

Strokovni prispevek/Professional article

REFLUKSNA BOLEZEN POŽIRALNIKA, PEPTIČNA RAZJEDA IN OKUŽBA S *HELICOBACTER PYLORI* – PROSPEKTIVNA, KONTROLIRANA RAZISKAVA

ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, PEPTIC ULCER AND *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION – A PROSPECTIVE, CONTROLLED STUDY

Pavel Skok¹, Igor Križman², Marija Skok³

¹ Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

² Na Jami 7, 1000 Ljubljana

³ Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca, Ulica talcev 7, 2000 Maribor

Prispelo 2002-11-13, sprejeto 2002-12-15; ZDRAV VESTN 2003; 72: 71-7

Ključne besede: refluksna bolezen požiralnika; peptična razjeda; *Helicobacter pylori*; izkoreninjenje okužbe

Izvleček – Izhodišča. Morebitna povezanost refluksne bolezni požiralnika s peptično razjedo, okužbo s *Helicobacter pylori* ali s posledicami izkoreninjenja okužbe ni pojasnjena. Skrb zbujajoče je dejstvo, da v razvitih deželah narašča pojavnost adenokarcinoma požiralnika, ki ga povezujejo z refluksno boleznijo.

Namen raziskave. Ugotoviti pogostost pojava refluksne bolezni požiralnika po izkoreninjenju okužbe s *H. pylori* pri bolnikih s krvavečo in nekrvavečo peptično razjedo želodca ali dvanajstnika.

Bolniki in metode. Raziskavo je odobrila Republiška strokovna komisija za medicinsko etična vprašanja leta 1998 (števila sklepa 90/09/98). Prospektivna, kontrolirana in randomizirana, potekala je v obdobju 1998–2000. V študijsko skupino smo vključili 80 bolnikov (50 moških in 30 žensk, povprečne starosti 57,5 leta, SD $\pm$ 17,1 leta, v razponu od 22–80 let), pri katerih smo endoskopsko potrdili krvavečo peptično razjedo želodca ali dvanajstnika in okužbo s *H. pylori*. V kontrolno skupino smo vključili 80 bolnikov (50 moških in 30 žensk, povprečne starosti 56,8 leta, SD $\pm$ 16,8, v razponu od 19–80) s peptično razjedo želodca ali dvanajstnika, okuženih z bakterijo, v istem časovnem obdobju. Pri vseh bolnikih smo zdravili okužbo s priporočenimi kombinacijami zdravil: zaviralcem protonske črpalke, omeprazolom (štiri tedne) in kombinacijo antibiotikov, klaritromicinom in metronidazolom ali glede na antibiogram (en teden). Uspešnost zdravljenja smo ugotavljali endoskopsko štiri tedne po vključitvi v raziskavo, izkoreninjenje okužbe smo potrdili s hitrim ureaznim testom in histološkim pregledom sluznice želodca. V poteku spremljanja, po enem letu, smo pri bolnikih z endoskopskimi preiskavami, s 24-urno pH-metrijo ali fiberoptičnim spektrofotometričnim določanjem bilirubina in bilimetrijo skušali ugotoviti znake refluksne bolezni požiralnika.

Rezultati. Uspešnost izkoreninjenja okužbe štiri tedne po vključitvi v raziskavo je bila pri študijski skupini 92,5%, pri kontrolni skupini pa 91,25%, $p > 0,05$. Ob endoskopskem pregle-

Key words: esophageal reflux disease; peptic ulcer; *Helicobacter pylori*; eradication of infection

Abstract – Background. A possible association of esophageal reflux disease with peptic ulcer, *Helicobacter pylori* infection or the results of eradication, has not been elucidated. It is an alarming fact that in developed countries the incidence of esophageal adenocarcinoma, which is associated with reflux disease, is increasing.

Aim. The aim of the study was to establish the prevalence of esophageal reflux disease after eradication of *H. pylori* infection in patients with hemorrhaging and nonhemorrhaging peptic ulcer of stomach or duodenum.

Patients and methods. Study was approved in 1998 by the Slovenian Medical Ethics Committee (No. 90/09/98). Prospective, controlled and randomized, carried out between 1998–2000. The study included 80 patients (50 male and 30 female, av. age 57.5 years, SD $\pm$ 17.1, range 22–80 years) in which endoscopy confirmed hemorrhage from peptic ulcer of stomach or duodenum and HP infection. The control group was made up of 80 patients (50 male and 30 female, av. age 56.8 years, SD $\pm$ 16.8, range 19–80 years) with peptic ulcer of stomach or duodenum and *H. pylori* infection in the same period of time. In all cases the recommended drug combinations were used in the treatment of the infection: a proton pump inhibitor, omeprazol (4 weeks), and combination of antibiotics, claritromycin and metronidazole or with regard to the antibiogram (1 week). The therapeutic success was ascertained endoscopically four weeks after inclusion in the study. Infection eradication was confirmed by the rapid urease test and histologic investigation of the gastric mucosa. One year later, in the course of follow-up, in patients with endoscopic investigations, 24-hour pH-metry or fiberoptic spectrophotometric bilirubin determination, bilimetry, we tried to establish signs of esophageal reflux disease.

Results. Four weeks after inclusion in the study the success of infection eradication was 92.5% in the study group while in the control group reached 91.25%, $p > 0.05$. Endoscopic investigation performed one year after inclusion in the study re-

du, opravljenem leto dni po vključitvi v študijo, smo ugotovili ponovitev okužbe pri štirih bolnikih (4/80, 5%) študijske skupine in pri petih bolnikih (5/80, 6,25%) kontrolne skupine, $p > 0,05$. Endoskopske znake ezofagitisa na sluznici požiralnika smo ugotovili pri osmih bolnikih študijske skupine (8/76, 10,5%) in devetih bolnikih kontrolne skupine (9/75, 12%), $p > 0,05$. Izvid 24-urne pH-metrije je potrdil kisli refluks pri 11 bolnikih študijske skupine (11/76, 14,4%) in desetih bolnikih (10/75, 13,1%) kontrolne skupine, $p > 0,05$. S fiberoptičnim spektrofotometričnim določanjem bilirubina smo ugotovili refluks žolča pri treh bolnikih študijske skupine (3/76, 3,9%) in enem bolniku kontrolne skupine (1/75, 1,3%), $p > 0,05$.

Zaključki. Po izkoreninjenju okužbe s *H. pylori* se pojavi refluksna bolezen požiralnika značilno pogosteje pri bolnikih s peptično razjedo dvanajstnika kot pri bolnikih s peptično razjedo želodca. Na razvoj refluksne bolezni ne vpliva dejstvo, ali je peptična razjeda potekala z zapleti ali ne.

vealed a recurrence of *H. pylori* infection in 4 patients (5%, 4/80) from the study group and in 5 (6.25%, 5/80) from the control group, $p > 0.05$. During endoscopy we confirmed esophagitis in 8 patients from the study group (8/76, 10.5%) and in 9 patients (9/75, 12%) from the control group, $p > 0.05$. The findings of the 24-hour pH-metry confirmed acid reflux in 11 patients (11/76, 14.4%) from the study group and in 10 patients (10/75, 13.1%) from the control group, $p > 0.05$. Fiberoptic spectrophotometric bilirubin determination showed alkaline reflux in 3 patients (3/76, 3.9%) from the study group and in one patient (1/75, 1.3%) from the control group, $p > 0.05$.

Conclusions. The results confirm that after eradication of *H. pylori* infection, esophageal reflux disease occurs significantly more often in patients with peptic ulcer of the duodenum as compared to those with peptic ulcer of the stomach. The development of complications is not affected by whether the peptic ulcer had manifested itself with complications or not.

Uvod

V preteklem desetletju je bil dosežen pomemben napredek v razumevanju vzrokov nastanka peptične razjede, pojasnjen pa je bil tudi pomen okužbe s *Helicobacter pylori* (Hp) za bolezniz zgornje prebavne cevi (1). Sodobna spoznanja so vplivala na spremenjeno in uspešnejše zdravljenje bolnikov s peptično razjedo (2). V Evropi so 1996 sprejeli smernice za zdravljenje okužbe v Maastrichtu, podobna priporočila so sprejeli leta 1997 tudi na *American Digestive Health Foundation Update Conference in Asia Pacific Consensus Conference on the management of Helicobacter pylori infection* (3–5). Izsledki raziskav so potrdili, da je izkoreninjenje okužbe najučinkovitejše in hkrati etiološko zdravljenje ulkusne bolezni. Tudi v Sloveniji smo 1997 sprejeli smernice za zdravljenje okužbe s to bakterijo (6).

Morebitna povezanost peptične razjede, refluksne bolezni požiralnika (RBP) in okužbe s Hp ni docela pojasnjena (7–16). Znano je, da pri bolnikih z razjedo dvanajstnika pogosteje ugotovimo tudi RBP in da je antralni gastritis sprememba sluznice, ki jo pogosto ugotovimo pri obeh boleznih (17, 18). Prevalenca okužbe s Hp in RBP narašča s starostjo, pogosteje pa se pojavlja pri moških (8, 12–14). Bakterija je sposobna poseliti tudi metaplastično spremenjen Barrettov epitelij v požiralniku (1, 2). Epidemiološke analize v zadnjih 15 letih so potrdile zmanjševanje prevalence okužbe s Hp v razvitih deželah, v istem obdobju pa je prišlo do porasta incidence raka požiralnika kot posledice RBP in displastičnih sprememb sluznice (8, 15, 16).

Namen raziskave

Namen raziskave je bil:

- ugotoviti pogostost pojava RBP pri bolnikih s krvavečo peptično razjedo želodca ali dvanajstnika v obdobju enoletnega zasledovanja;
- ugotoviti, ali se pojavljajo razlike v pogostosti refluksne bolezni pri bolnikih s peptično razjedo, pri katerih se je ta izrazila s krvavitvijo, in bolnikih, pri katerih tega zapleta ni bilo;
- ugotoviti morebitno povezanost med razvojem refluksne bolezni in vnetnimi spremembami sluznice želodca kot posledicami okužbe s Hp.

Bolniki in metode

Raziskava je prospektivna, kontrolirana in randomizirana. Odobrila jo je Republiška strokovna komisija za medicinsko

etična vprašanja leta 1998 (številka sklepa 90/09/98). Vsi bolniki so bili pred vključitvijo seznanjeni s cilji in nameni raziskave ter so se zanjo prostovoljno odločili.

V raziskavo smo vključili 80 bolnikov, pri katerih smo endoskopsko potrdili krvavečo peptično razjedo želodca ali dvanajstnika in okužbo s Hp. V kontrolni skupini je bilo 80 bolnikov, pri katerih smo endoskopsko ugotovili peptično razjedo želodca ali dvanajstnika ob okužbi s Hp brez zapletov ulkusne bolezni. Pri vseh preiskovancih s krvavitvijo smo opravili nujne endoskopske preiskave zgornjih prebavil za ugotovitev vira krvavitve. Pred posegom smo bolnike seznanili z namenom preiskave, svoj pristanek na poseg pa so pisno potrdili. Kot premedikacijo so pred preiskavo praviloma prejeli butilskopolamin (20 mg/1 ml) v intravenozni obliki (Buscopan, Boehringer Ingelheim) in lokalni anestetik lidokain v obliki 10% pršila (Xylocain, Astra), običajno 1–2 vpiha (razen v primeru znane preobčutljivosti na pripravke). Vse preiskave smo opravili z upogljivimi endoskopskimi instrumenti Olympus (Olympus, GmbH Hamburg), na endoskopskem sistemu EVIS (Endoscopic Video Information System, Olympus Optical, Hamburg GmbH). Pri bolnikih, pri katerih smo ugotovili krvavečo peptično razjedo, smo opravili hemostatske posege za zaustavitev krvavitve iz razjede. Uporabili smo injekcijsko sklerozacijsko zdravljenje z razredčenim adrenalinom v razmerju 1 : 10.000 in 1% polidokanolom (preparat Sclerovein®) ali argonsko plazemsko koagulacijo (APK), instrument ARCO Sörring (s pretokom plina argona 2 L/min, jakostjo impulza 60–70 W, trajanjem impulza 1–3 s, širina žarka do 2 mm). Bolnike, pri katerih so bili izraženi simptomi in znaki hipovolemičnega šoka, smo zdravili na Oddelku za internistično intenzivno medicino. Ob kontrolni preiskavi (po 24 urah) smo odvzeli vzorce tkiva za hitri urezni test (Jatrox®, Procter and Gamble) za ugotovitev okužbe s Hp, prav tako pa smo odvzeli tudi vzorce tkiva za histopatološki pregled sluznice (dva vzorca iz antralnega in dva vzorca iz korpusnega dela želodca). Spremembe sluznice smo ocenjevali v skladu s Sydneyjsko klasifikacijo gastritisov. V raziskavo smo vključili bolnike, ki so prvič zakrvali iz peptične razjede, pri katerih v preteklosti niso zdravili okužbe s Hp, pri katerih je bila endoskopska hemostaza učinkovita in pri katerih ni bilo endoskopskih znakov refluksne bolezni požiralnika. Pri vseh smo zabeležili uporabo zdravil, ki so jih uporabljali pred sprejemom v bolnišnico. V poteku zdravljenja smo pri bolnikih poleg simptomatskega uvedli tudi zdravljenje okužbe s Hp. Glede na sprejet protokol raziskave smo začetno zdravljenje izvajali z naslednjimi učinkovinami: zaviralcem protonske črpalke, omeprazolom v odmerku 20 mg/12 ur (28 dni), klaritromicinom v odmerku 250 mg/

12 ur (7 dni) in metronidazolom v odmerku 400 mg/12 ur (7 dni). V primeru neuspeha začetnega zdravljenja (ocena ob endoskopski kontroli po štirih tednih) smo uporabili učinkovine: zaviralec protonске črpalke, omeprazol v odmerku 20 mg/12 ur (28 dni), amoksisilin v odmerku 1000 mg/12 ur (7 dni) in klaritromicin v odmerku 500 mg/12 ur (7 dni). V primeru neuspeha nadomestnega zdravljenja okužbe (kar smo ugotovili ob endoskopski kontroli po osmih tednih) smo bolnike zdravili glede na antibiogram. Vzorce tkiva smo v transportnih gojiščih (Portagerm pylori, bio Merieux sa, Lyon) prenesli v ustanovo, kjer poteka določanje občutljivosti (Inštitut za mikrobiologijo Medicinske fakultete Ljubljana). Učinkovitost zdravljenja okužbe po antibiogramu smo ocenili ob tretji endoskopski kontroli po 12 tednih. Ob kontrolni endoskopski preiskavi, ki smo jo opravili po štirih tednih od vključitve v raziskavo, smo ugotavljali uspešnost zdravljenja peptične razjede in izkoreninjenja okužbe. Ob preiskavi smo ponovno opravili hitri ureazni test, prav tako pa odvzeli vzorce sluznice želodca za histopatološki pregled (dva vzorca iz antralnega in dva vzorca iz korpusnega dela želodca). Kriterij za uspešno odstranitev bakterije je bila odsotnost bakterije v vseh vzorcih sluznice in negativni hitri ureazni test. Ob kontrolnih preiskavah (po 8 ali 12 tednih) smo učinkovitost zdravljenja ocenjevali na enak način.

Po letu dni smo pri bolnikih opravili kontrolne endoskopske preiskave za ugotovitev morebitne ponovitve peptične razjede, ponovne okužbe s Hp ali ugotovitev morebitnega pojava refluksne bolezni požiralnika. Pri refluksni bolezni smo vnetne spremembe sluznice požiralnika ocenjevali v skladu s sprejeto klasifikacijo iz Los Angelesa (stopnje A, B, C, D). Iz endoskopsko vnetno spremenjene sluznice požiralnika smo odvzeli štiri vzorce tkiva za histološki pregled. Ocenjevali smo prisotnost Hp, izraženost vnetnega procesa in pojav metaplazije. Pri bolnikih, pri katerih z endoskopsko preiskavo nismo pojasnili težav, ki jih je navajal, smo opravili 24-urno pH-metrijo požiralnika. Preiskavo smo praviloma opravljali ambulantno. Uporabili smo antimonске elektrode, povezane z elektronskim shranjevalcem, ki je zabeležil pH (Medtronic Synectics Medical, Stockholm, Sweden). Elektrodo v požiralniku smo namestili 5 cm nad kardijo. Za analizo krivulje kislosti smo uporabili računalniški program proizvajalca. Pri vrednotenju rezultatov preiskave smo ugotavljali delež časa, v katerem je bil v požiralniku pH < 4. Rezultate preiskave smo izrazili v skladu z De Meestrovim indeksom (De Meester score), za normalno smo upoštevali vrednost, manjšo od 14,72. V primeru, da z navedenimi preiskavami nismo pojasnili bolnikovih težav in ni bilo kislinega refluksa, smo pri bolniku opravili še fiberoptično spektrofotometrično določanje bilirubina; uporabili smo instrument z fiberoptičnimi vlakni Bilitec 2000 (Medtronic Synectics Medical, Medtronic Functional Diagnostics A/S, Tonsbakken, Skovlunde, Denmark). Pri vrednotenju rezultatov smo ocenjevali prisotnost bilirubina v požiralniku (ob zgornji meji normalne absorpcijske vrednosti 0,14). Rezultat smo izrazili kot dihotomen (prisotnost ali odsotnost bilirubina). Bolnike kontrolne skupine smo vključili v enak protokol raziskave in spremljanja. Tudi pri njih smo kontrolirali uspešnost zacelitve razjede, uspešnost izkoreninjenja Hp in pojavnost refluksne bolezni požiralnika ter spremembe sluznice požiralnika v obdobju predvidenega zasledovanja. Osnovne značilnosti bolnikov, vključenih v raziskavo, so zbrane v razpredelnici 1.

Statistična analiza

Pri statistični analizi podatkov smo upoštevali vzorčne cenilke parametrov porazdelitve merjenih količin, aritmetično sredino in standardni odklon. Medsebojno povezanost neparametričnih spremenljivk smo ugotavljali s testom χ^2 , medsebojno povezanost parametričnih spremenljivk s Studentovim

Razpr. 1. Značilnosti bolnikov, vključenih v raziskavo.

Tab. 1. Characteristics of patients included in the study.

Značilnost Characteristics	Študijska skupina Study group	Kontrolna skupina Control group	p
Število bolnikov (No. of patients)	80	80	
Spol – moški/ženski Sex – male/female	50–30	50–30	
Povprečna starost (leta) Average age (years)	57,5	56,8	nz ns
Standardna deviacija (±) Standard deviation (±)	17,1	16,8	nz ns
Krvaveča peptična razjeda (% bolnikov) Bleeding peptic ulcer (% of patients)	100	0	p < 0,0001
Zdravljenje z NSAR (% bolnikov) Treatment with NSAIDs (% of patients)	31,3	13,8	p = 0,015
Zdravljenje z drugimi zdravili (% bolnikov) Treatment with other drugs (% of patients)	33,8	18,8	p = 0,04
Kadilci (% bolnikov) Smokers (% of patients)	52,5	56,3	nz ns

nz – statistično neznačilno

ns – statistically not significant

t-testom, korelacijo s koeficientom korelacije ranga (r) po Spearmanu. Sklepe smo sprejemali pri manj kot 5% tveganju (p < 0,05). Analizo smo opravili na računalniku IBM, uporabili smo statistični program SPSS® (Statistical Package for Social Sciences, verzija 8,0) in program Medcalc® za okolje Windows 95. Pri analizi smo med seboj primerjali rezultate skupine bolnikov s krvavečo peptično razjedo želodca in bolnike s krvavečo peptično razjedo dvanajstnika. Ugotavljali smo morebitne razlike v pojavnosti refluksne bolezni, skušali pa smo ugotoviti tudi, ali obstajajo razlike v skupinah bolnikov s krvavečo peptično razjedo (želodca ali dvanajstnika) v primerjavi z bolniki, pri katerih peptična razjeda ni krvavela. Za opazovane pojave smo izračunali relativno tveganje (RT) in ga izrazili s 95% intervalom zaupanja (95% IZ).

Rezultati

Uspešnost izkoreninjenja okužbe s Hp štiri tedne po začetku zdravljenja je bila pri bolnikih študijske skupine 92,5% (37/40 bolnikov s krvavečo razjedo želodca in 37/40 bolnikov s krvavečo razjedo dvanajstnika). Pri bolnikih kontrolne skupine je bila uspešnost izkoreninjenja okužbe 91% (36/40 bolnikov z razjedo želodca in 37/40 bolnikov z razjedo dvanajstnika). Med študijsko in kontrolno skupino ni značilnih razlik v učinkovitosti izkoreninjenja okužbe, p > 0,05. Pri šestih bolnikih študijske skupine (6/80, 7,5%) in sedmih bolnikih kontrolne skupine (7/80, 8,8%) smo zaradi neuspešnega začetnega zdravljenja uvedli nadomestno zdravljenje okužbe, kakor je bilo predvideno s protokolom zdravljenja. Takšno zdravljenje je bilo uspešno pri 4/6 (66,6%) bolnikih študijske skupine in 4/7 (57,1%) bolnikih kontrolne skupine, p > 0,05. Dokončno zdravljenje okužbe smo pri dveh bolnikih študijske (2/80, 2,5%) in treh bolnikih kontrolne skupine (3/80, 3,8%) izvršili po antibiogramu. Pri vseh petih bolnikih je bilo zdravljenje okužbe po antibiogramu uspešno. Ob prvi kontrolni endoskopski preiskavi (4 tedne po vključitvi v raziskavo) smo zaceljeno peptično razjedo ugotovili pri 71/80 bolnikih študijske skupine (88,8%, razjeda želodca: 34/40, 85%, razjeda dvanajstnika 37/40, 92,5%), pri kontrolni skupini je bila peptična razjeda zaceljena pri 68/80 bolnikih (85%, razjeda želodca: 32/40, 80%, razjeda dvanajstnika 36/40, 90%). Med skupinama ni bilo moč

potrditi statistično pomembne razlike v zacelitvi razjed, $p = 0,67$.

Pri štirih bolnikih (5%) študijske skupine in petih bolnikih (6,3%) kontrolne skupine smo po enem letu potrdili ponovno okužbo s Hp, kar predstavlja povprečno 5,6% (9/160). Relativno tveganje (RT) za ponovno okužbo s Hp v prvem letu po izkoreninjenju okužbe je pri bolnikih s peptično razjedo: RT 1,01, 95% interval zaupanja (IZ) 0,93–1,09. Pri teh devetih bolnikih smo ponovitev peptične razjede ugotovili pri enem bolniku študijske skupine (1/80, 1,3%, razjeda dvanajstnika) in enem bolniku kontrolne skupine (1/80, 1,3%, razjeda želodca), pri ostalih le vnetne spremembe sluznice želodca, ki so bile podobno izražene kot ob vključitvi v raziskavo. Pri nobenem bolniku se razjeda ni izrazila z zapleti, oba bolnika sta bila kadilca, ki sta uživala salicilate v zadnjem tednu pred endoskopsko preiskavo. V obdobju po izkoreninjenju okužbe je občasno 33,8% bolnikov (27/80) študijske skupine uživalo zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju peptične razjede: antacide, antagonistov receptorjev H_2 , zaviralce protonske črpalke. V kontrolni skupini je bilo takšnih bolnikov 26,3% (21/80). Razlika med skupinama ni statistično značilna, $p = 0,43$. Vzrok za uporabo teh zdravil so bili simptomi refluksne bolezni ali dispepsije (v študijski skupini: 20/27 bolnikov, 74,1%, v kontrolni skupini: 12/21 bolnikov, 57,1%). Razlika med skupinama ni statistično značilna, $p = 0,35$.

Leto dni po vključitvi v raziskavo je navajalo simptome refluksne bolezni ali dispepsije 63 bolnikov, 63/160, 39,4%; v študijski skupini 34/80 bolnikov, 42,5%, v kontrolni skupini 29/80 bolnikov, 36,3%; $p = 0,52$. Med temi 63 bolniki smo pri petih bolnikih ugotovili ponovitev okužbe s Hp, pri osmih bolnikih znake refluksnega ezofagitisa in pri dveh bolnikih peptično razjedo. Ob kontrolni endoskopski preiskavi, opravljeni eno leto po vključitvi v raziskavo, smo ugotovili znake refluksne bolezni pri 8/76 bolnikih (10,5%) študijske skupine in pri 9/75 bolnikih (12%) kontrolne skupine, $p = 0,97$. V skladu s sprejetim protokolom raziskave smo med preostalimi 48 bolniki, pri 43/48 bolnikih (89,6%) s simptomi refluksne bolezni ali dispepsije, pri katerih endoskopsko nismo ugotovili sprememb na sluznici požiralnika, ponovitev okužbe s Hp ali peptične razjede, opravili še dodatne preiskave, ki so bile predvidene:

1. pri 32 bolnikih 24-urno pH-metrijo požiralnika (pri 17 bolnikih študijske skupine in 15 bolnikih kontrolne skupine; v študijski skupini smo kisli refluks potrdili pri 11/17 bolnikih, 64,7%, v kontrolni skupini pri 10/15 bolnikih, 66,6%; $p > 0,05$);
2. pri 11 bolnikih bilimetrijo (pri šestih bolnikih študijske skupine in petih bolnikih kontrolne skupine; v študijski skupini smo refluks žolča oz. prisotnost bilirubina ugotovili pri 3/6 bolnikov, 50%, v kontrolni skupini pri 1/5 bolnikov, 20%, $p > 0,05$).

Pet bolnikov s simptomi refluksne bolezni (5/48, 10,4%) ni želelo opraviti 24-urne pH-metrije ali bilimetrije, potem ko z endoskopijo nismo pojasnili njihovih težav.

Med bolniki študijske skupine, pri katerih smo z endoskopsko preiskavo, 24-urno pH-metrijo ali bilimetrijo ugotovili refluksno bolezen požiralnika, je sedem bolnikov (7/22, 31,8%) redno uporabljalo zdravila iz vrst tistih, za katera je znano, da lahko vplivajo na razvoj refluksne bolezni (antagonisti kalcija, nitrati preparati, triciklični antidepresivi, benzodiazepini, morfinski ali hormonski pripravki, bronhodilatatorji). Med bolniki kontrolne skupine, pri katerih smo refluksno bolezen ugotovili na enak način, je šest bolnikov redno (6/20, 30%) uporabljalo navedena zdravila. Med bolniki obeh skupin sicer ni statistično pomembne razlike v pogostosti uporabe teh zdravil, $p = 0,84$. Relativno tveganje za razvoj refluksne bolezni, ugotovljene z endoskopsko preiskavo, s 24-urno pH-metrijo ali bilimetrijo eno leto po zdravljenju okužbe s Hp je pri bolnikih s krvavečo peptično razjedo: RT 0,96, 95% IZ 0,79–1,18. Re-

lativno tveganje za razvoj refluksne bolezni požiralnika (ugotovljene z endoskopsko preiskavo, 24-urno pH-metrijo ali bilimetrijo) eno leto po zdravljenju okužbe s Hp je pri bolnikih s peptično razjedo, ki je potekala brez zapletov: RT 1,03, 95% IZ: 0,84–1,25.

V študijski skupini je bil koeficient korelacije ranga po Spearmanu (pojav refluksne bolezni pri bolnikih s krvavečo peptično razjedo glede na izraženost gastritisa korpusa želodca): $r = -0,212$, $p = 0,04$. Negativna vrednost koeficienta potrjuje negativno korelacijo med obema spremenljivkama, izračunana vrednost p pa potrjuje statistično pomembno povezanost med obema. V kontrolni skupini je bil koeficient korelacije ranga po Spearmanu (pojav refluksne bolezni pri bolnikih s peptično razjedo, glede na izraženost gastritisa korpusa želodca): $r = -0,254$, $p = 0,02$. Tudi v tej skupini bolnikov potrjuje izračunana vrednost p statistično pomembno povezanost med spremenljivkama. S primerjavo koeficientov korelacije ranga med obema skupinama bolnikov ni bilo moč ugotoviti statistično pomembnih razlik, $p = 0,78$. V razpredelnici 2 so prikazani najpomembnejši rezultati zdravljenja bolnikov z ulkusno boleznijo.

Razpr. 2. Najpomembnejši rezultati zdravljenja bolnikov s peptično razjedo.

Table 2. The most important results of peptic ulcer patients treatment.

Značilnost Characteristics	Študijska skupina Study group	Kontrolna skupina Control group	P
Število bolnikov No. of patients	80	80	
Zacelitev peptične razjede (po 4 tednih) Peptic ulcer healing (after 4 weeks)	88,8%	85%	nz ns
Izkoreninjenje okužbe s Hp (po 4 tednih) Eradication of Hp infection (after 4 weeks)	92,5%	91,3%	nz ns
Ponovitev peptične razjede (po 1 letu) Peptic ulcer recurrence (after 1 year)	1,3%	1,3%	nz ns
Ponovna okužba s Hp (po 1 letu) Reinfection with Hp (after 1 year)	5,0%	6,3%	nz ns
Refluksna bolezen požiralnika* Esophageal reflux disease*	28,9%	26,7%	nz ns

* potrjena endoskopsko, s 24-urno pH-metrijo ali bilimetrijo
confirmed with endoscopy, 24-hour pH-monitoring or bilimetry
nz – statistično neznatno
ns – statistically not significant

Razpravljanje

Raziskave, ki so bile opravljene v razvitih deželah v zadnjih desetih letih in so bile usmerjene v ekonomske učinke zdravljenja peptične razjede, so potrdile, da izkoreninjenje okužbe s Hp pomembno vpliva na zmanjšanje ponovitev ulkusne bolezni in z njo povezanih zapletov (1, 3, 4, 6, 17). Takšna oblika zdravljenja dolgoročno vpliva na izboljšano kakovost življenja, na število obiskov pri izbranem zdravniku in na stroške zdravljenja, povezane z dispepsijo. S kliničnimi raziskavami so prav tako ugotovili, da se refluksni ezofagitis lahko razvije pri zdravih preiskovancih in pri preiskovancih z razjedo dvanajstnika po uspešnem izkoreninjenju okužbe (8–13, 15, 16). Eno najpomembnejših raziskav s tega področja je objavil Labenz s sod. leta 1997 (10). Izsledki te pogosto citirane raziskave so potrdili, da se je pri četrtini bolnikov z razjedo dvanajstnika, pri katerih so izkoreninili okužbo, v obdobju treh let razvil refluksni ezofagitis, ki je bil endoskopsko potrjen. Pogostost je bila dvakrat pogostejša (primerjava med skupinama bolnikov: 25,85%–12,9%) kot pri bolnikih, pri katerih razjede dvanajstnika niso zdravili z izkoreninjenjem okužbe, tem-

več le z običajnimi zdravili za peptično razjedo. Razlika med skupinama bolnikov je bila statistično značilna, $p < 0,001$. V zadnjih letih so zato sledile raziskave, ki so imele namen pojasniti vzroke nastanka RBP in mehanizme, ki vplivajo na razlike pri bolnikih s peptično razjedo dvanajstnika in/ali želodca. Izsledki raziskav niso pojasnili vzrokov nastanka refluksne bolezni in zanimivo je, da so si rezultati objavljenih preiskav celo nasprotovali (19–27).

Namen, ki je usmerjal našo raziskavo, je bil primerjava dveh skupin bolnikov, pri katerih se je peptična razjeda želodca ali dvanajstnika izrazila z zapleti, krvavitvijo ali brez nje in zasledovanje sprememb v požiralniku po izkoreninjenju okužbe s Hp (28–30). Nedvomno predstavlja pomemben etiološki dejavnik pri razvoju krvaveče peptične razjede tudi uporaba NSAR. Ob vključitvi v raziskavo je v študijski skupini 31% bolnikov uporabljalo NSAR, v kontrolni pa 14%, razlika med skupinama je statistično značilna, $p = 0,015$. Tudi po enoletnem zasledovanju so bolniki študijske skupine še vedno pogostejše uporabljali ta zdravila, čeprav razlika ni bila več statistično značilna ($p > 0,05$). Uporaba teh zdravil je nedvomno povezana s starostjo bolnikov in njihovimi pridruženimi boleznimi. Tudi raziskave, opravljene v razvitih deželah, potrjujejo podobno pogostost uporabe NSAR (31–32). Uporabo teh zdravil so ugotovili pri 20–40% bolnikov, izjemoma tudi bistveno pogostejše (do 75%) pri nekaterih skupinah prebivalcev, zlasti starostnikov. Podatki o drugih zdravilih, ki jih bolniki uporabljajo, pa so običajno v raziskavah neupravičeno zanemarjeni. Ta pomanjkljivost tudi omejuje možnosti natančne primerjave izsledkov raziskav. V naši raziskavi smo zato pri bolnikih upoštevali tudi uporabo tistih zdravil, za katere je znano, da lahko s učinkovanjem na spodnjo zapiralko požiralnika vplivajo na razvoj RBP. Mednje sodijo zlasti antagonisti kalcija, nitrati preparati, triciklični antidepresivi, benzodiazepini, morfinski ali hormonski pripravki in bronhodilatatorji.

Glede na sprejeta doktrinarna stališča v Sloveniji predstavlja peptična razjeda z zapleti absolutno indikacijo za izkoreninjenje okužbe (6). V naši raziskavi je uspešnost zdravljenja okužbe v obeh skupinah presegala 90%, podobni pa so bili tudi rezultati celjenja razjed v obeh skupinah. Ti podatki so primerljivi s podobnimi raziskavami v preteklosti (12, 14, 17). Zanesljivo je k uspešnosti zdravljenja peptične razjede in okužbe pripomogla seznanjenost bolnikov s posledicami okužbe, njihova motiviranost in tudi dejstvo, da so bili v raziskavo vključeni bolniki, pri katerih smo prvič ugotovili okužbo s Hp. Pri zdravljenju sicer nismo opazili pomembnejše stopnje odpornosti klice na uporabljene antibiotike, o čemer so poročali zlasti avtorji v tujini, v manjši meri pa tudi v Sloveniji (2, 8, 12, 13, 17, 33). Ponovitev okužbe po enoletnem zasledovanju smo ugotovili pri štirih bolnikih študijske skupine (5%) in petih bolnikih (6,25%) kontrolne skupine, kar predstavlja povprečno letno stopnjo 5,62%. Ti podatki so primerljivi s sodobnejšimi raziskavami, v raziskavah v začetku devetdesetih let pa so bile ponovne okužbe sila redke, med 0,5–2% (17, 34, 35). V zadnjih letih se poudarja pomen ponovne okužbe med bližnjimi sorodniki ali zakonci, ponovno okužbo so v raziskavah potrdili v 0–41,4% v prvem letu po izkoreninjenju okužbe (35). Pri zasledovanju bolnikov po izkoreninjenju okužbe smo razen endoskopske preiskave uporabili tudi 24-urno pH-metrijo in bilimetrijo. S tema preiskavnima metodama smo skušali ugotoviti bolnike, pri katerih se pojavlja zatekanje vsebine iz dvanajstnika in želodca v požiralnik brez endoskopsko vidnih poškodb sluznice. Znano je namreč, da z endoskopsko preiskavo ugotovimo le 50–60% bolnikov z refluksno boleznijo. Nedvomno bo razvoj kromoendoskopije, endoskopske preiskave s sluzničnimi barvili ob uporabi instrumentov visoke ločljivosti povečal natančnost in občutljivost te preiskovalne metode (35). Izsledki naše preiskave potrjujejo pojav RBP pri delu bolnikov s peptično razjedo dvanajstnika po izkoreninjenju okužbe. Pojav je pogostejši pri bolnikih s peptično

razjedo dvanajstnika tako v študijski kot tudi kontrolni skupini. Razlika med obema skupinama bolnikov s peptično razjedo je statistično značilna, $p < 0,0005$, in se je izrazila že po enoletnem zasledovanju bolnikov. Pojav RBP je koreliral z izraženostjo korpusnega gastritisa, koeficienta korelacije sta bila v obeh skupinah podobna. Znano je, da po izkoreninjenju okužbe počasi izzvenevajo vnetne spremembe sluznice v korpusu in antrumu želodca (17, 24, 35). Praviloma se hitreje obnavlja sluznica v predelu antruma. Tudi v naši raziskavi je bilo moč te spremembe sluznice le potrditi. Izsledki tudi potrjujejo, da se pri delu bolnikov po izkoreninjenju okužbe, pri katerih endoskopsko ne ugotovimo sprememb na sluznici požiralnika, pojavi refluks žolča (4/25, 16% bolnikov z refluksno boleznijo, ki smo jo ugotovili s 24-urno pH-metrijo ali bilimetrijo), ki lahko pomembno vpliva na okvare sluznice požiralnika (7, 24).

Rezultati naše raziskave so primerljivi z nekaterimi podobnimi raziskavami, ki so jih v preteklosti opravili in objavili. Podobne izsledke glede pojavljanja refluksnega ezofagitisa navajajo Labenz 1997, Koike 1998, Di Mario 1998 in Varanasi 1998 (10, 11, 36, 37). Labenz je svojo prospektivno raziskavo (v katero je vključil 244 bolnikov, pri katerih je izvršil zdravljenje okužbe s Hp, v kontrolno skupino pa je vključil 216 bolnikov, pri katerih ni zdravlil okužbe) zasnoval na opažanju, ki ga je objavil Schütze leta 1995, ko je prospektivno (43 mesecev) zasledoval 16 bolnikov s peptično razjedo dvanajstnika (13). Pri desetih bolnikih (10/16, 62,5%) se je v tem obdobju razvil refluksni ezofagitis, potrjen z endoskopsko preiskavo, ki ga bolniki pred zdravljenjem okužbe niso imeli. Le Di Mario je v svoji prospektivni raziskavi bolnike zasledoval podobno dolgo obdobje kot Schütze (48 mesecev, v raziskavo je bilo vključenih 440 bolnikov z razjedo dvanajstnika). Izsledkov raziskave, ki jo je objavil Labenz s sodelavci, ni bilo moč docela potrditi z rezultati raziskav, ki so bile objavljene v zadnjih letih (Boyd 1996, Carlson 1997, McColl 1998, Malfertheiner 1998, El-Serag 1998) (11, 13, 16, 38, 39). Študije, ki so jih opravili v Evropi in tudi na Japonskem, so sicer potrdile podobne izsledke glede prevalence refluksne bolezni, kakor jih je z analizo iz življenjskih tabel pridobil tudi Labenz, niso pa mogli ugotoviti tako statistično pomembnih razlik med skupinami bolnikov, pri katerih so izvršili zdravljenje okužbe s Hp, v primerjavi z bolniki, pri katerih izkoreninjenja niso izvršili. V navedene raziskave so praviloma vključevali le bolnike z razjedo dvanajstnika, izjemoma bolnike s peptično razjedo želodca, primerjali pa so bolnike, ki so jih zdravili zaradi okužbe s Hp, z bolniki, pri katerih izkoreninjenja niso izvršili, temveč so jih zdravili le simptomatsko z zaviralci protonске črpalke ali antagonisti receptorjev H_2 . Zasledovali so ponovitve ulkusne bolezni in okužbe, izzvenevanje histoloških sprememb sluznice želodca in spremembe sluznice požiralnika (razvoj intestinalne metaplazije, okužbo z bakterijo in izraženost vnetja v predelu kardije, karditisa). Neobičajno se zdi, da so v navedenih raziskavah bolnikom kontrolnih skupin odtegnili zdravljenje okužbe s Hp (*etičnost* ?), pa čeprav so že leta 1996 sprejeli priporočila iz Maastrichta (3, 4). Vzrokov za pojav refluksne bolezni po izkoreninjenju okužbe pa izsledki raziskav niso pojasnili. V zadnjih letih so zato skušali s primerjavami izsledkov raziskav, opravljenih na bolnikih z RBP, pojasniti medsebojne odnose med okužbo s Hp in refluksno boleznijo. V metaanalizi 19 raziskav o prevalenci okužbe s Hp pri bolnikih z refluksno boleznijo, ki so jih opravili v zadnjih desetih letih in so vključevale od 16–206 bolnikov, so ugotovili, da je okužba prisotna pri otrocih z refluksnim ezofagitisom v 8–14%, pri odraslih pa v 31–76% (11). Zanimivo je, da so v prospektivnih kontroliranih raziskavah (Befrits 1993, Ohara 1996, Haruma 1996, Werdmüller 1997, Varanasi 1998, Tzathas 1998) ugotovili nižjo prevalenco okužbe s Hp pri bolnikih z refluksnim ezofagitisom kot pri bolnikih kontrolnih skupin, običajno so imeli bolniki z okužbo tudi blažjo obliko refluksne bolezni,

ocenjeno z endoskopsko preiskavo (37, 40–43). Pomanjkljivost nekaterih raziskav, katerih izsledki so si nasprotovali, je bila pogosto v neustrezni izbiri bolnikov kontrolne skupine (Boixeda 1995, Newton 1997, Liston 1996) (44–46) v dejstvu, da v številnih niso imeli vključenih bolnikov kontrolne skupine (O'Connor 1994, Kuipers 1996, Sekiguchi 1996) (47–49), pogosto pa je bil problem tudi v neustrezni izbiri bolnikov (Cargill 1994, otroci), ki so jih v raziskavo vključili (50). Del raziskav z nasprotujočimi mnenji je bil objavljen v obliki izvečka (Francual 1990, Grebenev 1994, Galimov 1996), zato je o izsledkih težko soditi (51–53).

Zaradi pomanjkanja prospektivnih raziskav, ki bi potrdile, da je razvoj ali izboljšanje refluksnega ezofagitisa povezan z okužbo s Hp, se zdijo prospektivne raziskave po izkoreninjenju okužbe še najprimernejša metoda, da se potrdijo morebitne povezave med tema dejavnikoma (35, 54–56). V naši raziskavi smo zato skušali ugotoviti, ali se po izkoreninjenju okužbe pri bolnikih s peptično razjedo želodca ali dvanajstnika razvije RBP. Slednja je namreč tudi v našem okolju zelo razširjena (57, 58). V obe skupini (študijsko in kontrolno) smo uvrstili tiste bolnike, pri katerih je v skladu s sprejetimi smernicami v Sloveniji nujno zdravljenje okužbe. Razen endoskopskih preiskav smo za opredelitev refluksne bolezni uporabili še 24-urno pH-metrijo in fiberoptično spektrofotometrično določanje bilirubina, bilimetrijo, s katero smo ugotavljali refluks žolča. Rezultati raziskave potrjujejo razvoj RBP, ki se razvije pri bolnikih s peptično razjedo dvanajstnika. Nedvomno bi lahko natančneje primerjali izsledke, če bi pri bolnikih, ki smo jih vključili v raziskavo, pred izkoreninjenjem okužbe opravili 24-urno pH-metrijo in bilimetrijo in bi rezultate teh preiskav po izkoreninjenju primerjali, vendar bi bila takšna zasnova raziskave etično nesprejemljiva. Prav tako ni bilo moč vključiti v raziskavo skupine bolnikov s peptično razjedo (s krvavitvijo ali brez nje), pri katerih ne bi izvršili zdravljenja okužbe s Hp, saj bi s tem delu bolnikov odtegnili najbolj učinkovito zdravljenje.

Zaključki

Nedvomno rezultati te raziskave odpirajo nova vprašanja, na katera bo treba poiskati odgovore v prihodnosti. Pojasniti bo treba zlasti, kako pogost in pomemben je refluks kisline in žolča pri bolnikih s peptično razjedo na sluznico požiralnika ter razvoj displastičnih sprememb in kako raznoliki so vplivi okužbe različnih sevov Hp na sluznico zgornje prebavne cevi. Na podlagi izsledkov naše prospektivne raziskave lahko potrdimo, da se v predvidenem, enoletnem obdobju zasledovanja bolnikov po izkoreninjenju okužbe pojavi refluksna bolezen požiralnika, ki jo pogosteje ugotovimo pri bolnikih s peptično razjedo dvanajstnika. Del bolnikov, pri katerih se je refluksna bolezen izrazila, je redno uporabljalo zdravila, ki bi lahko posredno ali neposredno vplivala na razvoj refluksne bolezni. Ni moč nedvoumno odgovoriti, ali se refluksni ezofagitis pojavi le pri bolnikih, ki imajo dovzetnost za bolezen že pred izkoreninjenjem okužbe, ali pa z odstranitvijo bakterije ustvarimo docela nove razmere v zgornji prebavni cevi, ki pogojujejo nastanek te bolezni. Tudi v člankih, objavljenih pred nedavnim, raziskovalci, ki so vrsto let posvetili raziskovanju vplivov okužbe s *Helicobacter pylori* in spremembam po izkoreninjenju, nimajo jasnega odgovora na to vprašanje.

Literatura

- NIH Consensus conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272: 65–9.
- Moran AP, O'Morain CA. Pathogenesis and host response in *Helicobacter pylori* infections. Bad Homburg: Normed Verlag, 1997: 1–262.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. for the European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPG). Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 1–2.
- Lee J, O'Morain CA. Consensus or confusion: a review of existing national guidelines and *Helicobacter pylori* related diseases. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 527–31.
- Lam SK, Talley NJ. *Helicobacter pylori* consensus: Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13: 1–12.
- Tepeš B, Krizman I. Priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji. Zdrav Vestn 1998; 67: 159–62.
- Krizman I. Refluksni ezofagitis. Krka Med Farm 1996; 17: Suppl 1: 10–7.
- Lee J, O'Morain C. Who should be treated for *Helicobacter pylori* infection? A review of consensus conferences and guidelines. Gastroenterology 1997; 113: Suppl 6: S99–106.
- Labenz J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? Gut 1997; 41: 277–80.
- Labenz J, Blum AL, Bayerdörfer E, Meinung A, Stolte M, Börsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 1997; 112: 1442–7.
- Metz DC, Kroser JA. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28: 971–85.
- Labenz J. Consequences of *Helicobacter pylori* cure in ulcer patients. Bailliere's Clinical Gastroenterology 2000; 14: 133–45.
- Malfertheiner P, Leodolter A, Peitz U. Cure of *Helicobacter pylori* – associated ulcer disease through eradication. Bailliere's Clinical Gastroenterology 2000; 14: 119–32.
- Barr M, Buckley M, O'Morain C. Review article: non-steroidal anti-inflammatory drugs and *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: Suppl 3: 43–7.
- Vigneri S, Termini R, Savarino V, Pace F. Review article: is *Helicobacter pylori* status relevant in the management of GORD? Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: Suppl 3: 31–42.
- McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, El-Omar E, Kelman A. Symptomatic benefit 1–3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2000; 95: 101–5.
- Tepeš B. Proučevanje sprememb pri ulkusnih bolnikih po eradikaciji bakterije *Helicobacter pylori*. Doktorska disertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 1997: 1–146.
- Tepeš B, Gubina M, Kavčič B, Košutič D, Krizman I, Ihan A. Prospektivna kontrolirana študija zdravljenja bolnikov s *Helicobacter pylori* pozitivno ulkusno boleznijo dvanajstnika. Zdrav Vestn 1995; 64: 687–91.
- Lee JP, O'Morain CA. Different management for *Helicobacter* positive and negative patients with gastroesophageal disease. Gut 1998; 43: Suppl 1: S14–20.
- Vicari JJ, Peek RM, Falk GW et al. The seroprevalence of cag A – positive *Helicobacter pylori* in the spektrum of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 1998; 115: 50–7.
- Williams MP, Pounder RE. *Helicobacter pylori*: From the benign to the malignant. Am J Gastroenterol 1999; 94: Suppl S: S11–6.
- Kuyvenhoven JP, Veenendaal RA, Vandebroucke JP. Peptic ulcer bleeding: Interaction between non-steroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori* infection and the ABO blood group system. Scand J Gastroenterol 1999; 34: 1082–6.
- Fallone CA, Barkun AN, Friedman G et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? Am J Gastroenterol 2000; 95: 914–20.
- Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP, Juhola M, Farkkila M. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1,128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. Digestion 2000; 61: 6–13.
- Fallone CA, Barkun AN, Gottke MU et al. Association of *Helicobacter pylori* genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal diseases. Am J Gastroenterol 2000; 95: 659–69.
- Goldstein NS, Karim R. Gastric cardia inflammation and intestinal metaplasia: associations with reflux esophagitis and *Helicobacter pylori*. Mod Pathol 1999; 12: 1017–24.
- Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL et al. The gastric cardia: fact or fiction? Am J Gastroenterol 2000; 95: 921–4.
- Skok P. How efficient is endoscopic injection sclerotherapy in peptic ulcer hemorrhage? Hepatogastroenterology 1997; 15: 861–5.
- Skok P. The epidemiology of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract in the mid-nineties – has anything changed? Hepatogastroenterology 1998; 24: 2228–33.
- Skok P, Krizman I, Skok M. Krvaveča peptična razjeda, nesteroidna protivnetna zdravila in okužba s *Helicobacter pylori* – prospektivna, kontrolirana, randomizirana raziskava. Zdrav Vestn 2002; 71: 357–62.
- Santolaria S, Lanás A, Benito R et al. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID user. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1511–8.
- Kuyvenhoven JP, Veenendaal RA, Vandebroucke JP. Peptic ulcer bleeding: Interaction between non-steroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori* infection and the ABO blood group system. Scand J Gastroenterol 1999; 34: 1082–6.
- Tepeš B. Primerjava dveh tritirnih antimikrobnih shem zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*. Zdrav Vestn 2000; 69: 505–8.
- Schütze K, Hentschel E, Dragosics B et al. *Helicobacter pylori* reinfection with identical organism: transmission by the patients' spouses. Gut 1995; 36: 831–3.

35. Skok P. Vpliv izkoreninjenja bakterije *Helicobacter pylori* na razvoj refluksne bolezni požiralnika pri bolnikih s krvavečo peptično razjedo. Doktorska disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2001: 1–115.
36. Di Mario, Dal Bo N, Salandin S et al. The appearance of GORD in patients with duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori* infection: a 4 year prospective study. *Gastroenterology* 1998; 114: A105–5.
37. Varanasi RV, Fantry GT, Wilson KT et al. Protective role of *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998; 114: A322–2.
38. Carlsson R, Bate C, Dent J et al. Does *H. pylori* infection influence the response to treatment with acid inhibition in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: Suppl 2: 56–6.
39. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal A et al. Chronic corpus gastritis is protective against erosive esophagitis. *Gastroenterology* 1998; 114: A113–3.
40. Befrits R, Granstrom M, Rylander M et al. *Helicobacter pylori* in 205 consecutive endoscopy patients. *Scand J Infect Dis* 1993; 24: 185–91.
41. Ohara S, Sekine H, Iijima K et al. Gastric mucosal atrophy and prevalence of *Helicobacter pylori* in reflux esophagitis of the elderly. *Jpn J Gastroenterol* 1996; 93: 235–9.
42. Haruma K, Mihara M, Kawaguchi H et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1996; 110: A130–0.
43. Tzathas C, Amperiadis P, Kourteas D et al. The role of *Helicobacter pylori* infection in the development of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1998; 114: A314–4.
44. Boixeda D, Gisbert JP, Canton R et al. Is there any association between *Helicobacter pylori* infection and peptic esophagitis. *Med Clin* 1995; 105: 774–7.
45. Newton M, Bryan R, Burnham WR et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut* 1997; 40: 9–13.
46. Liston R, Pitt MA, Banerjee AK. Reflux esophagitis and *Helicobacter pylori* infection in elderly patients. *Postgrad Med J* 1996; 72: 221–3.
47. O'Connor HJ, Cunnane K. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease – a prospective study. *Ir J Med Sci* 1994; 163: 369–73.
48. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knoll EC et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018–22.
49. Sekiguchi T, Shirota T, Horikoshi T et al. *Helicobacter pylori* infection and severity of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1996; 110: A755–5.
50. Cargill G, Atlan P, Tudor D et al. Association of *Helicobacter pylori* and reflux esophagitis in symptomatic children. *Gastroenterology* 1996; 106: A59–9.
51. Francual S, Lamy PH, Quintrec YL et al. *Helicobacter pylori*: Has it a part in the lesion of gastroesophageal reflux. *J Infect Dis* 1990; 162: 1414–4.
52. Grebenev AL. *Helicobacter pylori* and reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: A1372–2.
53. Galimov O, Fyodorov S, Nurtidinov M et al. *Helicobacter pylori* in esophageal reflux. *Gut* 1996; 39: Suppl 3: A193–3.
54. Skok P, Križman I, Skok M. *H. pylori* eradication in bleeding peptic ulcer – a prospective, controlled study. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: Suppl 1: 173–3.
55. Skok P, Križman I, Čeranič D, Skok M. Reflux disease and *Helicobacter pylori* eradication – a prospective, controlled study. *Gut* 2001; 49: Suppl III: 1147–7.
56. Skok P, Križman I, Skok M. Endoscopy, 24-hour pH-metry and bilimetry in reflux esophagitis – results of a prospective, controlled study. *Gut* 2002; 51: Suppl III: A230–0.
57. Kocijančič B, Ivanuša M. Gastroezofagealna refluksna bolezen pri odraslih. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 531–6.
58. Pleterski G, Ivanuša M, Drinovec J, Mrhar A. Epidemiološka ocena pogostosti gastroezofagealne refluksne bolezni za Slovenijo. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 379–84.