

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ema Kovačević

Značajke infekcije *Helicobacter pylori* u djece

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju - KBC Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Irene Senečić-Čala, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

BabA- adhezijska molekula koja veže antigene krvne grupe (eng. „*blood group antigen binding adhesin A*“)

cagA- citotoksinu pridruženi gen A (eng. *cytotoxin-associated gene A*)

DMT1- diabetes mellitus tip 1, šećerna bolest tip 1

DupA- gen A za promociju duodenalnog ulkusa (eng. *duodenal ulcer promoting gene A*)

eng.- engleski/ na engleskom jeziku

EoE- eozinofilni ezofagitis, eozinofilna upala jednjaka

ESPGHAN- Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (eng. *European Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*)

H. pylori- *Helicobacter pylori*

IL-8, IL-10, IL-17 - interleukin 8, 10, 17

IPP- inhibitor protonske pumpe

MALT- marginalna zona limfnog tkiva vezanog uz želučanu sluznicu (eng. *mucosa-associated lymphoid tissue*)

MCHC- prosječna vrijednost hemoglobina (eng. *mean corpuscular hemoglobin concentration*)

MCV- prosječni volumen eritrocita (eng. *mean corpuscular volume*)

NASPGHAN- Sjevernoameričko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (eng. *North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*)

OipA- vanjski upalni protein membrane A (eng. *Outer inflammatory protein A*)

OME- sekretorna upala srednjeg uha (eng. *otitis media with effusion*)

PCR- lančana reakcija polimeraze (eng. *polymerase chain reaction*)

RUT- brzi ureaza test (eng. *rapid urease test*)

SAT- test određivanja antigena u stolici (eng. *stool antigen test*)

UBT- ureja izdisajni test (eng. *urea breath test*)

VacA- vakuolizirajući citotoksin A (eng. *vacuolating cytotoxin A*)

Sadržaj

Sažetak

Summary

I. Uvod	1
II. <i>Helicobacter pylori</i>	2
III. <i>H. pylori</i> u djece	5
III.i.Epidemiologija <i>H. pylori</i> infekcije u djece	5
III.ii.Klinička slika pedijatrijske populacije	6
III.iii.Dijagnostika	11
III.iv.Liječenje	14
III.v.Cijepljenje	19
III.vi.Potencijalne koristi infekcije	20
IV. <i>H. pylori</i> u odraslih	24
V. Zaključak	25
VI. Literatura	26
VII. Zahvale	32
VIII. Životopis	33

Sažetak

Značajke infekcije *Helicobacter pylori* u djece

Ema Kovačević

Helicobacter pylori gram-negativna je bakterija s prepoznatim karcinogenim potencijalom, a nalazi se u želucu 4 milijarde ljudi u svijetu. Veći dio *H. pylori* infekcija stječe se u djetinjstvu, a glavni čimbenik rizika zaraze u ranoj dobi loš je socioekonomski status. Infekcija može proći nezapaženo uzrokujući kronični gastritis bez značajnih simptoma, ali može biti uzrokom i vrlo ozbiljnih i po život opasnih stanja poput peptičkog ulkusa i zloćudnih bolesti želuca. U usporedbi s odraslima, djeca i adolescenti mnogo rjeđe razvijaju simptome ili komplikacije. Najčešće tegobe su nespecifični bolovi u trbuhu, gubitak apetita, mučnina i povraćanje. *H. pylori* je u djece povezana i s anemijom zbog manjka željeza, a mnoge druge bolesti i poremećaji također se pokušavaju povezati s ovom infekcijom. Pristup u dijagnostici i liječenju znatno se razlikuje u odraslih i djece. Smatra se da će tretiranje infekcije poboljšati stanje one djece koja boluju od nekog oblika ulkusne bolesti, dok kod ostale djece neće doći do značajne promjene po eradikaciji. Testirati treba onu djecu za koju očekujemo da će se eradikacija provesti. Dijagnoza se uvijek postavlja invazivnim testovima, a optimalnu terapiju čini trojna terapija u trajanju od 14 dana. Po završetku terapije, kod sve je djece potrebno provjeriti uspjeh eradikacije neinvazivnim testovima te svakako nastaviti liječenje alternativnim antibioticima u slučaju neuspjeha. Izbor antibiotika ovisi o osjetljivosti soja ili poznatoj lokalnoj rezistenciji. Zbog sve više rezistencije na antibiotike i problema reinfekcije, nada se polaže u oralno cjepivo koje bi preveniralo infekciju ili njene posljedice. Zaštitno djelovanje *H. pylori* na imunski sustav djece nije još dovoljno istraženo, ali postoje dokazi o manjem broju alergijskih bolesti, a isto tako i o blažim oblicima upalnih bolesti crijeva u inficirane djece.

ključne riječi: *H. pylori*, infekcija, djeca

Summary

The characteristics of *Helicobacter pylori* infection in children

Ema Kovačević

Helicobacter pylori is a gram-negative bacterium which infects 4 billion people worldwide and is a recognized carcinogen. Infection, predominately, occurs in childhood, low socioeconomic status being the main risk factor. Infection can pass unrecognized, causing asymptomatic chronic gastritis, but can also be the cause for life threatening conditions such as peptic ulcers and abdominal cancer. In comparison with adults, children and adolescents rarely develop any symptoms or complications. Complaints mostly include nonspecific abdominal pain, loss of appetite, nausea and vomiting. *H. pylori* is also connected to iron-deficiency anemia in children. Many other conditions and diseases are being linked to *H. pylori*, so far with insufficient evidence. Diagnostics and treatment of children strongly differ to that of adults. It is believed that only children with peptic ulcer disease would benefit from treatment while others wouldn't significantly profit from eradication. Testing is indicated for children who are expected to undergo eradication. Diagnosis is always established on the basis of invasive tests. Optimal treatment includes a 14-day course of triple therapy. Children treated for *H. pylori* should be assessed for treatment success with a reliable noninvasive test. In case of eradication failure, treatment with alternative antibiotics should follow. Antibiotics should be chosen based on antimicrobial susceptibility. In light of ever so high antimicrobial resistance and reinfection, great hopes are put into oral vaccine, which would prevent infection or its complications. The protective role of *H. pylori* is still not sufficiently researched, although there is proof of fewer allergies, as well as milder forms of inflammatory bowel disease in infected children.

key words: *H. pylori*, infection, children

I. Uvod

Helicobacter pylori prva je prepoznata bakterija s karcinogenim potencijalom te je jedan od najuspješnijih ljudskih patogena uopće. Otprilike polovica ljudske populacije inficirana je ovom bakterijom (4 milijarde ljudi prema podacima iz 2015.) (1), a prevalencija infekcije varira između 35 i 90% ovisno o geografskom položaju, socioekonomskom statusu, životnim uvjetima te dobi. Infekcija *H. pylori* povezana je s mnogim gastrointestinalnim bolestima te može proći nezapaženo, uzrokujući kronični gastritis bez klinički značajnih simptoma, ali može biti uzrokom i vrlo ozbiljnih i po život opasnih stanja poput peptičkog ulkusa, adenokarcinoma želuca te limfoma marginalne zone limfnog tkiva vezanog uz želučanu sluznicu (MALT limfoma). Otprilike 90% svih karcinoma želuca povezano je upravo s *H. pylori*.

Velik dio infekcija stječe se u djetinjstvu koje bez liječenja uglavnom doživotno perzistiraju, a čak i nakon liječenja dio tretiranih ne bude izliječen ili se po eradikaciji reinficiraju. U usporedbi s odraslima, djeca i adolescenti mnogo rjeđe razvijaju simptome ili komplikacije te se čak smatra da stjecanje infekcije u ranom djetinjstvu može imati dobar učinak na imunološki sustav djeteta. Također, uspješna eradikacija u djetinjstvu ne jamči da neće doći do reinfekcije zbog čega se postavlja pitanje treba li testirati djecu, kakve su posljedice infekcije u djece te kako terapijski pristupiti inficiranoj djeci.

II. *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori je gram-negativna bakterija oblika zavijenog štapića. Pripada rodu *Helicobacter* iz obitelji *Helicobacteriaceae*. Bakterije iz roda *Helicobacter* možemo podijeliti u 2 velike skupine: gastrične i negastrične. Obje skupine su vrlo organo-specifične što znači da gastrične bakterije iz roda *Helicobacter*, kojima pripada i *H. pylori*, koloniziraju isključivo želudac dok negastrične koloniziraju jetru te tanko i debelo crijevo. Osim *H. pylori*, koja je za ljude svakako najznačajnija iz porodice, i ostali helikobakteri mogu uzrokovati gastrointestinalne infekcije, uglavnom u imunokompromitiranih osoba.

Helicobacter pylori pokretna je bakterija koja se zahvaljujući flagelama kreće kroz viskoznu želučanu sluz. U početku kolonizacije *H. pylori* je locirana u antrumu, ali vremenom se seli prema proksimalnim dijelovima želuca. Osim samih flagela, pokretnost *H. pylori* ovisi i o kemotaktičnim reakcijama na mucin, natrijev bikarbonat, ureju, natrijev klorid te neke aminokiseline. Kako bi što lakše kolonizirala želudac, bakterija proizvodi enzim ureazu koja razgrađuje molekule ureje na ugljikov dioksid i amonijak. Ti raspadni produkti djeluju kao puferi i neutraliziraju niski pH želuca (normalno 1,5-3,5), čime *H. pylori* osigurava bolje uvjete za razmnožavanje. Optimalno raste pri pH 6,0-7,0, u mikroaerofilnim i vlažnim uvjetima uz temperaturu oko 37° C, ali je i sposobna transformirati se u kokoidni oblik u kojemu može preživjeti ekstremne uvjete (2).

H. pylori posjeduje mnoge čimbenike virulencije kojima se ostvaruje njena patogenost. Citotoksinu pridruženi gen A (*cagA*) je gen za bakterijski protein koji inducira modifikaciju u morfologiji epitelnih stanica što se povezuje s razvojem adenokarcinoma. U više je *in vitro* i *in vivo* studija dokazano kako *cagA* pokreće signalne puteve vezane s karcinomom. Vakuolizirajući citotoksin A (*VacA*) je protein koji ulazi u epitelne stanice želuca procesom endocitoze. U citoplazmi daje upute za formiranje kiselih vakuola koje razaraju stanicu. Također se smatra da bi *VacA* mogao imati imunomodulirajuću ulogu i svojom interakcijom s T limfocitima te antigen- prezentirajućim stanicama pomagati kroničnu kolonizaciju sluznice želuca.

DupA, gen A za promociju duodenalnog ulkusa, novootkriveni je faktor virulencije koji, čini se, osigurava višu rezistenciju na kiselinu te potiče stvaranje interleukina-8 (IL-8) u mukozi antruma želuca. Više razine IL-8 dovode do upale i infiltracije sluznice polimorfonuklearima što vodi u gastritis te stvaranje ulkusa. Porast u IL-8 povezan je i s vanjskim upalnim proteinom membrane OipA (eng. Outer inflammatory protein A) koji uz poticanje upale ima i važnu ulogu u adheziji bakterije. Adhezijske molekule i površinski receptori epitelnih stanica želuca vrlo su važni za interkaciju bakterije i domaćina. Ekspresija određenih adhezijskih molekula poput BabA (eng. „blood group antigen binding adhesin A“) povećava virulentnost i potiče patogenezu ulkusne bolesti i adenokarcinoma želuca (3,4).

Osim same bakterije i njenih faktora virulencije, u patogenezi i razvoju bolesti važnu ulogu ima i imunosni odgovor domaćina. Studije pokazuju kako je riječ o pretežito Th1 limfocitnom odgovoru koji prati porast mnogih proupalnih citokina čime se podržava gastritis. Zabilježene su razlike u upalnom odgovoru odraslih i djece. Kod odraslih dolazi do znatnijeg porasta interleukina-17 (IL-17) te višeg stupnja infiltracije želučane sluznice neutrofilima i mononuklearima nego što je to u djece. Kod djece je pak zabilježen porast imunosupresivnih T regulatornih stanica uz porast interleukina-10 (IL-10) koji je, za razliku od IL-17, antiupalnog karaktera. Moguće je da je upravo razlika u imunološkom odgovoru kod djece objašnjenje ili dio objašnjenja zbog čega je kod djece znatno niži rizik od razvoja komplikacija infekcije (5).

Što se tiče proizvodnje imunoglobulina, serumska imunoglobulin M (IgM) antitijela specifična za *H. pylori* mogu se otkriti u serumu pacijenta 4 tjedna nakon infekcije.

Po kolonizaciji prvenstveno nastaje kronični aktivni gastritis koji je asimptomatski u većine bolesnika pozitivnih na *H. pylori*, no svima povećava rizik od razvoja ulkusa na dvanaesniku i želucu, kao i rizik od razvoja neoplazmi želuca (4). Sve je više dokaza da *H. pylori* utječe na cijeli gastrointestinalni sustav; infekcija se u nekim subpopulacijama povezuje s kolorektalnim neoplazmama i adenokarcinomom jednjaka (6).

Točan mehanizam stjecanja infekcije nije poznat, ali smatra se da je oralno-oralna transmisija glavni put prijenosa čime se objašnjava i česta pojavnost infekcije u

čitavim domaćinstvima odnosno u članova iste obitelji. Drugi predloženi mehanizam je feko-oralni pri čemu se misli na konzumaciju onečišćene vode u siromašnim zemljama. Oba puta idu u prilog opažanju da se s razvojem i poboljšanjem socioekonomskog statusa (time teoretski i higijene) smanjuje prevalencija infekcije. Također, *H. pylori* izolirana je u slini, povraćenom sadržaju iz želuca te fecesu što također potvrđuje pretpostavke o načinu prijenosa (1,3).

III. H. pylori u djece

III.i. Epidemiologija H. pylori infekcije u djece

Helicobacter pylori široko je rasprostranjena bakterija kojom je, procjenjuje se, inficirana otprilike polovina svjetskog stanovništva. To znači da je, prema zadnjim podacima prikupljenim iz 62 zemlje svijeta, trenutno zaraženo otprilike 4.4 milijarde ljudi. Prevalencija u populaciji znatno varira ovisno o geografskom položaju zemlje. Najviša je u Africi gdje je gotovo 80% populacije inficirano, a slijede Latinska Amerika i Karibi s prevalencijom oko 65%. Najniža prevalencija zabilježena je u Oceaniji (oko 25%) te u Sjevernoj Americi (oko 37%) (1). Smatra se kako industrijalizacija i razvoj zemlje s povećanjem higijenskog standarda, povećanjem urbanizacije te poboljšanjem socioekonomskog statusa stanovništva utječu na smanjenje rizika od zaraze te u konačnici na smanjenje ukupne prevalencije unutar populacije (3).

Većina epidemioloških istraživanja bavi se incidencijom i prevalencijom *H. pylori* u odraslih obzirom da se simptomi infekcije uglavnom tek tada i javljaju. Ipak, većina zaraženih infekciju je stekla u djetinjstvu zbog čega je vrlo zanimljivo pokušati utvrditi stanje upravo u pedijatrijskoj populaciji. Od početka 21. stoljeća do danas, prevalencija *H. pylori* u stabilnom je padu u visokorazvijenim zemljama, dok je i dalje razmjerno visoka u zemljama u razvoju (3).

Također, imigranti iz manje razvijenih područja koji žive godinama ili čak generacijama u zemljama zapadnog svijeta mnogo su više pogođeni infekcijom od svojih sugrađana unutar iste zemlje (1). Muhsen i sur. (7) istraživali su prevalenciju infekcije u različitim etničkim grupama u Izraelu te pronašli da je seropozitivno bilo značajno više arapske djece (45,6%) nego li djece židovskog podrijetla (22,9%). Ovu pojavu objasnili su razlikama u socioekonomskom statusu, kulturološkim karakteristikama te razlikama u veličini obitelji (7).

Veliko kohortno istraživanje iz Bruxellesa provedeno na više od 22,000 ispitanika u trajanju od 20 godina (1988.-2007.) utvrdilo je značajan pad novootkrivenih slučajeva u svojoj klinici. Pokazali su da postoje razlike u incidenciji ovisno o socioekonomskom statusu. U djece belgijskog stanovništva porijeklom iz sjeverne

Afrike incidencija je bila 3,75 puta veća nego u djece porijeklom iz zapadnih zemalja. Također, stanovništvo afričkog podrijetla većinom je infekciju steklo tijekom djetinjstva, dok kod zapadnoeuropskog stanovništva pojava infekcije raste s obzirom na dob. Istraživanje potvrđuje ulogu urbanizacije u smanjenju prevalencije (8). S druge strane, istraživanje provedeno na zdravoj pedijatrijskoj populaciji Lisabona i okolice pokazalo je da je većina djece infekciju stekla do dobi od 6 godina (9).

Prema ispitivanju provedenom u Hrvatskoj krajem 90-ih godina, prosječna prevalencija *H. pylori* infekcije u odrasloj dobi bila je 67%. U tome istraživanju pokazano je da je prevalencija viša u starijih (51,6% u trećoj dekadi života do gotovo 70% u šestoj dekadi) što ide u prilog zaključku da s napretkom i urbanizacijom društva dolazi do opadanja incidencije (10). Ne postoji istraživanje o prevalenciji infekcije u hrvatske djece. Možemo, međutim, pretpostaviti da situacija odgovara zapadnim zemljama gdje je socioekonomski status obitelji glavni rizični čimbenik zaraze u dječjoj dobi (1). Ono što je poznato jest da u Hrvatskoj bilježimo porast rezistencije na klaritromicin i metronidazol što uvelike otežava uspješnu eradikaciju te svakako utječe na odluku o liječenju i neliječenju infekcije u djece (11).

III.ii. Klinička slika pedijatrijske populacije

H. pylori želučana je bakterija i u slučaju infekcije uvijek je prisutna mikroskopski vidljiva upala sluznice želuca, no ipak u većini pedijatrijskih slučajeva simptomi izostaju (5). U slučaju simptomatske infekcije simptomi su primarno gastrointestinalni, najčešće u vidu simptoma ulkusne bolesti i gastritisa. Infekcija je također povezana i s mnogim drugim organskim sustavima pa je tako vežemo s nekim neurološkim, kardiovaskularnim, hematološkim, dermatološkim, metaboličkim, hepatobilijarnim i alergijskim bolestima u dječjoj i odrasloj dobi (12).

Gastrointestinalne tegobe

Dispepsija je jedan od najčešćih simptoma koje vežemo uz simptomatsku infekciju *H. pylori*.

Uz bolove u gornjem dijelu abdomena, mogu se javiti i gubitak apetita, mučnina, povraćanje i mnogi drugi simptomi. Uslijed infekcije i gastritisa može doći do djelomičnog gubitka tzv. kisele barijere želuca što može rezultirati i kroničnom dijarejom.

Bolovi u truhu jedna su od najčešćih tegoba u dječjoj dobi te nikako nisu specifični. Za pedijatrijsku populaciju karakteristična je funkcijska abdominalna bol kod koje se ne pronalazi organski uzrok tegoba, odnosno simptomi se ne mogu povezati ni sa jednim drugim poremećajem ili bolesti (13). Poremećaji funkcionalnog karaktera širokog su spektra i zahvaćaju čitav probavni sustav. Prepoznati su razni poremećaji: od funkcijske boli kao izoliranog simptoma, do složenijih poremećaja poput funkcijske disfagije, cikličkog sindroma povraćanja, funkcijskog poremećaja žučnog mjehura i mnogih drugih (14). Funkcijska bol ujedno je i najčešća vrsta abdominalne boli u djece te na nju uvijek treba misliti. Pacijenti, koji zadovoljavaju Rimske IV kriterije za funkcijske gastrointestinalne poremećaje, ne zahtijevaju daljnju obradu, a njihovi simptomi ne povezuju se s *H. pylori*, bez obzira je li bakterija pronađena ili ne.

Thakkar i sur. (15) objavili su retrospektivno istraživanje o endoskopiji gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava u 1190 djece s bolovima u truhu; tek u 5% je dijagnosticirana *H. pylori* infekcija, što je bila druga najčešća dijagnoza nakon refluksnog ezofagitisa dijagnosticiranog u 23% djece (15). Spee i sur. (16) su u meta-analizi pokazali kako ne postoji povezanost između ponavljajućih nespecifičnih bolova u truhu i *H. pylori* infekcije (16).

Sva djeca koja imaju ponavljajuće bolove u truhu praćene nekim od znakova upozorenja poput gubitka tjelesne težine, krvarenja iz probavnog sustava, noćnih proljeva te zaostajanja u rastu svakako moraju biti klinički obrađena te ih se nikako ne smije smatrati pacijentima s funkcionalnim tegobama. Prilikom invazivnih pretraga koje su indicirane u takve djece, valja napraviti i dijagnostiku na *H. pylori*, naročito ako se pronađe ulkusna bolest (5).

Sideropenična anemija

H. pylori infekcija povezuje se i sa sideropeničnom anemijom u djece. Baš kao i bolovi u trbuhu, anemija zbog nedostatka željeza također je vrlo česta u pedijatrijskoj populaciji. Dvostruko slijepo istraživanje rađeno na 110 asimptomatske djece u El Pasu pokazalo je kako eradikacija bakterije nije dovela do povećanja zaliha željeza u djece, ali da je feritin po eradikaciji značajno porastao (17). Istraživanje slučajeva i kontrola (eng. *case-control*) provedeno u Egiptu nad 120 djece pokazalo je statistički značajno veću učestalost nedostatka željeza i sideropenične anemije u seropozitivne djece. Također je postojala i značajna razlika u prosječnom volumenu eritoricita (MCV) te prosječnoj koncentraciji hemoglobina (MCHC) koji su bili niži u seropozitivne djece (18). Velika meta-analiza iz 2010. pokazala je kako većina istraživanja, bilo da se radi o odraslima ili djeci, pokazuje povezanost *H. pylori* i sideropenične anemije. Autor međutim argumentira i kako su sideropenična anemija, od koje boluje više od 2 milijarde ljudi u svijetu, i infekcija *H. pylori*, koja je prisutna u više od 4 milijarde ljudi, bolesti s vrlo visokom prevalencijom te je moguće da je njihova povezanost samo prividna (19). Povezanost *H. pylori* i sideropenične anemije nije jednoznačna jer iako postoje istraživanja koja potvrđuju, ona ne objašnjavaju uzročno-posljedičnu povezanost. Udružene smjernice Europskog i Sjevernoameričkog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN/NASPGHAN) kažu da kod djece sa sideropeničnom anemijom ipak treba tragati i za ovom bakterijom ukoliko se ne pronađe drugi uzrok nedostatka željeza (5).

Idiopatska trombocitopenična purpura

Idiopatska trombocitopenična purpura (ITP) prvi je puta povezana s *H. pylori* u Italiji 1998. kada su Gasbarrini i suradnici primijetili povišenje broja trombocita u pacijenata s ITP kod kojih je provedena eradikacija bakterije (20). Otad je provedeno mnogo istraživanja o povezanosti *H. pylori* i ITP u odraslih. Meta-analiza iz 2009. pokazala je kako zaista dolazi do povećanja broja trombocita u odraslih pacijenata kod kojih je infekcija liječena, s napomenom da se bolji rezultati postižu u pacijenata s blažim oblicima ITP (21). Američko hematološko društvo 2011. je u svoje smjernice uvelo preporuku za testiranje i eradikaciju *H. pylori* u odraslih s ITP (22). S druge strane,

dokazi o povezanosti ITP i infekcije u pedijatrijskoj populaciji su slabi. Već spomenuto egipatsko istraživanje slučajeva i kontrola nije rezultiralo statistički značajnom razlikom u broju trombocita među slučajevima i kontrolama (18). Rezultati randomiziranog istraživanja iz 2014. provedenog nad 85 djece u Sveučilišnoj klinici Sao Paulo govore u prilog povezanosti eradikacije *H. pylori* s uspješnijim liječenjem ITP. Potpuni odgovor u smislu povišenja broja trombocita iznad donje granice normale postignut je u 60% djece iz grupe liječenih te samo 18% iz kontrolne skupine (23). Zasad još nema dovoljno studija koje bi nepobitno dokazale povezanost. Prema smjernicama Američkog hematološkog društva te ESPGHAN/ NASPGHAN smjernicama, testiranje na *H. pylori* u djece s ITP nije opravdano (5, 22).

Nizak rast

H. pylori infekcija povezuje se i s niskim rastom u djece, međutim zasad ne postoji dovoljno studija koje bi to potvrdile. Kohortno istraživanje provedeno u Kolumbiji pratilo je 295 djece kroz 4 godine te je pokazalo kako su inficirana djeca kod koje nije primijenjena terapija u prosjeku bila niža za 1,76 cm od djece koja nikad (tijekom praćenja) nisu bila seropozitivna, te 1,45 cm niža od djece kod koje je uspješno provedena eradikacija. Također je pokazan i učinak na tjelesnu masu gdje su seropozitivna djeca imala prosječno 1 kg manje od neinficirane djece (24). Treba ipak reći da se uglavnom radilo o djeci iz obitelji nižeg socioekonomskog statusa, više od 70% ispitanika bilo je seropozitivno na početku istraživanja i pitanje je je li zaista riječ o učinku *H. pylori*. Poznato je da su djeca iz siromašnijih obitelji prosječno niža što se povezuje s načinom prehrane, većim pobolom (moguće da je u ove djece bilo i drugih koinfekcija) i općenito urednosti života (25). Pitanje učinka *H. pylori* na rast i razvoj i dalje je otvoreno i zanimljivo, ali trenutno ne postoji preporuka da se u obradi niskog rasta djeteta testira i na ovu bakteriju.

Sekretorna upala srednjeg uha

H. pylori povezuje se i sa sekretornom upalom srednjeg uha (eng. *Otitis media with effusion*, OME) nakon što je pronađena u efuziji iz upaljenog srednjeg uha te unutar adenoidnih vegetacija (11). Istraživanje slučajeva i kontrola iz 2018. rađeno u Brazilu

na djeci s adenoidnom hiperplazijom pokazalo je znatno veću učestalost *H. pylori* unutar adenoidnih vegetacija u djece s adenoidnom hiperplazijom praćenom OME (70%) nego u djece kod koje upale srednjeg uha nije bilo (18%). Time su autori zaključili da je *H. pylori* uključena u patogenezu upale srednjeg uha s efuzijom (27). Do sličnog zaključka došli su i liječnici u Koreji gdje je također provedeno istraživanje nad djecom s OME (28). S druge strane, dvije godine ranije, liječnici iz New Orleansa u SAD-u nisu pronašli povezanost između *H. pylori* i OME testirajući 48 djece s OME (29). Obzirom da je incidencija i prevalencija *H. pylori* znatno različita u navedenim zemljama tj. kontinentima, pitanje je utječe li i prisutnost bakterije u populaciji na rezultate ovih istraživanja.

Druge bolesti

H. pylori pronađena je i u usnoj šupljini - u slini te zubnim plakovima. Pretpostavljen mehanizam transmisije *H. pylori* jest oralni prijenos, stoga se postavilo pitanje uloge *H. pylori* u usnoj šupljini. Nedavne studije pokazale su kako je vjerojatnost recidiva veća u osoba kod kojih se *H. pylori* nalazi u usnoj šupljini (30).

H. pylori povezivala se i s opstruktivnom *sleep*-apnejom u djece, međutim istraživanja nisu dokazala ikakvu vezu između infekcije i poremećaja disanja tijekom spavanja (31).

Postoje oprečna istraživanja o povezanosti *H. pylori* i šećerne bolesti tip 1 (DMT1) u pedijatrijske populacije. Istraživanje slučajeva i kontrola rađeno u Iranu pokazalo je kako djeca s DMT1 imaju veći rizik za *H. pylori* infekciju. Stoga su autori predložili probir (eng. *screening*) na infekciju u oboljelih od DMT1 (32). Istraživanje slučajeva i kontrola iz Sudana bavilo se pretpostavkom da DMT1 kao autoimuna bolest posredovana T limfocitima može biti povezana s *H. pylori* kao okidačem bolesti. Istraživači ipak nisu našli povezanosti ovih dvaju stanja (33).

Za *H. pylori* smatralo se i da sudjeluje u etiopatogenezi dermatološke bolesti acne rosacea koja uglavnom pogađa mlade djevojke i žene, a velika meta-analiza iz 2017. pokazala je da postoji slaba povezanost ovih dvaju stanja te da je uloga *H. pylori* u nastanku rosaceje upitna (34).

III.iii. Dijagnostika

Dijagnostika *H. pylori* počiva na invazivnim i neinvazivnim testovima kojima se kvalitativno dokazuje prisustvo bakterije.

Invazivni testovi izvode se putem analize endoskopski uzetih uzoraka. Histologija se obično smatra zlatnim standardom, a uzimanje dovoljno uzoraka s prikladnih mjesta na korpusu i antrumu želuca povećava vjerojatnost točne dijagnostike. Ipak, u populacijama s niskom prevalencijom ima nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost te stoga nije dovoljna za postavljanje dijagnoze. Histološku obradu zato treba raditi na minimalno dva uzorka ili kombinirati histologiju s nekim od ostalih testova.

Bakterijska kultura je slabo osjetljiva invazivna metoda koja poprilično ovisi o načinu uzimanja uzoraka i njihovom transportu. Ipak, specifičnost kulture je 100% te je jedan pozitivan mikrobiološki nalaz dovoljan za dijagnozu.

Brzi ureaza test (RUT) povoljna je, brza, jednostavna i visoko specifična metoda invazivnog dokazivanja *H. pylori*. Temelji se aktivnosti bakterijskog enzima ureaze koji reagens u testu prevodi u amonijak. Uzimanje više uzoraka s korpusa i antruma želuca također poboljšava točnost.

Lančana reakcija polimeraze (PCR) visoko je specifična i osjetljiva molekularna metoda koja je brza, zahtjeva manje bakterija u uzorku tkiva za točan rezultat i omogućava detekciju faktora virulencije i rezistencije što olakšava liječenje.

Fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH) citogenetička je metoda kojom se pomoću fluorescentnih probi otkrivaju specifične sekvence DNA. FISH korištena na histološkim preparatima je vrlo brza i efikasna metoda dokazivanja prisutnosti *H. pylori* koja može prepoznati i kokoidne oblike bakterije koji na običnoj histologiji ne bi bili vidljivi, a ujedno može detektirati i gene odgovorne za rezistenciju na klaritromicin. Sama endoskopija također može biti odgovarajuća metoda za dijagnostiku bolesti povezanih s *H. pylori* (ali ne i dijagnozu infekcije), a zahtjeva stručnost u

prepoznavanju morfoloških promjena na sluznici želuca poput ulkusne bolesti, karcinoma i MALT limfoma.

Neinvazivni testovi razvili su se kako bi se pacijenti pošteđeli neugodnosti i opasnosti endoskopskog pregleda, kako bi se izbjegla ovisnost o količini i kvaliteti uzetih uzoraka te ubrzao i olakšao put do dijagnoze. Najšire korišteni neinvazivni testovi su urea izdisajni test i test određivanja antigena *H. pylori* u stolici.

Ureja izdisajni test (UBT) jednostavna je i sigurna metoda koja se temelji na aktivnosti bakterijske ureaze. Pacijent popije vodenu otopinu ureje obogaćenu označenim ugljikovim atomima, a ukoliko je prisutna *H. pylori*, ureaza će ureju razgraditi na amonijak i ugljični dioksid te će se izdisajem označeni ugljikovi atomi detektirati. Rezultati ureja izdisajnog testa manje su pouzdani ukoliko se metoda primjenjuje za pedijatrijske pacijente, naročito kod djece mlađe od 6 godina.

Test određivanja antigena u stolici (SAT) metoda je u kojoj se pomoću monoklonalnih ili poliklonalnih protutijela detektira antigen bakterije u uzorku stolice. Istraživanje provedeno na djeci u starosti od 6 do 30 mjeseci pokazalo je da su rezultati SAT-a pouzdani u dijagnostici *H. pylori* infekcije. Na točnost pretrage utječe mnogo faktora poput primjene antibiotika, antisekretorne terapije, krvarenja u probavnoj cijevi. Isto tako, čuvanje i transport uzorka mogu značajno utjecati na rezultat. Neinvazivni testovi vrlo su korisni u procjenjivanju uspjeha eradikacije, epidemiološkim istraživanjima te probiru (34).

Pitanje dijagnostike *H. pylori* u djece kompleksno je i znatno se razlikuje od dijagnostike u odraslih. Uz pravilan odabir optimalnog dijagnostičkog postupka, važno je i prepoznati kada zaista postoji indikacija za dijagnostiku *H. pylori*. Prema ESPGHAN/NASPGHAN smjernicama kod djece se ne preporuča pristup „testiraj i liječi“, kao što je to kod odraslih, već postoje točno određene indikacije za dijagnostiku *H. pylori*. Općenito se pristup djetetu s bolovima u trbuhu i ostalim gastrointestinalnim tegobama temelji na otkrivanju uzroka tegoba, a nikako ne na dokazivanju prisustva *H. pylori*. Dijagnostički postupci za utvrđivanje prisustva *H.*

pylori u djece opravdani su jedino u slučajevima kada se očekuje da će se po pozitivnom nalazu provesti eradikacija (5).

Glavna indikacija za testiranje na *H. pylori* je ulkusna bolest želuca ili duodenuma. Smatra se da će tretiranje infekcije umanjiti simptome odnosno poboljšati stanje one djece koja boluju od nekog oblika ulkusne bolesti, dok kod ostale djece neće doći do značajne promjene po eradikaciji. Testiranje treba razmotriti i kod djece s anemijom zbog manjka željeza kod koje su svi drugi uzroci isključeni te one djece s obiteljskom anamnezom karcinoma želuca u bliskih članova obitelji.

Kod djece koja zadovoljavaju Rimske kriterije za funkcionalne tegobe, testiranje na *H. pylori* je nepotrebno i ne preporuča se. Testiranje nije potrebno ni kod djece s bolestima koje se povezuju s *H. pylori* poput upale srednjeg uha, periodontalne bolesti, idiopatske trombocitopenične purpure i niskog rasta (5).

Prema ESPGHAN/NASPGHAN smjernicama, dijagnozu treba temeljiti na pozitivnoj kulturi ili kombinaciji histološkog nalaza uz najmanje još 1 pozitivan test na temelju biopsije (RUT, PCR, FISH). Tijekom endoskopije potrebno je uzeti najmanje 6 bioptata sluznice želuca i to: dvije biopsije iz antruma i dvije iz korpusa za histopatološku evaluaciju i najmanje jednu biopsiju iz antruma i jednu iz korpusa za mikrobiološku kulturu ili dodatni test (RUT, PCR ili FISH).

Neinvazivni testovi kao što su UBT i SAT nisu dovoljni za inicijalnu dijagnozu *H. pylori* infekcije i ne treba ih koristiti u primarnoj obradi. Pozitivni neinvazivni test može poduprijeti dijagnozu u slučajevima kada je histologija jedini raspoloživi test.

Neinvazivni testovi prvi su izbor u provjeri statusa nakon terapije. Vrlo je važno postići što bolji uspjeh primarne terapije kako bi se smanjila potreba za dodatnim obrađivanjem i liječenjem djece (a time i troškovi) te spriječilo stvaranje rezistentnih sojeva. Stoga se, prema smjernicama, svojoj djeci provjerava status po terapiji. UBT ima visoku osjetljivost i specifičnost, ali može dati lažno-negativne rezultate ako dijete uzima antibiotsku terapiju ili IPP. Osim toga, može dati lažno pozitivne rezultate kod djece mlađe od 6 godina zbog niže distribucije volumena i različitih stopa

produkcije ugljičnog dioksida, ali i zbog nesuradnje kod gutanja uzorka i u izvođenju testa.

SAT ima rezultate usporedive s UBT, ali je jednostavniji za izvođenje i nije ovisan o dobi. Monoklonalni antigenski test ima višu točnost u usporedbi s poliklonalnim. Međutim, i rezultati ovog testa mogu biti lažno-negativni ako se istovremeno uzimaju antibiotici ili IPP. Zbog toga testiranje uspješnosti eradikacije treba provesti najmanje 4 tjedna nakon završetka terapije kako bi se izbjegli lažno-negativni rezultati.

Serološke testove, određivanje imunoglobulina IgA ili IgG protutijela u serumu, punoj krvi, urinu ili slini, ne treba koristiti u kliničkoj praksi bilo za određivanje aktivne *H. pylori* infekcije bilo kao provjeru uspješnosti eradikacije.

III.iv. Liječenje

Liječenje infekcije u pedijatrijskoj populaciji specifično je te se, kao i dijagnostika, razlikuje od liječenja odraslih. Terapija mora biti prilagođena dobi i masi djece, zbog čega treba pažljivo birati doze (Tablica 1), te rezistenciji bakterije određenoj prilikom primarne obrade ili poznatoj rezistenciji zabilježenoj na određenom području.

Velika meta-analiza pokazala je kako se stopa eradikacije povećava s duljinom trajanja liječenja. Prema ESPGHAN/NASPGHAN smjernicama, optimalna terapija izbora je trojna terapija koja se sastoji od dva antibiotika te inhibitora protonske pumpe (IPP) u trajanju od 14 dana (5).

Isto tako, u liječenju je vrlo važna dobra suradnja liječnika, roditelja i djece kako bi se terapija primijenila pravilno te dovoljno dugo. ESPGHAN je izradio posebne letke namijenjene roditeljima pisane laičkim jezikom i prevedene na 20 jezika, kako bi im se što bolje objasnilo što se događa s njihovim djetetom te pojasnila važnost uzimanja terapije. Potiče ih se da vode dnevnik za izvješće o uzimanju terapije, nuspojavama i drugim posebnim događajima tijekom liječenja.

Tablica 1. Standardno određivanje doze.

Prema: Jones N, Koletzko S, Goodman K, i sur. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; str. 994.

Lijek	Raspon tjelesne mase	Jutarnja doza, mg	Večernja doza, mg
IPP*	15-24 kg	20	20
	25-34 kg	30	30
	>35 kg	40	40
Amoksisicilin	15-24 kg	500	500
	25-34 kg	750	750
	>35 kg	1000	1000
Klaritromicin	15-24 kg	250	250
	25-34 kg	500	250
	>35 kg	500	500
Metronidazol	15-24 kg	250	250
	25-34 kg	500	250
	>35 kg	500	500
Bizmut	<10 godina	4x262	
	>10 godina	4x524	

*doze različitih inhibitora protonske pumpe nisu uvijek ekvivalentne

Izbor antibiotika

Izbor antibiotika ovisi o osjetljivosti soja (Tablica 2). Ukoliko je soj osjetljiv na klaritromicin, prva linija je trojna terapija s IPP, klaritromicinom i amoksisicilinom. Za sojeve rezistentne na klaritromicin lijek izbora uz IPP i amoksisicilin je metronidazol. Nije uvijek moguće za svakog pacijenta individualno ispitivati osjetljivost na antibiotike, zbog čega se terapija može propisivati i prema zadnjim podacima o rezistenciji na tom određenom području (gradu, državi) (5). Prema podacima za dječju populaciju u Hrvatskoj, rezistencija na metronidazol iznosi nešto više od 10% i stabilna je zadnjih 20 godina, dok je na klaritromicin narasla s 11% na čak više od 20%. Stoga je metronidazol bolji izbor u Hrvatskoj (35). U slučaju da osjetljivost nije poznata, također se ne preporuča davati klaritromicin obzirom na u svijetu široko

rasprostranjenu rezistenciju na ovaj lijek (5). U velikom istraživanju koje je obuhvatilo 2204 odraslih pacijenata iz 18 europskih zemalja, rezistencija *H. pylori* na klaritromicin iznosila je 17.5%. Također je zabilježena i visoka rezistencija na levofloksacin (14.1%) i metronidazol (34.9%). Rezistencija na sva tri lijeka bila je znatno viša u zemljama Zapadne i Centralne Europe nego u sjevernijim europskim zemljama (35).

Kada osjetljivost na antibiotike nije poznata, može se propisati i četverostruka terapija na bazi bizmuta. Ona se također preporuča i kod rezistentnih sojeva. Takva terapija uključuje bizmut, IPP, amoksicilin i metronidazol za djecu mlađu od 8 godina, a za stariju djecu bizmut, IPP, metronidazol i tetraciklin (5). Kod rezistentnih sojeva mora se i povisiti doza antimikrobne terapije. Visoke doze amoksicilina iznose 2x750 mg za djecu 15-24 kg, 2x1000 mg za djecu 25-34 kg te 2x1500 mg za djecu mase iznad 35 kg. Sekvencijska terapija koja se sastoji se od petodnevnog uzimanja IPP-a skupa s amoksicilinom, a zatim sljedećih pet dana IPP-a s klaritromicinom i metronidazolom najčešće se ne preporuča.

Tablica 2. Preporučena prva linija terapije za *H. pylori* infekciju.

Prema: Jones N, Koletzko S, Goodman K, i sur. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; str. 994.

Antibiotska osjetljivost soja	Preporučena terapija
Osjetljiv na CLA i MET	IPP-AMO-CLA 14 dana *
Rezistentan na CLA, osjetljiv na MET	IPP-AMO-MET 14 dana *
Rezistentan na MET, osjetljiv na CLA	IPP-AMO-CLA 14 dana *
Rezistentan na CLA i MET	IPP-AMO-CLA s visokom dozom AMO* "
Nepoznata	IPP-AMO-MET u visokim dozama 14 dana * "

CLA= klaritromicin, MET= metronidazol, AMO= amoksicilin, IPP= inhibitor protonске pumpe

*U slučaju alergije na penicilin: ako je soj osjetljiv na CLA i MET, koristiti standardnu trojnu terapiju s MET umjesto AMO; ako je soj rezistentan na CLA, koristiti terapiju temeljenu na bizmutu s tetraciklinima umjesto AMO u djece starije od 8 godina

"U obzir dolazi i konkomitantna terapija (IPP-AMO-MET-CLA) u trajanju od 14 dana

Izbor protusekrecijskog lijeka

Kako bi se oštećena sluznica oporavila, potrebno je smanjiti kiselost želuca. U tu svrhu propisuju se IPP. U djece su potrebne veće količine IPP po jedinici mase kako bi se lučenje želučane kiseline dovoljno suprimiralo. Uspjeh eradikacije to je bolji što je jača supresija želučane kiseline. Što se tiče izbora IPP, smjernice prednost dajuesomeprazolu i rabeprazolu jer su manje osjetljivi na brzu razgradnju u brzih metaboličara (CYP2C19) kojih je 56-81% među bijelcima (70% u Hrvatskoj). Doza preporučenih IPP je 2x20 mg za djecu 15-24 kg, 2x30 mg za djecu 25-34 kg te 2x40 mg za djecu s 35 kg ili više. Važno je da se IPP primijeni barem 15 minuta prije obroka, a pije se ujutro i navečer. (5)

Liječenje nakon neuspjele eradikacije

Svoj djeci se po isteku terapije mora provjeriti status kako bi se utvrdio uspjeh ili neuspjeh liječenja. Smjernice preporučaju individualni pristup u odabiru druge linije liječenja (5). Važno je promijeniti antibiotike korištene u prvoj liniji te ih zamijeniti u skladu s početnim antibiogramom i osjetljivosti na antibiotike (Tablica 3).

Tablica 3. Druga linija eradikacijske terapije u pedijatrijskoj populaciji.

Prema: Jones N, Koletzko S, Goodman K, i sur. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; str. 995.

Početna antibiotska osjetljivost soja	Prethodni terapijski režim	Preporučena druga linija
Osjetljiv na CLA i MET	IPP+AMO+CLA	IPP+AMO+MET
	IPP+AMO+MET	IPP+AMO+CLA
	Sekvencijska terapija	Razmotriti kontrolnu endoskopiju i ciljano liječenje tijekom 14 dana ili liječiti kao dvostruko rezistentnu bakteriju (Tablica 2)*
Rezistentan na CLA	IPP+AMO+MET	Liječiti kao dvostruko

		rezistentnu bakteriju (Tablica 2)*
Rezistentan na MET	IPP+AMO+CLA	Razmotriti kontrolnu endoskopiju i ciljano liječenje tijekom 14 dana ili liječiti kao dvostruko rezistentnu bakteriju (Tablica 2)*
Nepoznata primarna osjetljivost	Trojna terapija ili sekvencijska terapija	Razmotriti kontrolnu endoskopiju i ciljano liječenje tijekom 14 dana ili liječiti kao dvostruko rezistentnu bakteriju (Tablica 2)*

CLA= klaritromicin, MET= metronidazol, AMO= amoksicilin, IPP= inhibitor protonske pumpe

*kod adolescenata u obzir dolaze levofloksacin ili tetraciklin

Probiotik

Posljednje ESPGHAN/NASPGHAN smjernice iz 2016. ne preporučaju primjenu probiotika zbog nedostatka dokaza o njihovom učinku na smanjenje nuspojava terapije te poboljšanju stope eradikacije (5,36). Postoje mnoga istraživanja koja pokazuju benefit primjene probiotika u inficirane djece, ali međusobno su teško usporediva zbog primjene različitih probiotskih kultura u različitim dozama. Isto tako, sva su istraživanja provedena na malom broju ispitanika zbog čega je teško donijeti valjani zaključak. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja probiotika čine stimulacija produkcije mucina koji poboljšava imunosti odgovor, poticanje lučenja kiseline, kompetitivnost za vezanje na receptore domaćina čime se istiskuju drugi patogeni te modulacija imunosti odgovora (37).

Velika meta-analiza iz 2017. objavljena u European Journal of Clinical Pharmacology (38) ipak govori u prilog probioticima kao dodatku u liječenju djece inficirane *H. pylori*. Analiza 29 istraživanja s ukupno 3122 ispitanika u kojima se koristilo 17 različitih probiotskih režima pokazala je statistički značajan i povoljan učinak probiotika na

sam uspjeh eradikacije te na bolju kontrolu nuspojava antibiotika tijekom eradikacijske terapije. Također su analizirali probiotske kulture pojedinačno te zaključili kako se s *Lactobacillus casei* postigla najviša stopa eradikacije, a najznačajnije smanjenje nuspojava s višesojnim probioticima koji sadržavaju *Lactobacillus acidophilus* i *Lactobacillus rhamnosus* (38). Ipak, treba reći da istraživanja nisu bila ujednačena te da je trajanje primjene probiotika variralo od 7 dana do 3 mjeseca. Isto tako, probiotske kulture nisu bile podjednako zastupljene u istraživanjima zbog čega je moguće da je uloga pojedinih kultura prenaplašena. Prema tome, nije moguće točno zaključiti koliko i kojeg probiotika bi valjalo davati uz standardnu terapiju. Istraživanja o primjeni probiotika i dalje se provode s ciljem dobivanja jasnih dokaza na temelju kojih bi se probiotici uveli u smjernice. Nedavno istraživanje slučajeva i kontrola iz 2020. provedeno u Tajvanu pokazalo je kako primjena probiotskih jogurta prije i tijekom terapije *H. pylori* povoljno utječe na mikrobiotu crijeva. Što je još zanimljivije, također su in vitro dokazali kako probiotske kulture u jogurtu potiču rast *F. prausnitzii*, jedne od najznačajnijih komenzalnih bakterija crijevne mikrobiote (39). Obzirom na sve veću stopu rezistencije na antibiotike, probiotici bi mogli dobiti značajnu ulogu u liječenju infekcije *H. pylori* u djece ukoliko se njihov učinak nedvojbeno dokaže.

III.v. Cijepljenje

Unatoč postojanju dobro razrađenih smjernica za antimikrobno liječenje te mogućnosti testiranja osjetljivosti odnosno otpornosti bakterije na antibiotike, eradikacija infekcije *H. pylori* i dalje nije dovoljno uspješna. Sve je viša stopa rezistencije zbog široke primjene antibiotika. Dodatni problem kod djece je i mogućnost reinfekcije, naročito u zemljama u razvoju gdje se bilježi i do 30% reinfekcija, zbog čega čak i uspješna eradikacija nije dostatna za rješavanje visoke prevalencije infekcije. Osim same infekcije, velik problem je i karcinom želuca koji i dalje ima visoku pojavnost u zemljama u razvoju, a otkrije se prekasno zbog čega ima lošu prognozu.

Upravo se u cjepivu vidi spas, prvenstveno u zemljama u razvoju gdje bi se procjepljivanjem djece mogla značajno smanjiti prevalencija infekcije na jednostavan

i financijski prihvatljiv način. Isto tako, smanjio bi se broj oboljelih od karcinoma želuca čime bi se spasilo mnogo života te dodatno uštedjelo mnogo novaca.

Zasad ne postoji učinkovito cjepivo koje bi preveniralo kolonizaciju želučane sluznice, ali postoji visoka svijest o potrebi za njegovim razvojem.

Da bi cjepivo bilo učinkovito, potrebno je pronaći prihvatljiv antigen, odgovarajuću dozu i režim cijepljenja, optimalno mjesto unosa cjepiva te snažni adjuvans ili nosač. Obzirom da se kolonizacija zbiva u mukozi želuca, prvenstveno se razmatra i razvija oralna imunizacija. Mnogo je vrsta cjepiva testirano na životinjama, ponajviše miševima, uz dobre rezultate. Kao antigen korišteni su enzim ureaza, vakuolizirajući citotoksin VacA, neutrofil-aktivirajući protein HP-NAP, rekombinantni citotoksin-vezani gen *cagA* te njihove kombinacije, ali i umrtrljena cjelostanična cjepiva. Na životinjskim modelima zabilježen je uspjeh u smislu manje koloniziranih ispitanika među cijepljenjima te manje upala želučane sluznice, ali isti rezultati ne postižu se u kliničkim ispitivanjima na ljudima. Najveći je problem pronaći dobar adjuvans koji će potaknuti dobar imunološki odgovor u ljudi, a bez jakih nuspojava. Životinjski modeli pokazuju kako je teško prevladati imunoregulacijsku ulogu *H. pylori*. Mogući smjer razvoja cjepiva je prenamjena odnosno promjena cilja cijepljenja: umjesto sprječavanja kolonizacije, sprječavale bi se bolesti uzrokovane *H. pylori*. (37, 40)

III.vi. Potencijalne koristi infekcije

Potencijalne koristi infekcije *H. pylori* dovode se u vezu s higijenskom teorijom prema kojoj „pretjerana higijena“ u modernim kućanstvima utječe na povišenu incidenciju alergija, odnosno izloženost mikroorganizmima u ranom djetinjstvu štiti ili prevenira nastanak alergijskih bolesti. U posljednje vrijeme pažnja se posvećuje i *H. pylori* za koju neki znanstvenici smatraju da djeluje protektivno.

Etiologija alergijskih i atopijskih bolesti još uvijek je nepoznata, a postoje različite teorije o mogućim uzrocima nastanka ovih bolesti. Velik dio alergijskih i atopijskih bolesti razvija se od djetinjstva, a smatra se da do atopije/alergije dolazi nakon što

pretjerana aktivacija Th2 limfocita potakne pojačano stvaranje B limfocita koji proizvode IgE te mastocita i eozinofila (41). S druge strane, *H. pylori* infekcija dovodi do imunskog odgovora uglavnom posredovanog Th1 limfocitima te se teoretizira da na taj način nastaje supresija Th2 limfocita i u konačnici izostanak alergijske/atopijske reakcije odnosno bolesti (41,42).

Meta-analiza objavljena 2014. (42) obuhvatila je 21 istraživanje iz razdoblja 1999.-2012. koja su istraživala povezanost alergijskih i atopijskih bolesti s *H. pylori* infekcijom. Atopija je bila definirana kao pozitivan kožni *prick test* te povišeni ukupni i specifični IgE, dok su alergijske bolesti obuhvaćale alergijsku astmu, alergijski rinitis, rino-konjunktivitis, atopijski dermatitis i alergije na hranu. Istraživanja su uglavnom obuhvaćala heterogene skupine urbanog stanovništva industrijaliziranih zemalja gdje su atopijske bolesti češće, a prevalencija *H. pylori* u opadanju. Autori su zaključili da postoje dokazi o inverznoj povezanosti *H. pylori* i atopije odnosno alergijskih bolesti po čemu bi *H. pylori* imala protektivnu ulogu, iako to nije bio rezultat svih istraživanja pojedinačno. Ipak, autori su poručili kako je potrebno daljnje istraživanje (42).

Istraživanje u Turskoj provedeno nad 274 pacijenta polučilo je upravo suprotne rezultate. Radilo se o istraživanju slučajeva i kontrola gdje su osobe alergične na pelud, grinje ili grinje i pelud te oboljele od nealergijskog rinitisa s eozinofilnim sindromom testirali na *H. pylori* antigenskim testom iz stolice te zatim testirali uparene kontrole. Obuhvatili su osobe 3-76 godina; u odraslih je bilo više inficiranih među slučajevima (42%) nego što je to bilo u kontrolnim skupinama (24%), dok je kod djece rezultat bio približno jednak (23.4% naspram 24%) (43).

Eozinofilni ezofagitis (EoE) kronična je alergijska bolest nepoznate etiologije koja se također povezuje s *H. pylori*. Riječ je o bolesti koja dovodi do disfunkcije jednjaka te simptoma poput disfagije, zapinjanja bolusa hrane (impakcija) i povraćanja. Uočava se porast prevalencije ove bolesti među djecom i odraslima, uglavnom u razvijenim zemljama. Oboljela djeca i mlađi odrasli obično uz EoE imaju i druge atopijske bolesti u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi zbog čega se također nametnulo pitanje moguće protektivnosti *H. pylori* (44,45). Provedeno je više istraživanja koja su pokušala potvrditi tu teoriju, a meta-analiza iz 2019. godine obuhvatila je 11 studija s ukupno

350 000 sudionika te pokazala kako postoji 37% manji rizik za EoE kod inficiranih s *H. pylori* (47). Pa ipak, u najnovijim radovima ova se potencijalna protektivnost preispituje. Veliko istraživanje slučajeva i kontrola provedeno u 23 centara (Španjolska, Italija, Francuska i Kolumbija) nad ukupno 808 osoba nije pokazalo povezanost *H. pylori* s manjim rizikom za EoE ni kod djece niti kod odraslih. Ono što jesu povezali, i to „granično“, jest smanjena učestalost atopije i alergijskog rinitisa kod oboljelih od EoE. Stoga su autori postavili sumnju u postojanje uloge *H. pylori* u nastajanju prvenstveno EoE, ali i drugih alergijskih stanja (45).

Pregledni članak iz 2020. također dovodi benefit infekcije *H. pylori* u pitanje. Kao primjer navode stanovništvo Malezije za koje je zapažena niska prevalencija infekcije *H. pylori*, a istovremeno niska incidencija dječje astme (i drugih stanja u odraslih koji se navode kao stanja s potencijalnim benefitom od infekcije). Isto tako navode manjkavosti u istraživanjima koja potvrđuju povezanost EoE i *H. pylori* poput nedefiniranog načina uzimanja biopsije želučane sluznice i nedostatka informacija o prethodnom korištenju IPP što bi moglo utjecati na rezultate. Osim toga, zbog dokazanih sličnosti u patogenetskim mehanizmima obiju bolesti smatraju da treba još mnogo preispitivanja potencijalne protektivnosti *H.pylori* (6).

Osim s alergijskim bolestima, *H. pylori* je povezana i s mnogim drugim bolestima za koje postoje dokazi o manjoj pojavnosti u inficiranih.

Upalna bolest crijeva, u koju ubrajamo ulcerozni kolitis, Crohnovu bolest te miješane forme, kronični je upalni poremećaj gastrointestinalnog sustava koji se može javiti u bilo kojoj dobi. Otprilike četvrtina do trećina bolesnika pripada pedijatrijskoj populaciji, a prema epidemiološkim podacima, upravo u pedijatrijskoj skupini pacijenata incidencija značajnije raste (47).

Mnoge studije potvrđuju da je prevalencija upalnih bolesti crijeva niža u inficiranih s *H. pylori* (48-51). Osim toga, prema istraživanju provedenom na Sveučilištu u Floridi, u oboljelih od Crohnove bolesti klinička slika je znatno blaža ukoliko su pacijenti ujedno bili pozitivni na *H. pylori*. Istraživanje je pokazalo kako je u bolesnika s

Crohnovom bolesti inficiranih s *H. pylori* bilo znatno manje fistulacija, striktura i aktivnih kolitisa na nasumičnim pregledima (52). Ipak, studija je provedena nad samo 91 pacijentom te se ne nudi objašnjenje zbog čega bi tome bilo tako. Potrebno je daljnje ispitivanje protektivne uloge *H. pylori* u upalnoj bolesti crijeva.

IV. H. pylori u odraslih

Pristup dijagnostici i liječenju *H. pylori* različit je u odraslih i djece. Istraživanja seroprevalencije ove infekcije u Republici Hrvatskoj pokazuju zastupljenost u 64% odrasle populacije, dok seropozitivnost u pacijenata s dispepsijom doseže 92%. Prema tome, svi odrasli pacijenti koji se javljaju zbog dispepsije, trebali bi u svojoj obradi biti testirani na *H. pylori*. Prema smjernicama Maastricht I-IV predlaže se različit dijagnostički pristup u bolesnika mlađih, odnosno starijih od 45 godina. Granica od 45 godina određena je prema prosječnoj dobi incidencije karcinoma želuca od 68 godina, te činjenici da je karcinom izuzetno rijedak u mlađih od 55. Kod bolesnika mlađih od 45 godina bez alarmantnih simptoma poput mršavljenja, disfagije i znakova gastrointestinalnoga krvarenja, dijagnostički postupak može provesti liječnik obiteljske medicine jednom od neinvazivnih dijagnostičkih metoda: UBT, SAT ili serološkom kvantitativnom laboratorijskom analizom. U slučaju pozitivnog nalaza preporučuje se provesti eradikacijsku terapiju zbog čega takav pristup nazivamo „Testiraj i liječi“ (eng. „*Test and treat*“). Sve bolesnike starije od 45 godina, kao i sve one s prisutnim alarmantnim simptomima neovisno o dobi, preporučuje se poslati na specijalističku gastroenterološku obradu zbog potrebe provedbe endoskopskog pregleda (eng. „*Scope and treat*“).

Svim odraslima, kojima se bilo invazivnim ili neinvazivnim testom dokaže infekcija, potrebno je propisati eradikacijsku terapiju. Terapija se određuje obzirom na regionalnu rezistenciju na klaritromicin pa je tako u područjima s niskom prevalencijom rezistencije prvi izbor standardna trojna terapija, dok se kod visoko prisutne rezistencije kao prvi izbor preporučuje sekvencijska terapija ili trojna terapija s amoksicilinom i metronidazolom. Ukoliko prvi pokušaj ne bude uspješan, mora se pokušati s trostrukom/četverostrukom terapijom s bizmutom ili levofloksacinom (53).

V. Zaključak

H. pylori infekcija zahvaća polovicu svjetske populacije što je čini važnim globalnim problemom. Velik dio zaraženih infekciju stječe u djetinjstvu, a otkriva uglavnom u odrasloj dobi. Razlog tomu je različit odgovor imunološkog sustava djece na bakteriju te slabo ili nikako izraženi simptomi infekcije. Problem dijagnostike *H. pylori* u pedijatrijskoj populaciji leži u nespecifičnosti gastrointestinalnih simptoma koji najčešće i nisu povezani s *H. pylori* te čestoj pojavi funkcionalnih poremećaja u djece koje treba razlikovati od organskih. Za razliku od odraslih, kod djece se neinvazivne pretrage nikada ne koriste u postavljanju dijagnoze infekcije, a sva dijagnostika počiva na invazivno uzetim uzorcima. *H. pylori* povezuje se i sa sideropeničnom anemijom u djece dok za ITP, koja je povezana s *H. pylori* infekcijom u odraslih, nema dovoljno dokaza. Za ostale bolesti i poremećaje poput niskog rasta i šećerne bolesti koje se pokušavaju povezati s *H. pylori* također nema dovoljno dokaza. Terapija izbora je trojna terapija (dva antibiotika i IPP) u trajanju od 14 dana. Liječenje je složeno zbog sve veće antimikrobne rezistencije i posljedičnog duljeg uzimanja više lijekova što djeci nije lako. Važno je propisati odgovarajuće antibiotike u optimalnim dozama kako bi vjerojatnost za izlječenje bila što veća. Također, potrebna je i dobra suradnja s roditeljima kako bi se lijekovi uzimali pravilno i dovoljno dugo. Iako postoje dokazi o boljoj učinkovitosti terapije te manjem broju nuspojava u slučaju dodatka probiotika, zasad ne postoji optimalni soj i doza koji bi se primjenjivali u djece te ih smjernice ne preporučaju. Nakon provedene farmakoterapije važno je neinvazivnim pretragama preispitati uspjeh eradikacije u sve djece te, u slučaju perzistentne infekcije, nastaviti liječenje antibioticima druge linije. Polaže se nada u razvoj cjepiva kojim bi se prevenirala infekcija ili barem njene posljedice, ali trenutno nema naznaka da će se tako što uskoro i ostvariti. Zaštitno djelovanje *H. pylori* na imunski sustav djece nije dovoljno istraženo, ali postoje velika istraživanja koje govore o manjem broju alergijskih bolesti, a isto tako i o blažim oblicima upalnih bolesti crijeva u inficirane djece. Mnogo je još pitanja o učinku *H. pylori* u djece koja čekaju svoj odgovor, ali obzirom na proširenost infekcije i količinu istraživanja koji se svakodnevno izvode u cijelom svijetu, nije nerealno očekivati nove vijesti i smjernice iz ovog područja.

VI. Literatura

1. Kotilea K, Bontems P, Touati E. Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1149:17-33. doi: 10.1007/5584_2019_357.
2. Vučković D, Plečko V. Kampilobakter.Helikobakter. U: Kalenić S., ur. *Medicinska mikrobiologija.* Zagreb: Medicinska naklada, 2013. Str 210-212.
3. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449-90. doi: 10.1128/CMR.00054-05..
4. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, i sur. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol.* 2019; 7;25(37):5578-5589. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5578..
5. Jones N, Koletzko S, Goodman K, i sur. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:991-1003 [Pristupljeno 1.12.2021.] Dostupno na: https://www.espghan.org/knowledge-center/publications/Gastroenterology/2016_Guidelines_for_the_Management_of_Helicobacter_pylori
6. Doulberis M, Kountouras J, Rogler G. Reconsidering the "protective" hypothesis of *Helicobacter pylori* infection in eosinophilic esophagitis. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1481(1):59-71. doi: 10.1111/nyas.14449. Epub 2020 Aug 7.
7. Muhsen K, Nir A, Spungin-Bialik A, Bassal R, Goren S, Cohen D. Interaction among ethnicity, socioeconomic status, and *Helicobacter pylori* seroprevalence in Israeli children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(5):524-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e31822676ca.

8. Miendje Deyi VY, Vanderpas J, Bontems P, Van den Borre C, De Koster E, Cadranel S, Burette A. Marching cohort of *Helicobacter pylori* infection over two decades (1988-2007): combined effects of secular trend and population migration. *Epidemiol Infect.* 2011;139(4):572-80. doi: 10.1017/S095026881000110X..
9. Oleastro M, Pelerito A, Nogueira P, Benoliel J, Santos A, Cabral J, Lopes AI, Ramalho PM, Monteiro L. Prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* Infection in a healthy pediatric population in the Lisbon area. *Helicobacter.* 2011;16(5):363-72. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00858.x.
10. Babuš V, Presečki V, Katičić M, i sur. Rasprostranjenost infekcije s *Helicobacter pylori* u odrasloj populaciji Hrvatske. *Lijec Vjesn* 1997;119:139–142. [Pristupljeno 1.2.2021.] Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/6666>
11. Mišak Z, Hojsak I, Homan M. Review: *Helicobacter pylori* in pediatrics. *Helicobacter* 2019;24 Suppl 1:e12639. doi:10.1111/hel.12639
12. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol.* 2018;24:3204–3221. doi: [10.3748/wjg.v24.i29.3204](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i29.3204)
13. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology.* 2016S0016-5085(16)00181-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
14. Rome Foundation. Rome IV criteria. 2016. Jan. [Pristupljeno 5.3.2021.] Dostupno na: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>
15. Thakkar K, Chen L, Tatevian N, Shulman RJ, McDuffie A, Tsou M, i sur. Diagnostic yield of oesophagogastroduodenoscopy in children with abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 662– 9. doi: [10.1111/j.1365-2036.2009.04084.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04084.x)
16. Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, Van Leeuwen Y, Berger MY. Association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics* 2010; 125: e651– 69.
17. Cardenas VM, Prieto-Jimenez CA, Mulla ZD, Rivera JO, Dominguez DC, Graham DY, Ortiz M. *Helicobacter pylori* eradication and change in markers of iron stores among non-iron-deficient children in El Paso, Texas: an etiologic

- intervention study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Mar;52(3):326-32. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182054123.
18. Afifi RA, Ali DK, Shaheen IA. A localized case-control study of extra-gastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection in children. *Indian J Pediatr.* 2011;78(4):418-22. doi: 10.1007/s12098-010-0308-6.
19. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, i sur. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(7):886-96. doi: 10.3748/wjg.v16.i7.886.
20. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1998;352(9131):878. doi: 10.1016/S0140-6736(05)60004-9. PMID: 9742983.
21. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, i sur. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica.* 2009;94(6):850-6. doi: 10.3324/haematol.2008.005348.
22. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117 (16): 4190–4207. doi: [10.1182/blood-2010-08-302984](https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984)
23. Brito HS, Braga JA, Loggetto SR, Machado RS, Granato CF, Kawakami E. *Helicobacter pylori* infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: A randomized controlled trial. *Platelets.* 2015;26(4):336-41. doi: 10.3109/09537104.2014.911836.
24. Mera RM, Bravo LE, Correa P. Long-Term Effects of Clearing *Helicobacter pylori* on Growth in School-Age Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 ; 31(3): 263–266. doi: 10.1097/INF.0b013e3182443fec
25. Mardešić D, i sur. *Pedijatrija.* 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
26. Damghani MA, Dehghan E. Is there any association between *Helicobacter pylori* and otitis media with effusion? *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;86(2):217-221. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.11.002.
27. Park CW, Chung JH, Min HJ, Kim KR, Tae K, Cho SH, i sur. *Helicobacter pylori* in middle ear of children with otitis media with effusion. *Chin Med J*

(Engl). 2011;124:4275–8. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.24.027

28. Jeyakumar A, Bégué RE. Otitis Media with Effusion and *Helicobacter pylori*. OTO Open. 2018;2(3):2473974X18792489. doi: 10.1177/2473974X18792489.
29. Anand PS, Kamath KP, Anil S. Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection. World J Gastroenterol. 2014;20(19):5639-53. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5639
30. Wasilewska J, Klukowski M, Debkowska K, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in children with sleep-disordered breathing. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016;87:208-212. doi: [10.1016/j.ijporl.2016.06.024](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.06.024)
31. Bazmamoun H, Rafeey M, Nikpouri M, Ghergherehchi R. *Helicobacter pylori* infection in children with type 1 Diabetes Mellitus: a case-control study. J Res Health Sci. 2016;16:68-71.
32. Osman SM, Mubarak SM, Omer IM, Abdullah MA. *Helicobacter pylori* infection and the onset of type 1 diabetes mellitus in Sudanese children. Sudan J Paediatr. 2016;16:59-66
33. Yang X. Relationship between *Helicobacter pylori* and Rosacea: review and discussion. BMC Infect Dis. 2018;18(1):318. doi: 10.1186/s12879-018-3232-4.
34. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, Wu JY, Kuo CH, Huang YK, Wu DC. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. World J Gastroenterol. 2015;21(40):11221-35. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11221.
35. 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. 2013;62(1):34-42. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302254.
36. Pacifico L, Osborn JF, Bonci E, Romaggioli S, Baldini R, Chiesa C. Probiotics for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. World J Gastroenterol. 2014;20(3):673-83. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.673.
37. Talebi Bezmin Abadi A. Vaccine against *Helicobacter pylori*: Inevitable approach. World J Gastroenterol. 2016;22(11):3150-7. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3150.
38. Feng JR, Wang F, Qiu X, McFarland LV, Chen PF, Zhou R, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter*

pylori in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(10):1199-1208. doi: 10.1007/s00228-017-2291-6.

39. Yang YJ, Chen PC, Lai FP, Tsai PJ, Sheu BS. Probiotics-Containing Yogurt Ingestion and *H. pylori* Eradication Can Restore Fecal *Faecalibacterium prausnitzii* Dysbiosis in *H. pylori*-Infected Children. *Biomedicines.* 2020;8(6):146. doi: 10.3390/biomedicines8060146.
40. Blanchard TG, Czinn SJ. Current Status and Prospects for a Helicobacter pylori Vaccine. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(3):677-89. doi: 10.1016/j.gtc.2015.05.013.
41. Maggi E. The TH1/TH2 paradigm in allergy, *Immunotechnology*, Volume 3, Issue 4, 1998. ISSN 1380-2933, doi: 10.1016/S1380-2933(97)10005-7.
42. Lionetti E, Leonardi S, Lanzafame A, Garozzo MT, Filippelli M, Tomarchio S, i sur. Helicobacter pylori infection and atopic diseases: is there a relationship? A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014 ;20(46):17635-47. doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17635.
43. Akiner U, Yener HM, Gozen ED, Kuzu SB, Canakcioglu S. Helicobacter pylori in allergic and non-allergic rhinitis does play a protective or causative role? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 ;277(1):141-145. doi: 10.1007/s00405-019-05659-3.
44. von Arnim U, Wex T, Link A, Messerschmidt M, Venerito M, Miehke S, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(7):825-30. doi: 10.1111/apt.13560.
45. Molina-Infante J, Gutierrez-Junquera C, Savarino E, Penagini R, Modolell I, Bartolo O, i sur; Upper GI Tract Study Group from the Spanish Gastroenterological Association (AEG). Helicobacter pylori infection does not protect against eosinophilic esophagitis: results from a large multicenter case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2018 ;113(7):972-979. doi: 10.1038/s41395-018-0035-6.
46. Shah SC, Tepler A, Peek RM Jr, Colombel JF, Hirano I, Narula N. Association Between Helicobacter pylori Exposure and Decreased Odds of Eosinophilic Esophagitis-A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 ;17(11):2185-2198.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2019.01.013.
47. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(12): 22529–22542.

[Pristupljeno 10.4.2021.]]dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730025/>

48. Zhang S, Zhong B, Chao K, i sur. Role of Helicobacter species in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1987–1989. doi: [10.1128/JCM.02630-10](https://doi.org/10.1128/JCM.02630-10)
49. Sonnenberg A, Genta RM. Low prevalence of Helicobacter pylori infection among patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:469–476.
50. Ando T, Watanabe O, Ishiguro K, i sur. Relationships between Helicobacter pylori infection status, endoscopic, histopathological findings, and cytokine production in the duodenum of Crohn's disease patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:193–197.
51. Wu XW, Ji HZ, Yang MF, Wu L, Wang FY. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease in Asians: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(15):4750-6. doi: 10.3748/wjg.v21.i15.4750..
52. Fialho A, Nassri A, Muenyi V, Malespin M, Shen B, De Melo SW Jr. Helicobacter pylori is Associated with Less Fistulizing, Stricturing, and Active Colitis in Crohn's Disease Patients. *Cureus.* 2019;11(11):e6226. doi: 10.7759/cureus.6226.
53. Katičić M, Duvnjak M, Filipec Kanižaj T, Krznarić Ž, Marušić M, Mihaljević S, i sur. Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije Helicobacterom plyori. *Liječ Vjesn* 2014;136:1–1

VII. Zahvale

Želim zahvaliti svojoj mentorici prof.dr.sc. Ireni Senečić-Čala na pruženoj prilici te pomoći i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Puno hvala i svim mojim prijateljima koji su uvijek tu da mi uljepšaju, olakšaju i obogate život.

Hvala mojoj maloj - velikoj obitelji koja mi je uvijek bila podrška u svemu, a tako i u studiju. Hvala što uvijek vjerujete u mene.

Posebno i najveće hvala mojim uzorima - mami i tati, koji mi pružaju najljepši život, i Franu, koji ga sa mnom dijeli i daje mu pravi smisao. Bez vas ništa ne bi bilo moguće, ovaj uspjeh je naš zajednički. Beskrajno sam vam zahvalna.

VIII. Životopis

Rođena sam 19.11.1996. u Zagrebu gdje sam se i školovala: u školskoj godini 2003./2004. upisujem Osnovnu školu Bartola Kašića, 2011. krećem u V. gimnaziju, a 2015. upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom svojeg školovanja učila sam engleski, njemački i talijanski jezik kojima se aktivno služim u govoru i pismu, te francuski jezik kojim se služim pasivno. U srednjoškolskim i studentskim danima bavila sam se volonterskim radom. U skloništu za nezbrinute životinje grada Zagreba volontirala sam 2012.-2014. godine, 2015. postajem volonterom Specijalne bolnice za kronične bolesti dječje dobi Gornja Bistra, a od 2019. započinjem s radom u Studentskoj liniji za rijetke bolesti za što sam nagrađena Rektorovom nagradom u kategoriji „Društvo koristan rad u akademskoj i široj zajednici“ u akademskoj godini 2019./2020. Tijekom Covid-19 pandemije radila sam kao student volonter u akademskoj godini 2020./2021.