

# Usporedba liječenja gastritisa među pacijentima različitih dobnih skupina u ordinaciji obiteljske medicine

---

**Morožin, Petra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:939090>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2023-12-04**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO – TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Morožin**

**USPOREDBA LIJEČENJA GASTRITISA MEĐU PACIJENTIMA**  
**RAZLIČITIH DOBNIH SKUPINA U ORDINACIJI OBITELJSKE MEDICINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2019./2020.**

**Mentor: doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.**

**Split, lipanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO – TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Morožin**

**USPOREDBA LIJEČENJA GASTRITISA MEĐU PACIJENTIMA**  
**RAZLIČITIH DOBNIH SKUPINA U ORDINACIJI OBITELJSKE MEDICINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2019./2020.**

**Mentor: doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.**

**Split, lipanj 2020.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

## DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko – tehnološki fakultet i Medicinski fakultet**  
**Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA**  
**Sveučilište u Splitu. Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti  
**Znanstveno polje:** Farmacija  
**Nastavni predmet:** Klinička farmakologija  
**Tema rada:** prihvaćena na 60. sjednici Vijeća studija Farmacije te potvrđena na sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko – tehnološkog fakulteta i sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta  
**Mentor:** doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.  
**Pomoć pri izradi:**

### USPOREDBA LIJEČENJA GASTRITISA MEĐU PACIJENTIMA RAZLIČITIH DOBNIH SKUPINA U ORDINACIJI OBITELJSKE MEDICINE

Petra Morožin, broj indeksa: 139

#### Sažetak:

**Ciljevi istraživanja:** Pratiti liječenje pacijenata od gastritisa u ordinaciji obiteljske medicine tijekom jedne godine (365 dana). Usporediti učestalost posjeta pacijenata liječenih od gastritisa među pacijentima različitih dobnih skupina (35 – 64 godine i 65 i više godina). Utvrditi postoji li korelacija između broja posjeta i kontrole osnovne bolesti (gastritis).

**Ispitanici i metode:** Podaci o pacijentima uzeti su iz medicinskih dokumentacija ordinacije obiteljske medicine u Splitu. U istraživanje je uključen 151 pacijent kojem je bolest prvi put dijagnosticirana u razdoblju od 2009. do 2017. godine, te se svaki pacijent pratio kroz period od 365 dana od dana same dijagnoze. Nakon prikupljanja podataka, napravljena je analiza u statističkim softverima SPSS 25 i Statistica 12, a zaključci su doneseni na razini značajnosti od 5%.

**Rezultati:** Najčešće propisivan lijek kao prva linija terapije bio je ranitidin, odnosno lijekovi iz kategorije antagonista H<sub>2</sub> – receptora, dok je kao druga linija terapije najčešće propisivan pantoprazol, odnosno lijekovi inhibitori protonске pumpe (IPP). U sklopu eradikacijske terapije najčešće propisivan IPP bio je pantoprazol, a kao antimikrobni lijek amoksicilin. Najčešća prateća bolest bila je hipertenzija, međutim nije utvrđeno odstupanje od polovice pacijenata ( $p < 0,167$ ). Srednja vrijednost ukupnog broja posjeta bila je značajno veća kod starije dobne skupine ( $p = 0,001$ ). Većina pacijenata je na kraju jednogodišnjeg razdoblja ostala neizliječena ( $p < 0,001$ ), a s obzirom na dobne skupine kojima pripadaju, nije utvrđena statistički značajna razlika u postotku izliječenih pacijenata između te dvije skupine ( $p = 0,850$ ). Neizliječeni pacijenti su imali značajno veći broj posjeta zbog osnovne bolesti ( $p < 0,001$ ), kao i izdvojeni broj posjeta zbog kontrole iste ( $p < 0,001$ ).

**Zaključci:** Ukupan broj posjeta zbog bilo kakve zdravstvene indikacije bio je veći kod pacijenata starije dobne skupine (65 godina i više), dok kod učestalosti posjeta zbog osnovne bolesti (gastritisa) ili pak zbog kontrole iste, nije pronađena statistički značajna razlika između dviju dobnih skupina. Također, nije pronađena statistički značajna razlika u stapi izlječivosti pacijenata između mlađe i starije dobne skupine, što bi značilo da se kontrola bolesti koja se gleda kroz ishod liječenja nakon jednogodišnjeg perioda, pokazala jednakom kod obje skupine. Utvrđena je korelacija između kontrole bolesti, odnosno ishoda liječenja nakon jednogodišnjeg perioda i broja posjeta, jer su neizliječeni pacijenti imali statistički značajno veći broj posjeta zbog osnovne bolesti, kao i izdvojenih posjeta zbog kontrole iste.

**Ključne riječi:** gastritis, mlađa i starija dobna skupina, broj posjeta, kontrola bolesti

**Rad sadrži:** 71 stranicu, 7 grafova, 5 slika, 17 tablica, 53 reference

**Jezik izvornika:** Hrvatski

#### Sastav Povjerenstva za obranu:

- |  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. doc. dr. sc. Iris Jerončić Tomić                            | Predsjednica Povjerenstva |
| 2. doc. dr. sc. Shelly Pranić                                  | Član                      |
| 3. doc. dr. sc. Ivančica Pavličević (prof. dr. sc. Maja Valić) | Član – mentor (član)      |

**Datum obrane:** 01. lipnja 2020. godine

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u** Knjižnici Kemijsko – tehnološkog fakulteta Split, Rudera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia

**Scientific area:** Biomedical sciences  
**Scientific field:** Pharmacy  
**Course title:** Clinical pharmacology  
**Thesis subject:** was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy , session no. 60 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology and Faculty Council of School of Medicine.  
**Mentor:** doc. dr. sc. Ivančica Pavličević, MD, PhD  
**Technical assistance:**

## GASTRITIS TREATMENT EXAMINATION: THE COMPARISON OF DIFFERENT AGE GROUPS IN FAMILY PHYSICIAN'S OFFICE

Petra Morožin, index number: 139

### Summary:

**The aims of the search:** To follow the treatment of patients diagnosed with gastritis in family physician's office during a period of one year (365 days). To compare the frequency of visits to the physician's office between patients of different age groups ( 35 – 64 years and 65 years and older) and to establish whether there is a correlation between the number of visits and the control over the main disease (gastritis).

**Patients and methods:** The data were collected from the medical records of a family physician's office in Split. The study involves 151 patient who were diagnosed with gastritis for the first time in the period between 2009 and 2017, and so every patient was monitored during 365 days from the day of the diagnosis. After collecting the data, a statistical analysis was made in statistical softwares SPSS 25 and Statistica 12, and conclusions were made at the significance level of 5%.

**Results:** The most common drug prescribed as the first line of therapy was ranitidine, respectively the H<sub>2</sub> - receptor antagonists, while as the second line of therapy the most commonly prescribed drug was pantoprazole, respectively the proton pump inhibitors (PPIs). Within the eradication therapy the most commonly prescribed PPI was pantoprazole, and as an antimicrobial drug it was amoxicillin. The most common concomitant disease was hypertension, however the deviation from half of the patients involved in the study was not established ( $p < 0,167$ ). The mean value of the total number of visits was significantly higher within the older age group ( $p = 0,001$ ). The majority of patients in this study ended up uncured after the observed one - year period ( $p < 0,001$ ), but looking through the age groups they belong to, there was no significant statistical difference found between the groups in the percentage of patients that were successfully cured ( $p = 0,850$ ). Ultimately uncured patients had a significantly higher number of visits because of the main diagnose ( $p < 0,001$ ), and so as the number of the control visits for the same indication ( $p < 0,001$ ).

**Conclusions:** Total number of visits (for any kind of health indication) was higher within the patients that belong to the older age group (65 years and older), but when it comes to the number of visits because of the main diagnose (gastritis) and the number of control visits due to the same indication, there was no significant difference found between the groups. No significant statistical difference was found between the younger and the older age group in the percentage of cured patients, which means that the control over the main disease which is estimated through the outcome of the treatment after the observed one – year period, turned out to be the same within both age groups. A correlation was established between the control over the main disease, respectively the outcome of the treatment after the observed one – year period and the number of visits, because the uncured patients had statistically significant higher number of visits because of the main disease and number of control visits due to the same indication.

**Key words:** gastritis, younger and older age group, number of visits, control over disease

**Thesis contains:** 71 pages, 7 charts, 5 pictures, 17 tables, 53 references

**Original in:** Croatian

### Defence committee:

- |   |                              |
|---|------------------------------|
| 1. Iris Jerončić Tomić, MD, PhD                             | Chair person                 |
| 2. Shelly Pranić, PhD                                       | Member                       |
| 3. Ivančica Pavličević, MD, PhD (Prof. Maja Valić, MD, PhD) | Member – supervisor (Member) |

**Defence date:** 1st of June 2020

**The printed and the electronic (pdf version) of thesis is deposited in** the Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35 and the Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

## ZAHVALA

*Na prvom mjestu, najveće hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci u svim mojim životnim izazovima, na mogućnosti da se u potpunosti izrazim i ostvarim na svaki mogući način.*

*Neizmjereno hvala svim mojim prijateljima koji su obogatili ovaj period mog života neprocjenjivim uspomenama koje ću zauvijek nositi sa sobom gdje god da nas život odvede.*

*Hvala od srca i mom zboru „Silvije Bombardelli“ i VIS-u „Spinutski slavuji“ na svakoj noti koja je ovo razdoblje mog života učinila uistinu potpunim.*

# Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Gastritis .....	2
1.2. Epidemiologija .....	2
1.3. Etiologija .....	4
1.4. Anatomske regije i građa sluznice želuca .....	4
1.5. Klasifikacija .....	5
1.5.1. Akutni gastritis .....	7
1.5.2. Kronični gastritis .....	9
1.5.3. Posebni (specifični) oblici gastritisa .....	15
1.6. Terapijske mogućnosti .....	17
1.6.1. Farmakološko liječenje .....	17
1.6.2. Nefarmakološke mjere i ostale opće preporuke .....	23
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE</b> .....	24
2.1. Cilj istraživanja .....	25
2.2. Hipoteze .....	25
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	25
3.1. Ustroj i mjesto istraživanja .....	26
3.2. Ispitanici .....	26
3.2.1. Kriteriji uključenja ispitanika .....	26
3.2.2. Kriteriji isključenja pacijenata .....	26
3.3. Mjere ishoda .....	27
3.3.1. Glavne mjere ishoda .....	27
3.3.2. Sporedne mjere ishoda .....	27
3.4. Način prikupljanja podataka .....	27
3.5. Statistička obrada podataka .....	27

<b>4. REZULTATI</b> .....	29
<b>5. RASPRAVA</b> .....	42
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	49
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....	52
<b>8. SAŽETAK</b> .....	60
<b>9. SUMMARY</b> .....	63
<b>10. PRILOZI</b> .....	66
<b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....	69



## **1. UVOD**

## 1.1. Gastritis

Prve znakove sumnje na gastritis, koji su ujedno i najčešći razlog posjeta pacijenata gastroenterologu, čini skup nespecifičnih simptoma podrijetlom iz gornjeg dijela probavnog sustava, kojeg jednim imenom nazivamo „dispepsija“. U njih ubrajamo osjećaj boli i žarenja, prerano zasićenje, nadutost, mučnina, podrigivanje i općeniti osjećaj nelagode u području epigastrija, te se upravo taj skup simptoma nalazi u podlozi brojnih ozbiljnih gastrointestinalnih (GI) bolesti, a među njima i gastritisa. (1,2)

Patofiziološki, gastritis predstavlja upalno oštećenje sluznice želuca, verificirano endoskopskim pregledom (ezofagogastroduodenoskopijom ili gornjom endoskopijom) u vidu površinskih eritema, erozija, petehijalnih ili masivnijih krvarenja, te histološkim nalazom biopтата pozitivnim na prisutstvo upalnih stanica. (3,4) Bitno ga je razlikovati od pojave oštećenja želučane sluznice bez histološke potvrde upalne reakcije koja se naziva gastropatija. (3)

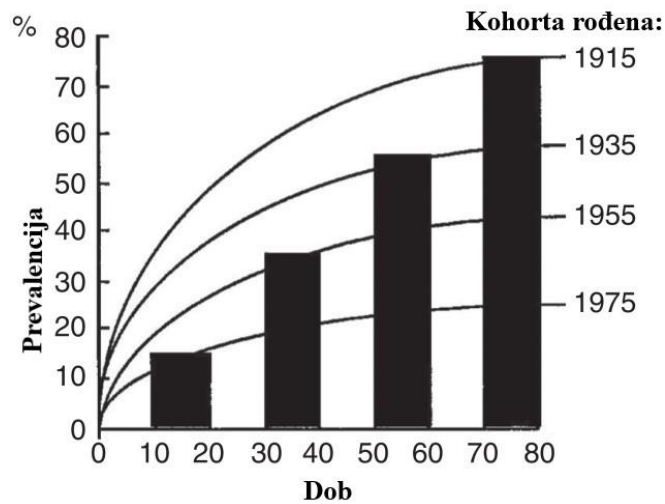
## 1.2. Epidemiologija

Kronični gastritis je jedna od najčešćih ozbiljnih, vrlo podmuklih, doživotnih bolesti u ljudi. (5) Procjenjuje se da više od polovice ljudi na svijetu trenutno boluje od određenog stupnja odnosno tipa ove bolesti. (5) Unatoč činjenici da se prevalencija kroničnog gastritisa značajno smanjila u razvijenim zemljama tijekom zadnjih nekoliko desetljeća, i dalje je relativno česta bolest zemalja u razvitku. (5,6)

S obzirom da je glavni uzrok razvitka kroničnog gastritisa infekcija bakterijom *Helicobacter pylori*, za njegovu epidemiologiju je presudna prevalencija same infekcije. (5) Smatra se da je trenutno više od polovice svjetske populacije inficirano tom bakterijom unatoč prevalenciji koja s godinama opada. (1) Ključ je u samom širenju i prijenosu infekcije koji se odvija fekalno-oralnim putem kao i preko kontaminirane vode te ovisi o socioekonomskim uvjetima određene geografske regije. (6,7) To potvrđuje i podatak da prevalencija *H. Pylori* infekcije kod djece pripadnika zapadne populacije iznosi otprilike 10%, dok unutar populacija zemalja u razvoju iznosi čak oko 50%. (6)

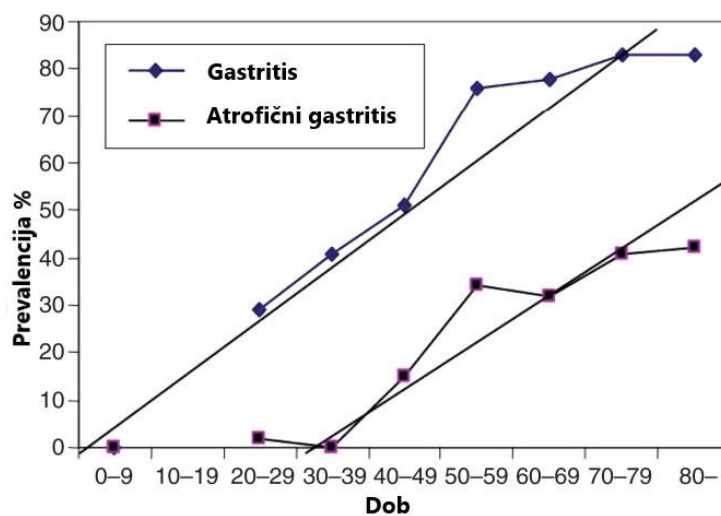
Također, pojava *H. Pylori* induciranog gastritisa je fenomen koji je povezan s kohortama s obzirom na godine rođenja (tzv. „birth – cohort“ fenomen). (8) To bi značilo da kohorte koje su rođene u različitim periodima prošlog stoljeća, pokazuju različitu stopu prevalencije s porastom godina pacijenata, koja je specifična za tu kohortu i ostaje ista

tijekom cijelog života pacijenata koji je sačinjavaju. (9) U ovom slučaju možemo uočiti da je specifična stopa prevalencije kohorti s ispitanicima rođenim u zadnjim desetljećima, značajno niža od stope ispitanika rođenih početkom prošloga stoljeća (Graf 1.).



**Graf 1.** Prevalencija *H. pylori* induciranog gastritisa između kohorti s različitim godinama rođenja (8)

Unatoč razlikama s obzirom na godinu rođenja, kod svih kohorti dolazi do povećanja prevalencije bolesti s godinama pacijenata s obzirom da je to tipična pojava unutar svih populacija bilo da se radi generalno o kroničnom gastritisu ili pak o izdvojenom podtipu atrofičnog gastritisa (Graf 2.). (5)



**Graf 2.** Prevalencija kroničnog gastritisa općenito i kroničnog atrofičnog gastritisa s godinama pacijenata (5)

U razvijenim zemljama unatoč opadanju prevalencije gastritisa uzrokovanog infekcijom *H. pylori*, uočeno je povećanje prevalencije autoimunog gastritisa, koji se unutar tih populacija češće javlja kod žena te kod starijih ljudi, kao i kod pacijenata koji već boluju od neke autoimune bolesti poput tireoiditisa, dijabetesa tipa 1, vitiliga, Addisonove bolesti, i slično. (6,10)

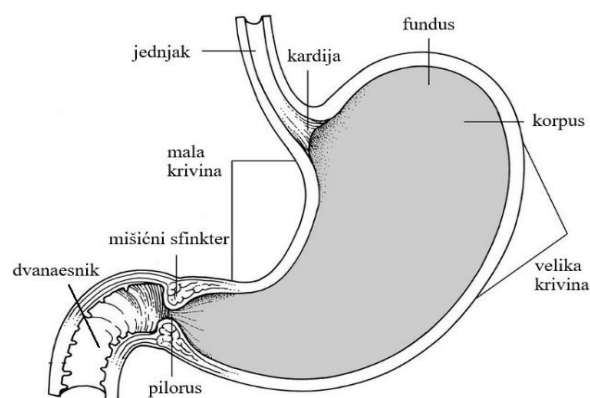
### 1.3. Etiologija

Kronični gastritis je u većini slučajeva uzrokovan infektivnim agensom (najčešće bakterijom *Helicobacter pylori*), autoimunskim ili različitim reakcijama preosjetljivosti. (4) S druge strane akutni erozivni gastritisi i gastropatije najčešće su posljedica djelovanja endogenih i egzogenih iritansa (nesteroidnih protuupalnih lijekova i acetilsalicilne kiseline, alkohola, žuči), te poremećaja cirkulacije (ishemija, kongestija). (3,4)

Etiologija gastritisa je vrlo složena jer u podlozi određenog tipa ove bolesti može biti više etioloških faktora. Situaciju dodatno komplicira i činjenica da određeno toksično djelovanje može uzrokovati različite promjene na sluznici želuca, kao što i različiti toksični agensi mogu uzrokovati vrlo slične promjene, pa ih je stoga teško diferencirati i klasificirati. (11) Također, kod određenih pacijenata se pri dijagnosticiranju može naći i više tipova gastritisa istovremeno, što otežava i određivanje etiološkog faktora i samo tretiranje bolesti.

### 1.4. Anatomske regije i građa sluznice želuca

Za potpuno razumijevanje različitih vrsta gastritisa, potrebno je poznavati osnovne vrste stanica koje su u sastavu sluznice želuca te 4 glavne regije na koje se želudac anatomski dijeli (Slika 1.).



**Slika 1.** Anatomske regije želuca (12)

Želudac je anatomski smješten intraperitonealno između jednjaka i dvanaesnika, te se dijeli na 4 glavne regije: kardija, fundus, korpus i pilorus (slika br. 54). (13) Na prijelazu iz pilorusa u dvanaesnik, naznačen je i mišićni sfinkter koji na tom mjestu regulira prolaz hrane, a inače postoji i donji ezofagealni sfinkter koji sprječava vraćanje hrane iz želuca u jednjak te je od iznimne važnosti u patofiziologiji bolesti koja se često povezuje s gastritisom, a to je GERB (gastroezofagealna refluksna bolest). (13) Također, postoje i dva zavoja želučanog tijela, konveksni zvan velikom krivinom i konkavni zvan malom krivinom. (13)

Sluznica želuca sastoji se od 5 slojeva. (13) Idući od površine luminalne strane prvi sloj je mukoza koja se sastoji od epitelnog sloja, lamine proprije i mišićnog sloja mukoze. (13) Epitelni sloj sadrži stanice koje luče zaštitnu sluz, bikarbonate za neutralizaciju kiseline te fosfolipide za stvaranje hidrofobne barijere, dok se u lamini propriji mukoze nalaze želučane žlijezde različitih uloga ovisno o regiji želuca u kojoj se nalaze. (13) Tu spadaju glavne stanice, parijetalne stanice, sporedne stanice, ECL stanice i mukozne žlijezde, a njihove glavne uloge su lučenje sluzi, bikarbonata, probavnih enzima pepsina i lipaze, lučenje unutarnjeg faktora, itd. (13) Nakon mukoze slijedi sloj submukoze, u kojem se nalaze ogranci krvnih i limfnih žila, te živčanih vlakana. (13) Ispod submukoze nalazi se mišićni sloj koji se sastoji od kružnog i uzdužnog mišićnog sloja, te kosih mišićnih vlakana. (13) Na poslijetku, građu sluznice zatvara sloj rahlog vezivnog tkiva nazvan subseroza i serozna ovojnica koja ga obavija. (13)

## 1.5. Klasifikacija

Unatoč velikim naporima stručnjaka gastroenterologa, još uvijek ne postoji jedinstvena i jasna klasifikacija gastritisa. Razloga je mnogo, ali najveću prepreku predstavlja istodobna pojava više tipova gastritisa/gastropatija u istog pacijenta, te u praksi često dolazi do preklapanja više različitih klasifikacija.

Klasifikacija gastritisa se dijeli s obzirom na više faktora, a najčešće se koristi tzv. Sydney-ska klasifikacija iz davne 1990. godine, revidirana u Houstonu 1994. godine. (3,14) Sydney-ska klasifikacija uzima u obzir morfološke, topografske i etiološke karakteristike promjena želučane sluznice, s ciljem unaprjeđenja točnosti kliničke dijagnostike različitih tipova i podtipova gastritisa. (3)

Glavna podjela prema Sydney-skoj klasifikaciji obuhvaća 3 osnovna tipa gastritisa: akutni, kronični i posebni (specifični) oblici gastritisa. (15) Topografski, s obzirom na

proširenost upalnog procesa na sluznici razlikujemo: korpusni (obuhvaća samo korpus) antralni (obuhvaća samo antrum) i pangastritis (obuhvaća cijelu sluznicu želuca). Etiološki, najvažnije je odrediti da li je oštećenje sluznice uzrokovano infekcijom *H. pylori* ili nekim drugim etiološkim faktorom, odnosno potvrditi prisutnost/odsutnost bakterije kod svih 5 bioptata uzetih iz različitih regija sluznice želuca. Pa stoga imamo podjelu na gastritise uzrokovane bakterijom *H. pylori*, te one uzrokovane stalim etiološkim faktorima.

Pri patohistološkoj analizi, stupanj kolonizacije bakterijom *H. pylori* kao i 4 glavne morfološke karakteristike uzorka (količina upalnog infiltrata, aktivnost upale/količina neutrofilnih infiltrata, atrofija i intestinalna metaplazija sluznice) mogu se stupnjevito opisati koristeći 4 brojke koje predstavljaju 4 stupnja: 0 = nema, 1 = blaga, 2 = umjerena, 3 = jaka (Slika 2.). (16)

	Nema	Blaga (1)	Umjerena (2)	Jaka (3)
Kronična upala	0	Oskudni upalni infiltrati	Srednje izraženi upalni infiltrati	Gusti upalni infiltrati
Neutrofili	0	Zahvaćeno do 1/3 kripata	Zahvaćeno do 2/3 kripata	Zahvaćeno više od 2/3 kripata
Intestinalna metaplazija	0	Do 1/3 površine	1/3–2/3 površine	Više od 2/3 površine
Atrofija	0	Stupnja I: gubitak do 1/3 žlijezda	Stupnja II: gubitak do 2/3 žlijezda	Stupnja III: gubitak više od 2/3 žlijezda
Gustoća <i>H. pylori</i>	0	Na malom dijelu površine na jednome mjestu	Na malom dijelu površine na više mjesta	Gotovo cijela površina pokrivena <i>H. pylori</i>

**Slika 2.** Stupnjevito opisivanje parametara pri patohistološkoj analizi (16)

Razlikovanje pacijenata s visokim rizikom za oboljenje od karcinoma od onih s niskim rizikom za isti, nam omogućuje tzv. OLGA - sistem (engl. *Operative Link on Gastritis Assessment*) koji stupnjevito klasificira gastritis kombinirajući opseg same atrofije sa njenom topografskom lokalizacijom na sluznici prema stupnjevima preuzetim iz Sydney-ske klasifikacije (Slika 3.). (17)

Atrophy score Antrum	Corpus			
	No atrophy (score 0)	Mild atrophy (score 1)	Mod atrophy (score 2)	Severe atrophy (score 3)
No atrophy (score 0) (incl incisura angularis)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE III
Mild atrophy (score 1) (incl incisura angularis)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
Mod atrophy (score 2) (incl incisura angularis)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
Severe atrophy (score 3) (incl incisura angularis)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

**Slika 3.** OLGA sistem (5)

To bi značilo da nam atrofija želučane sluznice u ovoj klasifikaciji služi kao indikator koji predstavlja stupanj progresije gastritisa te posljedično prisutni rizik od razvoja karcinoma želuca. S obzirom na dobivene rezultate pacijenti se svrstavaju u 5 podskupina prema procijenjenom riziku, tako da podskupine 0 – II čine pacijenti s niskim rizikom od razvoja karcinoma, a podskupine III – IV čine oni s visokim rizikom. (5) Na taj način omogućena je pravodobna i adekvatna reakcija liječnika, kako bi se daljnjim pretragama i prilagodnom terapije prevenirala pojava karcinoma želuca.

Također postoji i prateća modifikacija OLGA – sistema, tzv. OLGIM – sistem (*eng.* Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia) koji se fokusira na opseg intestinalne metaplazije s obzirom na njenu topografsku lokaciju na sluznici želuca.

### 1.5.1. Akutni gastritis

Simptomi akutnog gastritisa obično se javljaju brzo nakon razvoja određenih patoloških promjena na površini sluznice želuca i prolaznog su karaktera, te traju otprilike nekoliko dana (najviše 7 dana). Najčešći simptomi su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, žgaravica, nadutost, podrigivanje, prerano zasićenje, manjak apetita, te ukoliko dođe do obilnijeg krvarenja moguća je i pojava hematemeze i melene. (18,19) Također, postoje i pacijenti koji ga prebole asimptomatski, bilo to bez posljedica ili pak s ozbiljnim vidljivim posljedicama poput masivnog unutarnjeg krvarenja koje može dovesti do hipovolemijskog šoka i ostalih ozbiljnih komplikacija. (18)

Kod akutnog gastritisa endoskopski se mogu pronaći hiperemija, edem i erozije lamine proprije koje ne prodiru do tankog mišićnog sloja mukoze sluznice (*muscularis mucosae*) ali

moгу biti praćene petehijalnim ili pak obilnijim krvarenjima, dok mikroskopski prevladavaju upalni infiltrati neutrofila te naslage nekrotićnih stanica koje prekrivaju hijalinu bazu uglavnom obuhvaćajući cijelu sluznicu želuca (pangastritis). (4,15,18)

Nelijećeni ili pak neadekvatno lijećeni akutni gastritis vrlo lako prelazi u kronićni, stoga ga je potrebno na vrijeme dijagnosticirati i adekvatno lijećiti.

#### **1.5.1.1. Akutni erozivni ili hemoragijski gastritis/gastropatije (*gastritis erosiva seu haemorrhagica acuta*)**

Najćešći uzroci akutnog erozivnog ili hemoragijskog gastritisa su lijekovi, i to ponajviše dugotrajno uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), salicilata, fluorida ili kortikosteroida, a zatim i kemoterapija, peroralna terapija željezom, kalijev klorid, prekomjerna konzumacija alkohola ili kokaina, trovanje herbicidima, trauma i fizićki agensi (postavljanje nazogastrićne sonde, strano tijelo, napinjanje pri povraćanju), vaskularne promjene (ishemija, kongestija), refluks žući, stresne situacije te idiopatski. (20,21,22)

Posebnu pozornost treba obratiti na simptome koji su posljedica krvarenja i upozoravaju na ozbiljnost situacije, a to su hematemeza (povraćanje crvene krvi), melena (crna stolica), anemija, tahikardija, hipotenzija, bljedilo i slićno, kako bi se moglo na vrijeme reagirati i sprijećiti daljnje komplikacije.

#### **1.5.1.2. Akutni *Helicobacter pylori* gastritis**

*H. pylori* infekcija najćešće je povezana s kronićnim neerozivnim gastritisom, ali to ne znaći da ne mođe uzrokovati i akutni gastritis. Razlog leži u tome što se pacijente s akutnim dispeptićkim simptomima u velikoj većini slućajeva ni ne upućuje na daljnje preglede, a osim toga inicijalna faza infekcije ćesto bude i asimptomatska ili praćena blagim nespecifićnim simptomima, pa se stoga teško mođe doći do nekih konkretnih zakljućaka. (4) Nije rijetka pojava ni da se ova vrsta gastritisa povuće i sama, bez ikakve terapijske intervencije.

Akutni gastritis uzrokovan bakterijom *H. pylori* ćesto je praćen prolaznom hipoklorhidrijom, odnosno smanjenim lućenjem klorovodićne kiseline u želucu. (3)



### 1.5.2. Kronični gastritis

Razvoj kroničnog gastritisa obično započinje već u djetinjstvu, kao nekomplikirana i asimptomatska površinska upala u sklopu akutnog gastritisa, koja zatim napreduje kroz godine i desetljeća života uzrokujući sve veća oštećenja sluznice želuca karakterizirana postupnim gubitkom žljezdanih stanica (atrofijom sluznice). (5) Prema istraživanjima, kod čak 50% pacijenata s kroničnim neutrofičnim gastritisom i *H. pylori* infekcijom u nekom periodu života razvije se određena vrsta kroničnog atrofičnog gastritisa. (5) U čak više od 90% slučajeva uzrok pojave kroničnog gastritisa je infekcija bakterijom *H. pylori*, dok je kod preostalog broja slučajeva uzrok autoimuna reakcija na parijetalne stanice sluznice, iako još uvijek nije poznato da li postoji veza i između ta dva etiološka faktora. (5)

Simptomi koji se javljaju su uglavnom istovjetni onima prisutnim kod akutnog gastritisa međutim kod kroničnog gastritisa puno se sporije razvijaju nego što je to slučaj kod akutnog, te su najčešće nespecifični, stoga period do otkrića same bolesti često traje dugo. (18) Osim toga, kao i kod akutnog gastritisa, moguće je da pacijenti budu i potpuno asimptomatski što dodatno otežava ranije otkrivanje bolesti. (3)

Endoskopski kod kroničnog gastritisa može se pronaći niz različitih morfoloških obilježja, koja uglavnom predstavljaju napredniji stupanj oštećenja želučane sluznice u usporedbi s onima koje nalazimo kod akutnog gastritisa. Također, na sluznici se mogu pronaći i afte, hipertrofirani nabori sluznice (ili pak reducirani), te glavno morfološko obilježje prema kojem i klasificiramo kronične gastritise, atrofija sluznice. (18) Pod atrofijom podrazumijevamo smanjenje ili potpuni gubitak žlijezda želučane sluznice, koje onda posljedično tome mogu biti zamijenjene vezivnim tkivom ili pak može doći do razvoja metaplazije tkiva. (23)

S druge strane mikroskopski se mogu vidjeti mononuklearne stanice, predominantno limfociti, plazma stanice i makrofazi, kao i limfoidni folikuli koji su karakteristični baš za kronični gastritis uzrokovan infekcijom *H. pylori*. (7,24) Nije neuobičajeno da se i kod kroničnog gastritisa pronađu neutrofilni infiltrati jer je to značajka „aktivnosti“ same bolesti. (5) Također i mikroskopski se mogu vidjeti atrofije žlijezda, te posljedične regenerativne promjene i metaplazije sluznice. (21)

Prema Sidneyskoj klasifikaciji razlikujemo 2 osnovna tipa kroničnog gastritisa, ovisno o prisutnosti, odnosno odsutnosti atrofije na sluznici želuca. Unatoč ovoj bazičnoj podjeli na neutrofični i atrofični kronični gastritis, smatra se da su to u suštini dva fenotipa iste kronične

doživotne bolesti koja se javljaju u različitim fazama njenog razvoja. (6) To potvrđuje i dokazana godišnja tendencija da kod 1 - 3% oboljelih neatrofični tip progredira u atrofični tip kroničnog gastritisa. (24)

#### **1.5.2.1. Kronični neatrofični (superficialni) gastritis**

Osim što je ovo najčešći oblik gastritisa uzrokovanog *H. pylori* infekcijom, također je i početni stadij unutar cijelog procesa patologije infekcije bakterijom *H. pylori*. Zahvaća predominantno područje antruma, a s obzirom na položaj i način širenja opaženih promjena na sluznici, razlikujemo difuzni antralni gastritis (DAG) i multifokalni antralni gastritis (MAG). (24) Kod DAG-a obično se javlja difuzna površinska upalna infiltracija mononuklearima, poglavito na području foveolarnih stanica, uz normalnu ili pak hipersekreciju želučane kiseline, te ga prati povećan rizik od ulkusa dvanaesnika. (24) Pošto nije prisutna atrofija žlijezda, ne povezuje se s povećanim rizikom za karcinom želuca. (24) Dok s druge strane MAG karakterizira veći broj žarišta na kojima dolazi do određenih promjena koje mogu napredovati i do određenog subatrofičnog stupnja, pa se stoga povezuje s povećanim rizikom od želučanog ulkusa i karcinoma želuca. (24)

#### **1.5.2.2. Kronični atrofični gastritis**

Kao što je već spomenuto, 2 su glavna etiološka faktora odgovorna za razvoj kroničnog gastritisa, pa je prema tome uslijedila i podjela atrofičnog tipa na onaj uzrokovan autoimunim reakcijama (kronični autoimuni atrofični gastritis) i onaj uzrokovan infekcijom *H. pylori* (kronični multifokalni atrofični gastritis). S vremenom, na površinu izlaze brojne nedoumice oko razlikovanja ova dva podtipa bolesti jer pokazuju određene karakteristike koje se u mnogo čemu preklapaju. Proučavana je čak i uloga *H.pylori* kao patofiziološkog okidača za razvoj autoimunog gastritisa, zbog uočene molekularne mimikrije *H. pylori* antigena i antigena protonske pumpe na parijetalnim stanicama sluznice. (25,26) Epidemiološke studije pokazuju da postoji značajan broj pacijenata s autoimunim gastritisom i preboljelom ili postojećom *H. pylori* infekcijom, te da se kod pacijenata s *H. pylori* induciranim atrofičnim gastritisom kontinuirano detektiraju autoantitijela na parijetalne stanice. (26) Međutim, ovu tematiku je potrebno dodatno istražiti i analizirati, stoga je za sad još uvijek na snazi postojeća klasifikacija koja ih tretira kao dva različita entiteta. (10,26)

### 1.5.2.2.1. Kronični autoimuni atrofični gastritis

U podlozi ovog tipa bolesti leži autoimuna reakcija odnosno stvaranje autoantitijela na na protonsku pumpu (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-azu) u sastavu parijetalnih stanica želuca te i/ili na unutarnji faktor koje one proizvode. (5) Atrofija nastala zbog kronične upale je lokalizirana na području korpusa i fundusa želuca. (25) Zbog činjenice da parijetalne stanice proizvode klorovodičnu kiselinu kao sastavni dio želučanog soka, posljedica ove autoimune reakcije biti će hipoklorhidrija ili čak aklorhidrija te izraženo povišenje pH lumena želuca što ima više negativnih učinaka na fiziologiju želuca. (26) S obzirom da je lučenje gastrina (probavnog hormona koji potiče lučenje kiseline) od strane G – stanica antruma regulirano razinom klorovodične kiseline u lumenu, navedena hipoklorhidrija će uzrokovati hipergastrinemiju te hiperplaziju ECL (enterokromafinih) stanica koje također sudjeluju u snižavanju pH lumena želuca. (10) Osim toga, onemogućena je i normalna apsorpcija željeza, te stoga može doći i do razvoja mikrocitne anemije. (26) S druge strane kao posljedica stvaranja autoantitijela na unutarnji faktor koji je zaslužan za apsorpciju vitamina B12, gotovo u pravilu se javlja i perniciozna anemija. (24,25) Osim malapsorpcije željeza i vitamina B12, često je prisutna i malapsorpcija drugih mikronutrijenata kao što su cink, vitamin C, vitamin D, folna kiselina, magnezij i kalcij. (6)

Histološke značajke ove bolesti se mijenjaju ovisno o fazi u kojoj se pacijent nalazi. U ranijim stadijima izražena je bazalna mononuklearna upalna infiltracija na području lamine proprije te prvi znakovi pseudopilorične metaplazije koja označava zamjenu parijetalnih i glavnih stanica korpusa antralnim tipom mukosekretornih žlijezda. (10) Dok se u naprednijim fazama upalni procesi reduciraju, ali zato dolazi do značajne atrofije žlijezda korpusa i/ili fundusa i njihove zamjene ne samo pseudopiloričnim već i intestinalnim tipom metaplazija, te je vidljiva i izražena hiperplazija ECL stanica. (10)

Intestinalna metaplazija označava zamjenu foveolarnog epitela i endokrinih stanica želuca nezrelim epitelom i endokrinim stanicama karakterističnim za sluznicu crijeva. (5) Kategorizira se u 3 tipa, od kojih posebnu pozornost znanstvenika izaziva tip III koji se smatra premalignom lezijom, pa stoga unatoč činjenici da se autoimuni gastritis ne povezuje s nastankom želučanog ulkusa, povezuje ga se s mnogo većim rizikom za razvoj adenokarcinoma i želučanog neuroendokrinog tumora tipa 1. (4,6,21)

Osim intestinalne metaplazije tipa III, u premaligne lezije spada i displazija tipa III, do koje dolazi uslijed gubitka kontrole u procesu proliferacije tijekom reparativnog procesa cijeljenja atrofirano tkiva sluznice. (3)

Osim karakteristika histološkog uzorka uzetog prilikom endoskopskog pregleda, pri dijagnozi autoimunog gastritisa koriste se i serumski biomarkeri, primarno autoantitijela na parijetalne stanice, te autoantitijela na unutrašnji faktor. (26) Kao dodatni biomarkeri koji pomažu procijeniti stadij napretka bolesti koriste se također i razina hormona gastrina u serumu, te proenzima pepsinogena I i II. (10,26)

Kao što je već rečeno autoimuni gastritis je povezan i s drugim autoimunim bolestima, pa se stoga češće javlja kod pacijenata koji već boluju od tireoiditisa, dijabetesa tipa 1, vitiliga, Addisonove bolesti, psorijaze, kronične spontane urtikarije i sličnih bolesti s autoimunim podrijetlom. (27,28) S obzirom da genetička komponenta igra važnu ulogu u razvoju svih bolesti s autoimunim podrijetlom, postoji nasljedna sklonost i za pojavu autoimunog gastritisa. (27)

#### **1.5.2.2.2. Kronični multifokalni atrofični gastritis**

Kronični multifokalni atrofični gastritis uzrokuje infekcija bakterijom *H. pylori*, a s obzirom na navedene polemike oko sličnosti i razlika između autoimunog i *H. pylori* induciranog atrofičnog gastritisa, bitno je istaknuti najvažnije karakteristike kojih se one tiču.

Dakle, multifokalni atrofični gastritis lokaliziran je i na području antruma, ne samo korpusa želuca, kao što je to karakteristično za autoimuni atrofični gastritis. (23) Najprije zahvaća područje antruma, a zatim se širi nejednoliko i na područje korpusa želuca, tvoreći upalna žarišta koja će kasnije na tom mjestu rezultirati atrofijom i posljedičnom zamjenom za vezivno tkivo ili pak metaplazijom sluznice pseudopiloričnog ili intestinalnog tipa. (23,29)

Atrofijom sluznice gube se funkcije parijetalnih, glavnih te endokrinih stanica kao što su lučenje klorovodične kiseline, intrinzičnog faktora te gastrina. (5) Nastalo stanje hipoklorhidrije ili pak aklorhidrije s vremenom stvara nepovoljne uvjete za preživljavanje i daljnju kolonizaciju bakterije *H. pylori*, što se na prvi pogled može činiti kao pozitivan učinak, međutim ta pojava koja je karakteristična za naprednije stadije atrofije izrazito komplicira samo dijagnosticiranje bolesti. (5)

Endoskopski se promjene na sluznici teško uočavaju dokle god ne dostignu stadij ozbiljne atrofije. (22) Jedina bitna razlika s obzirom na autoimuni tip jest ta da nema izražene hiperplazije enterokromafinih stanica, što je posljedica hipergastrinemije manjeg intenziteta od one prisutne kod autoimunog tipa. (5) Time objašnjavamo značajno manji rizik od razvoja

tumora neuroendokrinih stanica kod multifokalnog atrofičnog gastritisa u odnosu na autoimuni tip. (30)

U serumu se mogu detektirati IgG serumska antitijela na antigen *H. pylori* koja koreliraju s brojem limfoidnih folikula koji su karakteristični za ovu infekciju, te u nekim slučajevima i autoantitijela na protonske pumpe parijetalnih stanica želuca također. (31)

Etiološki, uočena je i povezanost s lošim higijenskim uvjetima života, neuravnoteženom prehranom bogatom solju a siromašnom antioksidansima te niskim socioekonomskim statusom pojedinca. (32)

Težina posljedica same infekcije ovisi o citotoksičnosti bakterijskog soja, što je određeni soj toksičniji to će agresivniji tip kroničnog gastritisa biti razvijen. (5,6) Sojevi bakterije *H. pylori* pokazuju izvanrednu genetsku raznolikost u patogenom i karcinogenom potencijalu, a dodatno komplicira situaciju i činjenica da pojedinac može biti inficiran s više različitih sojeva istovremeno. (29,32) Najpoznatiji i najistraživaniji virulentni markeri bakterije *H. pylori* su onkogeni proteini CagA (engl. *Cytotoxin-associated gene A*) i VacA (engl. *Vacuolating cytotoxin A*) kodirani od strane cagA i vacA gena virulentnog soja bakterije. (33) Njihov proinflatorni potencijal i direktno štetno djelovanje na epitel sluznice, višestruko povećavaju rizik za razvoj agresivne i teške vrste gastritisa, premalignih lezija i naposljetku karcinoma želuca. (32)

Uzimajući u obzir sve ove potencijalne toksičnosti vezane uz infekciju bakterijom *H. pylori*, 1994. godine Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) u suradnji s Međunarodnom agencijom za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) svrstala ju je u skupinu karcinogena tipa 1. (3,29)

### **1.5.2.3. Značaj infekcije bakterijom *H. pylori* u razvoju ulkusa i karcinoma želuca**

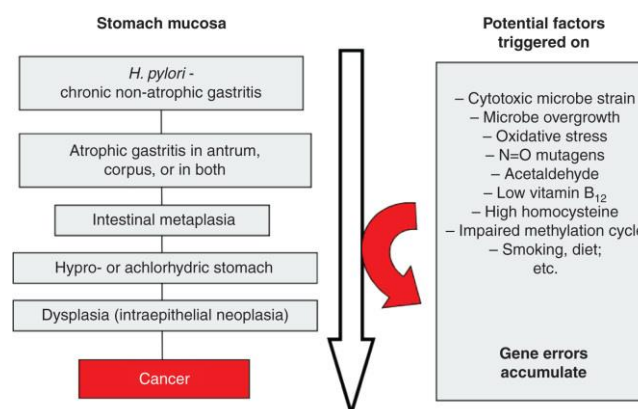
Kronični gastritis je proučavan još od prvih desetljeća 20. stoljeća, međutim pravu pozornost je zadobio tek nakon otkrića bakterije *H. pylori* 1982. godine od strane dvaju doktora medicine, R. Warrena i B. J. Marshalla (5)

Bakterija *H. pylori* posjeduje više mehanizama pomoću kojih preživljava i uspješno kolonizira sluznicu želuca, počevši od lučenja ureaze i proteaze, do posjedovanja bičeva za dobru pokretljivost. (24,32)

Dijagnostički testovi za dokazivanje prisutnosti kolonija *H. pylori* na sluznici želuca dijele se na invazivne i neinvazivne. U neinvazivne testove ubrajamo ureja izdisajni test koji mjeri količinu uree u izdahnutom zraku, kao rezultat aktivnosti enzima ureaze izlučenog od strane bakterije. (22) Također, tu spada i dokazivanje antigena *H. pylori* u stolici, te dokazivanje specifičnih IgG antitijela na antigene *H. pylori* u serumu pacijenta, iako se ova posljednja metoda ne smatra pouzdanom kad je u pitanju dijagnostika zato što ne razlikuje aktivnu od preboljele infekcije, te se stoga preporučuje samo kod pacijenata koji nisu do sad bili liječeni zbog ove infekcije. (3) Invazivni testovi podrazumijevaju uzimanje biopsijskih uzoraka kako bi se zatim mogla obaviti mikroskopska i imunohistokemijska obrada i direktno dokazivanje prisutnosti bakterije u zaraženom tkivu. (3,22) Osim toga, na biopsijskom uzorku se može provesti i brzi ureaza test kojim se direktno može dokazati aktivnost bakterije. (22)

Do sad je poznato više mehanizama pomoću kojih *H. pylori* sudjeluje u prekanceroznoj kaskadi događaja, međutim puno je i pretpostavki koje treba dodatno istražiti. Za sada se zna da potiče razvoj kronične upale koja povećava broj staničnih mitozata, a time i potencijalni rizik od pojave mutacija, zatim potiče oslobađanje kisikovih radikala, a ujedno i direktno smanjuje antioksidativno djelovanje vitamina C (askorbinske kiseline), čime se povećava općeniti rizik od štetnog oksidirajućeg djelovanja. (24)

Nedvojbeno je dokazana ključna uloga bakterije u patogenezi kroničnog gastritisa, duodenalnog i želučanog ulkusa, te njena etiološka uloga u razvoju karcinoma želuca kao i u razvoju limfoma povezanih s tkivom sluznice, MALT limfoma (*mucosa associated limphoid tissue*, MALT) (24) Patološki put razvoja želučanog karcinoma, predložen je još 1975. godine, već prije samog otkrića bakterije, te je nazvan Correa kaskadom (Slika 4.). (31)



**Slika 4.** Correa kaskada (5)

Prema prihvaćenoj shemi, vjerojatnost razvoja želučanog karcinoma eksponencijalno raste s napretkom razvoja *H. pylori* infekcije, pri čemu kao rezultat brojnih patoloških pa čak i karcinogenih procesa, neatrofični (superficialni) gastritis poprima obilježja multifokalnog atrofičnog. (5) Širenje atrofičnih lezija rezultirat će stanjem trajne hipoklorhidrije ili pak aklorhidrije, a te atrofične lezije s vremenom će biti zamijenjene metaplastičnim tkivom, najprije potpunim, a kasnije i nepotpunim intestinalnim metaplazijama, te naposljetku displazijama niskog, a zatim i visokog stupnja koje se smatraju neinvazivnim neoplazijama (tzv. „karcinom in situ“). (5,34) Zadnji korak bi bio razvoj invazivnog adenokarcinoma koji je povezan s degradacijom stromalnog matriksa. (34) Pri tome, postoje brojni rizični faktori koji utječu na razvoj i tijek tog procesa, a dijele se u dvije skupine. (31) Prvu skupinu čine vanjski faktori koji su promjenjivi od strane pojedinca kao što su prehrana i pušenje, a drugu čine nepromjenjivi unutrašnji faktori koji su posljedica genetičkog polimorfizma pojedinca. (31)

Dokazano je da eradikacija ove bakterije ima dobar terapijski učinak kad je u pitanju neatrofični kronični gastritis, te djelomično dobar terapijski učinak kad se radi o atrofičnom gastritisu. (35) Također, eradikacija bakterije dovodi i do regresije MALT limfoma u čak 75% slučajeva unutar nekoliko tjedana do 18 mjeseci. (36) Osim toga, smanjuje se i rizik za razvoj karcinoma želuca, i to najefikasnije ukoliko se s eradikacijskom terapijom započne prije razvitka premalignih lezija. (37) Meta analiza iz 2005. godine koja je uključila 3 randomizirana kontrolirana pokusa donijela je rezultate o smanjenu incidencije ulkusa za čak 57% nakon eradikacije *H. pylori* kod pacijenata koji su na kroničnoj terapiji NSAID lijekovima. (38)

### **1.5.3. Posebni (specifični) oblici gastritisa**

#### **1.5.3.1. Ostali infektivni gastritisi**

Osim bakterije *H. pylori*, gastritis može biti uzrokovan i drugih infektivnim agensima, bakterijama, virusima, gljivicama, te parazitima i helmintima. Iako se javljaju u puno manjoj mjeri, značajni su zbog generalnog porasta incidencije infektivnih tipova gastritisa. (20)

Od bakterijskih uzročnika, najsličniju kliničku sliku gastritisa uzrokovanog *H. pylori* infekcijom daje infekcija bakterijom *Helicobacter heilmanii*. (4) Također, gastritis se može javiti i u sklopu plućne ili diseminirane tuberkuloze uzrokovane bakterijom *Mycobacterium tuberculosis*. (4) *Treponema pallidum* uzročnik je sifilisa koji može ponekad zahvatiti i

želučanu sluznicu. (20) Flegmonozni gastritis ili tzv. purulentni bakterijski gastritis najčešće se javlja kod bolesnika s alkoholizmom uz prisutnost drugih sistemnih infekcija, te ima visoku stopu mortaliteta, a najčešći uzročnik je alfa – hemolitički streptokok (4,20) Emfizematozni gastritis varijanta je flegmonoznog, uz dodatnu komplikaciju za koju su zaslužne bakterije koje proizvode plin, poput *Clostridium welchii*. (20)

Virusi također mogu biti etiološki faktori za razvoj gastritisa, a među njima prednjači *Cytomegalovirus* (CMV) koji uglavnom cilja imunokomprimitirane bolesnike, kao i virusi iz herpes grupe (*H. simplex*, *H. zooster*, itd.). (4)

Od gljivičnih uzročnika, najčešća je *Candida albicans* koja se obično javlja kao oportunistička infekcija kod imunokomprimitiranih bolesnika. (20) Osim *Candide*, ostali poznati uzročnici gljivičnog podrijetla su *Histoplasma capsulatum*, *Mucormycosis*, *Cryptococcus* i *Aspergillus fumigatus*. (20)

Od mogućih parazita i helminta koji se mogu pronaći u želucu najčešći su *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Anisakis*, *Ascaris lumbricoides*, te *Necator americanus*. (4)

### **1.5.3.2. Granulomatozni gastritis**

Granulomatozni gastritis je u biti samo jedna od manifestacija niza drugih bolesti, bilo infektivnih, bilo neinfektivnih kao što su tuberkuloza, Whippleova bolest, sarkoidoza, te kao najčešća, Chronova bolest. (4,20) Jedina iznimka je izolirani granulomatozni gastritis koji je vrlo rijedak. (4,20) Također, može se javiti i kao reakcija na egzogene tvari koje dopijuju u želudac, pa se takva vrsta granuloma naziva granulomom tipa stranog tijela. (20)

### **1.5.3.3. Limfocitni gastritis**

Limfocitni gastritis karakteriziran je brojnim infiltracijama limfocita T pretežito na površini sluznice gdje tvore tzv. intraepitelne limfocitne lezije (IEL) u 10 – 15 puta većem broju nego što je to uobičajeno kod kroničnog aktivnog gastritisa. (20) Da bi se postavila dijagnoza limfocitnog gastritisa, nalaz bi trebao pokazati postojanje više od 25 limfocita na 100 epitelnih stanica. (32) Etiološki, u oko 40% slučajeva povezuje se s celijakijom, a u oko 20% s infekcijom *H. pylori*. (32)



#### **1.5.3.4. Eozinofilni gastritis**

Eozinofilni gastritis smatra se samo jednom od manifestacija eozinofilnog gastroenteritisa koji zahvaća i ostale dijelove GI trakta. (3,20) Obično je udružen s astmom, alergijom na hranu, atopijskim dermatitisom i posljedičnom perifernom eozinofilijom. (20)

#### **1.5.3.5. Kolageni gastritis**

Još uvijek nedovoljno istražen, kolageni gastritis karakterizira subepitelno formiranje nakupina kolagena u obliku tračaka prosječne debljine 30 – 40  $\mu\text{m}$  uz razvoj kronične upalne reakcije. (32) Etiološki faktori za sada su još nepoznati, jedino postoji teza o povezanosti s limfocitnim gastritisom ali taj je entitet još uvijek nedovoljno istražen. (20)

### **1.6. Terapijske mogućnosti**

#### **1.6.1. Farmakološko liječenje**

Farmakološka terapija gastritisa obuhvaća 3 velike grupacije lijekova, sredstva koja smanjuju kiselost želučanog sadržaja, protektive želučane sluznice i lijekove u sklopu eradikacijske terapije infekcije *H. pylori* (ukoliko je prisutna).

##### **1.6.1.1. Sredstva koja smanjuju kiselost želučanog sadržaja**

U ovi skupinu lijekova ubrajamo antacide koji neutraliziraju izlučenu klorovodičnu kiselinu u želučanom soku, te antagoniste H<sub>2</sub> – receptora i inhibitore protonske pumpe koji smanjuju lučenje same kiseline u lumen želuca.

###### **1.6.1.1.1. Antacidi**

Antacidi djeluju mehanizmom neutralizacije u reakciji s klorovodičnom kiselinom u lumenu želuca, te na taj način smanjuju kiselost želučanog soka. (39) Prije otkrića ostale dvije skupine lijekova (antagonista H<sub>2</sub> – receptora i inhibitora protonske pumpe), bili su prvi izbor kod svih simptoma dispepsije, a danas se izdaju u bezreceptnom režimu kao adjuvantna terapija ili kao lijek izbora kod trudnica pošto je najsigurnija opcija za koju je poznato da

nema teratogeno djelovanje. (4,39) Imaju brzo ali kratko djelovanje, pa se po režimu doziranja uzimaju čak 4 – 6 puta na dan. (4)

U ovu skupinu spadaju kalcijev karbonat, magnezijev karbonat, kombinacije magnezijevog i aluminijevog hidroksida, te hidrotalcit. (4) Oprez je potreban pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima, jer postoji mogućnost utjecaja na njihovu normalnu apsorpciju, pa njihovo uzimanje treba vremenski odvojiti barem 2 sata. (39) To se posebno odnosi na tetracikline, fluorokinolone, itrakonazole i pripravke željeza. (39)

#### **1.6.1.1.2. Antagonisti H<sub>2</sub> – receptora**

Mehanizam djelovanja antagonista H<sub>2</sub> – receptora zasniva se na blokiranju vezanja histamina za njegove H<sub>2</sub> – receptore i to s visokom selektivnošću naspram H<sub>1</sub> i H<sub>3</sub> – histaminskih receptora. (39) To dovodi do izrazitog smanjenja bazalnog, te blagog smanjenja postprandijalnog lučenja vodikovih iona u lumen želuca i smanjenja kiselosti želučanog soka. (39) Potrebno im je malo dulje vremena za postizanje punog terapijskog odgovora (1-2h), ali im je i poluvrijeme eliminacije produljeno, pa se uzimaju samo dva puta dnevno. (39)

U ovu skupinu spadaju ranitidin, cimetidin, famotidin i nizatidin, među kojima prema znanstvenima istraživanjima nema klinički značajne razlike u djelotvornosti, jedino se uz cimetidin vezuje nešto veći rizik od interakcija s drugim lijekovima koje su posljedica značajne inhibicije enzima citokrom P450 koji sudjeluju u metabolizmu velikog broja drugih lijekova. (40)

Nuspojave su s ovom skupinom lijekova prilično rijetke (u manje od 3% bolesnika) i uglavnom bezopasne, a najčešće zabilježene su proljev, glavobolja, umor, opstipacija, te mialgija. (39) Također, uz cimetidin se vezuje i veći rizik od nuspojava, pogotovo kada se upotrebljava dulje vrijeme i/ili u većim dozama, a najčešće se javljaju impotencija ili ginekomastija u muškaraca, te galaktoreja u žena. (39) Ranitidin je dostupan u RH i kao OTC (engl. „*over the counter*“) pripravak. (39)

#### **1.6.1.1.3. Inhibitori protonske pumpe (IPP)**

Iako prilično sigurnog profila i dobre djelotvornosti, samom pojavom inhibitora protonske pumpe, antagonisti H<sub>2</sub> – receptora pali su u drugi plan i postupno ih se zamjenjuje trećom skupinom lijekova. Znanstveno je dokazana značajna razlika u djelotvornosti između

ove dvije skupine, počevši od cijeljenja ulkusa koje se s IPP-ovima postiže za čak dvostruko kraće vrijeme nego što je to slučaj s antagonistima H<sub>2</sub> – receptora. (4)

IPP-ovi rade na principu ireverzibilne inaktivacije protonske pumpe u parijetalnim stanicama želuca, čime je inhibiran prijelaz vodikovih iona u lumen želuca, smanjena kiselost želučanog soka, te povišen intraluminalni pH. (24) Osim smanjenja bazalnog lučenja klorovodične kiseline, IPP-ovi značajno smanjuju i postprandijalno lučenje za razliku od H<sub>2</sub> – antagonista. (39) Počinju djelovati nekoliko sati od primjene, a za postizanje potpunog terapijskog učinka potrebno im je 3-4 dana. (39) Inhibicija lučenja kiseline traje i do 24 sata, pa ih je dosta uzimati jednom dnevno. (39)

Ovoj skupini lijekova pripadaju pantoprazol, esomeprazol, omeprazol, lansoprazol, te rabeprazol. (39) Svi se primjenjuju u neaktivnom obliku, kao predlijekovi, i to kod oralnih preparata u obliku želučanootpornih kapsula ili tableta kako bi se zaštitili od brze degradacije djelovanjem kiseline iz želučanog soka. (39) Objavljene meta analize pokazuju da generalno nema značajnih razlika u djelotvornosti i sigurnosti između lijekova iz ove skupine. (41) Moguće su jedino razlike u brzini nastupa i jačini učinka u prvih nekoliko dana, gdje prednost zauzima rabeprazol koji je prema istraživanjima imenovan najpotentnijim IPP-om tijekom prvog dana primjene zahvaljujući najbržem postizanju učinka supresije lučenja želučane kiseline. (39,42,43)

Kao i ostali lijekovi koji smanjuju kiselost želučanog sadržaja, moguće je ometanje normalne apsorpcije drugih lijekova kojima je potrebna fiziološki izlučena želučana kiselina za postizanje očekivane bioraspoloživosti. (39) Pošto se svi metaboliziraju preko CYP enzima, moguće su interakcije s drugim lijekovima koji se također metaboliziraju preko tih enzima, te je u tom slučaju lijek izbora pantoprazol koji prema nekim istraživanjima ima najmanji potencijal za njihovu indukciju/inhibiciju. (44)

Nuspojave se javljaju vrlo rijetko (kod 1 – 5% pacijenata), a najčešće prijavljene su proljev, glavobolja i bol u trbuhu. (39) Kratkoročna terapija IPP-ovima smatra se izuzetno sigurnom, međutim dugoročno uzimanje pogotovo viših doza IPP-ova povezuje se i s nekim ozbiljnijim posljedicama kao što su smanjena apsorpcija vitamina B<sub>12</sub> (cijanokobalamina) i drugih vitamina i minerala, povećani rizik od prijeloma kosti, povećani rizik od raznih infekcija zbog gubitka protektivne uloge želučane kiseline, povećani rizik od razvoja demencije te oštećenja bubrega. (39,45) Unatoč tome, u većini slučajeva korist od propisane terapije IPP-ovima, nadmašuje potencijalni rizik od nuspojava. (45)

Kao i antagonisti H<sub>2</sub> – receptora, i IPP-ovi su dostupni u receptom i bezreceptnom režimu. Poseban oprez je potreban jedino kod kroničnog atrofičnog gastritisa koji je praćen hlorhidrijom ili pak aklorhidrijom, jer u tom slučaju IPP-ovi definitivno nisu indicirani. (7) Zato je od iznimne važnosti provesti sve potrebne dijagnostičke mjere prije propisivanja terapije.

#### **1.6.1.2. Protektivi želučane sluznice**

Protektivi želučane sluznice nisu ništa drugo nego faktori koji potiču prirodne fiziološke obrambene mehanizme sluznice. (39) U njih ubrajamo sukralfat, analoge prostaglandina i spojeve bizmuta. (39)

Sukralfat otapanjem u kiselom mediju stvara zaštitni sloj preko oštećene želučane sluznice, te se smatra i da potiče fiziološko lučenje prostaglandina i bikarbonata koji djeluju protektivno na samu sluznicu. (39) Djelovanje mu je relativno kratko pa se mora uzimati 4 puta na dan. (39) Pošto se ne apsorbira u sistemski krvotok, nema ni prijavljenih sistemskih nuspojava, jedino je moguća opstipacija kod 2% pacijenata. (39) Potrebno ga je odvojiti barem 2 sata od uzimanja drugih lijekova zbog mogućnosti vezanja njihovih molekula i ometanja normalne apsorpcije. (39)

Jedini predstavnik analoga prostaglandina koji je odobren za ovu indikaciju (u RH još uvijek ne) je misoprostol, analog prostaglandina PGE<sub>1</sub>. (39) On djeluje na način da potiče lučenje zaštitnog mukoznog sloja koji oblaže sluznicu, istovremeno inhibira lučenje kiseline te povećava protok krvi kroz sluznicu. (39) Iznimno je djelotvoran u sprječavanju nastanka ulkusa uzrokovanog primjenom NSAID-a, te općenito u sprječavanju razvoja komplikacija kod već formiranih ulkusa. (39) Poluvijek eliminacije mu je kratak pa se mora uzimati 3 – 4 puta dnevno. (39) Pošto je poznato da potiče kontrakcije maternice jer se inače koristi kao uterotonik i abortiv, treba ga izbjegavati kod trudnica, a žene generativne dobi bi tijekom terapije trebale redovito koristiti učinkovito kontracepcijsko sredstvo. (39) Od nuspojava najčešće moguće su proljev i grčevita bol, koje se javljaju kod 10 – 20% pacijenata. (39)

Bizmutovi spojevi koji se mogu koristiti u ovoj indikaciji su bizmutov subsalicilat i bizmutov subcitrat. (39) Stvaraju zaštitni sloj na oštećenim mjestima sluznice, te potiču lučenje prostaglandina kao želučanog protektivnog faktora i mucina koji čini fiziološku zaštitnu barijeru sluznice, a također posjeduje i direktno antimikrobno djelovanje. (24) Zbog posljednjeg navedenog učinka, bizmutovi spojevi su postali sastavni dio druge linije

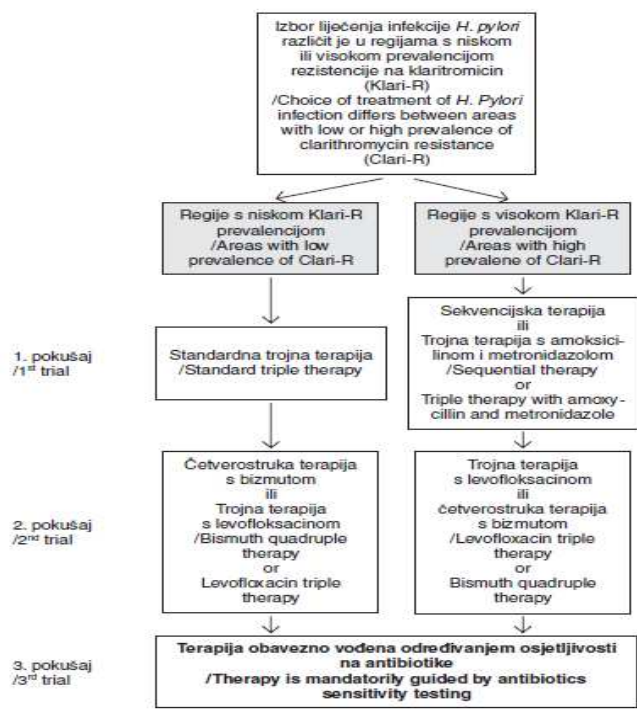
eradikacijske terapije za infekciju *H. pylori*. (24) Pošto se oko 99% djelatne tvari ne apsorbira već eliminira putem fecesa, sistemske nuspojave su minimalne, jedino je česta neopasna pojava crne stolice na koju treba upozoriti pacijente. (39)

### **1.6.1.3. Eradikacijska terapija infekcije *H. pylori***

Eradikacija infekcije *H. pylori* dokazano mijenja prirodni tijek ulkusne bolesti smanjujući rizik od razvoja komplikacija, smanjuje broj recidiva ulkusa, smanjuje simptome dispepsije, ima protektivnu ulogu kod pacijenata koji započinju terapiju NSAID lijekovima, može spriječiti napredovanje premalignih lezija u maligne, te potiče regresiju niskomalignog MALT limfoma. (4,35)

Prema strogim kriterijima smjernica, uspješnost eradikacije mora biti najmanje 80 – 90%. (35) Međutim, uspješnost same eradikacijske terapije ovisi o brojnim faktorima. Počevši od rezistencije na određene antimikrobne lijekove do same suradljivosti pacijenata zbog složenosti režima doziranja. (35) Dostupne brojne kombinacije lijekova s obzirom na vrstu i broj aktivnih komponenti, jačinu doze i duljinu trajanja terapije. (4)

Terapijski izbor za liječenje infekcije *H. pylori* kreće od podataka o rezistenciji određene populacije na antibiotik klaritromicin koji čini dio trojne terapije kao preporučene prve linije lijekova za ovu indikaciju. (3) Zatim se izbor dijeli na prvu, drugu i treću liniju terapije, ovisno o uspješnosti prethodnog terapijskog pokušaja (Slika 5.). (35)



**Slika 5.** Izbor eradikacijske terapije za *H. pylori* (35)

Pošto Republika Hrvatska (RH) prema posljednjim rezultatima spada među zemlje s visokom rezistencijom na klaritromicin (>20%), kao prva linija liječenja predložene su dvije sheme, tzv. „sekvencijska terapija“ koju čini režim od petodnevnog uzimanja IPP-a i amoksicilina, a zatim slijedećih 5 dana od uzimanja IPP-a, klaritromicina i metronidazola/ ili tinidazola, ili pak trojna terapija s IPP-om, amoksicilinom i metronidazolom kroz 10 – 14 dana. (35) Kao druga linija terapije u RH, predložene su dvije terapijske sheme (trojna terapija s levofloksacinom i četverostruka terapija s bizmutom), međutim s obadvjema postoje određene zapreke. (35) Levofloksacin nije registriran za ovu indikaciju, a bizmutov subcitrati i tetraciklinski antibiotik iz druge terapijske sheme su teško ili nisu uopće dostupni, pa se nekad u praksi pribjegava i trećoj opciji, četverostrukoj „konkomitantnoj“ terapiji. (35) Ona pak sadrži IPP i 3 različita antibiotika, amoksicilin, klaritromicin i metronidazol. (35) Ukoliko bude potreban i treći pokušaj eradikacije, terapijski protokol propisuje obavezno određivanje osjetljivosti bakterije na antibiotike, te daljnje postupanje u skladu s dobivenim rezultatima. (35) Teži se tome da izbor terapijske sheme ne bude empirijski, već da se određivanje osjetljivosti uvede ranije, po mogućnosti već na samom početku, kako bi se mogla odabrati ciljana i najefektivnija kombinacija lijekova.

### 1.6.2. Nefarmakološke mjere i ostale opće preporuke

Primjena nefarmakoloških mjera u svakodnevnom životu ponekad može spriječiti samu potrebu propisivanja lijekova i olakšanjem prisutnih simptoma poboljšati kvalitetu života u mjeri dovoljnoj da farmakološka intervencija u tom slučaju nije ni potrebna.

Pojačano lučenje kiseline i nadražaj želučane sluznice mogu se smanjiti promjenom prehrambenih navika. (3) Preporuča se izbjegavati hranu i načine pripremanja različite hrane koji pogoršavaju simptome dispepsije. Iako su točne namirnice koje bi se trebale izbjegavati stvar individualnog pristupa, možemo navesti neke koje se najčešće spominju kao okidači za pojavu ili pogoršanje simptoma dispepsije, a to su: agrumi, češnjak, luk, paprika, rajčica, punomasno mlijeko i mliječni proizvodi, konzervirane namirnice, tzv. „brza hrana“, koncentрати i jaki začini, te sve namirnice s visokim sadržajem šećera i/ili masti. (3) Također trebalo bi se izbjegavati i svu hranu koja je pohana, dimljena, pržena ili pak marinirana. (3) Preporuča se jesti više manjih obroka tijekom dana (4-5 po mogućnosti), te zadnji obrok u danu konzumirati barem 4 sata prije spavanja. (3)

Preporuča se i prestanak pušenja jer nikotin izaziva slabljenje mišića sfinktera koji regulira prolaz hrane između jednjaka i želuca i time izaziva refluks želučanog sadržaja natrag u jednjak. (3)

Također, kako bi se spriječilo vraćanje izlučene kiseline iz lumena želuca u jednjak, preporuča se jesti u sjedećem položaju uspravnog stava, pri spavanju podignuti uzglavlje, te spavati na lijevom boku pošto je sfinkter na prijelazu iz želuca u jednjak blago nagnut u desnu stranu.

Korisno je i pacijenta uputiti u vođenje dnevnika simptoma, kako bi svakodnevnom bilježenjem simptoma bilo olakšano praćenje ishoda terapije, te eventualna pogoršanja stanja. (3)

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE**



## **2.1. Cilj istraživanja**

Cilj ovog istraživanja jest usporediti učestalost posjeta pacijenata različitih dobnih skupina (35 – 64 godine i 65 i više godina) liječenih od gastritisa u ordinaciji obiteljske medicine (OM) prateći njihovo liječenje tijekom jedne godine (365 dana). Osim toga, cilj je i utvrditi da li postoji korelacija između broja njihovih posjeta i kontrole ispitivane bolesti.

## **2.2. Hipoteze**

1. Učestalost posjeta pacijenata liječenih od gastritisa u ordinacijama obiteljske medicine veća je u pacijenata starije dobne skupine (od 65 i više godina).

2. Kontrola gastritisa bolja je u pacijenata koji pripadaju mlađoj dobnoj skupini (od 35 – 64 godine).

## **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ustroj i mjesto istraživanja**

Povijesno kohortno istraživanje provelo se analizom broja posjeta bolesnika liječenih od gastritisa liječniku obiteljske medicine u ordinaciji u Splitu. Pri analizi zdravstvene dokumentacije kao prvi posjet uzet je dan kad je bolest dijagnosticirana i od tada, pacijente se pratilo tijekom slijedećih 365 dana. Istraživanje se provelo za vremensko razdoblje od 2009. do 2017. godine, što je ujedno i jedan od kriterija isključenja.

S obzirom da je dan prvog posjeta, odnosno dijagnosticiranja bolesti i samim time uključenja u istraživanje za svakog pacijenta različit, a svakoga se prati jednak period vremena, riječ je o dinamičkoj kohorti.

### **3.2. Ispitanici**

U istraživanje je uključen 151 ispitanik, svi iz iste ordinacije obiteljske medicine. Podaci koji su prikupljeni su potpuno anonimizirani.

Glavni ulazni podaci su dob, spol, dijagnoza bolesti i odgovarajući nalazi. Bilježio se i datum postavljanja dijagnoze, odnosno prvog posjeta, kako bi se mogao odrediti jednogodišnji interval (365 dana) praćenja pacijenta. Osim toga, bilježio se i podatak o tome tko je dijagnosticirao bolest, liječnik opće medicine (LOM) ili specijalist.

#### **3.2.1. Kriteriji uključenja ispitanika**

U ovo istraživanje uključeni su pacijenti kojima je prema medicinskoj evidenciji u zadanom razdoblju (od 2009. do 2017. godine) po prvi put dijagnosticiran gastritis. Ti su ispitanici zatim podijeljeni u dvije dobne skupine, mlađu (od 35 do 64 godine) i stariju (od 65 godina i više).

#### **3.2.2. Kriteriji isključenja pacijenata**

Kriteriji isključenja pacijenata u ovo istraživanje su bili nedostatna medicinska dokumentacija za traženo razdoblje, dijagnosticiran gastritis izvan traženog razdoblja, dijagnosticirane teže akutne i kronične bolesti poput akutnog infarkta miokarda, cerebrovaskularnog infarkta, te maligne bolesti, jer se kod njih zbog povećane učestalosti posjeta liječniku ne može uvijek točno odrediti razlog posjete.

### **3.3. Mjere ishoda**

#### **3.3.1. Glavne mjere ishoda**

Glavne mjere ishoda su broj posjeta ordinaciji OM zbog ispitivane (osnovne) bolesti, i to zbog pogoršanja osnovne bolesti ili zbog kontrole osnovne bolesti, te postignuta kontrola ispitivane bolesti na kraju jednogodišnjeg razdoblja koja se vrednuje ispunjenjem jednog ili više od slijedećih kriterija:

- Nepostojanje gastritisa na nalazu gastroskopije
- Nepostojanje gastritisa na nalazu Rtg gastroduodenuma
- Nestanak simptoma (anamnestički).

#### **3.3.2. Sporedne mjere ishoda**

Sporedne mjere ishoda su vrste lijekova za liječenje ispitivane bolesti, prateće bolesti, broj i duljina bolovanja, te ukupan broj posjeta ordinaciji kroz jednogodišnji period.

### **3.4. Način prikupljanja podataka**

Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije u ordinaciji obiteljske medicine u Splitu, te su svi anonimizirani.

### **3.5. Statistička obrada podataka**

Podaci prikupljeni iz medicinske dokumentacije pomoću upitnika preneseni su u tablicu u programu Microsoft Excel. U empirijskom dijelu rada upotrebom kvantitativnih metoda u biomedicini testirale su se postavljene hipoteze istraživanja.

U radu su se koristile metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kojima se prezentira struktura pacijenata.

Upotrebom metoda deskriptivne statistike prezentiraju se srednje vrijednosti, i to aritmetička sredina u slučaju normalne razdiobe vrijednosti, te medijan u slučaju odstupanja od normalne razdiobe vrijednosti. Normalnost razdiobe testirala se Kologorov-Smirnov testom. Kao pokazatelj disperzije oko aritmetičke sredine se koristi standardna devijacija

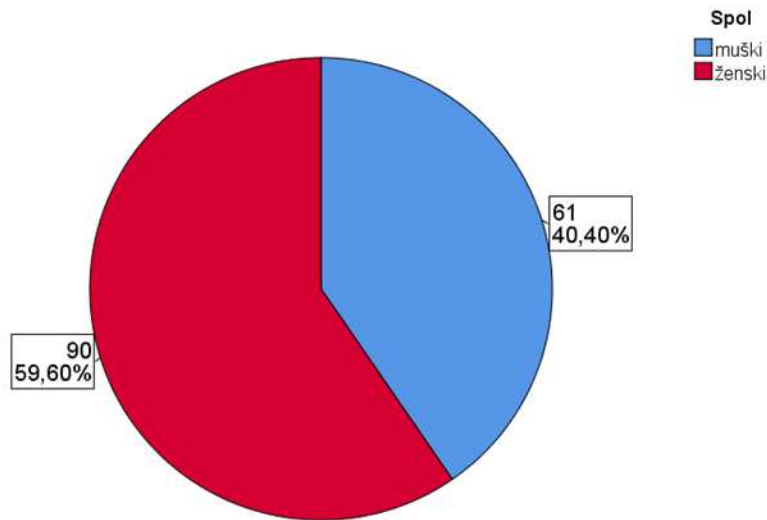
(engl. *standard deviation*, SD), dok se oko medijana koristi interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*, IQR).

Testiranje razlike u učestalosti posjeta ordinaciji se testira Mann-Whitney U testom, dok se razlika u strukturalnoj zastupljenosti prema sociodemografskim karakteristikama, te postojanju pratećih bolesti testira Hi kvadrat ( $\chi^2$ ) testom.

Analiza je rađena u statističkim softwareima SPSS 25 i Statistica 12, te su zaključci doneseni pri razini signifikantnosti od 5%.

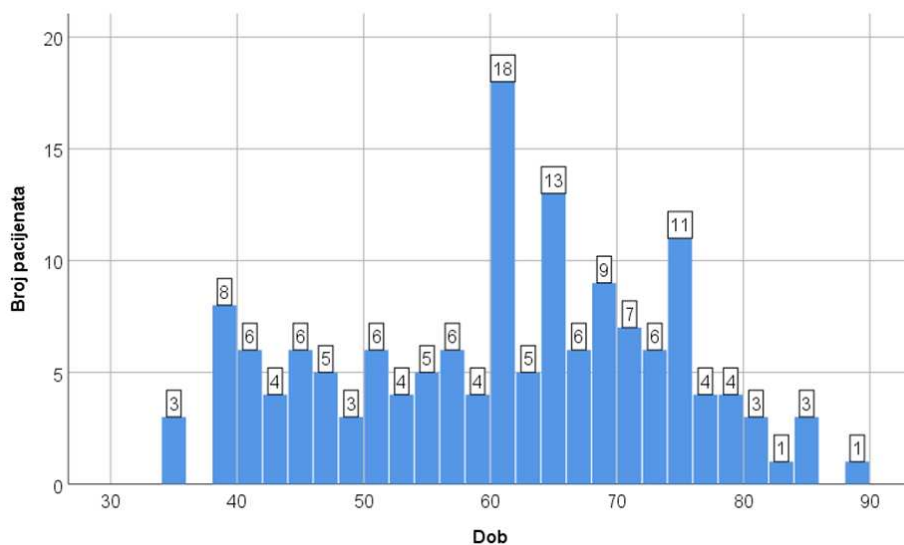
## **4. REZULTATI**

Istraživanje je obuhvatilo 151 ispitanika s prvi put dijagnosticiranim gastritisom u traženom periodu od 2009. do 2017. godine. Analizirane su opće značajke pacijenata poput spola, dobi ili pak prisutnosti nekih pratećih bolesti. Zatim su analizirane glavne i sporedne mjere ishoda, te značajke propisane farmakoterapije.



**Graf 3.** Kružni dijagram koji prikazuje strukturu ispitanika prema spolu

U istraživanju je sudjelovao veći broj ispitanika pripadnika ženskog spola. Broj ženskih pacijenata je bio za 29 veći u odnosu na broj muških pacijenata. ( $\chi^2=5,57$ ;  $p=0,018$ ).



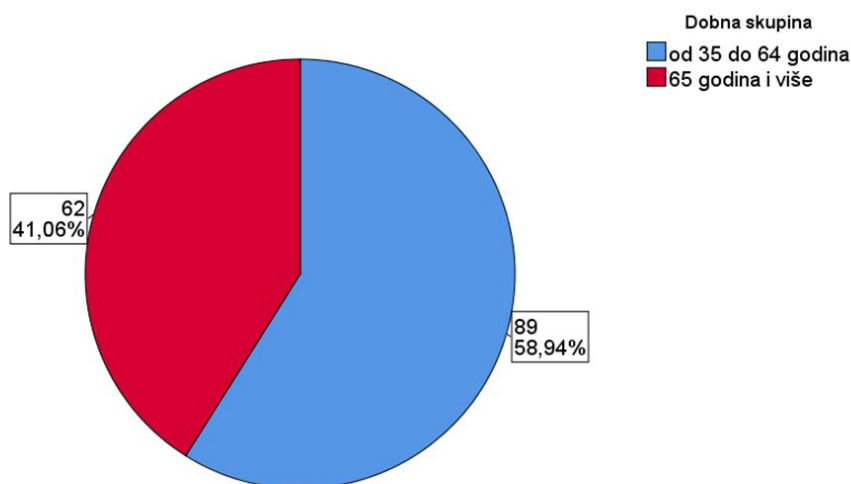
**Graf 4.** Histogram koji prikazuje strukturu ispitanika po dobi

Srednja vrijednost (medijan) dobi svih ispitanika je 61 godina (IQR=51,00-70,00).

**Tablica 1.** Podjela ispitanika na dvije dobne skupine (mlađa dobna skupina od 35 do 64 godine i starija dobna skupina od 65 godina na više)

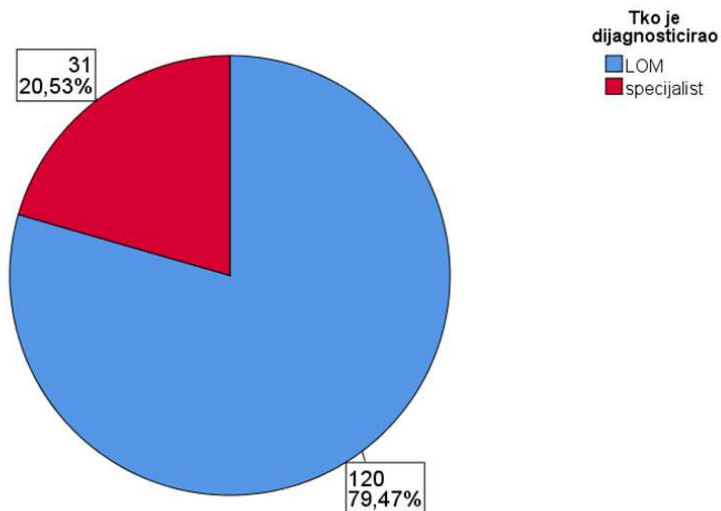
Dobna skupina	n	%	$\chi^2$	p*
35-64 godine	89	58,94	4,83	0,028
65 godina i više	62	41,06		

\*  $\chi^2$  test



**Graf 5.** Kružni dijagram koji prikazuje strukturu ispitanika s obzirom na dobnu skupinu kojoj pripadaju

Za 27 je veći broj pacijenata pripadnika mlađe dobne skupine (od 35 do 65 godina), te je testiranjem utvrđena značajna razlika između starije i mlađe dobne skupine. S obzirom na to, možemo reći da većina pacijenata pripada mlađoj dobnoj skupini ( $\chi^2 = 4,83$ ;  $p=0,028$ ).



**Graf 6.** Kružni dijagram koji prikazuje strukturu ispitanika ovisno o tome tko je dijagnosticirao ispitivanu bolest

Gastritis je kod ispitanika najčešće dijagnosticiran od strane liječnika obiteljske medicine (LOM), te je njihov broj za 89 veći od broja pacijenata kojima je specijalist dijagnosticirao ispitivanu bolest, stoga prema dobivenim rezultatima pronađena je značajna razlika između te dvije skupine pacijenata ( $\chi^2=52,46$ ;  $p<0,001$ ).

**Tablica 2.** Odabrane metode kojima je dijagnosticirana bolest gastritisa

Metode dijagnostike	n	%	$\chi^2$	p*
anamneza i klinički pregled	117	77,48	224,02	<0,001
kombinacija ovih metoda	14	9,27		
anamneza i endoskopska pretraga	16	10,60		
anamneza i Rtg pretraga	4	2,65		

$\chi^2$  test

Najčešća metoda dijagnosticiranja prisutna kod čak 77,48% ispitanika je bila anamneza i klinički pregled (n=117; 77,48%), dok je u najmanjem broju slučajeva bolest dijagnosticirana anamnezom i Rtg pretragom (n=4; 2,65%;  $\chi^2=224,02$ ;  $p<0,001$ ).



**Tablica 3.** Testiranje na *Helicobacter pylori*

Testiranje na <i>Helicobacter pylori</i>	n	%	$\chi^2$	p*
nije učinjeno	123	81,46	157,53	<0,001
pozitivno	16	10,60		
negativno	12	7,95		

 $\chi^2$  test

Testiranje na bakteriju *Helicobacter pylori* kod najvećeg broja pacijenata nije učinjeno (n=123; 81,46%), dok je od 28 pacijenta kod kojih je testiranje napravljeno, veći broj pacijenata imao pozitivan rezultat na dijagnostički test (n=16; 10,60%,  $\chi^2 = 157,53$ ; p<0,001).

**Tablica 4.** Lijekovi propisani kao prva linija terapije

Prva linija terapije	n	%
Ranitidin	59	39,07
Pantoprazol	42	27,81
Famotidin	22	14,57
trojna terapija	8	5,30
Lansoprazol	8	5,30
Esomeprazol	5	3,31
Nefarmakološko liječenje	4	2,65
Trospij	1	0,66
Mebeverin	1	0,66
Rabeprazol	1	0,66

Najčešće propisivani prvi lijek je ranitidin (n=59; 39,07%), nakon čega slijedi pantoprazol (n=42; p=27,81%), te famotidin (n=22; 14,57%). Ostali lijekovi su zastupljeni kod manje od 10 pacijenata. Trojna terapija se tretira kao posebna kategorija.

**Tablica 5.** Kategorije lijekova koji su propisivani kao prva linija terapije

Kategorije lijekova	n	%
Blokatori histaminskih receptora	81	53,64
Inhibitori protonske pumpe	56	37,09
Trojna terapija	8	5,30
Nefarmakološko liječenje	4	2,65
Antikolinergici	2	1,32

Među prvim propisivanim lijekovima za terapiju gastritisa najčešće kategorije su blokatori histaminskih receptora (n=81; 53,64%), nakon čega slijede inhibitori protonske pumpe (n=56; 37,09%). Kao što smo spomenuli već, pacijenti kod kojih je primijenjena trojna terapija spadaju u zasebnu kategoriju lijekova.

**Tablica 6.** Lijekovi propisivani kao druga linija terapije

<b>Druga linija terapije</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Nije došlo do promjene	107	70,86
Pantoprazol	13	8,61
Esomeprazol	7	4,64
Ranitidin	6	3,97
Trojna terapija	6	3,97
Famotidin	4	2,65
Mebeverin	3	1,99
Lansoprazol	2	1,32
Metoklopramid	1	0,66
Trospij	1	0,66
Hioscinijev butilbromid	1	0,66

Kod najvećeg broja pacijenta nije došlo do promjene lijeka (n=107; 70,86%), što znači da su tijekom promatranog perioda od 365 dana, uvijek koristili isti lijek. Najčešće propisivan kao drugi lijek je pantoprazol (n=13; p=8,61%). Ostali lijekovi su propisivani kod manje od 10 pacijenata kao drugi lijek u terapiji.

**Tablica 7.** Kategorije lijekova propisivanih kao druga linija terapije

<b>Kategorije lijekova</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Nije došlo do promjene	107	70,86
Trojna terapija	6	3,97
Inhibitori protonske pumpe	22	14,57
Blokatori histaminskih receptora	10	6,62
Antikolinergici	6	3,97

Kao što smo već spomenuli, kod 107 pacijenata nije došlo do promjene lijeka (n=107; 70,86%), dok je najčešća kategorija lijekova propisivanih kao druga linija terapije inhibitori protonske pumpe (n=22; 14,57%).

**Tablica 8.** Trojna terapija

<b>Trojna terapija</b>	n	%
Ne	135	89,40
Da	16	10,60

Kod svih 16 pacijenata koji su testirani na *H. pylori* te su imali pozitivan nalaz, propisana je trojna terapija, što znači i da ni jednom pacijentu bez prethodnog testiranja i pozitivnog rezultata tog testiranja, nije propisana trojna terapija.

**Tablica 9.** Inhibitori protonske pumpe (IPP) u trojnoj terapiji

<b>IPP u trojnoj terapiji</b>	n	%
Esomeprazol	2	1,32
Pantoprazol	14	9,27
Nije primijenjena trojna terapija	135	89,40

Najčešće propisivan inhibitor protonske pumpe (IPP) u sklopu trojne terapije je pantoprazol (n=14; 9,27%), dok je esomeprazol zastupljen kod manje od 10 pacijenata s propisanom trojnom terapijom.

**Tablica 10.** Antimikrobni lijekovi u trojnoj terapiji

<b>Antimikrobni lijek</b>	Broj pacijenata	Postotak pacijenata
amoksicilin	14	87,5%
klaritromicin	10	62,5%
metronidazol	5	31,25%
azitromicin	2	12,5%
doksiciklin	1	6,25%

Najčešće propisivani antimikrobni lijekovi u sklopu trojne terapije su amoksicilin (kod 14 pacijenata) i klaritromicin (kod 10 pacijenata). Ostali antimikrobni lijekovi su zastupljeni kod manje od 10 pacijenata.

**Tablica 11.** Prateće bolesti

<b>Prateća bolest</b>		<b>n</b>	<b>%</b>	$\chi^2$	<b>p*</b>
Hipertenzija	Ne	67	44,37	1,91	0,167
	Da	84	55,63		
Dislipidemija	Ne	118	78,15	47,85	<0,001
	Da	33	21,85		
Kardiovaskularne bolesti	Ne	137	90,73	100,19	<0,001
	Da	14	9,27		
Poremećaji štitnjače	Ne	139	92,05	106,82	<0,001
	Da	12	7,95		
Psihijatrijske bolesti	Ne	111	73,51	33,38	<0,001
	Da	40	26,49		
Druge kronične bolesti*	Ne	82	54,30	1,12	0,290
	Da	69	45,70		

$\chi^2$  test

\*U druge kronične bolesti ubrajamo: dijabetes melitus, anemija, osteoporoz, glaukom, giht, benigna hiperplazija prostate

Za 17 je veći broj pacijenata koji su imali hipertenziju (55,63%) od onih koji nisu imali tu dijagnozu kao prateću bolest (44,37%), dok testiranjem nije utvrđeno odstupanje od polovice pacijenata, što bi značilo da je u populaciji podjednaka zastupljenost pacijenata sa i bez hipertenzije. ( $\chi^2=1,91$ ;  $p=0,167$ ).

Dislipidemija je bila prisutna kod 21,85% promatranih pacijenata, te se može utvrditi da većina pacijenata nije imala dislipidemiju ( $\chi^2=47,85$ ;  $p<0,001$ ).

Kardiovaskularne bolesti su bile prisutne kod 9,27% promatranih pacijenata, te se može utvrditi da većina pacijenata nije imala kardiovaskularne bolesti ( $\chi^2=100,19$ ;  $p<0,001$ ).

Poremećaj štitnjače je bio prisutan kod 7,95% promatranih pacijenata, te se može utvrditi da većina pacijenata nije imala poremećaj štitnjače ( $\chi^2=106,82$ ;  $p<0,001$ ).

Psihijatrijske bolesti su prisutne kod 26,49%, te se može utvrditi da većina pacijenata nema psihijatrijske bolesti ( $\chi^2=33,38$ ;  $p<0,001$ ).

Druge kronične bolesti su bile prisutne kod 45,70% promatranih pacijenata, dok testiranjem nije utvrđeno odstupanje od polovice pacijenata, stoga kod ove skupine pratećih bolesti, kao i prethodno kod hipertenzije, rezultati pokazuju da je u populaciji podjednaka zastupljenost pacijenata sa i bez drugih kroničnih bolesti. ( $\chi^2=1,12$ ;  $p=0,290$ ).

**Tablica 12.** Srednja vrijednost broja posjeta ordinaciji

	n	Medijan	IQR
<b>Broj posjeta ordinaciji zbog osnovne dijagnoze</b>	151	4,00	(2,00-7,00)
<b>Zbog pogoršanja</b>	151	1,00	(1,00-2,00)
<b>Zbog kontrole</b>	151	2,00	(1,00-5,00)
<b>Ukupan broj posjeta nakon dijagnoze osnovne bolesti</b>	151	25,00	(14,00-40,00)

Srednja vrijednost broja posjeta ordinaciji zbog osnovne dijagnoze tijekom godine dana (365 dana) od dana dijagnosticiranja iste, iznosi 4 dolaska godišnje (IQR=2,00-7,00). Ti su posjeti suma dolazaka zbog kontrole i onih zbog pogoršanja. Srednja vrijednost dolazaka zbog pogoršanja iznosi 1,00 put godišnje (IQR=1,00-2,00), dok srednja vrijednost dolazaka zbog kontrole iznosi 2,00 puta godišnje (IQR=1,00-5,00).

Srednja vrijednost ukupnog broja posjeta zbog bilo kakve zdravstvene indikacije tijekom godine dana od dana dijagnosticiranja osnovne bolesti iznosi 25 posjeta godišnje (IQR=14,00-40,00).

**Tablica 13.** Bolovanja

	n	Prosjek	Std. dev.	Medijan	IQR
<b>Broj bolovanja</b>	151	0,26	0,87	0,00	(0,00-0,00)
<b>Duljina bolovanja</b>	151	3,13	12,32	0,00	(0,00-0,00)

Bolovanja su rijetka, u prosjeku 0,26 po promatranom pacijentu, dok je prosječna duljina bolovanja 3,13 dana. Standardne devijacije veće od vrijednosti prosjeka upućuju na zaključak da malen broj pacijenata ima ekstremno broj i duljinu bolovanja, dok većina pacijenata nema bolovanje, zbog čega srednja vrijednost iskazana preko medijana iznosi 0,00, kao i interkvartilni raspon (IQR) oko te vrijednosti.

**Tablica 14.** Usporedba broja posjeta ordinaciji između mlađe i starije dobne skupine

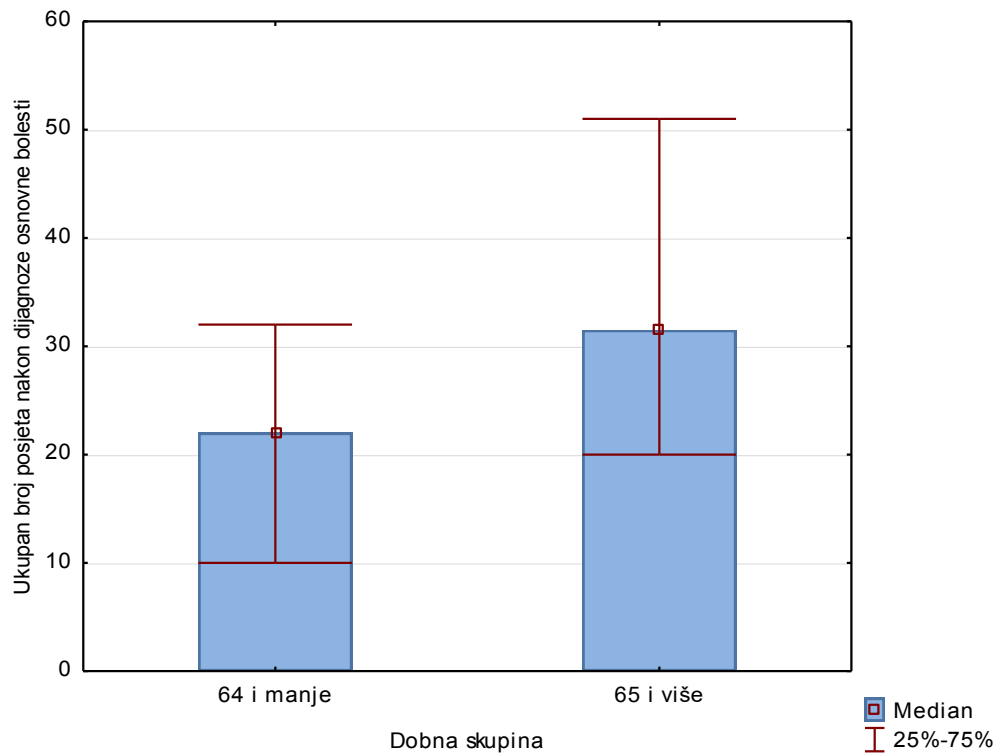
	Dobna skupina				Z	p*
	35 - 64 godine		65 i više			
	Medijan	IQR	Medijan	IQR		
<b>Ukupan broj posjeta nakon dijagnoze osnovne bolesti</b>	22,00	(10,00-32,00)	31,50	(20,00-51,00)	3,27	0,001
<b>Broj posjeta ordinaciji zbog osnovne bolesti</b>	3,00	(2,00-7,00)	5,00	(3,00-7,00)	1,81	0,071
<b>Broj posjeta zbog kontrole osnovne bolesti</b>	2,00	(1,00-5,00)	3,00	(2,00-5,00)	1,65	0,099

\*Mann-Whitney U test

Srednja vrijednost ukupnog broja posjeta zbog bilo kakve zdravstvene indikacije nakon dijagnoze osnovne bolesti je za 9,50 veća kod pacijenata starije dobne skupine (65 i više godina) u odnosu na mlađu dobnu skupinu (35 – 64 godine), te je testiranjem utvrđeno postojanje razlike ( $Z=3,27$ ;  $p=0,001$ ).

Srednja vrijednost broja posjeta ordinaciji zbog osnovne bolesti je za 2 dolaska veći kod pacijenata starije dobne skupine (65 i više godina) u odnosu na mlađu dobnu skupinu (35 – 64 godine), dok testiranjem nije utvrđeno postojanje značajne razlike između dviju skupina ( $Z=1,81$ ;  $p=0,071$ ).

Srednja vrijednost broja posjeta zbog kontrole osnovne bolesti je za 1 dolazak veća kod starije dobne skupine (65 i više godina) u odnosu na mlađu dobnu skupinu (35 – 64 godine), te testiranjem nije utvrđeno postojanje značajne razlike između skupina. ( $Z=1,65$ ;  $p=0,099$ ).



**Graf 7.** Usporedba ukupnog broja posjeta ordinaciji nakon dijagnoze osnovne bolesti između mlađe i starije dobne skupine

Histogram prikazuje što smo već spomenuli, statistički utvrđeno postojanje značajne razlike između ukupnog broja posjeta ordinaciji nakon dijagnoze osnovne bolesti između mlađe i starije dobne skupine (Slika 12.;  $Z=3,27$ ;  $p=0,001$ ).

**Tablica 15.** Ishod liječenja općenito

Ishod liječenja	n	%	$\chi^2$	p*
izliječen/a (prema anamnezi)	45	29,80		
neizliječen/a	106	70,20	24,64	<0,001

$\chi^2$  test

Statističkom analizom utvrđeno je da je za 61 veći broj promatranih pacijenata koji nisu izliječeni prema anamnezi nakon primijenjene terapije u promatranom razdoblju, stoga je utvrđeno da većina pacijenata ostaje neizliječena ( $\chi^2=24,64$ ,  $p<0,001$ ).

**Tablica 16.** Ishod liječenja prema dobnim skupinama

Dobna skupina	Stanje pacijenta nakon liječenja				$\chi^2$	p*
	izliječen/a		neizliječen/a			
	n	%	N	%		
35 – 64 godine	26	29,21%	63	70,79%		
65 i više	19	30,65%	43	69,35%	0,036	0,850

$\chi^2$  test

Gledajući ishod liječenja kroz strukturu ispitanika s obzirom na dobne skupine kojima pripadaju, unutar mlađe dobne skupine imamo 26 izliječenih pacijenata koji čine 29,21% pacijenata te dobne skupine. S druge strane, unutar starije dobne skupine imamo 19 izliječenih pacijenata koji čine 30,65% pacijenata te dobne skupine, što znači da je unutar nje za 1,44 postotna boda veća zastupljenost izliječenih pacijenata u usporedbi s mlađom dobnom skupinom. Međutim testiranjem nije utvrđeno postojanje značajne razlike u izlječenju s obzirom na dobnu skupinu pacijenata ( $\chi^2=0,036$ ;  $p=0,850$ ).

**Tablica 17.** Povezanost ishoda liječenja i broja posjeta ordinaciji

	Ishod liječenja				Z	p*
	Izliječen/a (prema anamnezi)		Neizliječen/a			
	Medijan	IQR	Medijan	IQR		
<b>Broj posjeta ordinaciji zbog osnovne bolesti</b>	2,00	(2,00-4,00)	5,00	(3,00-9,00)	4,57	<0,001
<b>Zbog pogoršanja</b>	1,00	(1,00-2,00)	1,00	(1,00-2,00)	1,03	0,302
<b>Zbog kontrole</b>	1,00	(1,00-2,00)	3,00	(2,00-7,00)	4,53	<0,001
<b>Ukupan br. posjeta nakon dijagnoze osnovne bolesti</b>	23,00	(10,00-32,00)	25,50	(15,00-46,00)	1,60	0,109

\*Mann-Whitney U test

Pacijenti koji su na kraju jednogodišnjeg perioda bili izliječeni (prema anamnezi) imaju srednju vrijednost broja posjeta zbog osnovne bolesti za 3 dolaska manju nego kod pacijenata koji nisu izliječeni, te je utvrđeno postojanje značajne razlike ( $Z=4,57$ ;  $p<0,001$ ).

Srednja vrijednost broja posjeta zbog pogoršanja je jednaka kod obje promatrane skupine, te testiranjem nije utvrđeno postojanje razlike ( $Z=1,03$ ;  $p=0,302$ ).



Broj dolazaka zbog kontrole je imao veću srednju vrijednost za 2 dolaska kod pacijenata koji nisu izliječeni, te je testiranjem utvrđeno postojanje razlike ( $Z=4,53$ ;  $p<0,001$ ).

Ukupan broj posjeta nakon dijagnoze osnovne bolesti ima srednju vrijednost za 2,50 dolazaka veću kod neizliječenih pacijenata u odnosu na izliječene pacijentena kraju jednogodišnjeg perioda, dok testiranjem nije utvrđeno postojanje razlike između skupina ( $Z=1,60$ ;  $p=0,109$ ).

## **5. RASPRAVA**

Prema dobivenim rezultatima o strukturi ispitanika s obzirom na to tko im je postavio dijagnozu osnovne bolesti – gastritisa, liječnik obiteljske medicine (LOM) ili pak specijalist gastroenterolog, statistički značajna većina pacijenata je dobila dijagnozu već kod LOM-a. S tim se poklapaju i rezultati o načinu postavljanja dijagnoze, gdje značajnu prednost imaju anamneza i klinički pregled pacijenata, koje se mogu dobiti u svakoj ordinaciji obiteljske medicine, za razliku od endoskopske pretrage koja je dostupna samo u ordinacijama specijalista gastroenterologa.

Prema smjernicama u Hrvatskom postupniku za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori*, različito bi se trebalo postupati s pacijentima s obzirom na njihovu dob i težinu simptoma. (35) Pacijenti sa simptomima dispepsije mlađi od 50 godina, bez tzv. „alarmantnih simptoma“, trebali bi već pri prvom posjetu biti upućeni na testiranje infekcije *H. pylori* nekim od neinvazivnih testova dostupnih u sklopu zdravstvene ustave primarne zdravstvene zaštite, dok oni stariji od 50 godina, ili pacijenti s tzv. „alarmantnim simptomima“ bez obzira na dob, bi se trebali uputiti na specijalističku obradu kod gastroenterologa koja uključuje i obvezni endoskopski pregled. (35) Dobivenim rezultatima o mjestu i načinu dijagnosticiranja gastritisa vjerojatno pridonosi činjenica da je u ovom istraživanju zastupljenost pacijenata mlađe dobne skupine (od 35 do 64 godine) značajno veća u usporedbi s brojem pacijenata pripadnika starije dobne skupine (65 godina i više), pa je stoga i potreba za specijalističkom obradom iz tog razloga vjerojatno bila manja.

Međutim, bez obzira na vrstu testiranja na infekciju *H. pylori*, bilo ono neinvazivno u ordinaciji LOM-a ili pak invazivno pri endoskopskoj pretrazi kod specijalista gastroenterologa, testiranje bi trebalo biti učinjeno što je prije moguće kod svih pacijenata s dispeptičkim tegobama, prema smjernicama udruga *American college of gastroenterology (ACG)* i *Canadian Association of Gastroenterology (CAG)* koje su dostupne i na internetskoj stranici Hrvatskog gastroenterološkog društva. (35,46) Osim toga, prema smjernicama trebalo bi se izbjegavati propisivanje inhibitora protonske pumpe (IPP-a) pacijentima koji su potencijalno pozitivni na infekciju *H. pylori* jer dugotrajna primjena monoterapije IPP-a kod pacijenata s prisutnom infekcijom je povezano s razvojem gastritisa korpusa želuca, stoga je bitno prvo provesti testiranje i po potrebi eradikacijsku terapiju. (35) S druge strane, prema rezultatima ovog istraživanja, testiranje nije učinjeno kod čak 81,46% pacijenata.

Svim pacijentima u istraživanju koji jesu testirani na infekciju *H. pylori* i čiji su rezultati bili pozitivni, propisana je eradikacijska terapija. Unutar propisane eradikacijske terapije koja se sastoji od antisekrecijskog lijeka i 2 antimikrobna lijeka, najčešće propisivan

antisekrecijski lijek je bio pantoprazol što i odgovara jednom od 3 preporučena IPP-a koji bi se trebali propisivati u sklopu eradikacijske terapije. (35) Među antimikrobnim lijekovima u različitim kombinacijama eradikacijske terapije, najčešće su propisivani amoksisicilin i klaritromicin. Međutim, klaritromicin koji je bio propisan u nekim od dostupnih kombinacija kod čak 62,5% pacijenata pozitivnih na infekciju *H. pylori* bi se trebao izbjegavati prema propisanim smjernicama za Republiku Hrvatsku, s obzirom da ona spada u grupaciju zemalja s visokom rezistencijom na klaritromicin (>20%). (35)

Kao prvi propisani antisekrecijski lijek u terapiji najčešće je propisivan ranitidin iz skupine blokatora histaminskih H<sub>2</sub> receptora (antagonisti H<sub>2</sub> - receptora), zatim pantoprazol iz skupine inhibitora protonske pumpe, te famotidin ponovo iz skupine blokatora histaminskih H<sub>2</sub> receptora. Tome odgovara i tablica kategorija lijekova koji su propisivani kao prva linija terapije, gdje prvo mjesto zauzimaju upravo antagonisti H<sub>2</sub> – receptora, te nakon njih inhibitori protonske pumpe. Međutim, nefarmakološke mjere kao prvi korak u cjelokupnoj terapiji su propisane samo kod 4 pacijenta od ukupno 151. Moguće da je to zato što se dio pacijenata već savjetovao oko nefarmakoloških mjera s farmaceutom, koje nisu dale zadovoljavajući ishod, pa se stoga javila potreba za farmakološkim liječenjem odmah od prvog posjeta, međutim to sa sigurnošću ne možemo znati jer ne postoje zapisi o tome u zdravstvenim kartonima pacijenata. Svakako, prema izjavama iz standarda kvalitete [QS96] Nacionalnog instituta za izvrsnost u zdravstvu i zdravstvenoj skrbi (engl. *The National Institute for Health and Care Excellence, NICE*), skrb o pacijentu s dispeptičkim simptomima trebala bi početi s uvođenjem nefarmakoloških mjera pod obavezno, a uz to ovisno o intenzitetu i duljini trajanja simptoma, može se propisati i odgovarajuća terapija. (47)

Kod većine pacijenata (70,86%) nije došlo do promjene terapije unutar promatranog perioda od godine dana, što znači da su uspjeli održati simptome pod kontrolom uzimajući isti lijek u istoj dozi tijekom navedenog perioda. Najčešće propisivan lijek kao druga linija terapije bio je pantoprazol, što se slaže i s najčešće propisivanom kategorijom lijekova kao druga linija terapije, a to su inhibitori protonske pumpe. U praksi, ako su simptomi blagi i ne traju predugo, nakon nefarmakoloških mjera najprije se propisuje lijek iz skupine antagonista H<sub>2</sub> – receptora, a zatim ukoliko simptomi perzistiraju, se prelazi na inhibitore protonske pumpe, što odgovara rezultatima ovog istraživanja što se tiče najpropisivanijih lijekova.

Osim farmakoterapije i načina dijagnosticiranja bolesti, bilježili smo i podatke o eventualnim pratećim bolestima kod ispitanika, izdvojivši hipertenziju, dislipidemiju, kardiovaskularne bolesti, poremećaje štitnjače i psihijatrijske bolesti, te skupinu drugih

kroničnih bolesti koja je obuhvaćala još neke od češće prisutnih kao što su dijabetes melitus, anemija, glaukom, osteoporoza i benigna hiperplazija prostate. Došli smo do rezultata da je kod naših ispitanika bila podjednaka zastupljenost pacijenata sa i pacijenata bez prisutne hipertenzivne bolesti, odnosno da je približno pola ispitanika imalo tu prateću bolest, a pola nije. Isti rezultat smo dobili i za prisutnost skupine drugih kroničnih bolesti. Prema istraživanju slučajeva i kontrola (engl. *case-control study*) iz 2012. godine u Sjedinjenim Američkim Državama koje je uključivalo pacijente sa simptomima dispepsije i *H. pylori* gastritisom, ti su pacijenti imali značajno veću prevalenciju kroničnih komorbiditeta različitih vrsta, od kojih su jedni od najčešći bili hipertenzija, dijabetes melitus i anemija, već spomenuti u našim rezultatima. (48)

Neki od poremećaja štitnjače prema dobivenim rezultatima bio je prisutan kod samo 7,95% pacijenata, stoga možemo zaključiti da većina pacijenata nije imala tu prateću bolest, iako prema članku iz medicinskog časopisa engl. *World Journal of Gastroenterology* iz 2015. godine, više od 50% pacijenata s autoimunim gastritisom ima cirkulirajuća antitireoperoksidazna antitijela, što upućuje na prisutnost autoimunog tireoiditisa. (26) Neslaganje ovih rezultata vjerojatno proizlazi iz činjenice da se naši rezultati odnose na sve vrste gastritisa ukupno, te na sve vrste poremećaja štitnjače, dok se članak bazira isključivo na autoimunoj vrsti gastritisa i autoimunom tireoiditisu.

Što se tiče dislipidemije, ona je prema našim rezultatima bila prisutna kod 21,85% pacijenata. Da infekcija bakterijom *H. pylori* ima utjecaja na lipidni profil pacijenata, potvrđuje multicentrično istraživanje u Koreji, objavljeno 2019. godine. (49) Iako je u tom istraživanju uviđen utjecaj infekcije na više metaboličkih parametara, statistički značajni rezultati su se ticali isključivo povišenja razine ukupnog kolesterola (engl. *total cholesterol*, TC), lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*, LDL) te sniženja razine lipoproteina visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*, HDL). (49) Također, i sama prevalencija metaboličkog sindroma je bila statistički veća kod *H. pylori* pozitivnih pacijenata, ali isključujući pacijente iznad 65 godina starosti. (49)

Kardiovaskularne bolesti bile su prisutne kod 9,27% naših ispitanika. Od kardiovaskularnih bolesti, postoji istraživanje o povezanosti eradikacije *H.pylori* i rizika oboljenja od koronarne bolesti, koje tvrdi da je kod pacijenata do 65 godina starosti koji su primili eradikacijsku terapiju unutar 365 dana od dana dijagnoze infekcije na *H. pylori*, bila manja stopa oboljenja od koronarne bolesti, te manja stopa smrtnosti od iste. (50)

Sudeći prema našim rezultatima, gastritis je kod 26,49% pacijenata bio povezan s nekim od psihičkih poremećaja. Tu poveznicu potvrđuje i istraživanje iz 2013. godine pod nazivom engl. *German National Health Interview and Examination Survey*, koje je utvrdilo da je gastritis povezan za izrazito većim rizikom od različitih vrsta anksioznih poremećaja i poremećaja raspoloženja, napadaja panike, socijalne fobije, te depresije. (51) Prema navedenom istraživanju, čak 1 od 3 pacijenata s gastritisom imali su dijagnosticiranu i neku vrstu anksioznog poremećaja, a 1 od 5 pacijenata su uz gastritis imali i neku vrstu poremećaja raspoloženja. (51)

Bolovanja kod pacijenata s dijagnozom gastritisa u ovom istraživanju nisu bila česta pojava, tek 0,26 po promatranom pacijentu s prosječnom duljinom bolovanja od 3,13 dana. Statistički značajna većina pacijenata zapravo nije ni uzimala bolovanja, a mali broj onih koji jesu, su uzimali bolovanja dužeg trajanja. Trenutno ne postoje provedena istraživanja na temu gastritisa i preporučenog bolovanja, vjerojatno jer o tome odlučuje LOM na temelju individualne procjene ozbiljnosti stanja svakog pacijenta zasebno.

Prva hipoteza ovog istraživanja pretpostavlja da je učestalost posjeta ordinaciji LOM-a veća kod pacijenata koji boluju od gastritisa, a pri tom spadaju u stariju dobnu skupinu (65 godina i više). Naši dobiveni rezultati variraju ovisno o vrsti posjeta, ako se radi o broju posjeta zbog osnovne bolesti (gastritisa) ili pak o izdvojenom broju posjeta zbog kontrole iste, tu nije nađena statistički značajna razlika između mlađe i starije dobne skupine. Međutim kad se radi o ukupnom broju posjeta zbog bilo kakve zdravstvene intervencije, pronađena je statistički značajna razlika između skupina pri čemu su pacijenti starije dobne skupine imali značajno veću srednju vrijednost broja posjeta ordinaciji. Ti se podaci poklapaju sa statističkim rezultatima Eurostata, službenog ureda za statistiku Europske Unije, prema kojima se s godinama povećava frekvencija ukupnih posjeta pacijenata LOM-u. (52) To bi značilo da je ovo istraživanje potvrdilo prvu postavljenu hipotezu.

Druga hipoteza ovog istraživanja ticala se kontrole osnovne bolesti koju smo protumačili preko dobivenog ishoda liječenja na kraju jednogodišnjeg perioda (anamnestički određen nestanak/nastavak simptoma). Prema hipotezi pretpostavlja se da je kontrola osnovne bolesti (gastritisa) bolja kod pacijenata pripadnika mlađe dobne skupine (35 do 64 godine), odnosno da je u toj skupini veća stopa izlječivosti pacijenata. Dobiveni rezultati pokazuju da je generalno većina pacijenata ipak ostala neizlječena, a gledajući kroz dobnu strukturu, postotak izlječivosti iznosi oko 30% kod obje dobne skupine, što znači da nije utvrđena statistički značajna razlika između njih što se tiče ishoda liječenja. To bi značilo da ovo

istraživanje nije potvrdilo drugu postavljenu hipotezu. Nismo pronašli adekvatna provedena istraživanja na tu temu, osim nekih koja se tiču isključivo eradikacijske terapije za infekciju *H. pylori*, koja potvrđuju da je ona jednako efektivna i sigurna za pacijente i mlađe i starije dobne skupine, te se stoga pretpostavlja da bi trebala kao ishod imati i otprilike jednak postotak izlječivosti kod obje skupine. (53)

Među ciljevima ovog istraživanja bilo je i utvrditi eventualnu povezanost između broja posjeta ordinaciji i kontrole bolesti, odnosno ishoda liječenja nakon jednogodišnjeg perioda (anamnestički određen nestanak/nastavak simptoma). Prema dobivenim rezultatima, pacijenti koji su na kraju jednogodišnjeg perioda terapije ostali neizliječeni, imali su značajno veću srednju vrijednost broja posjeta ordinaciji zbog osnovne bolesti, kao i izdvojenog broja posjeta zbog kontrole iste, što znači da smo utvrdili korelaciju između broja posjeta i kontrole bolesti, odnosno ishoda liječenja nakon promatranog perioda. To možemo objasniti činjenicom da su neizliječeni pacijenti s obzirom na neuspjeh u procesu terapije i očito perzistirajuće simptome tijekom a i nakon jednogodišnjeg perioda liječenja, bili primorani kroz taj period češće tražiti savjet i konzultacije u ordinaciji svog LOM-a, nego oni koji su na kraju tog perioda izliječeni, te su u nekoj vremenskoj točki tijekom tog perioda prestali dolaziti zbog te osnovne dijagnoze.





## **6. ZAKLJUČCI**

1. Dijagnoza osnovne bolesti (gastiritisa) je kod većine pacijenata postavljena od strane liječnika obiteljske medicine (LOM), a najčešća metoda dijagnosticiranja je bila anamneza i klinički pregled.
2. Testiranje na infekciju *H. pylori* nije učinjeno kod većine pacijenata.
3. Svi pacijenti pozitivni na infekciju *H. pylori*, primili su eradikacijsku terapiju.
4. Najčešće propisivan antisekrecijski lijek u sklopu eradikacijske terapije za infekciju *H. pylori* bio je pantoprazol, a najčešće propisivan antibiotik u nekima od dostupnih kombinacija za eradikacijsku terapiju bio je amoksisicilin.
5. Najčešće propisivan lijek kao prva linija terapije za gastritis bio je ranitidin, odnosno kategorija antagonista H<sub>2</sub> – receptora.
6. Kod većine pacijenata nije došlo do promjene terapije tijekom promatranog jednogodišnjeg perioda.
7. Najčešće propisivan lijek kao druga linija terapije za gastritis bio je pantoprazol, odnosno kategorija inhibitora protonske pumpe.
8. Najčešća prateća bolest bila je hipertenzija.
9. Većina pacijenata nije uzimala bolovanja tijekom promatranog perioda.
10. Kada je riječ o ukupnom broju posjeta zbog bilo kakve zdravstvene indikacije, pacijenti pripadnici starije dobne skupine (65 i više godina) više su posjećivali ordinaciju LOM-a tijekom promatranog jednogodišnjeg perioda.
11. Većina pacijenata je na kraju jednogodišnjeg razdoblja ostala neizliječena.
12. Kontrola bolesti koju gledamo kroz postotak izlječivosti na kraju jednogodišnjeg perioda je jednaka kod mlađe i kod starije dobne skupine pacijenata.

13. Neizliječeni pacijenti su imali veći broj posjeta ordinaciji zbog osnovne bolesti, kao i izdvojen broj posjeta zbog kontrole iste bolesti.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Oling M, Odongo J, Kituuka O, Galukande M. Prevalence of *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients at a tertiary hospital in a low resource setting. *BMC Res Notes* [Internet]. 2015 Jun [citirano 19.11.2019.];8:256. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1186%2Fs13104-015-1184-y> DOI: 10.1186/s13104-015-1184-y
2. Truter I. An approach to dyspepsia for the pharmacist: evidence-based pharmacy practice. *S Afr Pharm J* [Internet]. 2012 [citirano 19.11.2019.];79(8):9–16. Dostupno na: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?journal=S+Afr+Pharm+J&title=An+approach+to+dyspepsia+for+the+pharmacist&author=I+Truter&volume=79&issue=8&publication\\_year=2012&pages=9-16&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=S+Afr+Pharm+J&title=An+approach+to+dyspepsia+for+the+pharmacist&author=I+Truter&volume=79&issue=8&publication_year=2012&pages=9-16&)
3. Troskot Perić R. Gastritisi, gastropatije i njihova povezanost s infekcijom *Helicobacterom Pylori*. Zagreb: Pliva; 2016. p. 4-15
4. Vrhovac B i sur. *Interna medicina*. 4. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. p. 776-90
5. Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Jun 3 [citirano 18.11.2019.];50(6):657-667. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673514/> DOI: 10.3109/00365521.2015.1019918
6. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2018. Gastritis. [ažurirano 21.2.2020.; citirano 18.11.2019.]; [otprilike 13 zaslona]. Dostupno na: <https://www.statpearls.com/as/gastrointestinal/22085/>
7. Watari J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T, et al. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 May 14 [citirano 6.12.2019.];20(18):5461–5473. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017061/> DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5461
8. Sipponen P. *Helicobacter Pylori* gastritis – epidemiology. *J Gastroenterol* [Internet]. 1997 Apr [citirano 19.12.2019.];32(2):273-7. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9085182> DOI: 10.1007/bf02936382

9. Sipponen P, Helske T, Jarvinen P, Hyvarinen H, Seppala K, Siurala M. Fall in the prevalence of chronic gastritis over 15 years: analysis of outpatient series in Finland from 1977, 1985, and 1992. *Gut* [Internet]. 1994 Sep [citirano 26.11.2019.];35(9):1167-71. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fall+in+the+prevalence+of+chronic+gastritis+over+15+years%3A+analysis+of+outpatient+series+in+Finland+from+1977%2C+1985%2C+and+1992> DOI: 10.1136/gut.35.9.1167
10. Hall SN, Appelman HD. Autoimmune Gastritis. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2019 Nov [citirano 25.11.2019.];143(11):1327-1331. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31661309> DOI: 10.5858/arpa.2019-0345-RA
11. Mihály E, Micsik T, Juhász M, Herszényi L, Tulassay Z. Gastritis and Gastropathy. *Orv Hetil* [Internet]. 2014 Jan [citirano 25.11.2019.];155(2):43-61. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389321/> DOI: 10.1556/OH.2014.29807
12. Hrvatska enciklopedija. Želudac [slika na internetu]. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža; 2020. [citirano 26.11.2019.]. Dostupno na: <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=67674#top>
13. Kirsch J. Želudac (gaster). U: Reihe D, Katavić V, urednici. *Anatomija*. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
14. Dominis M, Džebro S, Gašparov S, Buljevac M, Čolić-Cvrlje V, Banić M, et al. Morfološka slika gastritisa i *Helicobacter pylori* infekcija. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2002 [citirano 28.11.2019.];p.36-42
15. Raić F, Raić AV, et al. *Pedijatrijska gastroenterologija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2002. p.525
16. Jakić-Razumović J, Rustemović N. Detekcija *Helicobacter pylori* u histološkim uzorcima. *Medicus* [Internet]. 2012 [citirano 28.11.2019.];21(2):231–235. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/102972>
17. Pellegrino C, Michele R, Chiara M, Alberto B, Florenzo M, Antonio N. From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. *Acta Biomed* [Internet]. 2018 [citirano 9.12.2019.];89(Suppl 8):93–99. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502213/> DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7946

18. Raić F, Raić AV, et al. Pedijatrijska gastroenterologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2002. p.107-110
19. InformedHealth.org [Internet]. Berlin: The Institute for Quality and Efficiency in Health Care; 2006. Gastritis: Overview; 2015 Jun 30 [citirano 10.12.2019.]; [otprilike 7 zaslona]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310265/>
20. Jakić-Razumović J, Vucelić B. Gastritis. Gastropatije. U: Vucelić B i suradnici. Gastroenterologija i hepatologija. 1. dio. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. p. 464-480
21. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.p.428-430
22. Šimić D i sur. Bolesti sluznica. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
23. Lahner E, Zagari RM, Zullo A, Di Sabatino A, Meggio A, Cesaro P et al. pos atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. Dig Liver Dis [Internet]. 2019 Dec [citirano 9.1.2020.];51(12):1621-1632. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31635944> DOI: 10.1016/j.dld.2019.09.016
24. Katičić M, Kalenić S. Helicobacter pylori. Iz: Vucelić B i suradnici. Gastroenterologija i hepatologija. 1. dio. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. p.501-532
25. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. Wien Med Wochenschr [Internet]. 2016 Oct [citirano 16.1.2020.];166(13-14):424-430. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27671008> DOI: 10.1007/s10354-016-0515-5
26. Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. World J Gastroenterol [Internet]. 2015 Nov 14 [citirano 16.1.2020.];21(42):12179–12189. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641135/> DOI: 10.3748/wjg.v21.i42.12179

27. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, Russo M, Nouvenne A, Leandro G et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed* [Internet]. 2018 Dec 17[citirano 18.1.2020.];89(8-S):100-103. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30561426> DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7919
28. Lenti MV, Lahner E, Bergamaschi G, Miceli E, Conti L, Massironi S et al. Cell Blood Count Alterations and Patterns of Anaemia in Autoimmune Atrophic Gastritis at Diagnosis: A Multicentre Study. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Nov [citirano 18.1.2020.]; 8(11):1992. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6912578/> DOI: 10.3390/jcm8111992
29. Piazuolo MB, Correa P. Gastric cáncer: Overview. *Colomb Med* [Internet]. 2013 Jul-Sep [citirano 21.1.2020.];44(3):192–201. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4002033/>
30. Waldum H, Fossmark R. Role of Autoimmune Gastritis in Gastric Cancer. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2019 Sep [citirano 25.12.2019.];10(9):e00080. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31517647> DOI: 10.14309/ctg.0000000000000080
31. Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech* [Internet]. 2017 Feb [citirano 19.12.2020.];10(2):89-104. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/313254979\\_Helicobacter\\_pylori-induced\\_gastric\\_pathology\\_Insights\\_from\\_in\\_vivo\\_and\\_ex\\_vivo\\_models](https://www.researchgate.net/publication/313254979_Helicobacter_pylori-induced_gastric_pathology_Insights_from_in_vivo_and_ex_vivo_models) DOI: 10.1242/dmm.027649
32. Kayaçetin S, Güreşçi S. What is gastritis? What is gastropathy? How is it classified? *Turk J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jun [citirano 27.11.2020.];25(3):233-47. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=What+is+gastritis%3F+What+is+gastropathy%3F+How+is+it+classified%3F> DOI: 10.5152/tjg.2014.7906
33. Castaneda CA, Castillo M, Chavez I, Barreda F, Suarez N, Nieves J, et al. Prevalence of Helicobacter pylori Infection, Its Virulent Genotypes, and Epstein-Barr Virus in Peruvian Patients With Chronic Gastritis and Gastric Cancer. *J Glob Oncol* [Internet]. 2019 Sep [citirano 22.1.2020.];5:1-9. Dostupno na:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6733198/>

DOI:

10.1200/JGO.19.00122

34. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* [Internet]. 2012 Jan [citirano 23.1.2020.];13(1):2–9. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404600/> DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
35. Katičić M, Duvnjak M, Kanižaj TF, Krznarić Ž, Marušić M, Mihaljević S, et al. Croatian guidelines for diagnostics and treatments of *Helicobacter pylori* infection. *Liječ Vjesn* [Internet]. 2014 Jan – Feb [citirano 27.1.2020.];136(1-2):1-17. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/172574>
36. Pereira MI, Medeiros JA. Role of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jan 21[citirano 27.1.2020.];20(3):684–698. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3921478/> DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.684
37. Katičić M, Banić M, Urek MC, Gašparov S, Krznarić Z, Prskalo M, et al. Croatian guidelines for gastric cancer prevention by eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Liječ Vjesn* [Internet]. 2014 Mar – Apr [citirano 27.1.2020.];136(3-4):59-68. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/172589>
38. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Feb [citirano 28.1.2020.];112:212–238; Dostupno na: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/02000/ACG\\_Clinical\\_Guideline\\_\\_Treatment\\_of\\_Helicobacter.12.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/02000/ACG_Clinical_Guideline__Treatment_of_Helicobacter.12.aspx) DOI: 10.1038/ajg.2016.563
39. McQuaid KR. Lijekovi za liječenje bolesti probavnog sustava. Iz: Katzung BG, Masters SB i . *Temeljna i klinička farmakologija*. 11th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 1067-1101
40. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Histamine Type-2 Receptor Antagonists (H2 Blockers); 2018 Jan 25 [citirano

- 26.01.2019.]; [otprilike 8 zaslon]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547929/>
41. Yang M, He M, Zhao M, Zou B, Liu J, Luo LM, et al. Proton pump inhibitors for preventing nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2017 Jun [citirano 4.2.2020.];33(6):973-980. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076696> DOI: 10.1080/03007995.2017.1281110
  42. Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2003 Jun 15 [citirano 4.2.2020.];17(12):1507-14. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Acid+inhibition+on+the+first+day+of+dosing%3A+comparison+of+four+proton+pump+inhibitors> DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01496.x
  43. Horn J. The Proton-Pump Inhibitors: Similarities and Differences. *Clin Ther* [Internet]. 2000 Mar [citirano 4.2.2020.];22(3):266-80. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963283> DOI: 10.1016/S0149-2918(00)80032-6
  44. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver* [Internet]. 2017 Jan 15 [citirano 4.2.2020.];11(1):27-37. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27840364> DOI: 10.5009/gnl15502
  45. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Jul [citirano 4.2.2020.];32(7):1295-1302. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28092694> DOI: 10.1111/jgh.13737
  46. Longstreth GF, Lacy BE. Approach to the adult with dyspepsia. U: UpToDate, Post TW, ur. [Internet] 2019 Dec [citirano 30.3.2020.] UpToDate, Waltham MA: UpToDate Inc. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
  47. National Institute for Health and Care Excellence. Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease in adults. [Internet] 2015 Jul [citirano 1.4.2020.] Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs96/chapter/About-this-quality-standard>

48. Mapel D, Roberts M, Overhiser A, Mason A. The Epidemiology, Diagnosis, and Cost of Dyspepsia and *Helicobacter pylori* Gastritis: A Case–Control Analysis in the Southwestern United States. *Helicobacter* [Internet]. 2013 Feb [citirano 2.4.2020.];18(1):54-65. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23067108/> DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00988.x
49. Lim SH, Kim N, Kwon JW, Kim SE, Baik GH, Lee JY, et al. Positive Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Metabolic Syndrome in a Korean Population: A Multicenter Nationwide Study. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019 Aug [citirano 3.4.2020.];64(8):2219-2230. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30852768/> DOI: 10.1007/s10620-019-05544-3
50. Wang JW, Tseng KL, Hsu CN, Liang CM, Tai WC, Ku MK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and the risk of coronary heart diseases. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jan [citirano 4.4.2020.];13(1): e0190219. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749777/> DOI: 10.1371/journal.pone.0190219
51. Goodwin RD, Cowles RA, Galea S, Jacobi F. Gastritis and mental disorders. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2013 Jan [citirano 4.4.2020.];47(1):128-32. Dostupno na: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073472/?from\\_term=Gastritis+and+mental+disorders&from\\_pos=1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073472/?from_term=Gastritis+and+mental+disorders&from_pos=1) DOI:10.1016/j.jpsychires.2012.09.016
52. Eurostat Statistics Explained [Internet]. Luxembourg: European Union; 2019. Healthcare activities statistics – consultations [ažurirano 12.mj. 2019.; citirano 6.4.2020.]; [otprilike 8 zaslona]. Dostupno na: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Healthcare\\_activities\\_statistics\\_-\\_consultations#Consultations\\_of\\_doctors](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Healthcare_activities_statistics_-_consultations#Consultations_of_doctors)
53. Kobayashi S, Joshita S, Yamamoto C, Yanagisawa T, Miyazawa T, Miyazawa M, et al. Efficacy and safety of eradication therapy for elderly patients with *helicobacter pylori* infection. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 Jul [citirano 6.4.2020.];98(30):e16619. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709141/> DOI: 10.1097/MD.00000000000016619

## **8. SAŽETAK**

### **Cilj istraživanja:**

Pratiti liječenje pacijenata od gastritisa u ordinaciji obiteljske medicine tijekom jedne godine (365 dana). Usporediti učestalost posjeta pacijenata liječenih od gastritisa među pacijentima različitih dobnih skupina (35 – 64 godine i 65 i više godina). Utvrditi postoji li korelacija između broja posjeta i kontrole ispitivane bolesti.

### **Ispitanici i metode:**

U istraživanje je uključen 151 pacijent kojima je bolest gastritisa prvi put dijagnosticirana u razdoblju od 2009. do 2017. godine, te se svaki pacijent pratio kroz period od 365 dana od dana dijagnoze. Anonimizirani podaci o pacijentima uzeti su iz medicinskih dokumentacija ordinacije obiteljske medicine u Splitu, a primjerak upitnika koji je korišten za prikupljanje navedenih podataka priložen je u poglavlju 10. ovoga rada. U slučaju nedostatne medicinske dokumentacije, težih akutnih ili kroničnih bolesti navedenih u poglavlju 3.2.2. ovoga rada, te dijagnoze gastritisa izvan promatranog razdoblja, pacijenti nisu bili uključeni u istraživanje. Glavne mjere ishoda su bile broj posjeta ordinaciji OM zbog osnovne bolesti (gastritisa), i to zbog pogoršanja osnovne bolesti ili zbog kontrole osnovne bolesti, te postignuta kontrola ispitivane bolesti na kraju jednogodišnjeg razdoblja. Sporedne mjere ishoda su vrste lijekova za liječenje ispitivane bolesti, prateće bolesti, broj i duljina bolovanja, te ukupan broj posjeta ordinaciji kroz jednogodišnji period. Nakon prikupljanja podataka, napravljena je analiza u statističkim softwareima SPSS 25 i Statistica 12, zaključci su doneseni na razini značajnosti od 5%.

### **Rezultati:**

Gastritis je kod ispitanika u većini slučajeva dijagnosticiran od strane liječnika obiteljske medicine ( $p < 0,001$ ), i to anamnezom i kliničkim pregledom ( $p < 0,001$ ). Testiranje na infekciju *H. pylori* nije učinjeno u većini slučajeva ( $p < 0,001$ ), a svim pacijentima koji su bili pozitivni na infekciju, propisana je eradikacijska terapija. Najčešće propisivan lijek kao prva linija terapije bio je ranitidin, odnosno lijekovi iz kategorije antagonista  $H_2$  – receptora, dok je ako druga linija terapije najčešće propisivan pantoprazol, odnosno lijekovi inhibitori protonske pumpe (IPP). U sklopu eradikacijske terapije najčešće propisivan IPP bio je pantoprazol, a kao antimikrobni lijek amoksisilin. Najčešća prateća bolest bila je hipertenzija, međutim nije

utvrđeno odstupanje od polovice pacijenata ( $p < 0,167$ ). Srednja vrijednost ukupnog broja posjeta bila je značajno veća kod starije dobne skupine ( $p = 0,001$ ), dok kod broja posjeta zbog osnovne bolesti ili pak samo zbog kontrole osnovne bolesti, nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina ( $p < 0,071$ ;  $p < 0,099$ ). Većina pacijenata je na kraju jednogodišnjeg razdoblja ostala neizliječena ( $p < 0,001$ ), a s obzirom na dobne skupine kojima pripadaju, nije utvrđena statistički značajna razlika u postotku izliječenih pacijenata između te dvije skupine ( $p = 0,850$ ). Neizliječeni pacijenti su imali značajno veći broj posjeta zbog osnovne bolesti ( $p < 0,001$ ), kao i izdvojeni broj posjeta zbog kontrole iste ( $p < 0,001$ ), dok kod učestalosti posjeta zbog pogoršanja te ukupnog broja posjeta nije pronađena značajna razlika između skupina ( $p = 0,302$ ;  $p = 0,109$ ).

### **Zaključci:**

Ukupan broj posjeta zbog bilo kakve zdravstvene indikacije bio je veći kod pacijenata starije dobne skupine (65 godina i više), dok kod učestalosti posjeta zbog osnovne bolesti (gastritisa) ili pak zbog kontrole iste, nije pronađena statistički značajna razlika između dviju dobnih skupina. Također, nije pronađena statistički značajna razlika u stopi izlječivosti pacijenata između mlađe i starije dobne skupine, što bi značilo da se kontrola bolesti koja se gleda kroz ishod liječenja nakon jednogodišnjeg perioda, pokazala jednakom kod obje skupine.. Utvrđena je korelacija između kontrole bolesti, odnosno ishoda liječenja nakon jednogodišnjeg perioda i broja posjeta, jer su neizliječeni pacijenti imali statistički značajno veći broj posjeta zbog osnovne bolesti, kao i izdvojenih posjeta zbog kontrole iste.

## **9. SUMMARY**

**The aim of the research:**

To follow the treatment of patients diagnosed with gastritis in family physician's office during a period of one year (365 days). To compare the frequency of visits to the physician's office between patients of different age groups ( 35 – 64 years and 65 years and above) and to establish is there a correlation between number of visits and the control over the main disease (gastritis).

**Participants (patients) and methods:**

The study involves 151 patient who were diagnosed with gastritis for the first time in the period between 2009 and 2017, and so every patient was monitored during 365 days from the day of the diagnosis. The anonymised data were collected from the medical records of a family physician's office in Split, and a copy of the questionnaire used for collecting those informations is added in the chapter 10 of this graduate thesis. In case of insufficient medical documentation, severe acute or chronic diseases listed in the chapter 3.2.2. of this graduate thesis, or diagnosed gastritis outside of the observed period, the patients were not included in the research. The main outcome measures were the number of visits to the physician's office because of the main diagnosis (gastritis), either because of the exacerbation or only for follow-ups (control visits), and the achieved control over the main diagnosis after a one-year period. After collecting the data, a statistical analysis was made in statistical softwares SPSS 25 and Statistica 12, and conclusions were made at the significance level of 5%.

**Results:**

In most cases, gastritis was diagnosed by a family physician ( $p < 0,001$ ), and that by clinical examination and anamnesis of the patient ( $p < 0,001$ ). Testing for *H. pylori* wasn't performed in most cases ( $p < 0,001$ ), but all patients that were positive, were prescribed with an eradication therapy for the infection. The most common drug prescribed as the first line of therapy was ranitidine, respectively the H<sub>2</sub> - receptor antagonists, while as the second line of therapy the most commonly prescribed drug was pantoprazole, respectively the proton pump inhibitors (PPIs). Within the eradication therapy the most commonly prescribed PPI was pantoprazole, and as an antimicrobial drug it was amoxicillin. The most common concomitant disease was hypertension, however the deviation from half of the patients involved in the study was not



established ( $p < 0,167$ ). The mean value of the total number of visits was significantly higher within the older age group ( $p = 0,001$ ), while on the other hand there was no significant statistical difference found between the groups when it comes to the number of visits because of the main diagnose or the control visits due to the same indication ( $p < 0,071$ ;  $p < 0,099$ ). The majority of patients in this study ended up uncured after the observed one - year period ( $p < 0,001$ ), but looking through the age groups they belong to, there was no significant statistical difference found between the groups in the percentage of patients that were successfully cured ( $p = 0,850$ ). Ultimately uncured patients had a significantly higher number of visits because of the main diagnose ( $p < 0,001$ ), and so as the number of the control visits for the same indication ( $p < 0,001$ ), on the other hand there was no significant difference found between the groups when it comes to the number of visits because of the exacerbation of the main disease and the total number of visits ( $p = 0,302$ ;  $p = 0,109$ )

### **Conclusions:**

Total number of visits (for any kind of health indication) was higher within the patients that belong to the older age group (65 years and older), but when it comes to the number of visits because of the main diagnose and the number of control visits due to the same indication, there was no significant difference found between the groups. No significant statistical difference was found between the younger and the older age group in the percentage of cured patients, which means that the control over the main disease which is estimated through the outcome of the treatment after the observed one – year period, turned out to be the same within both age groups in this study. A correlation was established between the control over the main disease, respectively the outcome of the treatment after the observed one – year period and the number of visits, because the uncured patients had statistically significant higher number of visits because of the main disease and number of control visits due to the same indication.

## **10. PRILOZI**

**Prilog 1.** Upitnik korišten za prikupljanje podataka o anonimiziranim pacijentima

**UPITNIK ZA ISTRAŽIVANJE LIJEČENJA ULKUSNE BOLESTI I/ILI  
GASTRITISA U ORDINACIJI OBITELJSKE MEDICINE**

Pacijentov redni broj \_\_\_\_\_ Ordinacija \_\_\_\_\_

Dob \_\_\_\_\_ Spol \_\_\_\_\_

**Gastritis** je prvi put utvrđen dana (datum) \_\_\_\_\_

Tko je dijagnosticirao gastritis:       LOM     specijalist

**Kako je dijagnosticiran gastritis:**       anamnezom i Rtg pretragom

anamnezom i endoskopskom pretragom     anamnezom i testiranjem na *H. pylori*

kombinacijom ovih metoda.                       anamnezom i kliničkim pregledom

**Testiranje na *H. pylori* :**     pozitivno     negativno     nije učinjeno

PRVI propisani lijek za gastritis nakon dijagnoze \_\_\_\_\_ doza (mg) \_\_\_\_\_

Br. tableta na dan (za prvi lijek) \_\_\_\_\_

U slučaju da se više lijekova promijenilo više puta unutar godine dana, ispuniti tablicu na kraju upitnika, a ako se radi samo o promjeni jednog lijeka ili doze odgovoriti na slijedeće pitanje:

promjena doze lijeka kada \_\_\_\_\_ br. tableta \_\_\_\_\_ doza \_\_\_\_\_

prelaz na drugi lijek kada \_\_\_\_\_ lijek \_\_\_\_\_ doza \_\_\_\_\_ br.  
tableta \_\_\_\_\_

Prateće bolesti (komorbiditeti):

\_\_\_\_\_

Broj posjeta ordinaciji OM zbog gastritisa tijekom 365 dana nakon početka osnovne bolesti \_\_\_\_\_

Od toga, broj posjeta zbog **pogoršanja** \_\_\_\_\_ , a zbog **kontrole** \_\_\_\_\_

Ukupan broj svih posjeta ordinaciji u godini dana nakon dijagnoze osnovne bolesti \_\_\_\_\_

Broj bolovanja u godini dana nakon dijagnoze osnovne bolesti \_\_\_\_\_

Duljina bolovanja (dani) ukupno \_\_\_\_\_

**Stanje pacijenta na kraju jednogodišnjeg razdoblja:**

- izliječen/a (potvrđeno Rtg-om ili gastroskopijom)
- izliječen/a (prema anamnezi)
- neizliječen/a

Datum izdavanja	Ime lijeka	(doza, mg)	Br. tableta	X*

\*OZNAČITI s X one lijekove koje je pacijent pio u kombinaciji.

**NAPOMENE:**

Pod pojmom „osnovna bolest“ smatra se ulkusna bolest, ili ulkusna bolest uz gastritis ili samo kronični gastritis.

„Dob ispitanika“ je dob u trenutku postavljanja dijagnoze osnovne bolesti.

## **11. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**

**Ime i prezime:** Petra Morožin

**Datum i mjesto rođenja:** 29. 01. 1996., Zadar

**Adresa stanovanja:** J. J. Strossmayera 2, 23210 Biograd na Moru

**Državljanstvo:** hrvatsko

**E -mail:** petra.morozin@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2002. – 2010. Osnovna škola Biograd, Biograd na Moru

2002. – 2010. Osnovna glazbena škola Biograd, Biograd na Moru

2010. – 2014. Srednja škola Biograd na Moru (smjer Opća gimnazija), Biograd na Moru

2010. – 2014. Srednja glazbena škola Blagoje Bersa (smjer Glazbeni teoretičar), Zadar

2014. – 2020. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, studij Farmacija

## **STRUČNO OSPOSOBLJAVANJE**

Ožujak 2019. – rujan 2019. Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije, Ljekarna „Dobri“ (Gundulićeva 52, 21 000 Split)

## **STRANI JEZICI**

Engleski jezik (razina B2)

## **AKTIVNOSTI**

2015. – 2019. aktivna članica u Udruzi studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske, CPSA (engl. *Croatian Pharmacy and Medical Biochemistry Students' Association*)

2017., 2018. i 2019. godine sudionica međunarodnog skupa „Praktična znanja za studente“  
(engl. *Practical knowledge for students*, PKS)

2016. – do danas aktivna članica Akademskog pjevačkog zbora Sveučilišta u Splitu „Silvije  
Bombardelli“ (engl. *Split University Choir "Silvije Bombardelli"*)

2019. – do danas članica nadzornog odbora i organizacijskog tima Akademskog pjevačkog  
zbora Sveučilišta u Splitu „Silvije Bombardelli“

2015. – 2018. članica Ženske klape „Marjanske vile“ pri Ekonomskom fakultetu u Splitu

2016. – do danas članica vokalno – instrumentalnog sastava pri Župi Pohođenja Blažene  
djevice Marije, Spinut, Split