kolonizira gornji probavni sustav oko polovice svjetske populacije. *H.pylori* se smatra najvećim faktorom rizika u razvoju teških želučanih komplikacija te naposljetku malignih bolesti želuca. Uz pomoć polarnih flagela adherira na želučanu sluznicu, a produkcijom enzima ureaze neutralizira želučanu kiselinu. Glavni čimbenici virulencije *H.pylori* su Cag A i Vac A geni. U dijagnostici razlikujemo invazivne i neinvazivne metode. Od neinvazivnih metoda koriste se urea izdisajni test, test antigena u stolici te serološka ispitivanja na IgG specifična protutijela, dok je kod invazivnih metoda endoskopija gornjeg gastrointestinalnog trakta s pripadajućom biopsijom glavna metoda izbora u dijagnozi bakterije. Standardna terapija eradikacije infekcije poznata i pod nazivom „trojna terapija“ sastoji se od kombinacije jednog od IPP, amoksicilina i metronidazola. Iako je ciljni organ *H.pylori* želudac brojne su izvan želučane komplikacije povezane s prisustvom te bakterije. Od neuroloških bolesti uočena je moguća povezanost bakterije s težinom kliničke slike kod Parkinsonove i Alzheimerove bolesti dok se kod kardioloških bolesti povezuje s razvojem koronarne arterijske bolesti te kao mogući neovisan faktor razvoja esencijalne hipertenzije. Kod hepatobilijarnih bolesti dovodi ju se u vezu s nealkoholnom masnom bolesti jetre, jetrenom fibrozom, kao i autoimunim bolestima jetre. Povezanost s rosaceom već je odavno opisana, kao i s idiopatskom trombocitopeničnom purpurom te anemijom uzrokovanom nedostatkom željeza. S druge strane uočeni su i protektivni učinci infekcije kao kod upalnih bolesti crijeva. Literatura poznaje i brojne druge poglavito štetne učinke *H.pylori* infekcije, ali i neke protektivne koji ovdje nisu navedeni. Kako je *H.pylori* snažan faktor rizika za razvoj maligniteta jednjaka, želuca i dvanaesnika, njezina eradikacija pokazala se važnim čimbenikom njihove prevencije. U svrhu što ranijeg otkrivanja malignih komplikacija danas je u razvoju identifikacija bakterije pomoću novih biomarkera kao što je miRNA, ili pak korištenjem poznatih serumskih pepsinogena. Ipak endoskopska metoda zlatni je standard rane detekcije te taj segment bilježi znatan napredak razvojem novih endoskopskih metoda.

Summary

Helicobacter pylori infection, extragastric manifestations of disease and early gastric, esophageal cardia and esophageal cancer detection

Helicobacter pylori is a gram negative bacterium, it colonizes the upper digestive system in about half of the world's population. It seems to be the biggest risk factor in the development of severely gastric complications and ultimately of malignant gastric diseases. It adheres to the gastric mucosa with polar flagella and neutralizes gastric acid by producing urease enzymes. The main virulence factors of *H. pylori* are the Cag A and Vac A genes. In diagnostics, we distinguish between invasive and non-invasive methods. From non-invasive methods, urea breath test, stool antigen test and serological tests for IgG specific antibodies are used, while the main invasive method of choice in the diagnosis of bacteria is upper gastrointestinal tract endoscopy with biopsies. Standard eradication therapy also known as "triple therapy" consists of a combination of IPP, amoxicillin and metronidazole. Although the target organ of *H. pylori* is the stomach, there are numerous extragastric complications. In neurological diseases, the possibility of bacterial impact on the severity of Parkinson's and Alzheimer's disease has been observed, while in cardiac diseases *H.pylori* is associated with the development of coronary artery disease and is also suggested as the independent risk factor for the development of essential hypertension. In hepatobiliary diseases, it is associated with non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, as well as autoimmune liver diseases. The link between rosacea and *H. pylori* is already known, as is idiopathic thrombocytopenic purpura and iron deficiency anemia. On the other hand, the protective effects of infection have been observed in inflammatory bowel diseases. Many other mostly adverse effects as well as some protective effects have been described, but they are not listed in this article. As *H. pylori* is a strong risk factor for the development of esophageal, stomach and duodenal malignancies, its eradication has proved to be an important factor in their prevention. New biomarkers such as miRNAs, or well known serum pepsinogens are used in the bacterial identification in order to detect malignant

complications as early as possible. However, the endoscopic method of early malignant detection is the gold standard and significant advances in the development of new endoscopic methods are being made.

Povijest

Za otkriće bakterije *Helicobacter Pylori* zaslužna su dva australska znanstvenika internist Barry Marshall i histopatolog Robin Warren koji su 1982. opisali 'Campylobacter-like organisms' te ju prvotno nazvali "*Campylobacter pyloridis*" da bi nedugo nakon iz gramatičkih razloga bila preimenovana u *Helicobacter pylori*. Početna izvješća o povezanosti infektivnog agensa s gastroduodenalnom bolešću praćena su dozom skepse, međutim s osnivanjem "European *H. pylori* Study Group" 1987. godine u Kopenhagenu uslijedilo je eksponencijalno povećanje proučavanja uloge bakterije u gastroduodenalnim bolestima. Iste godine objavljena je prva klinička studija o povezanosti eradikacije bakterije i smanjenja stope ulkusnog relapsa. Veza između *H. pylori* i adenokarcinoma želuca te MALT limfoma zabilježena je 1991. godine te je nedugo nakon *H.pylori* bio prepoznat kao karcinogen prvog stupnja. Svakako valja istaknuti da su spomenuti autori 2005. dobili i Nobelovu nagradu za otkirće bakterije kao i za njezinu ulogu u gastritisu i peptičkoj ulkusnoj bolesti (1).

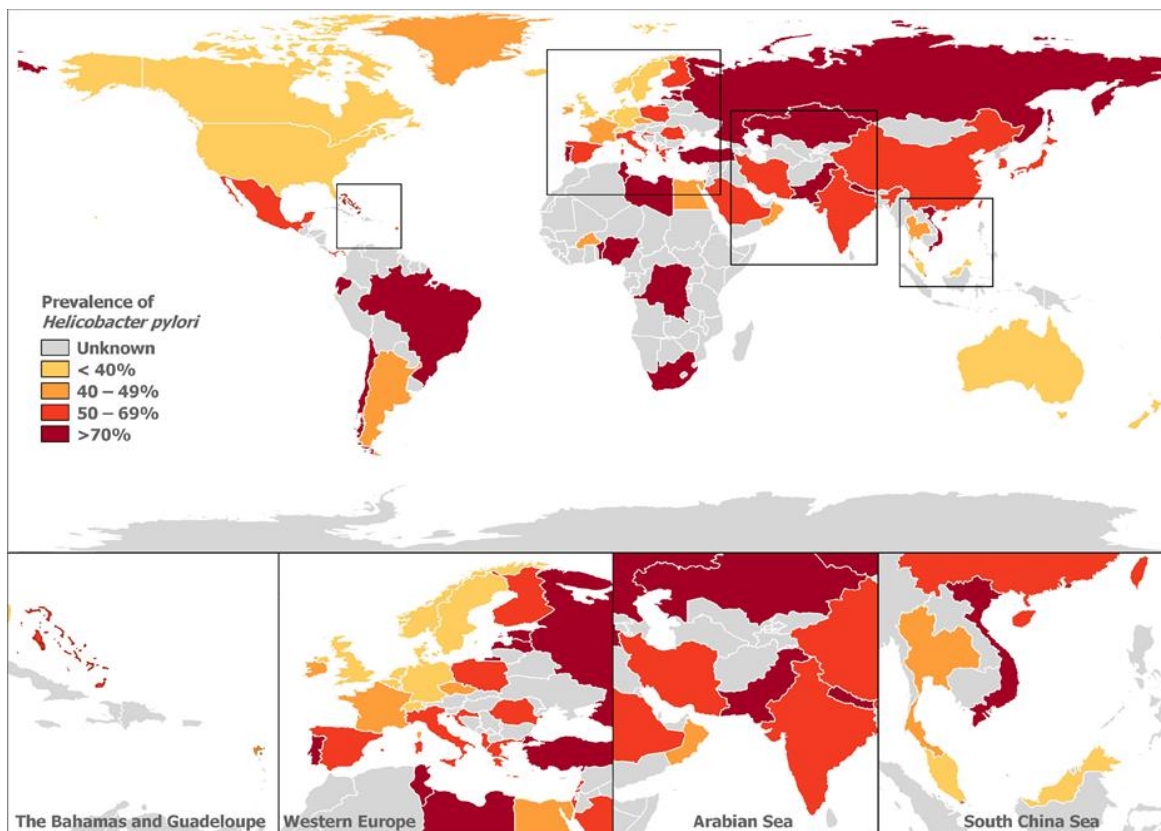
Definicija

Helicobacter pylori je gram negativna mikroaerofilna bakterija gornjeg djela gastrointestinalnog trakta, smatra se da kolonizira pola svjetske populacije što ju čini najučestalijim i najraširenijim infektivnim agensom u ljudi. *H.pylori* kolonizira želudac preciznije antrum i korpus tako što penetrira u mukozni sloj želuca kako bi stigao do epitelijalnih stanica (pH5-6). Također *H.pylori* neutralizira okolnu kiselinu izlučivanjem ureaze, enzima koji pretvara ureu u bikarbonate i amonijak. Bazirano na temelju epidemioloških podataka *H.pylori* je prepoznat kao najjači poznati faktor rizika za razvoj teških želučanih komplikacija. Poznato je i da geografske razlike utječu na učestalost infekcije te je ona zastupljenija u skupinama nižeg socio-ekonomskog statusa .Iako točan put prijenosa nije do kraja razjašnjen većina dokumentiranih podataka govori u

prilog oro-oralnom i feko-oralnom prijenosu s osobe na osobu te pokazuje veću vjerojatnost stjecanja infekcije tijekom prvih godina života. Danas je čvrsto dokazana povezanost između *H.pylori* i kroničnog gastritisa, peptičnih ulkusnih bolesti, karcinoma želuca i limfoma povezanih sa želučanom sluznicom takozvanih MALT limfoma. Utvrđeno je da oko 70% svih želučanih ulkusa, a i do 80 % duodenalnih ulkusa uzrokuje upravo infekcija *H pylori* (2,3).

Epidemiologija

Značajan postotak svjetske populacije zaražen je bakterijom *H.pylori* mada prevalencija značajno varira između visoko industrijaliziranih zemalja na zapadu gdje je taj postotak puno niži u odnosu na zemlje trećega svijeta. U mnogim zemljama učestalost infekcije opada sa povećanim životnim standardom, ipak prevalencija je još uvijek značajno prisutna posebice u zemljama dalekog istoka. U mnogim zemljama glavni način prijenosa je unutar obiteljski prijenos. Prevalencija je ostala visoka u zemljama u razvoju i uglavnom je povezana s lošijim higijenskim uvjetima(3,70). Prema sustavnom pregledu i metaanalizi Hooia i suradnika iz 2017. godine to izgleda ovako: Prevalencija među stanovnicima australskog kontinenta iznosi oko 25%, procjena za opću populaciju SAD-a iznosi oko 35%, u Europi varira od Švicarske kao zemlje s najmanjom prevalencijom od svega 19%, slijedi je europski prosjek s prevalencijom od oko 35%, dok kod stanovništva Portugala iznosi čak preko 85%. Očekivano regije sa najvećom zabilježenom prevalencijom jesu Afrika s prosjekom od 70% (u obzir uzete države s dostupnim podatcima), zatim zemlje Južne Amerike također s gotovo 70 % u prosjeku te zapadnoazijske zemlje sa 65%-tnom prevalencijom (8).



Slika 1. Prevalencija infekcije *H.pylori* (prema James K.Y. Hooi 2017.)

Patogeneza

Helicobacter pylori posjeduje polarne flagele koje mu omogućuju kretanje kroz viskoznu želučanu sluz, pomoću kojih prispijeva do zaštitnog sloja sluzi na površini želučane sluznice te adherira pomoću više površinskih receptora. Produktima ureaze te djelovanjem mucinaza i fosfolipaza izaziva lokalno oštećenje tkiva (3). Povećana patogenost korelira s onim sojevima bakterija koje posjeduju čimbenike virulencije CagA (citotoksinu pridruženi gen A) i VacA (vakuolizirajući citotoksin A). CagA protein je visoko imunogeni protein kodiran istoimenim genom koji se nalazi na otoku patogenosti sastavljenom od tridesetak gena koji određuju strukturu tip IV sekrecijskog sustava putem kojeg se CagA protein ubacuje u epitelne stanice domaćina i oštećuje ih. Interakcija između sustava izlučivanja tip IV i stanice domaćina također rezultira

indukcijom proupalnih citokina u epitelnim stanicama što rezultira privlačenjem neutrofila (6). CagA protein prisutan je u otprilike 50-70 % sojeva *H.Pylori*. Vac A je visoko imunogeni protein koji nakon endocitoze inducira masivnu vakuolizaciju endotelnih stanica i tako ih oštećuje čime igra važnu ulogu u patogenezi peptičkog ulkusa i raka želuca. Osim toga Vac A protein uzrokuje formiranje membranskih kanala, poremećaj aktivnosti endosoma i lizosoma, indukciju apoptoze i imunomodulaciju. Posjeduje ga otprilike 50% sojeva. Glavna komponenta otpornosti na želučanu kiselinu je već spomenuti enzim ureaza koja ureu pretvara u amonijak i bikarbonate. Smatra se da amonijak djeluje citotoksično na stanice želuca (4-7).

Dijagnoza

Neinvazivne metode

Urea izdisajni test najbolji je pristup dijagnostici infekcije *H.pylori* s visokom osjetljivošću i specifičnošću. Princip testa leži na tome da pacijenti progutaju ureu obilježenu izotopom ugljika, radioaktivnim C14 ili neradioaktivnim C13, a potom se u sljedećih 10 do 30 minuta mjeri razina izdahnutog ugljikovog dioksida. Otkrivanje ugljikovog dioksida obilježenog izotopima dokaz je da se urea razgradila što upućuje na aktivnost ureaze, enzima kojim bakterija *H.pylori* metabolizira ureu. Iako je logično koristiti neradioaktivni ugljik C13 zbog nižih troškova korištenje urea izdisajnog testa obilježenog ugljikom C14 isto dolazi u obzir, osim u djece i trudnica (9,11). Test na antigene u stolici također ima visoku osjetljivost i specifičnost. Temelji se na principu detekcije antigena korištenjem monoklonalnih protutijela pomoću ELISA metode. Test je jednostavan za korištenje te se zbog toga koristi u manjim laboratorijima, a zbog svoje ekonomičnosti dostupan je i u siromašnijim regijama. Zbog navedenih karakteristika dobar je izbor kod početnog

otkrivanja infekcije, za potvrđivanje uspjeha terapije ili za potvrdu eradikacije (10). Serološkim ispitivanjima moguće je otkriti karakteristična IgG antitijela specifična za *H.pylori* u serumu ili u urinu, međutim ti se testovi mogu razlikovati na različitim geografskim lokacijama ovisno o antigenom sastavu određenog soja. Prisutnost protutijela javlja se 3 tjedna nakon novonastale infekcije te mogu cirkulirati krvlju godinama nakon završene terapije, stoga su od male koristi kod detekcije uspješnosti terapije. U grupi pacijenata mlađih od 45 godina bez alarmantnih simptoma dijagnostički se postupak može izvesti u ambulanti opće medicine jednom od navedenih neinvazivnih tehnika, a u slučaju pozitivnog rezultata potrebno je provesti eradikacijsku terapiju (9,11).

Invazivne metode

Gastroezofagoduodenoskopija je invazivna metoda endoskopije gornjeg dijela probavnog sustava. Ona treba uključivati vizualizaciju jednjaka, kardije, fundusa u retrofleksiji, korpusa, antruma, duodenalnog bulbusa i silaznog duodenuma s namjerom otkrivanja bilo kakve patologije i biopsije vidljivih lezija. Endoskopiju treba uzeti u obzir kod pacijenata s dispeptičnim i peptičkim simptomima te u pacijenata sa povećanim rizikom za razvoj gastritisa, peptičkog ulkusa i raka želuca. Uz to pacijente koji imaju alarmantne simptome povraćanja, GI krvarenja, disfagije, palpatorne rezistencije, gubitka tjelesne težine, sideropenične anemije ili pripadaju starijoj dobnoj skupini treba odmah pregledati endoskopski. Uzorci biopsije koriste se za histologiju kako bi se utvrdila prisutnost bakterije u upaljenim područjima te za brzi test ureaze (eng. rapid urease test=RUT). Histologija može otkriti prisutnost bakterije kao i vrstu upale. U histologiji se koristi Giemsa bojenje zbog jednostavnosti, visoke specifičnosti i niske cijene. U kliničkoj praksi kada postoji indikacija za endoskopiju, a nema kontraindikacije za biopsiju, brzi test ureaze (RUT) se preporučuje kao dijagnostički test prvog reda, u slučaju da je test pozitivan to omogućava trenutno liječenje. Biopsija je važan dio postupka i treba se uzimati s najmanje 3 mjesta, od toga se jedna biopsija uzima iz

korpusa, druga iz antruma želuca, a treća iz duodenuma. RUT se ne preporučuje kod provjere eradikacije *H.pylori*. Kolonije *H.pylori* mogu biti kultivirane iz uzoraka biopsije, one su Gram negativne, oksidaza pozitivne, ureaza pozitivne i katalaza pozitivne. Kulture nisu dio rutinske obrade i obično se koriste tek u znanstvenim istraživanjima, međutim kako globalno raste rezistencija bakterije na antibiotike postoji snažan argument za njihovo korištenje kod ispitivanja osjetljivosti na antibiotike nakon neuspjelog inicijalnog liječenja (9,11,70).

Terapija

Prije dvadesetak godina trojna terapija koja se temeljila na kombinaciji IPP-a (inhibitor protonске pumpe), klaritromicina i amoksicilina ili metronidazola u trajanju 7-14 dana korištena je u kliničkoj praksi kao prva linija terapije za eradikaciju infekcije *H.pylori*. Danas je djelotvornost trojne terapije uvelike dovedena u pitanje u mnogim dijelovima svijeta gdje je stopa eradikacije opala uglavnom zbog razvoja rezistencije na klaritromicin (12). Prema istraživanju Megrauda i suradnika stopa rezistencije u Europi kod odraslih bila je 17,5% za klaritromicin, 14,1% za levofloksacin i 34,9% za metronidazol, s tim da značajno viša za klaritromicin i levofloksacin u srednjoj i južnoj Europi u odnosu na sjevernu (13). Prema smjernicama s Maastrichtove 5. konferencije u regijama s visokom rezistencijom na klaritromicin (>15%) te niskom do srednje visokom rezistencijom na metronidazol (<40%) kao što su srednja i južna Europa kao prva linija terapije preporučuje se trojna terapija IPP, amoksicilina i metronidazola kroz 10-14 dana. "Non-bismuth" četverostruka konkomitantna terapija koja uključuje IPP klaritromicin, amoksicilin i nitroimidazol kroz 14 dana može biti učinkovita alternativa. U regijama s visokom dvojnomo rezistencijom na klaritromicin i metronidazol bizmutova četverostruka terapija sastavljena od IPP-a, bizmuta, metronidazola i tetraciklina je terapija izbora (70). Prema metaanalitičkom istraživanju Fischbacha i suradnika bizmutova četverostruka terapija pokazala se kao najdjelotvornija kad se primjenjivala 10-14 dana s uspješno provedenom eradikacijom >85 %. čak i u područjima s visokom

rezistencijom na metronidazol. Ako terapija bizmutom nije dostupna kombinacija levofloksacina, rifabutina, i visoke doze dualne terapije (IPP+amoksicilin) mogu biti uzete u obzir. U idealnim slučajevima klaritromicin bi trebalo izbjeći i koristiti alternativnu kombinaciju antibiotika u kojih nije prisutna rezistencija (npr.amoksicilin, tetraciklin, furazolidon, rifabutin) ili se pak može pribjeći povećanju doze i duljine trajanja terapije (14,70).

Izvan želučane manifestacije *Helicobacter pylori* infekcije

Povezanost *H.pylori* infekcije s izvan želučanim bolestima već je odavno poznata, a svake se godine na ovu temu objave brojna nova istraživanja. Dokaz je to da neki mikroorganizmi mogu uzrokovati bolesti daleko od primarnog mjesta infekcije interferiranjem s različitim biološkim procesima. Uloga infekcije u idiopatskoj trombocitopeničnoj purpuri, sideropeničnoj anemiji i nedostatku vitamina B12 dobro je poznata. Također sve je veći interes u razumijevanju povezanosti infekcije sa neurološkim, kardiovaskularnim, hematološkim, dermatološkim, urogenitalnim bolestima, dijabetesom melitusom, bolestima glave i vrata, upalnim bolestima crijeva, imunološkim oštećenjima, disfunkcijom bubrega, alergijskom astmom te respiratornim bolestima. Kako je broj izvan gastričnih manifestacija bakterije *H.pylori* golem za potrebe ovog diplomskog rada dotaknut ćemo se tek dijela njih (15,27).

Neurološke bolesti i *Helicobacter pylori*

Parkinsonova bolest (PB) drugi je najčešći kronični i progresivni neurodegenerativni poremećaj. Zanimljiva je povezanost visoke prevalencije *H.pylori* i bolesnika s Parkinsonovom bolesti. Pretpostavlja se kako *H.pylori* može uzrokovati motoričke fluktuacije utječući na apsorpciju levodope. Miridula i suradnici proučavali su bolesnike

oboljele od PB od kojih je 50 % bilo pozitivno na *H.Pylori* i uočili da je ova infekcija bila povezana s lošijim odgovorom na levodopu i sa povećanom uporabom lijekova, dok je eradikacijska terapija bila povezana sa smanjenom hipokinezijom hoda (16).

Suwarnalata i sur. otkrili su prisutnost povišenih autoantitijela na proteine (NFIA, PDGFB, eIFA3) neophodne za normalne neurološke funkcije kod seropozitivnih pacijenata na *H.pylori* s PB sugerirajući da bi imunomodulatorna svojstva *H.pylori* mogla objasniti povezanost s ozbiljnijom težinom motoričkih poremećaja u tih pacijenata (17).

U nekim je istraživanjima zabilježena pozitivna povezanost između infekcije *H.pylori* i demencije. Miklossy i McGeer objavili su članak u kojem su povezali lokalnu upalu s bakterijama *Clamydophila pneumonia*, *H.pylori* i spirohetama u Alzheimerovoj bolesti (AB) i dijabetesu melitusu tipa 2 (DMT2). Prema autorima prisutnost ovih bakterija u stanicama domaćina aktivira imunološki odgovor preko Toll-like receptor signalnih puteva što može rezultirati trajnom upalom, gubitkom beta otočića i akumulacijom amilina te amiloidnih beta naslaga, ipak navode kako daljnja istraživanja na tu temu trebaju biti provedena (18).

Posljednjih godina provedena su brojna istraživanja o povezanosti *H.pylori* i Multiple skleroze (MS) s kontradiktornim rezultatima. Tako je provedeno istraživanje slučaj-kontrola Pedrini i sur. u kojem su autori uključili 550 bolesnika s MS i 299 kontrola i tražili specifična IgG antitijela na prisutnost *H.pylori* te su zaključili kako je seropozitivnost na *H.pylori* u bolesnika sa MS-om niža nego u kontrolnim skupinama 16% prema 21%. Smanjenje se odnosilo na žene dok kod muškaraca nije bila pronađena bitna razlika. Također seropozitivne žene pokazale su niži stupanj invalidnosti od seronegativnih žena (19).

S druge strane pilot istraživanje Grčkih znanstvenika Deretzi i suradnika pronašlo je značajno veću stopu *H.pylori* pozitivnih u pacijenata s CIS-om (klinički izolirani sindrom) nego u kontrolnoj skupini. U *H.pylori* pozitivnih pacijenata također su pronađene veće koncentracije upalnih citokina i homocisteina. Na dvogodišnjoj razini praćenja u podskupini bolesnika s CIS-om i provedenom uspješnom eradikacijom, broj pacijenata koji su se pojavili s drugom epizodom bio je značajno manji i praćen značajnim boljom kliničkom slikom (20).

Kardiovaskularne bolesti i *Helicobacter pylori*

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrtnosti u svijetu. Retrospektivno kohortno istraživanje Taiwanske grupe znanstvenika Lai i sur. utvrdilo je povezanost akutnog koronarnog sindroma (ACS) sa *H.pylori* infekcijom. Koristeći Taiwansku nacionalnu bazu zdravstvenog osiguranja bili su u mogućnosti pratiti 17075 pacijenata sa *H.pylori* infekcijom od 1998. do 2010. godine usporedno s odgovarajućim kontrolama koje su se razlikovale samo po neprisutnosti *H.pylori* infekcije. Za potrebe istraživanja koristili su hi-kvadrat test. Incidencija ACS-a bila je 1,93 puta veća u pozitivnih na *H.pylori* u odnosu na negativne ispitanike (6,41 prema 3.33 na 1000 osoba/godina). U obje skupine rizici nastanka ACS bili su veći za muškarce u odnosu na žene (21).

Pretpostavlja se da način na koji *H.pylori* ima ulogu u patogenezi koronarne arterijske bolesti (CAD) je u postojanju mogućnosti da izazove trajno kronično upalno stanje želučane sluznice koja kasnije ima sistemske upalne učinke. U želucu VacA i ureaza doprinose uništavanju "tight junctions-a" te tako bakterijski agensi prelaze laminu propriju i dolaze u kontakt sa stanicama imunološkog sustava. *H.pylori* antigeni mogu biti izravno u interakciji s vaskularnim endotelom ili mogu tvoriti komplekse sa LDL/oxLDL kolesterolom. Subakutni upalni proces u kroničnim bolestima kao što je CAD može biti određen aktivacijom stanica imunog sustava ili epitelnih stanica preko PPR receptora (pattern recognition receptors). I makrofazi i epitelne stanice prisutne u aterosklerotskim lezijama pokazuju prekomjernu ekspresiju PPR receptora poput TLR4, CD14 i TLR2 koji su specijalizirani prepoznati bakterijski lipopolisaharid (LPS) (22-24). Figura i sur. u svojem su presječnom istraživanju primijetili višu razinu cirkulacije IL-6 i BNP-a (biomarker zatajenja srca) u pacijenata s CAD i zaraženima CagA pozitivnim sojevima (25). Vahdat i sur. su pak u svojem slučaj-kontrola istraživanju došli do zaključka kako je koinfekcija *H.pylori* i *C.pneumoniae* značajan faktor rizika za razvoj esencijalne hipertenzije neovisan o ostalim kardiovaskularnim čimbenicima rizika (26). S druge pak strane njemački znanstvenici Schoettker i sur. u vrlo velikom istraživanju provedenom na Njemačkoj populaciji nisu pronašli nikakvu povezanost između

smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti i *H.pylori* / Cag pozitivnosti (29), a slični rezultati dobiveni su u istraživanju autora Steflera i sur. među stanovništvom Južne Azije (30).

Hepatobilijarne bolesti

Nealkoholna masna bolest jetre (eng. Non-alcoholic fatty liver disease NAFLD) česta je bolest koja zahvaća četvrtinu stanovništva zapadnih zemalja. Prema istraživanju Dogana i sur. masna jetra se znatno češće dijagnosticirala u *H.pylori* pozitivnih pacijenata. Također i splenomegalija je bila češće prisutna kod *H.pylori* pozitivnih pacijenata što se poklapalo s prethodnim istraživanjima (31). Nije poznat točan mehanizam utjecaja bakterije na jetru i slezenu, ali se pretpostavlja da upalnim procesom koji se odvija u želucu mogu biti zahvaćene jetra i slezena. Prema drugom istraživanju Polyzosa i sur. koje je uključivalo pacijente sa NAFLD, značajno više stope seropozitivnih na *H.pylori* bile su pronađene u pacijenata sa NAFLD nego u kontrolnim grupama (32). Povezanost *H.pylori* i jetrene fibroze analizirana je uglavnom na životinjskim modelima. Studija Ki i suradnika pokazala je na modelu miševa da infekcija *H.pylori* može ubrzati fibrozu jetre preko povišenog TGF-beta1 induciranog proinflatornog signalnog puta u stelatnim stanicama jetre te da *H.pylori* može povećati rizik od TGF-beta1 posredovane tumorigeneze narušavanjem ravnoteže između apoptoze i proliferacije hepatocita (33). Smatra se da bi patogenetska povezanost između *H.pylori* infekcije i autoimunih bolesti jetre mogla biti zbog moguće molekularne mimikrije između *H.pylori* i jetrenih antigena (24). Nillson i sur. uradili su biopsije jetre kod 12 bolesnika s primarnim sklerozirajućim kolangitisom, 12 s primarnom bilijarnom cirozom, 13 njih s nealkoholnom cirozom jetre i kao kontrolu uzeli su biopsije 10 normalnih jetri, prisutnost *H.pylori* gena identificirali su putem PCR-a, hibridizacijom i djelomičnim sekvencioniranjem DNA. Pozitivne nalaze na *Helicobacter* pronašli su u 20 od 24 pacijenata sa kolestatskim bolestima u odnosu na jednu osobu s nealkoholnom cirozom jetre i u niti jednoj normalnoj jetri (36). Shapira i sur. pronašli su anti-*H.pylori* protutijela u 54% bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom u usporedbi s

31% kod kontrola (34), dok Tanaka i ostali nisu uspjeli naći poveznicu između PBC i prisutnosti bakterijskog antigena u krvi (35). Nedavna studija Penga i sur. koja je uključila 60 ispitanika s dijagnosticiranom autoimunom bolesti jetre pronašla je značajno višu razinu imunih antitijela ANA, AMA; SMA, AMA-M2, LK-1, LC-1 i SLA/LP te citokina IFN-gama, IL-6, IL10, i TNF-alfa u pacijenata inficiranih *Helicobacterom* u odnosu na neinficirane, također razlika između indikatora jetrene funkcije između dvije grupe nije bila pronađena (37). Svakako je do sada dokazan utjecaj infekcije *H.pylori* na hepatobilijarni sustav, međutim putem kojeg patofiziološkog mehanizma i kojim intenzitetom ona djeluje na navedeni sustav tek treba ustanoviti.

Dermatološke bolesti i *Helicobacter pylori*

Rosacea je upalna bolest koja pogađa središnji dio lica, karakterizirana je perzistentnim ili rekurentnim epizodama eritema, papula, pustula i teleangiektazija nepoznatog podrijetla. Szlachich je još 1999. godine proveo studiju kojom je uključio 60 pacijenata s vidljivim kožnim simptomima rosaceae i dispeptičnim tegobama, te 60 pacijenata bez kožne bolesti, ali sa sličnim dispeptičnim simptomima kao u pacijenata sa rosaceom. U navedenoj studiji prevalencija *H.pylori* u pacijenata s rosaceom iznosila je 88% u usporedbi sa 65% u pacijenata bez rosaceae. Nadalje nakon provedene eradikacije kod *H.pylori* pozitivnih simptomi rosaceae značajno su se smanjili u 51 pacijenata (38). Više je studija kasnije pokazalo povezanost rosaceae i *H.pylori* infekcije. Mogući je razlog taj što toksični faktor *H.pylori* može uzrokovati odgođene promjene na koži ili pak *H.pylori* izravno inducira aktivaciju komplementa što rezultira kožnim promjenama. *H.pylori* može izazvati upalnu reakciju kože na dva načina: prvo *H.pylori* može utjecati na fiziološku aktivnost kože povećanjem koncentracije dušičnog oksida (N₂O) uzrokujući vazodilataciju, upalu i imunu stimulaciju. Isto tako *H.pylori* infekcija može inducirati specifičnu citotoksičnu reakciju preko koje može izraziti CagA, TNF-alfa i IL-8, te time izazvati seriju upalnih reakcija. (24) Poveznica između psorijaze i infekcije *H.pylori* do danas je nerazjašnjena. Indijski znanstvenici Yang i sur. u svojoj metaanalizi koja je

obradila 9 studija s 1546 pacijenta navode povećanu seropozitivnost na *H.pylori* infekciju u pacijenata sa psorijazom (OR=1.58; 95% CI: 1.02–2.46) u odnosu na kontrole (39). Mesquita i sur. u svojoj studiji potvrđuju povezanost infekcije sa psorijazom te navode kako prisutnost *H.pylori* utječe na težinu bolesti (43). S druge pak strane Iranski znanstvenici Azzahed i sur. u svojoj slučaj-kontrola studiji od 61 pacijenta ne nalaze nikakve povezanosti između *H.pylori* infekcije i psorijaze niti povezanost infekcije sa težinom same bolesti (41). Do istog zaključka također dolaze Campamati i sur. u svom istraživanju na uzorku od 210 bolesnika i 150 kontrola (40).

***Helicobacter pylori* i upalne bolesti crijeva**

Upalne bolesti crijeva (UBC) predstavljaju skupinu poremećaja koji uzrokuju kroničnu upalu probavnog trakta. Dvije su glavne forme upalnih bolesti crijeva: Chronova bolest i ulcerozni kolitis, obje povezane sa crijevnom upalom i ozljedom epitela, ali različite s obzirom na svoje kliničke i histopatološke značajke. Već su sredinom 1990-ih brojni kliničari opazili obrnutu povezanost između *H.pylori* infekcije i upalnih bolesti crijeva. Velik je broj studija koje su od tada do danas pronašle nižu seroprevalenciju *H.pylori* pozitivnih pacijenata s upalnim bolestima crijeva u odnosu na kontrolnu populaciju (48). Jednu takvu metaanalizu objavili su Wu i sur. 2015. godine provedenu na stanovništvu Azijske populacije skupivši pritom 10 objavljenih studija koje su uključile 1299 pacijenata s UBC i 1817 kontrola. 24,9 % bilo je zaraženih infekcijom kod pacijenata s UBC, nasuprot 48,3% pozitivnih u kontrolnoj skupini. Omjer rizika iznosio je 0.48 (95%CI: 0.43-0.54; P < 0.001) (44). Gotovo identične podatke dobili su na uzorku stanovnika SAD-a Sonnenberg i Genta. Oni su iz baze podataka uključili uzorke 65 515 pacijenata, 1061 s UBC i 64 451 kontrola, kojima je napravljena gastroskopija s biopsijom. Histološka prisutnost *H.pylori* obrnuto je korelirala s dijagnozom UBC. Omjeri rizika i njihovi 95% intervali pouzdanosti bili su 0,48 (0,27-0,79) za Chronovu bolest, 0,59 (0,39-0,84) za Ulcerozni kolitis i 0,43 (0,15-0,95) za nedeterminirani kolitis (45). Okviri današnjih spoznaja prepoznaju nekoliko eksperimentalnih dokaza protektivnog

utjecaja *H.pylori* infekcije kod UBC. Jedno dojmljivo istraživanje proveli su Higgins i suradnici, naime oni su miševе zarazili *Salmonellom Typhimurium* koja izaziva kolitis nalik Chronovoj bolesti. Koinfekcija sa *H.pylori* u mišjem cekumu suzbila je Th17 odgovor na *S.typhimurium* i smanjila histopatološke simptome bolesti u odnosu na miševе zaražene samo *S.typhimurium*. Dalje su opazili da *H.pylori* infekcija inducira IL-10 u mezenteričnim limfnim čvorovima što sugerira na izvan gastrični mehanizam imunoregulacije (46). Koch i sur. su također na miševima zapazili da *H.pylori* eksprimira TLR2 ligande koji onda dominiraju u bakterijskoj interakciji sa dendritičkim stanicama i ostalim stanicama urođenog i adaptivnog imunološkog sustava uključujući i B stanice (47). Takva TLR2 signalizacija pretpostavlja se da djeluje tolerogeno kod dendritičkih stanica koje onda suprimiraju T-efektorski odgovor na bakteriju. Zanimljivo je i da su time suprimirani i odgovori na T-stanične antigene uključujući i alergenospecifične, a možda i autoantigen-specifične odgovore (47,48).

***Helicobacter pylori* i hematološke bolesti**

Idiopatska trombocitopenična purpura (ITP) autoimuni je poremećaj krvarenja koji nastaje kao rezultat prijanjanja autoantitijela na površinu trombocita dovodeći do destrukcije trombocita. Postoji nekoliko organizama koji mogu oponašati značajke humanih antigena te time potaknuti stvaranje antitijela. Jedan od takvih organizama je i *H.pylori*. Korejski znanstvenici Hwang i sur. u svojoj su studiji istražili povezanost eradikacije *H.pylori* sa povećanjem broja trombocita u pacijenata s ITP-om. Studija je uključila 102 pacijenta s ITP-om koji su promatrani kroz 3 podskupine. Njihovi rezultati bili su sljedeći: Kod pacijenata sa *H.pylori* infekcijom nakon uspješno provedene eradikacije (ukupno 39) u vremenskom intervalu od 6 mjeseci broj trombocita značajno je porastao (sa $43,2 \pm 29,1$ na $155,3 \pm 68,7 \times 10^3 / \mu\text{L}$) dok je kod pacijenata s neuspješno provedenom eradikacijom (ukupno 3) broj trombocita znatno manje rastao (sa $42,5 \pm 28,1$ na $79,8 \pm 59,7 \times 10^3 / \mu\text{L}$) kao i kod *H.pylori* negativnih bolesnika (ukupno 60) (sa $43,1 \pm 28,9$ na $81,2 \pm 62,2 \times 10^3 / \mu\text{L}$); ($p = 0,041$) (49). Kim i sur. u

svom su članku izvijestili kako se eradikacija *H.pylori* pokazala kao učinkovita terapija te bi trebala biti korištena kao dugotrajna strategija liječenja kod pacijenata s perzistentnom ili kroničnom ITP-om (50). Umit i sur. izvijestili su pak o povećanom prosječnom volumenu trombocita (MPV) u *H.pylori* pozitivnih u usporedbi sa *H.pylori* negativnim pacijentima (8.9 ± 1.3 vs. 8.23 ± 0.94 , $p < 0.001$), čak i kad postoji normalan broj trombocita, nagađajući da bi kronična destrukcija trombocita i njihova proizvodnja mogla biti razlog takvih rezultata (50). Američko društvo za hematologiju (The American Society of Hematology) u svojim smjernicama iz 2011. navodi kako se u liječenju ITP-e u *H.pylori* pozitivnih osoba treba provesti eradikacijska terapija te se preporuča razmotriti testiranje na *H.pylori* u onih pacijenata za koje se ocijeni da bi eventualna eradikacija bila od koristi (51). Na povezanost anemije uzrokovane nedostatkom željeza (iron deficiency anemia IDA) i *H.pylori* infekcije još je 1991. ukazao Blecker koji je izliječio IDA-u u petnaestogodišnjakinje koja se prezentirala sa sinkopom uzrokovanom anemijom te *H.pylori* povezanim kroničnim gastritisom bez korištenja suplementarne terapije željezom (52). Brojne su studije do danas pokazale povezanost *H.pylori* infekcije s nerazjašnjenom slikom IDA-e. Nedavno su Qu i sur. proveli metaanalizu kojom su uključili 15 slučaj-kontrola studija kako bi istražili vezu *H.pylori* infekcije i IDA-e. Podatci su pokazali povećani rizik od IDA-e kod pacijenata s *H.pylori* infekcijom s omjerom šansi (OR) 2.22 (95% CI: 1.52-3.24, $P < 0.0001$) (53). Nekoliko je mehanizama pomoću kojih *H.pylori* uzrokuje IDA-u. Kao prvo povećani gubitak željeza može biti posljedica hemoragičnog gastritisa, peptičkog ulkusa ili želučanog adenokarcinoma, dalje pokazalo se da CagA protein sudjeluje u prikupljanju željeza iz intersticijskog holotransferina, i najzad kod gastritisa uzrokovano *H.pylori* infekcijom može doći do smanjenja lučenja kiseline uzrokovano atrofijom žlijezda što dovodi do smanjenje apsorpcije željeza iz prehrane. Valja naglasiti i to da brojne međunarodne i nacionalne smjernice preporučuju eradikaciju infekcije *H.pylori* u pacijenata s IDA-om nepoznatog podrijetla (52).

Rana detekcija karcinoma kardije, jednjaka, i želuca

Karcinom želuca i dalje nastavlja biti čest uzrok smrti u svijetu, a dijelom ima lošu prognozu zbog kasnog postavljanja dijagnoze. Najčešće faze progresije do želučanog adenokarcinoma su atrofija želuca i želučana metaplazija, zajednički poznate kao kronični atrofični gastritis. Navedena stanja uglavnom su uzrokovana *H.pylori* infekcijom, a rjeđi uzrok je i autoimuni gastritis. Ključ u utjecaju na prognozu bolesti je u otkrivanju osoba s najvećim rizikom te u pravovremenoj efikasnoj terapiji i intervenciji koja uključuje endoskopsku resekciju i prije nego se ustanovi rak. I dok Epstein-Barr virus i ostali uzroci kao što je naslijeđe mogu činiti manji udio u nastanku karcinoma želuca diljem svijeta, smatra se da je 90% karcinoma želuca i intestinalnog i difuznog tipa povezano s infekcijom *H.pylori*. Početna epidemiološka istraživanja bavila su se isključivo utjecajem *H.pylori* na nastanak distalnog karcinom želuca, takozvanog nekardijalnog karcinoma želuca, međutim danas se u gotovo svim epidemiološkim istraživanjima briše razlika između proksimalnog karcinoma želuca i distalnog karcinoma, nadalje današnja istraživanja više ne slijede tradicionalnu podjelu te ne dijele adenokarcinom koji potječe proksimalno ili distalno od gastroezofagealnog spoja od onog iz kardije i tako ne rade razliku između Barretovog raka, pravog raka spojnice želuca ili proksimalnog želučanog raka. Ona pak istraživanja koja su posebno promatrala incidenciju *H.pylori* kod razvoja proksimalnog ili distalnog želučanog karcinoma kao što su Bornsheim i sur. došli su do zaključka kako je incidencija približno jednaka (78.1% vs. 82.3%) , stoga možemo reći kako je *H.pylori* glavni faktor rizika za želučani karcinom na svim navedenim mjestima (70).

Utjecaj eradikacije na nastanak želučanog karcinoma

Iako je poznato da je *H.pylori* snažan čimbenik rizika za razvoj karcinoma želuca dokazi da njegova eradikacija smanjuje rizik za razvoj raka dosad su testirani tek u manjem

broju studija (54,70). Jedno tako proveli su Li i sur. koji su među 2258 pacijenata seropozitivnih na *H.pylori* nasumično liječili amoksisilin-omeprazolom ili placebo, te su pratili učestalost i smrtnost od karcinoma želuca u 15 godišnjem razdoblju u podskupinama određenima po dobi, po histopatologiji želuca te u odnosu na status infekcije nakon provedene eradikacije. Eradikacija *H.pylori* bila je povezana sa statistički značajnim smanjenjem učestalosti karcinoma želuca (OR = 0,36; 95% [CI] = 0,17 do 0,79) i smrtnosti (omjer opasnosti = 0,26; 95% CI = 0,09 do 0,79) (55). Opsežna metaanaliza Leea i sur. također prikazuje kako eradikacijska terapija pruža značajnu korist kod asimptomatskih pojedinaca te u osoba nakon endoskopske resekcije ranog raka želuca (56). Smatra se da eradikacija *H.pylori* prekida upalni odgovor te sprečava progresiju preneoplastičnih lezija. U prilog tomu Gatta i sur. u svom su prospektivnom istraživanju došli do zaključka da eradikacija *H.pylori* snižava razinu serumskih pepsinogena sPGI i sPGII (indikatori aktivne upale) (57). Kuipers i ostali u svom su istraživanju na pacijentima s *H.pylori* pozitivnim refluksnim ezofagitisom utvrdili kako je uklanjanjem infekcije došlo do povlačenja upale želučane sluznice i regresije žljezdane atrofije želuca. (58) Teza da eradikacija smanjuje rizik od razvoja želučanog karcinoma u asimptomatskih pacijenata te u onih s gastrointestinalnom atrofijom poprilično je čvrsta, međutim smanjuje li eradikacija *H.pylori* rizik od razvoja želučanog karcinoma u onih koji imaju gastrointestinalnu metaplaziju, displaziju ili rani stadij karcinoma za sad je još nejasno (60,70). Chen i sur. proveli su metaanalizu u kojoj su pratili utjecaj eradikacijske terapije na razvoj želučanog adenokarcinoma. Metaanaliza je uključivala 10 studija, od toga 8 randomiziranih kliničkih pokusa s ukupno 7995 sudionika. Oni su sudionike podijelili na temelju njihovih dijagnoza te su uspoređivali grupe bez želučane intestinalne metaplazije (asimptomatski, neutrofični gastritis, želučana atrofija) kao i grupe sa želučanom intestinalnom metaplazijom (metaplazija, displazija). U analizi prve grupe primijećen je značajan pad rizika od želučanog karcinoma (RR = 0,25, 95% CI 0,08 do 0,81). Međutim razlika nije zamijećena kod pacijenata s metaplazijom ili displazijom (RR = 0,88, 95% CI 0,59 do 1,31), stoga su autori zaključili da eradikacija *H.pylori* ne smanjuje rizik za razvoj karcinoma nakon što su pacijenti već razvili metaplaziju ili displaziju (59). Iako je na temu utječe li eradikacijska terapija na smanjenje razvoja želučanog karcinoma u seropozitivnih pacijenata s već razvijenom

metaplazijom i displazijom objavljeno nekoliko metaanaliza s oprečnim rezultatima treba naglasiti kako one zasad nisu uzimale u obzir histološki tip, ozbiljnost i lokaciju metaplazije ili displazije te ovo pitanje valja zasad ostaviti otvoreno (60).

Uloga biomarkera u dijagnostici želučanog karcinoma

Mjerenje konvencionalnih biomarkera u serumu kao što je CEA ili CA 19-9 široko je prihvaćeno u dijagnozi i predviđanju recidiva karcinoma želuca, međutim zbog njihove nedovoljne osjetljivosti i specifičnosti ti molekularni markeri nisu pogodni za rano otkrivanje karcinoma želuca, ipak posljednja tehnološka dostignuća donose nove uvide u molekularnu patogenezu bolesti. MiRNA predstavlja klasu malih nekodirajućih RNA molekula koje su uključene epigenetskim mehanizmima u mnogim staničnim procesima poput diferencijacije, proliferacije i apoptoze. Više je studija sugeriralo da bi miRNA mogao igrati važnu ulogu kao potencijalni biomarker za želučanu patologiju jer se deregulira u želučanom tkivu kod infekcije *H.pylori*, kroničnog gastritisa, preneoplastičnih stanja, kao i kod rane displazije i invazivnog karcinoma (72). Obecavajuće rezultate daje istraživanje Wu i suradnika. Naime oni su utvrdili da je razina miRNA-21 u serumu i u mononuklearnim stanicama povećana u bolesnika sa želučanim karcinomom s pozitivnom stopom predviđanja u stadijima I do IV od oko 90% dok su stope CEA i CA199 bile oko ili manje od 50% (61). LncRNA su transkripti duži od 200 nukleotida ograničenog potencijala za kodiranje proteina. Uključeni su u regulaciju nekoliko bioloških procesa poput stanične diferencijacije, staničnog ciklusa i ekspresije gena. Karakterizira ih visoka stabilnost dok cirkuliraju u tjelesnim tekućinama, a njihova razina u tumorskom tkivu korelira s razinom u plazmi. Yuan i sur. u svom su istraživanju zapazili povećane razine LncRNA PVT1 u želučanom soku kod pacijenata s karcinomom želuca u odnosu na kontrole (62). Druga potencijalno nenormalno izražena LncRNA je protein ne-kodirajuća RNA 152 (LINC00152). Li i sur. su svom su radu primjetili kako su razine LINC00152 bile značajno povišene u pacijenata s karcinomom želuca u odnosu na kontrole. Osjetljivost i specifičnost LINC00152 u plazmi iznosila je

48,1 odnosno 85,2% (63). Niz je i drugih studija koje djeluju obećavajuće u razvoju novih strategija rane dijagnoze želučanog karcinoma, međutim daljnja istraživanja na navedenom polju trebaju tek biti provedena (72).

Značaj serumskih pepsinogena kao biomarkera kod karcinoma želuca

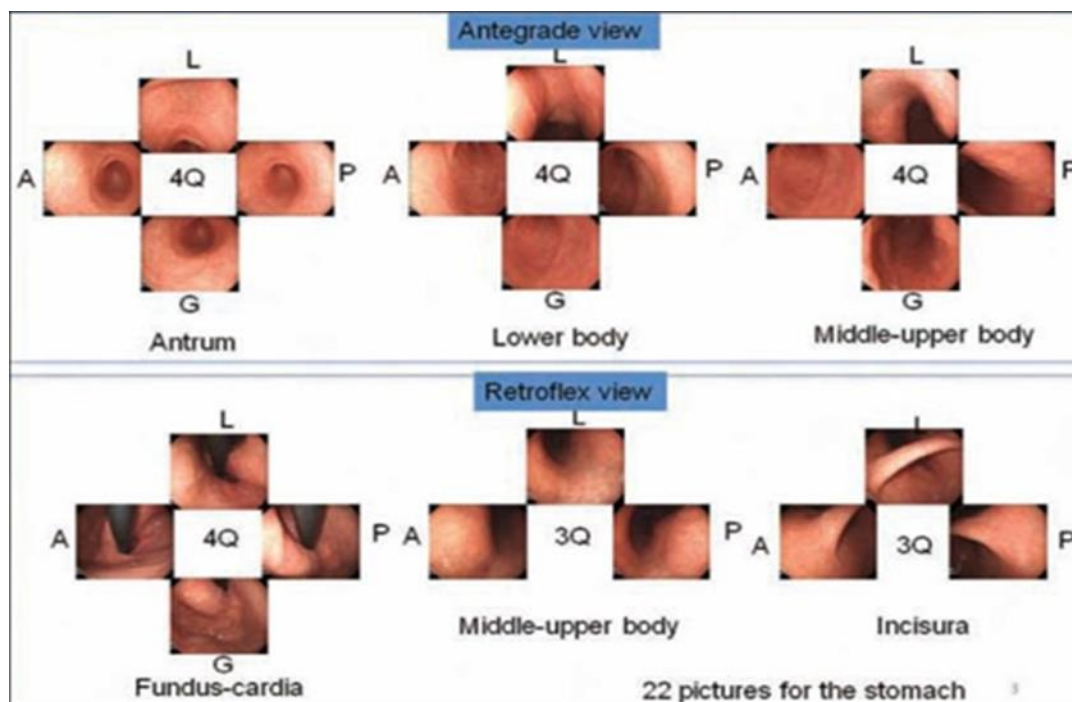
Pepsinogeni su proenzimi za pepsin, probavni enzim koji stvaraju glavne stanice želuca. Dije se u dvije grupe: pepsinogen I (PGI) i pepsinogen II (PGII). PGI i II izlučuju se u želučanom lumenu, a otprilike 1% pepsinogena moguće je naći u serumu. Serumski PG može djelovati kao marker funkcionalnog i morfološkog statusa želučane sluznice uključujući atrofične promjene i upale poput infekcije *H.pylori*, atrofičnog gastritisa i intestinalne metaplazije. Tako naprimjer serumske razine PGI i PGII rastu s povećanjem ozbiljnosti gastritisa, dok kod atrofičnih promjena pada razina PGI, a razina PGII ostaje visoka. Mjerenjem serumskih razina PGI i PGII te njihovog omjera moguće je pratiti različite želučane patologije uključujući i prekancerozna stanja, stoga su navedeni pepsinogeni predloženi kao metoda probira u otkrivanju želučanog karcinoma. Mnoga istraživanja koriste različite granične vrijednosti serumskih pepsinogena, premda u većini istraživanja $PGI < 70$ g/L i PGI/II omjer ≤ 3 smatra se kao vrijednost povišenog rizika za razvoj karcinoma (60,66). Studije koje istražuju njihovu upotrebu kao alat probira u populaciji, u kojoj osobe s pozitivnim rezultatom budu pozvane na endoskopski pregled, pokazale su se kao dobar model probira u visokorizičnim društvima. Huang i sur. u svojoj su metaanalizi ustvrdili kako je osjetljivost pepsinogena u serumu 69% a specifičnost 73% za dijagnozu karcinoma želuca te 69% odnosno 88% za dijagnozu atrofičnog gastritisa. Ova metaanaliza uključila je studijsku populaciju od 30 000 ljudi u 13 različitih zemalja, a dijagnoza je potvrđena gastroskopijom i biopsijom (64). Terasawa i sur. su pak u svojoj opsežnoj metaanalizi na studijskoj populaciji od 32 000 osoba zaključili kako je test imao 57% osjetljivost i 76% specifičnost kod predviđanja želučanog karcinoma (65). Provjera populacije na biomarkere poput PG čini se isplativom u populacijama s visokim rizikom za razvoj želučanog karcinoma. Iako

korštenje PG kao metode probira u niskorizičnim zemljama nije istraženo ciljanje visokorizičnih skupina, kao recimo pušači muškog spola stariji od 50 godina, mogao bi biti dobar način u provedbi smanjenja smrtnosti od karcinoma želuca (60).

Endoskopija

Endoskopija je jedina metoda dostupna za izravno vizualno ispitivanje želučane sluznice te omogućuje uzimanje biopsije pomoću koje je moguće izvršiti histološku procjenu. Ona je standardni kriterij za dijagnozu karcinoma želuca zbog njezine visoke stope otkrivanja. Osjetljivost endoskopije za otkrivanje karcinoma želuca iznosi između 78 i 84% (66). Europsko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju (ESGE) predlaže kako bi endoskopski pregled jednjaka, želuca i dvanaesnika trebao trajati najmanje 7 minuta od intubacije do ekstubacije (60). Ta se izjava između ostaloga temelji na kohortnoj studiji Teh. i sur. u kojoj su nakon analize 837 endoskopija simptomatskih pacijenata bez povijesti želučanog karcinoma zaključili kako je sporo provođenje endoskopije (>7min) dvostruko učinkovitije u detekciji visoko rizičnih želučanih lezija i tri puta učinkovitije u pronalaženju displazije ili karcinoma u odnosu na endoskopije kraće od 7 minuta (65). ESGE nadalje preporučuje fotografsku dokumentaciju endoskopije i to u najmanje pet područja želuca uključujući kardiju, fundus u inverziji, korpus u prednjem pogledu s malom krivinom, korpus u retrofleksiji s velikom krivinom, angulus u djelomičnoj inverziji i antrum (60). Japanski znanstvenik Yao u svom je istraživanju predložio protokol sustavnog pregleda želuca (vidi slika 2.) (69). Nekoliko studija sugerira kako napredni endoskopski postupci poput kromoendoskopije ili uskopojasnog snimanja (eng. narrow-band imaging) (NBI) mogu povećati točnost dijagnostičiranja želučane neoplazije u usporedbi sa standardnom endoskopijom. Pokazalo se kako kromoendoskopija pomoću indigo karmina ili octene kiseline može razjasniti suptilne nepravilnosti sluznice želuca. (66) Kromoendoskopija koja je koristila metilen plavo bojenje pokazala je identificiranje crijevne metaplazije i displazije s osjetljivošću 76% i 97% i specifičnošću 87% i 81% (68). NBI i digitalne tehnologije za poboljšanje slike,

poput računalne virtualne kromoendoskopije zasigurno će povećati dijagnostičku točnost u otkrivanju želučane patologije, ipak potrebno je postizanje konsenzusa oko vrednovanja nove digitalne tehnologije u svrhu dobivanja točne procjene njihove valjanosti (66).



Slika 2. Sistematski screening protokol želuca. Pristup se temelji na tome da se svako područje promatra i fotografira u smjeru kazaljke na satu ili u obrnutom smjeru. Ukupno 22 slike koje su raspoređene prema redoslijedu postupka. Q, kvadrant; L, manja krivina; A, prednji zid; G, veća krivina; P, stražnji zid. (prema Yao K.2013.)

Specifičnosti ranog otkrivanja karcinoma jednjaka

Karcinom jednjaka spada među 10 najčešćih karcinoma na svijetu, te je 6. najčešći uzrok smrti povezanih sa karcinomima. Dijeli se na dvije glavne podvrste, karcinom pločastih stanica i adenokarcinom. Ezofagogastroduodenoskopija (EGD) je standardna procedura za otkrivanje karcinoma jednjaka i prekursorskih lezija. Stopa preporuke za

endoskopiju značajno se razlikuje među liječnicima u svijetu, a prije svega ovisi o razini svijesti i o dostupnosti endoskopskog postupka. Obzirom da su mnogima na raspolaganju učinkoviti lijekovi bez recepta za ublažavanje simptoma gastroezofagealnog refluksa velik broj pojedinaca neće potražiti medicinski savjet ili će ga potražiti kasnije nego što bi trebalo (71). Probir za karcinom jednjaka uglavnom je usredotočen na identifikaciju Barrettove metaplazije. Ona može dovesti do karcinoma jednjaka progresijom metaplazije u niski odnosno visoki stupanj displazije te naposljetku u karcinom. Prema najnovijim smjernicama Američkog gastroenterološkog društva endoskopski probir za Barrettovu metaplaziju preporučuje se kod muškaraca s učestalim simptomima refluksa (najmanje 1 tjedno) ili rjeđima koji traju najmanje 5 godina, a uz to imaju barem 2 ili više faktora rizika za razvoj Barrettove metaplazije i(li) karcinoma jednjaka. Čimbenici rizika uključuju dob višu od 50 godina, opseg struka veći od 102 cm ili omjer struka i boka veći od 0,9, pozitivan pušački status, te bliskog srodnika s dijagnozom karcinoma jednjaka (73). EGD smatra se zlatnim standardom u procjeni Barrettove metaplazije te se u pozitivno potvrđenih osoba sugerira daljnji endoskopski nadzor s biopsijama pogođenog dijela jednjaka u razmacima od 2 cm, odnosno 1 cm ovisno o prisutnosti displazije svakih 3-5 godina, odnosno 1 godine, također ovisno o pozitivnoj povijesti prisustva displazije kod pacijenata (74).

Transnazalna endoskopija (TNE) vrijedna je alternativa te se bolje podnosi radi malog kalibra endoskopa, međutim zbog manjih biopsijskih uzoraka ima nešto nižu osjetljivost kod histološke dijagnoze (71). I kod dijagnoze karcinoma jednjaka također postoje brojne napredne tehnike snimanja kao dodatak standardnoj endoskopiji bijelim svjetlom. Narrow-band imaging (NBI) metoda je virtualne kromoendoskopije koja koristi optičke filtere te pomoću specifičnih valnih duljina plavog i zelenog spektra poboljšava otkrivanje patologije na površini sluznice što u konačnici rezultira manjim brojem biopsija. Ostale napredne tehnike slikovnog snimanja uključujući kromoendoskopiju i lasersku endomikroskopiju zasigurno su obećavajuće, ali zasad još uvijek nisu preporučene za širu upotrebu (74).

Zahvale

Prije svega velike zahvale mentoru, prof. dr. sc. Žarku Babiću na ljubaznosti, strpljenju i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Također veliko hvala mojoj obitelji posebice majki Mariji i ocu Deanu kao i svim prijateljima na pruženoj podršci i pomoći tijekom mog dosadašnjeg školovanja. Hvala i dragim kolegama na svim zajedničkim trenucima tijekom našeg studiranja.

Naposlijetku hvala svim nastavnicima i ostalim djelatnicima Medicinskoga fakulteta na pruženom znanju.

Reference

1. Martin J M Buckley and Colm A O'Morain. Helicobacter biology – discovery. British Medical Bulletin 1998;54 (No. 1): 7-16.
2. Section 11 gastroenterology pg 785; Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo; Harrison's manual of medicine 19th edition
3. Atsushi Takahashi-Kanemitsu, Christopher T. Knight and Masanori Hatakeyama; Molecular anatomy and pathogenic actions of Helicobacter pylori CagA that underpin gastric carcinogenesis; Cell Mol Immunol. 2019 Dec 5
4. Ansari S, Yamaoka Y; *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity; Toxins (Basel). 2019 Nov; 11(11): 677
5. Camilo V, Sugiyama T, Touati E; Pathogenesis of Helicobacter pylori infection; Helicobacter. 2017 Sep;22 Suppl 1. doi: 10.1111/hel.12405
6. Kampilobakter, Helikobakter, D Vučković, V Plečko, pg 210-213; S Kalenić i sur. Medicinska mikrobiologija Zagreb 2013.
7. Johannes G. Kusters, Arnoud H. M. van Vliet, and Ernst J. Kuipers; Clinical microbiology reviews, July 2006, p. 449–490

8. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis; Gastroenterology. 2017 Aug;153(2):420-429
9. Javier P Gisbert, Xavier Calvet ; Helicobacter Pylori “Test-and-Treat” Strategy for Management of Dyspepsia: A Comprehensive Review; Clin Transl Gastroenterol. 2013 Mar; 4(3)
10. Helicobacter pylori diagnostics [Internet], <https://www.techlab.com/blog/techlab-publications/h-pylori/h-pylori-stool-antigen-testing/> (15.3.2020).
11. Ricci C, Holton J, Vaira D; Diagnosis of Helicobacter pylori: invasive and non-invasive tests; Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(2):299-313
12. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, Valasek MA; Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance; Aliment Pharmacol Ther. 2016 Feb;43(4):514-33
13. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2013;62:34–42.
14. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, et al. Adverse events with bismuth salts for Helicobacter pylori eradication: systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2008;14:7361-70

15. Goni E, Franceschi F, Helicobacter pylori and extragastric diseases
Helicobacter. 2016 Sep;21 Suppl 1:45-8
16. Mridula KR, Borgohain R, Chandrasekhar Reddy V, Bandaru VCh, Suryaprabha T. Association of Helicobacter pylori with Parkinson's Disease. J Clin Neurol. 2017;13:181-186
17. Suwarnalata G, Tan AH, Isa H, Gudimella R, et al. Augmentation of autoantibodies by Helicobacter pylori in Parkinson's disease patients may be linked to greater severity
18. Miklossy J, McGeer PL. Common mechanisms involved in Alzheimer's disease and type 2 diabetes: a key role of chronic bacterial infection and inflammation. Aging (Albany NY). 2016;8:575-588.
19. Pedrini MJ, Seewann A, Bennett KA, Wood AJ, James I, Burton J et al. Helicobacter pylori infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Jun;86(6):603-7.
20. Deretzi G, Gavalas E, Boziki M, Tsiptsios D, Polyzos SA, Venizelos I et al. Impact of Helicobacter pylori on multiple sclerosis-related clinically isolated syndrome, Acta Neurol Scand. 2016 Apr;133(4):268-75
21. Lai CY, Yang TY, Lin CL, Kao CH, Helicobacter pylori infection and the risk of acute coronary syndrome: a nationwide retrospective cohort study, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Jan;34(1):69-74

22. Chmiela M, Miszczyk E, Rudnicka K. Structural modifications of Helicobacter pylori lipopolysaccharide: an idea for how to live in peace. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9882-9897
23. Xu XH, Shah PK, Faure E, Equils O, Thomas L, Fishbein MC et al. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. *Circulation* 2001; 104: 3103-3108
24. Antonietta Gerarda Gravina, Rocco Maurizio Zagari, Cristiana De Masis, Lorenzo Romano, Carmelina Loguercio, Marco Romano, Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review, *World J Gastroenterol* 2018 August 7; 24(29): 3204-3221
25. Figura N, Palazzuoli A, Vaira D, Campagna M, Moretti E, Iacoponi F et al. Cross-sectional study: CagA-positive Helicobacter pylori infection, acute coronary artery disease and systemic levels of B-type natriuretic peptide. *J Clin Pathol* 2014;67:251-7.
26. Vahdat K, Pourbehi MR, Ostovar A, Hadavand F, Bolkheir A, Assadi M, et al. Association of pathogen burden and hypertension: the Persian Gulf Healthy Heart Study. *Am J Hypertens* 2013;26:1140-7.
27. Gravina AG, Zagari RM, De Masis C, Romano L, Loguercio C, Romano M, Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review, *World J Gastroenterol* 2018 August 7; 24(29): 3204-3221
28. Banić M, Franceschi F, Babić Z, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection *Helicobacter*. 2012 Sep;17 Suppl 1:49-55

29. Schöttker B, Adamu MA, Weck MN, Müller H, Brenner H; Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study; *Atherosclerosis*. 2012 Feb;220(2):569-74
30. Stefler D, Bhopal R, Fischbacher CM; Might infection explain the higher risk of coronary heart disease in South Asians? Systematic review comparing prevalence rates with white populations in developed countries; *Public Health*. 2012 May;126(5):397-409
31. Doğan Z, Filik L, Ergül B, Sarikaya M, Akbal E. Association between Helicobacter pylori and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;25(1):107-10.
32. Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, Patsiaoura K, Katsiki E, Zafeiriadou E et al. Helicobacter pylori infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease, *Metabolism*. 2013 Jan;62(1):121-6
33. Ki MR, Goo MJ, Park JK, Hong IH, Ji AR, Han SY et al. Helicobacter pylori accelerates hepatic fibrosis by sensitizing transforming growth factor- β 1-induced inflammatory signaling. *Lab Invest* 2010; 90: 1507-1516
34. Shapira Y, Agmon-Levin N, Renaudineau Y, Porat-Katz BS, Barzilai O, Ram M et al. Serum markers of infections in patients with primary biliary cirrhosis: evidence of infection burden. *Exp Mol Pathol*. 2012;93:386–390
35. Tanaka A, Prindiville TP, Gish R, Solnick JV, Coppel RL, Keeffe EB et al. Are infectious agents involved in primary biliary cirrhosis? A PCR approach. *J Hepatol*. 1999;31:664–671

36. Nilsson HO, Taneera J, Castedal M, Glatz E, Olsson R, Wadström T. Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1072–1076
37. Peng XG, Li YY, Chen HT, Zhou Y, Ma JG, Yin HM. Evolution of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune liver disease. *Exp Ther Med.* 2017;14:1487-1490
38. Szlachcic A. The link between *helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(4):328–33
39. Yang X, Relationship between *Helicobacter pylori* and Rosacea: review and discussion, *BMC Infect Dis.* 2018 Jul 11;18(1):318
40. Campanati A, Ganzetti G, Martina E, Giannoni M, Gesuita R, Bendia E, et al. *Helicobacter pylori* infection in psoriasis: results of a clinical study and review of the literature. *Int J Dermatol* 2015, 54: e109-e114
41. Azizzadeh M, Nejad ZV, Ghorbani R, Pahlevan D. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and psoriasis. *Ann Saudi Med* 2014; 34: 241-244
42. Qayoom S, Ahmad QM. Psoriasis and *Helicobacter pylori*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003,69: 133-134

43. Mesquita PM, Diogo A Filho, Jorge MT, Berbert AL, Mantese SA, Rodrigues JJ. Relationship of *Helicobacter pylori* seroprevalence with the occurrence and severity of psoriasis. *An Bras Dermatol* 2017
44. Wu XW, Ji HZ, Yang MF, Wu L, Wang FY (2015) *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease in Asians: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 21(15): 4750–4756
45. Sonnenberg A, Genta RM (2012) Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection among patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 35(4):469–476.
46. Higgins PD, Johnson LA, Luther J, Zhang M, Sauder KL, Blanco LP, Kao JY (2010) Prior *Helicobacter pylori* infection ameliorates *Salmonella typhimurium*-induced colitis: Mucosal crosstalk between stomach and distal intestine. *Inflamm Bowel Dis*
47. Koch KN, Muller A (2015) *Helicobacter pylori* activates the TLR2/NLRP3/caspase-1/IL-18 axis to induce regulatory T-cells, establish persistent infection and promote tolerance to allergens. *Gut Microbes* 6(6):382–387.
48. Kyburz A, Müller A; *Helicobacter pylori* and Extragastric Diseases; *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;400:325-347
49. Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N. The effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Gut Liv*. 2016;10:356–361.

50. Franceschi F, Tortora A, Gasbarrini G, et al. Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Helicobacter* 2014;19(Suppl 1):52–8.
51. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190–207.
52. Tsay FW, Hsu PI. H. pylori infection and extra-gastrointestinal diseases, *J Biomed Sci.* 2018 Aug 29;25(1):65.
53. Qu XH, Huang XL, Xiong P, et al. Does helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis *World J Gastroenterol.* 2010;16(7):886–96
54. Bornschein J, Selgrad M, Warnecke M, et al. H. pylori infection is a key risk factor for proximal gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2010;55:3124–31
55. Li W-Q, Ma J-L, Zhang L, et al. Effects of Helicobacter pylori treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju116
56. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between Helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016;150:1113–1124.e5.
57. Gatta L, Di Mario F, Vaira D, et al. Quantification of serum levels of pepsinogens and gastrin to assess eradication of Helicobacter pylori. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:440–2.

58. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:12–20
59. Chen HN, Wang Z, Li X, et al. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016;19:166–75
60. Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S di Pietro M, Uedo N, Bhandari P, Pritchard DM et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma, *Gut*. 2019 Sep;68(9):1545-1575.
61. Wu J, Li G, Wang Z, Yao Y, Chen R, Pu X, Wang J. Circulating MicroRNA-21 Is a Potential Diagnostic Biomarker in Gastric Cancer. *Dis Markers*. 2015;2015:435656.
62. Yuan CL, Li H, Zhu L, Liu Z, Zhou J, Shu Y. Aberrant expression of long noncoding RNA PVT1 and its diagnostic and prognostic significance in patients with gastric cancer. *Neoplasma*. 2016;63:442–449
63. Li Q, Shao Y, Zhang X, Zheng T, Miao M, Qin L, Wang B, Ye G et al. Plasma long noncoding RNA protected by exosomes as a potential stable biomarker for gastric cancer. *Tumour Biol*. 2015;36:2007–2012

64. Huang YK, Yu JC, Kang WM, et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2015
65. Terasawa T, Nishida H, Kato K, et al. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9
66. Kim GH, Liang PS, Bang SJ, Hwang JH. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc.* 2016 Jul;84(1):18-28
67. Teh JL, Tan JR, Lau LJ, et al. Longer examination time improves detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:480–7.
68. Areia M, Amaro P, Dinis-Ribeiro M, et al. External validation of a classification for methylene blue magnification chromoendoscopy in premalignant gastric lesions. *Gastrointest Endosc* 2008;67:1011-8.
69. Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2013;26:11–22.
70. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan;66(1):6-30

71. di Pietro M, Canto MI, Fitzgerald RC. Endoscopic Management of Early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Screening, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):421-436
72. Tasuku Matsuoka and Masakazu Yashiro; Biomarkers of gastric cancer:Current topics and future perspective; *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 14; 24(26): 2818–2832.
73. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB ; ACG ClinicalGuideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016 Jan;111(1):30-50
74. Kim JA, Shah PM ; Screening and prevention strategies and endoscopic management of early esophageal cancer; *Chin Clin Oncol*. 2017 Oct;6(5):50

Životopis

Ime i prezime : Matej Percan

Datum rođenja : 2. listopada 1995.

Mjesto rođenja : Pula

Obrazovanje

2000. – 2010. Osnovna škola Vladimira Nazora Krnica

2010. – 2014. Pazinski Kolegij - Klasična gimnazija (županijsko natjecanje iz povijesti 1. mjesto 2013. i 2014., županijsko natjecanje iz kemije 3. mjesto 2014., državno natjecanje iz povijesti 4. mjesto 2013. i 7. mjesto 2014.)

2014. – Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Izvannastavne aktivnosti

2006. – član nogometnog kluba "Nk Pomorac"

2018. – 2020. član studentske sekcije za kardiologiju

Vještine

aktivna uporaba engleskog jezika, poznavanje osnova njemačkog jezika

poznavanje rada na računalu, aktivno korištenje MS Office-a

posjedovanje vozačke dozvole B kategorije, dozvola za voditelja brodice B kategorije