

UNIVERZITET U BEOGRADU

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Marina B. Latković

HELICOBACTER PYLORI U DENTALNOM
PLAKU KOD PACIJENATA SA
OBOLJENJEM ŽELUCA I DUODENUMA

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Marina B. Latković

HELICOBACTER PYLORI IN DENTAL
PLAQUE IN PATIENTS WITH GASTRIC
AND DUODENAL DISEASE

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016.

MENTOR

Prof. dr Nevenka Teodorović

Redovni profesor Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu

**KOMISIJA ZA OCENU I ODBRANU ZAVRŠENE DOKTORSKE
DISERTACIJE**

Prof. dr Branislav Karadžić

Vanredni profesor Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Branko Brmbolić

Redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Lazar Ranin

Redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

DATUM ODBRANE

Posvećujem svojim dragim roditeljima

ZAHVALNICA

Sa posebnim zadovoljstvom se zahvaljujem Prof. dr Branku Brmboliću, izuzetnom čoveku impresivnog znanja, koji je dao ideju i vodio me kroz ovo vrlo zanimljivo istraživanje. Njegovo neiscrpno strpljenje, mudri saveti i neposrednost u komunikaciji su mi omogućili da završim ovu tezu.

Zahvalnost dugujem Prof. dr Lazaru Raninu koji mi je, vodeći mikrobiološka istraživanja, svojim znanjem, strpljenjem, podrškom i savetima mnogo pomogao tokom rada.

Veliku zvalnost dugujem Prof. dr Nevenki Teodorović na ukazanom poverenju, bezrezervnoj podršci, velikom znanju i spremnosti da uvek da pravi savet.

Zahvaljujem se Prof. dr Slavici Spasić na stručnoj statističkoj obradi i analizi rezultata istraživanja, ogromnoj podršci i hrabrenju tokom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem se Prof. dr Branislavu Karadžiću na saradnji i prijateljskoj podršci.

HELICOBACTER PYLORI U DENTALNOM PLAKU KOD PACIJENATA SA OBOLJENJEM ŽELUCA I DUODENUMA

SAŽETAK

Otkrićem bakterije *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 1982. godine (*Warren i Marshal*), počinje novo istorijsko razdoblje u gastroenterologiji. Otkriće ove gram negativne bakterije dovelo je do revolucije patogeneze ulkusne bolesti, karcinoma i primarnog limfoma želuca niskog stepena malignosti (MALT-limfom), te lečenja ulkusne bolest.

Literaturni podaci o istovremenoj kolonizaciji *H. pylori* u dentalnom plaku i sluzokoži želuca kod pacijenata sa gastričnim smetnjama su vrlo kontradiktorni.

Uzimajući u obzir rasprostranjenost *H. pylori* infekcije, rastuću otpornost na terapiju, kao i postojanje potencijalnih rezervora unutar usne duplje, značaj razumevanja odnosa između bakterija koje naseljavaju želudac i onih u dentalnom plaku se sam nameće. Uticaj stomatologa na mogućnosti prevencije i terapije je veoma značajan, a sa druge strane nedovoljno istražen.

Osnovni cilj ove doktorske disertacije je bio određivanje korelacije nalaza *H. pylori* u želucu i *H. pylori* u dentalnom plaku u pacijenata sa tegobama koje se odnose na gornji deo digestivnog trakta kao i korelacije istih nalaza nakon primenjene terapije kod pacijenata kod kojih je potvrđeno prisustvo *H. pylori* u želucu.

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna studija. U studiji je učestvovalo 158 pacijenata podeljenih u dve grupe. Prvu ciljnu grupu činilo je 118 pacijenata sa tegobama koje se odnose na gornji deo digestivnog trakta i u kojih je bila indikovana endoskopska dijagnostika radi identifikacije *H. pylori*. Drugu kontrolnu grupu činilo je 40 pacijenata koji nisu imali nikakve tegobe vezane za gornji deo digestivnog trakta.

Pacijentima ciljne grupe, podvrgnutim ezofagogastroduodenoskopiji, uzimani su isečci želučane sluznice za patohistološku analizu, brzi ureaza test i bakterijsku kulturu. Neposredno pred ezofagogastroduodenoskopiju određivan je indeks dentalnog plaka.

Dentalni plak je uziman za brzi ureaza test i bakterijsku kulturu. Uziman je i 1 ml venske krvi za određivanje specifičnih IgG antitela u serumu.

Pacijentima kontrolne grupe je određivan indeks dentalnog plaka i uziman je dentalni plak za brzi ureaza test i bakterijsku kulturu.

Dobijeni rezultati ukazuju na slaganje rezultata patohistološkog nalaza i ureaza testa u dentalnom plaku (71,2%), ureaza testa u želucu (89,8%), nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku (94,1%), nalaza kulture *H. pylori* u želucu (96,6%) što je statistički značajno ($p < 0,001$).

Nema značajne razlike u vrednostima indeksa dentalnog plaka kod pacijenata sa pozitivnim i negativnim patohistološkim nalazom, pozitivnim i negativnim ureaza testom u dentalnom plaku i želucu, pozitivnim i negativnim nalazom kulture *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu.

Vrednosti IgG su značajno veće kod pacijenata sa pozitivnim patohistološkim nalazom, pozitivnim ureaza testom u želucu, pozitivnim nalazom kulture *H. pylori* u želucu i dentalnom plaku u odnosu na pacijente sa negativnim patohistološkim nalazom ($p < 0,001$).

Posle primenjene terapije za *H. pylori* došlo je do eradikacije *H. pylori* u želucu i dentalnom plaku što je potvrđeno svim ispitivanim parametrima ($p < 0,001$).

Poređenjem ureaza testa i kulture *H. pylori* u dentalnom plaku ciljane i kontrolne grupe dobijena je statistički značajna razlika ($p < 0,01$).

Visoka osetljivost ureaza testa (92,2%) i kulture *H. pylori* (95,3%), a manja specifičnost ureaza testa (61,7%) i kulture *H. pylori* (89,4%) u dentalnom plaku ukazuju da ovi testovi ne daju lažno negativne rezultate.

Na osnovu rezultata ove doktorske disertacije može se zaključiti da bolja osetljivost nego specifičnost testova za detekciju *H. pylori* iz dentalnog plaka otvara mogućnost da se jednostavnom i ekonomski prihvatljivom metodom ne propuste pacijenti potencijalni nosioci infekcije *H. pylori* te se može preporučiti kao skrining test.

Ključne reči: *Helicobacter pylori*, ezofagogastroduodenoskopija, patohistološki nalaz, dentalni plak, ureaza test, bakterijska kultura.

NAUČNA OBLAST: Stomatološke nauke

UŽA NAUČNA OBLAST: Kliničke stomatološke nauke

UDK broj: 616.33/.34-022.7:616.314-008.8(043.3)

Helicobacter pylori in dental plaque in patients with gastric and duodenal disease

SUMMARY

The discovery of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bacteria in 1982 (by Warren and Marshall) begins a new historical era in gastroenterology. Discovery of gram-negative bacteria has led to the revolution of the pathogenesis of ulcer disease, cancer alone, primary gastric lymphoma low-grade malignancy (MALT - lymphoma), and treatment of ulcer disease.

Literature data on colonisation of *H. pylori* in dental plaque and in gastric mucosa at the same time in patients with gastric disorders are contradictory. Taking into account the prevalence of *H. pylori* infections, increasing resistance to therapy, and the potential existence of a reservoir within the oral cavity, the importance of understanding the relationship between the bacteria that inhabit the stomach and those in dental plaque imposes itself. The impact of dentists on the possibilities of prevention and treatment is very important, but on the other hand insufficiently explored.

The main objective of this doctoral thesis was to determine the correlation of findings of *H. pylori* in the stomach and *H. pylori* in dental plaque in patients with disorders related to the upper part of the digestive tract as well as the correlation of these findings after the applied therapy in patients with confirmed presence of *H. pylori* in the stomach.

The study was designed as a prospective study. The study comprised 158 patients divided into two groups. The first, target, group consisted of 118 patients with problems related to the upper part of the digestive tract and in which endoscopic diagnostics was indicated for identification of *H. pylori*. The second, control, group consisted of 40 patients who did not have any problems related to the upper part of the digestive tract.

In the target group patients were subjected to esophagogastroduodenoscopy, and cuts of gastric mucosa were taken for histopathological analysis, rapid urease test and

culture of bacteria. Shortly before esophagogastroduodenoscopy, index of dental plaque was determined. Dental plaque has been taken for rapid urease test and culture of bacteria, so was 1 ml of venous blood for determination of specific IgG antibodies in the serum.

In the control group, the index of dental plaque was determined and dental plaque was taken for rapid urease test and culture of bacteria.

The results indicate the agreement of results of histopathological findings and the urease test in dental plaque (71.2%), urease test in the stomach (89.8%), the findings of culture *H. pylori* in dental plaque (94.1%), the findings of culture *H. pylori* in the stomach (96.6%) which were statistically significant ($p < 0.001$).

There were no significant differences in the values of plaque index in patients with positive and negative pathological examination, positive and negative urease test in dental plaque and stomach, positive and culture-negative *H. pylori* in dental plaque and stomach.

IgG values were significantly higher in patients with positive histopathological findings, positive urease test in the stomach, positive culture of *H. pylori* in the stomach and dental plaque compared to patients with negative pathological examination ($p < 0.001$).

After adequate therapy, eradication of *H. pylori* from stomach and dental plaque occurred, which was confirmed in all tested parameters ($p < 0.001$). Comparing the results of urease test and culture of *H. pylori* in dental plaque, in target and control group, statistically significant difference was observed ($p < 0.01$). The high sensitivity of the urease test (92.2%) and culture of *H. pylori* (95.3%) and lower specificity urease test (61.7%) and culture of *H. pylori* (89.4%) in dental plaque indicated that these tests do not give false-negative results.

Based on the results of this doctoral thesis, it can be concluded that better sensitivity than specificity of tests for detection of *H. pylori* from dental plaque raises the opportunity not to miss patients, potential carriers of *H. pylori* infection, so this simple and economically acceptable method can be recommended as a screening test.

Key words: Helicobacter pylori, esophagogastroduodenoscopy, histopathologic findings, dental plaque, urease test, culture of bacteria.

SCIENTIFIC AREA: Dental Science

SPECIAL TOPICS: Clinical Dental Science

UDC: 616.33/.34-022.7:616.314-008.8(043.3)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PREGLED LITERATURE	3
2.1 Epidemiologija	3
2.2 Patogenost	5
2.3 Dijagnostika	7
2.3.1 Brzi ureaza test	7
2.3.2 Bakterijska kultura	8
2.3.3 Lančana reakcija polimeraze (PCR)	8
2.3.4 Urea izdisajni test	9
2.3.5 Serološki test	9
2.3.6 HpSA test (Helicobacter pylori stool antigen)	10
2.4 Terapija	10
3. NAUČNA OSNOVA PROBLEMA	14
4. CILJ	20
5. MATERIJAL I METODE	22
5.1 Klinička ispitivanja	23
5.2 Mikrobiološka ispitivanja	25
5.3 Patohistološka analiza	26
5.4 Serološka analiza	26
5.5 Eradikaciona terapija	28
5.6 Statistička analiza	28
6. REZULTATI	29
7. DISKUSIJA	70
8. ZAKLJUČAK	81
9. LITERATURA	82

1. UVOD

Otkrićem bakterije *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 1982. godine (*Warren i Marshal*) [1], počinje novo, istorijsko razdoblje u gastroenterologiji. Otkriće ove, po mnogo čemu neobične, gram negativne bakterije dovelo je do revolucije patogeneze ulkusne bolesti, karcinoma i primarnog limfoma želuca niskog stepena malignosti (MALT-limfom), te lečenja ulkusne bolesti [2-6]. Dr Barry Marshal je 2002. godine, na svetskom kongresu gastroenterologa u svom predavanju povodom dvadesetogodišnjice otkrića *H. pylori* infekcije istakao još jednom da je bakterija bila otkrivena, viđena, fotografisana, da se pojavila u mnogobrojnim radovima unazad sto godina, ali da nije prepoznata kao značajna, zbog dugogodišnje gastroenterološke dogme da je nemoguće da mikroorganizmi prežive u kiseloj sredini želuca [7-9].

Warreno-ova opsesivna ideja iz 1979. godine da spiralne bakterije na sluznici želuca nisu slučajno tu prisutne kao sekundarna flora, već da imaju izgled aktivnih mikroorganizama i da učestalost njihovog javljanja u antrumskom delu želuca obolelih od duodenalnog ulkusa i hroničnog gastritisa prevazilazi slučajnost, danas je paradigmatična i svakodnevna činjenica u gastroenterološkoj praksi širom sveta [10-13]. Međutim, čitava priča o *H. pylori* nije bila tako jednosmerna i brzo ostvariva.

Sada već istorijska pisma objavljena u *Lancet*-u 1983. godine nisu lako i brzo našla put do čitalaca. Po rečima Warren-a, tek posle usmenih saopštenja prvih iskustava na sastanku posvećenom infekciji *Campylobacteria* pojavila su se u *Lancet*-u, i to posle intervencije Martina Skirova, uglednog britanskog stručnjaka i poznavaoca *Campylobacteria*, sada već istorijska pisma dvojice upornih istraživača, a zatim i kompletni rezultati studije. Te godine širom sveta počinje ponovno interesovanje za bakterijsku etiologiju oboljenja gornjih delova digestivnog sistema. Mnoge grupe istraživača uspešno ponavljaju rezultate Marshall-a i Warren-a, [14-16] a već 1987. godine održava se prvi osnivački sastanak Evropske grupe za proučavanje *H. pylori* infekcije. Tih godina sve u vezi sa infekcijom bakterijom *Campylobacter pyloridis* izgledalo je kao još jedan modni talas u gastroenterologiji sa mnoštvom stavova da će čitava bura sa ovom starom/novom bakterijom brzo proći. U našoj sredini 1987. godine počinju prva kultivisanja *Campylobacter pyloridis* [17].

Devedesete godine donose jasne stavove o učestalosti i značaju infekcije u raznim oboljenjima i terapijske protokole [18,19]. Klatno se od jedne krajnosti sumnje i neverice, najpre pomerilo na suprotnu stranu oduševljenja, da bi sada, trideset godina kasnije, počelo uravnoteženo da pokazuje pravu meru razumevanja i tumačenja značaja *H. pylori* infekcije. Vrlo brzo posle prvih publikovanih radova broj istraživanja je naglo povećan, od 20 radova u periodu 1985-1989. na 1354 u periodu 1991-1992, do 3957 registrovanih referenci na *Medline* bazi podataka u periodu 1993-1997. Danas broj radova iz dana u dan raste vrtoglavom brzinom.

Porastom interesa za *H. pylori*, brojni radovi jasno ukazuju na njegovu ulogu u etiologiji ovih oboljenja, te na smanjenje njihove incidence uspešnom eradikacijom *H. pylori* [20-22].

Kruna svega je Nobelova nagrada koju su Warren i Marshal dobili 2005. godine za otkriće bakterije *H. pylori*.

Uzimajući u obzir rasprostranjenost *H. pylori* infekcije, rastuću otpornost na terapiju, kao i postojanje potencijalnih rezervoara unutar usne duplje, značaj razumevanja odnosa između bakterija koje naseljavaju želudac i onih u dentalnom plaku se sam nameće. Uticaj stomatologa na mogućnosti prevencije i terapije je veoma značajan, a sa druge strane nedovoljno istražen.

Problemi sa kojima se istraživači mogu susresti tokom pokušaja izolovanja *H. pylori* iz usne duplje su brojni i mogu predstavljati glavni razlog velikog neslaganja o prirodi kolonizacije usne duplje.

Od značaja je i to odakle su uzimani uzorci za analizu prisustva *H. pylori*. Naime, rezultati studija pokazuju da je verovatnoća uspešne izolacije veća ukoliko se koriste uzorci dentalnog plaka [23].

Literaturni podaci o istovremenoj kolonizaciji *H. pylori* u dentalnom plaku i sluzokoži želuca kod pacijenata sa gastričnim smetnjama su vrlo kontradiktorni. Navabi je 2002. u svojoj meta-analizi došao do zaključka da, od ukupnog broja obrađenih studija, polovina zastupa mišljenje da prisustvo *H. pylori* u usnoj duplji nije u vezi sa postojećom želudačnom infekcijom, dok druga polovina tvrdi suprotno [24].

2. PREGLED LITERATURE

2.1 Epidemiologija

Infekcija ima razmere pandemije, jer se smatra da polovina čovečanstva poseduje *H. pylori* na svojoj sluznici [25]. Prevalenca infekcije u direktnoj je povezanosti sa niskim socioekonomskim nivoom življenja [26]. U ekonomski razvijenom delu sveta infekcija je češća u starijoj populaciji, naročito posle pedesete godine života [27, 28]. Marshall je predložio objašnjenje ove činjenice time što su to generacije rođene pre ere široke upotrebe antibiotika [29]. U zemljama u razvoju, procenat inficiranosti od 50% viđa se već u uzrastu do deset godina sa stalnom tendencijom povećanja procenta inficiranosti sa starenjem [30, 31]. Geografske razlike u prevalenci između populacija izazvane su različitim incidencama infekcije u odnosu na socioekonomski nivo sredine: u zemljama u razvoju incidenca iznosi 3 do 10% godišnje, a u razvijenim sredinama 0,5 do 1% godišnje [32, 33].

Infekcije su češće u kolektivima internatskog tipa, posebno u slučajevima loših higijenskih uslova i navika (ustanove za mentalno retardirane osobe) [34], kao i kod osoblja koje radi u endoskopskim salama [35]. Opisane su i kućne mini epidemije [36].

Za sada se smatra da je čovek glavni rezervoar infekcije [37, 38], čemu doprinosi i činjenica da je *H. pylori* često nalažen u dentalnom plaku, bez istovremenog prisustva u želucu [39, 40]. Od životinja kao mogući rezervoar navode se makaki majmuni, domaća mačka, pas i svinja kod kojih je izolovan *H. heilmannii* koji čini 1% izolata kod inficiranih ljudi [41-43]. Genetski materijal *H. pylori* nađen je i u divljim vodama Perua [44], a poznato je da se *H. pylori* može zadržati i po nekoliko dana u vodi iz slavine, doduše u neaktivnom obliku [45].

Način na koji se infekcija prenosi nije još uvek u potpunosti objašnjen, odnosno nijedan od transmisionih puteva nije određen kao primaran tj. dominantan. Smatra se da je kontakt između zaražene i zdrave osobe najverovatniji način širenja *H. pylori*. Bakterija se iz stomaka inficirane osobe može preneti jatrogeno, oro-oralnim i feko-oralnim putem.

Pod jatrogenom transmisijom podrazumeva se prenos *H. pylori* sa inficiranog pacijenta pogrešnim ili nestručni rukovanjem osoblja koje radi u endoskopskim salama. Ukoliko endoskop dođe u kontakt sa mukozom u kojoj je prisutan mikroorganizam, a zatim se isti instrument koristi kod zdrave osobe, mogućnost prenosa je velika [46]. Zabeleženi su i slučajevi zaraze kako kod pacijenata tako i kod zdravstvenih radnika koji obavljaju ove procedure [35]. Međutim, broj osoba koje na ovaj način dođu u kontakt sa *H. pylori* je jako mali.

Drugi mogući način prenosa je feko-oralnim putem. *H. pylori* izolovan je iz izmeta inficirane dece [35, 47] dok je kod odraslih izolacija bila manje uspešna [48]. Taj neuspeh se može pripisati toksičnom dejstvu kojem je bakterija izložena u fecesu [49] ili pak neadekvatnim metodama korišćenim prilikom izolacije i identifikacije [50]. Nekoliko studija se bavilo istraživanjem veze između seroprevalencije *H. pylori* i *Hepatitis A* virusa, sugerišući slične načine prenosa ova dva mikroorganizama, ali sa ne baš ubedljivim rezultatima [51, 52]. Kontaminirana voda predstavlja jedan od mogućih rezervoara *H. pylori*; pronađena je veza između nedostatka tekuće vode sa povećanom prevalencom infekcije [53]. Takođe, dokazan je i povećan rizik od zaraze kod dece koja su se kupala u rekama, jezerima, potocima i bazenima u južnoj Kolumbiji [54], ali *H. pylori* je uspešno izolovan iz vode samo u dva slučaja [44, 55]. Iako ova istraživanja ukazuju na mogućnost transmisije infekcije unošenjem kontaminirane vode, nijedna studija urađena u razvijenim zemljama nije došla do sličnih rezultata. Takođe nije potvrđena ni mogućnost prenosa *H. pylori* konzumiranjem izmetom kontaminirane hrane.

Treći mogući put prenosa infekcije je oro-oralni. Prisustvo *H. pylori* u dentalnom plaku je dokazano bilo kultivacijom bilo korišćenjem PCR (*polymerase chain reaction*) metode [56, 57]. Dentalni plak može predstavljati rezervoar mikroorganizma i značaj toga će biti detaljnije objašnjen. Međutim, način prenosa bakterije oro-oralnim putem nije do kraja razjašnjen. Najverovatnije je da se prenosi intimnim kontaktom između dve osobe, a u prilog tome govore i podaci da su deca i supružnici osoba pozitivnih na *H. pylori* češće i sama inficirana u poređenju sa porodicama osoba kod kojih bakterija nije izolovana.

2.2 Patogenost

H. pylori je mikroaerofilna, gram-negativna bakterija helikoidnog oblika (lako zakrivljeni ili spiralni štapići) sa unipolarnim flagelarnim filamentima (2-6 flagela). Flagele daju pokretljivost i omogućavaju bakteriji da se odupre ritmičkim kontrakcijama želuca (peristaltičkim pokretima) i penetrira želudačnu mukozu. Flagele omogućavaju migraciju bakterije kroz mukozni sloj do površine gastričnog epitela gde je PH sredine gotovo neutralan. Aflagelarni sojevi ne mogu kolonizovati želudačnu mukozu. Ovaj mikroorganizam se tokom evolucije prilagodio životu u jednoj “negostoljubivoj” sredini kao što je ljudski želudac. Jedna od osnovnih karakteristika *H. pylori* je da poseduje veoma potentan enzim – ureazu. Ureaza je kod *H. pylori* lokalizovana i u citoplazmi bakterije i ekstracelularno. Unutarćelijska ureaza štiti bakteriju od kiselog sadržaja želuca time što povećava periplazmatsku PH i omogućava sintezu proteina u kiseloj sredini [58]. Naime, amonijak nastao razgradnjom uree, služi bakteriji kao značajan izvor azota potrebnog za sintezu proteina. Ekstracelularna ureazna aktivnost dovodi do smanjenja kiselosti u mikrosredini bakterije, odnosno dovodi do razlaganja uree na amonijak i CO₂. Oslobođeni amonijak izaziva povećanje PH sredine i na taj način joj omogućava preživljavanje i kolonizaciju epitela. Osim što obezbeđuje rezistenciju bakterije, superficijalna ureaza ima ulogu i adhezivnog faktora (ureaza negativni mutanti ne kolonizuju sluznicu želuca u in vitro uslovima). Ureazna aktivnost *H. pylori* neophodan je uslov za razvoj hronične infekcije [59]. Amonijak oslobođen delovanjem ureaze može indukovati apoptozu čime smanjuje odbrambenu funkciju epitela i otežava zaceljenje ulkusne niše.

Različiti sojevi *H.pylori* ne pokazuju isti stepen patogenosti. Najpatogeniji su sojevi koji oslobađaju vakuolizirajući citotoksin [60]. Ulogu u patogenezi *H. pylori* infekcije igraju, uslovno rečeno, dve grupe faktora. U prvoj grupi nalaze se faktori neophodni za efikasnu kolonizaciju sluznice i preživljavanje bakterije u želucu (mucinaza, flagele, ureaza) koji su već opisani. Adherenciju ostvaruje posredstvom fimbrija i nefimbrijalnih površinskih proteina. Mucinaza razlaže sluz na površine sluzokože želuca. Uz pomoć flagela provlači se kroz polurazloženi mucin dospevši do ćelija epitela za koji se pričvršćuje površinskim proteinima (fimbrijalnim i nefimbrijalnim). Uz pomoć ureaze razlaže ureu pri čemu se oslobađa amonijak kojim

alkalizuje mikrosredinu primarnog mesta adherencije. Druga grupa su faktori po kojima se sojevi *H. pylori* razlikuju, pre svih *vacA* i *cagA*, i najverovatnije su odgovorni za različiti ishod infekcije i kliničku sliku kod inficirane osobe [61]. Efektori *cagA* i *vacA*, kao što je prethodno rečeno, nisu jedini elementi *H. pylori* koji uzrokuju promene na želudačnoj sluznici ali su najbolje izučavani i bez ikakve sumnje dovedeni u vezu sa gastričnim oboljenjima. Ovi toksini na različite načine utiču na ćelije domaćina, menjajući mehanizme ćelijskih puteva i reakcija dovodeći do bolesti. Promene koje se dešavaju na nivou ćelija želudačne sluznice pod uticajem *vacA* i *cagA* uključuju promenu oblika [62], aktivaciju ćelija imunog sistema [63], aktivaciju onkogeno [64] a utiču i na apoptozu ćelija, prevremeno inicirajući mehanizme koji dovode do smrti ćelije [65].

Oko 50% sojeva *H. pylori* proizvodi vakuolizirajući citotoksin (*vacA*) koji dovodi do vakuolizacije citoplazme i degeneracije ćelija sluznice domaćina. Mehanizam dejstva *vacA* uključuje pojačano lučenje kiselih hidrolaza, poremećaje u strukturi citoskeleta sa preraspodelom aktinskih filamenata, te slabljenje spojnih kompleksa između ćelija i smanjenje viskoznosti mukusa [66]. Toksin penetrira u ćelije, vezuje se za ATP-aze i inaktivira ih. Ovo za posledicu ima agregaciju vakuola, otok endozoma, a onda i ćelije u celosti. Dolazi do poremećaja propustljivosti ćelijske membrane, pasivne difuzije ekstracelularnih supstanci koje za sobom povlače vodu, što dovodi do još izraženijeg otoka i, posledično, do pucanja membrane i smrti ćelije. Infekcija *vacA* pozitivnim sojevima je češća u pacijenata sa ulkusnom bolešću, atrofičnim gastritisom i karcinomom želuca [66]. Sojevi koji ne sintetišu *vacA*, citotoksični efekat na želudačnu sluznicu ostvaruju putem amonijaka oslobođenog delovanjem enzima ureaze [67]. Prisustvo *vacA* citotoksina samo pojačava citotoksične osobine određenog soja *H. pylori*.

Protein visoko molekulske mase, označen kao *cagA*, prisutan je u oko 60% sojeva *H. pylori*. Postoji povezanost između sinteze vakuolizirajućeg citotoksina i aktivnosti gena odgovornog za sintezu *cagA* proteina. *CagA* pozitivni sojevi dovode do veće produkcije interleukina (IL-8), tumor nekrotišućeg faktora alfa (TNF) i intenzivnijeg inflamatornog odgovora. Kao posledica toga dolazi do poremećaja regulacije sekrecije hlorovodonične kiseline i bržeg razvoja atrofije sluzokože želuca, što povećava rizik od razvijanja ulkusa i karcinoma želuca [66]. Gubitak ekspresije

cagA proteina mutacijom, ne dovodi do gubitka ekspresije vacA i soj zadržava sposobnost vakuolizacije citoplazme ćelije domaćina [68].

Skorija istraživanja pokazuju da cagA i vacA imaju zajedničko, antagonističko dejstvo na određene ćelijske procese, a sve sa ciljem produžavanja života inficirane ćelije odnosno same infekcije, kako bi uslovi pogodni za razmnožavanje *H. pylori* što duže bili prisutni [69].

Pored helikoidnog postoji i kokoidna forma *H. pylori* koja podrazumeva sferični oblik bakterija bez flagela. Ove kokoidne forme se češće nalaze u duodenumu nego u antrumu, »in vivo« kod masivne kolonizacije, a »in vitro« posle dejstva antibiotika i u produženim/starim kulturama. Kod pojedinih kokoidnih formi zapažena je kondenzacija citoplazme što ukazuje na inhibiciju njihove metaboličke aktivnosti. Sa druge strane destrukcija citoplazmatskog sadržaja i izmenjena ultrastruktura ćelijskog zida kokoidnih formi ukazuje na ćelijsku smrt. Prekokoidne i kokoidne forme *H. pylori* nalažene su samo iznad značajno oštećenih mukusnih ćelija. Ovaj fenomen dozvoljava pretpostavku da ekscesivna kolonizacija sojevima *H. pylori* koji imaju veliku citotoksičnu moć dovodi do oštećenja mukusnih ćelija, te znatno lošijih uslova u mikrosredini želuca za rast bakterija generišući transformaciju *H. pylori* u prekokoidni i najzad i kokoidni oblik [70].

2.3 Dijagnostika

O etiološkoj povezanosti *H. pylori* i oboljenja želuca je već bilo reči i brojna dosadašnja istraživanja su to i potvrdila. Da bi se započela odgovarajuća terapija potrebno je prvo uspostaviti dijagnozu *H. pylori* infekcije. Metode za dijagnostikovanje *H. pylori* infekcije su podeljene na invazivne i neinvazivne. U invazivne metode spadaju one koje zahtevaju endoskopiju: brzi ureaza test, histologija, kultura i PCR, dok se u neinvazivne ubrajaju urea izdisajni test, serološke metode, HpSA test i PCR iz stolice [70].

2.3.1 Brzi ureaza test

Brzi ureaza test isečka sluznice je najčešće primenjivan test u kliničkoj praksi, i na tržištu se nalazi veliki broj varijanti [71]. Test se sastoji od agar-gela (urea, fenol crveno, pufer i bakteriostatik) u udubljenju na plastičnoj pločici ili u kivetu. Svi brzi

ureaza testovi su zasnovani na principu ureazne aktivnosti: ukoliko je *H. pylori* prisutan u biopsijskim isečcima sluznice, ureaza će izazvati razlaganje uree na amonijak i CO₂. Oslobođeni amonijak dovodi do povećanja PH sredine, što detektuje indikator promenom boje najčešće u ružičastu. Tokom uzimanja biopsije za analizu brzim ureaza testom potrebno je pridržavati se određenih postulata: biopsijske uzorke ne treba uzimati neposredno nakon antibiotske terapije kao i terapije inhibitorima protonske pumpe ili bizmutom, potrebno je detaljno oprati i dezinfikovati endoskop kao i sterilisati klešta za biopsiju [72]. Senzitivnost ovog testa iznosi oko 90%, a specifičnost između 95-100% [73]. Test je veoma praktičan za brzu orijentaciju u endoskopskim ambulantomama [70].

2.3.2 Bakterijska kultura

Bakterijska kultura je teorijski „zlatni standard” za detekciju *H. pylori* iako se čini da zbog postojanja novih pouzdanih testova možda nije neophodna [74]. Identifikacija se bazira na morfološkim i biohemijskim karakteristikama. Poseban značaj metodi daje i mogućnost određivanja osetljivosti *H. pylori* na antibiotike i planiranje terapije što je naročito bitno u slučajevima bakterijske rezistencije ili alergije na antibiotike [75]. Iako je senzitivnost metode preko 95% a specifičnost 100% drugi testovi su u široj upotrebi zbog svoje jednostavnosti i vremena potrebnog za očitavanje rezultata. Biopsijski uzorci se transportuju do laboratorije u određenim uslovima zbog osetljivosti bakterije na kiseonik i ograničenog preživljavanja na sobnoj temperaturi. Ukoliko nije moguće odmah slati uzorke za kultivisanje moraju se koristiti transportni medijumi. Za kultivisanje *H. pylori* koriste se razne selektivne i neselektivne podloge. Kultivisanje se vrši u mikroaerofilnim, hiperkapničnim uslovima na temperaturi od 37°C. Kulture se dobijaju za 3-5, a najviše 10 dana. Pozitivna kultura se identifikuje nalaženjem zakrivljenih, spiralnih, Gram-negativnih bakterija, pozitivnih na ureazu, katalazu i oksidazu [76].

2.3.3 Lančana reakcija polimeraze (PCR)

Lančana reakcija polimeraze (PCR) omogućava identifikaciju gena. Željena sekvenca DNK identifikuje se upotrebom specifičnih prajmera, umnožava se i time se dobija dovoljna količina DNK za analizu. PCR je senzitivn i objektivan test koji daje

brze rezultate, a zbog velike osetljivosti može da detektuje genetski materijal jako malog broja bakterija (čak i samo jedne bakterije). Najveći broj autora ipak ne preporučuje PCR u rutinskom kliničkom radu zbog nemogućnosti propisivanja specifične terapije kao i zbog toga što ne daje podatke o vijabilnosti bakterija (potreban je samo genetički materijal, ne i živa ćelija) [74].

2.3.4 Urea izdisajni test

Urea izdisajni test se zasniva na sposobnosti *H. pylori* da svojim enzimom ureazom hidrolizuje unetu ureu na amonijak i CO₂. Ugljen-dioksid difunduje kroz gastričnu mukozu u cirkulaciju i eliminiše se iz organizma izdahnutim vazduhom. Kako bi se ovako eliminisani CO₂ razlikovao od onog nastalog tokom drugih metaboličkih procesa pacijent unosi ureu obeleženu izotopima ugljenika ¹³C i ¹⁴C [74]. Ovaj test je vrlo pouzdan i prednost mu je što rezultati obuhvataju celokupnu sluznicu želuca čime se izbegavaju greške tokom uzimanja biopsije. Međutim, najčešće se koristi za skrining pre same endoskopije jer neretko daje lažno pozitivne rezultate kao posledice ureazne aktivnosti bakterija gornjih disajnih putava. Rezultat testa može biti lažno negativan i ukoliko se radi u toku 7 dana po prestanku uzimanja inhibitora protonske pumpe, bizmuta ili antibiotika ili posle hirurške intervencije. Idealan je za praćenje rezultata terapije, a može se raditi minimum mesec dana po završetku terapije [70].

2.3.5 Serološki test

Serološki test u osnovi ima reakciju antigen antitelo. Infekcija *H. pylori* izaziva pojavljivanje antitela kod pacijenata: IgG u 95%, IgA u 66% i IgM u 10% slučajeva. Kao uzorak za ovaj test može se koristiti puna krv, serum, saliva ili urin pacijenta. Od testova koji se koriste za vizualizaciju ove reakcije najčešće se koristi ELISA. Metoda je neinvazivna, visoko senzitivna i specifična, rezultati se dobijaju brzo [77]. Preporučuje se za testiranje mlađe populacije bez alarmantnih simptoma. Mana ove metode je što pokazuje samo da je organizam došao u kontakt sa bakterijom a ne i to da li je bakterija aktuelno prisutna. Specifična IgM antitela su pozitivna u toku primarne infekcije *H. pylori* i praktično nemaju značaja u rutinskoj kliničkoj upotrebi. Antitela u IgA klasi mogu se odrediti u bioptičkim uzorcima sluznice želuca i u visokoj su korelaciji sa prisustvom hronične infekcije, međutim, serumska IgA antitela na *H. pylori* pokazuju

nizak stepen senzitivnosti (30-40%). Najviše se koriste testovi (komercijalni koji se sastoje od liziranih referentnih sojeva *H. pylori*) za određivanje specifičnih IgG antitela koji pokazuju visok stepen senzitivnosti i specifičnosti (80-90%). Serološke analize se mnogo koriste za epidemiološke studije infekcije *H. pylori*, a mogu poslužiti i za praćenje učinka terapije. U manjem broju slučajeva (10-20%) IgG antitela naglo padaju ispod graničnih («cut-off») vrednosti titra tokom 1-2 meseca po postignutoj eradikaciji *H. pylori*. U većini slučajeva posle eradikacije *H. pylori* dolazi do postepenog pada titra IgG antitela tokom 6, 12 i više meseci [70].

2.3.6 HpSA test (*Helicobacter pylori* stool antigen)

HpSA test je imunološki test za dokazivanje prisustva antigena *H. pylori* u stolici. Bazira se na tome da skok antigena *H. pylori* dovodi do promena boje što se očitava spektrofotometrijski. Najčešće se koristi za praćenje uspešnosti eradikacione terapije jer je neinvazivan [78].

2.4 Terapija

Glavni smerovi terapije *H. pylori* infekcije ustanovljeni su već prvim radovima *Marshall*-a i *Warren*-a. Oni su već tada došli na ideju da koriste preparate bizmuta, a onda i različite antibiotike (tetraciklin, amoksicilin, metronidazol i tinidazol). Na samom početku istraživanja Barry Marshall i njegov kolega Arthur Morris su nakon popijenih bakterijskih kultura vrlo brzo dobili akutni gastritis sa izraženim smetnjama. Marshall se vrlo brzo izlečio, ali je kod dr Morrisa infekcija dobila hroničan tok i pokazala se vrlo upornom. Varijabilnost ispoljavanja infekcije je već tada postala uočljiva.

Već prva studija antibakterijskog lečenja peptičkog ulkusa *Marshall*-a i *Warren*-a [79] pokazala je da je stepen recidiviranja ulkusa nakon eradikacione terapije značajno smanjen, a da se histološke promene na želucu popravljaju i povlače. Bez obzira na njihov uspeh, tek u poslednje vreme je postignut konsenzus u terapiji infekcije. Treba istaći činjenicu da idealan lek još uvek nije nađen. Najbolje rešenje sigurno bi bila monoterapija (upotreba jednog leka) ali su odgovarajući rezultati postignuti samo u in vitro uslovima. Sakrivanje bakterije u sluzi, peristaltički pokreti želuca ali i mogućnost bakterije da zauzme kokoidni oblik i da se brzo menja i evoluiru, razlog su niskog procenta uspeha monoterapije (do 30%). Kada se koriste dva leka zajedno (kombinacija

dva antibiotika ili antisekretolitik+antibiotik ili soli bizmuta+antibiotik) procenat uspešnosti raste (50%). Uvođenje antisekretolitika imalo je višestruke razloge: brže zaceljivanje ulkusa, sigurniji tretman krvarećih ulkusa, brzi prestanak tegoba. Sa druge strane antisekretolitici smanjuju viskoznost želudačne sluzi i olakšavaju prodor antibiotika do mikroorganizma lokalizovanog na površini želudačne sluznice, povećavaju koncentraciju antibiotika u želudačnoj sluzi a neki od njih (omeprazol) izgleda da imaju i inhibitorno dejstvo na lučenje enzima ureaze od strane *H. pylori* a možda deluju inhibitorno i na stvaranje nekih drugih enzima važnih za sintezu kapsule bakterije čime se olakšava dejstvo antimikrobnih sredstava. U svetu se dosta koristila kombinacija inhibitora protonske pumpe i amoxicillina ili clarithromycina sa eradikacijom između 50 i 90% ali se od ove terapije odustalo zbog brzog stvaranja rezistencije, pre svega na clarithromycin [70]. Tek sa kombinacijom tri leka (inhibitor protonske pumpe + metronidazol + clarithromycin ili amoxicillin) postiže se željeni terapijski uspeh od 95-100% [12]. Ukoliko “tripl-terapija” ne dovede do eradikacije, predlaže se “kvadripl-terapija” koja se zasniva na upotrebi jednog antisekretolitika i tri antimikrobna sredstva (npr. ranitidin sa bizmutom + clarithromycin + metronidazol ili amoxicillin), sa visokim stepenom eradikacije (>90%) [19, 70]. Ako kombinacija četiri leka ne dovede do eradikacije potrebno je uraditi bakterijsku kulturu.

Usled velikog broja lekova koji se koriste u terapiji različitih oboljenja do kojih *H. pylori* dovodi, kao i postojanja sojeva različite patogenosti, otpornosti i osetljivosti postavljena su sledeća pitanja:

- Koje su prave indikacije za terapiju eradikacije?
- Koja kombinacija lekova i koliko dugo je najefikasnija?
- Kada i kako kontrolisati uspeh eradikacione terapije?

Prvobitno je Nacionalni institut za zdravlje Sjedinjenih Američkih Država doneo odluku o neophodnosti lečenja *H. pylori* infekcije u slučaju peptičkog ulkusa kada se dokaže infekcija (1994. god). Kasnije se lista proširila i 2000. godine u Mastrohtu dat je predlog o indikacijama i izboru terapije *H. pylori* infekcije [13].

Oboljenja koja se dovode u vezu sa *H. pylori* infekcijom i kod kojih se preporučuje eradikacija su:

Dispepsija i ulkusna bolest želuca. Kod pacijenata sa simptomima dispepsije češća je dijagnoza funkcionalne dispepsije nego ulkusa. Kod pacijenata koji pate od ulkusne bolesti eradikacijom *H. pylori* postižu se odlični rezultati u eliminaciji simptoma i nesumnjivo je jedini pravi vid terapije. Međutim kod pacijenata sa funkcionalnom dispepsijom rezultati su slabiji. Kod jednog od 12 pacijenata postiže se dugoročno ublažavanje ili eliminacija simptoma [80, 81]. Bez obzira na relativno mali procenat uspešnosti, eradikacijom se postiže bolji efekat nego bilo kojim drugim terapijskim modusom i stoga se preporučuje [82, 83].

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). MALT limfomi čine 50% svih gastrointestinalnih Non-Hodkin limfoma. Ukoliko se terapija eradikacije *H. pylori* sprovede u ranoj fazi bolesti dolazi do izlečenja u 50% slučajeva [84, 85]. Međutim u kasnijim fazama bolesti osim eradikacije neophodno je primeniti i neke druge vidove terapije kako bi se postigli zadovoljavajući rezultati (hemio ili radioterapija).

Karcinom želuca. Infekcija *H. pylori* je najkonzistentniji uzrok karcinoma želuca i uticaj faktora sredine na njegov razvoj je minimalan. Stoga je najbolji preventivni metod eradikacija i to pre pojave prekanceroznih i atrofičnih promena na sluznici želuca [86, 87].

Ekstragastrična oboljenja. Postoje dokazi koji dovode u vezu prisustvo *H. pylori* infekcije i idiopatske trombocitopenije kao i sideropenijske anemije, kao i da se eradikacijom kod ovih pacijenata povećava nivo hemoglobina, odnosno efikasnost trombocita [88, 89].

U ostalim slučajevima eradikaciona terapija se ne preporučuje jer se smatra neefikasnom. Međutim, preporuke o oboljenjima koja se na ovaj način mogu lečiti upravo tako i treba posmatrati, kao preporuke. Pacijenti su individue i različito reaguju na terapije, ali se načelno treba pridržavati onoga što je dokazano kao uspešno kod većeg procenta populacije.

Trostruka terapija koja podrazumeva inhibitor protonske pumpe, *clarithromycin* i *amoxicillin* ili *metronidazol*, predložena na prvoj konferenciji u Mastrohtu, postala je „zlatni standard“ u eliminaciji *H. pylori* infekcije [12]. Međutim, nedavne studije pokazuju da je efikasnost ove terapije pala na 70%, što je značajno manje od očekivanog izlječenja infektivnog oboljenja (preko 90%) [90]. Smanjenom procentu izlječenja doprinosi povećana otpornost na *clarithromycin*.

Pretpostavlja se da je porodica *Helicobacteria* stara onoliko koliko i želudac kao organ (300 miliona godina) a da je *H. pylori* evoluirao kad i ljudski želudac. Ovako posmatrane činjenice o *H. pylori* koren su pretpostavke o bakteriji kao komensalu, čak korisnoj u nekim slučajevima – poslednjih godina zapažena je povećana učestalost refluksnog ezofagitisa i karcinoma kardije zajedno sa povećanom eradikacijom *H. pylori* infekcije. Međutim, praktično je nemoguće naći *H. pylori* a da nema i inflamacije želudačne sluznice i imunog odgovora, što je zaista dovoljno da se bakteija smatra patogenom [91]. Eradikaciona terapija se sprovodi uvek kada se potvrdi prisustvo *H. pylori*.

3. NAUČNA OSNOVA PROBLEMA

H. pylori u dentalnom plaku

Podaci iz literature ukazuju na činjenicu postojanja *H. pylori* u dentalnom plaku kod pacijenata kod kojih je dokazano prisustvo *H. pylori* u želucu kao uzročnika gastričnog oboljenja. Prisustvo mikroorganizama koji razgrađuju ugljene hidrate, nizak oksido-redukциони potencijal i konstanta temperatura od 35-37°C čine usnu duplju, a posebno gingivalni sulkus/parodontalni džep potencijalno idealnom mikroaerofilnom sredinom za kolonizaciju i razmnožavanje bakterije *H. pylori*.

Kao što je već rečeno, *H. pylori* je Gram negativna bakterija odgovorna za nastanak gastričnih oboljenja kao i faktor rizika za nastanak karcinoma želuca. Palmer je 1954. godine izvršio obimnu histološku studiju u cilju ispitivanja prisustva spiroheta u želucu i to na uzorku od 1140 pacijenata [92]. Njegov zaključak je bio da spirohete prirodno ne naseljavaju želudac već tu dospevaju kao rezultat kontaminacije uzoraka iz usne duplje ili putridnih ulceracija. Određen broj kasnijih studija imao je za cilj detekciju *H. pylori* iz usne duplje kao mogućeg rezervoara infekcije [93- 95]. Song i saradnici su korišćenjem reakcije lančane polimeraze utvrdili prisustvo *H. pylori* u usnoj duplji kod svih 20 ispitanika sa potvrđenom gastričnom infekcijom [93], dok je Beroteran na uzorku od 32 pacijenta, takođe korišćenjem metode lančane polimeraze, došao do zaključka da dentalni plak može predstavljati potencijalni rezervoar reinfekcije [94]. Utvrđena je veza između oralnih i gastričnih sojeva *H. pylori* kao i mogućnost aproksimacije prevalencije *H. pylori* u želucu na osnovu nalaza iz oralne sredine [94]. *H. pylori* je identifikovana u različitim nišama unutar usne duplje: periodontalnog ligamenta, salive i sa sluzokože. Izolovana je iz parodontalnih džepova pacijenata koji boluju od parodontopatije [96], dentalnog plaka obolelih od gastričnih oboljenja [97- 99], kao i iz dentalnog plaka zdravih pacijenata, odnosno pacijenata bez znakova i simptoma gastričnih ili parodontalnih oboljenja [100]. Valdez-Gonzalez i saradnici su u istraživanju objavljenom 2014. godine ustanovili prisustvo *H. pylori* u dentalnom plaku dece koja nisu imala nikakve gastrične smetnje, uzrasta od 2 do 11 godina, u relativno visokom procentu (35 od ukupno 40 pacijenata) [101], što dodatno ukazuje na značaj razumevanja prirode prisustva *H. Pylori* u oralnoj sredini i vezi sa infekcijom sluzokože želuca.

I pored dokazanog prisustva u usnoj duplji, i dalje postoji puno kontroverzi o tome da li je *H. pylori* samo tranzitno prisutan u oralnoj sredini ili je stalni član mikroflore usne duplje. U studijama Mravak-Stipetić i saradnika (1998. godine) kao i Oshowa i saradnika (1998. godine) [102, 103], navodi se da je prisustvo *H. pylori* u usnoj duplji samo prolazno, odnosno da nastaje kao posledica acidnog refluksa ili regurgitacije, čime bakterije iz želuca dospevaju u oralnu sredinu. Oni smatraju da *H. pylori* nije stalni član oralne mikroflore, te stoga ne može predstavljati potencijalni izvor reinfekcije. Međutim Gebara i sar [95], kao i brojni drugi autori [104-106] smatraju da je prisustvo *H. pylori* trajno, odnosno da se sojevi bakterije mogu javiti nezavisno kako u usnoj duplji tako i u želucu. Ove tvrdnje navode na zaključak da *H. pylori* prisutan u oralnoj sredini može biti potencijalni rezervoar reinfekcije želudačne sluznice.

Osim što se *H. pylori*, prisutan u dentalnom plaku, povezuje sa primarnom infekcijom ili reinfekcijom gastrične mukoze, uočena je i velika patohistološka sličnost želudačnih lezija sa promenama koje nastaju kod rekurentnog aftoznog stomatitisa (RAS) i mogućnost da upravo ova bakterija dovodi do pojave afti [106, 107]. Takođe, *H. pylori* se smatra i potencijalnim uzročnikom ili pak faktorom koji doprinosi pojavi oralnog lichen planusa, glositisa kao i sindroma pečenja i žarenja usta [108-111].

Problemi sa kojima se istraživači mogu susresti tokom pokušaja izolovanja *H. pylori* iz usne duplje su brojni i mogu predstavljati glavni razlog velikog neslaganja o prirodi kolonizacije usne duplje. Naime, u oralnoj sredini bakterija može postojati u svom neaktivnom, kokoidnom obliku, što onemogućava kultivisanje a ureaza testove čini neefikasnim, tj. nepouzdanim [112]. S druge strane PCR metodom moguće je identifikovati prisustvo i ovih oblika bakterija, ali je metoda nepouzdana jer može registrovati prisustvo DNK mikroorganizama koji su zaista dospeli iz želuca usled velike osetljivosti analize (potrebno je prisustvo samo 1-2 ćelije, odnosno mala količina DNK) [113]. Potrebno je voditi računa o mogućem prenosu bakterija tokom endoskopske procedure, pa je poželjno uzorkovanje u usnoj duplji obaviti pre same intervencije kako bi rezultati bili verodostojni.

Od značaja je i odakle su uzimani uzorci za analizu prisustva *H. pylori*. Naime, rezultati studija pokazuju da je verovatnoća uspešne izolacije veća ukoliko se koriste

uzorci dentalnog plaka [23]. Dentalni plak pruža stabilnu sredinu i čvrstu vezu, kao i adekvatan protok hranljivih materija i produkata metabolizma, što omogućava dugotrajniju i bolju adherenciju bakterija. Za razliku od biofilma na čvrstim zubnim tkivima, konstantan protok salive otežava detekciju bakterija sa sluzokože ili iz same salive. Za očekivati je da ukoliko saliva spira mikroorganizme sa tkiva usne duplje ujedno predstavlja i pogodan medijum za izolaciju kao i za širenje infekcije, međutim rezultati Kignel-a i saradnika [114] pokazuju da čak i kod pacijenata kod kojih je *H. pylori* izolovan u dentalnom plaku uzorci salive su negativni. Ovakav nalaz se može objasniti upravo prisustvom biofilma koji i sprečava samočišćenje i pruža zaštitu bakterijama.

Li i saradnici su kod 30 od 36 pacijenata sa prethodno dijagnostifikovanom infekcijom *H. pylori* u želucu putem PCR metode izolovali DNK ove bakterije iz salive [115], dok je Song koristeći istu metodu to uspeo kod 55% ispitanika [116]. Kim je sa saradnicima imao nešto manje uspeha; PCR metodom je kod 4 od 14 pacijenata sa potvrđenom infekcijom u želucu identifikovan *H. Pylori* u salivi [117], dok je Kabir pozitivne nalaze PCR dobio kod 25% pacijenata [118].

Hayakawa je poredio uspešnost detekcije *H. Pylori* u salivi korišćenjem PCR metode i imunoloških testova; 16 od 34 pacijenta sa dijagnostikovanom prisustvom infekcije u želucu imalo je pozitivan nalaz anti IgG antitela, dok je kod 21 pacijenta dokazano prisustvo bakterijske DNK u salivi PCR metodom [119]. Fallone je sa saradnicima došao do rezultata da serološki testovi za identifikaciju *H. Pylori* koji kao uzorak koriste salivu u velikom procentu mogu dati lažno negativne rezultate [120]. Sa druge strane Reilly tvrdi da je serološki test salive veoma pouzdan; kod 16 pacijenata sa ulkusom želuca i potvrđenim prisustvom infekcije, samo jedan nalaz IgG u salivi (ELISA test) je bio negativan [121]. Sa ovim rezultatima slažu se i drugi naučnici [122, 123], dok Luzzo tvrdi da je test dovoljno tačan i precizan da se može koristiti kao prediktor infekcije u populaciji [124].

Gastrične infekcije izazvane *H. pylori* leče se sistemskom trostrukom terapijom, i eliminacijom infekcije znatno se smanjuje mogućnost ponovne pojave oboljenja. Međutim reinfekcije su moguće i dešavaju se. Veoma je značajno da se pronađe eventualni rezervoar bakterija koji može da dovede do reinfekcije. Dokazano je da

bakterije prisutne u dentalnom plaku otežavaju eradikaciju, da su u asocijaciji sa posledičnom reinfekcijom, kao i da je *H. pylori* u dentalnom plaku u znatnoj meri otporniji na antibiotike nego bakterije u želucu (opet kao posledica zaštitne uloge biofilma) [100, 107]. Gürbüz i saradnici su pokazali da i nakon eradikacione terapije *H. pylori* u dentalnom plaku može opstati čime dolazi do relapsa gastričnih oboljenja [105]. Poseban značaj kao „utočište“ za *H. pylori* ima parodontalni sulkus/džep jer pruža pogodne, mikroaerofilne, uslove za opstanak bakterija. Posebno se ističe veza između pacijenata koji boluju od parodontopatije i perzistentne bakterijske infekcije gastrične sluznice, čak i nakon trostruke terapije [106, 125].

Uzimajući u obzir značaj dentalnog plaka kao potencijalnog rezervoara infekcije, sprovedena su istraživanja sa ciljem da utvrdi uticaj oralne higijene i parodontalne terapije, odnosno značaj samog stomatologa u prevenciji i lečenju infekcije *H. pylori* [126, 127]. Kako je *H. pylori* u dentalnom plaku otporniji na eradikacionu terapiju, značaj adekvatne prevencije nastanka kao i eliminacije naslaga sa zuba je uočljiv. Gebara i saradnici su u svojoj studiji došli do zaključka da kod pacijenata inficiranih *H. pylori* nakon trostruke terapije procenat uspešnosti na nivou želudačne sluznice iznosi preko 90% dok je na nivou usne duplje, odnosno dentalnog plaka istih pacijenata manji od 40% [95]. Bouziane sa saradnicima je objavio meta-analizu u kojoj navodi da se uklanjanjem supra i subgingivalnog plaka rizik od reinfekcije pacijenata smanjuje za 63% [128].

U prilog tome da dentalni plak predstavlja rezervoar *H. pylori* i da ova bakterija nije samo privremeni stanovnik usne duplje govori i prikaz tri slučaja japanskih autora koji navode pojavu simptoma gastričnih oboljenja i prisutnih lezija na sluznici želuca prethodno zdravih pacijenata nakon posete stomatologu [129]. Analizom isečka uzetog tokom endoskopije kao i korišćenjem brzog ureaza testa utvrdili su prisustvo infekcije izazvane od strane *H. pylori*. Zbog nekorisćenja zaštitnih rukavica postojala je mogućnost prenosa bakterija iz usta inficiranih pacijenata na zdrave i posledične kolonizacije želuca.

Song i Anand [130, 131] sa saradnicima su ispitivali uspešnost eradikacione terapije gastričnog *H. pylori* u zavisnosti od uspeha eliminacije bakterije iz dentalnog plaka, i ustanovili da se procenat uspešnosti značajno povećava ukoliko se trostrukoj

terapiji pridodaju mere smanjivanja količine zubnih naslaga i dodatna pažnja posveti uklanjanju rezervoara iz usne duplje.

Literaturni podaci o istovremenoj kolonizaciji *H. pylori* u dentalnom plaku i sluzokoži želuca kod pacijenata sa gastričnim smetnjama su vrlo kontradiktorni. Navabi je 2002. u svojoj meta-analizi došao do zaključka da, od ukupnog broja obrađenih studija, polovina zastupa mišljenje da prisustvo *H. pylori* u usnoj duplji nije u vezi sa postojećom želudačnom infekcijom, dok druga polovina tvrdi suprotno [24].

Bernader i saradnici (1993), na uzorcima od ukupno 52 pacijenta sa dijagnostikovanim prisustvom *H. pylori* u želucu, korišćenjem seroloških i histoloških testova kao i kultivisanjem uzoraka nisu identifikovali ovu bakteriju u dentalnom plaku [132]. Luman (1996) takođe nije izolovao *H. pylori* iz dentalnog plaka u istraživanju sprovedenom na 120 dispeptičnih pacijenata [133]. U kohortnoj studiji koja je obuhvatala 24 pacijenta kojima je biopsijom utvrđeno prisustvo infekcije, Cellini sa saradnicima je 1995. kod samo jednog pacijenta identifikovao *H. pylori* u dentalnom plaku [134]. Grupa iranskih naučnika je koristeći metodu lančane reakcije polimeraze (*PCR*) identifikovala prisustvo infekcije sluzokože želuca kod 233 pacijenta, ali ni kod jednog od njih nije potvrđeno prisustvo bakterije u dentalnom plaku [135].

U istraživanju koje je sproveo Čeng sa saradnicima 1996. i koje je obuhvatalo 122 pacijenta, kod samo jednog ispitanika sa prisutnom želudačnom infekcijom *H. pylori* uspešno je izvedena kultivisanje iz dentalnog plaka [136]. Međutim kod 72 pacijenta brzi ureaza test je ukazivao na prisustvo bakterija sa ureaznom aktivnošću, ali je to pripisano nekim drugim mikroorganizmima usne duplje.

Mapston je, sa druge strane 1993. otkrio prisustvo *H. pylori* i u želudačnoj sluznici i u dentalnom plaku kod 5 od 12 pacijenata koji su učestvovali u studiji korišćenjem *PCR*-a [137]. Takođe, Nguyen je 1993. godine objavio da je kod 38% ispitivanih pacijenata ustanovio prisustvo *H. pylori* kako u želucu tako i u usnoj duplji [138]. Banatvala je 1994. ustanovio još značajniju povezanost između prisustva ovog mikroorganizma u dentalnom plaku i gastričnoj mukozi [139]. On je kod 29 od ukupno 39 ispitanika identifikovao *H. pylori* u dentalnom plaku i došao do zaključka da prisustvo ove bakterije u usnoj duplji nije prolazno, već da se usled visokog broja

pozitivnih uzoraka može smatrati stalnim stanovnikom dentalnog plaka. Pitko-Polončik i saradnici su 1996. to uspjeli kod svih 55 pacijenata sa dijagnostikovanim oboljenjima želuca na osnovu brzog ureaza testa i kulture bakterija [140]. Butt je takođe (2002) ustanovio prisustvo ovog mikroorganizma u dentalnom plaku kod svih (79) ispitanika kod kojih je prethodno potvrđena želudačna infekcija koristeći brzi ureaza test, dok su citološki testovi pokazali nešto nižu korelaciju (88%) [141]. Grupa turskih istraživača je 2001. objavila studiju u kojoj je kod 78% ispitanika, korišćenjem brzog ureaza testa, ustanovljeno prisustvo *H. pylori* i u želucu i u dentalnom plaku [127]. U studiji koju je sprovedla Asumpka sa svojim saradnicima na ukupno 99 pacijenata sa simptomima gastričnih oboljenja kod 96% (95/99) ispitanika je utvrdio prisustvo *H. pylori* i u želucu (*PCR* metodom) dok je, kada je u pitanju dentalni plak, taj procenat bio nešto niži (72%) [142]. Treba naglasiti da kod 4 pacijenta kod koji nisu pronađeni znaci infekcije u želucu i nalazi dentalnog plaka su bili negativni.

Uspeh eradikacione terapije u lečenju *H. pylori* infekcije bio je predmet rasprava u naučnoj zajednici. Hentschel je u istraživanju koje je sprovedeno na 104 pacijenta prijavio 89% uspešnost eradikacione terapije [143], Hulst je eliminisao infekciju kod 141 od 186 pacijenata [144], Talley je uspešno eliminisao infekciju kod 85% pacijenata [145]. Interesantno je napomenuti da nijedan od navedenih istraživača nije koristio antibiogram kako bi individualizovao terapiju za svakog pacijenta posebno. Primena antibiograma bi zasigurno podigla procenat uspešnosti terapije i time bi se znatno smanjio procenat pacijenata sa rekurentnim infekcijama.

Uzimajući u obzir rasprostranjenost *H. pylori* infekcije, rastuću otpornost na terapiju, kao i postojanje potencijalnih rezervora unutar usne duplje, značaj razumevanja odnosa između bakterija koje naseljavaju želudac i onih u dentalnom plaku se sam nameće. Uticaj stomatologa na mogućnosti prevencije i terapije je veoma značajan a sa druge strane nedovoljno istražen.

4. CILJ

Na osnovu pregleda i analize dostupne literature, a imajući u vidu činjenicu da kod nas do sada nisu objavljena ovakva istraživanja postavljani su sledeći ciljevi:

1. Odrediti korelaciju nalaza *H. pylori* u želucu i *H. pylori* u dentalnom plaku kod pacijenata sa tegobama koje se odnose na gornji deo digestivnog trakta.
2. Odrediti prisustvo *H. pylori* u dentalnom plaku kod osoba kontrolne grupe (osobe koje nisu imale nikakvih tegoba vezanih za gornji deo digestivnog trakta).
3. Kod pacijenata kod kojih je potvrđeno prisustvo *H. pylori* u želucu i primenjena odgovarajuća terapija odrediti korelaciju *H. pylori* u želucu i *H. pylori* u dentalnom plaku posle primenjene terapije.

U okviru ciljeva istraživanja definisani su sledeći zadaci:

1. Prikupljanje detaljnih anamnestičkih podataka od učesnika u studiji;
2. Sprovođenje detaljnog gastroenterološkog i stomatološkog kliničkog pregleda;
3. Sprovođenje endoskopskog pregleda i uzimanje isečka sluzokože želuca za analizu kod ciljne grupe pacijenata;
4. Kultivisanje *H. pylori* iz isečka sluzokože želuca;
5. Analiza prisustva *H. pylori* brzim ureaza testom na uzorku želudačne sluznice;
6. Prikupljanje uzoraka dentalnog plaka kod pacijenata ciljne grupe;
7. Kultivisanje *H. pylori* iz uzoraka dentalnog plaka pacijenata ciljne grupe;
8. Analiza prisustva *H. pylori* brzim ureaza testom na uzorku dentalnog plaka kod pacijenata ciljne grupe;
9. Prikupljanje uzoraka dentalnog plaka kod pacijenata kontrolne grupe;
10. Kultivisanje *H. pylori* iz uzoraka dentalnog plaka pacijenata kontrolne grupe;

11. Analiza prisustva *H. pylori* brzim ureaza testom na uzorku dentalnog plaka kod pacijenata kontrolne grupe;
12. Primena odgovarajuće terapije *H. pylori* infekcije;
13. Obavljanje kontrolnog endoskopskog pregleda i uzimanje isečka sluznice želuca nakon odgovarajuće terapije;
14. Kultivisanje *H. pylori* iz isečka sluzokože želuca pacijenata ciljne grupe nakon odgovarajuće terapije;
15. Analiza prisustva *H. pylori* brzim ureaza testom na uzorku želudačne sluznice pacijenata ciljne grupe nakon odgovarajuće terapije;
16. Kultivisanje *H. pylori* iz uzoraka dentalnog plaka pacijenata ciljne grupe nakon odgovarajuće terapije;
17. Analiza prisustva *H. pylori* brzim ureaza testom na uzorku dentalnog plaka kod pacijenata ciljne grupe nakon odgovarajuće terapije;
18. Upoređivanje dobijenih rezultata i njihova asocijacija.

5. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna studija. U studiji je učestvovalo 158 pacijenata koji su podeljeni u dve grupe. Prvu ciljnu grupu činilo je 118 pacijenata (63 žene i 55 muškaraca) starosti od 22 do 77 godina, sa tegobama koje se odnose na gornji deo digestivnog trakta (gorušica, nadimanje, podrigivanje, bol u gornjem delu trbuha), a kod kojih je indikovana endoskopska dijagnostika radi identifikacije *H. pylori* infekcije. Drugu, kontrolnu grupu činilo je 40 pacijenata (24 žene i 16 muškaraca) starosti od 28 do 70 godina koji nisu imali nikakve tegobe vezane za gornji deo digestivnog trakta. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom i odobreno od strane Etičkog komiteta Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Izabrani subjekti istraživanja su detaljno informisani o ciljevima studije i postupcima koji su sprovedeni tokom istraživanja. Svaki ispitanik imao je pravo da u bilo kom trenutku odustane od studije bez ikakvih pravnih ili bilo kakvih drugih posledica. Učesnici u studiji su nakon svih neophodnih objašnjenja davali pismenu saglasnost za pristanak učešća u studiji.

Ispitanici koji su učestvovali u istraživanju morali su da zadovolje kriterijume uključenja u studiju koji su se neznatno razlikovali između prve i druge grupe ispitanika.

Kod prve (ciljne) grupe ispitanika kriterijumi za uključnje u studiju bili su:

- prisustvo simptoma koji ukazuju na infekciju gornjeg dela digestivnog trakta (gorušica, nadimanje, podrigivanje, bol u gornjem delu trbuha),
- pacijenti kod kojih je postojala indikacija za endoskopskom dijagnostikom.

Kod druge (kontrolne) grupe pacijenata kriterijumi za uključnje u studiju bili su:

- zdravi pacijenti bez simptoma i znakova infekcije gornjeg dela digestivnog trakta.

Kriterijumi za isključenje iz studije bili su zajednički za sve ispitanike:

- pacijenti koji su u periodu od 30 dana pre obavljanja dijagnostičkih procedura koristili antibiotike ili inhibitore protonske pumpe,
- pacijenti sa posebnim potrebama.

Pregledi i uzimanje uzoraka ciljne grupe su sprovedeni na Klinici za infektivne i tropske bolesti „Dr Kosta Todorović“ Kliničkog centra Srbije, a pregledi i uzimanje uzoraka kontrolne grupe na Klinici za bolesti zuba Stomatološkog fakulteta u Beogradu.

5.1 Klinička ispitivanja

Ispitanicima prve grupe (pacijenti sa prisutnim tegobama gornjeg dela digestivnog trakta) urađen je detaljan klinički gastroenterološki i stomatološki pregled. Stomatološki pregled je obavljen uz pomoć stomatološke sonde i stomatološkog ogledalca. Obavljen je detaljan pregled usne duplje da bi se utvrdilo eventualno prisustvo nekih oralnih promena (rekurentne aftozne ulceracije, lichen planus, leukoplakija). Pregled je obuhvatio status zuba i određivanje Indeksa dentalnog plaka (IDP) po Silness-Löu. [146] Statusom zuba registrovani su prisutni zubi, ekstrahovani zubi, kao i prisustvo i vrsta stomatoloških nadoknada u ustima pacijenata.

Ispitivano je prisustvo dentalnog plaka u gingivalnoj trećini krunice svih prisutnih zuba. Količina dentalnog plaka je merena sa vestibularne, oralne, mezijalne i distalne površine krunice zuba korišćenjem stomatološke sonde. Pre određivanja ovog indeksa pacijenti su ispirali usta vodom, da bi odstranili ostatke hrane i materiju albu. Plak indeks određuje prisustvo i količinu dentalnog plaka. Kriterijumi na osnovu kojih se boduje prisustvo dentalnog plaka:

0 - nema plaka na gingivalnoj trećini krunice zuba;

1 - plak se nalazi u tankom sloju uz samu ivicu gingive. Ne može se otkriti direktnom kontrolom oka, već samo pomoću sonde na čijem vrhu se zadrži u maloj količini;

2 - umerena količina dentalnog plaka u gingivalnom sulkusu ili džepu. Može se otkriti golim okom;

3 - velika količina dentalnog plaka, koja potpuno ispunjava gingivalni sulkus ili džep. Interdentalni prostor je takođe ispunjen dentalnim plakom.

Plak indeks se izračunava kada se saberu vrednosti bodova za sve ispitivane zube, i dobijena vrednost se podeli sa četiri (broj pregledanih strana zuba) i sa brojem pregledanih zuba.

Nakon evidentiranja vrednosti plak indeksa stomatološkom sondom iz gingivalnog sulkusa ili parodontalnog džepa su uzeta dva uzorka dentalnog plaka. Prvi uzorak je uronjen u transportnu podlogu (tioglikolat) i poslat na kultivisanje, dok je

drugi uzorak uronjen u brzi ureaza test (Bramio *HP* test, Institut za virusologiju i imunologiju "Torlak", Beograd, Srbija). Brzi ureaza test je držan na temperaturi od 37°C i vrednosti su očitavane u prvom satu, drugom satu i u periodu do dvadest i četiri časa. Promena boje od žućkaste do roze-ljubičaste bila je indikator ureazne aktivnosti i uzimana je kao pozitivan rezultat. Ukoliko je do promene boje došlo u toku prvog sata dodeljivana je vrednost +++, između prvog i drugog sata ++, a do dvadest i četiri časa vrednost +.

Nakon uzimanja uzoraka dentalnog plaka pacijenti prve (ciljne) grupe su podvrgnuti ezofagogastroduodenoskopiji (EGDS) koja je za cilj imala uzimanje isečka (biopsije) želudačne sluznice (instrument Fujinon-proksimalni 8 mm, posebno dezinfikovano za svakog pacijenta). Biopsija je rađena bioptičkim klješćima sterilisanim u autoklavu takođe za svakog pacijenta. Standardno je uzimano osam uzoraka: četiri iz antruma sa površine od 2 cm² na udaljenosti od 2 do 3 cm od pilorusa i četiri uzorka iz korpusa sa površine od 2 cm². Četiri uzorka tkiva potopljena su u rastvor 10% formalina i poslata na patohistološku analizu. Druga dva uzorka su uronjena u transportnu podlogu (tioglikolat) i poslata na mikrobiološku analizu (kultivisanje), dok su ostala dva korišćena za određivanje ureazne aktivnosti uz pomoć brzog ureaza testa.

Pacijentima prve (ciljne) grupe takođe je uzet 1 ml venske krvi radi određivanja specifičnih IgG antitela u serumu, koja služi kao osnova seroloških testova identifikacije, odnosno praćenja porasta ili opadanja titra (Elisa test).

Kod pacijenata kontrolne grupe je obavljen stomatološki pregled uz pomoć stomatološke sonde i stomatološkog ogledalca. Obavljen je detaljan pregled usne duplje da bi se utvrdilo eventualno prisustvo nekih oralnih promena (rekurentne aftozne ulceracije, lichen planus, leukoplakija). Pregled je obuhvatio status zuba i određivanje Indeksa dentalnog plaka (IDP) po Silness-Löu. Statusom zuba registrovani su prisutni zubi, ekstrahovani zubi kao i prisustvo i vrsta stomatoloških nadoknada u ustima pacijenata.

Nakon evidentiranja vrednosti plak indeksa stomatološkom sondom iz gingivalnog sulkusa ili parodontalnog džepa su uzeta dva uzorka dentalnog plaka. Prvi uzorak je uronjen u transportnu podlogu (tioglikolat) i poslat na mikrobiološku analizu -

-(kultivisanje), dok je drugi uzorak uronjen u brzi ureaza test (Bramio *HP* test, Institut za virusologiju i imunologiju "Torlak", Beograd, Srbija). Brzi ureaza test je držan na temperaturi od 37°C i vrednosti su očitavane u prvom satu, drugom satu i u periodu do dvadest i četiri časa. Promena boje od žućkaste do roze-ljubičaste bila je indikator ureazne aktivnosti i uzimana je kao pozitivan rezultat. Ukoliko je do promene boje došlo u toku prvog sata dodeljivana je vrednost +++, između prvog i drugog sata ++, a do dvadest i četiri časa vrednost +.

5.2 Mikrobiološka ispitivanja

Uzorci dentalnog plaka kao i uzorci sluznice želuca dobijeni ezofagogastroduodenoskopijom su postavljani u epruvete sa transportnom podlogom (tioglikolat) i poslani na Institut za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, gde je vršena mikrobiološka obrada. Prvog, drugog i trećeg dana su iz tioglikolata presejavani na čvrstu hranljivu podlogu. Čvrsta hranljiva podloga je korišćena na dva načina:

- a) Za kultivisanje je korišćena neselektivna podloga *Columbia* krvni agar (bioMerieux, France) obogaćena sa 7% konjske krvi (Institut za virusologiju i imunologiju "Torlak", Beograd, Srbija), i 5% ekstrakta kvasca kao i esencijalnim amino kiselinama. Zasejane podloge su pet dana inkubirane u mikroaerofilnim uslovima (Generbag, bioMerieux, Francuska) na 37°C. Izolat je identifikovan kao *H. pylori* na osnovu tipičnog izgleda kolonija (sitne, sive, providne), tipičnih mikroskopskih osobina (Gram-negativni izuvijani tanki bacili) i pozitivnog rezultata testa produkcije katalaze, ureaze i oksidaze. Rast *H. pylori* na korišćenoj podlozi smatrao se pozitivnim nalazom.
- b) Za kultivisanje je korišćena selektivna podloga obogaćena sa 7% lizirane konjske krvi (Biolife, Italija), 5% ekstrakta kvasca i esencijalne amino kiseline i dodatka antibiotika u različitim koncentracijama (5 mg cefsulodina, 5 mg trimetoprima, 6 mg vankomicina i 6 mg amfotericina na 1 l podloge (Oxoid, Engleska)). Čvrste podloge su inkubirane na 37°C 24-72 sata u mikroaerofilnim uslovima (5-10% CO₂).

Iz tioglikolata i sa čvrste hranljive podloge pravljene se razmazi na predmetnom staklu (mikroskopski preparat). Bojenje je izvedeno tehnikom po Gramu. Identifikacija je obavljena na osnovu kulturalnih, mikroskopskih i biohemijskih karakteristika.

5.3 Patohistološka analiza

Isečci sluznice želuca su fiksirani u 10% neutralnom formalinu i sa rutinskom daljom fiksacijom kalupljeni u parafinu i sečeni na isečke debljine 4 mikrona. Uzorci su rutinski bojani hematoksilin-eozin metodom i modifikovanim Giemsa bojenjem radi dokazivanja prisustva *H. pylori*. Patohistološka analiza je rađena na Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Pored nalaženja *H. pylori* histopatološkim pregledom se određuje aktivnost gastritisa i moguće prisustvo premalignih promena (intestinalna metaplazija ili displazija želudačne sluznice).

5.4 Serološka analiza

Uzorak venske krvi analiziran je ELISA testom. Elisa test služi za kvalitativno, semikvantitativno i kvantitativno određivanje prisustva specifičnih antitela IgG klase u humanom serumu i plazmi. Test Enzygnost Anti- *H. pylori* II/ IgG (SIEMENS Healthcare Diagnostics Products, Germany) je izvođen na aparatu BEP 2000 Advance.

Reagensi korišćeni u analizi:

1. Enzygnost Anti- *H. pylori* II/ IgG mikrotitraciona ploča (presvučena inaktiviranim *H. pylori* antigenom) (SIEMENS Healthcare Diagnostics Products, Germany)
2. Konjugat anti– humana IgG / POD: anti IgG humana zečija antitela konjugovana sa peroksidazom u Tris/ HCl puferu (0.05 mol/ l) (SIEMENS Healthcare Diagnostics Products, Germany). Konjugat je zelene boje.
3. Anti- *H. pylori* Reference N/N: Humani serum bez antitela za *H. pylori* (SIEMENS Healthcare Diagnostics Products, Germany), konzervansi: amfotericin i gentamicin
4. Anti – *H. pylori* Reference P/P: Humani serum sa IgG i IgA antitelima na antigene *H. pylori* (SIEMENS Healthcare Diagnostics Products, Germany), konzervansi: amfotericin i gentamicin

5. Pufer za konjugat: EDTA (37 mg/l) rastvoren u fosfatnom puferu (0.01 mol/l), sa Tetronic (2%), BSA (1%), pH vrednost 7,0- 7,4. Koristi se za rastvaranje konjugata. Konzervansi : gentamicin, 5-cloro-2-methyl-4-izothiazolin-3-one (6 mg/l), 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (2 mg/l)

6. Pufer za uzorke POD: Tris/HCl rastvor (0,3 mol/l) se koristi za rastvaranje uzoraka i kontrolu. Konzervansi : amfotericin i gentamicin

Specifična antitela IgG klase na *H.pylori* koja se detektuju iz uzorka se vezuju na antigen koji je nanet u ploči testa. Posle inkubacije koja traje 30 min na 37°C, i ispiranja puferom dodaje se konjugat u kome se nalaze anti– humana IgG / POD antitela koja se vezuju za specifična antitela za *H. pylori* iz uzorka. Posle inkubacije od 30 min na 37°C i ispiranja puferom dodaje se hromogen koji u reakciji sa konjugatom daje bojenu reakciju (plava boja). Posle inkubacije od 30 min dodaje se Stopping POD i plava boja prelazi u žutu boju. U roku od 60 min meri se vrednost absorbance na čitaču (450nm vs. 650nm), gde je jačina intenziteta boje proporcionalna koncentraciji specifičnih IgG antitela.

Pored uzoraka obavezno je testiranje pozitivne i negativne kontrole.

Dobijena vrednost absorbance se može očitati:

1. kvalitativno: pozitivan ili negativan,
2. semikvantitativno u titru: pozitivan rezultat se izražava u titru 1/40 ,1/80, 1/160, 1/320, 1/640, a negativan kao < 1/40,
3. kvantitativno u jedinicama po mililitru (U/ml), rezultat se dobija računanjem alfa metodom, odnosno pomoću softvera za aparat BEP 2000.

Serološke analize su obavljene u virusološkoj laboratoriji Klinike za infektivne i tropske bolesti „Dr Kosta Todorović“ Kliničkog centra Srbije.

5.5 Eradikaciona terapija

Kod pacijenata kod kojih je potvrđeno prisustvo *H. pylori* u patohistološkom nalazu želuđne sluzokože određena je odgovarajuća terapija. Eradikaciona terapija se sastojala u trostrukoj kombinaciji lekova (kombinacija antisekretornog leka iz grupe inhibitora protonske pumpe sa dva antibiotika različitog mehanizma delovanja) u trajanju od 14 dana.

<i>Omeprazol</i>	20 mg	2 puta dnevno
<i>Amoxicillin</i>	1000 mg	2 puta dnevno
<i>Clarithromycin</i>	500 mg	2 puta dnevno.

Kod osoba alergičnih na penicilinske preparate umesto *Amoxicillina* ordiniran je *Metronidazol* 500 mg 2 puta dnevno.

Sva tri leka se uzimaju zajedno 2 sata pre doručka i 4 sata posle večere.

Trideset dana nakon završetka terapije ponovljeni su svi postupci detekcije *H. pylori* iz dentalnog plaka i isečka želuđne sluznice, osim određivanja specifičnih IgG antitela koja su kontrolisana šezdeset dana nakon završetka terapije.

5.6 Statistička analiza

U obradi podataka korišćene su metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Numerički podaci prikazani su kao srednja vrednost \pm standardna devijacija, a kategorički kao frekvencija i procenat. Za testiranje značajnosti razlike između srednjih vrednosti nezavisnih grupa korišćen je Studentov t- test i jednofaktorska analiza varijanse, a za testiranje razlike između frekvencija korišćen je Studentov-t test za proporciju i Chi-kvadrat test. Statistička značajnost za sve testove je utvrđena za nivo verovatnoće $p < 0,05$.

Za analizu podataka korišćen je modul Data Analysis u Microsoft Excel 10 i statistički paket SPSS 18.0 (SPSS Inc, Čikago, IL, SAD).

6. REZULTATI

Indeks dentalnog plaka (IDP) kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama (ciljna grupa) pre terapije i kod pacijenata kontrolne grupe

Tabela 1. Indeks dentalnog plaka kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama i pacijenata kontrolne grupe– distribucija po polu.

Pacijenti	N	IDP ($\bar{x}_{sr} \pm SD$)	Rezultat statističkog testa
Ciljna grupa			
Ukupno	118	1,831 \pm 0,208	t = 1,495 p=0,138
Muškarci	55	1,861 \pm 0,224	
Žene	63	1,804 \pm 0,192	
Kontrolna grupa			
Ukupno	40	1,754 \pm 0,115	t = 0,237 p > 0,05
Muškarci	16	1,756 \pm 0,099	
Žene	24	1,753 \pm 0,127	

Nema značajne razlike u vrednostima IDP kod muškaraca i žena ni u grupi pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama ni u kontrolnoj grupi pacijenata ($p = 0,138$; $p > 0,05$, respektivno) (Tabela 1).

Tabela 2. Indeks dentalnog plaka kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama– distribucija prema uzrastu.

Mlađi (do 50 g)	83	1,810 \pm 0,216	t = 1,708 p = 0,09
Stariji (više od 50 g)	35	1,881 \pm 0,183	

Nema značajne razlike u vrednostima IDP kod mlađih i starijih pacijenata ($p = 0,09$) (Tabela 2).

Tabela 3. Indeks dentalnog plaka kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama – distribucija prema PH nalazu.

PH nalaz negativan	54	1,849 ± 0,233	t = 0,867
PH nalaz pozitivan	64	1,816 ± 0,185	p = 0,388

Nema značajne razlike u vrednostima IDP kod pacijenata sa pozitivnim i negativnim PH nalazom (p = 0,388) (Tabela 3).

Tabela 4. Indeks dentalnog plaka kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama – distribucija prema nalazu ureaza testa u dentalnom plaku i želucu.

Ureaza test u dentalnom plaku negativan	22	1,861 ± 0,257	t = 0,742
Ureaza test u dentalnom plaku pozitivan	96	1,824 ± 0,196	p = 0,459
Ureaza test u želucu negativan	56	1,831 ± 0,229	t = 0,00002
Ureaza test u želucu pozitivan	62	1,937 ± 0,147	p = 0,994

Nema značajne razlike u vrednostima IDP kod pacijenata sa negativnim i pozitivnim ureaza testom u dentalnom plaku i želucu (p = 0,459, p = 0,994, respektivno) (Tabela 4).

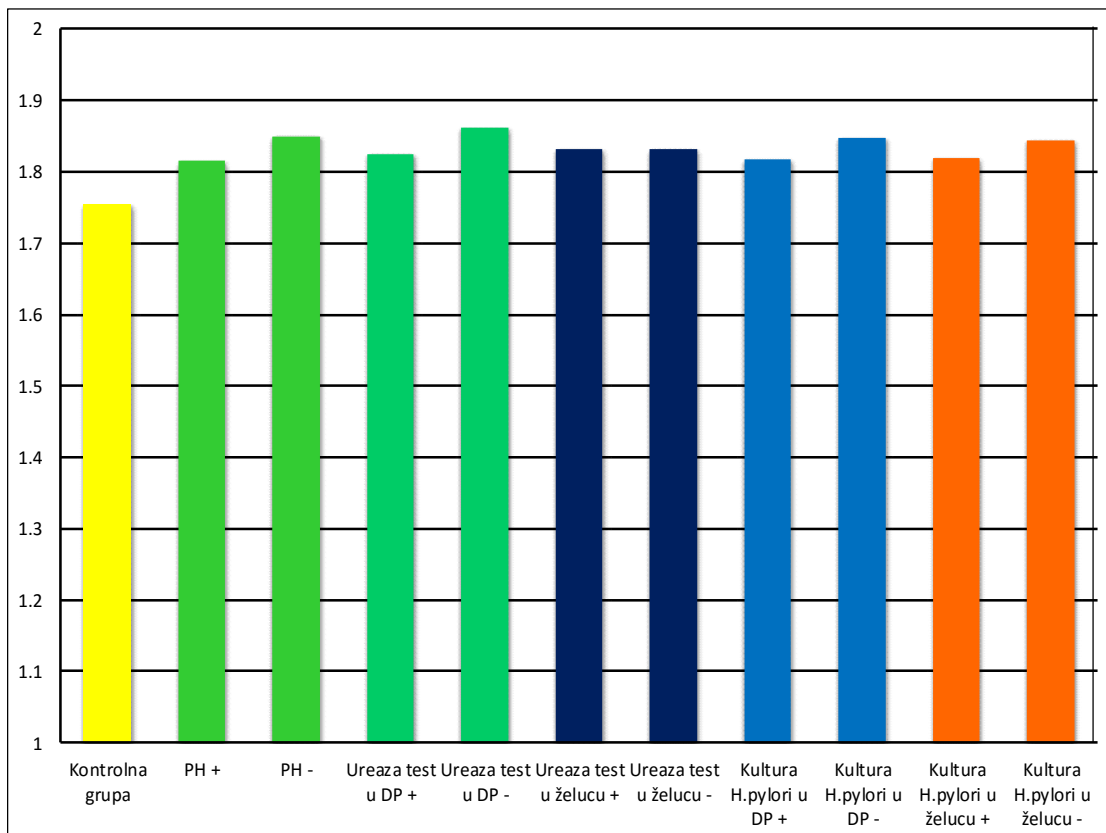
Tabela 5. Indeks dentalnog plaka kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama – distribucija prema nalazima kulture *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu.

Kultura <i>H. pylori</i> u dentalnom plaku negativna	53	1,847 ± 0,234	t = 0,737
Kultura <i>H. pylori</i> u dentalnom plaku pozitivna	65	1,818 ± 0,185	p = 0,463
Kultura <i>H. pylori</i> u želucu negativna	55	1,844 ± 0,233	t = 0,609
Kultura <i>H. pylori</i> u želucu pozitivna	63	1,820 ± 0,185	p = 0,544

Nema značajne razlike u vrednostima IDP kod pacijenata sa negativnim i pozitivnim nalazom kulture *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu (p = 0,463; p = 0,544, respektivno) (Tabela 5).

Vrednosti IDP u kontrolnoj grupi značajno su manje od vrednosti dobijenih kod pacijenata sa pozitivnim PH nalazom ($p < 0,05$), sa pozitivnim ureaza testom u dentalnom plaku ($p < 0,05$), pozitivnim ureaza testom u želucu ($p < 0,05$), pozitivnim nalazom kulture *H. pylori* u dentalnom plaku ($p < 0,05$) i pozitivnim nalazom kulture *H. pylori* u želucu ($p < 0,05$).

Vrednosti IDP u kontrolnoj grupi značajno su manje od vrednosti dobijenih kod pacijenata sa negativnim PH nalazom ($p < 0,05$), sa negativnim ureaza testom u dentalnom plaku ($p < 0,05$), sa negativnim ureaza testom u želucu ($p < 0,05$), sa negativnom nalazom kulture *H. pylori* u dentalnom plaku ($p < 0,05$) i negativnim nalazom kulture *H. pylori* u želucu ($p < 0,05$) (Tabele 3-5 i Grafikon 1).



Grafikon 1. Distribucija IDP u ispitivanim grupama pre terapije.

Indeks dentalnog plaka (IDP) kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama (ciljna grupa) posle terapije

Tabela 6. Indeks dentalnog plaka kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama pre i posle terapije

Pre terapije	48	1,828 ± 0,186	t = 0,003 p = 0,871
Posle terapije	48	1,822 ± 0,161	

Tabela 7. Indeks dentalnog plaka kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama pre i posle terapije u zavisnosti od PH nalaza.

	PH nalaz negativan		PH nalaz pozitivan		Rezultat statističkog testa
	N	IDP	n	IDP	
Pre terapije			48	1,817 ± 0,178	
Posle terapije	43	1,823 ± 0,166	5	1,818 ± 0,139	t = 0,227 p > 0,05
				t = 0,019 p > 0,05	

Tabela 8. Indeks dentalnog plaka kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama pre i posle terapije u zavisnosti od ureaza testa u dentalnom plaku.

	Ureaza test u dentalnom plaku negativan		Ureaza test u dentalnom plaku pozitivan		Rezultat statističkog testa
	N	IDP	n	IDP	
Pre terapije	1	2,080 ± 0	47	1,822 ± 0,184	t = 1,385 p > 0,05
Posle terapije	27	1,793 ± 0,151	21	1,859 ± 0,169	t = 0,875 p > 0,05
		t = 1,868 p > 0,05		t = 0,759 p > 0,05	

Tabela 9. Indeks dentalnog plaka kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama pre i posle terapije u zavisnosti od ureaza testa u želucu.

	Ureaza test u želucu negativan		Ureaza test u želucu pozitivan		Rezultat statističkog testa
	N	IDP	n	IDP	
Pre terapije	7	1,817 ± 0,253	41	1,830 ± 0,176	t = 0,167 p > 0,05
Posle terapije	42	1,824 ± 0,164	6	1,813 ± 0,150	t = 0,145 p > 0,05
		t = 0,089 p > 0,05		t = 0,221 p > 0,05	

Tabela 10. Indeks dentalnog plaka kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama pre i posle terapije u zavisnosti od nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku.

	Kultura <i>H. pylori</i> u dentalnom plaku negativna		Kultura <i>H. pylori</i> u dentalnom plaku pozitivna		Rezultat statističkog testa
	N	IDP	n	IDP	
Pre terapije	6	1,877 ± 0,242	42	1,821 ± 0,179	t = 0,681 p > 0,05
Posle terapije	41	1,818 ± 0,165	7	1,847 ± 0,148	t = 0,438 p > 0,05
		t = 0,765 p > 0,05		t = 0,363 p > 0,05	

Tabela 11. Indeks dentalnog plaka kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama pre i posle terapije u zavisnosti od nalaza kulture *H. pylori* u želucu.

	Kultura <i>H. pylori</i> u želucu negativna		Kultura <i>H. pylori</i> u želucu pozitivna		Rezultat statističkog testa
	N	IDP	n	IDP	
Pre terapije	6	1,877 ± 0,242	42	1,821 ± 0,179	t = 0,681 p > 0,05
Posle terapije	43	1,817 ± 0,167	5	1,864 ± 0,094	t = 0,608 p > 0,05
		t = 0,929 p > 0,05		t = 0,523 p > 0,05	

Ni u jednom slučaju nema razlike u vrednostima IDP pre i posle terapije (p > 0,05) (Tabele 6-11).

Vrednosti IgG kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama (ciljna grupa) pre terapije

Tabela 12. Vrednosti IgG kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama – distribucija prema polu i uzrastu.

Grupa	N	\bar{x}_{sr} (95% interval pouzdanosti)	Rezultat statističkog testa
Muškarci	55	1/101,6 (1/82,1 – 1/125,9)	t = 1,065 p = 0,289
Žene	63	1/87,4 (1/72,3 – 1/105,6)	
Mlađi od 50 godina	83	1/84,1 (1/71,4 – 1/99,0)	t = 2,401 p = 0,018
Stariji od 50 godina	35	1/121,3 (1/92,9 – 1/158,2)	
Ukupno	118	1/93,7 (1/81,4 – 1/107,9)	

Nema značajne razlike u vrednostima IgG između muškaraca i žena (p = 0,289). Značajno veće vrednosti IgG su registrovane kod pacijenata starijih od 50 godina u odnosu na pacijente mlađe od 50 godina (p = 0,018) (Tabela 12).

Tabela 13. Vrednosti IgG kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama – distribucija prema PH nalazu.

PH nalaz	N	\bar{x}_{sr} (95% interval pouzdanosti)	Rezultat statističkog testa
negativan	54	1/72,2 (1/60,0 – 1/86,9)	t=3,544
pozitivan	64	1/116,9 (1/96,2 – 1/142,0)	p = 0,001

Kod pacijenata sa pozitivnim PH nalazom vrednosti IgG su značajno veće od vrednosti kod pacijenata sa negativnim PH nalazom ($p = 0,001$) (Tabela 13).

Tabela 14. Vrednosti IgG kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama – distribucija prema ureaza testu u dentalnom plaku i želucu.

Grupa	N	\bar{x}_{sr} (95% interval pouzdanosti)	Rezultat statističkog testa
Ureaza test u dentalnom plaku			
Negativan	22	1/72,8 (1/53,7 – 1/98,7)	t = 1,721
Pozitivan	96	1/99,3 (1/84,8 – 1/116,4)	p = 0,088
Ureaza test u želucu			
Negativan	56	1/76,1 (1/63,4 – 1/91,5)	t = 2,871
Pozitivan	62	1/113,1 (1/92,3 – 1/138,7)	p = 0,005

Nema značajne razlike u vrednostima IgG kod pacijenata sa negativnim i pozitivnim rezultatom ureaza testa u dentalnom plaku ($p = 0,088$). Kod pacijenata sa pozitivnim rezultatom ureaza testa u želucu vrednosti IgG su značajno veće od vrednosti kod pacijenata sa negativnim rezultatom ($p = 0,005$) (Tabela 14).

Tabela 15. Vrednosti IgG kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama – distribucija prema nalazu kulture *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu.

Grupa	N	\bar{x}_{sr} (95% interval pouzdanosti)	Rezultat statističkog testa
Kultura <i>H. pylori</i> u dentalnom plaku			
Negativna	53	1/68,4 (1/57,2 – 1/81,7)	t = 4,304 p < 0,001
Pozitivna	65	1/121,3 (1/100,1 – 1/146,8)	
Kultura <i>H. pylori</i> u želucu			
Negativna	55	1/67,9 (1/57,1 – 1/80,7)	t = 4,594 p < 0,001
Pozitivna	63	1/124,2 (1/102,3 – 1/150,8)	

Kod pacijenata sa pozitivnim rezultatom nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku vrednosti IgG su značajno veće od vrednosti kod pacijenata sa negativnim rezultatom (p < 0,001). Kod pacijenata sa pozitivnim rezultatom nalaza kulture *H. pylori* u želucu vrednosti IgG su značajno veće od vrednosti kod pacijenata sa negativnim rezultatom (p < 0,001).

Komparacija vrednosti IgG kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama (ciljna grupa) pre i posle terapije

Tabela 16. Vrednosti IgG kod pacijenata pre i posle terapije.

	N	\bar{x}_{sr} (95% interval pouzdanosti)	Rezultat statističkog testa
Pre terapije	48	1/111,5 (1/91,4 – 1/136,1)	t = 4,862 p < 0,001
Posle terapije	48	1/58,2 (1/48,6 – 1/69,8)	

Vrednosti IgG posle terapije značajno su niže od vrednosti pre terapije (p < 0,001) (Tabela 16).

Tabela 17. Vrednosti IgG kod pacijenata pre i posle terapije u odnosu na PH nalaz.

	PH nalaz negativan		PH nalaz pozitivan		Rezultat statističkog testa
	N	IgG	N	IgG	
Pre terapije			48	1/119,7 (1/97,1 – 1/147,6)	
Posle terapije	43	1/50,4 (1/43,4 – 1/58,5)	5	1/160,0 (1/83,5 – 1/306,7)	t = 5,361 p < 0,01
				t = 0,987 p > 0,05	

Posle primenjene terapije postoji statistički značajna razlika vrednosti IgG antitela u odnosu na vrednosti pre terapije ($p < 0,01$). Kod pacijenata kod kojih je nakon terapije ostao pozitivan PH nalaz, vrednosti IgG su bile slične u odnosu na stanje pre terapije ($p > 0,05$) (Tabela 17).

Tabela 18. Vrednosti IgG kod pacijenata pre i posle terapije u zavisnosti od ureaza testa u dentalnom plaku i želucu.

	Ureaza test u dentalnom plaku negativan		Ureaza test u dentalnom plaku pozitivan		Rezultat statističkog testa
	N	IgG	n	IgG	
Pre terapije	1	1/80	47	1/112,3 (1/91,7 – 1/137,6)	t = 0,485 p > 0,05
Posle terapije	27	1/46,7 (1/39,1 – 55,6)	21	1/77,4 (1/54,0 – 106,9)	t = 4,144 p < 0,01
		t = 1,688 p > 0,05		t = 1,995 p > 0,05	
	Ureaza test u želucu negativan		Ureaza test u želucu pozitivan		
	N	IgG	n	IgG	
Pre terapije	7	1/72,5 (1/46,6 – 1/112,8)	41	1/120,0 (1/96,5 – 1/149,4)	t = 1,845 p > 0,05
Posle terapije	42	1/51,2 (1/44,1 – 1/59,5)	6	1/142,5 (1/60,9 – 1/333,6)	t = 4,458 p < 0,01
		t = 1,770 p > 0,05		t = 0,557 p > 0,05	

Posle terapije vrednosti IgG su značajno veće kod pacijenata sa pozitivnim ureaza testom u dentalnom plaku i želucu u odnosu na pacijente sa negativnim ureaza testom ($p < 0,05$). Kod pacijenata kod kojih je nakon terapije ostao pozitivan nalaz ureaza testa vrednosti IgG su bile slične u odnosu na stanje pre terapije ($p > 0,05$). Kod pacijenata kod kojih je nakon terapije nalaz ureaza testa postao negativan, vrednosti IgG su bile slične vrednostima grupe pacijenata sa negativnim nalazom pre terapije ($p > 0,05$) (Tabela 18).

Tabela 19. Vrednosti IgG kod pacijenata pre i posle terapije u odnosu na nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu.

	Kultura <i>H. pylori</i> u dentalnom plaku negativna		Kultura <i>H. pylori</i> u dentalnom plaku pozitivna		Rezultat statističkog testa
	N	IgG	n	IgG	
Pre terapije	6	1/63,5 (1/43,6 – 1/92,4)	42	1/120,9 (1/97,6 – 1/149,6)	t = 2,241 p < 0,05
Posle terapije	41	1/49,0 (1/42,6 – 1/56,4)	7	1/160,0 (1/94,8 – 1/270,1)	t = 5,352 p < 0,01
		t = 1,360 p > 0,05		t = 1,023 p > 0,05	
	Kultura <i>H. pylori</i> u želucu negativna		Kultura <i>H. pylori</i> u želucu pozitivna		
	N	IgG	n	IgG	
Pre terapije	6	1/63,5 (1/43,6 – 1/92,4)	42	1/120,9 (1/97,6 – 1/149,6)	t = 2,241 p < 0,05
Posle terapije	43	1/50,1 (1/44,0 – 1/57,0)	5	1/211,1 (1/97,8 – 1/455,9)	t = 4,458 p < 0,05
		t = 1,310 p > 0,05		t = 1,734 p > 0,05	

Vrednosti IgG su bile značajno veće kod pacijenata sa pozitivnim nalazom kulture *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu u odnosu na pacijente sa negativnim nalazom kulture *H. pylori* i pre i posle terapije (p < 0,05). Kod pacijenata kod kojih je nakon terapije ostao pozitivan nalaz kulture *H. pylori*, vrednosti IgG su bile slične u odnosu na stanje pre terapije (p > 0,05). Kod pacijenata kod kojih je nakon terapije nalaz kulture *H. pylori* postao negativan, vrednosti IgG su bile slične vrednostima grupe pacijenata sa negativnim nalazom pre terapije (p > 0,05) (Tabela 19).

Korelacija nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama (ciljna grupa)

Tabela 20. Korelacija ureaza testa u dentalnom plaku sa PH nalazom.

Ureaza test u dentalnom plaku		Patohistološki nalaz				ukupno
		negativan		Pozitivan		
		n	%	n	%	
negativan		21	17,8	1	0,8	22
pozitivan	u 1. satu	12	10,1	44	32,3	56
	u 2. satu	16	13,6	15	12,7	31
	u 24 sata	5	4,2	4	3,4	9
ukupno		54	45,8	64	54,2	118

Od 54 pacijenta sa negativnim PH nalazom, kod 21 pacijenta je dobijen negativan ureaza test u dentalnom plaku, a od 64 pacijenta sa pozitivnim PH nalazom, kod 63 pacijenta je dobijen pozitivan ureaza test u dentalnom plaku. Kod ukupno 84 pacijenta (71,2%) dobijeno je slaganje rezultata patohistološkog nalaza i ureaza testa u dentalnom plaku, što je statistički značajno ($\chi^2 = 26,903$, $p < 0,001$).

Pozitivna reakcija ureaza testa u dentalnom plaku u prvom satu dobijena je kod 44 pacijenta, što je statistički značajno veće od broja pozitivnih reakcija u drugom satu ($t=2,872$, $p<0,01$) i značajno veće od broja pozitivnih reakcija do 24 sata ($t=3,325$, $p<0,001$). Između drugog sata i 24 sata nema značajne razlike u broju pozitivnih rezultata ($t=1,094$, $p>0,05$) (Tabela 20).

Tabela 21. Korelacija ureaza testa u dentalnom plaku sa PH nalazom u zavisnosti od pola pacijenata.

Ureaza test u dentalnom plaku	Patohistološki nalaz				ukupno
	negativan		pozitivan		
	n	%	n	%	
Muškarci					
negativan	11	20,0	1	1,8	12
pozitivan	18	32,7	25	45,5	43
ukupno	29	52,7	26	47,3	55
Žene					
negativan	10	15,9	0	0,0	10
pozitivan	15	23,8	38	60,3	53
ukupno	25	39,7	38	60,3	63

Muškarci

Od 29 pacijenata sa negativnim PH nalazom, kod 11 pacijenata je dobijen negativan ureaza test u dentalnom plaku, a od 26 pacijenata sa pozitivnim PH nalazom, kod 25 pacijenata je dobijen pozitivan ureaza test u dentalnom plaku. Kod ukupno 36 pacijenata (65,5%) dobijeno je slaganje rezultata patohistološkog nalaza i ureaza testa u dentalnom plaku, što je statistički značajno ($\chi^2 = 9,337$, $p < 0,01$).

Žene

Od 25 pacijentkinja sa negativnim PH nalazom, kod 10 je dobijen i negativan ureaza test u dentalnom plaku, a kod svih 38 pacijentkinja sa pozitivnim PH nalazom dobijen je pozitivan ureaza test u dentalnom plaku. Kod ukupno 48 pacijentkinja (76,2%) dobijeno je slaganje rezultata patohistološkog nalaza i ureaza testa u dentalnom plaku, što je statistički značajno.

Između muškaraca i žena nema značajne razlike u slaganju rezultata PH nalaza i ureaza testa u dentalnom plaku ($\chi^2 = 18,068$, $p < 0,001$) (Tabela 21).

Tabela 22. Korelacija ureaza testa u dentalnom plaku sa PH nalazom u odnosu na godine starosti pacijenata (do 50 godina i više od 50 godina).

Ureaza test u dentalnom plaku	Patohistološki nalaz				
	negativan		Pozitivan		Ukupno
	n	%	n	%	
Do 50 g.					
negativan	12	14,5	1	1,2	13
pozitivan	24	28,9	46	55,4	70
ukupno	36	43,4	47	56,6	83
Stariji od 50 g.					
negativan	9	25,7	0	0,0	9
pozitivan	10	28,6	16	45,7	26
ukupno	19	54,3	16	45,7	35

Do 50 godina

Od 36 pacijenata sa negativnim PH nalazom, kod 12 pacijenata je dobijen negativan ureaza test u dentalnom plaku, a od 47 pacijenata sa pozitivnim PH nalazom, kod 46 pacijenata je dobijen pozitivan ureaza test u dentalnom plaku. Kod ukupno 58 pacijenata (69,9%) dobijeno je slaganje rezultata patohistološkog nalaza i ureaza testa u dentalnom plaku, što je statistički značajno ($\chi^2 = 15,028$, $p < 0,001$).

Stariji od 50 godina

Od 19 pacijenata sa negativnim PH nalazom, kod 9 je dobijen negativan ureaza test u dentalnom plaku, a kod svih 16 pacijenata sa pozitivnim PH nalazom dobijen je pozitivan ureaza test u dentalnom plaku. Kod ukupno 25 pacijenata (71,4%) dobijeno je slaganje rezultata patohistološkog nalaza i ureaza testa u dentalnom plaku, što je statistički značajno.

Između mlađih i starijih pacijenata nema značajne razlike u slaganju rezultata PH nalaza i ureaza testa u dentalnom plaku ($\chi^2 = 10,202$, $p < 0,001$) (Tabela 22).

Tabela 23. Korelacija ureaza testa u želucu sa PH nalazom.

Ureaza test u želucu		Patohistološki nalaz				ukupno
		negativan		pozitivan		
		n	%	n	%	
negativan		49	41,5	7	5,9	56
pozitivan	u 1. Satu	1	0,9	33	28,0	34
	u 2. Satu	3	2,5	18	15,3	21
	u 24 sata	1	0,9	6	5,1	7
ukupno		54	45,8	64	54,2	118

Od 54 pacijenta sa negativnim PH nalazom, kod 49 pacijenata je dobijen negativan ureaza test u želucu, a od 64 pacijenta sa pozitivnim PH nalazom, kod 57 pacijenata je dobijen pozitivan ureaza test u želucu. Kod ukupno 106 pacijenata (89,8%) dobijeno je slaganje rezultata patohistološkog nalaza i ureaza testa u želucu, što je statistički značajno ($\chi^2 = 74,802$, $p < 0,001$).

Pozitivna reakcija ureaza testa u želucu u prvom satu dobijena je kod 33 pacijenta, što je veće od broja pozitivnih reakcija u drugom satu, ali razlika nije statistički značajna ($t = 1,389$, $p > 0,05$) i značajno veće od broja pozitivnih reakcija do 24 sata ($t = 2,065$, $p < 0,05$). Između drugog sata i 24 sata nema značajne razlike u broju pozitivnih rezultata ($t = 0,892$, $p > 0,05$) (Tabela 23).

Tabela 24. Korelacija ureaza testa u želucu sa PH nalazom u zavisnosti od pola pacijenata.

Ureaza test u želucu	Patohistološki nalaz				
	negativan		pozitivan		ukupno
	n	%	n	%	
Muškarci					
negativan	26	47,3	4	7,3	30
pozitivan	3	5,5	22	40,0	25
ukupno	29	52,7	26	47,3	55
Žene					
negativan	23	36,5	3	4,8	26
pozitivan	2	3,2	35	55,6	37
ukupno	25	39,7	38	60,3	63

Muškarci

Od 29 pacijenata sa negativnim PH nalazom, kod 26 pacijenata je dobijen negativan ureaza test u želucu, a od 26 pacijenata sa pozitivnim PH nalazom, kod 22 pacijenta je dobijen pozitivan ureaza test u želucu. Kod ukupno 48 pacijenata (87,3%) dobijeno je slaganje rezultata patohistološkog nalaza i ureaza testa u želucu, što je statistički značajno ($\chi^2 = 30,50$, $p < 0,001$).

Žene

Od 25 pacijentkinja sa negativnim PH nalazom, kod 23 je dobijen i negativan ureaza test u želucu, a kod svih 35 od 38 pacijentkinja sa pozitivnim PH nalazom dobijen je pozitivan ureaza test u želucu. Kod ukupno 58 pacijentkinja (92,1%) dobijeno je slaganje rezultata patohistološkog nalaza i ureaza testa u želucu, što je statistički značajno.

Između muškaraca i žena nema značajne razlike u slaganju rezultata PH nalaza i ureaza testa u želucu ($\chi^2 = 40,008$, $p < 0,001$) (Tabela 24).

Tabela 25. Korelacija ureaza testa u želucu sa PH nalazom u zavisnosti od godina starosti pacijenata (do 50 godina i više od 50 godina).

Ureaza test u želucu	Patohistološki nalaz				
	negativan		pozitivan		ukupno
	n	%	n	%	
Do 50 g.					
negativan	30	36,1	3	3,6	33
pozitivan	6	7,2	44	53,0	50
ukupno	36	43,4	47	56,6	83
Stariji od 50 g.					
negativan	19	54,3	4	11,4	23
pozitivan	0	0,0	12	34,3	12
ukupno	19	54,3	16	45,7	35

Do 50 godina

Od 36 pacijenata sa negativnim PH nalazom, kod 30 pacijenata je dobijen negativan ureaza test u želucu, a od 47 pacijenata sa pozitivnim PH nalazom, kod 44 pacijenta je dobijen pozitivan ureaza test u želucu. Kod ukupno 74 pacijenta (89,2%) dobijeno je slaganje rezultata patohistološkog nalaza i ureaza testa u želucu, što je statistički značajno ($\chi^2 = 50,398$, $p < 0,001$).

Stariji od 50 godina

Kod svih 19 pacijenata sa negativnim PH nalazom dobijen je i negativan ureaza test u želucu, a od 16 pacijenata sa pozitivnim PH nalazom, kod 12 pacijenata je dobijen pozitivan ureaza test u želucu. Kod ukupno 31 pacijenta (88,6%) dobijeno je slaganje rezultata patohistološkog nalaza i ureaza testa u želucu, što je statistički značajno.

Između mlađih i starijih pacijenata nema značajne razlike u slaganju rezultata PH nalaza i ureaza testa u želucu ($\chi^2 = 21,685$, $p < 0,001$) (Tabela 25).

Tabela 26. Korelacija nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku sa PH nalazom.

Kultura <i>H. pylori</i> u dentalnom plaku	Patohistološki nalaz				ukupno
	negativan		pozitivan		
	n	%	n	%	
negativna	50	42,4	3	2,5	53
pozitivna	4	3,4	61	51,7	65
ukupno	54	45,8	64	54,2	118

Od 54 pacijenta sa negativnim PH nalazom, kod 50 pacijenata je dobijen negativan rezultat kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, a od 64 pacijenta sa pozitivnim PH nalazom, kod 61 pacijenta je dobijen pozitivan rezultat kulture *H. pylori* u dentalnom plaku. Kod ukupno 111 pacijenata (94,1%) dobijeno je slaganje rezultata PH nalaza i nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, što je statistički značajno ($\chi^2 = 91,473$, $p < 0,001$) (Tabela 26).

Tabela 27. Korelacija nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku sa PH nalazom u zavisnosti od pola pacijenata.

Kultura <i>H. pylori</i> u dentalnom plaku	Patohistološki nalaz				
	negativan		pozitivan		ukupno
	n	%	n	%	
Muškarci					
negativan	27	49,1	2	3,6	29
pozitivan	2	3,6	24	43,6	26
ukupno	29	52,7	26	47,3	55
Žene					
negativan	23	36,5	1	1,6	24
pozitivan	2	3,2	37	58,7	39
ukupno	25	39,7	38	60,3	63

Muškarci

Od 29 pacijenata sa negativnim PH nalazom, kod 27 pacijenata je dobijen negativan nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, a od 26 pacijenata sa pozitivnim PH nalazom, kod 24 pacijenta je dobijen pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku. Kod ukupno 51 pacijenta (92,7%) dobijeno je slaganje rezultata PH nalaza i nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, što je statistički značajno ($\chi^2 = 40,123$, $p < 0,001$).

Žene

Od 25 pacijentkinja sa negativnim PH nalazom, kod 23 je dobijen i negativan nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, a kod 37 od 38 pacijentkinja sa pozitivnim PH nalazom dobijen je pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku. Kod ukupno 60 pacijentkinja (95,2%) dobijeno je slaganje rezultata PH nalaza i nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, što je statistički značajno. Između muškaraca i žena nema značajne razlike u slaganju rezultata PH nalaza i nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku ($\chi^2 = 51,069$, $p < 0,001$) (Tabela 27).

Tabela 28. Korelacija nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku sa PH nalazom u zavisnost od godina starosti pacijenata (do 50 godina i više od 50 godina).

Kultura <i>H. pylori</i> u dentalnom plaku	Patohistološki nalaz				
	negativan		pozitivan		ukupno
	n	%	n	%	
Do 50 g.					
negativan	35	42,2	2	2,4	36
pozitivan	1	1,2	45	54,2	47
ukupno	36	43,4	47	56,6	83
Stariji od 50 g.					
negativan	16	45,7	1	2,9	17
pozitivan	3	8,6	15	42,9	18
ukupno	19	54,3	16	45,7	35

Do 50 godina

Od 36 pacijenata sa negativnim PH nalazom, kod 35 pacijenata je dobijen negativan nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, a od 47 pacijenata sa pozitivnim PH nalazom, kod 45 pacijenata je dobijen pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku. Kod ukupno 80 pacijenata (96,4%) dobijeno je slaganje rezultata PH nalaza i nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, što je statistički značajno ($\chi^2 = 71,314$, $p < 0,001$).

Stariji od 50 godina

Od 19 pacijenata sa negativnim PH nalazom, kod 16 je dobijen negativan nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, a kod 15 od 16 pacijenata sa pozitivnim PH nalazom dobijen je pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku. Kod ukupno 31 pacijenta (88,6%) dobijeno je slaganje rezultata PH nalaza i nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, što je statistički značajno.

Između mlađih i starijih pacijenata nema značajne razlike u slaganju rezultata PH nalaza i nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku ($\chi^2 = 21,133$, $p < 0,001$) (Tabela 28).

Tabela 29. Korelacija nalaza kulture *H. pylori* u želucu sa PH nalazom.

Kultura <i>H. pylori</i> u želucu	Patohistološki nalaz				ukupno
	negativan		pozitivan		
	n	%	n	%	
negativna	52	44,1	3	2,5	55
pozitivna	2	1,7	61	51,7	63
ukupno	54	45,8	64	54,2	118

Od 54 pacijenta sa negativnim PH nalazom, kod 52 pacijenta je dobijen negativan nalaz kulture *H. pylori* u želucu, a od 64 pacijenta sa pozitivnim PH nalazom, kod 61 pacijenta je dobijen pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u želucu. Kod ukupno 113 pacijenata (96,6%) dobijeno je slaganje rezultata PH nalaza i nalaz kulture *H. pylori* u želucu, što je statistički značajno značajno ($\chi^2 = 98,771$, $p < 0,001$) (Tabela 29).

Tabela 30. Korelacija nalaza kulture *H. pylori* u želucu sa PH nalazom u zavisnosti od pola pacijenata.

Kultura <i>H. pylori</i> u želucu	Patohistološki nalaz				Ukupno
	negativan		pozitivan		
	n	%	n	%	
Muškarci					
Negativan	28	15,8	2	14,2	30
Pozitivan	1	13,2	24	11,8	25
Ukupno	29	52,7	26	47,3	55
Žene					
Negativan	24	38,1	1	1,6	25
Pozitivan	1	1,6	37	58,7	38
Ukupno	25	39,7	38	60,3	63

Muškarci

Od 29 pacijenata sa negativnim PH nalazom, kod 28 pacijenata je dobijen negativan nalaz kulture *H. pylori* u želucu, a od 26 pacijenata sa pozitivnim PH nalazom, kod 24 pacijenta je dobijen pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u želucu. Kod ukupno 52 pacijenta (94,5%) dobijeno je slaganje rezultata PH nalaza i nalaz kulture *H. pylori* u želucu, što je statistički značajno ($\chi^2 = 43,660$, $p < 0,001$).

Žene

Od 25 pacijentkinja sa negativnim PH nalazom, kod 24 je dobijen i negativan nalaz kulture *H. pylori* u želucu, a kod 37 od 38 pacijentkinja sa pozitivnim PH nalazom dobijen je pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u želucu. Kod ukupno 61 pacijentkinje (96,8%) dobijeno je slaganje rezultata PH nalaza i nalaz kulture *H. pylori* u želucu, što je statistički značajno.

Između muškaraca i žena nema značajne razlike u slaganju rezultata PH nalaza i nalaza kulture *H. pylori* u želucu ($\chi^2 = 54,921$, $p < 0,001$) (Tabela 30).

Tabela 31. Korelacija nalaza kulture *H. pylori* u želucu sa PH nalazom u zavisnosti od godina starosti pacijenata (do 50 godina i više od 50 godina).

Kultura <i>H. pylori</i> u želucu	Patohistološki nalaz				
	negativan		pozitivan		ukupno
	n	%	n	%	
Do 50 g.					
Negativan	34	41,0	2	2,4	36
Pozitivan	2	2,4	45	54,2	47
Ukupno	36	43,4	47	56,6	83
Stariji od 50 g.					
Negativan	18	51,4	1	2,9	19
Pozitivan	1	2,9	15	42,9	16
Ukupno	19	54,3	16	45,7	35

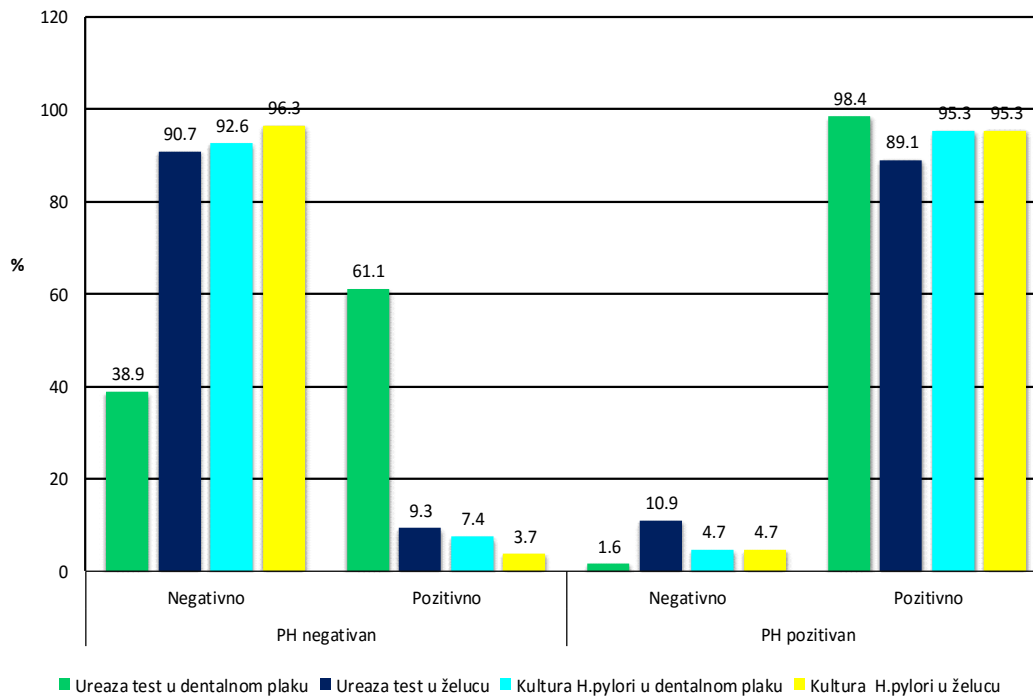
Do 50 godina

Od 36 pacijenata sa negativnim PH nalazom, kod 34 pacijenta je dobijen negativan nalaz kulture *H. pylori* u želucu, a od 47 pacijenata sa pozitivnim PH nalazom, kod 45 pacijenata je dobijen pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u želucu. Kod ukupno 79 pacijenata (95,2%) dobijeno je slaganje rezultata PH nalaza i nalaz kulture *H. pylori* u želucu, što je statistički značajno ($\chi^2 = 67,513$, $p < 0,001$).

Stariji od 50 godina

Od 19 pacijenata sa negativnim PH nalazom, kod 18 je dobijen i negativan nalaz kulture *H. pylori* u želucu, a kod 15 od 16 pacijenata sa pozitivnim PH nalazom dobijen je pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u želucu. Kod ukupno 33 pacijenta (94,83%) dobijeno je slaganje rezultata PH nalaza i nalaza kulture *H. pylori* u želucu, što je statistički značajno.

Između mlađih i starijih pacijenata nema značajne razlike u slaganju rezultata PH nalaza i nalaza kulture *H. pylori* u želucu ($\chi^2 = 27,405$, $p < 0,001$) (Tabela 31).



Grafikon 2. Distribucija nalaza ureaza testa i nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu u odnosu na PH nalaz.

Ureaza test u dentalnom plaku ima visok procenat lažno pozitivnih rezultata (61,1%), za razliku od ostalih testova kod kojih je taj procenat mnogo manji. Ureaza test u dentalnom plaku ima najmanji procenat lažno negativnih rezultata (1,6%), i najveći procenat pravih pozitivnih (98,4%) (Grafikon 2).

Tabela 32. Korelacija ureaza testa u dentalnom plaku sa ureaza testom u želucu.

Ureaza test u dentalnom plaku		Ureaza test u želucu				ukupno
		negativna		Pozitivna		
		n	%	n	%	
negativan		22	18,6	0	0,0	22
pozitivan	u 1. Satu	15	12,7	41	34,7	56
	u 2. satu	13	11,0	18	15,3	31
	u 24 sata	6	5,1	3	2,5	9
ukupno		56	47,5	62	52,5	118

Kod 56 pacijenata sa negativnim rezultatom ureaza testa u želucu, kod 22 pacijenta je dobijen negativan ureaza test u dentalnom plaku, a kod sva 62 pacijenta sa pozitivnim rezultatom ureaza testa u želucu, dobijen je pozitivan ureaza test u dentalnom plaku. Kod 84 pacijenta (71,2%) dobijeno je slaganje rezultata ureaza testa u želuci i ureaza testa u dentalnom plaku, što je statistički značajno ($\chi^2 = 29,939$, $p < 0,02$).

Kod pacijenata koji su imali pozitivan ureaza test u želucu, pozitivna reakcija ureaza testa u dentalnom plaku u prvom satu dobijena je kod 41 pacijenta, što je statistički značajno veće od broja pozitivnih reakcija u drugom satu ($t = 2,139$, $p < 0,05$) i značajno veće od broja pozitivnih reakcija u 24 sata ($t = 3,918$, $p < 0,01$). Između drugog sata i 24 sata nema značajne razlike u broju pozitivnih rezultata ($t = 1,542$, $p > 0,05$) (Tabela 32).

Tabela 33. Korelacija ureaza testa u dentalnom plaku sa nalazom kulture *H. pylori* u dentalnom plaku.

Ureaza test u dentalnom plaku		Kultura <i>H. pylori</i> u dentalnom plaku				ukupno
		negativna		Pozitivna		
		n	%	n	%	
negativan		22	18,6	0	0,0	22
pozitivan	u 1. satu	9	7,6	47	39,8	56
	u 2. satu	16	13,6	15	12,7	31
	u 24 sata	6	5,1	3	2,5	9
ukupno		53	44,9	65	55,1	118

Kod 53 pacijenta sa negativnim nalazom kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, kod 22 pacijenta je dobijen negativan ureaza test u dentalnom plaku, a kod svih 65 pacijenata sa pozitivnim nalazom kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, dobijen je pozitivan ureaza test u dentalnom plaku. Kod 87 pacijenata (73,7%) dobijeno je slaganje rezultata nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku i ureaza testa u dentalnom plaku, što je statistički značajno značajno ($\chi^2 = 33,164$, $p < 0,001$).

Kod pacijenata koji su imali pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, pozitivna reakcija ureaza testa u dentalnom plaku u prvom satu dobijena je kod 47 pacijenata, što je statistički značajno veće od broja pozitivnih reakcija u drugom satu ($t = 3,474$, $p < 0,001$) i značajno veće od broja pozitivnih reakcija u 24 sata ($t = 4,462$, $p < 0,001$). Između drugog sata i 24 sata nema značajne razlike u broju pozitivnih rezultata ($t = 1,287$, $p > 0,05$) (Tabela 33).

Tabela 34. Korelacija ureaza testa u dentalnom plaku sa nalazom kulture *H. pylori* u želucu.

Ureaza test u dentalnom plaku		Kultura <i>H. pylori</i> u želucu				ukupno
		negativna		pozitivna		
		n	%	n	%	
negativan		22	18,6	0	0,0	22
pozitivan	u 1. satu	12	10,2	44	37,3	56
	u 2. satu	15	12,7	16	13,6	31
	u 24 sata	6	5,1	3	2,5	9
ukupno		55	46,6	63	53,4	118

Od 55 pacijenata sa negativnim nalazom kulture *H. pylori* u želucu, kod 22 pacijenta je dobijen negativan ureaza test u dentalnom plaku, a kod sva 63 pacijenta sa pozitivnim nalazom kulture *H. pylori* u želucu, dobijen je pozitivan ureaza test u dentalnom plaku. Kod 85 pacijenata (72,0%) dobijeno je slaganje nalaza kulture *H. pylori* u želucu i ureaza testa u dentalnom plaku, što je statistički značajno ($\chi^2 = 30,975$, $p < 0,001$).

Kod pacijenata koji su imali pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u želucu, pozitivna reakcija ureaza testa u dentalnom plaku u prvom satu dobijena je kod 44 pacijenta, što je statistički značajno veće od broja pozitivnih reakcija u drugom satu ($t = 2,563$, $p < 0,001$) i značajno veće od broja pozitivnih reakcija u 24 sata ($t = 4,194$, $p < 0,001$). Između drugog sata i 24 sata nema značajne razlike u broju pozitivnih rezultata ($t = 1,377$, $p > 0,05$) (Tabela 34).

Tabela 35. Korelacija ureaza testa u želucu sa nalazom kulture *H. pylori* u dentalnom plaku.

Ureaza test u želucu		Kultura <i>H.pylori</i> u dentalnom plaku				ukupno
		negativna		pozitivna		
		n	%	n	%	
negativan		47	39,8	9	7,6	56
pozitivan	u 1. satu	2	1,7	32	27,2	34
	u 2. satu	3	2,5	18	15,2	21
	u 24 sata	1	0,9	6	5,1	7
ukupno		53	44,9	65	55,1	118

Kod 53 pacijenta sa negativnim nalazom kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, negativan ureaza test u želucu dobijen je kod 47 pacijenata, a kod svih 65 pacijenata sa pozitivnim nalazom kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, pozitivan ureaza test u želucu dobijen je kod 56 pacijenata. Kod 103 pacijenta (87,3%) dobijeno je slaganje nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku i ureaza testa u želucu, što je statistički značajno ($\chi^2 = 65,566$, $p < 0,001$).

Kod pacijenata koji su imali pozitivan nalaz kulture *H.pylori* u dentalnom plaku, pozitivna reakcija ureaza testa u želucu u prvom satu dobijena je kod 32 pacijenta, što je više od broja pozitivnih reakcija u drugom satu, ali nije statistički značajno ($t = 1,097$, $p < 0,05$). Takođe nije značajna razlika između broja pozitivnih rezultata u prvom satu i u 24 sata ($t = 1,958$, $p > 0,05$), kao i između broja pozitivnih rezultata u drugom satu i u 24 sata ($t = 0,884$, $p > 0,05$) (Tabela 35).

Tabela 36. Distribucija PH nalaza prema vrsti oboljenja

Oboljenja	PH nalaz <i>H. pylori</i>	
	pozitivan	negativan
Gastritis chronica antralis superfitialis activa	59	9
Gastritis chronica antralis inactiva	1	16
AIDS- gastropatia		3
Pangastritis sa predominacijom gastritis superfitialis antralis	4	
Normalan PH nalaz		26

Kod 64 pacijenta kod kojih je potvrđen pozitivan PH nalaz na *H. Pylori* najrasprostranjenije je bilo oboljenje Gastritis chronica antralis superfitialis activa kod 59 pacijenata (92,2%), najmanje sa dijagnozom Gastritis chronica antralis inactiva (1,6%) (Tabela 36).

Tabela 37. Detekcija *H. Pylori* u dentalnom plaku prema distribuciji oboljenja i PH nalazu

		PH nalaz <i>H. Pylori</i>			
		pozitivan		negativan	
Identifikacija <i>H. Pylori</i> u dentalnom plaku		pozitivna	negativna	pozitivna	negativna
OBOLJENJA	Gastritis chronica antralis superfitialis activa	59		1	8
	Gastritis chronica antralis inactiva		1	1	15
	AIDS- gastropatia			1	2
	Pangastritis sa predominacijom gastritis superfitialis antralis	2	2		
	Normalan PH nalaz			1	25

Identifikacija *H. pylori* iz dentalnog plaka kod pacijenata sa pozitivnim i negativnim PH nalazom prati rasprostranjenost vrste oboljenja kao i PH nalaz. (Tabela 37).

Tabela 38. Korelacija ureaza testa u želucu sa nalazom kulture *H. pylori* u želucu.

Ureaza test u želucu		Kultura <i>H. pylori</i> u želucu				ukupno
		negativna		pozitivna		
		n	%	n	%	
negativan		49	41,5	7	5,9	56
pozitivan	u 1. satu	2	1,7	32	27,1	34
	u 2. satu	3	2,5	18	15,3	21
	u 24 sata	1	0,8	6	5,1	7
Ukupno		55	46,6	63	53,4	118

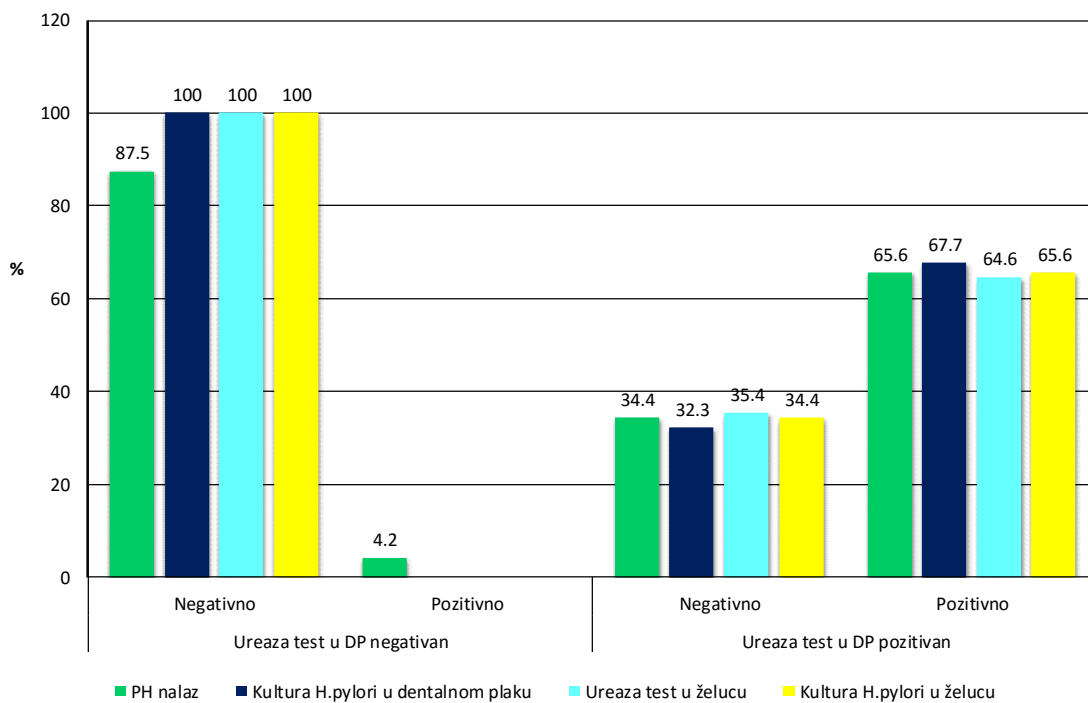
Od 55 pacijenata sa negativnim nalazom kulture *H. pylori* u želucu, kod 49 pacijenata je dobijen negativan ureaza test u želucu, a od 63 pacijenta sa pozitivnim nalazom kulture *H. pylori* u želucu, pozitivan ureaza test u želucu dobijen je kod 56 pacijenata. Kod 105 pacijenata (89,0%) dobijeno je slaganje nalaza kulture *H. pylori* u želucu i ureaza testa u želucu, što je statistički značajno ($\chi^2 = 71,609$, $p < 0,001$).

Kod pacijenata koji su imali pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u želucu, pozitivna reakcija ureaza testa u želucu u prvom satu dobijena je kod 32 pacijenta, što je više od broja pozitivnih reakcija u drugom satu, ali nije statistički značajno ($t = 1,078$, $p < 0,05$). Takođe nije značajna razlika između broja pozitivnih rezultata u prvom satu i u 24 sata ($t = 1,951$, $p > 0,05$), kao i između broja pozitivnih rezultata u drugom satu i u 24 sata ($t = 0,891$, $p > 0,05$) (Tabela 38).

Tabela 39. Korelacija nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku sa nalazom kulture *H. pylori* u želucu.

Kultura <i>H.pylori</i> u dentalnom plaku	Kultura <i>H. pylori</i> u želucu				ukupno
	negativna		pozitivna		
	n	%	n	%	
negativan	52	44,1	1	0,8	53
pozitivan	3	2,5	62	52,5	65
ukupno	55	46,6	63	53,4	118

Od 55 pacijenata sa negativnim nalazom kulture *H. pylori* u želucu, kod 52 pacijenta je dobijen negativan nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, a kod svih 62 od 63 pacijenta sa pozitivnim nalazom kulture *H. pylori* u želucu, dobijen je pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku. Kod 114 pacijenata (96,6%) dobijeno je slaganje nalaza kulture *H. pylori* u želucu i nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, što je statistički značajno ($\chi^2 = 102,558$, $p < 0,001$) (Tabela 39).



Grafikon 3. Distribucija nalaza ureaza testa u dentalnom plaku u odnosu na PH nalaz, kulturu *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu i ureaza test u želucu.

Negativan nalaz ureaza testa u dentalnom plaku se kod svih pacijenata ciljne grupe poklapa sa negativnim nalazima kulture *H. Pylori* u dentalnom plaku, ureaza testom u želucu i kulturom *H. Pylori* u želucu. (Grafikon 3).

Korelacija prisustva *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu ciljine grupe posle primenjene terapije

Tabela 40. Korelacija prisustva *H. pylori* u odnosu na PH nalaz.

PH nalaz	Pre terapije		Posle terapije		p
	N	%	N	%	
Pozitivan	48	100	5	10,4	p < 0,001
Negativan	0	0	43	89,6	

Posle primenjene terapije dobijeno je samo 10,4% pozitivnih rezultata PH nalaza, i ta razlika je statistički značajna (Tabela 40).

Tabela 41. Korelacija prisustva *H. pylori* u dentalnom plaku u odnosu na ureaza test.

Ureaza test u dentalnom plaku	Pre terapije		Posle terapije		p
	N	%	N	%	
Pozitivan	47	97,9	21	43,7	p < 0,001
Negativan	1	2,1	27	56,3	

Pre terapije je dobijeno 47 (97,9%) pozitivnih rezultata ureaza testa u dentalnom plaku, a posle terapije je dobijen 21 (43,7%) pozitivan rezultat i ta razlika je statistički značajna (Tabela 41).

Tabela 42. Korelacija prisustva *H. pylori* u odnosu na nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku.

Kultura <i>H. pylori</i> u dentalnom plaku	Pre terapije		Posle terapije		p
	N	%	N	%	
Pozitivna	42	87,5	7	14,6	p < 0,001
Negativna	6	12,5	41	85,4	

Pre terapije dobijena su 42 (87,5%) pozitivna nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, a posle terapije je dobijeno 7 (14,6%) pozitivnih nalaza i ta razlika je statistički značajna (Tabela 42).

Tabela 43. Korelacija prisustva *H. pylori* u odnosu na ureaza test u želucu.

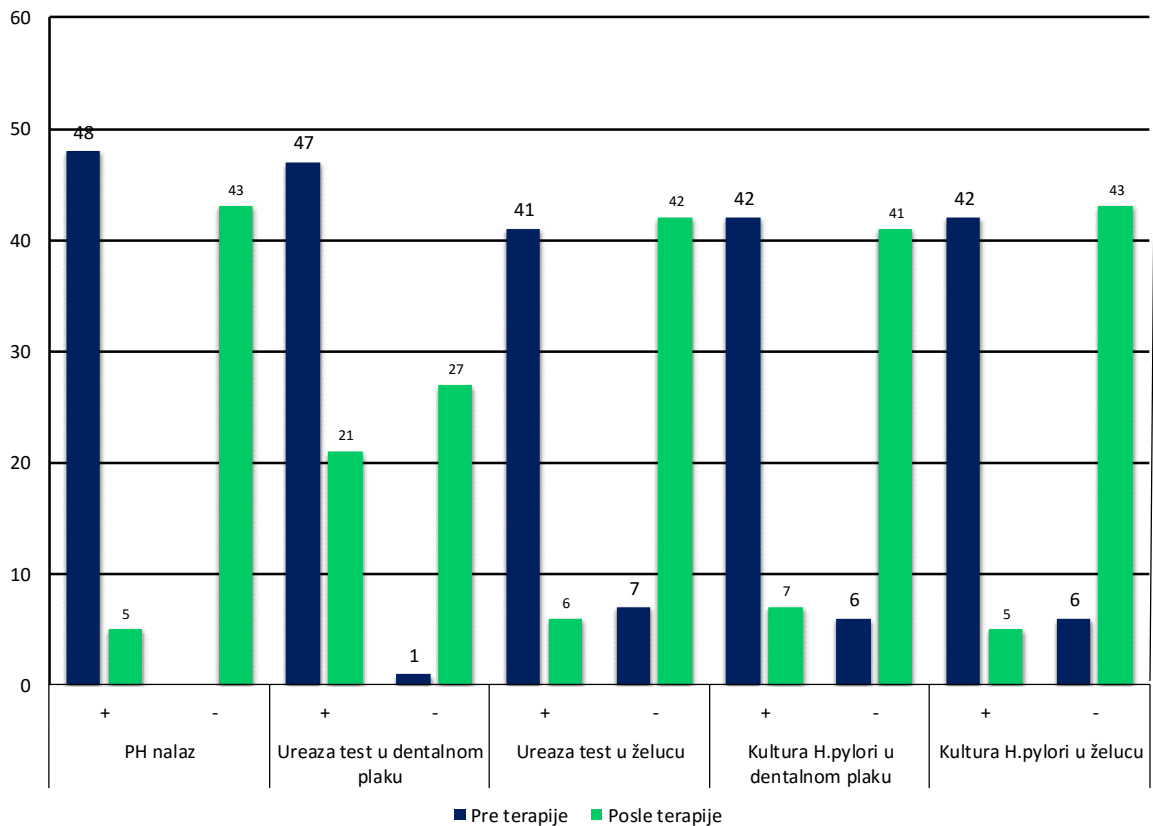
Ureaza test u želucu	Pre terapije		Posle terapije		p
	N	%	N	%	
Pozitivan	41	85,4	6	12,5	p < 0,001
Negativan	7	14,6	42	87,5	

Pre terapije je dobijen 41 (85,4%) pozitivan rezultat ureaza testa u želucu, a posle terapije je dobijeno 6 (12,5%) pozitivnih rezultata i ta razlika je statistički značajna (Tabela 43).

Tabela 44. Korelacija prisustva *H. pylori* u odnosu na nalaz kulture *H. pylori* u želucu.

Kultura <i>H. pylori</i> u želucu	Pre terapije		Posle terapije		p
	N	%	N	%	
Pozitivna	42	87,5	5	10,4	p < 0,001
Negativna	6	12,5	43	89,6	

Pre terapije su dobijena 42 (87,5%) pozitivna nalaza kulture *H. pylori* u želucu, a posle terapije je dobijeno 5 (10,4%) pozitivnih nalaza i ta razlika je statistički značajna (Tabela 44).



Grafikon 4. Distribucija nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu ciljne grupe pre i posle terapije prema svim ispitivanim parametrima.

Kod pacijenata ciljne grupe postoji statistički značajna razlika vrednosti nalaza *H. Pylori* u dentalnom plaku i želucu pre i posle primenjene terapije u odnosu na sve ispitivane parametre ($P < 0.001$) (Grafikon 4).

Komparacija nalaza ureaza testa i kulture *H. pylori* u dentalnom plaku grupe pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama (ciljna grupa) i kontrolne grupe

Tabela 45. Korelacija pozitivnog nalaza ureaza testa u dentalnom plaku kontrolne i ciljne grupe.

	Kontrolna grupa		Ciljna grupa		p-vrednost
	n	%	n	%	
ukupno	11	27,5	96	81,4	p < 0,01
muškarci	6	37,5	43	78,2	p < 0,01
žene	5	20,8	53	84,1	p < 0,01

U kontrolnoj grupi je pozitivan ureaza test u dentalnom plaku dobijen kod 11 od 40 ispitanika, što čini 27,5%, dok je u ciljnoj grupi pozitivan ureaza test dobijen kod 96 od 118 ispitanika, odnosno kod 81,4% ispitanika. Ova razlika je statistički značajna (p < 0,01).

U grupi muškaraca je pozitivan ureaza test u dentalnom plaku dobijen kod 6 od 16 ispitanika kontrolne grupe, što čini 37,5%, dok je u ciljnoj grupi pozitivan ureaza test dobijen kod 43 od 55 ispitanika, odnosno kod 78,2% ispitanika. Ova razlika je statistički značajna (p < 0,01).

U grupi žena je pozitivan ureaza test u dentalnom plaku dobijen kod 5 od 24 ispitanice kontrolne grupe, što čini 20,8%, dok je u ciljnoj grupi pozitivan ureaza test dobijen kod 53 od 63 ispitanice, odnosno kod 84,1% ispitanica. Ova razlika je statistički značajna (p < 0,01) (Tabela 45).

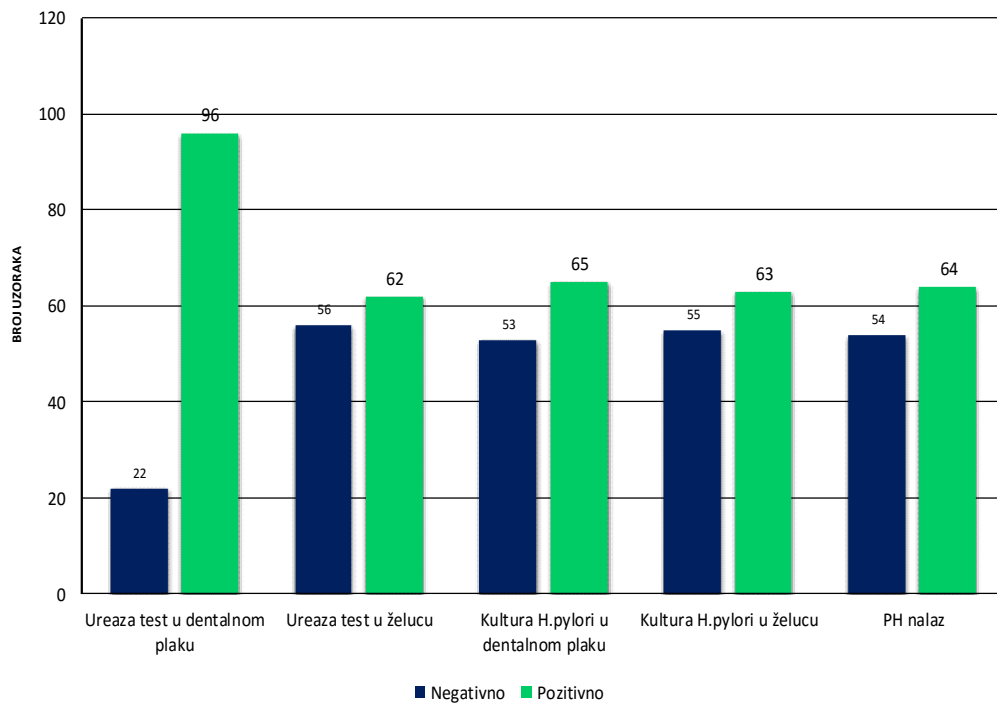
Tabela 46. Korelacija pozitivnog nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku kontrolne i ciljne grupe.

	Kontrolna grupa		Ciljna grupa		p-vrednost
	n	%	n	%	
ukupno	6	15,0	65	55,1	p < 0,01
muškarci	4	25,0	26	47,3	p < 0,05
žene	2	8,3	39	61,9	p < 0,01

U kontrolnoj grupi je pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku dobijen kod 6 od 40 ispitanika, što čini 15,0%, dok je u ciljnoj grupi pozitivan nalaz kulture *H. pylori* dobijen kod 65 od 118 ispitanika, odnosno kod 55,1% ispitanika. Ova razlika je statistički značajna (p < 0,01).

U grupi muškaraca je pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku dobijen kod 4 od 16 ispitanika kontrolne grupe, što čini 25,0%, dok je u ciljnoj grupi pozitivan nalaz kulture *H. pylori* dobijen kod 26 od 55 ispitanika, odnosno kod 47,3% ispitanika. Ova razlika je statistički značajna (p < 0,05).

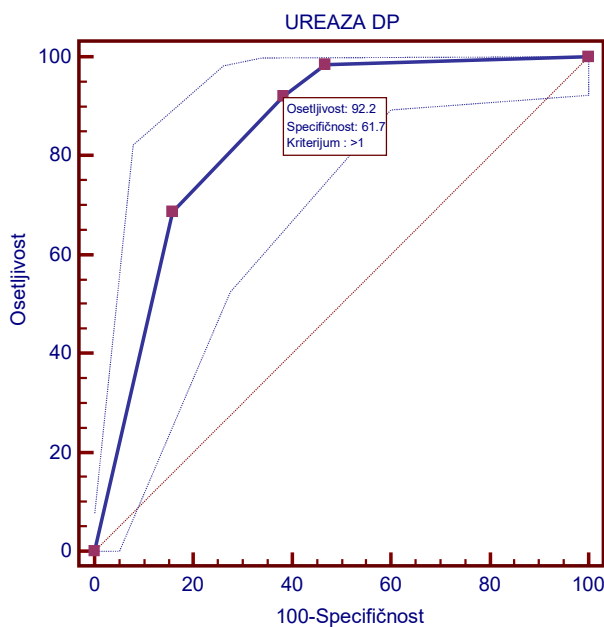
U grupi žena je pozitivan nalaz kulture *H. pylori* u dentalnom plaku dobijen kod 2 od 24 ispitanice kontrolne grupe, što čini 8,3%, dok je u ciljnoj grupi pozitivan nalaz kulture *H. pylori* dobijen kod 39 od 63 ispitanice, odnosno kod 61,9% ispitanica. Ova razlika je statistički značajna (p < 0,01) (Tabela 46).



Grafikon 5. Distribucija ispitanika ciljne grupe prema pozitivnim i negativnim nalazima *H. pylori* u odnosu na sve ispitivane parametre.

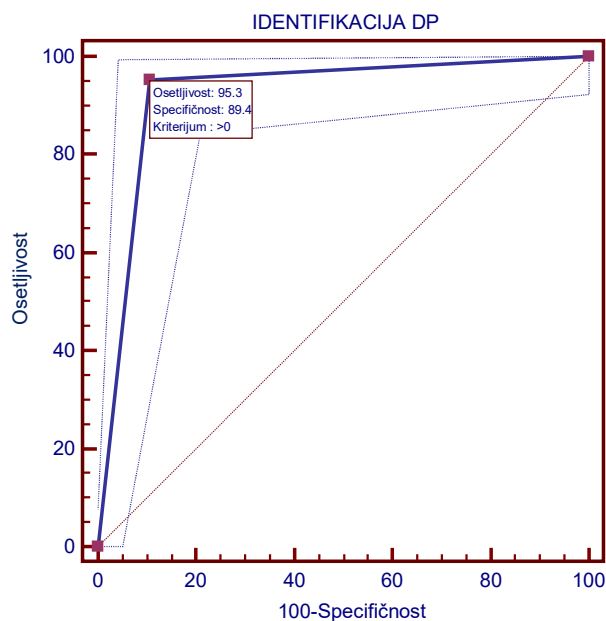
Broj pozitivnih rezultata u ciljnoj grupi koji su dobijeni ureaza testom u dentalnom plaku značajno je viši od broja pozitivnih rezultata koji su dobijeni drugim testovima i PH nalazom. Ureaza testom u dentalnom plaku dobijeni su pozitivni i lažno pozitivni rezultati (Grafikon 5).

Specifičnost i osetljivost ureaza testa i nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku - ROC analiza



Grafikon 6. Specifičnost i osetljivost ureaza testa u dentalnom plaku.

ROC kriva za ureaza test u dentalnom plaku pokazuje da je osetljivost testa 92,2%, a specifičnost 61,7%. Visoka osetljivost i mala specifičnost ukazuju da ureaza test u dentalnom plaku daje lažno pozitivne, ali ne daje lažno negativne rezultate. Površina ispod krive (AUC – Area under the ROC curve) je značajna i iznosi $0,844 \pm 0,289$ (što znači da je tačnost testa dobra). (Grafikon 6).



Grafikon 7. Specifičnost i osetljivost nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku.

Iz ROC krive za kulturu *H. pylori* u dentalnom plaku vidi se da je osetljivost ovog testa 95,3%, a specifičnost 89,4%, što govori da ovaj test takođe ne daje lažno negativne rezultate, ali daje mali procenat lažno pozitivnih rezultata. Tačnost testa je $AUC = 0,923 \pm 0,021$ (što ukazuje da je tačnost testa odlična). (Grafikon 7).

7. DISKUSIJA

Diskusija metodologije

Detekcija *H. pylori* kod pacijenata sa digestivnim tegobama se vrši invazivnim i neinvazivnim metodama. Invazivne metode obuhvataju endoskopski pregled tokom koga se uzima isečak želudačne sluznice za patohistološku analizu, ureaza test, kulturu i PCR. Neinvazivne metode obuhvataju urea izdisajni test, serološke metode i HpSA test (imunološki test za utvrđivanje prisustva *H. pylori* u stolici) [78]. Serološke metode podrazumevaju određivanje titra antitela na *H. pylori* pre svega u IgG klasi. Daleko senzitivnije i specifičnije metode su određivanje antigena u stolici, a posebno urea izdisajni test (i do 100%).

Savremeni dijagnostički protokol preporučuje serološke metode u cilju skrininga. Nakon pozitivnog skrininga pacijenti stariji od 50 godina se upućuju na endoskopiju u cilju dobijanja patohistološkog nalaza i isključivanja karcinoma ili MALT-limfoma želuca. Preporuka Maastricht 2-2000 za pacijente kod kojih se ne radi endoskopska dijagnostika sugeriše urea izdisajni test ili HpSA test [12].

Sve navedene metode, kako invazivne tako i neinvazivne, imaju svoje prednosti i nedostatke. Prednosti endoskopije su direktna vizuelna kontrola sluzokože jednjaka, želuca i duodenuma, kao i mogućnost uzimanja isečka izmenjenog tkiva za patohistološku analizu. Nedostak endoskopije je invazivnost metode. Isečak tkiva uzet endoskopijom se dalje analizira patohistološkim pregledom, ureaza testom i zasejavanjem na odgovarajuće hranljive podloge radi kultivisanja *H. pylori* i izrade antibiograma. Patohistološki pregled pokazuje stanje sluzokože želuca odnosno težinu zapaljenja– gastritisa i prisustvo *H. pylori*.

Ureaza test potvrđuje prisustvo *H. pylori* infekcije na bazi ureazne aktivnosti *H. pylori*. Prednost ureaza testa je brzina dobijanja rezultata, do 24 h. Ureaza test može dati lažno pozitivne rezultate usled infekcije drugim bakterijama koje imaju ureaznu aktivnost (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae*) i ukoliko se rezultat očitava posle perioda inkubacije koje je preporučio proizvođač. Mikrobiološka analiza kulture bakterija se smatra "zlatnim standardom" u

dijagnostičkim testovima jer se direktna identifikacija bakterija vrši na bazi morfoloških i biohemijskih karakteristika. Poseban značaj kulture je mogućnost planiranja adekvatne antibiotske terapije *H. pylori* infekcije na osnovu izrade antibiograma, jer česta upotreba antibiotika, iz bilo kog razloga, može uzrokovati rezistenciju sojeva *H. pylori* na preporučene kombinacije antibiotika. Za njegovu eradikaciju PCR metoda detektuje prisustvo *H. pylori* infekcije na osnovu DNK bakterija. Prednosti ove metode su mogućnost određivanja virulencije gena za 24 h, tipizacije sojeva *H. pylori*, rezistencije sojeva na makrolidne antibiotike (posebno Clarithromycin), zatim mogućnost transporta bez posebne pripreme, kao i mogućnost procene efikasnosti eradikacije. Nedostaci su neselektivna identifikacija aktivnih i neaktivnih (mrtvih) ćelija *H. pylori*, kao i visoka cena opreme i nedostupnost u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Serološke metode su manje invazivne i neprijatne za pacijente u poređenju sa endoskopijom. Serološkim metodama rezultati se dobijaju vrlo brzo, do 24 h, pa se koriste za skrining. Mogu se koristiti i za praćenje eradikacije, ali tek 3 do 6 meseci po završenoj terapiji jer titar antitela sporo opada. U prospektivnoj studiji Brmbolića i sar. [147] sprovedenoj na 364 pacijenta utvrđena je manja pouzdanost seroških metoda u odnosu na patohistološku analizu i ureaza test nakon endoskopije u primarnoj dijagnostici *H. pylori*. Studija Wilcoxa i sar. [77] je pokazala manju pouzdanost seroloških testova kod osoba starijih od 50 godina. Smanjena pouzdanost seroloških testova kod starijih se može objasniti činjenicom da je titar IgG antitela na *H. pylori* povišen kod osoba sa izraženim hroničnim atrofičnim gastritisom bez prisustva samog mikroorganizma.

Prednosti urea izdisajnog testa su neinvazivnost i jednostavnost izvođenja, bezbednost za pacijenta jer se koristi neradioaktivni izotop ugljenika, visoka preciznost i pouzdanost, stanje kompletne sluzokože želuca i odsustvo kontraindikacija. Kao serološke metode, i urea izdisajni test se koristi za skrining i praćenje efikasnosti eradikacije.

Detekcija *H. pylori* u dentalnom plaku

U ovom istraživanju detekcija *H. pylori* u dentalnom plaku vršena je metodom ureaza testa i kulture bakterija. Opravdanost ovog pristupa ogleda se u neinvazivnosti, jednostavnosti i ekonomičnosti. Dentalni plak je uziman sondom iz gingivalnog sulkusa, nakon čega su formirana dva uzorka. Jedan uzorak je ubacivan u transportnu podlogu (tioglikolat) za mikrobiološku analizu, koja je potom urađena u mikroaerofilnim uslovima korišćenjem neselektivne podloge Columbia agar. Drugi uzorak je stavljan u kitove za brzi ureaza test i držan na telesnoj temperaturi. Očitavanje ureazne aktivnosti vršeno je u prvom, drugom i do dvadest četiri sata od momenta uranjanja plaka.

Palmer je još 1954. godine ispitivao bakterije kao moguće uzročnike oboljenja želuca u 1140 osoba i izneo pretpostavku da su bakterije prisutne u želucu rezultat kontaminacije iz usne duplje [92]. Banatavala i sar. [139] su ustanovili povezanost prisustva *H. pylori* u dentalnom plaku i gastričnoj mukozni PCR metodom. Od ukupno 39 pacijenata sa detektovanim *H. pylori* u želucu kod 29 pacijenata je potvrđeno prisustvo *H. pylori* i u dentalnom plaku. Ovi autori su zaključili da prisustvo *H. pylori* u usnoj duplji nije prolazno već da se ova bakterija može smatrati stalnim stanovnikom dentalnog plaka. Nasuprot tome, Momtaz i sar. [135] primenom PCR metode nisu detektovali *H. pylori* ni kod jednog od 233 pacijenta sa gastričnim smetnjama, dok je u studiji Chenga i sr. [136] od 122 pacijenta sa prisutnom želudačnom *H. pylori* infekcijom, samo kod jednog pacijenta kultivisan *H. pylori* u dentalnom plaku. U meta-analizi Navabi i sar. [24] polovina analiziranih studija zastupa mišljenje da je prisustvo *H. pylori* u dentalnom plaku u direktnoj vezi sa postojanjem želudačne infekcije ovom bakterijom, što je potpuno saglasno sa rezultatima ove studije, dok druga polovina studija tvrdi da ova povezanost ne postoji.

Prethodna istraživanja ukazuju na moguće prisustvo *H. pylori* u dentalnom plaku kod pacijenata sa smetnjama koje se odnose na gornji deo digestivnog trakta. Odsustvo definitivnih dokaza o povezanosti prisustva *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu kod ovih pacijenata predstavlja osnov za ovu studiju.

Za izolaciju uzoraka iz usne duplje važna je lokalizacija sa koje se uzimaju uzorci. Detekcija *H. pylori* u usnoj duplji moguća je iz dentalnog plaka i iz salive. *H. pylori* se u salivi može detektovati PCR metodom i određivanjem IgG antitela [119, 120]. Međutim, rezultati pojedinih studija pokazuju veću uspešnost identifikacije *H. pylori* u dentalnom plaku zbog toga što plak pruža stabilnu sredinu i čvrstu vezu, kao i adekvatan protok hranljivih materija i produkata metabolizma što omogućava bolju i dugotrajniju adherenciju bakterija. Za razliku od biofilma na čvrstim zubnim tkivima, konstantan protok salive otežava detekcija bakterija sa sluzokože ili iz same salive. Ovu tezu potvrđuje rad Kingela i sar. [114] koji kod pacijenata sa pozitivnim nalazom *H. pylori* u dentalnom plaku nisu identifikovali *H. pylori* u salivi. Nasuprot tome Reilly tvrdi da je serološki test salive veoma pouzdan [121]. Sa ovim rezultatima slažu se i drugi naučnici [122, 123], dok Luzzza tvrdi da je test dovoljno tačan i precizan da se može koristiti kao prediktor infekcije u populaciji [124].

Latković i sar. su u studiji objavljenoj 2016. godine dokazali vezu između *H. pylori* i rekurentnog aftoznog stomatitisa kod pacijenata bez gastričnih simptoma i pokazali da se *H. pylori* u usnoj duplji ne nalazi samo prolazno već je moguće da predstavlja stalnog člana oralne mikroflore. Ovi nalazi bi se mogli smatrati još jednim od ekstragastričnih oboljenja uzrokovanih *H. pylori*. Nakon eradikacione terapije nije došlo do ponovne pojave aftoznih ulceracija što govori u prilog tvrdnjama da je usna duplja rezervoar *H. pylori* [148]. Ovi nalazi su saglasni nalazima Karaca i saradnika [106] i Shimoyama i saradnika [107], kao i Gebare i saradnika [95] i brojnih drugih autora [104, 105] koji smatraju da je prisustvo *H. pylori* trajno, odnosno da se sojevi bakterije mogu javiti nezavisno kako u usnoj duplji tako i u želucu. Ove tvrdnje navode na zaključak da *H. pylori* prisutan u oralnoj sredini može biti potencijalni rezervoar reinfekcije želudačne sluznice. Za razliku od ovih autora, Mravak-Stipetić [102] i Oshowo [103] tvrde suprotno.

Imajući u vidu napred navedeno, u ovoj studiji detekcija *H. pylori* u usnoj duplji rađena je uzorkovanjem iz dentalnog plaka. U cilju što pouzdanije detekcije *H. pylori* korišćena je dvostruka analiza, ureaza testom i kulturom bakterija kao "zlatnim standardom".

Detekcija *H. pylori* u želucu

U ovom istraživanju *H. pylori* u želucu detektovan je kod pacijenata sa smetnjama vezanim za gornji deo digestivnog trakta kod kojih je bila indikovana endoskopska dijagnostika. U toku endoskopskog pregleda uzeti su uzorci sluzokože želuca za patohistološku analizu, brzi ureaza test i mikrobiološku analizu kulture bakterije. Osim toga, urađena je i serološka analiza kvantifikovanjem IgG ELISA testom. Primenjen je kompletan protokol za detekciju *H. pylori* u želucu. Ovakav pristup je zastupljen i u prethodnim studijama u kojima je *H. pylori* u želucu detektovan patohistološkim pregledom [132], brzim ureaza testom [140,141] i, ređe, mikrobiološkom analizom (kulturom bakterije) [132, 133, 140]. Iako se u drugim studijama koristi i PCR metoda za detekciju *H. pylori* u želucu, u ovom radu PCR nije primenjen jer se ne koristi rutinski u kliničkoj praksi, a i neselektivno identifikuje aktivne i mrtve bakterije.

U ovom radu *H. pylori* je detektovan u želucu kombinacijom tri metode za analizu isečaka gastrične sluzokože, od čega se patohistološka analiza i brzi ureaza test koriste u rutinskoj kliničkoj praksi, dok je mikrobiološka analiza (kultura bakterije) korišćena kao "zlatni standard". Osim toga, na ovaj način je bilo moguće porediti nalaz *H. pylori* u želucu sa nalazom u dentalnom plaku, jer su primenjene kompatibilne metode detekcije.

Serološka analiza je primenjena kao jedna od rutinskih kliničkih metoda za praćenje eradikacione terapije. Korelacijom serološke analize sa nalazom *H. pylori* u dentalnom plaku može se proceniti mogućnost primene i ove metode u svrhu praćenja efekata terapije.

Eradikaciona terapija

Eradikaciona terapija se sastojala u trostrukoj kombinaciji lekova (kombinacija antisekretornog leka iz grupe inhibitora protonske pumpe sa dva antibiotika različitog mehanizma delovanja) u trajanju od 14 dana.

<i>Omeprazol</i>	20 mg	2 puta dnevno
<i>Amoxicillin</i>	1000 mg	2 puta dnevno
<i>Clarithromycin</i>	500 mg	2 puta dnevno.

Kod osoba alergičnih na penicilinske preparate umesto *Amoxicillina* ordiniran je *Metronidazol* 500 mg 2 puta dnevno.

Sva tri leka se uzimaju zajedno 2 sata pre doručka i 4 sata posle večere.

Praćenje efekata eradikacione terapije

1. Određivanjem specifičnih IgG antitela na *H. pylori* pre započinjanja terapije i dva meseca po završetku terapije
2. Poređenjem patohistoloških nalaza pre terapije i mecec dana po završetku terapije
3. Brzim ureaza testom i kulturom bioptičkog uzorka pre terapije i mecec dana po završetku terapije

Kompletan protokol je preporučen kao najpouzdaniji za potvrdu eradikacije. Za analizu rezultata uzeti su podaci samo od onih pacijenata koji su obuhvaćeni kompletnom ponovljenom dijagnostikom. U vreme ispitivanja urea izdisajni test sa C13 (neradioaktivni) nije bio rutinski dostupan u Srbiji.

Diskusija rezultata

Indeks dentalnog plaka

U ovom istraživanju utvrđen je značajno niži IDP kod pacijenata kontrolne grupe, odnosno onih koji nisu imali smetnje vezane za gornji deo digestivnog trakta, u odnosu na pacijente ciljne grupe koji su imali ove smetnje. Razlika se može objasniti nivoom oralne higijene kod pacijenata ove dve grupe. Naime, pacijenti iz kontrolne grupe su bili pacijenti Klinike za bolesti zuba Stomatološkog fakulteta koji su došli na Kliniku radi stomatološke intervencije, pa se može pretpostaviti da su posvetili pažnju oralnoj higijeni. Pacijenti ciljne grupe su pregledani neposredno pred endoskopsku intervenciju kojom prilikom je određivan IDP.

Nije uočena značajna razlika u IDP kod pacijenata ciljne grupe sa pozitivnim i negativnim ureaza testom u dentalnom plaku i želucu, pozitivnim i negativnim nalazom kulture *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu, kao i pozitivnim i negativnim

patohistološkim nalazom. Takođe, eradikaciona terapija nije uticala na promene IDP. Ovaj nalaz ukazuje da prisustvo i količina dentalnog plaka nisu u korelaciji sa nalazom *H. pylori*, kao i da eradikaciona terapija ne utiče na IDP. Ovaj nalaz je očekivan, jer pacijenti nakon eradikacione terapije nisu izmenili navike u održavanju oralne higijene, koje su od presudnog značaja za IDP. Sa druge strane, podaci iz literature ukazuju da uklanjanje zubnih naslaga povećava efikasnost eradikacione terapije, jer se mehanički uklanja rezervoar infekcije prisutan u dentalnom plaku [128,130,131].

Serološka analiza

Vrednosti specifičnih IgG antitela kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama bile su značajno veće pre terapije kod pacijenata starijih od 50 godina u odnosu na pacijente mlađe od 50 godina. Ovaj rezultat je saglasan sa rezultatom Wilcoxa i sar. [77].

Nije uočena značajna razlika u vrednostima specifičnih IgG antitela kod pacijenata sa negativnim i pozitivnim rezultatom ureaza testa u dentalnom plaku, ali je ta razlika postojala između pacijenata sa negativnim i pozitivnim rezultatom ureaza testa u želucu. Značajne razlike u vrednostima specifičnih IgG antitela su uočene i između pacijenata sa različitim nalazom kulture *H. pylori* u dentalnom plaku i u želucu, kao i kod pacijenata sa različitim patohistološkim nalazom. Ovi rezultati ukazuju na manju pouzdanost ureaza testa u dentalnom plaku u odnosu na ureaza test iz želuca, što se može objasniti činjenicom da se uzima uzorak sluznice iz određenog dela želuca za razliku od dentalnog plaka iz usne duplje. Osim toga, specifičnost kulture bakterija je veća od ureaza testa, pa je i to razlog zbog čega je postojala razlika u vrednostima specifičnih IgG antitela kod pacijenata sa negativnim i pozitivnim nalazom kulture *H. pylori*, ali ne i kod onih sa negativnim i pozitivnim ureaza testom u dentalnom plaku.

Vrednosti specifičnih IgG antitela bile su značajno niže kod pacijenata sa negativnim patohistološkim nalazom, negativnim ureaza testom i negativnom kulturom na *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu u odnosu na pacijente sa pozitivnim navedenim parametrima pre i posle terapije. Kod pacijenata kod kojih je nakon terapije ostao pozitivan patohistološki nalaz, odnosno nije došlo do eradikacije, ureaza test i nalaz kulture *H. pylori*, vrednosti specifičnih IgG antitela bile su slične vrednostima pre terapije. Kod pacijenata kod kojih su nakon terapije pomenuti parametri postali

negativni, vrednosti specifičnih IgG antitela bile su slične vrednostima grupe pacijenata sa negativnim parametrima pre terapije. Ovi nalazi ukazuju na uspešnost eradikacione terapije [147].

Korelacije parametara

Rezultati su pokazali statistički značajno poklapanje patohistološkog nalaza sa rezultatima ureaza testa u dentalnom plaku i želucu, kulture *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu. Ureazna aktivnost je bila najizraženija u prvom satu i u dentalnom plaku i u želucu, najverovatnije zbog produkcije veće količine enzima ureaze od strane *H. pylori*. Osim toga, drugi mikroorganizmi (npr. streptokoke i stafilokoke) ispoljavaju ureaznu aktivnost mnogo sporije nego *H. pylori* [149]. Očekivano je slaganje patohistološkog nalaza i kulture *H. pylori* kao "zlatnog standarda", dok korelacija ureaza testa i patohistološkog nalaza ukazuje na visoku pouzdanost ureaza testa u ovom istraživanju.

Pokazana je korelacija između ureaza testa u dentalnom plaku i želucu, ureaza testa u dentalnom plaku i kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, ureaza testa i kulture *H. pylori* u želucu, ureaza testa u želucu i kulture *H. pylori* u dentalnom plaku, ureaza testa u želucu sa kulturom *H. pylori* u želucu, kao i kulture *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu.

Podaci iz literature o korelaciji nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu nisu konzistentni. U studiji Pitko-Poločnika i sar. [140] brzim ureaza testom i kulturom bakterija potvrdili su detekciju *H. pylori*. Butt [141] je brzim ureaza testom kod svih pacijenata potvrdio slaganje nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu, a PCR metodom je dobio slabiju korelaciju između ovih parametara. Avca i sar. [127] su brzim ureaza testom takođe potvrdili slaganje nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu. Korelaciju nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu primenom PCR metode navode Mapston i sar. [137], Asumpkao i sar. [142] i Song i sar. [130].

Nasuprot tome, pojedine studije navode odsustvo korelacije nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu korišćenjem seroloških, histoloških testova i kulture bakterija (Bernarder i sar.) [132] ili ureaznog testa (Luman i sar.) [133]. Cellini i sar. [134] su samo kod jednog od 24 pacijenta uspeali da potvrde nalaz *H. pylori* u dentalnom plaku sa nalazom u želucu na osnovu kulture bakterija i patohistološkog nalaza.

Mogući razlozi za nekonzistentne literaturne podatke su rizik lošeg uzorkovanja (tehnika uzimanja uzorka i transport uzorka do laboratorije), odsustvo standarda u pogledu količine dentalnog plaka i lokalizacije uzorkovanja, kao i greške u izvođenju ureaza testa (vreme očitavanja). U ovom istraživanju uzorkovanje iz dentalnog plaka i želuca i uzimanje krvi za serološku analizu rađeno je u istoj poseti sa minimalnim vremenskim razmakom (15-tak minuta). Poštovane su sve preporuke u vezi sa transportom i izvođenjem metoda detekcije *H. pylori* radi maksimalne pouzdanosti rezultata.

Korelacija nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu pre i posle terapije bila je statistički značajna u odnosu na patohistološki nalaz, ureaza test i kulturu bakterije. Ovaj rezultat ukazuje, ne samo na efikasnost eradikacione terapije na želudačnu infekciju, već i na uspešnu eliminaciju *H. pylori* iz dentalnog plaka kao rezervoara za moguću reinfekciju gastrične mukoze. Uprkos nalazima meta-analize Bouziana i sar. [128] Songa i Ananda sa saradnicima [130, 131] da mehaničko uklanjanje supra- i subgingivalnog dentalnog plaka smanjuje rizik od reinfekcije za 63%, rezultati ovog istraživanja ukazuju da mehaničko uklanjanje dentalnog plaka nije od presudnog značaja za nalaz *H. pylori* u dentalnom plaku nakon eradikacione terapije.

Poređenje ciljne i kontrolne grupe

Uočena je značajna razlika ureaza testa i nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku u pacijenata sa smetanjama vezanim za gornji deo digestivnog trakta i pacijenata bez ovih smetnji. Na osnovu svih prethodnih rezultata u ciljnoj grupi pre i posle terapije ovaj nalaz se može smatrati očekivanim.

Specifičnost i osetljivost ureaza testa i kulture bakterije

Jedan od načina da se oceni upotrebljivost laboratorijskih testova jeste provera rezultata u dve grupe ispitanika: u grupi ispitanika za koje se pouzdano zna da imaju određeno oboljenje (ciljna grupa) i kod kojih se očekuje da rezultat testa bude pozitivan i u grupi ispitanika za koje se pouzdano zna da nemaju isto oboljenje (kontrolna grupa) i kod kojih se očekuje da test bude negativan.

Osetljivost i specifičnost su dva važna pokazatelja dijagnostičke vrednosti testova. **Osetljivost** predstavlja sposobnost testa da detektuje oboljenje kada ono stvarno postoji, a **specifičnost** je sposobnost testa da pokaže odsustvo tog oboljenja kada ono stvarno ne postoji. Ako test **nije osetljiv**, on neće detektovati oboljenje kod obolelih osoba i pojaviće se lažno negativni rezultati. Ako test **nije specifičan**, on će detektovati oboljenje kod zdravih osoba i pojaviće se lažno pozitivni rezultati.

Osetljivost i specifičnost dijagnostičkih testova ne zavise samo od kvaliteta testa, već i od toga šta se smatra pozitivnim ili negativnim rezultatom. Pomeranjem granične vrednosti kojom se razdvajaju zdravi od obolelih ispitanika ("cut-off" vrednost) menja se osetljivost i specifičnost testa, a samim tim i broj lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Kada se takvi podaci prikažu grafički i to tako da se na apscisu nanese lažno pozitivni rezultati (specifičnost), a na ordinatu pravi pozitivni rezultati (osetljivost), onda se dobija kriva koja se naziva ROC kriva ("receiving operating characteristic curve") i iz koje se može odrediti "cut-off" vrednost koja najviše odgovara željenim karakteristikama testa.

ROC kriva ima sledeće karakteristike: 1. Pokazuje odnos između osetljivosti i specifičnosti (povećanje osetljivosti praćeno je smanjenjem specifičnosti testa), 2. Što je kriva bliža gornjem levom uglu, to je test tačniji, 3. Što je kriva bliža dijagonalnoj liniji koja prolazi pod uglom od 45°, to je tačnost testa manja i 4. Površina ispod krive je mera za tačnost testa.

U ovom istraživanju dobijena je bolja osetljivost kako za brzi uraza test (92,2%) tako i za kulturu bakterija (95,3%), nego specifičnost za brzi uraza test (61,7%) i za kulturu bakterije (89,4%) u dentalnom plaku. Ovakvi rezultati ukazuju da je veća osetljivost, a manja specifičnost ovih testova, odnosno da daju mali procenat lažno pozitivnih, ali ne daju lažno negativne rezultate. U literaturi postoji malo podataka o

osetljivosti i specifičnosti testova za detekciju *H. pylori* u dentalnom plaku. Gürbüz i sar. [105] su dobili osetljivost oko 90%, a specifičnost oko 43% za brzi ureaza test u dentalnom plaku, što je u saglasnosti sa nalazom iz ovog istraživanja. Dobra osetljivost i loša specifičnost su važne odlike skrining testova u dentalnom plaku. Mali procenat lažno pozitivnih rezultata ukazuje da bi se ovim skrining testovima prepoznali kao nosioci *H. pylori* infekcije i pacijenti sa gastričnim smetnjama koji nisu inficirani, u kom slučaju bi se odsustvo *H. pylori* potvrdilo daljim dijagnostički metodama. Međutim, odsustvo lažno negativnih rezultata znači da bi se ovim skrining testovima obuhvatili svi pacijenti sa infekcijom *H. pylori*, kako bi mogli biti upućeni na dalju dijagnostiku i potrebno lečenje.

8. ZAKLJUČAK

Sve tri radne hipoteze su potvrđene statističkom obradom dobijenih rezultata. Sve primenjene metode za identifikaciju *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu pokazale su značajnu korelaciju, pacijenti iz kontrolne grupe imali su negativan nalaz *H. pylori* u dentalnom plaku, dok je primenjena terapija dovela do eradikacije infekcije *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu pacijenata iz ciljne grupe.

1. Utvrđena je pozitivna korelacija nalaza *H. pylori* u želucu i dentalnom plaku kod pacijenata sa tegobama koje se odnose na gornji deo digestivnog trakta. Osobe bez tegoba imale su negativan nalaz *H. pylori* u dentalnom plaku, za razliku od pacijenata iz ciljne grupe kod kojih je nalaz *H. pylori* bio pozitivan.
2. Primenjena terapija u vidu kombinacije dva antibiotika i inhibitora protonske pumpe dovela je do eradikacije *H. pylori* u želucu i dentalnom plaku.
3. Bolja osetljivost, nego specifičnost testova za detekciju *H. pylori* iz dentalnog plaka otvara mogućnost da se jednostavnom i ekonomski prihvatljivom metodom ne propuste pacijenti potencijalni nosioci infekcije *H. pylori*. Ureaza test se može preporučiti kao skrining test za *H. Pylori* infekciju, a kao potvrdni test se preporučuje kultura *H. pylori*.

9. LITERATURA

1. Marshall, Barry J, and J. Robin Warren. "Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration." *The Lancet* 323, no. 8390 (1984): 1311-1315.
2. Levi, Sassoon, Ghesan Haddad, Prodyot Ghosh, Kate Beardshall, Raymond Playford, and John Calam. "Campylobacter pylori and duodenal ulcers: the gastrin link." *The Lancet* 333, no. 8648 (1989): 1167-1168.
3. Rauws, E. A. J., and G. N. J. Tytgat. "Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori." *The Lancet* 335, no. 8700 (1990): 1233-1235.
4. Graham, David Y., Ginger M. Lew, Peter D. Klein, Dolores G. Evans, Doyle J. Evans, Zahid A. Saeed, and Hoda M. Malaty. "Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomized, controlled study." *Annals of Internal Medicine* 116, no. 9 (1992): 705-708.
5. Blaser, Martin J. "Helicobacter pylori and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation." *Journal of Infectious Diseases* 161, no. 4 (1990): 626-633.
6. Wotherspoon, A. C., T. C. Diss, L. Pan, P. G. Isaacson, C. Doglioni, A. Moschini, and M. de Boni. "Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori." *The Lancet* 342, no. 8871 (1993): 575-577.
7. Doenges, James L. "Spirochetes in gastric glands of Macacus rhesus and humans without definite history of related disease." *Experimental Biology and Medicine* 38, no. 4 (1938): 536-538.
8. Ito S. Anatomic structure of the gastric mucosa. In: Heidel US, Cody CF, eds. *Handbook of physiology, section 6: Alimentary canal, vol II: secretion* Washington, DC: American Physiological Society, 1967 705-41
9. Fung, Wye Pong, John M. Papadimitriou, and Leonard R. Matz. "Endoscopic, histological and ultrastructural correlations in chronic gastritis." *American journal of Gastroenterology* 71, no. 3 (1979).
10. Huang, Jia-Qing, Subbaramiah Sridhar, and Richard H. Hunt. "Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis." *The Lancet* 359, no. 9300 (2002): 14-22.
11. Kodaman, Nuri, Alvaro Pazos, Barbara G. Schneider, M. Blanca Piauelo, Robertino Mera, Rafal S. Sobota, Liviu A. Sicinschi et al. "Human and Helicobacter pylori coevolution shapes the risk of gastric disease." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111, no. 4 (2014): 1455-1460.

12. Malfertheiner, P., F. Megraud, C. O'morain, D. Bell, Bianchi G. Porro, M. Deltenre, D. Forman et al. "Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht Consensus Report." *European journal of gastroenterology & hepatology* 9, no. 1 (1997): 1-2.
13. Malfertheiner, Peter, Francis Megraud, Colm A. O'Morain, John Atherton, Anthony TR Axon, Franco Bazzoli, Gian Franco Gensini et al. "Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence consensus report." *Gut* 61, no. 5 (2012): 646-664.
14. Drumm, Brendan, Philip Sherman, Ernest Cutz, and Mohamed Karmali. "Association of Campylobacter pylori on the gastric mucosa with antral gastritis in children." *New England Journal of Medicine* 316, no. 25 (1987): 1557-1561.
15. Blaser, Martin J. "Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis, and peptic ulcer disease." *Gastroenterology* 93, no. 2 (1987): 371-383.
16. Krajden, S., M. Fuksa, J. Anderson, J. Kempston, As Boccia, C. Petrea, C. Babida, M. O. H. A. M. M. E. D. Karmali, and J. L. Penner. "Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for Campylobacter pylori." *Journal of clinical microbiology* 27, no. 6 (1989): 1397-1398.
17. Reberšek-Gorišek, J., Pinter, Ž., Pocajt, M., Kavalari, R., & Novak, D. Presentation of studies on the bacterium Helicobacter pylori at Maribor teaching hospital between 1988 and 2005.
18. Lee, J. M., N. P. Breslin, D. K. Hyde, M. J. Buckley, and C. A. O'Morain. "Treatment options for Helicobacter pylori infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice." *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 13, no. 4 (1999): 489-496.
19. Treiber, G., S. Ammon, E. Schneider, and U. Klotz. "Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication." *Helicobacter* 3, no. 1 (1998): 54-58.
20. Wong, Benjamin Chun-Yu, Shiu Kum Lam, Wai Man Wong, Jian Shun Chen, Ting Ting Zheng, Rui E. Feng, Kam Chuen Lai et al. "Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial." *Jama* 291, no. 2 (2004): 187-194.
21. Hopkins, ROBERT J., LUIGI S. Girardi, and ELIZABETH A. Turney. "Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review." *gastroenterology* 110, no. 4 (1996): 1244-1252.
22. Wündisch, Thomas, Christian Thiede, Andrea Morgner, Astrid Dempfle, Annette Günther, Hongxiang Liu, Hongtao Ye et al. "Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after Helicobacter pylori eradication." *Journal of clinical Oncology* 23, no. 31 (2005): 8018-8024.

23. Majmudar, P., S. M. Shah, K. R. Dhunjibhoy, and H. G. Desai. "Isolation of *Helicobacter pylori* from dental plaques in healthy volunteers." *Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 9, no. 4 (1990): 271-272.
24. Navabi, Nader, Moein Aramon, and Ali Mirzazadeh. "Does the presence of the *Helicobacter pylori* in the dental plaque associate with its gastric infection? A meta-analysis and systematic review." *Dental research journal* 8, no. 4 (2011): 178.
25. Goh, Khean-Lee, Wah-Kheong Chan, Seiji Shiota, and Yoshio Yamaoka. "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications." *Helicobacter* 16, no. s1 (2011): 1-9.
26. Malaty, H. M., and D. Y. Graham. "Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection." *Gut* 35, no. 6 (1994): 742-745.
27. Lim, Seon H., Jin-Won Kwon, Nayoung Kim, Gwang H. Kim, Jung M. Kang, Min J. Park, Jeong Y. Yim et al. "Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years." *BMC gastroenterology* 13, no. 1 (2013): 104.
28. van Blankenstein, Mark, Anneke J. van Vuuren, Caspar WN Looman, Martine Ouwendijk, and Ernst J. Kuipers. "The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Netherlands." *Scandinavian journal of gastroenterology* 48, no. 7 (2013): 794-800.
29. Marshall, Barry J. "*Helicobacter pylori*: the etiologic agent for peptic ulcer." *Jama* 274, no. 13 (1995): 1064-1066.
30. Soltani, Jafar, Jalil Amirzadeh, Soheila Nahedi, and Sirous Shahsavari. "Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children, a population-based cross-sectional study in west of Iran." *Iranian journal of pediatrics*, 23 no. 1(2013): 13-18.
31. Carter, F., T. Seaton, Y. Yuan, and D. Armstrong. "Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children in the Bahamas." *West Indian Medical Journal* 61, no. 7 (2012): 698-702.
32. Grad, Yonatan H., Marc Lipsitch, and Allison E. Aiello. "Secular trends in *Helicobacter pylori* seroprevalence in adults in the United States: evidence for sustained race/ethnic disparities." *American journal of epidemiology* 175, no. 1 (2012): 54-59.
33. Bastos, Joana, Bárbara Peleteiro, Hugo Pinto, Ana Marinho, João T. Guimarães, Elisabete Ramos, Carlo La Vecchia, Henrique Barros, and Nuno Lunet. "Prevalence, incidence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in a cohort of Portuguese adolescents (EpiTeen)." *Digestive and Liver Disease* 45, no. 4 (2013): 290-295.
34. Böhmer, C. J. M., E. C. Klinkenberg-Knol, E. J. Kuipers, M. C. Niezen-de Boer, H. Schreuder, F. Sechuckink, and S. G. M. Meuwissen. "The prevalence of *Helicobacter pylori* infection among inhabitants and healthy employees of institutes for the intellectually disabled." *American Journal of Gastroenterology* 92, no. 6 (1997).

35. Bruce, E., Dunn, Cohen, Hartley and Blaser, J., Martin. "Helicobacter pylori." *Clinical Microbiology Reviews* 10, (1997): 720–741.
36. Rowland, Marion, Leslie Daly, Marian Vaughan, Anna Higgins, Billy Bourke, and Brendan Drumm. "Age-specific incidence of Helicobacter pylori." *Gastroenterology* 130, no. 1 (2006): 65-72.
37. Momtaz, Hassan, Negar Souod, Hossein Dabiri, and Meysam Sarshar. "Study of Helicobacter pylori genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples." *World journal of gastroenterology* 18, no. 17 (2012): 2105-2111.
38. Al Sayed, Arwa, Pradeep S. Anand, Kavitha P. Kamath, Shankargouda Patil, R. S. Preethanath, and Sukumaran Anil. "Oral cavity as an extragastric reservoir of Helicobacter pylori." *ISRN gastroenterology* 2014 (2014).
39. Al-Ahmad, Ali, A. Kürschner, Steffi Weckesser, Annette Wittmer, Hanna Rauberger, T. Jakob, E. Hellwig, M. Kist, and B. Waidner. "Is Helicobacter pylori resident or transient in the human oral cavity?." *Journal of medical microbiology* 61, no. Pt 8 (2012): 1146-1152.
40. Zou, Qing-Hua, and Ren-Qing Li. "Helicobacter pylori in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis." *Journal of Oral Pathology & Medicine* 40, no. 4 (2011): 317-324.
41. Fox, J. G. "Non-human reservoirs of Helicobacter pylori." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 9 (1994): 93-103.
42. Meining, A., G. Kroher, and M. Stolte. "Animal reservoirs in the transmission of Helicobacter heilmannii: results of a questionnaire-based study." *Scandinavian journal of gastroenterology* 33, no. 8 (1998): 795-798.
43. Stolte, M., E. Wellens, B. Bethke, M. Ritter, and H. Eidt. "Helicobacter heilmannii (formerly Gastrospirillum hominis) gastritis: an infection transmitted by animals?." *Scandinavian journal of gastroenterology* 29, no. 12 (1994): 1061-1064.
44. Klein, Peter D., A. R. Opekun, E. O. Smith, D. Y. Graham, A. Gaillour, and Gastrointestinal Physiology Working Group. "Water source as risk factor for Helicobacter pylori infection in Peruvian children." *The Lancet* 337, no. 8756 (1991): 1503-1506.
45. Aziz, Ramy K., Mohammed M. Khalifa, and Radwa R. Sharaf. "Contaminated water as a source of Helicobacter pylori infection: A review." *Journal of advanced research* 6, no. 4 (2015): 539-547.
46. Akamatsu, Takashi, Koichi Tabata, Michitaka Hironga, Hiroaki Kawakami, and Masaru Yyeda. "Transmission of Helicobacter pylori infection via flexible fiberoptic endoscopy." *American Journal of infection control* 24, no. 5 (1996): 396-401.

47. Lin, Shao K., John R. Lambert, Mark A. Schembri, Lesley Nicholson, and Melvyn G. Korman. "Helicobacter pylori prevalence in endoscopy and medical staff." *Journal of gastroenterology and hepatology* 9, no. 4 (1994): 319-324.
48. Thomas, J. E., G. R. Gibson, M. K. Darboe, L. T. Weaver, and A. Dale. "Isolation of Helicobacter pylori from human faeces." *The Lancet* 340, no. 8829 (1992): 1194-1195.
49. Sahay, Pulak, and Anthony TR Axon. "Reservoirs of Helicobacter pylori and modes of transmission." *Helicobacter* 1, no. 3 (1996): 175-182.
50. Megraud, F. "Transmission of Helicobacter pylori: faecal-oral versus oral-oral route." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 9 (1994): 85-91.
51. Rudi, Jochen, Hartmut Töppe, Norbert Marx, Ivan Zuna, Lorenz Theilmann, Wolfgang Stremmel, and Richard Raedsch. "Risk of infection with Helicobacter pylori and hepatitis A virus in different groups of hospital workers." *American journal of Gastroenterology* 92, no. 2 (1997).
52. Sathar, M. A., E. Gouws, A. E. Simjee, and A. M. Mayat. "Seroepidemiological study of Helicobacter pylori infection in South African children." *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 91, no. 4 (1997): 393-395.
53. Neale, K. R., and R. P. Logan. "The epidemiology and transmission of Helicobacter pylori infection in children." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 9 (1994): 77-84.
54. Goodman, Karen J., Pelayo Correa, Heraldo J. Tenganá Aux, Hemán Ramirez, James P. DeLany, Oscar Guerrero Pepinosa, Mercedes López Quiñones, and Tito Collazos Parra. "Helicobacter pylori infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways." *American journal of epidemiology* 144, no. 3 (1996): 290-299.
55. Schauer, D. B., J. Handwerker, P. Correa, and J. G. Fox. "Detection of Helicobacter pylori in drinking water using polymerase chain reaction amplification." *Gut* 37, no. suppl 1 (1995): A27.
56. Al-Ahmad, Ali, A. Kürschner, Steffi Weckesser, Annette Wittmer, Hanna Rauberger, T. Jakob, E. Hellwig, M. Kist, and B. Waidner. "Is Helicobacter pylori resident or transient in the human oral cavity?." *Journal of medical microbiology* 61, no. Pt 8 (2012): 1146-1152.
57. Abadi, Amin Talebi Bezmin, Ashraf Mohabati Mobarez, Omid Teymournejad, and Mona Karbalaei. "Concomitant Colonization of Helicobacter pylori in Dental Plaque and Gastric Biopsy." *Journal of pathogens* 2014 (2014).
58. Scott, David R., David Weeks, Charlie Hong, Stefan Postius, Klaus Melchers, and George Sachs. "The role of internal urease in acid resistance of Helicobacter pylori." *Gastroenterology* 114, no. 1 (1998): 58-70.

59. Peek, Richard M., and Martin J. Blaser. "Pathophysiology of Helicobacter pylori-induced gastritis and peptic ulcer disease." *The American journal of medicine* 102, no. 2 (1997): 200-207.
60. Cover, Timothy L., and Steven R. Blanke. "Helicobacter pylori VacA, a paradigm for toxin multifunctionality." *Nature Reviews Microbiology* 3, no. 4 (2005): 320-332.
61. Yamaoka, Yoshio, Tadashi Kodama, Oscar Gutierrez, Jong G. Kim, Kei Kashima, and David Y. Graham. "Relationship between Helicobacter pylori iceA, cagA, and vacA status and clinical outcome: studies in four different countries." *Journal of Clinical Microbiology* 37, no. 7 (1999): 2274-2279.
62. Wang, Fengsong, Peng Xia, Fang Wu, Dongmei Wang, Wei Wang, Tarsha Ward, Ya Liu et al. "Helicobacter pylori VacA disrupts apical membrane-cytoskeletal interactions in gastric parietal cells." *Journal of Biological Chemistry* 283, no. 39 (2008): 26714-26725.
63. Torres, Victor J., Scott E. VanCompernelle, Mark S. Sundrud, Derya Unutmaz, and Timothy L. Cover. "Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin inhibits activation-induced proliferation of human T and B lymphocyte subsets." *The Journal of Immunology* 179, no. 8 (2007): 5433-5440.
64. Tabassam, Fazal H., David Y. Graham, and Yoshio Yamaoka. "Helicobacter pylori activate epidermal growth factor receptor-and phosphatidylinositol 3-OH kinase-dependent Akt and glycogen synthase kinase 3 β phosphorylation." *Cellular microbiology* 11, no. 1 (2009): 70-82.
65. Yamasaki, Eiki, Akihiro Wada, Atsushi Kumatori, Ichiro Nakagawa, Junko Funao, Masaaki Nakayama, Junzo Hisatsune, Miyuki Kimura, Joel Moss, and Toshiya Hirayama. "Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin induces activation of the proapoptotic proteins Bax and Bak, leading to cytochrome c release and cell death, independent of vacuolation." *Journal of Biological Chemistry* 281, no. 16 (2006): 11250-11259.
66. Figura, N., C. Vindigni, L. Presenti, and A. Carducci. "New acquisitions in Helicobacter pylori characteristics." *Italian journal of gastroenterology and hepatology* 30 (1998): S254-8.
67. Montecucco, Cesare, and Rino Rappuoli. "Living dangerously: how Helicobacter pylori survives in the human stomach." *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2, no. 6 (2001): 457-466.
68. Figura, N., C. Vindigni, A. Covacci, L. Presenti, D. Burrioni, R. Vernillo, T. Banducci et al. "cagA positive and negative Helicobacter pyloristrains are simultaneously present in the stomach of most patients with non-ulcer dyspepsia: relevance to histological damage." *Gut* 42, no. 6 (1998): 772-778.

69. Jang, Sungil, Kathleen R. Jones, Cara H. Olsen, Young Min Joo, Yun-Jung Yoo, In-Sik Chung, Jeong-Heon Cha, and D. Scott Merrell. "Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in VacA and CagA." *Journal of clinical microbiology* 48, no. 2 (2010): 559-567.
70. Branko Brmbolić. Helicobacter pylori dugo očekivani odgovor ili zabluda. *Acta Infectologica Yugoslavica* 1997, 2:203-214.
71. Laine, Loren, David Lewin, Wesley Naritoku, Roque Estrada, and Hartley Cohen. "Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of Helicobacter pylori." *Gastrointestinal endoscopy* 44, no. 5 (1996): 523-526.
72. Laine, Loren, Jennifer Sugg, Lisa Suchower, and Garry Neil. "Endoscopic biopsy requirements for post-treatment diagnosis of Helicobacter pylori." *Gastrointestinal endoscopy* 51, no. 6 (2000): 664-669.
73. Dotto, P., M. Caroli, and G. Chiozzini. "Can one more gastric corpus biopsy improve sensibility and specificity of CP-and CLO-tests." *Gut* 35 (1994): 1499.
74. Krogfelt, Karen A., Philippe Lehours, and Francis Mégraud. "Diagnosis of Helicobacter pylori infection." *Helicobacter* 10, no. s1 (2005): 5-13.
75. Glupczynski, Y. "Culture of Helicobacter pylori from gastric biopsies and antimicrobial susceptibility testing." *Helicobacter pylori: techniques for clinical diagnosis and basic research*. Saunders, London (1996): 17-32.
76. Opavski, N., M. Spuran, S. Djukić, V. Mijac, and L. Ranin. "Comparison of three diagnostic methods to confirm Helicobacter pylori infection." *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 135, no. 1-2 (2006): 26-30.
77. Wilcox, M. H., T. H. Dent, J. O. Hunter, J. J. Gray, D. F. Brown, D. G. Wight, and E. P. Wraight. "Accuracy of serology for the diagnosis of Helicobacter pylori infection--a comparison of eight kits." *Journal of clinical pathology* 49, no. 5 (1996): 373-376.
78. Caselli, Michele, Elisa Zaffoni, Lucio Trevisani, Sergio Sartori, and Vittorio Alvisi. "Diagnosis of Helicobacter pylori infection by HpSA test." *The Lancet* 354, no. 9185 (1999): 1209-1210.
79. Marshall, B. J., H. Royce, D. I. Annear, C. S. Goodwin, J. W. Pearman, J. R. Warren, and J. A. Armstrong. "Original isolation of Campylobacter pyloridis from human gastric mucosa." *Microbios Letters* 25, no. 28 (1984): 83-88.
80. Maconi, Giovanni, Massimo Sainaghi, Mirko Molteni, Matteo Bosani, Silvano Gallus, Giorgio Ricci, Vittorio Alvisi, and Gabriele Bianchi Porro. "Predictors of long-term outcome of functional dyspepsia and duodenal ulcer after successful Helicobacter pylori eradication—a 7-year follow-up study." *European journal of gastroenterology & hepatology* 21, no. 4 (2009): 297-303.
81. Moayyedi, Paul. "The health economics of Helicobacter pylori infection." *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 21, no. 2 (2007): 347-361.

82. Gwee, Kok-Ann, Leyan Teng, Reuben-KM Wong, Khek-Yu Ho, Dede-Selamat Sutedja, and Khay-Guan Yeoh. "The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of *Helicobacter pylori* infection." *European journal of gastroenterology & hepatology* 21, no. 4 (2009): 327-334.
83. Jin, Xi, and You-ming Li. "Systematic Review and Meta-analysis from Chinese Literature: the Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Improvement of Functional Dyspepsia." *Helicobacter* 12, no. 5 (2007): 541-546.
84. Wotherspoon, A. C., T. C. Diss, L. Pan, P. G. Isaacson, C. Doglioni, A. Moschini, and M. de Boni. "Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*." *The Lancet* 342, no. 8871 (1993): 575-577.
85. Chen, Li-Tzong, Jaw-Town Lin, John Jen Tai, Gran-Hum Chen, Hong-Zen Yeh, Sheng-Shun Yang, Hsiu-Po Wang et al. "Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma." *Journal of the National Cancer Institute* 97, no. 18 (2005): 1345-1353.
86. Suzuki, Hidekazu, Eisuke Iwasaki, and Toshifumi Hibi. "*Helicobacter pylori* and gastric cancer." *Gastric Cancer* 12, no. 2 (2009): 79-87.
87. Herrera, V., and J. Parsonnet. "*Helicobacter pylori* and gastric adenocarcinoma." *Clinical Microbiology and Infection* 15, no. 11 (2009): 971-976.
88. Muhsen, Khitam, and Dani Cohen. "*Helicobacter pylori* Infection and Iron Stores: A Systematic Review and Meta-analysis." *Helicobacter* 13, no. 5 (2008): 323-340.
89. Pellicano, Rinaldo, Francesco Franceschi, Giorgio Saracco, Sharmila Fagoonee, Davide Roccarina, and Antonio Gasbarrini. "*Helicobacters* and extragastric diseases." *Helicobacter* 14, no. s1 (2009): 58-68.
90. Graham, David Y., and Lori Fischbach. "*Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance". *Gut*, no 59 (2010):1143-53.
91. Blaser, Martin J. "*Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation." *Journal of Infectious Diseases* 161, no. 4 (1990): 626-633.
92. Palmer, E. D. "Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human." *Gastroenterology* 27, no. 2 (1954): 218.
93. Song, Qunsheng, Axel Spahr, Roland M. Schmid, Guido Adler, and Günter Bode. "*Helicobacter pylori* in the Oral Cavity." *Digestive diseases and sciences* 45, no. 11 (2000): 2162-2167.
94. Berroteran, Alejandra, Marianella Perrone, Maria Correnti, Maria E. Cavazza, Claudio Tombazzi, Rosa Goncalvez, and Vicente Lecuna. "Detection of *Helicobacter pylori* DNA in the oral cavity and gastroduodenal system of a Venezuelan population." *Journal of medical microbiology* 51, no. 9 (2002): 764-770.

95. Gebara, E. C. E., C. M. Faria, C. Pannuti, L. Chehter, M. P. A. Mayer, and L. A. P. A. Lima. "Persistence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity after systemic eradication therapy." *Journal of clinical periodontology* 33, no. 5 (2006): 329-333.
96. Riggio, M. P., and A. Lennon. "Identification by PCR of *Helicobacter pylori* in subgingival plaque of adult periodontitis patients." *Journal of medical microbiology* 48, no. 3 (1999): 317-322.
97. Al Asqah, Mohammed, Nawaf Al Hamoudi, Sukumaran Anil, and Waleed Khalid Al-hamoudi. "Is the presence of *Helicobacter pylori* in the dental plaque of patients with chronic periodontitis a risk factor for gastric infection?." *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23, no. 3 (2009): 177-179.
98. Eskandari, Amir, Ali Mahmoudpour, Nader Abolfazli, and Ardeshir Lafzi. "Detection of *Helicobacter pylori* using PCR in dental plaque of patients with and without gastritis." *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 15, no. 1 (2010): 28-31.
99. Hou, H. L., H. X. Meng, W. J. Hu, and J. W. Wang. "The relationship between *Helicobacter pylori* in oral cavity and the Hp infection in stomach." *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi= Zhonghua kouqiang yixue zazhi= Chinese journal of stomatology* 38, no. 5 (2003): 327-329.
100. Contractor, Qais Qutub, Mohammed Yasin Tahir, Shahzad Naseem, and Shamweel Ahmad. "*Helicobacter pylori* in the dental plaque of healthy Saudis." *Saudi Journal of Gastroenterology* 4, no. 1 (1998): 13.
101. Valdez-Gonzalez, J. A., P. C. Mares-Moreno, M. J. Kowolik, J. Vargas-Villarreal, F. Gonzalez-Salazar, and M. A. De la Garza-Ramos. "Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque of mexican children by real-time PCR." *Health* 6, no. 4 (2014): 231-235.
102. Mravak-Stipetić, Marinka, Koraljka Gall-Trošelj, Josip Lukač, Zvonko Kusić, Krešimir Pavelić, and Jasminka Pavelić. "Detection of *Helicobacter pylori* in various oral lesions by nested polymerase chain reaction (PCR)." *Journal of oral pathology & medicine* 27, no. 1 (1998): 1-3.
103. Oshowo, A., M. Tunio, D. Gillam, A. J. Botha, J. Holton, P. Boulos, and M. Hobsley. "Oral colonization is unlikely to play an important role in *Helicobacter pylori* infection." *British journal of surgery* 85, no. 6 (1998): 850-852.
104. Liu, Ying, Hui Yue, Aimin Li, Jide Wang, Bo Jiang, Yali Zhang, and Yang Bai. "An epidemiologic study on the correlation between oral *Helicobacter pylori* and gastric H. pylori." *Current microbiology* 58, no. 5 (2009): 449-453.
105. Gürbüz, Abmet Kemal, A. Melih Ozel, Yusuf Yazgan, Murat Celik, and Sukru Yildirim. "Oral colonization of *Helicobacter pylori*: risk factors and response to eradication therapy.(Original Article)." *Southern medical journal* 96, no. 3 (2003): 244-248.

106. Karaca, Semsettin, Muammer Seyhan, Mustafa Senol, M. Muhip Harputluoglu, and Atilla Ozcan. "The effect of gastric *Helicobacter pylori* eradication on recurrent aphthous stomatitis." *International journal of dermatology* 47, no. 6 (2008): 615-617.
107. Shimoyama, Tetsuo, Norio Horie, Takao Kato, Takahiro Kaneko, and Kazuo Komiyama. "Helicobacter pylori in oral ulcerations." *Journal of oral science* 42, no. 4 (2000): 225-229.
108. Makola, Diklar, David A. Peura, and Sheila E. Crowe. "Helicobacter pylori infection and related gastrointestinal diseases." *Journal of clinical gastroenterology* 41, no. 6 (2007): 548-558.
109. Moravvej, Hamideh, Homa Hoseini, Behrooz Barikbin, Reza Malekzadeh, and Gita Meshkat Razavi. "Association of *Helicobacter pylori* with lichen planus." *Indian Journal of dermatology* 52, no. 3 (2007): 138.
110. Khan SS, Syed HA, Faisal R, Jehan A, Muhammad S, Shahana UK. Relationship between Lichen Planus and *Helicobacter pylori* positive patients in Karachi- Pakistan. *European Academic Research* 1 (2013):1309-12.
111. Kilmartin, Catherine M. "Dental implications of *Helicobacter pylori*." *Journal-Canadian Dental Association* 68, no. 8 (2002): 489-493.
112. Bode, G., F. Mauch, and P. Malfertheiner. "The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability." *Epidemiology and infection* 111, no. 03 (1993): 483-490.
113. Belgrader, Phillip, William Bennett, Dean Hadley, and James Richards. "PCR detection of bacteria in seven minutes." *Science* 284, no. 5413 (1999): 449.
114. Kignel, S., F. Almeida Pina, E. A. André, M. P. Alves Mayer, and E. G. Birman. "Occurrence of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva of dyspeptic patients." *Oral diseases* 11, no. 1 (2005): 17-21.
115. Li, C., P. R. Musich, T. Ha, D. A. Ferguson, N. R. Patel, D. S. Chi, and E. Thomas. "High prevalence of *Helicobacter pylori* in saliva demonstrated by a novel PCR assay." *Journal of clinical pathology* 48, no. 7 (1995): 662-666.
116. Song, Q., T. Lange, A. Spahr, G. Adler, and G. Bode. "Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with nested PCR." *Journal of medical microbiology* 49, no. 4 (2000): 349-353.
117. Kim, Nayoung, Seon Hee Lim, Kye Heui Lee, Jun Young You, Jung Mogg Kim, Na Rae Lee, Hyun Chae Jung, In Sung Song, and Chung Yong Kim. "Helicobacter pylori in dental plaque and saliva." *The Korean journal of internal medicine* 15, no. 3 (2000): 187-194.
118. Kabir, Shahjahan. "Detection of *Helicobacter pylori* DNA in feces and saliva by polymerase chain reaction: a review." *Helicobacter* 9, no. 2 (2004): 115-123.

119. Hayakawa, Satoshi, Noriko Nakajima, Miki Karasaki-Suzuki, Haruki Yoshinaga, Yasuyuki Arakawa, Kazuo Satoh, and Tatsuo Yamamoto. "Frequent presence of *Helicobacter pylori* genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum." *American journal of perinatology* 17, no. 05 (2000): 243-248.
120. Fallone, Carlo A., Michelle Elizov, Paul Cleland, Julie A. Thompson, Gary E. Wild, John Lough, Julio Faria, and Alan N. Barkun. "Detection of *Helicobacter pylori* infection by saliva IgG testing." *American Journal of Gastroenterology* 91, no. 6 (1996).
121. Reilly, T. G., V. Poxon, D. S. Sanders, T. S. Elliott, and R. P. Walt. "Comparison of serum, salivary, and rapid whole blood diagnostic tests for *Helicobacter pylori* and their validation against endoscopy based tests." *Gut* 40, no. 4 (1997): 454-458.
122. Christie, J. M., C. A. McNulty, N. A. Shepherd, and R. M. Valori. "Is saliva serology useful for the diagnosis of *Helicobacter pylori*?" *Gut* 39, no. 1 (1996): 27-30.
123. Mégraud, Francis, and Philippe Lehours. "*Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing." *Clinical microbiology reviews* 20, no. 2 (2007): 280-322.
124. Luzza, Francesco, Maria Maletta, Maria Imeneo, Adriana Marcheggiano, Carlo Iannoni, Livia Biancone, and Francesco Pallone. "Salivary-specific immunoglobulin G in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients." *American Journal of Gastroenterology* 90, no. 10 (1995).
125. Miyabayashi, Hideharu, Kenichi Furihata, Toshiki Shimizu, Ichirou Ueno, and Taiji Akamatsu. "Influence of oral *Helicobacter pylori* on the success of eradication therapy against gastric *Helicobacter pylori*." *Helicobacter* 5, no. 1 (2000): 30-37.
126. Zou, Qing-Hua, and Ren-Qing Li. "*Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis." *Journal of Oral Pathology & Medicine* 40, no. 4 (2011): 317-324.
127. Avcu, Nihal, Ferit Avcu, Cengiz Beyan, Ali Uğur Ural, Kürşad Kaptan, Mustafa Özyurt, Oral Nevruz, and Atilla Yalçın. "The relationship between gastric-oral *Helicobacter pylori* and oral hygiene in patients with vitamin B 12-deficiency anemia." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 92, no. 2 (2001): 166-169.
128. Bouziane, Amal, Samir Ahid, Redouane Abouqal, and Oumkeltoum Ennibi. "Effect of periodontal therapy on prevention of gastric *Helicobacter pylori* recurrence: a systematic review and meta-analysis." *Journal of clinical periodontology* 39, no. 12 (2012): 1166-1173.
129. Kamada, Tomoari, Jiro Hata, Noriaki Manabe, Hiroaki Kusunoki, Masafumi Fujii, Hisakatu Hashimoto, and Ken Haruma. "Can dental treatment be the infection route of *H. pylori* transmission in adults? Three cases of acute gastric mucosal lesions after dental treatment." *Digestive Endoscopy* 19, no. 1 (2007): 32-35.

130. Song, Han-Yi, and Yan Li. "Can eradication rate of gastric *Helicobacter pylori* be improved by killing oral *Helicobacter pylori*?" *World journal of gastroenterology: WJG* 19, no. 39 (2013): 6645.
131. Anand, Pradeep S., Kavitha P. Kamath, and Sukumaran Anil. "Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection." *World journal of gastroenterology: WJG* 20, no. 19 (2014): 5639.
132. Bernander, S., J. Dalen, B. Gästrin, L. Hedenborg, L. O. Lamke, and R. Öhrn. "Absence of *Helicobacter pylori* in dental plaques in *Helicobacter pylori* positive dyspeptic patients." *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 12, no. 4 (1993): 282-285.
133. Luman, Widjaja, Abdul M. Alkout, Caroline C. Blackwell, Donald M. Weir, and Kelvin R. Palmer. "*Helicobacter pylori* in the mouth-negative isolation from dental plaque and saliva." *European journal of gastroenterology & hepatology* 8, no. 1 (1996): 11-14.
134. Cellini, L., N. Allocati, A. Piattelli, I. Petrelli, P. Fanci, and B. Dainelli. "Microbiological evidence of *Helicobacter pylori* from dental plaque in dyspeptic patients." *The new microbiologica* 18, no. 2 (1995): 187-192.
135. Momtaz, Hassan, Negar Souod, Hossein Dabiri, and Meysam Sarshar. "Study of *Helicobacter pylori* genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples." *World journal of gastroenterology: WJG* 18, no. 17 (2012): 2105.
136. Cheng, L. H. H., M. Webberley, M. Evans, N. Hanson, and R. Brown. "*Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric mucosa." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 81, no. 4 (1996): 421-423.
137. Mapstone, N. P., D. A. Lynch, F. A. Lewis, A. T. Axon, D. S. Tompkins, M. F. Dixon, and P. Quirke. "Identification of *Helicobacter pylori* DNA in the mouths and stomachs of patients with gastritis using PCR." *Journal of clinical pathology* 46, no. 6 (1993): 540-543.
138. Nguyen AM, Engstrand L, Genta RM, Graham DY, and el-Zaatari FA. "Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription-polymerase chain reaction." *Journal of clinical microbiology* 31, no. 4 (1993): 783-787.
139. Banatvala, N., C. Romero Lopez, R. J. Owen, A. Hurtado, Y. Abdi, G. R. Da Vies, J. M. Hardie, and R. A. Feldman. "Use of the polymerase chain reaction to detect *Helicobacter pylori* in the dental plaque of healthy and symptomatic individuals." *Microbial ecology in health and disease* 7, no. 1 (1994): 1-8.
140. Pytko-Polonczyk J, Konturek SJ, Karczewska E, Bielański W, and Kaczmarczyk-Stachowska A. "Oral cavity as permanent reservoir of *Helicobacter pylori* and potential source of reinfection." *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society* 47, no. 1 (1996): 121-129.

141. Butt, A. K., A. A. Khan, M. Izhar, A. Alam, S. W. Shah, and F. Shafqat. "Correlation of Helicobacter pylori in dental plaque and gastric mucosa of dyspeptic patients." *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 52, no. 5 (2002): 196-200.
142. Assumpção, Mônica Baraúna, Luisa Caricio Martins, Hivana Patricia Melo Barbosa, Katarine Antonia dos Santos Barile, Sintia Silva de Almeida, Paulo Pimentel Assumpção, and Tereza Cristina de Oliveira Corvelo. "Helicobacter pylori in dental plaque and stomach of patients from Northern Brazil." *World journal of gastroenterology: WJG* 16, no. 24 (2010): 3033.
143. Hentschel, Enno, Gerald Brandstatter, Brigitte Dragosics, Alexander M. Hirschl, Heinz Nemeč, Kurt Schutze, Margareta Taufer, and Herbert Wurzer. "Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulcer." *New England Journal of Medicine* 328, no. 5 (1993): 308-312.
144. Hulst, RWM van der, ERIK AJ Rauws, B. Koycu, JOSBERT J. Keller, MARCO J. Bruno, J. G. P. Tijssen, and GUIDO NJ Tytgat. "Prevention of ulcer recurrence after eradication of Helicobacter pylori: a prospective long-term follow-up study." *Gastroenterology* 113 (1997): 1082-1086.
145. Talley, Nicholas J., Jef Janssens, Karsten Lauritsen, István Rácz, and Elisabeth Bolling-Sternevald. "Eradication of Helicobacter pylori in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up." *Bmj* 318, no. 7187 (1999): 833-837.
146. Dragoljub Đajić, Dragoslav Đukanović, Obrad Zelić, Ileana Ursu-Magdu "Parodontopatije." *Gornji Milanovac-Beograd: Dečije novine* (1988): 249-250.
147. Brmbolic, B., S. Zerjav, Mirko Bogdanov, M. Dordevic, M. Radivojevic, S. Stojsic, and Ana Laban. "The value of serum IgG and IgA antibodies in the diagnosis of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients." *Archives of gastroenterohepatology* 16 (1997): 12-15.
148. Latković, Marina, Lazar Ranin, Nevenka Teodorović, and Marko Anđelković. "Eradication of Helicobacter pylori in patients without gastric symptoms suffering from recurrent aphthous stomatitis: A pilot study". *Vojnosanitetski pregljed DOI: 10.2298/VSP151014113L*
149. Mégraud, Francis, and Philippe Lehours. "Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing." *Clinical microbiology reviews* 20, no. 2 (2007): 280-322.

BIOGRAFIJA AUTORA

Marina Latković je rođena 15. 03. 1959. godine u Beogradu. Diplomirala je na Stomatološkom fakultetu u Beogradu 1984. godine sa prosečnom ocenom 8,80. Posle obavljenog pripravničkog staža položila je stručni ispit za doktora stomatologije kada je izabrana za asistenta pripravnika na Klinici za bolesti zuba Stomatološkog fakulteta u Beogradu.

Specijalistički ispit iz Bolesti zuba i usta položila je 1991. godine. Magistarsku tezu pod nazivom "Epidemiološka istraživanja oboljenja zuba i usta u hroničnih uživalaca droge" odbranila je na Stomatološkom fakultetu u Beogradu 1993. godine. Izabrana u asistenta na Klinici za bolesti zuba Stomatološkog fakulteta u Beogradu 1994. godine. Aktivni je učesnik mnogobrojnih manifestacija posvećenih borbi protiv AIDS-a, kao i velikog broja zapaženih predavanja na temu prevencije hepatotropnih virusa u stomatološkoj praksi u cilju edukacije stomatologa.

Bila je član istraživačkog tima projekta Stomatološkog fakulteta pod nazivom: „Etiologija i faktori rizika, epidemiologija i terapija obolelog paradoncijuma“ od 2001. do 2004. godine Ministarstva za nauku i zaštitu životne sredine. Izabrana je za master trenera za HIV/AIDS u stomatološkoj praksi. Član je SLD, Sekcije za endodonciju SLD, Sekcije za bolesti usta i zuba SLD, Udruženja endodontista Srbije i Evropskog udruženja endodontologa (ESE) i Balkanskog udruženja stomatologa (BASS).

Dr Marina Latković je na domaćim kongresima stomatologa do sad prezentovala dvadeset i jedan naučni rad, a na međunarodnim kongresima stomatologa prezentovala je sedam naučnih radova.

Autor je devet stručnih radova u domaćim časopisima, dve brošure i recenziranog kurikulumu „HIV i AIDS za stomatologe“, na srpskom i engleskom jeziku, koji se primenjuje na području Zapadnog Balkana. Bila je mentor dvanaest studentskih radova. Održala je osam predavanja po pozivu na domaćim skupovima stomatologa i lekara.

Bila je organizator i predavač programa kontinuirane edukacije pod nazivom „Prevencija HIV-a i hepatotropnih virusa u stomatološkoj praksi“ održanog 2010. godine akreditovanog od strane Zdravstvenog saveta Republike Srbije, kao i predavač u devet programa kontinuirane edukacije akreditovanih od strane Zdravstvenog saveta Republike Srbije.

Прилог 1

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Марина Б. Латковић

Број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

HELICOBACTER PYLORI У ДЕНТАЛНОМ ПЛАКУ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА
ОБОЉЕЊЕМ ЖЕЛУЦА И ДУОДЕНУМА

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, _____

Прилог 2

**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије
докторског рада**

Име и презиме аутора Марина Б. Латковић

Број индекса _____

Студијски програм _____

Наслов рада *HELICOBACTER PYLORI* У ДЕНТАЛНОМ ПЛАКУ КОД
ПАЦИЈЕНАТА СА ОБОЉЕЊЕМ ЖЕЛУЦА И ДУОДЕНУМА

Ментор Проф. др Невенка Теодоровић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, _____

Прилог 3

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

HELICOBACTER PYLORI У ДЕНТАЛНОМ ПЛАКУ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА
ОБОЉЕЊЕМ ЖЕЛУЦА И ДУОДЕНУМА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, _____
