

Imunološki testi in odkrivanje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*

Immunological tests and the detection of *Helicobacter pylori* infection

Vladimir Kotnik

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Laboratorij za celično imunologijo, diagnostiko komplementnega sistema in siflisa, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Korespondenca/

Correspondence:

prof., dr. sci. Vladimir Kotnik, dr. med.
Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Laboratorij za celično imunologijo, diagnostiko komplementnega sistema in siflisa, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenija
E-pošta: vladimir.kotnik@mef.uni-lj.si
Tel.: 01 543 7486
Fax: 01 543 7485

Ključne besede:

bakterijska okužba, imunski test, serološka diagnostika, dihalni test, želodčna razjeda, gastritis, *Helicobacter pylori*

Key words:

bacterial infections, immunoassay, serodiagnosis, breath test, peptic ulcer, gastritis, *Helicobacter pylori*

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011; 80: 469–475

Izveček

Izhodišča: Polemično prikazujemo rezultate štiriletnega testiranja in več kot desetletnih izkušenj s preiskovanjem vzorcev seruma in plazme glede navzočnosti specifičnih protiteles, uperjenih proti antigenu bakterije *Helicobacter pylori* (Hp), in antigena bakterije Hp v blatu. V prispevku želimo opozoriti na pomen obravnavanih testov z vidika lečečega zdravnika.

Metode: Podatke za analizo smo pridobili s testiranjem vzorcev seruma/plazme z encimsko-immunskim testom in vzorcev blata s testom za dokazovanje antigena bakterije Hp.

Rezultati: Ugotovili smo, da je od 446 vzorcev seruma/plazme vsebovalo specifična protitelesa razreda IgG 33,85 % vzorcev, specifična protitelesa razreda IgA 5,38 % vzorcev in da je bil antigen bakterije Hp navzoč v 21,21 % od 264 vzorcev blata. Po zdravljenju smo preiskavo glede navzočnosti specifičnih protiteles imunoglobulinskega razreda IgG ponovili pri osmih preiskovancih, za IgA pri nobenem in za antigen v blatu pri sedmih. Pri nobenem od preiskovancev niso vzorcev za preiskavo določitve protiteles v serumu in antigena v blatu poslali hkrati, vedno le za eno ali za drugo preiskavo. Pri bolnikih, pri katerih so preiskavo s pozitivnim rezultatom ponovili, je bilo mogoče potrditi uspešnost zdravljenja z upadanjem količine specifičnih protiteles ali z izginotjem antigena iz blata.

Zaključki: Iz analize sledi, da zdravniki v slovenskem okolju pri diagnosticiranju okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* redko uporabljajo teste za dokazovanje specifičnih protiteles in antigena v blatu, kljub temu, da sta to zanesljiva in cenovno ugodna testa. Če ju že uporabljajo, je uporaba z vidika značilnosti imunskega odziva neustrezna. Za takšno stanje je najverjetneje vzrok dostopnost bolj zapletenih diagnostičnih metod v okviru univerzitetnih bolnišnic in obstoječe strokovne doktrine, ki na prvo mesto postavlja dihalni in ureazni test.

Abstract

Background: Herewith we present the results of four-year testing, and more than ten years of experience in laboratory determination and interpretation of *Helicobacter pylori* (Hp) infection. An analysis was performed to draw attention of the physicians to the value and importance of immunological testing for the recognition of Hp infection.

Methods: Serum and plasma samples were tested using conventional ELISA test, and stool samples using Hp antigen stool test.

Results: We found that in 33.85 % of 446 samples specific antibodies of IgG class were confirmed, specific antibodies of IgA class were found in 5.38 %, and antigen in stool was found in 21.21 % of 264 samples. The test for the detection of specific IgG antibodies was repeated after the treatment in eight patients, for IgA antibodies never and for antigen in stool in seven patients. None of the patients had a sample of blood and stool taken and sent simultaneously. All the patients in whom testing was repeated, presented with a decrease in the amount of antibodies and absence of antigen in the stool, verifying that the curative treatment was successful.

Conclusions: In the conclusion of the analysis we reveal that the doctors in our country rarely use immunological tests in the diagnostic procedure for the detection of Hp infection. If they are using them, they do not control the obtained results adequately, which is not correct! The presented situation is the consequence of the availability of sophisticated diagnostic procedures in the framework of university hospitals.

Prispelo: 13. maj 2010,
Sprejeto: 4. mar. 2011

Avstralca Barry Marshall in Robin Warren sta odkrila bakterijo *Helicobacter pylori* leta 1979. O odkritju sta poročala leta 1983 v reviji Lancet.¹ Ugotovila sta, da se pri polovici bolnikov z želodčno razjedo in gastritisom pojavljajo neznane vibaste bakterije.² Bakterijo sta poimenovala *Campylobacter pyloridis* in za odkritje leta 2005 dobila Nobelovo nagrado. Ime bakterije so glede na značilnosti mikroba kmalu spremenili v *Helicobacter pylori* (Hp).^{3,4} Z odkritjem Hp se je pričela v gastroenterologiji nova doba.^{3,5} Kmalu so razvili laboratorijske teste za odkrivanje okužbe pri ljudeh. Med njimi je najbolj znan in diagnostično pomemben dihalni test.⁴ Test temelji na encimski razgradnji z radioizotopom ¹⁴C ali izotopom ¹³C označene uree v ogljikov dioksid in amoniak. Ker ima bakterija Hp od znanih bakterij v želodcu edina encim ureazo, velja test za specifičnega, dokaz z radioizotopom ¹⁴C ali ¹³C označenega CO₂ pa za patognomonični znak okužbe.⁶

Praktično hkrati z ureaznim testom so razvili tudi teste za odkrivanje protiteles proti bakteriji Hp v krvi okuženih ljudi⁷ in nekoliko pozneje še za odkrivanje antigena bakterije Hp v blatu.^{8,9}

Za odkritje okužbe pri dispeptičnih bolnikih trenutno priporočajo izvedbo dihalnega testa in določitev antigena v blatu, ponekod pa tudi ureazni test na bioptičnih vzorcih želodčne sluznice.^{6,10} Odkrivanje antigena bakterije *Helicobacter pylori* v blatu ima torej podoben pomen kot dihalni in ureazni test, pridobitev vzorca pa je preprostejša, kar zmanjša stroške diagnostičnega postopka.⁶ Določanje protiteles je smiselno v epidemioloških študijah in je za odkrivanje okužbe zaradi velike prekuženosti prebivalstva manj pomembno.¹¹ Z analizo rezultatov štiriletnega testiranja in več kot desetletnih izkušenj s preskušanjem vzorcev seruma, plazme in blata glede navzočnosti specifičnih protiteles in antigena bakterije Hp želimo opozoriti na pomen imunološkega dokazovanja okužbe z bakterijo Hp pri vsakdanjem zdravniškem delu in pokazati na nepravilnosti pri načrtovanju diagnostičnih postopkov, ki vključujejo obravnavne teste.^{12,13}

Preiskovanci in metode

Raziskava je retrogradna in zajema podatke iz računalniških zapisov o dejavnosti Laboratorija za celično imunost, diagnostiko komplementnega sistema in sifilisa Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, ki izvaja meritve glede navzočnosti specifičnih protiteles proti bakteriji Hp imunoglobulinskih razredov IgG in IgA v serumu ali plazmi in določitev antigena bakterije Hp v blatu.

Preiskovanci so osebe moškega in ženskega spola, pri katerih je pošiljatelj posumil na okužbo z bakterijo Hp in pri katerih so z določevanjem antigena bakterije Hp v blatu in/ali ustreznih specifičnih protiteles v serumu ali plazmi poskušali potrditi klinično diagnozo: navzočnost okužbe z bakterijo Hp. Baza zajema 710 vpisov za vzorce, ki so bili poslani v laboratorij od 1. 1. 2006 do 31. 3. 2010. Od teh je bilo 438 vzorcev seruma in 8 vzorcev plazme (za določitev specifičnih protiteles razreda IgG ali IgA) ter 264 vzorcev blata (za določitev antigena bakterije Hp).

Protitelesa smo iskali v vzorcih seruma in plazme z encimskoimunskim testom za odkrivanje specifičnih protiteles imunoglobulinskega razreda IgG ali IgA proizvajalca Biomerica (GAP-IgG ELISA, Test for the Quantitative Determination of *Helicobacter pylori* Specific IgG Antibodies (REF 7004) in GAP-IgA, Test for the Quantitative Determination of *Helicobacter pylori* Specific IgA Antibodies (REF 7008)). V testih so za odkrivanje specifičnih protiteles uporabljeni delno prečiščeni antigeni bakterije *Helicobacter pylori*. Občutljivost testa, merjena glede na biopsijske vzorce, je 99,4 % za IgG in 92,2 % za IgA. Specifičnost testa je za IgG 93,5 % in 82,5 % za IgA. Navzočnost antigena Hp smo dokazovali z encimskoimunskim testom za dokazovanje navzočnosti antigena bakterije Hp v blatu. Test izdeluje Meridian Bioscience (ImmunoCard STAT HpSA test, Cat. No. 750720, CE). V testu se za lovljenje in odkrivanje uporabljajo za antigen specifična monoklonska protitelesa. Diagnostična občutljivost testa je od 84,9 % do 97 %, specifičnost pa od 87,5 % do 96,5 %. Za ugotavljanje uspešnosti eradikacijskega

Tabela 1: Število vzorcev seruma/plazme in/ali blata po letih, ki so bili poslani za ugotovitev količine specifičnih protiteles razreda IgG ali IgA in antigena bakterije Hp.

| Vzorec | serum/ plazma | serum/ plazma | serum/ plazma | serum/ plazma | serum/ plazma | serum/ plazma | blato | blato+ | blato- |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------|---------|---------|
| \ | IgG | IgG+ | IgG- | IgA | IgA+ | IgA- | antigen | antigen | antigen |
| Leto | (vsi) | | | (vsi) | | | (vsi) | | |
| 2006 | 97 | 23 | 74 | 97 | 3 | 94 | 0 | 0 | 0 |
| 2007 | 104 | 41 | 63 | 104 | 9 | 95 | 8 | 3 | 5 |
| 2008 | 119 | 45 | 74 | 119 | 4 | 115 | 95 | 15 | 80 |
| 2009 | 91 | 33 | 58 | 91 | 7 | 84 | 121 | 29 | 92 |
| 2010 (Jan., Feb.) | 35 | 9 | 26 | 35 | 1 | 34 | 40 | 9 | 31 |
| Skupaj | 446 | 151 | 295 | 446 | 24 | 422 | 264 | 56 | 208 |

zdravljenja je občutljivost testa od 86,0 % do 100 % in specifičnost 100 %. Vse navedene teste smo izvajali v skladu z navodili proizvajalcev.

Rezultati

V obdobju od 1. 1. 2006 do 31. 3. 2010 smo v našem laboratoriju preiskusili 446 serumskih in plazemskih vzorcev glede navzočnosti specifičnih protiteles razreda IgG in IgA proti bakteriji Hp. V istem obdobju smo preiskusili tudi 264 vzorcev blata glede navzočnosti antigena bakterije Hp (Tabela 1).

Pri nobenem od obravnavanih bolnikov preiskava na navzočnost protiteles in antigena bakterije Hp ni bila izvedena hkrati. Vzorci so bili poslani ali na določitev protiteles ali na določitev antigena. Pri 8 od 151 preiskovancev, ki so imeli ob prvem testiranju patološko količino protiteles razreda IgG, so test ponovili, medtem ko pri 24 preiskovancih, ki so imeli povečano količino protiteles razreda IgA, testa niso ponovili nikoli. Preiskavo so ponovili pri sedmih od 56 preiskovancev, pri katerih smo našli v blatu antigen bakterije Hp.

Pretežno večino vzorcev so poslali s kliniki UKC Ljubljana, 5 iz zasebne ambulante splošne prakse, 2 z Onkološkega inštituta, 2 iz Železniškega zdravstvenega doma Ljubljana, 8 vzorcev pa je bilo samoplačniških. Delež pozitivnih vzorcev je bil naslednji: klinike UKC 2,4 % (interna 2,9 %, dermatologija 1,6 %) in zdravstveni dom 4,9 %.

Razpravljanje

Serološki (imunološki) testi za odkrivanje protiteles proti bakteriji Hp so se že takoj pokazali za zelo učinkovite, zanesljive in po ceni ugodne.⁷ Prva poročila pričajo o tem, da so uporabni predvsem za odkrivanje povezav med okužbo in boleznimi, pri katerih bi lahko bila soudeležena bakterija *Helicobacter pylori* (Hp).^{14,15} Tako so npr. ugotovili, da je okužba s Hp pomembno povezana s krvavitvijo iz peptičnega ulkusa¹⁶ in pojavom osrednje serozne horioretinopatije,¹⁷ da je s Hp povzročeni gastritis zelo redek pri bolnikih s Crohnovo boleznijo,⁵ značilno več (od 69 do 94 %) pa je okužb pri bolnikih, ki imajo želodčnega raka.¹⁸⁻²⁰ Bolniki z rozaceo in dispepsijo imajo v 81 % navzoča specifična protitelesa razreda IgG proti bakteriji Hp in v 75 % proti antigenu CagA, bolniki brez dispepsije pa samo v 16 %.²¹ Bolniki s cistično fibrozo imajo pomembno manj okužb z bakterijo Hp kot po starosti enaka kontrolna skupina brez cistične fibroze.²² Pri bolnikih s hereditarnim angioedemom se je bolezensko stanje po izkoreninjenju okužbe s Hp pomembno izboljšalo.²³

Pomembnost imunoloških testov se je kmalu pokazala tudi pri spremljanju uspešnosti zdravljenja.^{13,24} Serološki testi, ki so preprostejši, neinvazivni, neobremenjujoči za preiskovanca, zanesljivi in poceni, uspešno dopolnjujejo in celo nadomeščajo drage invazivne preiskave za sledenje okužbi.²⁵⁻²⁸ Obravnavani testi so se kot posebej koristni

izkazali pri odkrivanju in sledenju okužb pri otrocih v deželah v razvoju, kjer so okužbe s Hp pogoste.^{29,30} Testi, s katerimi lahko odkrivamo protitelesa v krvi in navzočnost antigena bakterije Hp v blatu, so danes zanesljivi, močno občutljivi in specifični.³¹⁻³⁴

Pri nas je število poslanih vzorcev za določitev količine specifičnih protiteles proti bakteriji Hp in določitev antigena bakterije Hp v blatu približno 200 na leto in je sorazmerno majhno, saj je pričakovano število okuženih bolnikov z želodčnimi težavami vsaj štiridesetkrat večje. Natančen izračun prevalence okužbe je pri tako majhnem številu vzorcev torej težko izvesti.¹¹ Ugotavljanje prevalence okužbe pa je pomembno tako z vidika načrtovanja diagnostične strategije kot tudi zaradi terapevtske strategije.¹⁰ Opazujemo, da se število vzorcev z leti ne spreminja pomembno. Vzorce pošiljajo pretežno z Interne klinike UKC Ljubljana, nekaj z Dermatovenerološke klinike UKC, nekaj iz Zdravstvenega doma Ljubljana, od drugod pa sporadično. Pri pregledu vstopnih podatkov za predstavljeno analizo smo ugotovili, da na napotnicah navadno ni napotne diagnoze, pač pa so v večini primerov našete preiskave, ki naj jih v laboratoriju izvedemo. To kaže na to, da zdravniki poznajo teste, ki so na voljo v našem laboratoriju. Kljub temu, da menimo, da zdravniki teste poznajo in jih znajo tudi vrednotiti, na izvidih ob rezultatu vedno zapišemo tudi referenčne vrednosti, ki omogočijo zdravniku enostavnejše tolmačenje laboratorijskega izvida. Iz rezultatov predstavljene analize zaključujemo, da so imeli napotni zdravniki kljub drugačnemu pričakovanju pri vrednotenju laboratorijskih izvidov težave, saj v večini primerov niso ravnali pravilno in smotrno, če je bil laboratorijski izvid pozitiven. Tako so se le v 15 primerih od 710 (serum in blato), ko so posumili na možnost okužbe z bakterijo Hp, odločili za preverjanje prvega rezultata s ponovitvijo testa. To so naredili 8-krat, ko smo v serumu našli specifična protitelesa proti bakteriji Hp, in 7-krat, ko smo v prvem vzorcu blata našli antigen bakterije Hp. V deležih je to za test določanja količine protiteles 5,3 % in za test določanja navzočnosti antigena bakterije Hp v blatu 12,5 %.

Ko smo pregledali rezultate drugega testiranja pri vzorcih blata, ki so bili prvič pozitivni, smo ugotovili, da je bil vzorec drugič vedno negativen. Sklepamo lahko, da je v obdobju od prvega testiranja do drugega antigen izginil iz prebavil preiskovanca.²⁴ Podobno je tudi glede količine protiteles. Pri drugem testiranju je bila količina protiteles vedno manjša. Tudi ta rezultat kaže na to, da je v obdobju od prvega do drugega testiranja po vsej verjetnosti bakterija izginila iz prebavil preiskovanca.^{12,35} Iz ugotovljenega lahko torej zaključimo, da testi izpolnjujejo svojo nalogo in povedo, da je bilo zdravljenje preiskovanca učinkovito. Žal pa moramo ugotoviti tudi, da napotni zdravniki tega učinka niso iskali pri vseh preiskovancih. Tako torej tudi niso mogli ugotoviti, ali je bilo njihovo ukrepanje pri zdravljenju vedno učinkovito ali ne. Posledica takšnega dela je, da večina zdravnikov meni, da imunološka testiranja glede navzočnosti antigena in specifičnih protiteles proti bakteriji Hp nimajo večjega praktičnega pomena.^{10,12,18,21-23} To pa nikakor ni res, saj ravno predstavljena analiza dokazuje, da je ob pravilnem odvzemu, pravilni napotni diagnozi in pravilnem tolmačenju laboratorijskih izvidov mogoče natančno spremljati potek okužbe pri preiskovancu. S tega vidika želimo opozoriti bralce, da naj ob odločitvi, da bodo preverili verjetnost okužbe z bakterijo Hp, dosledno upoštevajo znanje, ki ga imajo o značilnostih mikrobnih antigenov in imunskem odzivu na njih. Vsak antigen torej sproži v okuženem organizmu imunski odziv, ki se kaže s tvorbo specifičnih protiteles. Z izginitvijo antigena iz organizma se imunski odziv za določeni antigen zmanjša oziroma izgine. Zato se količina specifičnih protiteles zmanjšuje tako, da lahko v razpolovnem času, ki je značilen za posamezni imunoglobulinski razred, pričakujemo približno polovico manj protiteles kot ob kulminaciji odziva.²⁴ Zaradi različnih vplivov se lahko količina protiteles zmanjšuje počasneje. Zato priporočamo, da meritev upada količine specifičnih protiteles opravimo najprej mesec dni po klinični ugotovitvi, da okužbe ni več.³⁶ Razpolovni čas za protitelesa razreda IgG je namreč 21 dni. Pripominjamo pa, da je smotrno preiskavo ponoviti še čez

6 mesecev, ko se količina protiteles skoraj zagotovo značilno zmanjša. Pri ugotavljanju antigena v blatu je negativen izvid drugega odvzema po zaključenem zdravljenju skoraj zanesljivo znak uničenja bakterije. V primerih, ko je bakterija na zdravljenje odporna ali ob možni ponovni okužbi to seveda ne velja. Zato je pozitiven izid testa več mesecev po prvi ugotovitvi antigena bakterije Hp v blatu znak neuspešnega zdravljenja.

S prikazano analizo torej želimo opozoriti kolegice in kolege zdravnike na nepravilno in neprimerno rabo imunoloških laboratorijskih testov za odkrivanje navzočnosti te bakterije v prebavilih bolnikov s težavami, ki jih lahko povezujemo z navzočnostjo bakterije Hp.^{16,19,37} Kljub veljavni drugačni doktrini za dokazovanje okužbe z bakterijo Hp predlagamo, da poleg diahalnega in ureaznega testa, biopsije in kulture bakterioloških gojišč uporabijo tudi imunološke teste.^{6,10} »Klasični« testi, ki so glede na močno razširjeno prepričanje »boljši« in bolj informativni so bolj obremenjujoči za preiskovanca in jih težje ustrezno tolmačimo kot obravnavana imunološka testa.²⁷⁻³⁰

V nasprotju s »klasičnimi« testi sta test za dokazovanje protiteles v serumu ali plazmi in test za dokazovanje navzočnosti antigena bakterije Hp v blatu preprosta.^{31,38} Analiza rezultatov je enostavna. Ob pravilnem obravnavanju bolnika, ki mora po mesecu dni, lahko pa tudi kasneje po zdravljenju tako ali tako na kontrolni pregled, lahko pričakujemo, da bosta zmanjšanje količine specifičnih protiteles razreda IgG in odsotnost antigena potrdila odstranitev bakterije iz prebavil.³² Po analogiji pa seveda navzočnost protiteles v nespremenjeni količini ali celo povečanje in navzočnost antigena kaže na neuspešnost zdravljenja. Seveda pa ni vse tako preprosto.³⁹ Takrat, ko zdravljenje ni uspešno, je na mestu natančnejše preučevanje konkretnega bakterijskega seva. Bakterija ima na voljo celo vrsto dejavnikov, ki ji omogočajo preživetje in povzročanje težav pri določenem bolniku. Koliko pa je bolnikov z zapleti pri zdravljenju? Iz pričujoče analize sledi, da jih je malo. Če predpostavimo, da smo v 4 letih v našem laboratoriju pregledali 710 vzorcev in od teh le 15 vzorcev dvakrat, potem je problem okužbe z bakte-

rijo Hp očitno nepomemben, ali pa je nekaj narobe z doktrino odkrivanja navedene okužbe. Iz analiz, ki so bile za naše prebivalstvo opravljene v preteklih letih, je znano, da lahko pričakujemo na leto približno 200 vzorcev seruma in blata, kar pa nikakor ne ustreza številu pričakovanih bolnikov, saj so želodčne težave ena najpogostejših bolezni pri ljudeh. V Sloveniji tako lahko pričakujemo približno 8.000 bolnikov z želodčnimi težavami in verjetno tudi z okužbo z bakterijo Hp na leto. Ker so okužbe s Hp povezane še z mnogimi drugimi boleznimi, bi z imunološkim pristopom k odkrivanju okužbe pomembno prispevali k zgodnejšemu odkrivanju bolnikov z boleznimi želodca, raka na želodcu in tudi drugih.

Prepoznavanje okužbe z bakterijo Hp je torej proces, ki poleg natančne anamneze, kliničnega statusa, pregleda pri gastroenterologu, gastroskopije in histološkega pregleda biopta obsega tudi določitev značilnosti specifičnih protiteles in antigena v blatu, ki je izjemnega pomena. Protitelesa moramo določiti ob začetku zdravljenja in nato še en mesec in po možnosti 6 mesecev po zaključku zdravljenja.^{10,12,13,36} Če se titer protiteles IgG pomembno zmanjša, imamo to lahko za znak ozdravitve. Prav tako je pomembno, da ugotovimo, ali ima preiskovanec ob protitelesih bakterijo tudi v blatu. Po uspešnem zdravljenju mora ta iz blata izginiti.

Določanje specifičnih protiteles proti bakteriji Hp v krvi in antigena v blatu je torej koristno. Žal je vedenje o koristnosti testiranja na okužbo s Hp pomanjkljivo, zato je število poslanih vzorcev nezadostno. Posledica tega je, da je število pozitivnih vzorcev majhno, kar pa verjetno ne odraža resničnega stanja pri nas.¹¹ Prednosti imunološkega testiranja pred drugimi uveljavljenimi testi za odkrivanje okužbe z bakterijo Hp in uspešnosti eradikacije so, da so imunološki testi preprosti, nenevarni in poceni, rezultati pa zanesljivi in uporabni. Nevarnost pri imunoloških testih pa je, da jih, vsaj glede na predstavljeno analizo, uporabljamo nenačrtno, narobe in brez potrebnega preverjanja. Iz tega verjetno izvira napačno tolmačenje izvidov, iz napačnega tolmačenja pa napačno sklepanje, da imunološki testi za odkriva-

nje specifičnih protiteles in antigena Hp niso specifični, občutljivi, relevantni in zanesljivi.

Zahvala

Za skrbno izvedbo testov se zahvaljujem tehničnima sodelavkama Maji Mrgole in Jelki Markelj.

Literatura

1. Marshall B, Warren J. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1(8336): 1273–5.
2. Marshall B, Warren J. Unidentified curved bacilli in the stomach patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1(8390): 1311–5.
3. Maddocks AC. Helicobacter pylori (formerly Campylobacter pyloridis/pylori) 1986–1989: a review. *J Clin Pathol* 1990; 43: 353–6.
4. Surveyor I, Goodwin CS, Mullan BP, Geelhoed E, Warren JR, Murray RN, et al. The ¹⁴C-urea breath-test for the detection of gastric Campylobacter pylori infection. *Med J Aust* 1989; 151: 435–9.
5. Halme L, Karkkainen P, Rautelin H, Kosunen TU, Sipponen P. High frequency of helicobacter negative gastritis in patients with Crohn's disease. *Gut* 1996; 38: 379–83.
6. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808–25.
7. Hirschl AM, Rotter ML. Serological tests for monitoring Helicobacter pylori eradication treatment. *Journal of Gastroenterology* 1996; 31: 33–6.
8. Trevisani L, Sartori S, Galvani F, Rossi MR, Ruina M, Caselli M. Detection of Helicobacter pylori in faeces with a new enzyme immunoassay method: preliminary results. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 893–4.
9. Makrithathis A, Pasching E, Schutze K, Wimmer M, Rotter ML, Hirschl AM. Detection of Helicobacter pylori in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2772–4.
10. Tepeš B. Priporočila za zdravljenje okužbe s Helicobacter pylori v Sloveniji v letu 2005. *Gastroenterolog* 2005; 9: 77–85.
11. Gubina M TB, Vidmar G, Ihan A, Logar J, Wraber B, Poljanec J, et al. Prevalenca protiteles proti bakteriji Helicobacter pylori v Sloveniji v letu 2005. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 169–73.
12. Tepeš B, Gubina M, Avšič-Županc T, Kavčič B, Kragelj-Zaletel L. Prospektivno spremljanje nivojev protiteles IgG proti Helicobacter pylori v odvisnosti od odstranitve balerije. In: Cerar A, Križman I, eds. Gastritis in z njim povezane bolezni. XXVII. Memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika; 1996; Ljubljana: Inštitut za patologijo; 1996. p. 93–101.
13. Logar-Car G, Gubina M, Ferlan-Marolt V. Zdravljenje kroničnega gastritisa povzročene s Helicobacter pylori pri otrocih. In: Cerar A, Križman I, eds. Gastritis in z njim povezane bolezni. XXVII. Memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika; 1996; Ljubljana: Inštitut za patologijo; 1996. p. 121–7.
14. Ihan A. Imunski odgovor proti Helicobacter pylori. In: Cerar A, Križman I, eds. Gastritis in z njim povezane bolezni. XXVII. Memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika; 1996; Ljubljana: Inštitut za patologijo; 1996. p. 63–6.
15. Ferlan-Marolt V. Patomorfološke značilnosti gastritisa pri okužbi z bakterijo Helicobacter pylori. In: Cerar A, Križman I, eds. Gastritis in z njim povezane bolezni. XXVII. Memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika; 1996; Ljubljana: Inštitut za patologijo; 1996. p. 58–62.
16. Morgando A, Giordanino C, Baronio M, Pellicano R, Rizzetto M. Role of Helicobacter pylori infection in peptic ulcer haemorrhage. *Minerva Med* 2006; 97: 47–50.
17. Cotticelli L, Borrelli M, D'Alessio AC, Menziona M, Villani A, Piccolo G, et al. Central serous chorioretinopathy and Helicobacter pylori. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 274–8.
18. Whiting JL, Hallissey MT, Fielding JW, Dunn J. Screening for gastric cancer by Helicobacter pylori serology: a retrospective study. *British Journal of Surgery* 1998; 85: 408–11.
19. Knekt P, Teppo L, Aromaa A, Rissanen H, Kosunen TU. Helicobacter pylori IgA and IgG antibodies, serum pepsinogen I and the risk of gastric cancer: Changes in the risk with extended follow-up period. *International Journal of Cancer* 2006; 119: 702–5.
20. Naylor GM, Gotoda T, Dixon M, Shimoda T, Gatta L, Owen R, et al. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. *Gut* 2006; 55: 1545–52.
21. Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR, Arnesi P, Baldassarre MA, Baroni A. Incidence of anti-Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies in rosacea patients. *International Journal of Dermatology* 2003; 42: 601–4.
22. Yahav J, Samra Z, Blau H, Dinari G, Chodick G, Shmueli H. Helicobacter pylori and Clostridium difficile in cystic fibrosis patients. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2274–9.
23. Farkas H, Fust G, Fekete A, Karadi T, Varga L. Eradication of Helicobacter pylori and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 2001; 358: 1695–6.
24. Kato S, Furuyama 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: e22.
25. PerezPerez GI, Cutler AF, Blaser MJ. Value of serology as a noninvasive method for evaluating the efficacy of treatment of Helicobacter pylori infection. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25: 1038–43.
26. Dzierzanowska-Fangrat K, Lehours P, Megraud F, Dzierzanowska D. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2006; 11 Suppl 1: 6–13.
27. Paimela HM, Oksala NK, Kaariainen IP, Carlson PJ, Kostiala AA, Sipponen PI. Faecal antigen tests

- in the confirmation of the effect of *Helicobacter* eradication therapy. *Ann Med* 2006; 38: 352–6.
28. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 299–313.
 29. Nares-Cisneros J, Jaramillo-Rodriguez Y, Martinez-Ordaz VA, Velasco-Rodriguez VM, Madero A, Mena-Arias G, et al. Immunochromatographic monoclonal test for detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool is useful in children from high-prevalence developing country. *Helicobacter* 2007; 12: 354–8.
 30. Schwarzer A, Lottspeich C, Russmann H, Ossian-der G, Koletzko S. Evaluation of a novel rapid one-step monoclonal chromatographic immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* in stool from children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 475–80.
 31. Blanco S, Forne M, Lacombe A, Prat C, Cuesta MA, Latorre I, et al. Comparison of stool antigen immunoassay methods for detecting *Helicobacter pylori* infection before and after eradication treatment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61: 150–5.
 32. Kalach N, Dehecq E, Gosset P, Decoster A, Bergeret M, Dupont C, et al. Usefulness and influence of age of a novel Rapid HpStAR stool antigen for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65: 450–3.
 33. Deguchi R, Matsushima M, Suzuki T, Mine T, Fukuda R, Nishina M, et al. Comparison of a monoclonal with a polyclonal antibody-based enzyme immunoassay stool test in diagnosing *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy. *J Gastroenterol* 2009; 44: 713–6.
 34. Wu DC, Wu IC, Wang SW, Lu CY, Ke HL, Yuan SS, et al. Comparison of stool enzyme immunoassay and immunochromatographic method for detecting *Helicobacter pylori* antigens before and after eradication. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56: 373–8.
 35. Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK, Gubina M, Ihan A, Poljak M, et al. Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol* 1999; 188: 24–9.
 36. Kotnik V. Vloga protiteles pri sifilisu. In: Miljković J, ed. 6. Dermatološki dnevi. 6.-7. november 2009; Maribor. Maribor: Univerzitetni klinični center, Oddelek za kožne in spolne bolezni; 2009. p. 111–27.
 37. Tepes B, Krizman I, Gorenek M, Gubina M, Orel I. Is a one-week course of triple anti-*Helicobacter pylori* therapy sufficient to control active duodenal ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1037–45.
 38. Kori M, Goldstein E, Granot E. *Helicobacter pylori* infection in young children detected by a monoclonal stool antigen immunoassay. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 157–9.
 39. Kopitar AN, Stegel V, Tepes B, Gubina M, Novakovic S, Ihan A. Specific T cell responses to *Helicobacter pylori* predict successful eradication therapy. *J Infect* 2007; 54: 257–61.