

ULKUSNA BOLEST

MARGARETA DUJŠIN*

Postoji uzročna povezanost između peptičkog ulkusa i infekcije bakterijom Helicobacter pylori. Drugi čimbenici mogu utjecati na sekreciju kiseline i obranu sluznice. Oni igraju važnu ulogu u etiologiji i povećavaju rizik pojave ulkusa. Raspravlja se o dijagnostičkim postupcima za dokazivanje oštećenja sluznice. Endoskopija je najpouzdanija. Za potvrdu infekcije s H. pylori najsigurnija je kultivacija bakterije. Pozitivan nalaz uz primjenu više različitih metoda može također dokazati infekciju. Terapijski pristup usmjeren je prema kontroliranju želučane kiseline, te prema eradikaciji H pylori.

Ključne riječi: peptični ulkus, Helicobacter pylori, endoskopija

UVOD

Ulkus ili vrijed predstavlja oštećenje sluznice onih dijelova probavnog sustava koji su u dodiru sa želučanom kiselinom. Najčešće su to želudac i dvanaestnik, no može biti jednak i ektopična sluznica želuca u Meckelovom divertikulu u ileumu. Čimbenici koji uzrokuju vrijed, djeci češće difuzno oštećuju sluznicu uzrokujući gastritis (1-4).

Prema patogenezi ulkusi su primarni ili sekundarni. Primarni su obično kronični, u dvanaestniku, najčešće zbog infekcije H. pylori. Sekundarni vrijed obično nastaje zbog nesteroidnih protuupalnih lijekova, u želucu je, ne recidivira, obiteljska je anamneza negativna, tijekom podmucao, pa se manifestira komplikacijama (2,3,5).

Nedostaju točni podaci o incidenciji i prevalenciji ulkusa u djece. Uvođenje endoskopije pokazalo je veću incidenciju nego što se ranije smatralo, u većim centrima 4-6 novih ulkusa godišnje. Gornalno i sur. nalaze 14

ulkusa u 2 godine u populaciji od oko milijun djece i adolescenata. Ulkus je po nekim procjenama razlog 1:2500 hospitalizacija djece. Incidencija je znatno niža nego u odraslih. Studije ukazuju da do 10 % odraslih oboljeva od ulkusa tijekom života (1-3, 6-8).

ETIOLOGIJA

Vodeći uzročnik ulkusa je bakterija *Helicobacter pylori*. Isključe li se bolesnici koji primaju nesteroidne protuupalne lijekove te oni s pojačanom sekrecijom gastrina, više od 95% bolesnika s vrijedom dvanaestnika, a 80% s vrijedom želuca zaraženo je bakterijom. Povezana je s kroničnim atrofičkim gastritisom i posebnim oblikom limfoma želuca-MALT limfoma (mucosa associated lymphoid tissue). Svjetska zdravstvena organizacija svrstava H. pylori u karcinogen I grupe, za karcinom želuca, čest u područjima gdje se djeca rano zaraze (9-12). No bakteriji se pripisuju i protektivna svojstva. Raste učestalost gastroezofagealnog refluksa nakon eradikacije bakterije, a rjeđe su zaraženi bolesnici s refluksom. U razvijenim se zemljama porast karcinoma gastroezofagealnog prijelaza tumači iščezavanjem H. pylori (13-15).

U razvijenim zemljama je seropozitivno oko 50% ljudi dobi iznad 50 godina, a u nerazvijenim zemljama oko

80%. Tamo se i djeca zaraze rano, 50% do 10. godine. U razvijenim je zemljama prevalencija H. pylori u djece 10-40%, obrnuto proporcionalno visini socioekonomskog statusa (10,16).

Bakterija je specifična za ljudsku vrstu, a u raznih sisavaca nalaze se srodne bakterije. Naseljava probavni sustav od zubnih plakova do dvanaestnika. Može se izolirati iz fecesa. Prenosi se fekalno-oralnim ili oralno-oralnim putem, izgleda da se može širiti vodom, a najčešće putem sirovog voća i povrća (6,9,10).

H. pylori je gram pozitivni štapić dimenzija 3×0,5 μm, lagano spiralno savijen poput slova S, na jednom polu ima 4-6 flagela. Mikroaerofilan je, proizvodi ureazu, cijepa ureu na amonijak i bikarbonat, alkalizira mikrookolinu, jer mu ne odgovara niski pH. Proizvodi vakuolizirajući citotoksina i katalazu koja ga štiti od reaktivnih kisikovih radikala. Izgleda da sve bakterije nemaju jednaku virulenciju (6,9,10).

Oko 25% osoba bez ulkusa ima H. pylori. To dokazuje da su za nastanak bolesti potrebni brojni čimbenici. Za razliku od odraslih, u djece bakterija češće izaziva gastritis. Nije dokazana češća infekcija u djece s recidivima bolova u trbuhu, ali je opisan nestanak simptoma neulkusne dispepsije nakon eradikacije bakterije (16,17).

* Klinički bolnički centar Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. dr. Margareta Dujšin
Klinički bolnički centar Zagreb i
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinika za pedijatriju
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Na drugom su mjestu kao mogući izazivač vrijeda *nesteroidni protuupalni lijekovi*: indometacin, naproxen, benoxaprofen, fenbufen, ibuprofen, piroxicam, tolmetin i sulindac. Oni oštećuju sluznicu i lokalno i pri sistemnoj primjeni. Aspirin obložen antacidnim slojem nema manje štetno djelovanje na sluznicu (1-3,18).

Za ulogu *nasljedna* u nastanku ulkusa govori tri puta veća konkordancija među monozigotnim blizancima (50%) nego među dizigotnim. Preko 60% djece s vrijedom ima oboljele bliske srodnike, u oko 30% to je otac, a u oko 8% majka (1,3,5,6).

Kao uzrok vrijeda ranije se naglašavao emocionalni *stres*, u djece gubitak bliske osobe, ili zahtjevi iznad djetetovih mogućnosti. Koliko god se sada stavljalo težište na infekciju, složeni psihoneuroimunološki odgovori ne mogu se zanemariti (19).

Posebni, rjeđi uzrok vrijeda je Crohnova bolest želuca ili dvanaestnika, a rijetki su oblici gastritisa: eozinofilni ili autoimuni gastritis, te Mentrirova bolest (1-3).

Patogeneza nastanka vrijeda

Sluznica probavnog sustava podložna je napadačkom utjecaju proteolitičkih enzima i kiseline iz želučanog soka. Pepsini uz cijepanje peptida iz hrane, razaraju i glikoprotein sluzi, narušavaju obranu i napadaju sluznicu uzrokujući vrijed (1-3).

Kiselinu stvaraju parijetalne stanice želuca, djelovanjem K^+H^+ATP -aze pumpe u lumen izlučuju vodikov ion u zamjenu za kalij. Gastrin, acetilkolin i histamin stimuliraju stvaranje kiseline, a inhibiraju je somatostatin i prostaglandini (2,3).

Stanja s povećanim stvaranjem kiseline pogoduju nastanku vrijeda: povećano izlučivanje gastrina uz hiperplaziju ili hiperfunkciju antralnih G stanica, ili Zollinger-Ellison sindrom, kad gastrin stvaraju stanice tumora nonbeta stanica pankreasa. Bolestan bubreg slabije razgrađuje gastrin, uz sklonost vrijedu. Parijetalne stanice stimulira histamin uz sistemnu mastocitozu. U nekim je obiteljima djece s

ulkusom povišena vrijednost pepsinogena (1-3).

Bikarbonat i sluz su mehanizmi kojima se sluznica štiti od pepsina i kiseline. Parijetalne stanice stvaraju bikarbonat, a pH je 5 jedinica veći ispod sloja sluzi nego u lumenu. Hidrofobni sloj sluzi, deblji 10-20 puta od epitela, s neutralnim lipidima i fosfolipidima, neprobojan je za kiselinu i pepsin (3). Elektronskim mikroskopom prikazalo se u želucu tvar sličnu plućnom surfaktantu, koja zaštićuje sluznicu (20).

Nesteroidni protuupalni lijekovi smanjuju sintezu prostaglandina, što umanjuje stvaranje glikoproteina i bikarbonata i mijenja sastav sluzi. Kortikosteroidi mogu povećati rizik pojave vrijeda, ali ne u onoj mjeri kako se ranije smatralo. Napadački djeluju refluks žuči, spojevi željeza, kalijev klorid, kalcij, te antibiotici: penicilin, kloramfenikol, sulfonamidi i cefalosporini (1,3,8).

Za oporavak sluznice od minimalne lezije i funkciju sluzi i bikarbonata, neophodna je normalna mikrocirkulacija, na koju utječu složeni neuralni i humoralni čimbenici, lokalni metaboliti-prostaglandini, leukotrieni, faktor aktivacije trombocita (PAF), te faktori rasta: epidermalni faktor rasta, gastrin, bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) i PDGF (Platelet Derived Growth Factor) (21). Sluznica želuca nema enzime za anaerobnu glikolizu, pa je osjetljiva na poremećaj mikrocirkulacije uz šok, sepsu, opekotine, dehidraciju ili traumu poroda. Intrakranijske povrede ili operacije prati hipergastrinemija, koja može uzrokovati Cushingov ulkus (1,3, 22).

KLINIČKA SLIKA

Klinička slika je manje karakteristična, što je dijete mlađe. U novorođenčeta je obično riječ o sekundarnom vrijedu zbog stresa tijekom poroda. Ponekad dijete povraća ili odbija hranu, ali prva manifestacija može biti krvarenje ili perforacija. U dojenčeta klinička slika može odgovarati simptomima hipertrofične stenozе pilorusa.

Tek u malog djeteta kliničkom slikom dominira bol. Lokalizacija je neti-

pična: bol je difuzna ili oko pupka, ne ovisi o stanju sitosti ni dobu dana, često je povraćanje.

Veće dijete opisuje rekurirajući bol u epigastriju ili srednjem abdomenu, bol ovisi o obrocima, popušta nakon hrane ili antacida i budi dijete noću. Ali samo manje od 20% djece s ulkusom ima takvu klasičnu sliku (1,3, 8,23). Ako vrijed oskudno krvari, anemija uzrokuje umor, dok se obilno krvarenje javlja kao hematemiza, mekena, te može dovesti do hemoragijskog šoka.

Komplikacije vrijeda su krvarenje, penetracija, perforacija, stenoza bulbosa dvanaestnika, a u odraslih se može javiti karcinom. Većina krvarenja spontano prestaje, a oko 30% treba aktivno zaustaviti. Penetracija je najčešća prema gušterači.

DIJAGNOSTIKA

Anamneza i fizikalni pregled ne mogu osigurati dijagnozu, ali su bitni pri donošenju odluke koje dijete treba uputiti na daljnje pretrage (23).

Endoskopski se fiber optičkim aparatom temeljito pregleda gornji probavni sustav čak u novorođenčeta. Kad god je moguće, pretragu se izvodi uz prisvesnu sedaciju djeteta. Vrijed se vidi kao okrugli ili ovalni defekt sluznice, obično pokriven fibrinom. Ako krvari, moguće je endoskopski zaustaviti krvarenje (24-28).

Uz *H. pylori* gastritis, u antrumu se prikazuje znata sluznica. U Sydneyu su dogovoreni endoskopski standardi za klasifikaciju gastritisa. Registrira se eritem, edem, ranjivost, eksudat, erozije, atrofija, vaskularni crtež i nodularnost. Gastritis nije klinička ni radiološka dijagnoza, već endoskopska uz histološku potvrdu. Ako se ne nalaze elementi upale, prikladan je naziv gastropatija (2-4,29).

Histološki pregled vrijeda pokazuje više slojeva: vanjski sloj fibrina, leukocita i eritrocita, ispod je sloj fibrinoidne nekroze, zatim granulacije s krvnim žilama, a najdublje je vezivo. Poznavajući sklonost *H.pylori* za želučanu sluznicu, nastanak vrijeda u dvanaestniku tumači se gastričnom metaplazijom duodenalne sluznice.

Histološki se gastritis prema preporukama iz Sydneya klasificira prema tipu stanica. Neutrofili označavaju akutni tip upale, limfociti i plazma stanice kronični, a postoje i posebne forme gastritisa. Gastritis zbog *H. pylori* prate miješani infiltrati polimorfonuklearnih leukocita, plazma stanica i limfocita - tip B gastritisa (2-4,29).

Osjetljivost i specifičnost *radio-loške pretrage* zaostaju za endoskopskim pregledom. Metodu dvostrukog kontrasta teško je provesti u djece. Kontrastni pregled gastroduodenuma može prikazati edematozne nabore koji konvergiraju prema depou kontrasta. Zadebljani nabori sluznice mogu biti znak duodenitisa (1,3,4,8,30,31).

Teško je interpretirati nalaze *testova sekrecije*, jer na sekreciju utječe mnogo čimbenika. Obično se ispituje radi istraživanja, a u djece zbog sumnje na Zollinger-Ellison sindrom. Crpi se sadržaj želuca, određuje volumen i titrira aciditet. Analizira se bazalna sekrecija BAO (Basic Acid Output) i maksimalna sekrecija MAO (Maximal Acid Output) nakon stimulacije pentagastrinom (pentapeptid djelovanjem sličan gastrinu). PAO (Peak Acid Output) određuje najvišu razinu sekrecije (32).

Određivanje pH vrijednosti u želucu provodi se kad bi uz sekundarni ulkus pad pH izazvao ponovno krvarenje, a koristi i za procjenu učinka lijekova (32).

Dijagnostika infekcije *Helicobacter pylori*

Brojne metode dokazivanja *H. pylori* imaju različitu osjetljivost i specifičnost. Pouzdaniji je dokaz ako je nalaz pozitivan primjenom više metoda (33).

Kultivacija je najpouzdanija, no složena je, skupa i dugotrajna. Omogućava određivanje antibiograma ako je mnogo rezistentnih sojeva, eradicacija neuspješna ili bolesnik preosjetljiv na antibiotike. Kultivira se na podlozi koja sadrži krv. Prikazu se gram negativni svijeni štapići s pozitivnom reakcijom ureaze, katalaze i oksidaze (33).

H. pylori prikazuje se u *histološkim preparatima* bojenim hematoksin-eozinom, no još bolje srebrenim bojama ili po Giemsi, što je jeftinije. Organizmi nalik na *H. pylori*, HLO (*Helicobacter Like Organisms*) razlikuju se od *H. pylori* imunohistokemijski. Prednost je histološkog pregleda prikaz promjena na sluznici.

Brzi test ureaze osniva se na sposobnosti *H. pylori* da cijepa ureju. Povećanje pH mijenja boju medija, obično fenol crvenila. Uzorak sluzince ubaci se u podlogu, test je brz, nije skup, no ako je malo bakterija, nalaz može biti lažno negativan.

Ispitivanje izdahnutog zraka vrši se nakon ingestije ureje obilježene sa C^{13} . *H. pylori* razgradi ureju, oslobađa se obilježeni bikarbonat, te amonijak. Bikarbonat prelazi u krv, izdiše se preko pluća kao obilježeni ugljični dioksid, a C^{13} se odredi spektrometrijom masa (34).

PCR (Polymerase Chain Reaction) tehnika omogućava detektiranje fragmenata DNA *H. pylori* u uzorku sluznice, fecesa, ili uklopljenim uzorcima. Primer izveden iz sekvence nukleotida *H. pylori* jamči specifičnost, jer ga se ne nalazi u drugih bakterija.

Serološka dijagnostika osniva se na odgovoru makroorganizma na površinske antigene bakterije. Najprikladnije je određivanje IgG protutijela EIA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Metoda je osjetljiva, jednostavna, brza i jeftina. U oko 50% djece 1 godinu nakon eradicacije ostaju pozitivni IgG i IgA. Preporuča se serološka procjena barem 6 mjeseci nakon terapije. Opisana je spontana negativizacija serološkog nalaza u djece (35,36).

LJEČENJE

Prehrana i način života nekad su smatrani bitnima u liječenju ulkusa, a razvoj lijekova dovodi ih u drugi plan. Jasno je štetno djelovanje alkohola i nikotina. Često mlijeko pogoršava tegobe jer aromatske aminokiseline koje oslobađa razgradnja mlijeka, povećavaju izlučivanje gastrina. Populacijske studije pokazuju da oboljeli više piju mlijeko, a zdravi više koriste fermenti-

rane mlječne proizvode. Oboljeli unose više mesa i kruha, ukupnih, zasićenih i jednostruko nezasićenih masti i linolenske kiseline. Voće i povrće djeluju protektivno (37).

Lijekovi

Liječenje ulkusne bolesti usmjereno je u dva smjera: jedan je kontroliranje kiseline, a drugi se odnosi na eradicaciju *H. pylori*. Kiselinu se kontrolira neutralizacijom ili sprječavanjem sekrecije.

Djelovanjem antacida na želučanu kiselinu nastaju sol i voda. Koriste se kalcijevi, aluminijevi i magnezijevi antacidi. Spojevi magnezija ubrzavaju, a spojevi aluminijske usporavaju motilitet. Natrijev bikarbonat i natrijev citrat se izbjegavaju, jer izazivaju sistemnu alkalozu, a kalcijev karbonat naknadno povećava sekreciju kiseline. Antacidi smanjuju apsorpciju mnogih lijekova. Preporučuju se 1 mL/kg po dozi, 1 sat i 3 sata iza obroka i prije spavanja, a djelotvorne su i manje doze. U hidrotalcitu se slojevi aluminijevog i magnezijevog hidroksida izmjenjuju sa slojevima karbonata i vode. Neutralizacija prestaje pri određenoj pH vrijednosti (1,3,5,8).

Blokatori histaminskih 2 (H₂) receptora, vezujući se na parijetalne stanice inhibiraju sekreciju kiseline. Nakon cimetidina proizvedeni su ranitidin, etinitidin, famotidin, nizatidin, toksatidin i tiotidin. Ranitidin je najčešće u upotrebi, peroralna doza je 2-6 mg/kg/24h u 2-3 doze. Blokatori H₂ receptora djeluju sinergistički s faktorima rasta u oporavku sluznice nakon oštećenja (1-5).

Tvari koje blokiraju učinak acetilkolina na muskarinske receptore, smanjuju sekreciju kiseline. Učinak je jači nego blokatora H₂ receptora. Antiholinergik koji djeluje selektivno na probavni sustav, pirenzepin, u djece se još ne primjenjuje često.

Inhibitor protonske pumpe je omeprazol, supstituirani benzimidazol. Dugotrajna primjena je nepoželjna, jer trajna supresija aciditeta pogoduje rastu bakterija i mijenja resorpciju mnogih lijekova. Inhibira ureazu i ATP-azu *H. pylori* te smanjuje minimalne inhibi-

torne koncentracije mnogih antibiotika prema *H. pylori*. Omeprazol najbolje djeluje u kiseloj sredini, pa se uzima uz obroke kad poraste sekrecija kiseline. Doza za djecu je do 0,6 mg/kg, dva puta dnevno. Lansoprazol i pantoprazol imaju istu osnovnu strukturu, ali različite supstituente (38).

Sukralfat je bazična aluminijeva sol sukroza okta-sulfata, oblaže sluznicu, vezujući se na oštećena mjesta jer je električki suprotno nabijen od oštećenja. Djeluje sinergistički s faktorima rasta, stimulira angiogenezu potrebnu za oporavak sluznice, povećava produkciju bikarbonata i sluzi, te osjetljivost *H. pylori* na mnoge antibiotike.

Prirodne prostaglandine želučani sadržaj razara, pa su proizvedeni sintetski analozi: misoprostol (analog PGE 1) i enprostil (analog PGE 2). Primjenjuju se u prevenciji ulkusa u osoba koje primaju nesteroidne protuupalne lijekove (39).

Spojevi bizmuta - subsalicilat i koloidni subcitrat su soli slabo topive u vodi. Precipitiraju i odlažu se na oštećenje, u krater ulkusa. Bizmut inhibira ureazu i fosfolipazu *H. pylori*. Opisane su encefalopatije uz primjenu subnitrate ili subgalata, a subsalicilat se optužuje za izazivanje Reyevog sindroma (1-3).

Nakon primjene lijekova kroz dva mjeseca, dijete sa sekundarnim ulkusom je vrlo vjerojatno izliječeno, ako je riješena bolest koja je do ulkusa dovela.

Nakon cijeljenja primarnog ulkusa, održavajuće liječenje blokatorima H2 receptora prati oko 20% relapsa. Meta analize pokazuju nakon završetka liječenja H2 antagonistima do 80% relapsa u roku 1 godine. Pitanje je da li u djece riskirati recidiv ulkusa ili trajnom supresijom kiseline povećati opasnost od prerastanja želučane sluznice bakterijama. Uspješna eradikacija *H. pylori* jamči malu vjerojatnost da će se ulkus ponovno javiti.

Liječenje infekcije *Helicobacter pylori*

Liječenje se provodi samo u bolesnika s dokazanom infekcijom, i to u djece koja imaju simptome, pogotovo

zato što izgleda da je moguća i spontana eradikacija bakterije u djece (40). Ispituju se kombinacije lijekova, a idealna bi shema eradikacije morala biti jednostavna, učinkovita u 90% liječenih, bez popratnih pojava i jeftina.

H. pylori je *in vitro* osjetljiv na antibiotike (penicilin, ampicilin, amoksisicilin, eritromicin, gentamicin, kanamicin, rifampicin, metronidazol, tetraciklin i cefalotin), te na bizmutove soli, omeprazol i lansoprazol. Klaritromicin je najdjelotvorniji, ali je u porastu rezistencija zbog česte upotrebe. Amoksisicilin djeluje na bakteriju *in vitro* i *in vivo*, stabilan je u kiseloj sredini i izlučuje se u želudac nakon parenteralne primjene. U zemljama gdje je zbog parazita česta primjena metronidazola, česta je i rezistencija *H. pylori*. Azitromicin djeluje na *H. pylori*, stabilan je u kiseloj sredini, koncentrira se intracelularno i u području upale (41). Razvoj rezistentnih sojeva odnosno ekološke niše (habitant) bakterije mogu dovesti do relapsa nakon terapije. Reinfekcija nakon eradikacije *H. pylori* je oko 2% po bolesniku po godini (42).

Za odrasle se preporuča shema: inhibitor protonske pumpe (PPI) + klaritromicin + amoksisicilin, ili: PPI + klaritromicin + metronidazol, kroz 7 dana.

Slične se sheme preporučuju i djeci. Trojna terapija: omeprazol + klaritromicin + amoksisicilin, pokazala je postotak eradikacije od 92%. Uz dva tjedna omeprazol + metronidazol + klaritromicin eradikacija je postignuta u 93%, a uz amoksisicilin+ bizmut + metronidazol čak 96% eradikacije. U djece se ne ustraje strogo na trojnoj terapiji kao u odraslih, budući da se eradikacija postiže i dvojnog terapijom. Neki autori preporučuju: metronidazol kroz dva tjedna + bizmutov subcitrat kroz šest tjedana odnosno: amoksisicilin+ bizmutov subsalicilat ili amoksisicilin + tinidazol kroz šest tjedana. Prednost je kratkotrajnijih shema veća suradljivost (10, 43-45).

Liječenje komplikacija

Krvarenje iz vrijeda zaustavlja se endoskopskim intervencijskim metodama: skleroterapijom, fototerapijom laserom ili elektrokauterizacijom, odnosno termokauterizacijom. Sklerote-

rapija je injiciranje sklerozirajućeg sredstva u područje krvarenja. Elektrokoagulacija koristi toplinsku energiju, toplinska sonda toplinu i pritisak, a laser djeluje tako da tkivo apsorbira energiju svjetlosti i pretvara je u toplinu. (27,28).

Kirurško liječenje

U slučaju perforacije vrši se ili klasična laparotomija s prešivanjem perforiranog mjesta, ili laparoskopski zahvat, obično uz zakrpu omentumom. Ako vrijed obilno krvari, bolesnik je u šoku i nije moguća gastroskopija, indiciran je hitni kirurški zahvat. Kad stres ulkus ili hemoragički gastritis ne reagiraju na konzervativno liječenje, izvodi se hitna totalna gastrektomija. Vagotomija ili antrektomija su zahvati za smanjivanje sekrecije.

Na kraju: što možemo očekivati?

Poboljšat će se lijekovi za supresiju kiseline i zaštitu sluznice. Može se očekivati čvršće preporuke o standardima dijagnostike infekcije *H. pylori*. Iako se o bakteriji još mnogo toga ne zna, izgleda da ona i u odsustvu simptoma progresivno oštećuje sluznicu. Hoće li uspješna eradikacija *H. pylori* u dječjoj dobi smanjiti učestalost ulkusa u odraslih, ili će se razviti cjepivo kojim će se spriječiti i sama infekcija, još uvijek je pitanje bez odgovora (46,47).

LITERATURA

1. Gryborski JD, Moyer MS. Peptic ulcer in children u Wyllie R, Hyams JS. Pediatric gastrointestinal disease. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 447-67.
2. Euler AR. Gastritis. U: Wyllie R, Hyams JS. Pediatric gastrointestinal disease. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 435-46.
3. Drumm B, Gormally S, Sherman PM, Gastritis and peptic ulcer disease. U: Walker WA, Durie PR, Hamilton RJ, Walker-Smith JA, Watkins JB, ur. Pediatric gastrointestinal disease, St Luis: Mosby, 1996; 506-27.
4. Dohil R, Hassall E, Jevon G, Dimmick J. Gastritis and gastropathy of children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 29: 379-94.
5. Sherman PM. Peptic ulcer disease in children. Gastroenterol Clin North Am 1994; 23: 707-24.

6. Bujanover Y, Reif S, Yahav J. Helicobacter pylori and peptic disease in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 213-34.
7. Gormally SM, Prakash N, Durnin MT i sur. Association of symptoms with Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr* 1995; 126: 753-6.
8. Herbst JH. Ulcer disease. U Behrman RE, Kliegman RH, Jenson HB ur. Nelson textbook of pediatrics 16 ed. Philadelphia WB Saunders Company, 2000; 1147-50.
9. Sprung DJ, Apter MN. What is the role of Helicobacter pylori in peptic ulcer and gastric cancer outside big cities? *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 60-3.
10. Kalenić S. Helicobacter pylori-epidemiologija i biološke značajke. *Medicus* 1996; 5: 11-3.
11. Koletzko S. Die Helicobacter pylori - Infektion im Kindes - und Jugendalter. *Monatschr Kinderheilkd* 1997; 145: 660-78.
12. Rowland M, Drumm B. Clinical significance of Helicobacter infection in children. *Br Med Bull* 1998; 54: 95-103.
13. Labenz J, Malfertheiner. Helicobacter pylori in gastroesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut* 1997; 41: 277-280.
14. Varanasi RV, Fantry GT, Wilson KT. Decreased prevalence of Helicobacter pylori infection in gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter*, 1998; 3: 188-94.
15. Williams MP, Pounder RE. Helicobacter pylori: from the benign to the malignant. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (Suppl 11): 11-6.
16. Gilvarry J, Buckley MJM, Beattie S, Hamilton H, O'Morain CA. Eradication of Helicobacter pylori affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 535-40.
17. MacArthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori, gastroduodenal disease and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995; 273: 729-34.
18. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH i sur. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275: 308-14.
19. Levenstein S. Peptic ulcer at the end of the 20th century: biological and psychological risk factors. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 753-9.
20. Sbarati A, Deganello A, Tamassia G, Bertini M, Gaburro D, Osculati F. Surfactant-like material in the antral gastric mucosa of children. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1992; 15: 1273-5.
21. Konturek PK, Brzozovski T, Konturek SJ. Role of epidermal growth factor, prostaglandin and sulfhydryls in stress-induced gastric lesions. *Gastroenterology* 1990; 99: 1607-15.
22. Blecker U, Gold BD. Gastritis and peptic ulcer disease in childhood. *Eur J Pediatr* 1999; 157: 541-6.
23. Kačić M, Dujšin M, Markić M, Fališevac V. Peptička ulkusna bolest u djece: koliko često je klinička simptomatologija pouzdana? *Jugosl Pedijatr* 1989; 32: 29-33.
24. Boisieu D, Dupont C, Barbet J, Bargaoui K, Badoual J. Distinct features of upper gastrointestinal endoscopy in the newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 334-8.
25. Ashorn M, Maki M, Ruuska T i sur. Upper gastrointestinal endoscopy in recurrent abdominal pain in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 273-7.
26. McCloy, Nagengast F, Fried M, Rohde H, Froehlich F, Whitwam J. Conscious sedation for endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1233-40.
27. Rosandić-Pilaš M. Skleroterapija u gastroenterologiji. U Rosandić-Pilaš M i sur. Intervencijska gastroenterologija. Zagreb: Školska knjiga, 1993; 15-28.
28. Rosandić-Pilaš M. Druge endoskopijske metode za zaustavljanje krvarenja iz gornjega probavnog sustava. U: Rosandić-Pilaš M i sur. Intervencijska gastroenterologija. Zagreb: Školska knjiga, 1993; 29-31.
29. Price AB. The Sydney system: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 209-22.
30. Long FR, Kramer SS, Markowitz RI, Liacouras CA. Duodenitis in children: correlation of radiologic findings with endoscopic and pathologic findings. *Radiology* 1998; 206: 103-8.
31. Frković M. Radiološki atlas probavnog sustava u djece. Zagreb: Informator, 1998; 83: 102-3.
32. Hyman PE. Gastric function tests. U: Walker WA, Durie PR, Hamilton RJ, Walker-Smith JA, Watkins JB, ur. Pediatric gastrointestinal disease, St Luis: Mosby, 1996; 1615-20.
33. Andersen LP, Külerick S, Pedersen G i sur. An analysis of seven different methods to diagnose Helicobacter pylori infections. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 24-30.
34. Cadranel S, Corvaglia L, Bontems P i sur. Detection of Helicobacter pylori infection in children with standardized and simplified 13 C urea breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 275-80.
35. Kato S, Furujiama N, Ozawa K, Ohnuma K, Iinuma K. Long term follow-up study of serum immunoglobulin G and immunoglobulin A antibodies after Helicobacter pylori eradication. *Pediatrics* 1999; 104 (2): 22.
36. Tindberg Y, Blennow M, Granstrom M. Clinical symptoms and social factors in a cohort of children spontaneously clearing Helicobacter pylori infection. *Acta Paediatr* 1999; 88: 631-5.
37. Elmstahl S, Svensson U, Betrglund G. Fermented milk products are associated to ulcer disease. Results from a cross-sectional population study. *Eur J Clin Nutr*. 1998; 52: 668-74.
38. Kato S, Shibuya H, Hayashi T, Tseng SW, Nakagawa H, Ohi R. Effectiveness and pharmacokinetics of Omeprazole in children with refractory duodenal ulcer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15: 184-88.
39. Maiden N, Madhok R. Misoprostol in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1995; 311 (7091): 1518-9.
40. Perri F, Pastore M, Clemente R i sur. Helicobacter pylori infection may undergo spontaneous eradication in children: a 2-year follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 181-3.
41. Čulig J, Pavić-Sladoljev D. Helicobacter pylori i azitromicin. *Medicus* 1996; 5: 55-9.
42. Kato S, Abukawa D, Furuyama N, Iinuma K. Helicobacter pylori reinfection rate in children after eradication therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 543-6.
43. Kato S, Takeyama J, Ebina K, Naganuma H. Omeprazole-based dual and triple regimens for Helicobacter pylori eradication in children. *Pediatrics* 1997; 100: E3: 124-5.
44. Dohil R, Israel DM, Hassall E. Effective 2-Wk therapy for Helicobacter pylori disease in children. *Am J Gastroenterol* 1996; 92: 244-7.
45. Huang FC, Chang MH, Hsu HY, Lee PI, Shun CT. Long-term follow up of duodenal ulcer in children before and after eradication of Helicobacter pylori. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 76-80.
46. Vyas SP, Sihorkar V. Exploring novel vaccines against Helicobacter pylori: protective and therapeutic immunisation. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 259-72.

Summary

ULCER DISEASE

M. Dujšin

There is a causal relation between peptic ulcer and Helicobacter pylori infection. Some other factors can influence acid secretion and mucosal defence. They play important role in the etiology and increase the risk of peptic ulcer. Diagnostic procedures for detecting mucosal lesions are discussed. Endoscopy is the most reliable method. For confirmation of H. pylori infection cultivation is the most reliable method. The positive finding in different methods can also confirm the infection. Therapeutic approach is focused on gastric acidity reduction and on H. pylori eradication.

Key words: peptic ulcer, Helicobacter pylori, endoscopy