Moguća povezanost Helicobacter pylori i ekstragastričnih bolesti

Šeša, Vibor

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:429121

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Vibor Šeša

Moguća povezanost Helicobacter pylori i ekstragastričnih bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom doc.dr.sc. Tajane Filipec – Kanižaj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Sadržaj

1. Sažetak

2. Summary

3. Uvod……1

3.1. Povijest……1

3.2. Definicija……1

3.3. Epidemiologija……2

3.4. Patogeneza……2

3.5. Dijagnoza H.pylori infekcije……..2

3.6. Eradikacijska terapija……3

4. H.pylori i kardiološke bolesti……..4

5. H.pylori i imunološke bolesti……5

6. H.pylori i hematološke bolesti……6

6.1. Nedostatak željeza……....6

6.2. Nedostatak vitamina B12……..…7

6.3. Imuna trombocitopenija……....8

6.4. Želučani MALT limfom……..…9

7. H.pylori i neurološke bolesti……..…9

8. H.pylori, šećerna bolest i metabolizam……...10

9. H.pylori i hepatobilijarne bolesti……..…11

10. H.pylori i moguća povezanost s bolestima usne šupljine, oftalmološkim i kožnim bolestima……..…13

11. Moguća povezanost H.pylori i ekstragastričnih tumora……...15

12. H.pylori i moguća povezanost s drugim bolestima……..…17

13. Zaključak……...19

14. Literatura……..20

15. Životopis ……...28

Moguća povezanost Helicobacter pylori i ekstragastričnih bolesti

Vibor Šeša

1. Sažetak

Helicobacter pylori je spiralna gram - negativna bakterija koja se obično povezuje s gastritisom i peptičkim ulkusom. Prevalencija ove infekcije je visoka u zemljama u razvoju, a mnogo niža u zemljama srednje i zapadne Europe. Infekcija se može dijagnosticirati neinvazivnim i invazivnim metodama. Iako je H. pylori bakterija otkrivena prije gotovo 30 godina, postoje mnoga istraživanja koja otkrivaju nove činjenice i danas. U posljednjih par godina, nekoliko istraživanja je pokazalo vezu između infekcije Helicobacter pylori i mnogih ekstragastričnih bolesti, kao što su kardiovaskularne, imunološke i mnoge druge. Bolest koja prema studijama pokazuje najjaču vezu s ovom infekcijom je imuna trombocitopenija. Također se pretpostavlja da H. pylori ima značajnu ulogu u patofiziologiji ishemijske bolesti srca i anemije uslijed nedostatka željeza. Protivnici ove teorije kažu da je većina tih studija epidemiološka i da nema kliničkih dokaza za povezanost infekcije i tih bolesti. No, jedno je sigurno, H. pylori nije prisutna samo u želucu, nego i u mnogim drugim organima, kao što je oko i bilijarni trakt. Najnovija istraživanja pokazuju da H.pylori infekcija može izazvati upalu niskog intenziteta u mozgu te tako biti povezana s mnogim neuredegenerativnim bolestima. U zaključku možemo reći da iako povezanost između ove bakterije i ekstragastričnih bolesti nije u potpunosti znanstveno dokazana, ova otkrića mogla bi promijeniti dijagnostički i terapijski pristup kod tih istih bolesti.

Ključne riječi : H.pylori, ekstragastrične bolesti, eradikacija

Possible association between Helicobacter pylori and extragastric diseases

Vibor Šeša

2. Summary

Helicobacter pylori is a spiral Gram – negative bacterium which is usually connected with gastritis and peptic ulcer disease. The prevalence of this infection is high in developing countries and much lower in countries of middle and west Europe. It can be diagnosed by non-invasive and invasive methods. Although H.pylori was discovered almost 30 years ago, there are many studies discovering new facts even today. In the past few years, several studies have showed the connection between Helicobacter pylori infection and many extradigestive diseases, such as cardiovascular, immunological and various others. The one that shows the strongest link is idiopathic thrombocytopenic purpura. It is also assumed that H.pylori has a big role in pathophysiology of ischemic heart disease and iron-deficiency anemia. The opponents of this theory say that the most of these studies are epidemiological and that there is no clinical proof of connection between infection and these diseases. But, one thing is sure, H.pylori wasn't only found in stomach but also in many other organs such as eye and biliary tract. The most recent study showed that H.pylori can cause low-grade inflammatory state in brain and scientists assume that this can be associated with Alzheimer disease . In conclusion, we could say that although association between this bacteria and extragastic diseases is not scientifically proven, these findings could change the diagnostic and therapeutic approach to these conditions.

Key words : H.pylori, extragastric diseases, eradication

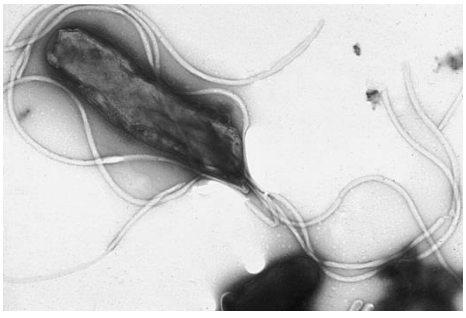
3. Uvod

3.1. Povijest

Helicobacter pylori, prije zvanu Campylobacter pylori, otkrili su australski znanstvenici Barry Marshall i Robin Warren 1982. za čije su otkriće dobili i Nobelovu nagradu 2005. U daljnjim istraživanjima najzaslužniji je bio britanski znanstvenik Stewart Goodwin, koji je povezao tu bakteriju sa pojavom kroničnog gastritisa i želučanog čira. Godine 1987. u Kopenhagenu oformljena je Europska grupa za istraživanje helikobaktera, međunarodna interdisciplinarna grupa istraživača usmjerena na istraživanje ove bakterije i s njom povezanih stanja.

3.2. Definicija

H.pylori je spororastuća spiralna gram – negativna bakterija koja igra veliku ulogu u bolestima poput gastritisa i peptičkog ulkusa, a u zadnje vrijeme povezuje se i s mnogim drugima. Kolonizira mukozni sloj antruma želuca, može se naći i u dvanaesniku u područjima metaplazije, ali i u mnogim drugim dijelovima tijela. Zaštićena je od želučane kiselina pomoću mukoznog sloja koji veže bikarbonate i pomoću amonijaka proizvedenog pomoću vlastite ureaze (Kumar i Clark's 2012).



Slika 1. Elektronskim mikroskopom prikazana H.pylori. Prema: Yutaka Tsutsumi

3.3. Epidemiologija

Prevalencija H.pylori infekcije je visoka u zemljama u razvoju (80-90% populacije), a mnogo niža (20-50%) u razvijenim zemljama. Glavni faktor rizika za ovu infekciju jest nizak socioekonomski status u djetinjstvu (H.Eusebi et al. 2014). Infekcija je najčešće stečena u djetinjstvu i iako sam mehanizam prijenosa nije u potpunosti poznat, najvjerojatnije se radi o feko-oralnom ili oralno-oralnom prijeosu. Prema najnovijim saznanjima, prevalancija infekcije u mlađim generacijama opada, te se pretpostavlja da će u budućnosti njena prevalencija sve više opadati.

3.4. Patogeneza

Patogenetski mehanizmi infekcije nisu u potpunosti razjašnjeni, a većina kolonizirane populacije ostaje asimptomatska cijeli život. H.pylori je visoko adaptirana na želučani okoliš, gdje kolonizira mukozni sloj ili sloj odmah ispod njega. Na želučanu sluznicu prijanja uz pomoć brojnih adhezijskih molekula poput BabA, vežući se za Lewisov antigen na površini mukoznih stanica želuca. Oštećenje koje proizvodi posljedica je otpuštanja enzima i indukcije apoptoze kroz vezanje s MHC II molekulama. Produkcija ureaze omogućuje konverziju ureje u amonijak i klorid koji su direktno citotoksični. Ulkusi se najčešće javljaju kod ekspresije CagA (citotoksično povezani protein) i VacA (vakuolirani toksin) gena. Ekspresija ovih gena povezana je s većom indukcijom proizvodnje IL-8, potentnog medijatora želučane upale. Genetske varijacije domaćina također imaju značajnu ulogu u ovom procesu, poput polimorfizama koji vode do povišenih razina IL-1β a koji su povezani s atrofičkim gastritisom i karcinomom želuca.

3.5.Dijagnoza H.pylori infekcije

Neinvazivne metode

Serološka testiranja detektiraju IgG protutijela te su relativno visoko osjetljiva (90%) i specifična (83%). Koriste se u dijagnozi i epidemiološkim istraživanjima. IgG titar

nije koristan za kontrolu eradikacije infekcije jer mu je ponekad potrebno do godinu dana da njegova razina padne za 50%.

Urea izdisajni test je brz i pouzdan test za otkrivanje H.pylori te se može koristiti kao skrining test. Pomoću spektometrije se mjeri razina izdahnutog CO2 u kojem je atom ugljika radioaktivno obilježen, i to nakon ingestije ureje s istim obilježenim atomom. Test je visoko osjetljiv (90%) i specifičan (96%), ali u svrhu još veće osjetljivosti testa ne bi trebalo uzimati nikakve antibiotike 4 tjedna prije izvođenja same pretrage.

Test na antigene u stolici koristi monoklonalna protutijela za kvalitativnu detekciju H.pylori antigena. Danas je ovaj test široko dostupan te se često koristi za dokazivanje infekcije ali i dokazivanje eradikacije nakon provedene terapije. Ima visoku osjetljivost (97.6%) kao i specifičnost (96%).

Invazivne metode

Biposija – ureaza test. U uzorku se dokazuje prisutnost ureaze koja oslobađa amonijak koji diže pH uzorka te uzrokuje promjenu boje (iz žute u crvenu).

Histologija. H.pylori se može prikazati na uzorcima standardno obojene želučane sluznice dobivene endoskopijom. Osjetljivost će biti smanjena ako je pacijent na terapiji inhibitorima protonske pumpe.

Kultura. Bioptati mogu biti kultivirani u specijalnom mediju, gdje se može i in vitro ispitati osjetljivost na antibiotike. Ova metoda se obično koristi kod pacijenata koji su refraktorni na standarnu eradikacijsku terapiju.

3.6. Eradikacijska terapija

Trenutne preporuke nalažu da svi pacijenti s duodenalnim i želučanim vrijedom trebaju primiti eradikacijsku terapiju ako se dokaže prisutnost bakterije. Standardna prva linija terapije uključuje inhibitora protonske pumpe, amoksicilin i klaritromicin. Ako nakon toga eradikacija ne uspije kreće se na drugu liniju terapije koja uključuje kelate bizmuta, metronidazol i tetracikline zajedno s inhibitorom protonske pumpe kroz 14 dana. Uspješnost eradikacije u razvijenim zemljama je oko 90%, a reinfekcija ja jako rijetka (1%). Iako postoji mnogi načini eradikacije, kod svih treba uzeti u obzir

da je neophodna dobra suradljivost bolesnika, da postoji relativno visoka rezistencija na metronidazol i klaritromicin, da metronidazol ima česte nuspojave te da su kelati bizmuta neugodni za uzimanje. U slučaju da pacijent puši, svakako bi trebao prestati jer pušenje usporava zacijeljivanje želučane mukoze.

4. H.pylori i kardiovaskularne bolesti

Od svih ekstragastričnih manifestacija infekcijom H.pylori, ishemijska bolest srca je među najčešćima (Niccoli G et al. 2010). U studiji iz 2011. primijećena je povećana prevalencija anti-Chlamydia pneumoniae i anti-H. pylori IgG protutijela u pacijenata s akutnom koronarnom bolešću u usporedbi s kontrolnom skupinom. Međutim , povišena razina anti-H. pylori IgG protutijela je bila jače povezana s povišenom razinom triglicerida u serumu nego sa samom ishemijskom bolešću srca (Al-Ghamdi et al. 2011). Druga studija pronašla je povećanu učestalost H.pylori, CMV i HSV- 1 infekcije u pacijenata s akutnim infarktom miokarda i nestabilnom aginom u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom (Jafarzadeh et al. 2011). Park i suradnici proveli su zanimljivu studiju pokušavajući dokazati povezanost između H.pylori infekcije i razinom kalcifikacije koronarne arterije. Od 2029 sudionika s kalcifikacijom koronarne arterije, 59.8% je bilo pozitivno na infekciju s H.pylori te su daljnje multivarijantne analize pokazale pozitivnu korelaciju između H.pylori seropozitivnosti i težine te iste kalcifikacije (Park et al. 2011).

Unatoč ovim obećavajućim rezultatima, bilo je i autora koji nisu pronašli nikakvu povezanost između H.pylori infekcije i ishemijske bolesti srca. Padmavati i suradnici ,proučavajući populaciju u Indiji, nisu našli niti najmanju povezanost između ova dva stanja (Padmavati et al. 2012). Nadalje, Schottker i njegov tim u velikoj studiji provedenoj među njemačkom populacijom, nisu našli povezanost između smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti i H.pylori seropozitivnosti (Schottker et al. 2012).

Šta se tiče ishemijskog moždanog udara, provedena je samo jedna studija te nije pronađena međusobna povezanost između ova dva stanja. (Yang X et al. 2011).

Definitvno možemo reći da ima puno više studija koje pokazuju pozitivnu povezanost između H.pylori infekcije i kardiovaskularnih bolesti, no isto tako moramo bit oprezni kod interpretacije istih zbog moguće tzv. pogreške objavljivanja. Naime, vrlo je vjerojatno da dio istraživača s negativnim rezultatima istraživanja nije niti objavilo svoje rezultate.

5. H.pylori i imunološke bolesti

Infekcije s H.pylori obično su dugotrajne. Za to vrijeme postoji neprestana interakcija između ove bakterije i imunološkog sustava što je čini vrlo vjerojatnim infektivnim okidačem autoimunosti. Dokazano je da H.pylori aktivira križno-reaktivne T limfocite i produkciju protutijela. Prijašnje studije su predložile moguću povezanost između H.pylori infekcije i imunoloških pormećaja. Neke od bolesti kod kojih je nakon eradikacije došlo do poboljšanja bolesti su kronična urtikarija, psorijaza i Schoenlein-Henochova purpura (Magen & Delgado 2014). U jednom prikazu slučaja došlo je do remisije alopecije areate u 43-godišnjeg pacijenta nakon eradikacije infekcije (Campuzano – Maya 2011). No, naprotiv ovom slučaju, u jednoj drugoj studiji nije pronađena nikakva značajna povezanost između H.pylori infekcije i alergijskog rinitisa, atopijskog dermatitisa te astme (Holster et. al 2012).

Iako su sve ove studije pokušale dokazati pozitivnu povezanost između H.pylori i bolesti s alergijskom podlogom, neki su rezultati pokazali upravo suprotnu povezanost. Tako su na primjer Amberbir i suradici u studiji provedenoj u Etiopiji pokazali da su djeca inficirana s H.pylori imala znatno manji rizik oboljevenja od kožnog ekcema. Nasuprot tome, helminti i ostala crijevna flora nije bila povezana sa smanjenim rizikom od ove alergijske bolesti (Amberbir et al. 2012). U prilog ovim rezultatima ide i jedna druga studija gdje su ispitivači na animalnom modelu proučavali povezanost H.pylori infekcije i alegijskih bolesti dišnih puteva. Upravo je infekcija s H.pylori imala protektivno djelovanje,tj. prevenirala je plućnu i bronhalnu infiltraciju eozinofilima,Th2 i Th 17 stanicama nakon unosa alergena (Arnold et al. 2011).

Serrano i suradnici su u jednoj studiji među dječjom populacijom također potvrdili prisutnost obrnute povezanosti između alergijskih markera i H.pylori infekcije (Serrano et al. 2011). Iako je već otprije poznato da djeca koja žive na farmama i u većem su kontaktu s raznim mikrobima imaju manji rizik za obolijevanje od astme, potrebna su daljnja istraživanja koja bi proučavala istu povezanost ali ovaj put s unutarnjim mikrobima, poput H.pylori (Ege et al. 2011, Chen i Blaser 2011).

6. H.pylori i hematološke bolesti

Od svibnja 2014. sljedeća stanja ispunjavaju kriterije hematoloških bolesti moguće povezanih s H.pylori infekcijom : neobjašnjivi nedostatak željeza, neobjašnjvi nedostatak vitamina B12 (kobalamina), primarna imuna trombocitopenična purpura te želučani MALT limfom. Postoje još neka hematološka stanja koja se povezuju s infekcijom ovom bakterijom, no još uvijek nisu prihvaćena u znanstvenim krugovima zbog nedovoljno jakih dokaza.

6.1.Nedostatak željeza

Veza između nedostatka željeza i infekcije s H.pylori prvi put su opisali Blecker i suradnici 1991. u Belgiji. Njihov prikaz slučaja bio je petnaestogodišnji pacijent sa sideropeničnom anemijom povezanom s akutnim hemoragičnim gastritisom i pozitivnim nalazom H.pylori infekcije. Nakon šta je infekcija bila eradicirana, hematološki parametri su se vratili u okvire normalnih vrijednosti i to bez dodatka željeza (Blecker et al. 1991). Godine 1993. u Italiji je opisan slučaj sedmogodišnjeg dječaka s refrakternom anemijom koja se unatoč nadomjesku željeza nije poboljšavala. Kasnije je otkriveno da dječak ima H.pylori u želucu ali bez ikakvih kliničkih manifestacija od strane gornjeg probavnog sustava. Isto kao u prethodnom primjeru, nakon eradikacije bakterije hemoglobin se unutar nekoliko tjedana vratio u granice normale (Dufour et al 1993). Kasnije su uslijedile veće studije koje su pokušale dokazati poveznost između ova dva entiteta. Tako su Xia i suradnici na većem broju adoloscentnih djevojaka dokazali značajnu povezanost između H.pylori

infekcije i sideropenične anemije (Xia et al.2011). Nadalje, u jednoj je studiji primijećeno da je kod istodobnog nalaza sideropenične anemije i pozitivne H.pylori infekcije, bolji rezultati su postignuti nakon eradikacije bakterije negoli kod nadomjesne terapije željezom(Malik et al. 2011). Na kraju, veza između ova dva stanja je toliko jaka da smjernice Britanskog društva za gastroenterologiju nalažu eradikaciju H.pylori kod pacijenata s pozitivnim nalazom ove bakterije i refraktorne sideropenične anemije (Goddard et al. 2011). Potrebno je isto tako reći, da je nekoliko studija pokazalo da svi ovi učinci nisu bili uspješni kod pedijatrijske populacije (Cardenas et al. 2011). Patofiziološki mehanizmi povezanosti ova dva stanja nisu do kraja razjašnjeni ali jedna teorija se čini najizglednijom. Naime, smatra se da bi manjak željeza mogao biti povezan s nedavno otkrivenim hormonom hepcidinom. On se sintetizira u jetri i regulira metabolizam željeza u enterocitima i otpuštanje pohranjenog željeza u makrofagima retikuloendotelnog sustava. Razina hepcidina raste nakon H.pylori infekcije, kao odgovor na upalu u želučanoj sluznici gdje je on zapravo reaktant akutne faze upale. Preliminarne studije pokazuju da je njegova razina povišena u pacijenata s aktivnom H.pylori infekcijom onemogućujući tako enterocitima da apsorbira željezo i makrofagima otpuštanje istoga (Cherian et al. 2008).

6.2. Nedostatak vitamina B12

Perniciozna anemija, kao jedan od stadija kroničnog nedostatka vitamina B12, bila je prva ekstragastrična manifestacija infekcije s H.pylori ikad opisana. Sama infekcija može uzrokovati malapsorbciju mnogih mikronutrijenata, pa tako i vitamina B12. Sistematski pregled literature i metaanaliza iz 17 studija, koja je uključivala preko 2000 pacijenata, pokazala je značajno niže serumske razine B12 u inficiranih pacijenata u usporedbi s zdravom kontrolom (Lachner et al. 2012). U jednoj studiji na 62 starija pacijenta potvrđena je niža razina vitamina B12 i povišena razina homocisteina zbog H.pylori infekcije. Također, razine istih su se promijenile nakon eradikacije infekcije. Nadalje, jedna metaanaliza je pokazala da pacijenti s H.pylori infekcijom i pernicioznom anemijom imaju 6.8 puta veću šansu za razvitak karcinoma želuca (Vannella et al. 2013). Sam mehanizam na koji infekcija s H.pylori uzrokuje manjak ovog vitamina do danas nije u potpunosti jasan. Najvjerojatnije sama infekcija

inducira autoimuni upalni odgovor gdje dolazi do produkcije protutijela na parijetalne stanice i intrinzični faktor, što potom rezultira smanjenom apsorbcijom vitamina B12(Toh et al. 1997).

6.3.Imuna trombocitopenija

Kod imune trombocitopenije važno je razlikovati primarnu od sekundarne. Dijagnozu primarne imune trombocitopenije možemo postaviti tek kad isključimo sve druge bolesti koje mogu dovesti do ovog stanja npr. lupusa ili AIDS-a. Tom popisu se nedavno pridružila i infekcija s H.pylori. Da bismo ovo stanje mogli nazvati sekundarnom imunom trombocitopenijom povezanom s H.pylori infekcijom, bilo bi potrebno postići potpunu rezoluciju bolesti nakon dokazana eradikacije H.pylori infekcije. Godišnja incidencija ove bolesti je 5.5/100000 s većom učestalošću u žena u omjeru 2 do 3 : 1. Prvi koji su opisali moguću povezanost ova dva stanja bili su Garcia Perez i suradnici koji su 1993. prikazali pacijenta kod kojeg je došlo do normalizacije broja trombocita nakon eradikacije infekcije (Garcia et al. 1993). Nakon ove publikacije, uslijedili su još mnogobrojni prikazi slučajeva kod kojih je došlo do sličnih rezultata nakon eradikacije H.pylori infekcije. U jednoj metaanalizi koja je uključivala 2047 pacijenata s imunom trombocitopenijom, 68% njih je bilo inficirano s H.pylori, i iz te grupe 1204 pacijenta je primilo eradikacijsku terapiju. Sama eradikacija je bila uspješna u 88.2% pacijenata, a od tih istih kod 56.9% pacijenata je došlo do porasta broja trombocita (German Campuzano-Maya, 2014). Šta se tiče pedijatrijske populacije, studije u ovom slučaju su malobrojne i kontradiktorne. Mnogobrojni patolofiziološki mehanizmi opisuju na koji način H.pylori infekcija uzrokuje ovu bolest. Tako je opisano da infekcija smanjuje razine inhibitornog receptora FcγRIIB u monocitima, vodeći prema pojačanoj aktivnosti monocita s nespecifičnom fagocitozom i autoreaktivacijom limfocita B i T. Do ovih se rezultata došlo nakon eradikacije infekcije kad se situacija obrnula (Asahi et al. 2008). Zajedno s pojačanom aktivnošću monocita, dolazi i do stvaranja protutijela koja oblažu trombocite i potom aktiviraju fagocitozu. Za ovakav odgovor su odgovorni proteini povezani s infekcijom s H.pylori koji do toga dovode mehanizmom molekularne mimikrije. Na kraju, važno je spomenuti jednu hipotezu u kojoj su dvojica znanstvenika postavila hipotezu da oporavak broja trombocita nije uzrokovan

eradikacijom infekcije, već samom primjenom makrolida kao imunomodularni efekt koji sam lijek izaziva u organizmu (Ohe i Hashino 2011).

6.4. Želučani MALT limfom

Godine 1991. prvi put je dokazana značajna povezanost H.pylori infekcije i ove vrste limfoma. Dvije godine nakon toga, u 75% pacijenata s ovim malignomom postignuto je izlječenje samo eradikacijom infekcije, bez dodatne terapije(Wotherspoon et al. 1991). Smatra se da sama upala u želučanoj sluznici dovodi prvo do proliferacije B limfocita, a kasnije u njima dolazi do genetskih promjena prilikom kojih postepeno nastaju tumorske stanice (Isaacson 1999).

7. H.pylori i neurološke bolesti

Deretzi i suradnici su već prije nekoliko godina objašnjavali moguću povezanost neurodegenerativnih bolesti i perifernih upalnih procesa. Smatrali su da bi ti upalni procesi kroz oštećenje krvno – moždane barijere dovodili do neuroinflamatornih promjena u mozgu. Prema njihovoj pretpostavci, razni patogeni, uključujući H.pylori, ulaze u središnji živčani sustav kroz krv, nazalne olfaktorne puteve te kroz gastrointestinalni sustav, pogotovo jer je imunosni sustav gastrointestinalnog trakta jedan od primarnih imunosnih organa sa specijaliziranom imunoregulatornom i protuupalnom funkcijom. Nadalje, H.pylori bi bio sposoban inducirati stanični i humoralni odgovor koji bi pak zbog molekularne mimikrije, križno reagirao s komponentama središnjeg živčanog sustava te time dovodio do oštećenja istih. (Deretzi et al. 2011). Prema tome, H.pylori bi mogao biti uključen u razvoj nekoliko autoimunih i degenerativnih bolesti mozga. S druge strane, tim iz Japana nije pronašao nikakvu značajnu povezanost između H.pylori infekcije i Alzheimerove bolesti kroz kohortno istraživanje (Shiota et al. 2011). U komentaru te iste studije, Kountouras i suradnici su naglasili da njihovo istraživanje nije reprezentativno zbog premalog broja pacijenata i zbog činjenice da većina japanske populacije ima

pozitivan nalaz H.pylori infekcije. Samim time, tu istu studiju ne možemo primijeniti na europsku polulaciju (Kountouras et al. 2011).

Mnonogobrojni drugi autori su također hipotezirali da bi H.pylori infekcija mogla indirektno utjecati na krvno – moždanu barijeru putem otpuštanja mnogobrojnih proupalnih citokina, te time sudjelovala u razvoju demijelinizirajućih bolesti i epilepsije. Mogući mehanizam kojim bi H.pylori infekcija bila povezana s epilepsijom bila bi kroz aktivnost TNF – α, utječući na regulaciju metaloproteinaza u matriksu moždanih stanica dovodeći do oštećenja krvo – moždane barijere (Yin et al. 2011). Što se tiče moždanog udara, jedna je studija u Meksiku pokazala značajnu prediktivnu vrijednost između visine titra H.pylori protutijela i učestalosti udara(OR 1.58) (Sealy-Jefferson et al. 2013). Nasuprot tomu, jedna prospektivna kohortna studija na 9895 pacijenata pokazala je obrnutu povezanost između H.pylori infekcije i mortaliteta uzrokovanog moždanim udarom (Chen, Segers, Blaser 2013). Dvije sljedeće studije su pratile utjecaj infekcije ovom bakerijom na razvoj demencije. Jedna je pokazala da je prisutna infekcija povezana s učestalijim oboljenjem od demencije (Huang et al. 2013), dok je druga pokazala da njena eradikacija smanjuje progresiju demencije kod pacijenata s Alzheimorovom bolešću (Chang et al. 2013).

8. H.pylori, šećerna bolest i metabolizam

Moguća uloga H.pylori u šećernoj bolesti je pomno istraživana. Kineska studija je pokazala da je kronična infekcija H.pylori infekcijom značajno povezana s visokim razinama glikiranog hemoglobina A1c i šećernom bolesti tipa 2 u pacijenata starijih od 65 godina te sniženom razinom inzulinske osjetljivosti u subjekata mlađih od 45 godina (Hsieh et al. 2013). Moguća uloga H.yplori infekcije kod kroničnih komplikacija šećerne bolesti također je široko istraživana.Wang i suradnici su kroz svoju metaanalizu došli do rezultata koji pokazuju pozitivnu povezanost s razvojem nefropatije (RR 1.35) i neuropatije (RR 1.73) (Wang et al. 2014). S druge strane,

rezultati jedne velike neovisne studije o dijabetesu nisu potvrdile CagA seropozitivnost kao rizični faktor za kronične vaskularne komplikacije kod šećerne bolesti tip 2 (Schimke et al. 2010). Nadalje, Vafaeimanesh i njegov tim nisu pronašli nikakavu vezu između H.pylori infekcije i serumske razine adiponektina, markera adipocitne funkcije, iako je inzulinska rezistencija bila značajno veća kod inficiranih pacijenata (Vafaeimanesh et al. 2014). Isti autor je također pratio kontrolu glikemije prije i nakon eradikacije H.pylori te nije pronašao nikakvu povezanost. Metabolički sindrom je jedan od najviše rastućih globalnih zdravstvenih problema koji predstavlja predispoziciju za razvoj tip 2 šećerne bolesti. Jedna jako zanimljiva studija na 462 starijih Koreanaca poduprla je hipotezu da H.pylori infekcija igra ulogu u napredovanju ateroskleroze mijenjajući metabolizam lipida (Kim et al. 2011). U sistemskoj analizi podataka, Polyzos i suradnici su predstavili rezultate 9 studija uključujući 2120 sudionika s ciljem dokazivanja moguće povezanosti H.pylori infekcije i inzulinske rezistencije mjerene kvantitativnim homeostatskim modelom. Potencijalna povezanost je pronađena, a ono šta treba naglasiti jest da smanjena produkcija grelina i niske razine leptina nađenih u pacijenata s H.pylori infekcijom značajno smanjuju osjetljivost na inzulin i povećavaju razinu istoga za vrijeme gladovanja (Polyzos et al. 2011).

9. H.pylori i hepatobilijarne bolesti

U jednoj zanimljivoj brazilskoj studiji, istraživači su pokušali evaluirati odnos između prisutnosti H.pylori u uzorcima jetrenih biopsija pomoću PCR-a i etiologije i stadija jetrenih bolesti te citokinskog profila u istih pacijenata. Prospektivna studija je uključivala 147 pacijenata (njih 106 s primarnom jetrenom bolešću i 41 s metastatskim tumorima) i 20 jetrenih donora koji su predstavljali kontrole. Prema rezultatima studije, nalaz H.pylori DNA u jetri je bio neovisno povezan s nalazom hepatitisa B i C virusa i metastaza porijeklom od karcinoma gušterače. Profil citokina je bio obilježen visokim razinama interleukina 10, niskim ili odsutnim razinama IFN-γ te sniženim razinama interleukina 17A. Treba također napomenuti da bakterijska

DNA nije nikad bila pronađena u jetri pacijenata s alkoholnom cirozom ili autoimunim hepatitisom. Važno je naglasiti da je želučani H.pylori status, utvrđivan s ELISA testom i urea izdisajnim testom, bio pozitivan u 78.9 % pacijenata i 55% kontrola. S obzirom da su bakterije izolirane iz želuca bila iste vrste kao i one pronađene u jetri, autori su postavili hipotezu da H.pylori iz želuca retrogradnim prijenosom iz dvanaesnika dolazi u jetru, i to onda kada je profil citokina više regulatornog nego proupalnog tipa. Prema tome, domaćinov imunosni sustav može predstavljati jetrenu sposobnost u otklanjanju određenih mikroorganizama, iako postoji mogućnost da je prisutnost bakterijske DNA u jetri više posljedica nego uzrok jetrene bolesti (Silva et al. 2011).

Istraživanje Le Roux-Goglina i suradnika je po prvi puta pokazala da mišji hepatociti inficirani s 4 vrste H.pylori bakterije, in vitro formiraju duplo više podosoma nego oni neinficirani. Naime, podosomi su strukture građene od aktina i ostalih adhezivnih struktura za koje se smatra da bi mogle imati ulogu u procesu fibroziranja jetre (Le Roux-Goglin et al. 2011). Daljne studije su potrebne da bi se dokazala uloga H.pylori u indukciji formiranja ovih struktura i posljedično, razvoja jetrenih bolesti. Jedna indijska studija, koja je uključivala 65 pacijenata s cirozom jetre, imala je za cilj istražiti među njima prevalenciju minimalne jetrene encefalopatije, utvrditi povezanost između H.pylori infekcije i hiperamonemije, te proučiti efekte nakon eradikacije infekcije u istih pacijenata. Prevalencija minimalne jetrene encefalopatije bila je 54%, dok je među njima 63% pacijenata bilo inficirano s H.pylori. Svi pacijenti s encefalopatijom (neovisno o H.pylori statusu) bili su liječeni trojnom terapijom za eradikaciju H.pylori infekcije zajedno s laktulozom. Prije samog liječenja utvrđeno da je razina amonijaka na tašte bila značajno viša u onih pacijenata s infekcijom nego u onih koji su bili negativni. Zanimljivo, razine amonijka su pokazale značajno poboljšanje nakon jednog tjedna eradikacijske terapije (lansoprazol, klaritromicin, tinidazol), bez obzira na H.pylori status prije terapije (Agrawal et al. 2011). U jednom drugom istraživanju, Sathar i suradnici su utvrdili značajnu povezanost između H.pylori infekcije i portalne hipertenzivne gastropatije u cirotičnih pacijenata. Pokušavajući smanjiti gastropatiju s eradikacijskom terapijom, došli su do neočekivanih rezultata poput značajnog poboljšanja jetrene encefalopatije (Sathar et al. 2014). Jiang et. al su također pokazali da cirotični pacijenti inficirani s H.pylori imaju više razine amonijaka od onih neinficiranih (Jiang et al. 2013).

U pacijenata koinficiranih s H.pylori i hepatitis C virusom pronađena je veća učestalost pojave cirotičnih čvorova i jetrene fibroze (Sakr et al. 2013). Nadalje, bakterijska DNA je također pronađena u jetri pacijenata s hepatocelularnim karcinomom. Nakon te spoznaje, Wang i suradnici su u svojoj studiji pokazali puno veću smrtnost od hepatocelularnog karcinoma u pacijenata koji su istovremeno imali infekciju s H.pylori (Wang et al. 2013).

Neke studije su pokušale utrditi ima li kakve povezanosti između H.pylori infekcije i bolesti bilijarnog stabla. Najviše rezultata je pronađeno kod povezanosti s kolangiokarcinomom. Želučani čir uzrokovan s H.pylori zajedno s dijabetesom je poznati rizični čimbenik za razvoj ove vrste karcinoma. Na ovu temu, Xiao i suradnici napravili su metaanalizu koja je pokazala pozitivnu vezu između H.pylori infekcije i kolangiokarcinoma (Xiao et al. 2014).

10. H.pylori i moguća povezanost s bolestima usne šupljine, oftalmološkim i kožnim bolestima

U području oftalmologije i njenih poveznica s H.pylori infekcijom najviše je doprinijela grčka grupa znanstvenika predvođena J.Konturasom, koja je objavila nekoliko originalnih i preglednih radova na ovu temu. U središtu interesa većine njihovih istraživanja bila je povezanost H.pylori infekcije i glaukoma otvorenog kuta, bolesti čija prevalencija sve više raste. Predložili su nekoliko mogućih mehanizama koji bi doveli do ovog stanja, poput indukcije upalnih reakcija i apoptotičkih procesa koji bi potom rezultirali glaukomskom neuropatijom (Tsolaki et al. 2012, Zavos i Kountouras 2012). Studija Zavosa i suradnika je detektirala da H.pylori organizmi vežu bazičnu ljubičastu boju na histološkim preparatima šarenice i trabekuluma uzetih od pacijenata podvrgnutih kirurškoj trabekulektomiji, a koji su imali dokazanu H.pylori infekciju u želucu (Zavos et al. 2012). Nadalje, jedna druga skupina predvođena istim znanstvenikom evaluirala je uzorke tkiva želuca 43 pacijenta s glaukomom otvorenog

kuta, na prisutnost H.pylori bakterije i ekspresije određenih gena. Prvenstveno su proučavali ekspresiju gena uključenih u staničnu proliferaciju i apoptozu (Ki-67, p53, Bcl-2), kao i onih koji su indeksi stanične imunosti (T i B limfociti). Zanimljivo, većina pacijenata s galukomom otvorenog kuta imala je pozitivnu H.pylori infekciju (90.7%), te je imala povećanu ekspresiju Ki-67,p53 i Bcl-2 gena (Zavos et al. 2012). Na kraju, studija Danga i suradnika proučavala je utjecaj eradikacije H.pylori infekcije na akutnu idiopatsku centralnu korioretinopatiju. Rezultati su pokazali pozitivan efekt eradikacije tj. došlo je do poboljšanja centralne retinalne osjetljivosti (Dang et al. 2013)

Šta se tiče dermatoloških bolesti, poznato je nekoliko prikaza slučajeva gdje je u pacijenata s kroničnom urtikarijom došlo do poboljšanja nakon eradikacije H.pylori infekcije (Ben et al. 2011). Mehanizam kojim je H.pylori povezana s kroničnom urtikarijom nije posve jasan. Trenutno se najviše istražuje imunomodulatorna uloga H.pylori infekcije u pacijenata s kroničnom urtikarijom. Nadalje, primijećeno je da H.yplori urokuje pretjeranu potrošnju komplementa preko protutijela koja je stvaraju protiv ove bakterije, a koja ima ulogu u patofiziologiji ove bolesti(Giclas i Wiskiensky 1997). U zadnje vrijeme, H.pylori infekcija se povezuje i s psorijazom, za koju se smatra da bi mogla biti okidač za pojavu ove kožne bolesti. Također je nađena puno češća učestalost ove infekcije u pacijenata s psorijazom nego u zdravih kontrola (Onsun et al. 2012). Nekoliko istraživača je prijavilo povlačenje kožnih lezija nakon eradikacije infekcije, no daljnja istraživanja su potrebna da bi se sa sigurnošću dokazala povezanost ova dva stanja. Već sam prije u tekstu spomenuo slučaj pacijenta s alopecijom areatom kod kojeg je došlo do značajnog poboljšanja nakon eradikacije H.pylori infekcije.

Prije par godina, dvije skupine autora objavila su članke u kojima su proučavali ulogu H.pylori infekcije u kroničnim upalnim bolestima, poput sistemne skleroze i autoimunog pankreatitisa. Metoda koju su koristili bila je sistemni pregled literature (Radic et al., Zan i Nakanuma 2011). U patogenezi sistemne skleroze, moguće povezane s H.pylori infekcijom, autori su predložili mehanizme poput molekularne mimikrije, oštećenja endotelnih stanica, superantigene te mokrokimerizme. Važno je naglasiti da razvoj ove bolesti najvjeorjatnije ne ovisi samo o infektivnom agentu, već je rezultat interakcije između moguće nekoliko infektivnih čimbenika i kaskade domaćinovih specifičnih faktora i događaja. Imunoglobulin G-4 bolest predstavlja

jedinstveno upalno stanje koje inducira tumorozno oticanje zahvaćenih organa, histološki karakterizirano difuznom limfoplazmacitnom infiltracijom, fibrozom, obliteracijskim flebitisom a katkad i eozinofilnom infiltracijom. Također, za ovo stanje je karakteristično izuzetno dobar odgovor na terapiju kortikosteroidima (Park, Kim i Chari 2009). Čini se da bi autoimuni pankreatitis mogao biti prototip IgG4 povezane bolesti, predlažući da bi želučana H.pylori infekcija moga biti okidač ove vrste pankreatitisa u genetski predisponiranih pacijenata. Mehanizam kojim do toga dolazi bila bi molekularna mimikrija s plazminogenom vezanim proteinom H.pylori bakterije koji je homologan jednom enzimu u gušeračinim stanicama (Frulloni et al. 2009). No ipak, serumske razine IgG4 su bile povišene u samo 53% pacijenta spomenute studije, što bi se moglo objasniti time da je ostatak kohorte bolovao od autoimunog pankreatitisa tip 2, tj. onog koji nije povezan s IgG4 (Banić et al. 2011).

Jedna druga zanimljiva studija uključivala je 56 pacijenata s H.pylori infekcijom (dokazanom urea izdisajnim testom), a u 41.1% njih PCR metodom je dokazana prisutnost bakterije i u usnoj šupljini. Tri mjeseca nakon trojne eradikacijske terapije, eradikacija infekcije u želucu postignuta je kod 78.3% pacijenata i iznenađujuće kod svih u usnoj šupljini. Ovi rezultati nisu u skladu s prijašnjom hipotezom da je usna šupljina rezervoar želučane reinfekcije (Bago et al. 2011).

11. Moguća povezanost H.pylori i ekstragastričnih tumora

U jednom preglednom radu, Bulajić i suradnici proučili su nekoliko studija u proteklih 10 godina s ciljem pronalaska moguće povezanosti između Helicobacter bakterija i ekstragastričnih tumora probavnog sustava. Geni koji su se najčešće proučavali bili su 16s rDNA, ureA i cagA, a metoda njihove detekcije bila je PCR. Nađena je povezanost između Helicobacter kolonizacije i primarnih tumora jetre,kao i tumora bilijarnog sustava, dok su rezultati bili kontradiktorni u slučaju karcinoma gušterače. U tom radu tada nije pronađena moguća veza s kolorektalnim karcinomom (Bulajić et

al 2012). U jednoj drugoj analizi pak, Risch je sumirao i analizirao 7 objavljenih studija (3 slučaja-kontrole i 4 kohortne studije), s ciljem utvrđivanja prosječnog omjera šansi kod karcinoma gušterače u slučaju H.pylori pozitivnosti (Risch 2012). Rezultati njegovog rada pokazali su da H.pylori kolonizacija značajno povećava šanse za razvoj karcinoma gušterače s prosječnim omjerom šansi od 1.65. Rezultati njegovih kasnijih radova su pak pokazali smanjenjeni rizik u slučaju cagA pozitivnosti, a povećan u slučaju cagA negativnih H.plyori infekcija (Risch et al. 2014). Isti autor je također postavio hipotezu o mogućoj povezanosti specifične krvne grupe i H.pylori infekcije na razvoj ove vrste karcinoma. Naime, jedna prijašnja slučaj-kontrola studija je pokazala da krvne grupe A,B i AB imaju veći rizik za razvoj karcinoma od 0 krvne grupe (Ben et al. 2011). Risch je smatrao da N-nitro komponente zajedno s H.pylori infekcijom imaju trofičke efekte na duktalne epitelne stanice gušterače, u ovisnosti s domaćinovima genetskim varijacijama.

Jedna nedavno pak objavljena studija pokazala je da aktivnost gastritisa uzrokovanog H.pylori bakterijom povezana s rizikom obolijevanja od kolorektalnog karcinoma (Inoue et al 2014). Ove iste rezultate su potvrdili i kineski istraživači kroz metaanalizu koja je pokazala da zaista postoji povezanost H.pylori infekcije s razvojem kolorektalnog karcinoma i adenoma (Chen et al. 2013). Hsu i suradnici su ove rezultate proširili otkrivši da se šansa povećava i za ravoj želučanog karcinoma (Hsu et al. 2014). Slično tome, rezultati jedne studije su utvrdili značajno veću prevalenciju H.pylori infekcije u pacijenata s kolorektalnim karcinom nego u kontrola, čak i nakon standardizacije za određene faktore poput dobi, spola, tjelesne težine, HbA1c razine i kolesterola (Nam et al. 2013). Formacija polipa pod utjecajem je ne samo H.pylori infekcije nego i cagA pozitivnosti (Wang et al. 2014), iako ovi rezultati nisu potvrđeni u svim studijama (Shmuely et al. 2014). Šta se tiče istraživanja u vezi s patološkim mehanizmima koji stoje iza ovih povezanosti, povišena razina gastrina nije se pokazala bitnim faktorom za razvoj i jednog tumora u probavnom sustavu (Selgrad et al. 2014). S druge strane, seropozitivnost na specifične H.pylori proteine (VacA, HP231, HP305, NapA i HcpC) utječe na povećanje omjera šansi od 60 do 80 % na razvoj karcinoma, i to pogotovo na rani razvoj i kasne stadije karcinoma (Epplein et al. 2013).

Koshiol i suradnici su proveli istraživanje koje je uključivalo 350 slučajeva adenokarcinoma pluća, 350 slučajeva planocelularnog karcinoma pluća i 700

kontrola koje su preuzeli iz jedne druge finske studije. Rezulati ovog istraživanja nisu pokazali značajnu povezanost između H.pylori seropozitivnosti i niti jednog od gore navedenih karcinoma, a rezultati su bili slični i za CagA pozitivne i negativne H.pylori vrste (Koshiol et al. 2012). No, treba napomenuti da je i u skupini slučajeva i kontrola zabilježena izuzeno visoka prevalencija H.pylori seropozitivnosti. Ipak, povezanost između ova dva entiteta ostaje i dalje zanimljiva zbog činjenice da se pluća embriološki razvijaju iz istih endodermalnih stanica kao i gastrointestinalni sustav te sadržavaju stanice koje sintetiziraju hormone poput gastrina. Tako bi proliferacija stanica u gastrointestinalnom sustavu uzrokovana H.pylori infekcijom mogla izazvati i proliferaciju u plućima (Banić et al. 2011).

12. H.pylori i moguća povezanost s drugim bolestima

U jednoj poljskoj studiji istraživala se moguća povezanost H.pylori kolonizacije, kroničnog rinosinusitisa i benignih bolesti grkljana. Ova prospektivna studija uključivala je 30 pacijenata s nazalnim polipima i 30 pacijenata s benignom bolešću grkljana koji su bili podvrgnuti endoskopskoj operaciji sinusa i grkljana. Potom se iz uzoraka tkiva uzetih tijekom operacije pokušala dokazati prisutnost ureA i cagA H.pylori gena. Metoda kojom su se dokazivali geni bila je lančana reakcija polimeraze. Tkivni uzorci svih pacijenata su bili pozitivni na ureA gen, dok je cagA pronađen u 23.3 % pacijenata s bolešću grkljana a niti u jednog pacijenta s nosnom polipozom (Burduk et al. 2011).

H.pylori infekcija je također prepoznata kao potencijalni faktor za neke opstetričke bolesti (Cardaropoli, Rolfo, Todros 2014). U skupini pacijentica s nekoliko ranih pobačaja puno je češće nađena H.pylori s cagA genom nego u skupini trudnica sa samo jednim pobačajem (Ibrahim et al. 2014). Također je postavljena hipoteza o mogućoj povezanosti H.pylori i trudničkoj mučnini. U svojoj studiji Shaban i suradnici su utvrdili da je u žena s pozitivnom H.pylori infekcijom bila puno veća frekvencija povraćanja nego u onih bez infekcije (Shaban et al. 2014).

Par autora je proučavalo moguću povezanost H.pylori infekcije i određenih respiratornih bolesti. Tako su Siva i suradnici našli pozitivnu povezanost vrijeda na želucu, H.pylori infekcije i kronične opstruktivne bolesti (Siva et al. 2013). Drugi su pak autori izvijestili o epidemiološkoj povezanosti H.pylori infekcije i karcinoma pluća s očekivanim relativnim rizikom od 1.24 do 17.78 (Deng et al. 2013). U jednom istraživanju provedenom na djeci podvrgnutoj tonzilektomiji, u uzorku tkiva tonzila je u gotovo 100% slučajeva pronađena prisutnost H.pylori, i pogotovo onih vrsta s VacAs1bm2 genom (Kraus et al. 2014).

Na kraju ovog poglavlja spomenuo bih još jednu studiju u kojoj su istraživači pronašli značajnu povezanost između cagA seropozitivnosti i smanjenje vitalnosti i pokretljivosti spermija (Moretti et al. 2013).

13. Zaključak

Možemo reći da je u proteklih nekoliko godina provedeno na stotine istraživanja vezano uz ovu temu a njihov broj i dalje raste. Prva istraživanja koja su pokazala vezu između H.pylori i ekstragastričnih bolesti bila su ona vezana za hematološke bolesti, a za koje možemo i danas reći da su najčvršće povezana s ovom infekcijom. Kako god bilo, eradikacija infekcije bi se trebala provesti prema smjernicama za koje iste nalažu. S obzirom na pregled gore navedenih radova, u budućnosti možemo očekivati i daljnje dokaze o povezanosti ova dva stanja. Ova tema je i dalje jedna od najzanimljivijih u području istraživanja o H.pylori.

14. Literatura

Al-Ghamdi A, Jiman-Fatani AA, El-Banna H. Role of Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori and cytomegalovirus in coronary artery disease. Pak J Pharm Sci 2011;24:95–101.

Agrawal A, Gupta A, Chandra M, Koowar S. Role of Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of minimal hepatic encephalopathy and effect of its eradication. Indian J Gastroenterol 2011;30:29–32.

Amberbir A, Medhin G, Erku W, Alem A, Simms R, Robinson K, et al. Effects of Helicobacter pylori, geohelminth infection and selected commensal bacteria on the risk of allergic disease and sensitization in 3-year-old Ethiopian children. Clin Exp Allergy 2011;41:1422–30.

Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, Martin H, Becher B, Taube C, et al. Helicobacter pylori infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. J Clin Invest 2011;121:3088–93.

Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M. Helicobacter pylori eradication shifts monocyte Fcgamma receptor balance toward inhibitory FcgammaRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. J Clin Invest. 2008;118:2939–2949.

Bago I, Bago J, Plecko V, Aurer A, Majstorovic K, Budimir A. The effectiveness of systemic eradication therapy against oral Helicobacter pylori. J Oral Pathol Med 2011;40:428–32.

Banić M, Franceschi F, Babić Ž, Gasbarrini A, Extragastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection, Helicobacter ISSN 1523-5378 doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00983.x

Ben Mahmoud L, Ghozzi H, Hakim A, Sahnoun Z, Zeghal K. Helicobacter pylori associated with chronic urticaria. J Infect Dev Ctries 2011;5:596–8.

Ben Q, Wang K, Yuan Y, Li Z. Pancreatic cancer incidence and outcome in relation to ABO blood groups among Han Chinese patients: a case-control study. Int J Cancer 2011;128:1179–86.

Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenplas Y. Syncopes leading to the diagnosis of a Helicobacter pylori positive chronic active haemorrhagic gastritis. Eur J Pediatr.1991;150:560-561.

Bulajic M, Panic N, Stimec B, Isaksson B, Schneider-Brachert W, Lo¨ hr JM. PCR in Helicobacter spp. diagnostic in extragastric malignancies of digestive system. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:117–25.

Burduk PK, Kaczmarek A, Budzynska A, Kazmierczak W, Gospodarek E. Detection of Helicobacter pylori and CagA gene in nasal polyps and benign laryngeal diseases. Arch Med Res 2011;42:686–9.

Campuzano-Maya G. Cure of alopecia areata after eradication of Helicobacter pylori: a new association? World J Gastroenterol 2011;17:3165–70.

Cardaropoli S, Rolfo A, Todros T. Helicobacter pylori and pregnancy- related disorders. World J Gastroenterol 2014;20:654–64.

Cardenas VM, Prieto-Jimenez CA, Mulla ZD, Rivera JO, Dominguez DC, Graham DY, et al. 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;52:326–32.

Chang YP, Chiu GF, Kuo FC, Lai CL, Yang YH, Hu HM,Chang PY, Chen CY, Wu DC7, Yu FJ. Eradication of Helicobacter pylori is associated with the progression of dementia: a population-based study. Gastroenterol Res Pract 2013;2013:175729.

Chen Y, Blaser MJ. Letter in response to the article Farm microbiome and childhood asthma. N Engl J Med 2011;364:1972–3.

Chen Y, Segers S, Blaser MJ. Association between Helicobacter pylori and mortality in the NHANES III study. Gut 2013;62:1262–9.

Chen YS, Xu SX, Ding YB, Huang XE, Deng B. Helicobacter pylori Infection and the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma: an updated meta-analysis of different testing methods. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14:7613–9.

Cherian S, Forbes DA, Cook AG, Sanfilippo FM, Kemna EH, Swinkels DW, Burgner DP. An insight into the relationships between hepcidin, anemia, infections and

inflammatory cytokines in pediatric refugees: a cross-sectional study. PLoS One. 2008;3:e4030

Dang Y, Mu Y, Zhao M, Li L, Guo Y, Zhu Y. The effect of eradicating Helicobacter pylori on idiopathic central serous chorioretinopathy patients. Ther Clin Risk Manag 2013;9:355–60.

Deng B, Li Y, Zhang Y, Bai L, Yang P. Helicobacter pylori infection and lung cancer: a review of an emerging hypothesis. Carcinogenesis 2013;34:1189–95

Deretzi G, Kountouras J, Polyzos SA, Zavos C, Giartza-Taxidou E, Gavalas E, et al. Gastrointestinal immune system and brain dialogue implicated in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. Curr Mol Med 2011;11:696–707.

Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. Helicobacter pylori gastric infection and sideropenic refractory anemia. J Pediatar Gatroenterol Nutr. 1993; 17:225-227

Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrla¨nder C, et al.; GABRIELA Transregio 22 Study Group Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. N Engl J Med 2011;364:701–9.

Epplein M, Pawlita M, Michel A, Peek RM Jr, Cai Q, Blot WJ. Helicobacter pylori protein-specific antibodies and risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22:1964–74.

Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. N Engl J Med 2009;361:2135–42.

García Pérez A, Valverde de La Osa J, Giménez Samper M, Alonso García I. [Resolution of an autoimmune thrombocytopenic purpura after eradicating treatment of Helicobacter pylori] Sangre (Barc) 1999;44:387–388.

German Campuzano Maya. World J Gastroenterol. 2014 Sep 28; 20(36): 12818–12838. Published online 2014 Sep 28.

Giclas PC, Wisniesky J. Autoantibodies to complement components. In: Rose NR, Macario EC, Folds JD, Lane HC, Nakamura RM, et al., editors. Manual of Clinical Laboratory Immunology. Washington DC: ASM Press; 1997. p. 960–967

Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 2011;60:1309–16.

Hsieh MC, Wang SS, Hsieh YT, Kuo FC, Soon MS, Wu DC. Helicobacter pylori infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes. Eur J Clin Invest 2013;43:949–56.

Hsu WY, Lin CH, Lin CC, Sung FC, Hsu CP, Kao CH. The relationship between Helicobacter pylori and cancer risk. Eur J Intern Med 2014;25:235–40.

Holster IL, Vila AM, Caudri D, den Hoed CM, Perez-Perez GI, Blaser MJ, et al. The impact of Helicobacter pylori on atopic disorders in childhood. Helicobacter 2012;17:232–7.

Huang WS, Yang TY, Shen WC, Lin CL, Lin MC, Kao CH. Association between Helicobacter pylori infection and dementia. J Clin Neurosci 2014;pii:S0967-5868(14)00043-5. doi: 10.1016/j.jocn.2013.11.018. [Epub ahead of print].

Ibrahim M, Rafaat T, Abbas A, Masoud H, Salama A. A novel association between cytotoxin-associated gene A (CagA) positive strain of Helicobacter pylori and unexplained recurrent early pregnancy loss. Eur J Contracept Reprod Health Care 2014;19: 78–85.

Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. Ann Oncol. 1999;10:637–645.

Inoue I, Kato J, Tamai H, Iguchi M, Maekita T, Yoshimura N, Ichinose M. Helicobacter pylori-related chronic gastritis as a risk factor for colonic neoplasms. World J Gastroenterol 2014;20:1485–92.

Jafarzadeh A, Nemati M, Tahmasbi M, Ahmadi P, Rezayati MT, Sayadi AR. The association between infection burden in Iranian patients with acute myocardial infarction and unstable angina. Acta Med Indones 2011;43:105–11.

Jiang HX, Qin SY, Min ZG, Xie MZ, Lin T, Hu BL, Guo XY.Association of Helicobacter pylori with elevated blood ammonia levels in cirrhotic patients: a meta-analysis. Yonsei Med J 2013;54:832–8.

Kim HL, Jeon HH, Park IY, Choi JM, Kang JS, Min KW. Helicobacter pylori infection is associated with elevated low density lipoprotein cholesterol levels in elderly Koreans. J Korean Med Sci 2011;26:654–8.

Koshiol J, Flores R, Lam TK, Taylor PR, Weinstein SJ, Virtamo J, et al. Helicobacter pylori seropositivity and risk of lung cancer. PLoS ONE 2012;7:e32106. Epub 2012 Feb. 24. doi:10.1371/ journal.pone.0032106.

Kountouras J, Zavos C, Boziki M, Gavalas A, Kyriakou P, Deretzi G. Association between Helicobacter pylori infection and Alzheimer's disease in Japan. J Neurol 2011;258:2086.

Kraus J, Nartova E, Pavlık E, Katra R, Sterzl I, Astl J. Prevalence of Helicobacter pylori in adenotonsillar hypertrophy in children. Acta Otolaryngol 2014;134:88–92.

Kumar P., Clark M., Clinical medicine. 8th ed. Saunder elsevier, 2012.

Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and Helicobacter pylori infection: a systematic review. Helicobacter. 2012;17:1–15.

Le Roux-Goglin E, Varon C, Spuul P, Asencio C, Megraud F,Genot E. Helicobacter infection induces podosome assembly in primary hepatocytes. Eur J Cell Biol 2012;91:161–70.

Niccoli G, Franceschi F, Cosentino N, Giupponi B, De Marco G, Merra G, et al. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of Helicobacter pylori.Coron Artery Dis 2010;21:217–21.

Magen, Delgado . World J Gastroenterol. 2014 Feb 14;20(6):1510-6. doi:10.3748/wjg.v20.i6.1510

Malik R, Guleria K, Kaur I, Sikka M, Radhakrishnan G. Effect of Helicobacter pylori eradication therapy in iron deficiency anaemia of pregnancy – a pilot study. Indian J Med Res 2011;134:224–31.

Moretti E, Collodel G, Mazzi L, Campagna MS, Figura N. CagA-positive Helicobacter pylori infection and reduced sperm motility, vitality, and normal morphology. Dis Markers 2013;35:229–34.

Ohe M, Hashino S. Successful treatment with erythromycin for idiopathic thrombocytopenic purpura. Korean J Hematol 2011;46:139–42.

Onsun N, Arda Ulusal H, Su O, Beycan I, Biyik Ozkaya D, Senocak M. Impact of Helicobacter pylori infection on severity of psoriasis and response to treatment. Eur J Dermatol. 2012;22:117–120.

Padmavati S, Gupta U, Agarwal HK. Chronic infections & coronary artery disease with special reference to Chlamydia pneumoniae. Indian J Med Res 2012;135:228–32.

Park MJ, Choi SH, Kim D, Kang SJ, Chung SJ, Choi SY, et al. Association between Helicobacter pylori Seropositivity and the Coronary Artery Calcium Score in a Screening Population. Gut Liver 2011;5:321–7.

Park DH, Kim MH, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. Gut 2009;58:1680–9.

Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. Helicobacter 2011;16:79–88.

Radic M, Kaliterna DM, Radic J. Helicobacter pylori infection and systemic sclerosis – is there a link? Joint Bone Spine 2011;78:337–40.

Risch HA. Pancreatic cancer: Helicobacter pylori colonization, N-nitrosamine exposures and ABO blood group. Mol Carcinog 2012;51:109–18.

Risch HA, Lu L, Kidd MS, Wang J, Zhang W, Ni Q, Gao YT, Yu H. Helicobacter pylori seropositivities and risk of pancreatic carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23: 172–8.

Sakr SA, Badrah GA, Sheir RA. Histological and histochemical alterations in liver of chronic hepatitis C patients with Helicobacter pylori infection. Biomed Pharmacother 2013;67:367–74.

Sathar SA, Kunnathuparambil SG, Sreesh S, Narayanan P, Vinayakumar KR. Helicobacter pylori infection in patients with liver cirrhosis: prevalence and association with portal hypertensive gastropathy. Ann Gastroenterol 2014;27:48–52.

Schimke K, Chubb SA, Davis WA, Davis TM. Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene – A antibodies do not predict complications o death in type 2 diabetes: the Freemantle Diabetes Study. Atherosclerosis 2010;212:321–6.

Schottker B, Adamu MA, Weck MN, Muller H, Brenner H. Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study. Atherosclerosis 2012;220:569–74.

Serrano CA, Talesnik E, Penna A, Rollan A, Duarte I, Torres J, et al. Inverse correlation between allergy markers and Helicobacter pylori infection in children is associated with elevated levels of TGF-b. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23:656–63.

Sealy-Jefferson S, Gillespie BW, Aiello AE, Haan MN, Morgenstern LB, Lisabeth LD. Antibody levels to persistent pathogens and incident stroke in Mexican Americans. PLoS One 2013;8:e65959.

Shaban MM, Kandil HO, Elshafei AH. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. Am J Med Sci 2014;347:101–5.

Shiota S, Murakami K, Yoshiiwa A, Yamamoto K, Ohno S, Kuroda A, et al. The relationship between Helicobacter pylori infection and Alzheimer's disease in Japan. J Neurol 2011;258:1460–3.

Shmuely H, Melzer E, Braverman M, Domnitz N, Yahav J. Helicobacter pylori infection is associated with advanced colorectal neoplasia. Scand J Gastroenterol 2014;49:516–7.

Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A, Hille C, Weigt J, Roessner A, Wex T, Malfertheiner P. Helicobacter pylori but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms. Int J Cancer 2014 Feb 4. 135:1127–31

Silva LD, Rocha AM, Rocha GA, de Moura SB, Rocha MM, Dani R, et al. The presence of Helicobacter pylori in the liver depends on the Th1, Th17 and Treg cytokine profile of the patient. Mem Inst Oswaldo Cruz 2011;106:748–54.

Siva R, Birring SS, Berry M, Rowbottom A, Pavord ID. Peptic ulceration, Helicobacter pylori seropositivity and chronic obstructive pulmonary disease. Respirology 2013;18:728–31.

Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. N Engl J Med. 1997;337:1441–1448.

Tsolaki F, Gogaki E, Sakkias F, Skatharoudi C, Lopatatzidi C, Tsoulopoulos V, Lampoura S, Topouzis F, Tsolaki M, Kountouras J. Helicobacter pylori infection and primary open-angle glaucoma: is there a connection? Clin Ophtalmol 2012;6:45–7.

Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37:375–382.

Vafaeimanesh J, Heidari A, Effatpanah M, Parham M. Serum adiponectin level in diabetic patients with and without Helicobacter pylori infection: is there any difference? ScientificWorldJournal 2014;2014:402685.

Wang F, Fu Y, Lv Z. Association of Helicobacter pylori infection with diabetic complications: a meta-analysis. Endocr Res 2014;39:7–12.

Wang L, Zollinger T, Zhang J. Association between Helicobacter pylori infection and liver cancer mortality in 67 rural Chinese counties. Cancer Causes Control 2013;24:1331–7.

Wang F, Sun MY, Shi SL, Lv ZS. Helicobacter pylori infection and normal colorectal mucosa-adenomatous polyp-adenocarcinoma sequence: a meta-analysis of 27 case–control studies. Colorectal Dis 2014;16:246–52.

Wotherspoon AC. Which lessons can be drawn from study of Helicobacter pylori related MALT lymphoma? In: Hunt RH, Tytgat GN, et al., editors. Helicobacter pylori Basic mechanims to clinical cure 2002. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2002. pp. 231–239.

Xia W, Zhang X, Wang J, Sun C, Wu L. Survey of anaemia and Helicobacter pylori infection in adolescent girls in Suihua,China and enhancement of iron intervention effects by H. pylori eradication. Br J Nutr 2011;18:1–6.

Xiao M, Gao Y, Wang Y. Helicobacter species infection may be associated with cholangiocarcinoma: a meta-analysis. Int J Clin Pract 2014;68:262–70

Yang X, Gao Y, Zhao X, Tang Y, Su Y. Chronic Helicobacter pylori infection and ischemic stroke subtypes. Neurol Res 2011;33:467–72.

Yin P, Yang L, Zhou HY, Sun RP. Matrix metalloproteinase-9 may be a potential therapeutic target in epilepsy. Med Hypotheses 2011;76:184–6.

Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. Curr Opin Rheumatol 2011;23:114–8.

Zavos C, Kountouras J. Further data on association between Helicobacter pylori infection and primary open-angle glaucoma. Clin Ophtalmol 2012;6:243–5.

15. Životopis

Ime i prezime : Vibor Šeša

Datum rođenja : 25.lipnja 1990.

Mjesto rođenja : Zagreb

OBRAZOVANJE

2009. – Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2005.- 2009. XV. gimnazija, Zagreb

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

2013. Član Kardiosekcije Medicinskog fakulteta u Zagrebu

2014. Član Pedijatrijske sekcije Medicinskog fakulteta u Zagrebu

2013.-2014. Demonstrator na Katedri za internu medicinu (klinička propedeutika)

VJEŠTINE

Rad na računalu Aktivno i svakodnevno korištenje MS Office-a

Strani jezici engleski jezik : razumijevanje (B2), govor (B2), pisanje (B2)

njemački jezik :razumijevanje (A2), govor (A2), pisanje (A2)

NAGRADE I PRIZNANJA

2010. Dekanova nagrada za postignut akademski uspjeh u akademskoj godini 2009./2010.

2013.-2015. Stipendist Grada Zagreba