

Liječenje *Helicobacter pylori* infekcije

Kolar, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:741693>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-16**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Maja Kolar

Liječenje *Helicobacter pylori* infekcije

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur pod vodstvom prof. dr. sc. Tajane Filipec Kanižaj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

CagA – Citotoksinu pridruženi gen

CT – Kompjuterska tomografija, engl. *Computed tomography*

ELISA – Enzimski imunološki test, engl. *The enzyme-linked immunosorbent assay*

ESPGHAN – Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu

GERB – Gastroezofagealna refluksna bolest

GUK – Glukoza u krvi

HbA1c – Glikozilirani hemoglobin A1c

HDL – Lipoprotein visoke gustoće

HPV – Humani papiloma virus

IgA – Imunoglobulin A

IgG – Imunoglobulin G

IPP – Inhibitor protonske pumpe

ITP – Idiopatska trombocitopenična purpura

LDL – Lipoprotein niske gustoće

MALT limfom – Limfom marginalne zone limfnog tkiva vezanog uz želučanu sluznicu, engl. *Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma*

NASPGHAN – Sjevernoameričko društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu

NPT – Test uz pacijenta, engl. *Near patient test*

PAI – Otok patogenosti, engl. *Pathogenicity island*

TNF- α – Čimbenik tumorske nekroze alfa

UFT – Urea ultra brzi test, engl. *Urea Ultrafast-Test*

VacA – Vakuolizirajući citotoksin A

SAŽETAK

Liječenje *Helicobacter pylori* infekcije

Helicobacter pylori je gram-negativna bakterija povezana s mnogim bolestima, uključujući gastritis, peptični ulkus, želučani karcinom i MALT limfom. Više od 4 milijarde ljudi na svijetu zaraženo je *Helicobacterom pylori*, većinom u zemljama u razvijaju, dok je prevalencija infekcije u visoko razvijenim zemljama znatno niža. Za dijagnozu infekcije koriste se brojni invazivni i neinvazivni testovi. Strategija „testiraj i tretiraj“ preporučuje se kod mladih pacijenata. Kod pacijenata s alarmantnim simptomima i starijih pacijenata preporučuje se strategija „endoskopiraj i tretiraj“. U smjernicama „Maastricht V“ preporučuje se liječenje *Helicobactera pylori* standardnom trojnom terapijom IPP-a, amoksicilina i klaritromicina u zemljama gdje je rezistencija *Helicobactera pylori* na klaritromicin manja od 15%. U zemljama gdje je rezistencija veća od 15%, kao što je Hrvatska i većina europskih zemalja, preporuča se četverostruka terapija bazirana na bizmutu. Problem sve veće rezistencije na antibiotike doveo je do traganja za alternativnim načinima liječenja ove infekcije. Istražuju se korisnost uključivanja probiotika u terapiju i ljekovita svojstva biljaka koje se tradicionalno koriste u liječenju probavnih problema. Velike nade polažu se u razvoj adekvatnog cjepiva koje bi moglo spriječiti infekciju. Cjepivo je najpotrebnije u nisko razvijenim zemljama i zemljama u razvoju gdje je više od 40% djece zaraženo *Helicobacterom* prije svoje 5. godine. Do sada je jedno cjepivo uspješno prošlo treću fazu kliničkog ispitivanja, no niti jedno još nije odobreno za uporabu.

Ključne riječi: *Helicobacter pylori*, liječenje, rezistencija na klaritromicin, trojna terapija, četverostruka terapija

SUMMARY

Treatment of Helicobacter pylori infection

Helicobacter pylori is a gram-negative bacteria associated with a number of diseases, including gastritis, peptic ulcer disease, gastric cancer and MALT lymphoma. More than 4 billion people in the world suffer from Helicobacter pylori infection, most of them in developing countries, while the prevalence of the infection is much lower in highly developed countries. The infection is diagnosed by a number of tests, both invasive and non-invasive. The so called “test and treat” strategy is recommended in young patients. When patients display alarm symptoms and in older patients “endoscope and treat” is the preferred strategy. “Maastricht V” guidelines recommend the standard triple therapy of PPI, amoxicillin and clarithromycin for the treatment of Helicobacter pylori infection in countries where clarithromycin resistance is lower than 15%. In countries with high clarithromycin resistance (>15%), like Croatia, and most of European countries, bismuth-containing quadruple therapy is recommended. The growing problem of antibiotic resistance led to a search for an alternative treatment of this infection. The efficacy of adding probiotics in therapy regimens and therapeutic properties of plants traditionally used in treatments of digestive problems is being studied. There are high hopes in the medical community for a development of an adequate vaccine that could prevent the infection. The greatest need for the vaccine is in least developed countries and in developing countries where more than 40% of children are infected with Helicobacter pylori before the age of 5. So far, one vaccine successfully completed the third phase of clinical trial, however no vaccines have yet been approved for use.

Key words: Helicobacter pylori, treatment, clarithromycin resistance, triple therapy, quadruple therapy

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. POVIJEST.....	1
2. STRUKTURA I PATOGENEZA.....	1
3. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
4. KLINIČKA SLIKA.....	2
4.1. POVEZANOST INFEKCIJE HELICOBACTEROM PYLORI I GASTROINTESTINALNIH BOLESTI.....	2
4.1.1. GASTRITIS.....	3
4.1.2. GASTRODUODENALNI ULKUSI.....	3
4.1.3. MALT LIMFOMI.....	4
4.1.4. KARCINOM ŽELUCA.....	5
4.1.5. GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST.....	6
4.2. POVEZANOST INFEKCIJE HELICOBACTEROM PYLORI I BOLESTI IZVAN GASTRODUODENALNOG SUSTAVA.....	6
4.2.1. NEUROLOŠKE BOLEST.....	6
4.2.2. KOŽNE BOLESTI.....	7
4.2.3. BOLESTI KRVNIH STANICA.....	7
4.2.4. OFTALMOLOŠKE BOLESTI.....	8
4.2.5. KARDIOVASKULARNE BOLESTI.....	8
4.2.6. DIJABETES.....	9
5. DIJAGNOSTIKA.....	10
5.1. NEINVAZIVNI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI.....	10
5.1.1. UREJA IZDISAJNI TEST.....	10
5.1.2. BRZI ANTIGENSKI TEST.....	11
5.1.3. SEROLOŠKI TESTOVI.....	11

5.2. INVAZIVNI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI.....	11
5.2.1. ENDOSKOPIJA.....	11
5.2.2. HISTOLOGIJA	12
5.2.3. BRZI UREA ZA TEST.....	12
5.2.4. IZOLACIJA IZ BIOPTATA	13
6. LIJEČENJE.....	13
6.1. TERAPIJSKE KOMBINACIJE LIJEKOVA	13
6.2. REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIKE	14
6.3. SMJERNICE ZA LIJEČENJE	15
6.3.1. SMJERNICE ZA LIJEČENJE U ZEMLJAMA S NISKOM REZISTENCIJOM NA KLARITROMICIN	15
6.3.2. SMJERNICE ZA LIJEČENJE U ZEMLJAMA S VISOKOM REZISTENCIJOM NA KLARITROMICIN	15
6.4. LIJEČENJE U EUROPI.....	16
6.5. LIJEČENJE U HRVATSKOJ	16
6.6. ALERGIJA NA PENICILIN.....	17
6.7. LIJEČENJE KOD DJECE	18
7. PROBIOTICI.....	18
8. LJEKOVITA SVOJSTVA BILJAKA	19
9. CIJEPLJENJE	21
9.1. CJELOSTANIČNA CJEPIVA	22
9.2. ANTIGENSKA CJEPIVA.....	22
9.3. ORALNO REKOMBINANTNO CJEPIVO	23
10. ZAKLJUČAK	24
11. ZAHVALE.....	25
12. LITERATURA	26
13. ŽIVOTOPIS	37

1. POVIJEST

„*Helicobacter pylori* zavijeni je gram-negativni štapić koji se može izolirati iz ljudskog želuca. Otkriven je 1984., a za to su otkriće Marshall i Warren 2005. dobili Nobelovu nagradu. Povezuje se s gastritisom, peptičnim vriedom, želučanim karcinomom te MALT B-staničnim limfomom (1).“ Prisutnost spiralnih mikroorganizma u sluznici želuca prvi je opisao poljski liječnik Jaworski još krajem 19. stoljeća, no tek radnom Marshalla i Warrena u drugoj polovici 20. stoljeća ta bakterija postaje poznata medicinskom svijetu. Prvotno nazvana *Campylobacter pyloridis*, njezino ime je promijenjeno u *Campylobacter pylori* i na kraju u *Helicobacter pylori* radi specifičnosti morfoloških i strukturnih značajka koje ovu bakteriju bitno razlikuju od *Campylobactera* (2).

2. STRUKTURA I PATOGENEZA

Helicobacter pylori je bakterija duga između 2 i 4 mikrometra, a široka između 0.5 i 1 mikrometara. Stanična ovojnica bakterije sastoji se od dvije membrane: unutarnje citoplazmatske i vanjske. Vanjska membrana sastoji se od fosfolipida i lipopolisaharida, a sam lipopolisaharid sadrži lipid A, sržni oligosaharid i postranični O lanac. Bakterija je katalaza i oksidaza pozitivna (3). Kiseli želučani sadržaj nepogodan je za život virusa, bakterija i ostalih mikroorganizama, no *Helicobacter pylori* može preživjeti u ovakvoj okolini zahvaljujući enzimu ureazi koja pretvara ureju u amonijak i ugljični dioksid te tako neutralizira želučanu kiselinu i povisuje pH okolnih stanica (4). *Helicobacter pylori* posjeduje 4 do 8 unipolarnih flagela koje mu osiguravaju mobilnost. Svaka se sastoji od tri temeljna dijela: tijela, kuke i filameta (5). Najbitniji čimbenici virulencije *Helicobactera pylori* su vakuolizirajući citotoksin A (VacA) i citotoksinu pridruženi gen (cagA). VacA poslije endocitoze stvara vakuole i na taj način ošteti stanice endotela (1). CagA pripada cag otoku patogenosti (PAI) koji se sastoji od 31 gena i jedan je od najviše istraženih čimbenika virulencije. Ti geni kodiraju T4SS. T4SS je igli slična struktura koja prodire kroz membrane epitelnih stanica želuca i u njih ubacuje produkte *Helicobactera pylori*, uključujući i CagA. CagA je najvirulentniji čimbenik povezan s ovom bakterijom, i ako je prisutan, on je faktor rizika za razvoj čira na želucu i želučanog karcinoma. CagA i muropeptidi u stanici aktiviraju signalne putove koji vode do ekspresije gena i

proizvodnje upalnih citokina i kemokina (6). *Helicobacter pylori* ne prodire u tkivo želuca, on ošteti sluznicu i kolonizira epitelne stanice sluznice. Organizam čovjeka reagira na ovaj postupak upalnom reakcijom koja pospješuje daljnje oštećenje tkiva želuca (7).

3. EPIDEMIOLOGIJA

Otprilike 4.4 milijardi ljudi u svijetu zaraženo je *Helicobacterom pylori*. Prevalencija infekcije varira među geografskim područjima. Najviša je u Africi (79.1%), Latinskoj Americi (63.4%) i u Aziji (54.7%), a najniža je u Sjevernoj Americi (37.1%) i Oceaniji (24.4%). U Europi prosječna prevalencija iznosi 39.8%. Početkom 21. stoljeća prevalencija je počela padati u visoko razvijenim zemljama zapadnog svijeta, a svoj plato je dostigla u zemljama u razvoju. Prevalencija ponekad varira i unutar same države gdje ovisi o dostupnosti pitke vode, razini urbanizacije i zdravstvenim mjerama (8). U zapadnim zemljama je prevalencija često viša kod prve i druge generacije migranata. U zemljama u razvoju većina se ljudi zarazi u prvih pet godina života, a u visoko razvijenim prevalencija zaraze je niska u djetinjstvu te se sporo povećava kako ljudi stare, pa incidencija među odraslima iznosi 0.5% godišnje (3). U meta-analizi prevalencije infekcije *Helicobacterom pylori* provedenoj 2016. godine zaključeno je da je 20% do 40% zdrave djece mlađe od 5 godina zaraženo u visoko razvijenim zemljama, dok taj postotak raste preko 40% u nisko razvijenim (9). Iako je infekcija *Helicobacterom pylori* veoma raširena točan mehanizam prijenosa i dalje nije poznat. Najvjerojatniji putevi prijenosa uključuju: feko-oralni prijenos, oro-oralni prijenos, gastro-oralni prijenos, prijenos preko hrane i vode te intubacijom želuca (10).

4. KLINIČKA SLIKA

4.1. POVEZANOST INFEKCIJE HELICOBACTEROM PYLORI I GASTROINTESTINALNIH BOLESTI

Nakon što *Helicobacter pylori* kolonizira sluznicu želuca on će histološki dovesti do upale sluznice kod svih zaraženih ljudi, ali većina njih neće razviti nikakve simptome. Procjenjuje se da 10% do 20% zaraženih ljudi kroz život razvije ulkusnu bolest, a 1% do 2% oboli od raka želuca (3). Nadutost, gubitak težine, loš apetit, mučnina i povraćanje simptomi su koji se javljaju uz brojne bolesti gornjeg dijela probavnog sustava te je uz pojavu ovih simptoma bitno diferencijano-dijagnostički uvijek posumnjati i na infekciju *Helicobacterom pylori* (7).

4.1.1. GASTRITIS

Upala sluznice želuca naziva se gastritis, a upalni odgovor sastoji se od infiltracije sluznice želuca neutrofilima, T i B limfocitima, plazma stanicama i makrofazima (11). Gastritis može biti akutni i kronični. Akutni gastritis najčešće uzrokuje alkohol, aspirin i uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova. U upalnom odgovoru dominiraju neutrofilii. U kliničkoj slici nalazimo bol trbuha, mučninu i povraćanje, gubitak tjelesne težine, rjeđe melenu i hematemazu. *Helicobacter pylori* je najčešći uzročnik kroničnog gastritisa. U upalnom odgovoru dominiraju limfociti i plazma stanice (12).

Kronični gastritis je progresivna upala sluznice želuca i traje cijeli život. Uglavnom započne u djetinjstvu kao površna upala karakterizirana mononuklearnim infiltratom. Kroz život se razvija do atrofije sluznice i gubitka žlijezda želučane sluznice te rasta novih, metaplastičnih žlijezda koje mogu biti intestinalnog ili piloričnog tipa. Ove atrofične promjene mogu biti ograničene na antrum (izlazni dio želuca), na korpus (tijelo želuca) ili na oba dijela želuca što nazivamo pangastritisom (13). Procjenjuje se da će više od 50% ljudi koji boluju od kroničnog gastritisa kroz život razviti atrofični gastritis. Gubitak želučanih žlijezda i parijetalnih stanica korpusa dovodi do trajne hipoklorhidrije i niskog aciditeta želuca (14). Ljudi koji boluju od antralnog gastritisa imaju veći rizik za razvoj duodenalnog ulkusa, a oni koji boluju od korpusnog gastritisa u većem su riziku od obolijevanja od peptičnog ulkusa, intestinalne metaplazije i raka želuca (11).

4.1.2. GASTRODUODENALNI ULKUSI

Kronični ulkus može se pojaviti u želucu ili duodenumu. Zahvaća sluznicu, podsluznicu i mišićni sloj želuca ili duodenuma. Želučani je ulkus rjeđi od duodenalnog, uglavnom se nalazi u antrumu želuca. Javlja se pojedinačno, okruglog je oblika. Duodenalni ulkus većinom je smješten nekoliko centimetara od distalnog kraja pilorusa (15). Otprilike 90% do 95% duodenalnih i 70% do 75% želučanih ulkusa povezano je s infekcijom *Helicobacter pylori* (16). U istraživanju Miehlkea, Bayerdörffera i suradnika dokazano je da su recidivi ulkusa duodenuma znatno rjeđi kod bolesnika kojima je eradican *Helicobacter pylori* tijekom 5 godina nakon liječenja infekcije (17). Djeca uglavnom obole od duodenalnih ulkusa, dok su želučani iznimno rijetki u ovoj populaciji (16). Ulkusna bolest ne mora biti nužno povezana s infekcijom

Helicobacterom pylori, može ju uzrokovati i uporaba aspirina i nesteroidnih protuupalnih lijekova. Također može biti povezana s velikim stresom i pušenjem. Značajni dio ulkusa uzrokovan je s više istovremeno prisutnih rizičnih čimbenika (18).

Unosom hrane u organizam stimuliraju se parijetalne stanice želuca i pojačava se lučenje želučane kiseline. Sluznica želuca i duodenuma luči bikarbonate i sluz koji održavaju povišen pH same sluznice dok je pH u lumenu želuca nizak te time štite samu sluznicu. Duodenalni ulkusi javljaju se u mlađoj životnoj dobi nego želučani i povezani su s pojačanim lučenjem kiseline. Osobe koje boluju od duodenalnog ulkusa imaju povećan broj i aktivnost parijetalnih stanica koje pojačano luče kiselinu. Pojačano je i oslobađanje gastrina koji također pridonosi pojačanom lučenju kiseline. Helicobacter pylori sadrži endopeptidazu koja probavlja sluz i uzrokuje smanjenje viskoznosti same sluzi te tako olakšava prodiranje želučanog sadržaja do sluznice. Sve to dovodi do ozljede same sluznice i stvaranja duodenalnog ulkusa.

Želučani se ulkusi uglavnom nalaze kod pacijenata sa smanjenim lučenjem kiseline u želucu, pa je za nastanak tih ulkusa odgovorno smanjeno lučenje bikarbonata u sluznici, upalni odgovor što ga uzrokuje Helicobacter pylori i toksini koje on luči (19,20). Gastroduodenalni ulkusi mogu dovesti do ozbiljnih komplikacija kao što su krvarenje iz probavnog sustava ili perforacija crijeva. Takve komplikacije su sve češće (21). Korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova povećava mogućnost krvarenja ulkusa za 1.79 puta, a infekcija Helicobacterom pylori za 4.83 puta. Krvarenje je 6.13 puta češće ako su prisutna oba čimbenika (22).

4.1.3. MALT LIMFOMI

MALT limfom (engl. Mucosa associated lymphoid tissue) je limfom marginalne zone. Limfomi marginalne zone su treća najčešća vrsta B staničnog ne-Hodgkinovog limfoma. Razvijaju se u folikulima B stanica u organima koji su često izloženi djelovanju antigena, kao što su slezena i limfni čvorovi mezenterija. MALT limfomi se razlikuju od ostatka limfoma marginalne zone jer se razvijaju u organima u kojima se inače ne nalazi limfno tkivo, ali su se nakupile B stanice zbog autoimunog odgovora ili kronične upale. MALT limfom je najčešći limfom gastrointestinalnog sustava, a više od 85% gastrointestinalnih MALT limfoma nalazi se u želucu (23). Nastanak MALT limfoma često je povezan s infekcijom bakterijom Helicobacter pylori. Više od 90% ljudi oboljelih od MALT limfoma također je zaraženo Helicobacterom pylori. Simptomi koji se vežu uz MALT limfome su dispepsija, okultno krvarenje, bolovi u trbuhu, često i gubitak tjelesne težine

(24). Dijagnosticira se endoskopijom i biopsijom. Limfom se najčešće nalazi u antrumu želuca. Endoskopski se može vidjeti ulkus u 40%, noduli u 30%, a pseudogastritis u 25% slučajeva (25). Uz pravodobno liječenje prognoza bolesti je iznimno dobra, s desetogodišnjim preživljenjem višim od 95%. Ako je bolest otkrivena u prvom ili drugom stadiju, sama eradikacija *Helicobacteria pylori* dovodi do izlječenja u 77.5% pacijenata. Pacijenti kod kojih je limfom i dalje prisutan pojačano se nadziru uz redovne endoskopske biopsije. Za lokalizirane limfome prvog i drugog stadija koji nisu nestali eradikacijom *Helicobacteria pylori* preporučuje se radioterapija. U trećem i četvrtom stadiju kemoterapija je terapija izbora (26).

4.1.4. KARCINOM ŽELUCA

Karcinom želuca ima četvrtu najveću incidenciju i drugu najveću smrtnost među karcinomima na svijetu. Svake godine otprilike 990 000 ljudi oboli od karcinoma želuca, a 738 000 umire (27). Istraživanje iz 2012. godine je pokazalo da je u Europi od karcinoma želuca te godine umrlo 107 000 ljudi. Incidencija za navedenu godinu iznosila je 139 novih slučajeva na 100 000 ljudi, češće kod muškaraca nego žena (28). Više od 90% karcinoma želuca su adenokarcinomi koji se razvijaju unutar stanica žljezdanog tkiva želuca. Postoji više rizičnih čimbenika koje vežemo uz pojavu karcinoma želuca. Jedan od rizičnih čimbenika je dob osobe, a incidencija karcinoma raste progresivno s dobi. Muškarci obole češće nego žene. Incidencija je veća kod pušača u usporedbi s nepušačima. Učestalost je veća kod ljudi slabijeg socioekonomskog statusa i onih koji jedu puno dimljene i slane hrane. Rizični čimbenici su još i: mali unos voća i povrća, konzumiranje nesteroidnih protuupalnih lijekova, pretilost i smanjena fizička aktivnost (29). Karcinom distalnog dijela želuca usko je povezan s infekcijom *Helicobacterom pylori*. Bakterija uzrokuje kroničnu upalu želučane sluznice, s vremenom žlijezde u želucu atrofiraju i nastane atrofični gastritis koji je dalje povezan s intestinalnom metaplazijom i naposljetku displazijom i adenokarcinomom – tzv. Correa kaskada (30). Simptomi se ne javljaju u ranim stadijima bolesti i zato se karcinom najčešće otkrije u već kasnoj fazi bolesti. Simptomi zbog kojih se čovjek obrati liječniku su anoreksija, dispepsija i abdominalna bol. Dijagnoza se postavlja endoskopijom s biopsijom, a stadij bolesti odredi se endoskopskim ultrazvukom i kompjuterskom tomografijom (CT-om) prsnog koša i abdomena. Liječenje je kirurško, razlikuje se ovisno o histološkom tipu, promjeru, lokaciji i stadiju tumora, najčešće uz kemoterapiju (31).

4.1.5. GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) javlja se nakon česte i dugotrajne izloženosti sluznice jednjaka želučanoj kiselini zbog neadekvatnog funkcioniranja donjeg ezofagealnog sfinktera i usporenog pražnjenja želuca koji su uzrokovani parasimpatičkom disfunkcijom. Povezanost između GERB-a i infekcije *Helicobacter pylori* stvar je rasprava. Razvoj GERB-a ovisi o lučenju kiseline unutar želuca. Ako *Helicobacter pylori* izazove gastritis u korpusu želuca, on dovodi do smanjenog lučenja kiseline i tako smanjuje i incidenciju GERB-a. Eradikacija *Helicobacter pylori* mogla bi dovesti do povećanog lučenja kiseline i pridonijeti nastanku ezofagitisa i GERB-a. S druge strane antralni gastritis dovodi do pojačanje sekrecije kiseline i povećava rizik oboljenja od GERB-a. Eradikacija *Helicobacter pylori* u ovom slučaju mogla bi poboljšati ili ne utjecati na ezofagitis (32,33).

4.2. POVEZANOST INFEKCIJE HELICOBACTEROM PYLORI I BOLESTI IZVAN GASTRODUODENALNOG SUSTAVA

4.2.1. NEUROLOŠKE BOLEST

Moždani udar označava sindrom naglog gubitka moždanih funkcija uzrokovan ishemijom ili krvarenjem u mozgu. Simptomi koji se javljaju su najčešće jednostrana oduzetost tijela, diplopija, poremećen govor, ataksija i vrtoglavica (34). U velikoj meta-analizi koju su proveli Doheim i suradnici 2020. godine nađena je statistički značajna povezanost infekcije *Helicobacter pylori* i moždanog udara (35). Jedan od predloženih mehanizama povezanosti temelji se na činjenici da infekcija *Helicobacter pylori* dovodi do ekspresije brojnih upalnih čimbenika, aktivira trombocite te potiče koagulaciju (36).

Alzheimerova bolest najčešći je oblik demencije i od nje boluje preko 30 milijuna ljudi. Hipoteza povezanosti Alzheimerove bolesti i infekcije *Helicobacter pylori* pretpostavlja da *Helicobacter pylori* preko puta usta-nos-njušni put može dospjeti do mozga i tamo dovesti do neurodegeneracije (37).

Parkinsonova bolest je česta neurodegenerativna bolest koja uzrokuje motorne simptome poput tremora i bradikinezije. Meta-analiza Sheina i suradnika iz 2017. godine dokazala je da bolesnici pozitivni na *Helicobacter pylori* imaju 1.5 do 2 puta veću šansu da obole od Parkinsonove bolesti (38).

4.2.2. KOŽNE BOLESTI

Rosacea je upalna bolest nepoznate etiologije koju obilježavaju epizodna pojavljivanja eritema, papula, pustula i teleangiektazija na središnjem dijelu lica. Učestalost zaraze *Helicobacterom pylori* kod osoba koje boluju od rosacee veća je nego u zdravoj populaciji (39). Pretpostavlja se da CagA protein stimulira epitel želuca na lučenje upalnih citokina koji dalje mogu biti jedan od stimulatora rosacee (40).

Psorijaza je kronična kožna bolest koju karakterizira crvenilo, papule i ljuške koje se najčešće pojavljuju u području lakta i koljena, no mogu se pojaviti na području cijelog tijela. U meta-analizi iz 2019. godine rezultati su pokazali 10.7% višu incidenciju *Helicobacteria pylori* kod bolesnika sa psorijazom u odnosu na kontrolnu skupinu. *Helicobacter pylori* je češće nađen kod pacijenata s težim oblicima psorijaze nego kod pacijenata s blagim oblikom bolesti. Pretpostavlja se da kronična upala koju uzrokuje infekcija dovodi do otpuštanja citokina i aktivacije upalnih stanica koje mogu dovesti do egzacerbacije psorijaze (41).

4.2.3. BOLESTI KRVNIH STANICA

Anemija je bolest snižene koncentracije hemoglobina u krvi. Više od 50% svih dijagnosticiranih anemija nastaje zbog niske količine željeza. Takvu anemiju nazivamo sideropenična anemija. Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da više od 2 milijarde ljudi na svijetu boluje od anemije. Najčešći uzroci javljanja sideropenične anemije su smanjen unos željeza u organizam, kronični gubitak krvi, kronična bolest i hemoliza. U meta-analizi iz 2010. godine analizirana je povezanost *Helicobacteria pylori* i sideropenične anemije te utjecaj eradikacije *Helicobacteria pylori* na serumske razine hemoglobina i feritina. Dokazano je da su infekcija i anemija međusobno povezane, to jest da infekcija može povećati rizik od anemije. Povezanost je bila viša kod djece i adolescenata dok kod odraslih nije nađena jaka povezanost. Meta-analiza je također pokazala da eradikacija *Helicobacteria pylori* može povisiti razine hemoglobina i serumskog feritina, ali ne značajno (42).

Idiopatska trombocitopenična purpura (ITP) autoimuna je bolest nepoznate etiologije u kojoj se stvore protutijela koja napadaju i uništavaju vlastite trombocite. Bolest se uobičajeno pojavi već u dječjoj dobi. Trajanjem duže od 12 mjeseci postaje kronična (43). Gasbarrini i suradnici su već 1998. godine primijetili da pacijentima koji su bolovali od ITP-a, a bili su i pozitivni na *H. pylori*, nakon antibiotske terapije bakterije raste broj trombocita u krvi (44). Takahashi i suradnici 2004.

godine predlažu model povezanosti ITP-a i infekcije *Helicobacterom pylori*. Nakon infekcije želuca *Helicobacterom pylori* stvaraju se antitijela na CagA protein. Ta protutijela unakrsnom reakcijom reagiraju s antigenima na trombocitima i dovode do trombocitopenije (45).

4.2.4. OFTALMOLOŠKE BOLESTI

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije glaukom je drugi najčešći uzrok sljepoće na svijetu, odmah iza katarakte. Glaukom nastaje zbog nakupljanja očne vodice unutar oka i posljedičnog rasta očnog tlaka. Kod glaukoma otvorenog kuta simptomi se javljaju polako i ljudi većinom kasno primijete da gube vidnu funkciju. Glaukom zatvorenog kuta ima izraženije simptome koji se naglo javljaju, uključujući zamagljen vid, bol u oku i glavobolju (46). Zadnjih desetak godina raspravlja se o povezanosti infekcije *Helicobacterom pylori* i glaukoma otvorenog kuta. Meta-analiza iz 2015. godine predlaže da *Helicobacter pylori* povećava rizik nastanka glaukoma otvorenog kuta. Daljnja analiza pokazala je da se pozitivna povezanost odnosi na primarni glaukom otvorenog kuta i glaukom normalnog tlaka, dok značajne povezanosti nema kod pseudoeksfolijacijskog glaukoma (47).

Centralna serozna retinopatija također je bolest koja se danas povezuje uz infekciju *Helicobacterom pylori*. Karakterizira je odvajanje neurosenzorne mrežnice u području žute pjege. Jedan od rizičnih čimbenika koji se često veže uz centralnu seroznu retinopatiju je stres. *Helicobacter pylori* jedan je od etioloških faktora za okluzivne bolesti krvnih žila mladih ljudi koji su pod stresom. Moguće je da tako utječe i na centralnu seroznu retinopatiju, pošto su i centralna serozna retinopatija i okluzivne bolesti krvnih žila povezane s ishemijom i A tipom osobnosti (48).

4.2.5. KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrtnosti u većini zemalja svijeta. Velika meta-analiza koju su 2020. godine proveli Wang i suradnici istraživala je povezanost infekcije *Helicobacterom pylori* i kardiovaskularnih bolesti. Dokazano je da infekcija povećava rizik od oboljenja od kardiovaskularnih bolesti za 51%. Taj rizik najveći je za infarkt miokarda i cerebrovaskularne bolesti. Rizik je povećan za 62% kod ljudi mlađih od 60 godina, odnosno za 39% kod starijih od 60. Rizik je povećan za 93% u Aziji, za 47% u Europi (49). Postoji mnogo teorija o načinu

povezanosti infekcije *Helicobacter pylori* i kardiovaskularnih bolesti. Kronična upala koju uzrokuje infekcija može dovesti do endotelne disfunkcije. Kronična upala dovodi do stvaranja upalnih citokina poput interleukina 1 i 6 te čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF- α) koji uzrokuju vazokonstrikciju i endotelnu disfunkciju. Također dovodi do aktivacije T limfocita i makrofaga koji potiču proliferaciju glatkih mišićnih stanica krvnih žila, što igra ključnu ulogu u patogenezi ateroskleroze (50). Povišen lipoprotein niske gustoće (LDL) i snižen lipoprotein visoke gustoće (HDL) poznati su rizični čimbenici za razvitak kardiovaskularnih bolesti. Istraživanje koje su proveli Hoffmeister i suradnici na 708 pacijenata pokazalo je značajno sniženu razinu HDL-a kod osoba zaraženih *Helicobacter pylori* (51). Laurila i suradnici su analizirali uzorke seruma 880 muškaraca u sjevernoj Finskoj. Ukupno 52% ispitanika imala su specifična *Helicobacter pylori* imunoglobulin (IgG) i imunoglobulin A (IgA) protutijela. Serumске razine triglicerida i ukupnog kolesterola bile su značajno više u pozitivnoj skupini ispitanika u odnosu na skupinu koja nije bila zaražena *Helicobacterom*. Serumski trigliceridi kod zaraženih ispitanika iznosili su prosječno 1.20 mmol/L, dok su kod nezaraženih iznosili 1.03 mmol/L. Ukupni kolesterol zaraženih prosječno je iznosio 6.59 mmol/L, a nezaraženih 6.11 mmol/L. Ovi rezultati podupiru teoriju da upala izazvana *Helicobacterom pylori* može utjecati na lipidni status osobe i tako povećati rizik od ateroskleroze (52).

4.2.6. DIJABETES

Dijabetes je značajan uzročnik morbiditeta i mortaliteta u svijetu. Broj odraslih ljudi koji boluju od dijabetesa 1980. bilo je 108 milijuna, a u 2014. taj broj narastao je na čak 422 milijuna. Najvišu prevalenciju dijabetesa nalazimo na području Oceanije, Bliskog istoka i na sjeveru Afrike, dok je prevalencija najniža u sjeverozapadnoj Europi (53). Wan i suradnici su u periodu od 2016. do 2017. proveli veliko istraživanje na 58 482 odraslih Kineza o povezanosti *Helicobacter pylori* i dijabetesa. Istraživanje je pokazalo da su *Helicobacter pylori* pozitivni ispitanici imali dijabetes u 7.3% slučajeva, dok su nezaraženi ispitanici imali dijabetes u 5.2% slučajeva. *Helicobacter pylori* pozitivni ispitanici imali su više vrijednosti glikoziliranog hemoglobina A1c (HbA1c) i više vrijednosti glukoze u krvi (GUK) izmjerene na tašte. Istraživanje je također dokazalo značajnu povezanost *Helicobacter pylori* i dijabetesa kod ispitanika starijih od 44 godine, dok ta povezanost nije značajna kod ljudi mlađih od 44 godine (54).

5. DIJAGNOSTIKA

Razvijene su mnoge dijagnostičke metode visoke specifičnosti i osjetljivosti koje služe za detekciju *Helicobacter pylori* infekcije. Odabir metode ovisi o dostupnosti testa, opremljenosti laboratorija i kliničkom stanju pacijenta. Testove dijelimo u dvije skupine: neinvazivni dijagnostički testovi i invazivni dijagnostički testovi. Neinvazivni testovi uključuju ureja izdisajni test, nalaz antigena u stolici i serologiju. U invazivne dijagnostičke metode ubrajaju se endoskopija, histologija, brzi ureaza test i izolacija (55). Na velikoj *Maastricht V/Florence* konferenciji 2015. godine ažurirane su smjernice za dijagnostiku *Helicobacter pylori*. Kod mladih pacijenata s dispepsijom koristi se takozvana „testiraj i tretiraj“ strategija. Prvo se provede neinvazivno testiranje, a zatim liječenje infekcije. Takva strategija je jeftinija i manje neugodna pacijentu od korištenja invazivnih testova. Strategija „endoskopiraj i tretiraj“ koristi se kod pacijenata s alarmantnim simptomima poput gubitka težine, disfagije, krvarenja, anemije i palpacije abdominalne mase. Ta strategija primjenjuje se i kod starijih ljudi kod kojih su neinvazivni testovi manje točni (56).

5.1. NEINVAZIVNI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

5.1.1. UREJA IZDISAJNI TEST

Ureja izdisajni test često se smatra zlatnim standardom u dijagnostici *Helicobacter pylori* infekcije. Test se bazira na činjenici da *Helicobacter pylori* proizvodi ureazu koja razgrađuje ureju na amonijak i ugljični dioksid. Pacijent popije otopinu ureje s izotopom ugljika ^{13}C ili ^{14}C koju onda ureaza razgradi ako je *Helicobacter* prisutan. Oslobođeni radioaktivni $^{13}\text{CO}_2$ ili $^{14}\text{CO}_2$ prelazi prvo u krvotok, zatim u pluća gdje se mjeri u izdisaju 20 minuta nakon unosa ureje u organizam. ^{13}C je izotop ugljika koji nije radioaktivan te se može koristiti u dijagnostici kod djece i trudnica. Standardni test koristi 75 mg ureje ili 15 mg uz konzumaciju soka od naranče. Ureja izdisajni test koristi se u dijagnostici infekcije i za provjeru stanja nakon eradikacije infekcije. Test ima visoku specifičnost i visoku osjetljivost, no mogu se javiti i lažno pozitivni rezultati u prisutnosti drugih mikroorganizama koji proizvode ureazu u želucu čovjeka. Kod ljudi koji se liječe inhibitorima protonske pumpe (IPP) mogu se javiti lažno negativni rezultati, kao i kod ljudi koji su zaraženi metabolički neaktivnim kokoidnim oblikom *Helicobacter pylori*. Osjetljivost je niža kod pacijenata koji su operirali želudac i koji se liječe lijekovima koji neutraliziraju pH želuca (57,58).

5.1.2. BRZI ANTIGENSKI TEST

Brzi antigenski test u stolici koristi se kada ureja izdisajni test nije dostupan. Test ne zahtijeva korištenje skupe opreme, a uzorak stolice može se skupiti kod kuće i nema potrebe za odlazak u bolnicu, što je posebno povoljno za dijagnosticiranje infekcije kod djece (59). Postoje dvije vrste brzih antigenih testova stolice za dijagnozu *Helicobacter pylori* infekcije. Prvi je enzimski imunotest baziran na monoklonalnim antitijelima, a drugi je imunokromatografski test. Koriste se za postavljanje dijagnoze infekcije i također za procjenu stanja nakon provedene terapije. Često se koriste u masivnim probirima i istraživanja jer su jeftini i jednostavni. Točnost rezultata testa može biti niža ako je uzorak stolice vodenast i kod pacijenata s krvarenjem u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava (60).

5.1.3. SEROLOŠKI TESTOVI

Danas postoji nekoliko vrsta seroloških testova koji se koriste za identifikaciju *Helicobacter pylori* antitijela. Većina testova detektira IgG protutijela. Serološki testovi su jeftini i lako dostupni (61). Najčešće vrste testova koji se koriste su ELISA (engl. *The enzyme-linked immunosorbent assay*), imunokromatografija i *Western blotting*. Antitijela mogu ostati prisutna u organizmu i godinama nakon eradikacije *Helicobacter pylori* te se serologija zato ne može koristiti za potvrdu izlječenja infekcije (62). Buruoa i suradnici su 2013. godine proveli komparativno ocjenjivanje 29 komercijalno dostupnih seroloških testova. Osjetljivost ispitanih testova varirala je između 57.8% i 100%, a specifičnost između 57.4% i 97.9%. Četiri testa pokazala su odlične rezultate s osjetljivošću i specifičnošću iznad 90%. Testirani su i brzi testovi uz pacijenta (NPT, engl. *Near patient test*) koji se provode na slini, krvi ili mokraći i daju brze rezultate. Zbog heterogenih i općenito lošijih rezultata NPT testova ne preporučuje se njihovo korištenje u dijagnostičke svrhe (63).

5.2. INVAZIVNI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

5.2.1. ENDOSKOPIJA

Endoskopija je invazivna metoda detekcije infekcije *Helicobacter pylori* koja se često koristi u populacijama s niskom prevalencijom infekcije. Endoskopijom je potrebno vizualizirati cijeli

gornji dio gastrointestinalnog sustava (jednjak, ulazni dio, tijelo i izlazni dio želuca te početni dio duodenuma) za detekciju patologije i uzimanje biopsije (56). Napretkom tehnologije razvijeni su inovativni endoskopi visoke rezolucije koji omogućuju direktan uvid u mikrostrukturu sluznice želuca i smanjuju potrebu za biopsijom. Specifičnost i osjetljivost otkrivanja gastritisa tijela želuca ovom metodom veća je od 90% (64). Razvitkom konfokalne laserske endomikroskopije omogućena je *in vivo* histologija želuca. Ova metoda kombinira standardnu video endoskopiju s mikroskopskim prikazom sluznice želuca. Na infekciju upućuje prisutnost bijelih točaka koje liče *Helicobacteru pylori*, neutrofila i mikroapscesa (65).

5.2.2. HISTOLOGIJA

Histološka analiza bioptata želuca metoda je detekcije *Helicobacter pylori* koju su 1984. predstavili Marshall i Warren (66). Preporučuje se biopsija i histološka analiza barem dva uzorka iz područja antruma i dva iz područja korpusa želuca. Uzimanjem uzorka samo iz antruma lako se može previdjeti dijagnoza atrofičnog ili limfocitnog gastritisa u kojima je antrum uglavnom bez patoloških promjena. Reaktivna gastropatija i intestinalna metaplazija puno su češće u antrumu nego u korpusu te postoji realna šansa da se ova stanja ne utvrde samo biopsijom kardije (67). Za identifikaciju *Helicobacter pylori* koriste se mnoga bojila: hematoksilin-eozin bojilo, Wright-Giemsa, toluidinsko modriilo i Warthin-Starry bojilo. Danas se preporučuje imunohistokemijsko bojanje koje ima specifičnost i osjetljivost blizu 100%, ali je skuplje od prije navedenih metoda i nije dostupno u nisko razvijenim zemljama (68).

5.2.3. BRZI UREA ZA TEST

Brzi ureaza test endoskopska je metoda detekcije *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* sadrži enzim ureazu koja razgradi ureju i stvara amonijak. Amonijak povisi pH što se može detektirati pH indikatorom fenol crveno, ako je bakterija uistinu prisutna u bioptatu. Amonijak promijeni boju pH indikatora iz žute u ljubičastu. Prvi brzi ureaza testovi očitavali su se nakon 24 sata, a danas postoje ultra brzi ureaza testovi (engl. *Urea Ultrafast-Test* – UFT 300) koji se mogu očitati već nakon 5 minuta. Takvi testovi omogućuju pacijentima dobivanje rezultata prije nego što napuste zdravstvenu ustanovu i smanjuju količinu administrativnih poslova bolničkog osoblja na dnevnoj razini. Osjetljivost UFT 300 testa je 90.3%, 94.5% i 96.2% nakon 1, 5 i 60 minuta, dok je specifičnost 100% (69). Osjetljivost i specifičnost brzih ureaza testova mnogo je

niža kod pacijenata s akutnim gastrointestinalnim krvarenjem, s brojnim lažno pozitivnim i lažno negativnim rezultatima. Negativni brzi ureaza test zato ne može pouzdano isključiti *Helicobacter pylori* infekciju za vrijeme akutnog krvarenja (70).

5.2.4. IZOLACIJA IZ BIOPTATA

Izolacija *Helicobacter pylori* iz bioptata sluznice želuca metoda je sa skoro 100% specifičnosti i s osjetljivosti koja varira između 85% i 95%. Loša kvaliteta samog uzorka, spor transport, izloženost aerobnom okolišu, visoko aktivni gastritis, konzumacija alkohola i dugotrajno korištenje blokatora histaminskih receptora može negativno utjecati na točnost dijagnostičke metode. Bioptat može preživjeti u transportnom mediju do 24 sata na temperaturi od 4°C. Za samu izolaciju najčešće se koriste Pylori agar, Skirrow agar, Columbia krvni agar i Brucella agar. Proces se odvija u mikroaerobnom okolišu na 35 do 37°C između 5 i 7 dana. To je skupa i spora metoda, ali veoma bitna za ispitivanje rezistencije *Helicobacter* na antibiotike (55,71).

6. LIJEČENJE

Liječenje infekcije *Helicobacter pylori* ne smije biti komplicirano niti skupo te bi ga pacijenti trebali dobro podnositi.

6.1. TERAPIJSKE KOMBINACIJE LIJEKOVA

Terapijska preporuka u Europi, pa tako i u Hrvatskoj tradicionalno se temelji na primjeni 2 antibiotika i jednog inhibitora protonske pumpe (IPP), i takva terapija zove se trojna terapija. Kao inhibitor protonske pumpe najčešće se koristi omeprazol (2x20 mg), pantoprazol (2x40 mg) ili lansoprazol (2x30 mg). Najčešće primjenjivani antibiotici su klaritromicin, amoksicilin i metronidazol/tinidazol. Ti lijekovi upotrebljavaju se u sljedećim kombinacijama:

- a) klaritromicin (2x250 mg) i metronidazol (2x400 mg) ili tinidazol (2x500 mg)
- b) klaritromicin (2x500 mg) i amoksicilin (2x 1000 mg)
- c) amoksicilin (2x1000 mg) i metronidazol (2x 400 mg) ili tinidazol (2x500 mg) (72).

Osim standardne trostruke terapije koriste se i neke druge kombinacije lijekova.

Sekvencijska terapija podrazumijeva korištenje IPP-a i amoksicilina 5 dana, te nakon toga kombinaciju IPP-a, klaritromicina i metronidazola/tinidazola sljedećih 5 dana.

U četverostrukoj konkomitantnoj terapiji koristi se istodobna kombinacija IPP-a, amoksicilina, klaritromicina i metronidazola.

Koristi se i četverostruka terapija bazirana na bizmutu koja uključuje soli bizmuta, tetraciklin i metronidazol u jednoj tableti te IPP (73).

Hibridna terapija podrazumijeva korištenje amoksicilina i IPP-a 5 do 7 dana, a sljedećih 5 do 7 dana primjenu IPP-a, amoksicilina, metronidazola i klaritromicina (74).

Dualna rezistencija na klaritromicin i metronidazol (>15%) utječe na učinkovitost svih protokola koji ne uključuju bizmut (trojna terapija, sekvencijska terapija, hibridna terapija, konkomitantna terapija). Neovisno o populacijskom riziku osobni rizik za dualnu rezistenciju je visok ako je pojedinac bio izložen klaritromicinu i/ili metronidazolu. U dualnoj rezistenciji na klaritromicin i metronidazol četverostruka terapija s bizmutom osigurava >90% stope eradikacije kod 14-dnevnog liječenja (56).

Primjenom inhibitora protonske pumpe smanji se lučenje želučane kiseline i poveća se pH želuca. To je veoma bitno za eradikaciju *Helicobacter pylori* pošto je *Helicobacter* najosjetljiviji na antibiotike kada je pH želuca oko 6-7. U kiselijem okolišu, kada je pH između 3 i 6, bakterija prelazi u kokoidni oblik koji je rezistentan na antibiotike. Povećanjem doze IPP-a može se povećati učinkovitost terapije. Korištenje IPP-a prije terapije antibioticima nije učinkovito te se ne preporučuje (75).

6.2. REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIKE

Da bi se neka kombinacija lijekova za liječenje *Helicobacter pylori* infekcije smatrala uspješnom mora postići najmanje 90% izlječenja prema PP (*per-protocol*) analizi, odnosno 80% izlječenja prema ITT (*intention-to-treat*) analizi (72).

Iako je trojna terapija dugo godina bila terapija izbora za liječenje infekcije *Helicobacter pylori*, danas je njezina učinkovitost bitno manja nego prije. Sve veća rezistencija bakterija na antibiotike utječe na njezinu učinkovitost. Tome pogotovo doprinosi rezistencija na klaritromicin koja u velikom broju zemalja progresivno raste. U periodu od 2008. do 2009. godine provedeno je veliko europsko istraživanje o rezistenciji *Helicobacter pylori* na antibiotike u 18 Europskih zemalja. Istraživanje je pokazalo veliko povećanje rezistencije na klaritromicin u odnosu na podatke iz 1998. godine. Prevalencija rezistencije narasla je sa 9.8% na 17.5%. Rezistencija na levofloksacin bila je 14.1%, a na metronidazol 34.9%. Rezistencija na klaritromicin značajno je veća u zemljama zapadne, centralne i južne Europe, gdje iznosi više od 20%, dok u zemljama

sjeverne Europe ona iznosi manje od 10% (76). Porast rezistencije na klaritromicin nije problem samo europskih zemalja, ona raste i azijskim zemljama, u Kini iznosi 28.9% (77). Rast je zabilježen i u SAD-u, u istraživanju iz 2016. godine zabilježena je rezistencija na klaritromicin od 32.3% (78).

Stoga je, ukoliko se radi endoskopski pregled, poželjno odrediti osjetljivost *Helicobacter pylori* na antibiotike u sljedećim situacijama:

1. u prvoj liniji u zemljama gdje je rezistencija na klaritromicin >20%
2. prije uvođenja druge linije terapije
3. obavezno je prije uvođenja treće linije terapije (72).

6.3. SMJERNICE ZA LIJEČENJE

Smjernice za liječenje infekcije uzrokovane *Helicobacter pylori* koje se koriste u Europi izdaje Europsko društvo za proučavanje *Helicobacter* (engl. *The European Helicobacter Study*). Trenutačne smjernice „Maastricht V“ izdane su na zadnjoj Konsenzusnoj konferenciji 2017. godine. Prema tim smjernicama države u kojima je rezistencija na klaritromicin manja od 15% spadaju u skupinu država s niskom rezistencijom, dok države gdje je rezistencija veća od 15% su države s visokom rezistencijom na klaritromicin. Bitno je znati kakva je rezistencija na klaritromicin u pojedinoj državi jer se prema rezistenciji razlikuju smjernice za liječenje infekcije *Helicobacter pylori*.

6.3.1. SMJERNICE ZA LIJEČENJE U ZEMLJAMA S NISKOM REZISTENCIJOM NA KLARITROMICIN

U državama s niskom rezistencijom terapija izbora je standardna trojna terapija jednog inhibitora protonske pumpe i dva antibiotika. Ako se prva linija terapije pokaže neuspješnom prelazi se na drugu liniju. To može biti četverostruka terapija bazirana na bizmutu ili trostruka terapija bazirana na levofloksacinu. Obje terapije druge linije imaju sličnu učinkovitost, ali terapija bazirana na levofloksacinu ima manje nuspojava.

6.3.2. SMJERNICE ZA LIJEČENJE U ZEMLJAMA S VISOKOM REZISTENCIJOM NA KLARITROMICIN

U državama u kojima je rezistencija na klaritromicin veća od 15%, izbor terapije ovisi o rezistenciji na metronidazol i dualnoj rezistenciji na klaritromicin i metronidazol. U zemljama u kojima je rezistencija na metronidazol niska, poput Japana, terapija izbora je trojna terapija IPP-

om, amoksicilinom i metronidazolom. Velik broj europskih zemalja su zemlje s visokom dualnom rezistencijom na metronidazol i klaritromicin te se kao prva linija terapije koristi četverovalentna terapija bazirana na bizmutu ili četverostruka konkomitantna terapija. Ako u ovom slučaju bizmut nije dostupan, kao zamjena može se koristiti levofloksacin, rifabutin i visoke doze IPP-a i amoksicilina (56).

6.4. LIJEČENJE U EUROPI

U periodu između 2013. i 2018. godine 30 394 pacijenta kojima je dijagnosticirana infekcija *Helicobacter pylori* iz 27 europskih zemalja upisani su Europski registar za upravljanje *Helicobacter pylori* (engl. *European registry on Helicobacter pylori management*). Cilj tog registra je pratiti trendove propisivanja terapije za eradikaciju *Helicobacter* u različitim europskim zemljama. Standardna trojna terapija najčešće je propisana u većem dijelu Europe (82% do 88% u jugoistočnoj i sjevernoj Europi, 67% u istočnoj i 34% u jugozapadnoj), dok je četverostruka terapija bazirana na bizmutu terapija izbora u području jugozapadne Europe (63% do 82%). Većina Europe spada u područja s visokom rezistencijom *Helicobacter pylori* te trojna terapija više nije dovoljno učinkovita u liječenju s učinkovitošću od 81.5%, dok je učinkovitost četverostruke terapije bazirane na bizmutu i četverostruke konkomitantne terapije veća od 90%. Vidljiv je trend polaganog napuštanja primjene trojne terapije kao primarne, te je u razdoblju između 2013. i 2018. godine trend propisivanja te terapije pao s 50% na manje od 20% u određenim regijama Europe. Vidljiv je i trend povećanja doze IPP-a i produljenje terapijskog perioda sa sedam na deset ili četrnaest dana što je povećalo učinkovitost terapije koja je dosegla skoro 90%, odnosno preporučeni minimum (79).

6.5. LIJEČENJE U HRVATSKOJ

Hrvatska je zemlja s visokom rezistencijom na klaritromicin. U istraživanju provedenom u Kliničkom bolničkom centru u Splitu u periodu od 2008. do 2010. godine na 345 pacijenata nađena je rezistencija *Helicobacter pylori* na klaritromicin od 21.2%, nešto niža nego u periodu između 2006. i 2007. godine, kada je iznosila visokih 38.4%. Visoka rezistencija objašnjena je veoma čestom primjenom makrolida, najčešće zbog respiratornih i ginekoloških infekcija, što je rezultiralo većom primarnom rezistencijom na klaritromicin kod žena u odnosu na muškarce. Rezistencija na metronidazol iznosila je 10.2% (80). Istraživanje o osjetljivosti *Helicobacter pylori* na antibiotike provedeno je i u Primorsko-goranskoj županiji u razdoblju od 2013. do

2017. godine. Analiza je vršena na biopsatima želuca te su rezultati pokazali veoma visoku rezistenciju na klaritromicin od 56%, dok je rezistencija na metronidazol iznosila 52% (81). Istraživanje provedeno 2020. godine među 249 liječnika obiteljske medicine i 169 studenata viših godina medicinskog fakulteta pokazalo je da podaci o visokoj rezistenciji *Helicobacter pylori* na klaritromicin u Hrvatskoj i posljedično tome nove preporuke za liječenje nisu opće poznate među liječnicima i studentima. Naime, 39.4% liječnika i 52.7% studenata koji su sudjelovali u ovom istraživanju kao terapiju prve linije za liječenje *Helicobacter pylori* odabralo je 14-dnevnu trojnu terapiju baziranu na klaritromicinu. Četverostruku terapiju baziranu na bizmutu, kao terapiju druge linije, odabralo bi 45.4% liječnika i 34.9% studenata. Iako bi četverostruka terapija bazirana na bizmutu trebala biti prva terapijska linija, to je odabralo samo 4.8% liječnika koji su sudjelovali u ovom istraživanju, dok je njih 66.3% odabralo primarno trostruku terapiju baziranu na klaritromicinu. Ovo istraživanje dokazuje da najnovije smjernice za eradikaciju *Helicobacter pylori* „Maastricht V“ nisu pravilno usvojene kod većine liječnika te ukazuje na potrebu daljnje edukacije liječnika u Republici Hrvatskoj o najboljem načinu liječenja *Helicobacter pylori* (82).

6.6. ALERGIJA NA PENICILIN

Amoksisilin je lijek izbora u mnogim terapijskim kombinacijama za liječenje *Helicobacter pylori*. No, alergija na penicilin najčešća je alergija na lijek u svijetu i zahvaća 5% do 10% ljudi. 2019. godine provedeno je veliko istraživanje na 1084 pacijenata alergičnih na penicilin iz 27 europskih zemalja. Cilj istraživanja bilo je odrediti sigurnosti i učinkovitost terapijskih metoda za eradikaciju *Helicobacter pylori* kod ljudi alergičnih na penicilin. Trostruka terapija IPP-om, klaritromicinom i metronidazolom bila je najčešće propisana terapija prve linije. Kao prva terapijska linija bila je propisana i četverostruka terapija bizmutom, IPP-om, tetraciklinom i metronidazolom, te terapija levofloksacinom, klaritromicinom i IPP-om. Najučinkovitijom pokazala se četverostruka terapija bazirana na bizmutu s učinkovitošću od 91%. Ta terapija preporučuje se kao terapija izbora kod ljudi alergičnih na penicilin. Nakon neuspješne primjene trostruke terapije IPP-om, klaritromicinom i metronidazolom, kao druga linija liječenja najčešće je propisana klasična četverostruka terapija bazirana na bizmutu, zatim trostruka terapija IPP-om, klaritromicinom i levofloksacinom, te terapija IPP-om, metronidazolom i levofloksacinom. Najučinkovitijom pokazala se klasična četverostruka terapija bazirana na bizmutu s učinkovitošću od 78% (83).

6.7. LIJEČENJE KOD DJECE

Najnovije smjernica za eradikaciju *Helicobacter pylori* u pedijatrijskoj populaciji donese su 2015. godini na zajedničkoj konsenzusnoj konferenciji Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN, engl. *The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) i Sjevernoameričkog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (NASPGHAN, engl. *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*). Rezistencija na antibiotike ne predstavlja problem samo u odrasloj populaciji, već i kod djece, zato službene smjernice predlažu testiranje osjetljivosti soja *Helicobacter pylori* na antibiotike prije propisivanja terapije. Trenutna preporučena terapija prvog izbora je trojna terapija IPP-a, amoksicilina i klaritromicina u trajanju od 14 dana, u slučaju ako je testirani soj bakterije dokazano osjetljiv na klaritromicin i amoksicilin. Kombinacija IPP-a, amoksicilina i metronidazola u trajanju od 14 dana preporučuje se u slučaju duple rezistencija na klaritromicin i metronidazol. 14-dnevna terapija IPP-a, klaritromicina i metronidazola koristi se u slučaju alergije na amoksicilin. 10-dnevna sekvencijalna terapija prihvatljiva je ako je soj osjetljiv na klaritromicin, metronidazol i amoksicilin. Primjena tetraciklina u dječjoj populaciji je kontraindicirana, zato četverostruka terapija bazirana na bizmutu koja ujedno sadrži i tetraciklin nije primjerena za uporabu kod djece. Ako se primjeni četverostruka terapija bazirana na bizmutu bez tetraciklina, dopuštena doza bizmutovih soli niža je kod djece u odnosu na odrasle (84).

7. PROBIOTICI

Probiotici su živi mikroorganizmi, najčešće iz roda *Lactobacillus* ili *Bifidobacterium* koji konzumacijom mogu povoljno utjecati na zdravlje čovjeka. Zadnjih godina proučava se utjecaj probiotika na eradikaciju *Helicobacter pylori* (85). Probiotici mogu utjecati na sazrijevanje crijevnog mikrobioma, modulirati imunološki sustav i suprotstavljati se patogenima. Rezistentni su na niski pH i mogu preživjeti veliki raspon temperaturnih promjena. Oni se u želucu natječu s *Helicobacter pylori* za adhezijske receptore, stimuliraju lučenje mucina i tako jačaju sluznicu želuca te luče kratkolančane masne kiseline koje smanjuju pH okoline (86). U istraživanju provedenom 1998. godine dokazana je korisnost *Lactobacillus salivarius* kao probiotika u borbi protiv *Helicobacter pylori* infekcije proizvodnjom velikih količina mliječne kiseline koja sprječava rast *Helicobacter* (87). Hsieh i suradnici su u svom istraživanju ispitivali utjecaj 12 sojeva *Lactobacillus* na eradikaciju *Helicobacter*. Soj TYCA15 pokazao je najveću sposobnost

sprječavanja rasta *Helicobacteria* (96.64%), suzbijanjem aktivnosti enzima ureaze. Dokazano je i da sojevi *Lactobacillus* mogu spriječiti adheziju *Helicobacteria* na sluznicu želuca te mogu potaknuti sekreciju interleukina 10 (IL-10) i tako stimulirati produkciju IgA (88). U velikoj meta-analizi Wanga i suradnika koja je obuhvatila 144 istraživanja i 20 215 pacijenata istraživala se korisnost dodatka probiotika terapiji protiv *Helicobacteria pylori*. Dokazano je da je dodatak probiotika terapiji doveo do većeg postotka eradikacije *Helicobacteria* u skupini koja ga je primila (84.1%), u odnosu na skupinu koja je primila placebo (70.5%). U trojnoj standardnoj terapiji probiotici se nisu pokazali djelotvornima (89). Meta-analiza provedena 2019. godine na 40 istraživanja i 8924 pacijenta također je dokazala korisnost dodavanja probiotika terapiji protiv *Helicobacteria pylori*. Eradikacije *Helicobacteria* kod pacijenata koji su primili probiotik uz terapiju iznosila je 81.5%, dok je u kontrolnoj grupi iznosila 71.6%. Nuspojave uključujući proljev, bol u trbuhu, mučninu i povraćanje, također su bile niže kod pacijenata koji su primili probiotike (18.9%) u odnosu na kontrolnu skupinu (39.0%). Najučinkovitijom pokazala se kombinacija probiotika i četverostruke terapije bazirane na bizmutu. Meta-analiza je također dokazala da je korištenje probiotika prije i tijekom terapije, i korištenje probiotika u periodu duljem od 2 tjedna najučinkovitije (90).

8. LJEKOVITA SVOJSTVA BILJAKA

Biljke i njihovi ekstrakti koriste se za liječenje raznih bolesti i ozljeda već tisućama godina. Velik broj modernih lijekova koje koristimo danas dobiven je iz prirodnih izvora. Alternativne terapije, pogotovo prirodne i jeftine, veoma su popularne. Istražuje se aktivnost protiv *Helicobacteria pylori* velikog broja biljaka. Većina tih istraživanja provedena je *in vitro*.

Acacia nilotica se tradicionalno koristi u medicinske svrhe zbog svog antihiperglikemijskog, antihipertenzivnog i antimikrobnog učinka (91). Raste u tropskim i suptropskim područjima. Najčešće na području Indije, Šri Lanke i Egipta. Njezine mlade mahune sadrže flavonoide, minerale i tanine. 70% hidroetanolni ekstrakt dobiven iz *Acacia nilotica* smanjuje količinu želučane kiseline, povećava količinu sluzi i smanjuje pH želuca te štiti želudac od razvitka ulkusa (92).

U Meksiku također rastu biljke koje pokazuju aktivnost protiv *Helicobacteria pylori*. To su *Anoda cristata*, *Cnidocolus aconitifolius*, *Crotalaria pumila*. *Anoda cristata* tradicionalno se koristi za liječenje vrućice, kašlja, renalnih problema i probavnih problema. *Cnidocolus aconitifolius* se koristi za liječenje reumatizma, artritisa i mišićnih bolesti. *Crotalaria pumila* prije se koristila za liječenje kožnih bolesti, no danas njezina primjena više nije uobičajena. U istraživanju koje su

proveli Gomez-Chang i suradnici istraživana je korisnost ekstrakata ovih biljaka u liječenju *Helicobacter pylori* infekcije. Dobiveni rezultati su pokazali da ekstrakt diklormetan-metanola dobiven iz svih triju biljaka koči rast *Helicobacter pylori*, te da može inhibirati adheziju *Helicobacter pylori* u oko 50% slučajeva. Ekstrakti se nisu pokazali djelotvornim u inhibiciji aktivnosti enzima ureaze. Rezultati istraživanja ukazuju da bi ekstrakti ovih biljaka mogli biti dobar izvor komponenta s antibiotskom i antiadhezivnom aktivnošću (93).

U istraživanju Narimana i suradnika provedenom 2004. godine u Iranu proučavana je aktivnost 6 iranskih biljaka na kliničkim izolatima *Helicobacter pylori*. Osjetljivost *Helicobacter pylori* na ekstrakte biljaka i na antibiotike ispitana je metodom disk difuzije. 93% izoliranih *Helicobacter pylori* bilo je osjetljivo na ekstrakte *Xanthium brasiliacum* i *Trachyspermum copticum*. Ta osjetljivost bila je znatno veća u odnosu na osjetljivost na antibiotik. Naime samo 28% izolata bilo je osjetljivo na metronidazol, a 77% na klaritromicin. Potrebna su daljnja *in vivo* istraživanja kako bi se odredila terapijska korisnost ovih biljaka (94).

O'Mahony i suradnici proveli su *in vitro* istraživanje o baktericidnim i anti-adhezivnim svojstvima 25 biljnih ekstrakata koji se koriste u kulinarske i medicinske svrhe. Ekstrakt kurkume pokazao se najučinkovitijim, djelujući baktericidno na 7 sojeva *Helicobacter pylori* unutar 15 minuta. Đumbir, čili i kumin djelovali su baktericidno prema svim slojevima unutar 30 minuta. Niti jedna ispitana biljka nije dovela do lize stanica *Helicobacter pylori*. Kurkuma, svježi peršin i boražina pokazali su dobra anti-adhezivna svojstva. Osim anti-adhezivnog i baktericidnog djelovanja, mnoge biljke korištene u ovom istraživanju imaju i dobar anti-ulcerozni i anti-karcinogeni učinak. To su kurkuma, đumbir, kumin, boražina, slatki korijen i peršin. Kombinacija ovih biljaka mogla bi imati dobar terapijski učinak kod pacijenata koji boluju od čira na želucu ili karcinoma želuca uzrokovanih *Helicobacter pylori* (95).

Dabos i suradnici proveli su jedno od malobrojnih *in vivo* istraživanja o utjecaju ekstrakta biljaka na *Helicobacter pylori*. Proučavali su učinak smole zimzelenog drva mastike (*Pistacia lentiscus*) koja se tradicionalno koristi u medicini za liječenje probavnih problema. U istraživanju su sudjelovala 52 pacijenta s pozitivnim ureja izdisajnim testom. Prva grupa primala je 350 mg smole mastike 3 puta dnevno kroz 2 tjedna, druga grupa 1 g smole mastike dnevno u trajanju od 2 tjedna, treća dvojni terapiju pantoprazola i smole mastike kroz 2 tjedna, dok je četvrta grupa primala standardnu trojni terapiju. Najučinkovitija je bila trojni terapija sa 76.92% eradikacije, no učinkovitom se pokazala i terapija smolom mastike. Eradikacija je postignuta u 30.8% pacijenata u prvoj i 38.5% u drugoj skupini. Kombinacija pantoprazola i smole nije bila učinkovita. Budući da je smola mastike biljni pripravak, njezine nuspojave su minimalne. Iako učinkovitost ovog pripravka nije zadovoljavajuća, dokazano je da mastika sadrži određenu

baktericidnu aktivnost te bi se mogla koristiti kao alternativa kod pacijenata koji iz određenih razloga ne žele koristiti standardnu terapiju (96).

U istraživanju Ruggiera i suradnika ispitivao se utjecaj zelenog čaja i crvenog vina na gastritis miševa koji su bili zaraženi *Helicobacter pylori* ili koji su primili čimbenik virulencije VacA. Pića kao što su vino i čaj bogata su polifenolima koji mogu utjecati na aktivnost *Helicobacter pylori* u želucu. Miševi pozitivni na *Helicobacter pylori* koji su konzumirali crveno vino i zeleni čaj imali su puno slabiju upalu želučane sluznice u odnosu na kontrole, što je rezultat ograničenja upale na površinu epitela želuca ili moguće inhibicije VacA čimbenika virulencije. Oba pića pokazala su slične rezultate i kod miševa koji su primili VacA. Zeleni čaj utjecao je i na VacA lokalizaciju unutar želuca. Kod miševa koji su konzumirali zeleni čaj VacA bio je ograničen na površinski dio želučane sluznice, dok je kod miševa koji su konzumirali crveno vino VacA nađen i u želučanim žlijezdama. Ovo istraživanje dokazuje da crveno vino i zeleni čaj mogu utjecati na razvoj gastritisa kod miševa te je potrebno ispitati potencijalni protektivni učinak i kod ljudi (97).

9. CIJEPLJENJE

S obzirom na široku rasprostranjenost *Helicobacter pylori* u svijetu i rastući problem rezistencije na antibiotike, zadnjih godina radi se na razvitku cjepiva protiv infekcije ovom bakterijom. Iako istraživanja o potencijalnom cjepivu daju obećavajuće rezultate, sam razvitak je spor i nedostaje adekvatno ulaganje u njega. Cjepivo djelotvorno protiv upale koje bi moglo spriječiti razvitak karcinoma već je razvijeno i rutinski se koristi u velikom broju zemalja. Humani papiloma virus (HPV) uzrokuje rak vrata maternice te se kao rezultat cijepljenja protiv njega očekuje smanjenje prevalencije raka vrata maternice i mortaliteta za više od 30% do 2035. godine. Infekcija *Helicobacter pylori* odgovorna je za velik broj slučajeva raka želuca te bi učinkovito cjepivo protiv *Helicobacter pylori* moglo značajno utjecati na smanjenje smrtnosti od raka želuca. Bolja higijena i lak pristup antibioticima doveli su do smanjenja prevalencije *Helicobacter pylori* u visoko razvijenim zemljama, pa bi cijepljenje lako moglo dodatno smanjiti prevalenciju infekcije i incidenciju raka želuca. U zemljama u razvoju rasprostranjenost *Helicobacter pylori* još uvijek je velika, zato bi cjepivo trebalo duže primjenjivati i njime obuhvatiti što veći broj ljudi da bi ono bilo učinkovito. Budući da je u ovim zemljama potreba za cjepivom velika, oralno cjepivo je sigurniji i bolji izbor za masivno procjepljivanje stanovništva (98). Neki od problema prisutnih kod razvitka cjepiva su složen imunološki odgovor domaćina i velika genetska raznovrsnost *Helicobacter pylori*. Također problem predstavlja i odabir prikladnog antigena i adjuvanta (99).

9.1. CJELOSTANIČNA CJEPIVA

Cjelostanična cjepiva pokazala su se učinkovitima za prevenciju i za liječenje *Helicobacter pylori*. Cjepivo je dano oralno uz kolera toksin ili termolabilan enterotoksin bakterije *E.-coli* koji su služili kao adjuvanti. Zaštita takvog cjepiva veoma je visoka, često i do 100%. Korištenjem cjelostaničnih cjepiva u domaćina se unosi cijeli niz bakterijskih antigena, uključujući lipopolisaharid koji sadrži epitope slične epitopima koji se nalaze na većini ljudskih stanica, uključujući epitelne stanice želuca što može dovesti do unakrsne reakcije protutijela i epitopa na epitelnim stanicama želuca. Zbog ovih opasnosti ovakva cjepiva nisu dovoljno sigurna za daljnja istraživanja i uporabu na ljudima (100).

9.2. ANTIGENSKA CJEPIVA

Cjepivo koji sadrži antigene, pogotovo ureazu u kombinaciji s adjuvantom ispitivano je mnogo puta na životinja. 2008. godine u prvoj fazi kliničkog ispitivanja na ljudima nalazilo se cjepivo koje sadrži 3 antigena. Vakuolizirajući citotoksin A (VacA) koji sudjeluje u kolonizaciji sluznice, citotoksinu pridruženi gen (CagA) povezan s težim oblikom gastritisa i karcinoma, i neutrofil aktivirajući protein koji aktivira neutrofile, monocite i potiče imunološki odgovor T stanica. Ispitivanje je provedeno na 57 *Helicobacter pylori* negativnih ispitanika koji su primili 3 doze ovog cjepiva. 36 ispitanika primilo je i buster dozu 2 godine nakon završetka primarnog cjepiva. Kao adjuvant korišten je aluminijev hidroksid, a cjepivo je primijenjeno intramuskularno. Svi ispitanici dobro su reagirali i razvili antitijela prema barem 1 ili 2 antigena, dok ih je 86% razvilo IgG antitijela prema svim antigenima. Nuspojave su bile blaga, najčešće u obliku eritema i boli na mjestu injekcije unutar 6 dana nakon primitka cjepiva (101). Ovo cjepivo 2018. godine ponovno je ispitano, ovaj put na pacijentima kojima je mjesec dana nakon primitka treće doze cjepiva oralnim putem dan CagA pozitivan soj *Helicobacter pylori*. 12 tjedana nakon primitka *Helicobacter pylori* 32% cijepljenih i 40% ljudi koji su primili placebo bilo je pozitivno na *Helicobacter pylori*. Ovo cjepivo, u usporedbi s placebo, nije pružilo primateljima dodatnu zaštitu protiv infekcije (102).

9.3. ORALNO REKOMBINANTNO CJEPIVO

U istraživanju objavljenom 2015. godine Zeng i suradnici proveli su dvostruko slijepu 3. fazu kliničkog istraživanja o učinkovitosti i sigurnost *Helicobacter pylori* cjepiva na 4464 djece s područja Kine. Radi se o oralnom rekombinantnom cjepivo kojeg čine ureaza B podjedinica kombinirana s termolabilnim enterotoksinom B. U istraživanju su sudjelovala djece negativna na *Helicobacter pylori*. Cjepivo je primljeno u 3 doze unutar mjesec dana. Godinu dana nakon primitka cjepiva zaraženost *Helicobacterom* bila je značajno niže u skupini koja je primila cjepivo u odnosu na skupinu koja je primila placebo. Učinkovitost cjepiva nakon godinu dana iznosila je 71.8%. Adekvatna zaštita postignuta cjepivom bila je prisutna i nakon 3. godine. Nuspojave su tijekom ovog istraživanja bile blage, 7% cijepljenih i 7% ispitanika iz kontrolne skupine prijavili su blage nuspojave poput povraćanja, vrućice i glavobolje koje su prestale nakon 3 dana. Ovo cjepivo pruža zaštitu koja traje barem 3 godine što bi značajno moglo smanjiti incidenciju bolesti povezanih s *Helicobacterom pylori*. Potrebno je pratiti učinkovitost cjepiva kroz duži vremenski period da se točno utvrdi njegova učinkovitost i dugotrajnost (103).

10. ZAKLJUČAK

Infekcija *Helicobacter pylori* i danas predstavlja veliki javno zdravstveni problem u cijelom svijetu. Iako prevalencija ove infekcije pada u visoko razvijenim zemljama, ona je i dalje visoka. Klasična metoda liječenja infekcije antibioticima nailazi na problem sve veće rezistencije na antibiotike. Klasičnom trojnom terapijom sve se češće ne uspije postići prihvatljiva eradikacija od 90%. Smjernice koje preporučuju druge kombinacije antibiotika još uvijek nisu dovoljno dobro usvojene od strane liječnika te je bitno poraditi na njihovom informiranju i edukaciji. Zbog problema rezistencije *Helicobacter pylori* na antibiotike sve se češće istražuju potencijalne alternativne terapijske metode poput probiotika i ljekovitih biljaka. Velike nade polažu se u razvoj cjepiva protiv *Helicobacter pylori*. Iako je nekoliko cjepiva prošlo kliničku fazu ispitivanja, još niti jedno nije registrirano i odobreno za korištenje.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Tajani Filipec Kanižaj na uloženom vremenu, trudu i podršci tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

12. LITERATURA

1. Kalenić, S., Abram, M., Batinić, D., Beader, N., Bedenić, B., Bošnjak Z. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. 210–211 str.
2. Konturek JW. Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. *J Physiol Pharmacol.* 2003.;54(SUPPL. 3):23–41.
3. Kusters JG, Van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006.;19(3):449–90.
4. Hatakeyama M. Structure and function of *helicobacter pylori* caga, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc Japan Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017.;93(4):196–219.
5. Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol.* 2017.;74(7):863–9.
6. Alzahrani S, Lina TT, Gonzalez J, Pinchuk I V., Beswick EJ, Reyes VE. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cells. *World J Gastroenterol.* 2014.;20(36):12767–80.
7. Begovac, J., Baršić, B, Kuzamn, I., Tešović, G., Vince A. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada; 739–740 str.
8. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, i ostali. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2017.;153(2):420–9. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
9. Zabala Torres B, Lucero Y, Lagomarcino AJ, Orellana-Manzano A, George S, Torres JP, i ostali. Review: Prevalence and dynamics of *Helicobacter pylori* infection during childhood. *Helicobacter.* 2017.;22(5):1–18.
10. Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.*

- 2017.;22:1–5.
11. den Hoed CM, Kuipers EJ. Helicobacter pylori Infection. Hunter's Trop Med Emerg Infect Dis Ninth Ed. 2012.;347(15):437–41.
 12. Ralston, S. H., Penman, I. D., Strachan, M. W., & Hobson R (Eds. . Davidson's Principles and Practice of Medicine, 23rd edition. Elsevier; 2018. 797 str.
 13. SIPPONEN P, KEKKI M, SIURALA M. The Sydney System: Epidemiology and natural history of chronic gastritis. J Gastroenterol Hepatol. 1991.;6(3):244–51.
 14. Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol. 2015.;50(6):657–67.
 15. Damjanov, I., Seiwert, S., Jukić, S., & Nola M. Patologija, peto prerađeno i dopunjeno izdanje. MEDICINSKA NAKLADA; 2018. 431–432 str.
 16. Ernst PB, Gold BD. The Immunopathogenesis of Gastroduodenal Ulcer and Gastric Cancer PeterB.Ernst. Microbiology. 2000.;
 17. Miehleke, S., Bayerdörffer, E., Lehn, N., Mannes, G. A., Höchter, W., Weingart, J., ... & Bästlein E. Recurrence of duodenal ulcers during five years of follow-up after cure of Helicobacter pylori infection. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995.;7(10):975.-978.
 18. Cohen H. Peptic ulcer and Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am. 2000.;29(4):775–89.
 19. Mertz HR, Walsh JH. Peptic ulcer pathophysiology. Med Clin North Am [Internet]. 1991.;75(4):799–814. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30412-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30412-6)
 20. Flier JS, Underhill LH, Soll AH. Pathogenesis of Peptic Ulcer and Implications for Therapy. N Engl J Med. 1990.;322(13):909–16.
 21. Shmueli H, Katicic M, Filipic Kanizaj T, Niv Y. Helicobacter pylori and Nonmalignant Diseases. Helicobacter. 2012.;17(SUPPL.1):22–5.
 22. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: A meta-analysis. Lancet. 2002.;359(9300):14–22.

23. Marcelis L, Tousseyn T, Sagaert X. MALT lymphoma as a model of chronic inflammation-induced gastric tumor development. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019.;421:77–106.
24. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJM. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin*. 2016.;66(2):152–71.
25. Thieblemont C, Zucca E. Clinical aspects and therapy of gastrointestinal MALT lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2017.;30(1–2):109–17. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2017.01.002>
26. Fischbach W. Gastric MALT lymphoma - Update on diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2014.;28(6):1069–77. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2014.09.006>
27. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010.;19(8):1893–907.
28. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, i ostali. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013.;49(6):1374–403. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
29. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014.;23(5):700–13.
30. Kuipers EJ. Review article: Exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther Suppl*. 1999.;13(1):3–11.
31. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet* [Internet]. 2016.;388(10060):2654–64. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30354-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30354-3)
32. Yucel O. Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Esophagus* [Internet]. 2019.;16(1):52–62. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s10388-018-0637-5>

33. Scida S, Russo M, Miraglia C, Leandro G, Franzoni L, Meschi T, i ostali. Relationship between helicobacter pylori infection and GERD. *Acta Biomed.* 2018.;89(4):40–3.
34. Hankey GJ. Stroke. *Lancet.* 2017.;389(10069):641–54.
35. Doheim MF, Altaweel AA, Elgendy MG, Elshanbary AA, Dibas M, Ali AAHA, i ostali. Association between Helicobacter Pylori infection and stroke: a meta-analysis of 273,135 patients. *J Neurol* [Internet]. 2020.;(0123456789). Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09933-x>
36. Álvarez-Arellano L. Helicobacter pylori and neurological diseases: Married by the laws of inflammation . *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014.;5(4):400.
37. Douberis M, Kotronis G, Thomann R, Polyzos SA, Boziki M, Gialamprinou D, i ostali. Review: Impact of Helicobacter pylori on Alzheimer’s disease: What do we know so far? *Helicobacter.* 2018.;23(1):1–18.
38. Shen X, Yang H, Wu Y, Zhang D, Jiang H. Meta-analysis: Association of Helicobacter pylori infection with Parkinson’s diseases. *Helicobacter.* 2017.;22(5):1–6.
39. Yang X. Relationship between Helicobacter pylori and Rosacea: Review and discussion. *BMC Infect Dis.* 2018.;18(1):4–9.
40. Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR, Arnese P, Baldassarre MA, Baroni A. Incidence of anti-Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies in rosacea patients. *Int J Dermatol.* 2003.;42(8):601–4.
41. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. Helicobacter pylori infection and psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Med.* 2019.;55(10).
42. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu NG, i ostali. Does Helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010.;16(7):886–96.
43. Neunert CE. Current management of immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013.;2013:276–82.
44. 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.
45. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, i ostali. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004.;124(1):91–6.
 46. Halpern DL, Grosskreutz CL. Glaucomatous optic neuropathy: Mechanisms of disease. *Ophthalmol Clin North Am*. 2002.;15(1):61–8.
 47. Zeng J, Liu H, Liuz X, Ding C. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and open-angle glaucoma: A meta-analysis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015.;56(9):5238–45.
 48. Mateo-Montoya A, Mauget-Fayse M. *Helicobacter pylori* as a risk factor for central serous chorioretinopathy: Literature review . *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014.;5(3):355.
 49. Wang B, Yu M, Zhang R, Chen S, Xi Y, Duan G. A meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* infection and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Helicobacter*. 2020.;25(6).
 50. Vijayvergiya R. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of atherosclerosis . *World J Cardiol*. 2015.;7(3):134.
 51. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bode G, Persson K, März W, Nauck MA, i ostali. Seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* or Cytomegalovirus ,. 2015.;427–33.
 52. Laurila A, Bloigu A, Näyhä S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis*. 1999.;142(1):207–10.
 53. Risk NCD, Collaboration F. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2016.;387(10027):1513–30. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
 54. Wan Z, Song L, Hu L, Hu M, Lei X, Huang Y, i ostali. *Helicobacter pylori* infection is associated with diabetes among Chinese adults. *J Diabetes Investig*. 2020.;11(1):199–

205.

55. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SSW, i ostali. Diagnosis of helicobacter pylori infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol.* 2015.;21(40):11221–35.
56. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon A, i ostali. Management of helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut.* 2017.;66(1):6–30.
57. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of Helicobacter pylori: What should be the gold standard? *World J Gastroenterol.* 2014.;20(36):12847–59.
58. 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.
59. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. Helicobacter pylori infection - Recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014.;20(28):9299–313.
60. Shimoyama T. Stool antigen tests for the management of Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol.* 2013.;19(45):8188–91.
61. Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of helicobacter pylori diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol.* 2014.;20(6):1438–49.
62. Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. Helicobacter pylori Diagnosis and Management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006.;35(2):229–47.
63. Burucoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Mégraud F, Zerbib F, i ostali. Comparative evaluation of 29 commercial helicobacter pylori serological kits. *Helicobacter.* 2013.;18(3):169–79.
64. Gonen C, Simsek I, Sarioglu S, Akpinar H. Comparison of high resolution magnifying endoscopy and standard videoendoscopy for the diagnosis of Helicobacter pylori gastritis in routine clinical practice: A prospective study. *Helicobacter.* 2009.;14(1):12–21.
65. Ji R, Li YQ, Gu XM, Yu T, Zuo XL, Zhou CJ. Confocal laser endomicroscopy for

- diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A prospective study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010.;25(4):700–5.
66. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients With Gastritis and Peptic Ulceration. *Lancet.* 1984.;323(8390):1311–5.
 67. Lash JG, Genta RM. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of *Helicobacter* gastritis and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013.;38(4):424–31.
 68. Batts KP, Ketover S, Kakar S, Krasinskas AM, Mitchell KA, Wilcox R, i ostali. Appropriate use of special stains for identifying *Helicobacter pylori*: Recommendations from the Rodger C. Haggitt gastrointestinal pathology society. *Am J Surg Pathol.* 2013.;37(11):12–22.
 69. Vaira D, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, Saracino I, i ostali. Accuracy of a new ultrafast rapid urease test to diagnose *Helicobacter pylori* infection in 1000 consecutive dyspeptic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010.;31(2):331–8.
 70. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006.;101(4):848–63.
 71. Leszczyńska K, Namiot A, Namiot Z, Leszczyńska J, Jakoniuk P, Chilewicz M, i ostali. Patient factors affecting culture of *Helicobacter pylori* isolated from gastric mucosal specimens. *Adv Med Sci.* 2010.;55(2):161–6.
 72. Dru H, Za TVA, Ku K, Kardum-skelin IKA, Moslavac S, Vasilj A, i ostali. Smjernice Guidelines. 2011.;203–7.
 73. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, i ostali. Management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht IV/ Florence consensus report. *Gut.* 2012.;61(5):646–64.
 74. Song ZQ, Zhou LY. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2016.;22(19):4766–75.

75. Ierardi E, Losurdo G, Fortezza RF La, Principi M, Barone M, Leo A Di. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. *World J Gastroenterol*. 2019.;25(34):5097–104.
76. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, i ostali. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013.;62(1):34–42.
77. Hu Y, Zhu Y, Lu N hua. Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in China. *Dig Dis Sci*. 2017.;62(5):1146–54.
78. Park JY, Dunbar KB, Mitui M, Arnold CA, Lam-Himlin DM, Valasek MA, i ostali. *Helicobacter pylori* Clarithromycin Resistance and Treatment Failure Are Common in the USA. *Dig Dis Sci*. 2016.;61(8):2373–80.
79. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M, i ostali. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): Patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021.;70(1):40–54.
80. Tonkic A, Tonkic M, Brnic D, Novak A, Puljiz Z, Simunic M. Time trends of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Southern Croatia. *J Chemother*. 2012.;24(3):182–4.
81. Bubonja-Šonje M, Gregorović-Ksenovija P, Ambrožić D, Pružinec-Popović B, Abram M. *Helicobacter pylori* - otpornost na antibiotike u Primorsko-goranskoj županiji. *Med Flum*. 2018.;54(3):274–81.
82. Jukic I, Vukovic J, Rusic D, Bozic J, Bukic J, Leskur D, i ostali. Adherence to Maastricht V/Florence consensus report for the management of *Helicobacter pylori* infection among primary care physicians and medical students in Croatia: A cross-sectional study. *Helicobacter*. 2021.;26(2):1–9.
83. Nyssen OP, Pérez-Aisa Á, Tepes B, Rodrigo-Sáez L, Romero PM, Lucendo A, i ostali. *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in patients allergic to penicillin: Experience from the European Registry on H pylori management (Hp-EuReg). *Helicobacter*. 2020.;25(3):1–11.

84. Kotilea K, Kalach N, Homan M, Bontems P. *Helicobacter pylori* Infection in Pediatric Patients: Update on Diagnosis and Eradication Strategies. *Pediatr Drugs*. 2018.;20(4):337–51.
85. Ruggiero P. Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori* . *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014.;5(4):384.
86. Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018.;102(1):1–7.
87. Aiba Y, Suzuki N, Kabir AMA, Takagi A, Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol*. 1998.;93(11):2097–101.
88. Hsieh PS, Tsai YC, Chen YC, Teh SF, Ou CM, King VAE. Eradication of *Helicobacter pylori* Infection by the Probiotic Strains *Lactobacillus johnsonii* MH-68 and *L. salivarius* ssp. *salicinius* AP-32. *Helicobacter*. 2012.;17(6):466–77.
89. Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, i ostali. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol [Internet]*. 2017.;41(4):466–75. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2017.04.004>
90. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019.;98(15):e15180.
91. Safavi M, Shams-Ardakani M, Foroumadi A. Medicinal plants in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Pharm Biol*. 2015.;53(7):939–60.
92. Bansal VK, Goel RK. Gastroprotective effect of *Acacia nilotica* young seedless pod extract: Role of polyphenolic constituents. *Asian Pac J Trop Med [Internet]*. 2012.;5(7):523–8. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645\(12\)60092-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645(12)60092-3)
93. Gomez-Chang E, Uribe-Estanislao GV, Martinez-Martinez M, Gálvez-Mariscal A, Romero I. Anti-helicobacter pylori potential of three edible plants known as quelites in Mexico. *J Med Food*. 2018.;21(11):1150–7.

94. Nariman F, Eftekhar F, Habibi Z, Falsafi T. Anti-Helicobacter pylori Activities of Six Iranian Plants. *Helicobacter*. 2004.;9(2):146–51.
95. O'Mahony R, Al-Khtheeri H, Weerasekera D, Fernando N, Vaira D, Holton J, i ostali. Bactericidal and anti-adhesive properties of culinary and medicinal plants against *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2005.;11(47):7499–507.
96. Dabos KJ, Sfika E, Vlatka LJ, Giannikopoulos G. The effect of mastic gum on *Helicobacter pylori*: A randomized pilot study. *Phytomedicine [Internet]*. 2010.;17(3–4):296–9. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2009.09.010>
97. Ruggiero P, Rossi G, Tombola F, Pancotto L, Lauretti L, Del Giudice G, i ostali. Red wine and green tea reduce H pylori- or VacA-induced gastritis in a mouse model. *World J Gastroenterol*. 2007.;13(3):349–54.
98. Walduck AK, Raghavan S. Immunity and Vaccine Development Against *Helicobacter pylori*. *Adv Exp Med Biol*. 2019.;1149:257–75.
99. Abadi ATB. Vaccine against *Helicobacter pylori* : Inevitable approach. *World J Gastroenterol*. 2016.;22(11):3150–7.
100. Del Giudice G, Covacci A, Telford JL, Montecucco C, Rappuoli R. The Design of Vaccines Against *Helicobacter Pylori* and Their Development. *Annu Rev Immunol*. 2001.;19:523–63.
101. Malfertheiner P, Schultze V, Rosenkranz B, Kaufmann SHE, Ulrichs T, Novicki D, i ostali. Safety and Immunogenicity of an Intramuscular *Helicobacter pylori* Vaccine in Noninfected Volunteers: A Phase I Study. *Gastroenterology*. 2008.;135(3):787–95.
102. Malfertheiner P, Selgrad M, Wex T, Romi B, Borgogni E, Spensieri F, i ostali. Efficacy, immunogenicity, and safety of a parenteral vaccine against *Helicobacter pylori* in healthy volunteers challenged with a Cag-positive strain: a randomised, placebo-controlled phase 1/2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2018.;3(10):698–707. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30125-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30125-0)
103. Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong W De, Wang B, Zhang YJ, i ostali. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a

randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet [Internet]. 2015.;386(10002):1457–64. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60310-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60310-5)

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 23. 1. 1997. godine u Zagrebu, živim u Klanjcu. Pohađala sam osnovnu školu Antuna Mihanovića u Klanjcu, a nakon toga gimnaziju Antuna Gustava Matoša u Zaboku. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2015. godine. Dobitnica sam Dekanove nagrade za akademski uspjeh postignut na četvrtoj godini studija. Članica sam Studentske sekcije za pedijatriju i Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska (CroMSIC). U slobodno vrijeme bavim se planinarenjem.