

Sezonske varijabilnosti prezentacije perforacije peptičkog ulkusa u bolesnika hospitaliziranih u Kliničkom bolničkom centru Split

Krajnović, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:171:825362>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Krajnović

**SEZONSKE VARIJABILNOSTI PREZENTACIJE PERFORACIJE PEPTIČKOG
ULKUSA U BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH U KLINIČKOM BOLNIČKOM
CENTRU SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2023./2024.

Mentor:

Naslovni doc. dr. sc. Matija Borić, dr. med.

Split, srpanj 2024.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Želudac i dvanaesnik	2
1.1.1. Anatomija želuca i dvanaesnika	2
1.1.2. Histologija želuca i dvanaesnika	5
1.1.3. Embriologija želuca i dvanaesnika	7
1.1.4. Protonska pumpa	8
1.1.4.1 Mehanizam djelovanja protonske pumpe	9
1.2. PEPTIČKI ULKUS	9
1.2.1. Epidemiologija	9
1.2.2. Etiologija i rizični čimbenici	10
1.2.3. Klinička slika	11
1.2.4. Dijagnostički postupci	12
1.2.5. Forrest klasifikacija peptičkih ulkusa	13
1.3. Konzervativno liječenje peptičkog ulkusa	14
1.3.1. Inhibitori protonske pumpe	14
1.3.2. Metabolizam i učinkovitost inhibitora protonske pumpe	16
1.4. Kirurško liječenje peptičkog ulkusa	17
1.4.1. Prešivanje	17
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	21
3. ISPITANICI I METODE	23
3.1. Ustroj studije	24
3.2. Ispitanici	24
3.3. Mjesto i vrijeme provođenja ispitivanja	24
3.4. Metode obrade i prikupljanja podataka	24
3.5. Primarne mjere ishoda	24

3.6. Sekundarne mjere ishoda.....	24
3.7. Etička načela.....	25
3.8. Statistička obrada podataka	25
4. REZULTATI.....	26
5. RASPRAVA.....	31
6. ZAKLJUČCI.....	32
7. LITERATURA.....	37
8. SAŽETAK.....	44
9. SUMMARY	46
10. ŽIVOTOPIS	48
11. DODATAK	52

Zahvala

Zahvaljujem se obitelji i prijateljima na podršci i ljubavi tijekom svih godina studiranja.

Zahvaljujem se mentoru na strpljenju, savjetima, pomoći i trudu koje je uložio tijekom pisanja ovog rada.

POPIS SKRAĆENICA

ATPa – enzim adenozin trifosfataza

COX-1 – ciklooksigenaza 1

COX-2 – ciklooksigenaza 2

FDA – Uprava za hranu i lijekove

GERB - gastroezofagealna refluksna bolest

H2 receptor – histaminski receptor 2

IPP – inhibitori protonske pumpe

KBC – Klinički bolnički centar

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi

SIRS – sindrom sistemskog upalnog odgovora

1. UVOD

1.1. Želudac i dvanaesnik

1.1.1. Anatomija želuca i dvanaesnika

Želudac je dio probavne cijevi čija je uloga nastavak probave ugljikohidrata, dodavanje kiseline progutanoj hrani te pretvaranje hrane pomoću mišića u viskoznu masu i početak probave bjelančevina pomoću enzima pepsina. U želucu se usitnjena hrana pomiješana sa slinom dodatno homogenizira i usitnjuje te se tu privremeno pohranjuje. Želudac je smješten intraperitonealno, u gornjem dijelu trbušne šupljine te zauzima epigastrično područje i područje lijevog hipohondrija. U prosjeku je dug 25 do 30 centimetara, a u odrasloj dobi mu je kapacitet 1200 do 1600 mililitara (1).

Anatomski se na želucu razlikuju tri dijela. *Pars cardica* čini ušće želuca čiji unutarnji sloj mišića jednjaka tvori učinkovit mehanizam zatvaranja koji prevenira dodir želučane kiseline i jednjaka. *Fundus gastricus* je kupolasta izbočevina želuca smještena lijevo od kardije od koje je odvojena *incisuram cardialis*, čiji je ekvivalent *plica cardica* iznutra. *Fundus* tvori najvišu točku želuca pri stajanju i priliježe uz lijevi svod ošita. *Corpus gastricum* je površinski najveći dio želuca, a nalazi se između fundusa i predvorja pilorusa, *antrum pyloricum*. *Pars pylorica* želuca dijeli se na *antrum pyloricum* te na oko 3 cm dug *canalis pyloricus*. *Musculus sphincter pylori* nalazi se na aboralnom kraju piloričnog kanala te zatvara ušće želuca u duodenum, *ostium pyloricum*. Na želucu se razlikuju dva nabora: *curvatura gastrica major* i *curvatura gastrica minor*. *Curvatura gastrica major*, odnosno velika krivina, označava konveksno zakrivljeni rub želučanog tijela, a nalazi se između fundusa i antruma. *Curvatura gastrica minor*, odnosno mala krivina, označava konkavno zakrivljeni rub želučanog tijela, a u donjoj trećini, na pelasku tijela u pilorus ima urez – *incisura angularis*. Također, na želucu se razlikuju i dvije plohe: *paries anterior et posterior*, odnosno prednja i stražnja želučana stijenka. Granicu između te dvije stijenke čini hvatište male trbušne pregače, *omentum minus*, u području male krivine, a u području velike krivine hvatište duplikature, *ligamentum gastrosplenicum* i *ligamentum gastrocolicum* (1) (Slika 1).

Želudac je u potpunosti vaskularno opskrbljen od strane *truncus coeliacus* pomoću ogranaka koji se odvajaju s arterijskih lukova, koje tvore ukupno četiri arterije koje anastomoziraju unutar svakog luka, u području velike i male krivine takozvane želučane arkade. Arterijski luk male krivine čine *a. gastrica dextra* i *a. gastrica sinistra*. Arterijski luk velike krivine čine *a. gastromentalis dextra* i *a. gastromentalis sinistra*. Fundus želuca opskrbljuju *aa. gastricae breves*, dok stražnju stijenku želuca opskrbljuje *a. gastrica posterior*. Venska se

krv odvodi putem portalne vene (*vena portae hepatis*). *V. gastrica dextra* i *v. gastrica sinistra* ulijevaju se izravno u portalnu venu, dok se *vv. gastricae breves* i *v. gastromentalis sinistra* ulijevaju u *v. splenica*. *V. gastromentalis dextra* ulijeva se u *v. mesenterica superior* (1).

Limfne žile i čvorovi svojim tokom odgovaraju arterijskog opskrbi želuca. *Pars cardiaca*, veći dio prednje i stražnje stijenke te mala krivina dreniraju se u *nodi lymphoidei gastrici dextri et sinistri*. Fundus, splenično područje i područje velike krivine dreniraju se u *nodi lymphoidei splenici*. Limfa aboralnih dijelova velike krivine se drenira u *nodi lymphoidei gastromentales dextri et sinistri* koji se potom na desnoj strani ulijevaju u *nodi lymphoidei hepatici*, a na lijevoj strani u *nodi lymphoidei pancreatici*. Limfa piloričkog područja i pilorusa se drenira u *nodi lymphoidei pylorici*. Iz navedenih se područja limfa drenira u *nodi coeliaci*, potom u *trunci intestinales* i završava u *ductus thoracicus*.

Želudac je inerviran parasimpatičkim vlaknima koja potječu iz oba vagalna živca čija stabla tvore *plexus gastricus anterior et posterior*. Grane za pilorus, *rami pylorici*, odvajaju se od vagalnih stabala neposredno pri izlasku iz ošita te kroz mali omentum nastavljaju do pilorusa. Aktivacija parasimpatikusa uzrokuje pojačano izlučivanje želučane kiseline i pojačanje motiliteta te vazodilataciju. Simpatička inervacija događa se putem postganglijskih živčanih vlakana iz celijačnih ganglija, koja se u području želuca nalaze uz krvne žile i čine periarterijski splet. Preganglijska vlakna dolaze putem *n. splanchnicus major*. Aktivacija simpatikusa inhibira lučenje želučane kiseline i želučani motilitet te uzrokuje vazokonstrukciju (2).

Dvanaesnik (*duodenum*) je organ dug 25 – 30 cm u obliku slova C, smješten je retroperitonealno, osim *pars superior* koji je smješten intraperitonealno u razini tijela prvog lumbalnog kralješka (3). Povezan je s jetrom putem *ligamentum hepatoduodenale*, a straga se kratkim podvostručenjem peritoneja pripaja na *ligamentum gastrocolicum*. Sprijeda je prekriven desnim jetrenim režnjem, a u odnosu je i sa *lobus quadratus* te vratom žučnog mjehura. Neposredno iza *ampulla duodeni* prolazi *arteria pancreaticoduodenalis* (3).

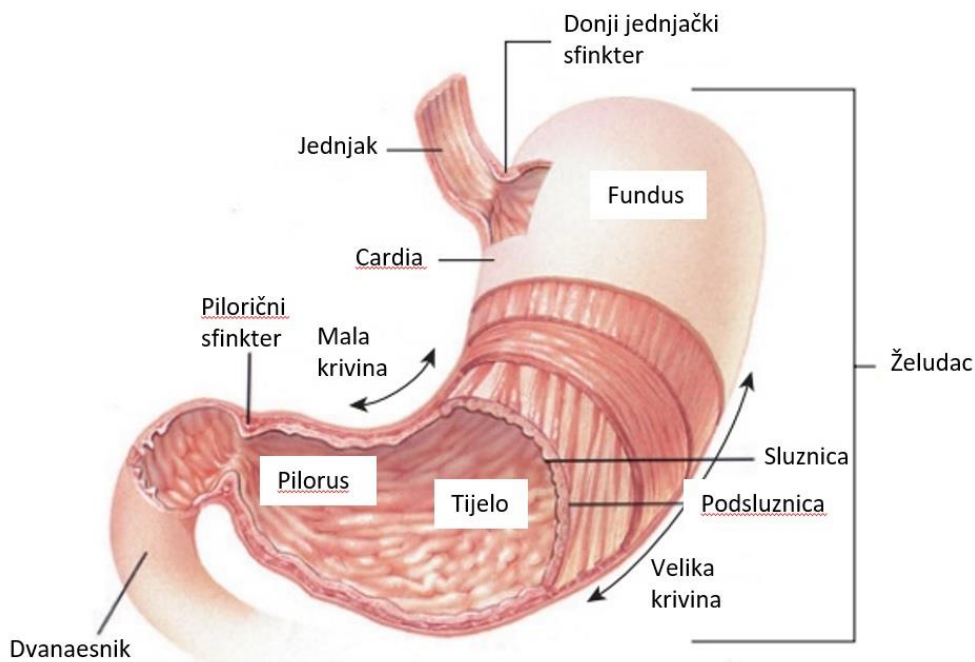
U građi dvanaesnika razlikuju se četiri dijela: *pars superior*, *pars descendens*, *pars ascendens* i *pars horizontalis*. *Pars superior* dug je oko 5 cm, a početni dio, *ampulla duodeni*, klinički se naziva *bulbus duodeni*. U krivini, *flexura duodeni superior*, započinje *pars descendens*. U tom se dijelu nalazi zajednički odvodni kanal jetre (*ductus choledocus*) i gušterače (*ductus pancreaticus*). *Pars descendens* je u potpunosti smješten sekundarno retroperitonealno i nalazi se ispred desne nadbubrežne žlijezde, medijalnog dijela desnog

bubrega, pelvisa i uretera. Na lijevoj strani, u konkavitetu *pars descendens* smještena je glava gušterače. *Ductus choledocus* proteže se prema kaudalno i tvori nabor, *plicalongitudinalis duodeni*, na čijem se donjem kraju otvara zajedno sa *ductus pancreaticus papilladuodeni major* (Vateri). Iznad nje nalazi se *pailla duodeni minor* (Santorini) na kojoj se otvara aksesorni kanal gušterače. U *flexura duodeni inferior pars descendens* prelazi u *pars horizontalis*. *Pars horizontalis* naziva se još i *pars inferior* koji nakon kratkog vodoravnog tijeka prelazi u *pars ascendens*. *Pars horizontalis* se nalazi kaudalno od glave gušterače i križaju ga korijen mezenterija i *a. et v. mesenterica superior*. *Pars ascendens* se uzdiže do intraperitonealno smještenog jejunuma čiji početak tvori *flexura duodenojejunalis*. S gornjeg ruba fleksure započinje *m. suspensorius duodeni*, odnosno Treitzov mišić koji čini granicu između gornjeg i donjeg gastrointestinalnog trakta (3).

U području dvanaesnika anastomoziraju *a. mesenterica superior* i ogranci *truncus coeliacus*. *A. hepatica communis* odvaja se od *truncus coeliacus* te od nje nadalje odlazi *a. gastroduodenalis*. *Pars superior* i *pars ascendens* irigiraju *a. pancreaticoduodenalis superior anterior et posterior* sa ograncima *rr. duodenales*. Dorzalne dijelove dvanaesnika opskrbljuju *aa. retroduodenales*, dok ogranci *rr. duodenales*, koji nastaju od *a. pancreaticoduodenalis inferior*, opskrbljuju donje područje dvanaesnika. U području glave gušterače, *aa. pancreaticoduodenales superiores* anastomoziraju sa *a. pancreaticoduodenalis inferior* i tvore dvostruku žilnu petlju. Venska odvodnja odgovara istoimenim arterijama.

Limfa gornjeg odsječka dvanaesnika se drenira u *nodi lymphoidei pylorici* te putem *nodi lymphoidei pancreaticoduodenales superiores, hepatici* ili *preaortici* u *truncus intestinalis*. Limfa iz donjeg odsječka dvanaesnika drenira se u *nodi lymphoidei pancreaticoduodenales inferiores* putem *trunci intestinales* u *cisterna chyli*.

Preganglijska simpatička vlakna dolaze u *ganglion coeliacum* putem *n. splanchnicus major* te nakon prekapčanja pristupaju na dvanaesnika kao periarterijski splet. Preganglijska parasimpatička vlakna dolaze putem *truncus vagalis posterior* (3).



Slika 1. Anatomija želuca i dvanaesnika. Preuzeto i prilagođeno prema: Pharmacy 180 [Citirano: 24. lipnja 2024.] Dostupno na: <https://www.pharmacy180.com/article/stomach-3697/>

1.1.2. Histologija želuca i dvanaesnika

Želučana se sluznica sastoji od površinskog epitela koji neravnomjernim utiskivanjem u *laminu propriju* čini želučane jamice u koje se otvaraju razgranate tubularne žlijezde - kardijalne, pilorične i želučane. *Lamina propria* sastoji se od rahlog vezivnog tkiva prožetog glatkim mišićjem i limfnim stanicama. Sluznicu od podsluznice odjeljuje sloj glatkog mišićnog tkiva – *muscularis mucosae* (Slika 2).

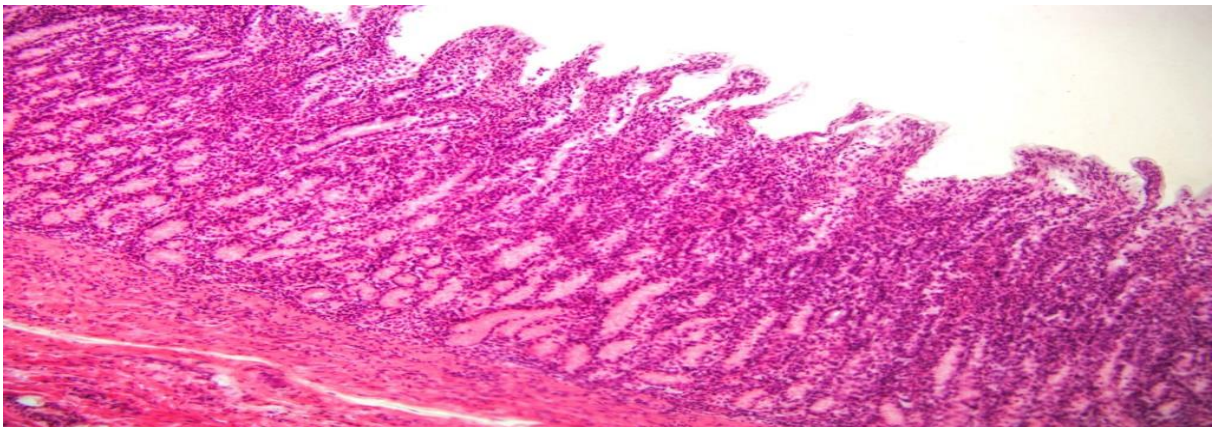
Slobodnu površinu želuca i želučane jamice oblaže jednoslojni cilindrični epitel u kojem stanice izlučuju lužnatu sluz. Sluz čini gusti sloj na površini epitela i uloga joj je zaštita epitela od djelovanja jake klorovodične kiseline koju želudac izlučuje. Površinski se sloj sluzi uz pomoć pepsina razgrađuje i miješa se sa sadržajem u želucu.

Sluznica kardije želuca sadržava jednostavne ili razgranate kardijalne žlijezde. Završni dijelovi tih žlijezda su zavijeni i širokog lumena. Većina žlijezdanih stanica proizvodi sluz i lizozim, međutim postoje i obložne stanice koje izlučuju klorovodičnu kiselinu.

Lamina propria fundusa i tijela želuca prožeta je želučanim žlijezdama. Vrat se ovih žlijezda sastoji od nediferenciranih, mukoznih i obložnih stanica, dok se donji, bazalni, dio žlijezde sastoji od glavnih, obložnih i enteroendokrinih stanica.

Obložne, odnosno parijetalne stanice najbrojnije su u gornjoj polovini želučanih žlijezda. U inaktivnom obliku stanice, u području vrha, a neposredno ispod stanične membrane vide se brojne cjevčice te u tom stadiju ima malo mikrovila. Prilikom aktivacije, to jest poticanja na proizvodnju klorovodične kiseline, spomenute cjevčice se spajaju sa staničnom membranom te tako nastaju kanalići i brojni novi mikrovili koji zajedno povećavaju površinu stanične membrane. Obložene stanice proizvode 0,16 mol/L klorovodične kiseline, 0,07 mol/L kalijevog klorida, druge elektrolite u tragovima i želučani unutrašnji čimbenik (2).

U području pilorusa, želučane jamice su vrlo duboke te se u njih otvaraju tubulusne piloričke žlijezde. Te žlijezde izlučuju sluz i enzim lizozim. Između mukoznih stanica umetnute su gastrinske (G) stanice koje izlučuju gastrin. Potonji potiče obložne stanice na izlučivanje kiseline i trofički djeluje na želučanu sluznicu. Enteroendokrine (D) stanice izlučuju somatostatin koji sprječava oslobađanje drugih hormona, uključujući gastrin (1).



Slika 1. Histološki prikaz piloričkog dijela želučane sluznice. Preuzeto i prilagođeno prema: Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru, Histološki atlas [Citirano: 24. lipnja 2024.] Dostupno na: https://mef.sum.ba/histologija/?page_id=4589

Sluznica dvanaesnika građena je od različitih epitelnih stanica, dok su *tunica muscularis* i njezini slojevi jače izraženi nego u drugim dijelovima crijeva. Golim okom su vidljivi kružni nabori sluznice, *plicae circulares* to jest Kerckringovi nabori, koji čine oko dvije trećine opsega dvanaesnika. Na tim se naborima, koje izdiže submukoza, nalazi 10 do 40 crijevnih resica po

metru kvadratnom površine. U podnožju resica otvaraju se Lieberkuhnove kripte. Za histološku građu stijenke dvanaesnika karakteristične su Brunnerove žlijezde, odnosno *glandulae duodenales*. To su nakupine tubuloalveolarnih žlijezda smještenih u tela submucosa. Uloga im je izlučivanje bikarbonata, sluzi, tripsinskog aktivatora, epidermalnog čimbenika rasta i enzima za razgradnju polisaharida – amilaza i maltaza (3).

1.1.3. Embriologija želuca i dvanaesnika

Razvoj probavnog sustava započinje podjelom primitivnog crijeva na prednje, srednje i stražnje crijevo u četvrtom tjednu razvoja embrija (4). Želudac nastaje kao proširenje prednjeg crijeva. Tijekom predstojećih tjedana razvoja, položaj i izgled želuca se zbog različite brzine rasta pojedinih dijelova njegove stijenke i zbog promjene položaja susjednih organa mijenjaju. Promjena položaja želuca, pretpostavlja se, zbiva se radi njegovog okretanja oko uzdužne i anteroposteriorne osi. Oko te uzdužne osi se okreće za 90°, u smjeru kazaljke na satu, odnosno, njegova lijeva strana postaje prednja, a desna strana postaje stražnja. To objašnjava činjenicu da lijevi nervus vagus, koji je u početku inervirao lijevu stranu želuca, sada inervira njegovu prednju stijenku, a desni nervus vagus sada inervira stražnju stijenku. Tijekom rotiranja, isprva stražnja stijenka raste znarno brže od prednje te tako nastaju velika i mala krivina. Također se kranijalni i kaudalni dio želuca zbog rotacije okreću oko anteroposteriorne osi. Kaudalni, to jest pilorički dio se pomiče udesno i gore, a kranijalni, odnosno kardijalni dio ulijevo i dolje. Želudac je sa stražnjom stijenkom povezan dorzalnim mezogastrijem te s prednjom stijenkom ventralnim mezogastrijem, a okretanjem i neravnomjernim rastom mijenja se i položaj tih mezenterija na način da se dorzalni mezogastrij povlači ulijevo te na taj način iza želuca nastaje prostor koji se naziva *bursa omentalis*. Daljnjim okretanjem želuca dorzalni se mezogastrij produžuje, a dio između slezene i dorzalne središnje crte okreće se ulijevo i prirasta uz potrbušnicu stražnje trbušne stijenke. Radi okretanja želuca oko anteroposteriorne osi dolazi do preklapanja dorzalnog mezogastrija radi čega on raste prema dolje i tvori omentum majus. Omentum minus i ligamentum falciforme hepatis nastaju od ventralnog mezogastrija. Slobodni rub malog omentuma, odnosno ligamentum hepatoduodenale sadržava žučni kanal, portalnu venu i jetrenu arteriju. Taj slobodni rub ujedno tvori krov foramen epiploicum Winslowi, koji povezuje bursu omentalis s ostalim dijelom peritonealne šupljine (5).

Dvanaesnik nastaje iz dvije osnove: prednjeg i srednjeg crijeva. Prednje crijevo tvori dvanaesnik do Vaterove ampule, a srednje crijevo tvori distalni duodenum (6). Zbog okretanja želuca, dvanaesnik poprima oblik slova C te se okreće udesno. Dodatno, brzi rast glave gušterače dovodi do premještanja najvećeg dijela dvanaesnika, koji je prvobitno u sredini, na

lijevu stranu trbušne šupljine. Dvanaesnik priliježe uz stražnju trbušnu stijenku, a dorzalni dio mezoduodenuma sraste sa potrbušnicom. Sukladno tome, dvanaesnik dopijeva u retroperitonealni položaj. Dorzalni mezoduodenum sraštenjem nestaje, osim u području pilorusa gdje mali dio dvanaesnika ostaje intraperitonealno i sadrži vlastiti mezenterij (ampulla partis superioris duodeni). Tijekom drugog mjeseca razvoja, lumen dvanaesnika obliterira zbog proliferacije epitela te se ubrzo nakon toga rekanalizira (7).

1.1.4. Protonska pumpa

Želučana H^+ , K^+ adenzin trifosfataza (ATPaza) je α , β -heterodimerni enzim. α podjedinica, s molekulskom masom od oko 100 kDa, ima katalitičko mjesto, a β podjedinica, s peptidnom masom od 35 kDa, snažno je ali nekovalentno povezana s α podjedinicom. Želučana α podjedinica ima očuvane sekvence zajedno s drugim ATPazama tipa P2, Ca^{2+} -ATPazom sarkoplazmatskog retikuluma i Na^+ , K^+ -ATPazom, za mjesto vezanja ATP-a i uz to još i mjesto fosforilacije. Uočeno je da je mjesto fosforilacije na Asp386 koje je dobro očuvano u drugim ATPazama (8). Pokazalo se da membranska topologija α podjedinice sadrži 10 membranskih segmenata (9). β podjedinica se sastoji od oko 290 aminokiselina s jednim transmembranskim segmentom, koji se nalazi u regiji blizu N-kraja. Postoje 3 disulfidna mosta u luminalnoj regiji β podjedinice (10, 11). Sedam N-glikoziliranih mjesta u želucu H^+ , K^+ -ATPaza β podjedinica su očuvane kod štakora i čovjeka. α podjedinica H^+ , K^+ -ATPaze snažno je povezana s β podjedinicom (12). Poznato je da područje sekvence Arg898 do Arg922 u α podjedinici ima jake interakcije s ekstracitoplazmatskom domenom β podjedinice. U plazma membrani, želučana H^+ , K^+ -ATPaza može funkcionirati kao $(\alpha-\beta)_2$ dimerni heterodimer (13). Pripravak membrane je pokazao punu stehiometriju s obzirom na vezanje ATP-a (1 mol/mol α - β) i polovičnu stehiometriju s obzirom na vezanje inhibitora i fosforilaciju, što ukazuje na $(\alpha-\beta)_2$ oligomer. α -podjedinica H^+ , K^+ -ATPaze sastoji se od 10 transmembranskih spirala (TM1 do TM10) i 3 citosolne domene: N (vezivanje nukleotida), P (fosforilacija) i A (aktivacija). Dvodimenzionalni kristali H^+ , K^+ -ATPaze analizirani su u prisutnosti fosfatnog analoga BeF i inhibitora SCH28080 (14, 15).

H^+ , K^+ -ATPaza izmjenjuje unutarstanične ione vodika za izvanstanične ione kalija trošeći ATP. Omjer H^+ /ATP bio je neovisan o vanjskoj koncentraciji KCl i ATP. Međutim, stehiometrija H^+ po ATP-u bila je različita ovisno o luminalnom pH. Stehiometrija H^+ za K^+ H^+ , K^+ -ATPaze po hidroliziranom ATP-u bila je 1 pri niskom pH i 2 pri neutralnom pH ili blizu neutralnog pH (14).

1.1.4.1 Mehanizam djelovanja protonske pumpe

H⁺, K⁺-ATPaza izmjenjuje unutarstanične ione vodika za izvanstanične ione kalija trošeći ATP. Omjer H⁺/ATP je neovisan o vanjskoj koncentraciji KCl i ATP. Međutim, stehiometrija H⁺ po ATP-u je različita ovisno o luminalnom pH. Stehiometrija H⁺ za K⁺ H⁺, K⁺-ATPaze po hidroliziranom ATP-u je 1 pri niskom pH i 2 pri neutralnom pH ili blizu neutralnog pH. H⁺, K⁺-ATPaza ima mnogo koraka koji na kraju dovode do pumpanja protona. H⁺, K⁺-ATPaza veže oksonijev ion na citoplazmatskoj strani s visokim afinitetom, što se naziva E1 konformacija. Početni je korak reverzibilno vezanje ATP-a na enzim u odsutnosti dodanog K⁺ iona, nakon čega slijedi Mg²⁺ ovisan prijenos γ -fosfata ATP-a na Asp386 katalitičke podjedinice (E1-P·H⁺). Nakon fosforilacije, konformacija se mijenja iz E1P·H₃O⁺ u E2P·H₃O⁺ oblik, koji ima visok afinitet za K⁺ i nizak afinitet za H₃O⁺, što omogućuje oslobađanje H₃O⁺ i vezanje K⁺ s ekstracitoplazmatske površine enzima. Razgradnja oblika E2P zahtijeva K⁺ ili njegove srodne tvari na vanjskoj strani enzima. Defosforilacijom se proizvodi E1K⁺ konformacija s niskim afinitetom za K⁺, otpuštajući K⁺ na citoplazmatsku stranu i dopuštajući ponovno vezanje H₃O⁺. Dodatak K⁺ na enzimski vezan acil - fosfat rezultira dvofaznom defosforilacijom. Brži, početni korak ovisi o koncentraciji K⁺, dok na sporiji korak koncentracija K⁺ ne utječe. Druga faza razgradnje fosfoenzima ubrzava se u prisutnosti K⁺, ali pri koncentracijama K⁺ većim od 500 μ M, brzina postaje neovisna o koncentraciji K⁺. Ovo pokazuje da postoje 2 oblika fosfoenzima. Prvi oblik, vjerojatno E1P, nije osjetljiv na K⁺ i spontano se pretvara u koraku ograničavanja brzine u E2P, oblik osjetljiv na K⁺. Vezanje ATP-a na H⁺,K⁺-ATPazu događa se i u E1 i u E2 stanju, ali s nižim afinitetom u E2 stanju (16). Mg²⁺ ostaje zatvoren u P domeni blizu Asp730 (17) do defosforilacije za razliku od Na⁺,K⁺-ATPaze gdje se ion Mg oslobađa iz E2P (18).

1.2. PEPTIČKI ULKUS

1.2.1. Epidemiologija

Prema mnogim studijama, procjenjuje se da se duodenalni ulkusi javljaju u oko 5% do 15% stanovništva Zapadnog svijeta (19). Prethodno su stope recidiva i prevalencija bile iznimno visoke zbog manjkavog dijagnosticanja i neučinkovitog liječenja *Helicobacter pylori*. U područjima s većom incidencijom *Helicobacter pylori* primijećeno je da su stope najviše, što podupire prethodno utvrđeno mišljenje da infekcija *Helicobacter pylori* predstavlja značajan rizik za razvoj duodenalnih ulkusa (20). Sveukupni pad broja dijagnosticiranih

duodenalnih ulkusa može se pripisati povećanoj svijesti liječnika i bolesnika o upotrebi nesteroidnih protuupalnih lijekova i njihovim potencijalnim komplikacijama koje se mogu povezati s zlouporabom, kao i polaganom padu stope pušenja među mlađim pojedincima (21). S druge strane, želučani ulkusi, kao tip peptičkih ulkusa, imaju prevalenciju od 5 do 10% među oboljelim bolesnicima, što je vjerojatno manja brojka od realne budući da dio bolesnika može biti asimptomatski. Studije su pokazale da prevalencija želučanih ulkusa raste s dobi i kroničnim uzimanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova. Istraživanja pokazuju da pušenje dovodi do povećanja rizika od razvijanja želučanog ulkusa za 2 puta u odnosu na nepušače. Nema razlike između muškaraca i žena u prevalenciji želučanog ulkusa. Procjenjuje se da će 25% kroničnih korisnika nesteroidnih protuupalnih lijekova razviti ulkus na želucu (22).

1.2.2. Etiologija i rizični čimbenici

Do sada je prepoznato pet uzročnih čimbenika za nastanak peptičkog ulkusa, a to su: nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), infekcija *Helicobacter pylori*, pušenje cigareta, okolišni stres i prehrambene navike (23). *Helicobacter pylori* jest gram-negativna bakterija oblika spirale kojom se zarazi do 50% svjetske populacije, a veću prevalenciju zaraze imaju zemlje u razvoju. *Helicobacter pylori* je najvažniji uzrok kroničnog ili atrofičnog gastritisa, peptičkog ulkusa, želučanog limfoma i karcinoma želuca (24). Svi lijekovi unutar klase nesteroidnih protuupalnih lijekova djeluju na smanjenje upale, boli i vrućice putem inhibicije enzima sinteze endoperoksida, poznatih kao enzimi ciklooksigenaze (COX). COX-1 enzim je smatra se konstantno aktivnim enzimom te primarnim izvorom prostanoida potrebnih za fiziološku homeostazu, kao što je zaštita želučanog epitela. S druge strane, COX – 2 enzim nalazi se u inaktivnom obliku te je njegov poticaj na proizvodnju prostanoida značajno pojačan tijekom stanja stresa i upale. Unatoč različitim ulogama svakog izozima, COX-1 i COX-2 mogu raditi zajedno i oba doprinose razvoju upalnog odgovora. NSAID-i se dugo koriste kao sigurni i učinkoviti pripravci koji se mogu kupiti bez recepta za ublažavanje boli i snižavanje vrućice. Najčešće se rizik od ozbiljnih gastrointestinalnih nuspojava, koje uključuju ulceraciju, krvarenje ili perforaciju, povećava sa što češćom konzumacijom NSAID-a. Druge gastrointestinalne nuspojave uključuju mučninu, dispepsiju, gubitak apetita, bolove u trbuhu i proljev uzrokovan erozijom probavnog kanala. Primarna inhibicija COX-1 smanjuje citoprotektivne učinke prostaglandina E2 i prostaglandina I2 koji pridonose mukoznoj sekreciji u gastrointestinalnom traktu (25).

Kronično korištenje NSAID-a uzrokuje otprilike 15-30% želučanih ulkusa te također povećava rizik od krvarenja i perforacije (26). Dokazano je da je rizik od razvoja peptičke

ulkusne bolesti također povezan s genetskim nasljeđivanjem, stilom života i društvenim statusom bolesnika. Nezdrave životne navike i neuspjeh u suočavanju sa stresom usko su povezani s pojavom peptičkog ulkusa (27). Peptički ulkus nastaje kada agresivni čimbenici, kao što su želučana kiselina i pepsin, nadvladaju obrambene čimbenike uključene u zaštitu sluznice. Učimbenike zaštite želučane sluznice pripadaju: želučana sluz, mikrocirkulacija, bikarbonati, prostaglandini te mukozna barijera (26).

1.2.3. Klinička slika

Tipična prezentacija bolesnika sa želučanim ulkusom je epigastrična bol koja se pojačava tijekom jela. Bol je često je u korelaciji s blagom mučninom i ranim osjećajem sitosti. Bol pri želučanom ulkusu može se pogoršati konzumiranjem hrane, dok se bol pri duodenalnom ulkusu može pojaviti 2-5 sati nakon jela. Bolesnici bol često opisuju kao ograničenu i oštru ili navode žarenje u području epigastrija. Ova bol se također može prezentirati kao nejasna nelagoda u gornjem dijelu trbuha ili može biti lokalizirana u desnom gornjem kvadrantu, lijevom gornjem kvadrantu ili epigastriju (22). Uz navedeno, također mogu biti prisutni i nenamjerni gubitak tjelesne mase, progresivna disfagija, gastrointestinalno krvarenje, anemija uzrokovana nedostatkom željeza i rekurentne epizode povraćanja. Navedeni simptomi zahtijevaju hitnu medicinsku obradu. Također, pozitivna obiteljska anamneza na zloćudne tumore gastrointestinalnog trakta može pobuditi sumnju na peptički ulkus te uz prisutnost navedenih simptoma zahtjeva hitnu medicinsku obradu (28). Najčešći nalaz na fizikalnom pregledu je epigastrična osjetljivost. Simptomi nerijetko traju tjednima ili mjesecima prije nego što bolesnici potraže liječničku pomoć. Određeni dio populacije kao što su osobe izrazito mlađe ili izrazito starije životne dobi, osobe s promijenjenom razinom svijesti te imunokompromitirane osobe mogu se predstavljati veći izazov u dobivanju pouzdane anamneze (22, 29). Iako ugrubo 70% bolesnika s peptičkim ulkusom u početku može biti asimptomatsko, većina bolesnika s perforiranim peptičkim ulkusom pokazuje određene simptome. Bolesnici koji imaju krvarenje iz peptičkog ulkusa mogu se žaliti na mučninu, hematemezu ili melanotične stolice. Neki bolesnici navode tamnu stolicu ili jarko crvenu krv u području rektuma ako je krvarenje iz gornjeg dijela probavnog trakta obilno. Smatra se da do 15% bolesnika koji imaju jarko crveno rektalno krvarenje ima snažno krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta. Bolesnici s perforacijom peptičkog ulkusa najčešće se žale na iznenadnu i jaku epigastričnu bol. Iako je bol najčešće u početku lokalizirana, ubrzo može postati generalizirana. Bolesnici mogu pokazivati i neurološke simptome kao što su ošamućenost ili sinkopa kao posljedica sekundarne hipotenzije zbog gubitka krvi ili sindrom

sistemskog upalnog odgovora (SIRS) ili sepse. Nakon nekog vremena, bol u trbuhu može privremeno nestati iako još uvijek može biti izazvana pokretima. Ukoliko se odgađa sa medicinskom pomoći, dolazi do distenzije abdomena zajedno s kliničkim manifestacijama SIRS-a to jest sepse (30, 31).

1.2.4. Dijagnostički postupci

Dijagnoza peptične ulkusne bolesti podrazumijeva uzimanje anamneze, fizički pregled i invazivne i/ili neinvazivne medicinske pretrage. Uz uzimanje detaljne anamneze, bitno je zabilježiti i prisutnost komplikacija ukoliko postoje. Prisutnost epigastrične boli, rana sitost i punoća nakon obroka pobuđuju sumnju na peptičnu ulkusnu bolest. Bol kod ulkusa na želucu se pojačava 2 do 3 sata nakon obroka i može rezultirati gubitkom težine, dok se bol kod ulkusa na dvanaesniku smanjuje nakon uzimanja obroka što može rezultirati debljanjem. Svaki bolesnik s anemijom, melenom, hematemezom ili gubitkom tjelesne mase treba pobuditi sumnju na komplikacije peptične ulkusne bolesti koje su uglavnom krvarenje, perforaciju ili zloćudni tumor. Fizički pregled može otkriti osjetljivost epigastričnog dijela abdomena i znakove anemije. Ezofagogastroduodenoskopija zlatni je standard i najprecizniji dijagnostički test s osjetljivošću i specifičnošću do 90% u dijagnostici želučanog i duodenalnog ulkusa (28). Ezofagogastroduodenoskopija je endoskopski dijagnostički postupak koji se koristi za vizualizaciju orofarinksa, jednjaka, želuca i proksimalnog duodenuma (32). Svatko tko je suspektan na peptičnu ulkusnu bolest trebao bi biti podvrgnut ezofagogastroduodenoskopiji, bez obzira na dob. Tijekom ezofagogastroduodenoskopije, uzimaju se uzorci tkiva iz sumnjivih lezija, iako se biopat može uzeti i sa nasumičnih mjesta organa, budući da klinički značajna bolest može biti prisutna u sluznici koja izgleda normalno. Uzorci se šalju na histološku, citološku ili mikrobiološku analizu ovisno o vrsti uzorka i kliničkoj situaciji (33). Ukoliko je ezofagogastroduodenoskopija kontraindicirana, može se napraviti radiološka pretraga uz gutanje barija. Potrebno je napraviti i kompletnu krvnu sliku uz laboratorijske nalaze za procjenu funkcije jetre te razine amilaze i lipaze. Zollinger Ellisonov sindrom uključuje skupinu simptoma koji se sastoje od teške peptičke ulkusne bolesti, gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) i kroničnog proljeva uzrokovanog tumorom dvanaesnika ili gušterače koji izlučuje gastrin. U tom je sindromu povećanom stimulacija želučanih parijetalnih stanica, samim time je povećano lučenje želučane kiseline. Ukoliko postoji sumnja na ovaj sindrom potrebno je odraditi određene testove kako bi se on i dokazao. Početni test uključuje mjerenje razine gastrina u serumu natašte. Ovaj test ima 99% osjetljivost, a bolesnici s gastrinomom imat će razinu gastrina veću od 100 pg/ml. Test je dijagnostički ako je razina gastrina veća od 1000

pg/ml (34). Potrebno je učiniti testiranje na *Helicobacter pylori*. Neinvazivni testovi uključuju otkrivanje antigena *Helicobacter pylori* u stolici, otkrivanje antitijela protiv *Helicobacter pylori* u serumu, urinu i oralnim uzorcima te urea izdisajni test. Antigenski test stolice i urea izdisajni test imaju visoku osjetljivost i specifičnost sličnu invazivnim metodama (35). Serološki testovi koji otkrivaju prisutnost protutijela, IgG se koristi u kliničkoj laboratorijskoj praksi, na *Helicobacter pylori* imaju slabu osjetljivost i nisu pouzdani za upotrebu u kliničkoj evaluaciji (36). Invazivni testovi zahtijevaju uzimanje bioptata želučane sluznice za otkrivanje mikroorganizma, a to su: kultura, brzi ureaza test, histopatologija, lančanu reakciju polimerazom i fluorescentnu in situ hibridizaciju. Kultura je jedina metoda sa 100% specifičnošću, a pozitivna kultura dovoljna je za dijagnosticiranje *Helicobacter pylori* infekcije, ali ima manju osjetljivost. Iz tog razloga, za definiranje statusa *Helicobacter pylori* potrebni su podudarni rezultati najmanje dva testa. Preporuča se da se početna dijagnoza infekcije *Helicobacter pylori* temelji ili na pozitivnoj histopatologiji i pozitivnom brzom ureaza testu ili pozitivnoj kulturi iz želučane biopsije (37). Ukoliko se radi endoskopska biopsija želuca, potrebno je uzeti bioptate s najmanje 4 do 6 mjesta. Tipično mjesto za želučane ulkuse je mala krivina između antruma i fundusa, dok se većina duodenalnih ulkusa nalazi u početnom dijelu dvanaesnika. Kompjuterizirana tomografija sa kontrastom, ima ograničenu vrijednost u dijagnosticiranju, međutim od veće je vrijednosti pri dijagnozi komplikacija kao što su perforacija ili opstrukcija piloričkog dijela želuca (28).

1.2.5. Forrest klasifikacija peptičkih ulkusa

Tijekom endoskopije, želučani ulkusi se klasificiraju prema Forrestovoj klasifikacijskoj ljestvici koja procjenjuje rizik od krvarenja ulkusa i pomaže u razlikovanju ulkusa koji zahtijevaju od ulkusa koji ne zahtijevaju endoskopsko liječenje. U nastavku je prikaz sustava ocjenjivanja (38).

Forrest klasifikacija:

Ia- arterijsko krvarenje, 90% rizik od ponovnog krvarenja

Ib- curenje, 50% rizik od ponovnog krvarenja

IIa-vidljiva žila, 25 do 30% rizika od ponovnog krvarenja

IIb- prirasli ugrušak, rizik od ponovnog krvarenja 10 do 20%.

IIc- crna mrlja u ulkusu, rizik od ponovnog krvarenja 7 do 10%.

III- na bazi čišćenja, 3 do 5% rizika od ponovnog krvarenja

1.3. Konzervativno liječenje peptičkog ulkusa

Konzervativno liječenje naziva se još i „Taylorova metoda“ i sastoji se od nazogastrične aspiracije, antibiotika, intravenske tekućine i trojne terapije *Helicobacter pylori* (39). Godine 1946., Taylor je predstavio prvu seriju uspješnih ishoda konzervativno liječenih bolesnika, a njegova se teorija temeljila na činjenici da će učinkovita dekompresija želuca i kontinuirana drenaža poboljšati šanse za samoizlječenje (40).

Budući da je poznato da parijetalne stanice izlučuju želučanu kiselinu, razvijeni su mnogi lijekovi koji ciljaju upravo te stanice kako bi inhibirali izlučivanje kiseline. Glavno mjesto djelovanja tih lijekova u parijetalnoj stanici su histaminski tip 2 (H₂) receptor i želučana H⁺, K⁺-ATPaza (protonska pumpa) (41, 42). Histamin se veže na H₂ receptor, što dovodi do povećanja unutarstanične koncentracije cikličkog adenozinmonofosfata i aktivacije protein kinaze A. Jedna od posljedica aktivacije protein kinaze A je fosforilacija citoskeletnih proteina uključenih u transport želučane H⁺, K⁺-ATPaze iz citoplazme u plazma membranu, to jest od vezikularne ili tubularne vezikularne membrane do kanalikula. Nakon toga, želučana H⁺, K⁺-ATPaza može pristupiti KCl izvanstanične regije i izmijeniti unutarstanični proton s izvanstaničnim K ionom te to predstavlja izlučivanje želučane kiseline. H₂ receptor je ključna morfološka jedinica parijetalne stanice koja luči kiselinu, dok je želučana H⁺, K⁺-ATPaza ključna funkcionalna jedinica parijetalne stanice te su oboje nužni za izlučivanje želučane kiseline. Prednosti konzervativnog liječenja su: izbjegavanje operacije koja je povezana sa morbiditetom uzrokovanim kirurškim zahvatom i anestezijom, smanjenje stvaranja intraabdominalnih adhezija izazvanih kirurškim zahvatom što čini kasnije elektivnu operaciju peptičkog ulkusa manje kompliciranom, a boravak u bolnici potencijalno kraćim, iako su određene studije pokazale da je moguće da boravak u bolnici bude prolongiran (43, 44). Nedostaci konzervativnog liječenja su veća smrtnost u slučaju neuspjeha konzervativnog liječenja te nedostatak dobiti laparoskopije ili laparotomije kao dijagnostičkog alata u slučaju da je bolesniku postavljena pogrešna dijagnoza (40, 45).

1.3.1. Inhibitori protonske pumpe

Antagonist H₂ receptora prvi put je otkiven 1977. godine te je dramatično povećao stopu izlječenja od peptičkog ulkusa, međutim pokazao je i ograničene ljekovite učinke na GERB budući da omogućuje ograničenu kontrolu pH u želucu. Kako bi se postigla bolja kontrola pH u želucu, enzim koji luči kiselinu je meta lijeka. Inhibitor protonske pumpe (IPP), uveden je

1989. godine, ciljano djeluje na želučanu H⁺, K⁺-ATPazu i predstavlja veliki medicinski terapijski napredak u liječenju peptičkih ulkusa i GERB-a. Primjena inhibitora protonske pumpe rezultira bržim zacjeljivanjem lezija i ublažavanjem simptoma. IPP je prolijek koji se aktivira u prisustvu kiseline. IPP inhibira želučanu H⁺, K⁺-ATPazu kovalentnim vezanjem na cisteine u blizini ionskog puta. Zbog svojstva kovalentnih veza inhibicijska aktivnost traje duže (46). Nakon što je prvi put objavljeno da supstituirani benzimidazol inhibira H⁺, K⁺-ATPazu, sintetizirani su mnogi drugi inhibitori H⁺, K⁺-ATPaze. Prvi klinički korišteni inhibitor pumpe bio je 2-[(3,5-dimetil-4-metoksipiridin-2-il) metilsulfinil]-5-metoksi-1H-benzimidazol, poznatiji kao omeprazol (47). H⁺, K⁺-ATPaza u parijetalnoj stanici luči kiselinu u sekretorni kanalčić stvarajući pH < 1,0 u lumenu. Slabe baze s pKa manjim od 4,0 mogu se akumulirati samo u ovom kiselom lumenu i ni u jednom drugom u tijelu. Zatim se IPP aktivira zbog visoke kiselosti i inhibira izlučivanje kiseline vezanjem na cisteine koji su dostupni aktiviranom obliku (48). Omeprazol ima stehiometriju od 2 mola inhibitora vezanih po molu fosfoenzima u kiselim uvjetima i vezan je samo za α podjedinicu čak i in vivo (49). Vezna mjesta omeprazola su Cys813 i Cys892 (50). Svi IPP reagiraju s Cys813 u petlji između TM5 i TM6 koja fiksira enzim u konfiguraciji E2. Lansoprazol reagira s Cys813 i Cys321, koji se nalaze na ulazu u lumen (50) dok pantoprazol reagira s Cys813 i Cys822 (51-53). Reakcija s Cys822 daje posebno svojstvo kovalentno inhibiranom enzimu, naime riječ je o ireverzibilnosti redukcijskih reakcija in vitro i in vivo zbog smanjene dostupnosti Cys822. Inovacija u smislu razlike u metaboliziranju lijeka je uvedena specifičnim enantiomerom (npr. S-enantiomer omeprazola, esomeprazol, i R-enantiomer lansoprazola, dekslansoprazol). Spoznaja da su IPP slabe baze s pKa između ~4,0 (omeprazol, lansoprazol i pantoprazol) i 5,0 (rabeprazol), jasno je da će se nakupljati u kiselom prostoru sekretornog kanalčića stimulirane parijetalne stanice. Protoniranje je potrebno za aktivaciju IPP i za stvaranje disulfida s cisteinima H⁺, K⁺-ATPaze. Redoslijed kiselinske stabilnosti je pantoprazol > omeprazol > lansoprazol > rabeprazol. Kada je brzina pretvorbe različitih spojeva mjerena kao funkcija pH, nađeno je da pH ovisnost aktivacije odražava protonaciju benzimidazolne skupine te to objašnjava različite stope aktivacije različitih IPP (52). Iz svega navedenog proizlazi da je za djelovanje IPP nužna prisutnost kiseline. Stoga se preporučuje uzimanje IPP približno 30 minuta prije obroka kako bi se osiguralo da su pumpe aktivne kada su vršne koncentracije IPP prisutne u krvi. Također, to pridonosi zaštiti od izlaganja želučanoj kiselini prije njihove apsorpcije. Budući da IPP imaju relativno kratak poluživot i da se ne aktiviraju sve pumpe, potrebno je oko tri dana da se postigne željeni učinak inhibicije lučenja kiseline budući da se ravnoteža treba postići između kovalentne inhibicije aktivne pumpe, naknadne stimulacije neaktivnih pumpi nakon što lijek

biva eliminiran iz krvi i de novo sinteza novih pumpi. Protonska pumpa ima poluživot od oko 54 sata kod štakora, a vjerojatno i kod čovjeka, stoga se oko 20% novih pumpi sintetizira tijekom 24 sata. Dodatno, postoje teorije da je veća sinteza pumpe noću nego danju. Primjena prije spavanja neće doprinijeti inhibiciji noćnog izlučivanja kiseline, budući da će lijek nestati do vremena kada se noćna sekrecija kiseline započne. Uz pretpostavku da se oko 70% pumpi aktivira do doručka i da se IPP daje 30-60 minuta prije, može se izračunati da je inhibicija u stabilnom stanju pri doziranju jednom dnevno na oko 66% maksimalnog izlaza kiseline. Povećanje doze nema gotovo nikakvog učinka kada se postigne optimalna doza, ali povećanje učestalosti doziranja ima određeni učinak, što pokazuje formulacija dekslanzoprazola s odgođenim oslobađanjem.

1.3.2. Metabolizam i učinkovitost inhibitora protonske pumpe

IPP su neaktivni u svom prirodnom obliku i brzo se metaboliziraju u jetri. Budući da je IPP prolijek koji se aktivira kiselinom, važno je održavati visoku razinu IPP u plazmi dok se želučana kiselina ne izluči. Na održavanje visoke razine lijeka u plazmi značajno utječe karakter metabolizma. Metabolizam IPP-a ovisi o aktivnosti citokroma P450, a polimorfizam CYP2C19 i CYP3A4 glavne su komponente za to. Omeprazol se pretvara u hidroksilne i 5-O-demetil metabolite pomoću CYP2C19 i u sulfon pomoću CYP3A4. Poput omeprazola, lansoprazol se također opsežno metabolizira pomoću CYP2C19 i CYP3A4. Glavni metaboliti lansoprazola su 5-hidroksi lansoprazol i sulfon. Slični obrasci metabolizma primijećeni su u pantoprazola i rabeprazola (54). Svi IPP imaju poluvrijeme eliminacije oko 1 sat, ali vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi uvelike se razlikovalo, od 1 do 5 sati ovisno o formulaciji lijeka i/ili učinkom hrane. Lansoprazol od 30 mg uspoređen je s omeprazolom od 20 mg. Jedna je studija pokazala neznatno poboljšanu supresiju kiseline lansoprazolom od 30 mg, dok druga studija nije pokazala značajnu razliku (55). Lansoprazol od 30 mg nije pokazao bolji učinak od omeprazola od 40 mg (56). Kada se pantoprazol od 40 mg uspoređuje s omeprazolom od 20 mg, uočen je značajno viši dnevni pH 1. i 7. dana s pantoprazolom, međutim pantoprazol i omeprazol imaju sličnu snagu na mg za mg osnove. Općenito govoreći, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol i rabeprazol imaju sličnu učinkovitost u liječenju bolesti povezanih s kiselinom (57). Sve studije povezane s esomeprazolom pokazale su da je esomeprazol 40 mg jednom dnevno bolji od svih drugih IPP u standardnim dozama u smislu postizanja višeg 24-satnog medijana intragastričnog pH i broja bolesnika koji su postigli intragastrični pH $\geq 4,0$ tijekom najmanje 12 sati dnevno. Budući da je esomeprazol bio bolji od drugih IPP-a za suzbijanje kiseline, postignute su bolje stope izlječenja kod bolesti povezanih s povišenom želučanom

kiselinom. Kliničke studije su pokazale da jeesomeprazol 40 mg dnevno tijekom 8 tjedana omogućio veće stope zacjeljivanja erozivnog GERB-a, zajedno s većim udjelom bolesnika s trajnim povlačenjem žgaravice, od omeprazola 20 mg, lansoprazola 30 mg ili pantoprazola 40 mg (58, 59). Kratki poluživot (60-90 minuta) još uvijek je ključni problem u djelotvornosti ovog lijeka. Kako bi se održala dovoljna razina lijeka u plazmi, indicirano je doziranje dva puta dnevno koje je omogućilo značajno veću supresiju kiseline nego doziranje jednom dnevno (60, 61). Formulacija rabeprazola s produljenim oslobađanjem od 50 mg razvijena je za produljenu supresiju lučenja želučane kiseline i potencijalno poboljšava kliničke ishode u bolesnika s GERB-om. IPP sa produljenim otpuštanjem imaju dulju učinkovitu koncentraciju u plazmi, to omogućuje bolje uvjete za blokiranje želučaneaktivnosti H⁺, K⁺-ATPaze, što omogućuje bolju intragastričnu kontrolu pH (62). Uprava za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration, FDA*) upozorila je na nuspojave prilikom usporedne upotrebe određenih IPP i klopidogrela, međutim, randomizirano kontrolirano ispitivanje koje je uspoređivalo sam klopidogrel s kombinacijom klopidogrela i omeprazola nije pronašlo povećanje nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda i smanjenje stope nepovoljnih gastrointestinalnih ishoda koji bi se mogli pripisati omeprazolu (63).

1.4. Kirurško liječenje peptičkog ulkusa

Još uvijek se vode rasprave o tome treba li peptički ulkus liječiti kirurški ili ne budući da se procjenjuje da će se oko 40-80% perforiranih ulkusa spontano zacijeliti (39, 45, 64). Međutim, odgađanje operacije dulje od 12 sati nakon pojave kliničkih simptoma pogoršat će ishod peptičkog ulkusa. Također, u bolesnika starijih od 70 godina konzervativno liječenje je neuspješno sa stopom neuspjeha od čak 67%. Prisutnost šoka pri prijemu bolesnika u kombinaciji sa konzervativnim liječenjem povezani su s visokom stopom smrtnosti od 64% (64). Također, treba imati na umu da peptična ulkusna bolest može biti simptom raka želuca pa ukoliko je odabrano konzervativno liječenje, nakon nekoliko tjedana preporuča se učiniti gastroskopiju. Iz svega se navedenog može zaključiti da je neoperativno liječenje ograničeno na bolesnike mlađe od 70 godina koji nisu podobni za kirurški popravak zbog pridruženog komorbiditeta u kojih je slikovnim pretragama dokazano da je perforacija u potpunosti zatvorena. Kada je bolesnik u šoku ili kada je vremenski razmak između otkrića perforacije i početka liječenja veći od 12 sati, prešivanje treba biti prvi tretman izbora (40, 45).

1.4.1. Prešivanje

Svi kirurški zahvati započinju profilaktičkim davanjem antibiotika pri uvodu u anesteziju. U konvencionalnoj kirurgiji izvodi se rez u gornjoj medijanoj liniji. Identifikacija mjesta

perforacije nije uvijek laka, ponekad se perforacija dogodi na dorzalnom dijelu želuca, koja se otkrije tek nakon otvaranja malog omentuma kroz gastrokolični ligament (Slika 3).



Slika 2. *Intraoperativni prikaz perforacije peptičkog ulkusa u tri različita bolesnika, pilorički dio želuca* Preuzeto i prilagođeno: Ali A M, Mohamed A N, Mohamed Y G. Clinical presentation and surgical management of perforated peptic ulcer in a tertiary hospital in Mogadishu, Somalia: a 5-year retrospective study [Citirano: 24. lipnja 2024.] Dostupno na: <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-022-00428-w/figures/4>

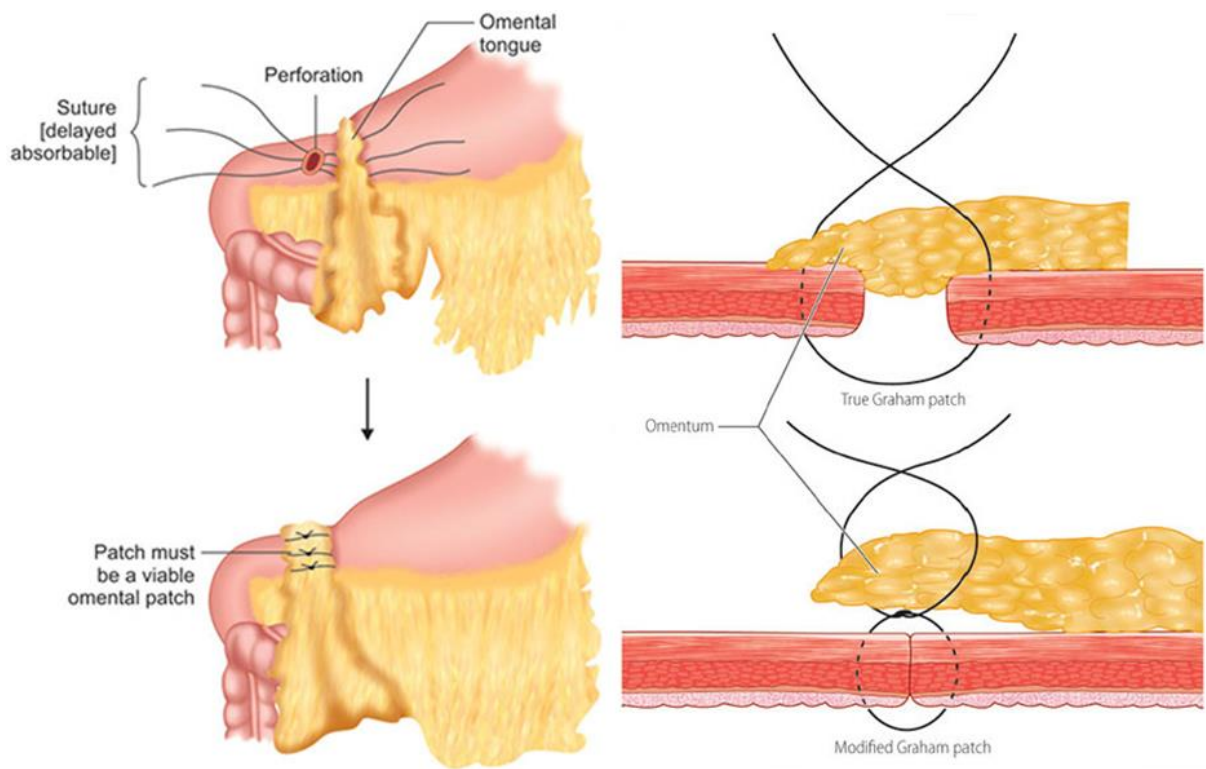
Također, mogu se pojaviti i dvostruke perforacije. U slučaju želučanog ulkusa, radi se biopsija ulkusa kako bi se isključio rak želuca. Prešivanje perforacije može se izvesti na različite načine: prešivanje perforacije pojedinačnim (prekinutim) šavovima bez omentoplastike ili (slobodnog) omentalnog zakrpa, prešivanje perforacije omentumom s peteljkom zašivenim na vrhu popravka, što predstavlja omentoplastiku, omentalni čep s peteljkom uvučenom u perforaciju nakon čega se vezuju šavovi preko njega, i konačno slobodnom omentalnom zakrpom po Grahamu. Popravak se može testirati punjenjem abdomena toplom fiziološkom otopinom ili upuhivanjem zraka u želudac preko nazogastrične sonde. Ako se ne pojave mjehurići, perforacija je na odgovarajući način zatvorena (65). Također, dren se na kraju zahvata rutinski ne postavlja (66). Drenaža ne smanjuje incidenciju nakupljanja intraabdominalne tekućine ili apscesa, a s druge strane, mjesto drenaže inficira se u 10% slučajeva te može izazvati crijevnu opstrukciju (65, 67). Cellan-Jones je 1929. godine objavio članak pod naslovom „Brza metoda liječenja perforiranih duodenalnih ulkusa“. Liječenje izbora u to je vrijeme bilo, nakon ekscizije nekrotičnih rubova ako je indicirano, prešivanje i preko svega postavljanje omentuma. Problem koji se pojavio zbog toga je suženje dvanaesnika. Kako bi se to izbjeglo, predložio je omentoplastiku bez primarnog zatvaranja defekta. Njegova tehnika se sastojala od postavljanja 4 do 6 šavova, odabira dužeg omentalnog dijela kroz koji je prolazio fini šav, vrh niti se zatim usidrio u području perforacije i na kraju su šavovi vezani (68). Graham

je tek 1937. godine objavio svoje rezultate sa slobodnim omentalnim graftom. Postavio je tri šava s komadom slobodnog omentuma položenim preko tih šavova, koji su zatim vezani. U ovom se načinu zapravo ne pokušava zatvoriti perforacija (Slika 4). Omentalna zakrpa služi kao podloga za stvaranje fibrina te je od tada njegov pristup zlatni standard kirurškog liječenja (69).

Indikacije za elektivni kirurški zahvat još uvijek nisu definirane (64). Broj elektivnih zahvata koji se izvode radi peptične ulkusne bolesti smanjio se za više od 70% od 1980.-ih godina (64). Razlozi za pad u definitivnoj operaciji ulkusa su: niža stopa recidiva peptičkih ulkusa zbog dobrih rezultata eradikacije *Helicobacter pylori* i smanjenja uporabe NSAID-a. Također, bolesnici koji se danas operiraju zbog perforacije peptičkog ulkusa su stariji s većim kirurškim rizikom što ih čini manje prikladnim kandidatima za definitivnu operaciju ulkusa. Konačno, mnogi kirurzi koji danas rade imaju ograničeno iskustvo s definitivnim operacijama ulkusa. Razlozi za pad broja operacija ulkusa su: niža stopa recidiva peptične ulkusne bolesti zbog dobrih rezultata eradikacije *Helicobacter pylori* i sveukupno smanjenje upotrebe nesteroidnih protuupalnih lijekova. Također, bolesnici koji se danas operiraju zbog ulkusa su stariji i imaju veći rizik od nuspojava izazvanih kirurškim zahvatom što ih čini manje prikladnim kandidatima za operaciju ulkusa (70). Bolesnici u kojih treba razmotriti kirurško liječenje ulkusa su oni s peptičkim ulkusom za koje se utvrdi da su negativni na *Helicobacter pylori* ili oni s rekurentnim ulkusima unatoč trostrukoj terapiji. U tih se bolesnika preporučuje vagotomija parijetalnih stanica, te ukoliko je potrebno, u kombinaciji s prednjom linearnom gastrektomijom (71–73).

Od 1990.-ih preferira se laparoskopsko zatvaranje perforiranog peptičkog ulkusa. Laparoskopska kirurgija osim što je kurativna metoda služi i kao minimalno invazivna dijagnostička metoda (74). Ostale prednosti laparoskopskog zahvata su smanjenje poslijeoperacijske boli i manja potrošnja analgetika te smanjenje boravka u bolnici. Također, primijećena je manja stopa infekcija rana, pucanja šavova koji zatvaraju abdominalne rezove i smanjenje incidencije incizijske kile zbog kraćih ožiljaka. Izbjegavanje laparotomije moglo bi smanjiti učestalost postoperativnog ileusa i infekcija prsnog koša (75, 76).

Povezanost perforacije peptičkog ulkusa i godišnjeg doba nije strogo određena, a o sezonskim trendovima hospitalizacija zbog peptičkog ulkusa još uvijek se vode brojne rasprave. Neke studije opisuju vrhunac zimi, a najnižu incidenciju ljeti, dok je druga velika studija zabilježila vrhunac u proljeće, a pad u jesen. Pojedina istraživanja su, s druge strane, pokazala vrhunac perforacija zimi, neka u kasno ljeto, a neka na kraju proljeća i jeseni (77–79).



Slika 3. Prikaz tehnike operacije perforacije peptičkog ulkusa po Grahamu. Preuzeto i prilagođeno: Nilay M: Illustrated Surgery-A Road Map. [Citirano: 24. lipnja 2024.] Dostupno na: <https://www.jaypeedigital.com/book/9789385891205/chapter/ch9>

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je utvrditi sezonsku varijabilnost prezentacije perforiracije peptičkih ulkusa u bolesnika liječenih u Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split.

Hipoteze istraživanja:

1. Perforacija peptičkog ulkusa češća je u zimskim mjesecima.
2. Osobe koje konzumiraju alkohol imaju veći rizik za perforaciju peptičkog ulkusa.
3. Osobe koje puše imaju veći rizik za perforaciju peptičkog ulkusa.
4. Perforacija peptičkog ulkusa češća je u muškaraca.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje.

3.2. Ispitanici

U ispitivanje su uključeni punoljetni bolesnici koji su operirani zbog perforacije peptičkog ulkusa.

Kriteriji uključnja:

- punoljetni bolesnici operirani zbog perforacije peptičkog ulkusa

Kriteriji isključenja:

- maloljetni bolesnici
- bolesnici kojima je patohistološkom analizom dokazana maligna promjena koja je uzrokovala perforaciju

3.3. Mjesto i vrijeme provođenja ispitivanja

Istraživanje je provedeno u Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od siječnja 2021. godine do siječnja 2024. godine.

3.4. Metode obrade i prikupljanja podataka

Za potrebe ovog istraživanja, pretraživan je pisani protokol Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split, arhiva povijesti bolesti, bolnički informatički sustav (IN2 BIS) te patohistološki i mikrobiološki nalazi za razdoblje od siječnja 2021. godine do 2024. godine. Iz medicinske su dokumentacije korišteni sljedeći podatci: datum rođenja, datum operacije, spol, mjesto rođenja, patohistološki nalaz bioptata, komorbiditeti, dani hospitalizacije, navike, terapija te mikrobiološki nalaz uzorka aspirata tekućine trbušne šupline.

3.5. Primarne mjere ishoda

Povezanost godišnjeg doba i perforacije peptičkog ulkusa.

3.6. Sekundarne mjere ishoda

Povezanost pušenja i konzumiranja alkohola sa perforacijom peptičkog ulkusa.

3.7. Etička načela

Pristupnica i mentor uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu Kliničkog bolničkog centra Split za odobravanje provođenja istraživanja. Etičko povjerenstvo odobrilo je studiju rješenjem br. 2181-147/01-06/LJ.Z.-24-02, klasa 520-03/24-01/34 na dan 22. veljače 2024. Studija je provedena u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18) te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.).

3.8. Statistička obrada podataka

Statističke su analize napravljene pomoću MedCalc-a (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija; <https://www.medcalc.org>; 2024), a P vrijednost manja od 0.05 smatrana je statistički značajnom. Numeričke varijable su nakon dokazivanja normalne distribucije pomoću Kolmogorov–Smirnov testa, prikazane kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Kategorijske varijable su prikazane tablično, pomoću apsolutnih brojeva i postotaka, a za njihovu usporedbu korišten je Hi-kvadrat test.

4. REZULTATI

U razdoblju od 1. siječnja 2021. do 1. travnja 2024. u Klinici za kirurgiju KBC-a Split operirano je 104 bolesnika. Perforacija na želucu je zabilježena u 53 bolesnika, a na duodenumu u 51 bolesnika. Od ukupno 104 ispitanika više je oboljelih muškaraca, 68 (65,3%), nego žena, 36 (34,6%).

Broj muškaraca operiranih zbog perforiranog duodenalnog ulkusa je 32 (47,1%), dok su 36 (53%) operirana zbog perforiranog želučanog ulkusa. Žena koje su operirane zbog perforiranog duodenalnog ulkusa je 19 (52,8%), dok je 17 (47,2%) operirano zbog perforiranog želučanog ulkusa. Postoji statistički značajna razlika u pojavnosti želučanog ulkusa među ispitanicima ovisno o spolu (Tablica 1).

Tablica 1. Spol ispitanika

Spol	Duodenum	Želudac	Ukupno	P*
Muško	32	36	68	0,628
Žensko	19	17	36	0,739
	0,069	0,009		

Rezultati su prikazani kao apsolutni broj (n)

*Hi - kvadrat test

Primarni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi sezonsku varijabilnost prezentacije perforiranih peptičkih ulkusa. Najveća stopa pojavnosti perforiranog peptičkog ulkusa bila je u srpnju, a porast incidencije zamjećuje se još i u veljači i listopadu. Najznačajniji pad incidencije uočen je u studenom, a pad incidencije uočen je još i u ožujku i rujnu (Tablica 2). Ukoliko pojavnost perforacije ulkusa promatramo po godišnjim dobima, porast incidencije uočen je za vrijeme proljeća i zime, a pad je zabilježen za vrijeme jeseni (Tablica 3).

Tablica 2. Prikaz incidencije perforacije peptičkog ulkusa po mjesecima

Mjesec	Duodenum	Želudac	Ukupno	<i>P</i> *
Siječanj	3	3	6	1
Veljača	5	4	9	0,739
Ožujak	4	4	8	1
Travanj	3	6	9	0,317
Svibanj	4	5	9	0,739
Lipanj	6	5	11	0,763
Srpanj	5	7	12	0,564
Kolovoz	4	6	10	0,527
Rujan	4	1	5	0,1797
Listopad	6	5	11	0,763
Studeni	3	1	4	0,317
Prosinac	4	6	10	0,527
<i>P</i> = 0,992		<i>P</i> = 0,598	<i>P</i> = 0,916	

Rezultati su prikazani kao apsolutni broj (n)

*Hi-kvadrat test

Tablica 3. Prikaz incidencije perforacije peptičkog ulkusa po godišnjim dobima

Godišnje doba	Duodenum	Želudac	Ukupno	<i>P</i> *
Proljeće	13	16	28	0,578
Ljeto	12	14	26	0,695
Jesen	12	11	23	0,835
Zima	14	12	26	0,695
<i>P</i> = 0,975		<i>P</i> = 0,801	<i>P</i> = 0,891	

Rezultati su prikazani kao apsolutni broj (n)

*Hi-kvadrat test

Analizirajući navike bolesnika, 18 (17,3%) ih je konzumiralo i alkohol i pušenje. Od tih 18 ispitanika, 12 (66,7%) je imalo želučani ulkus, dok je njih 6 (33,3%) imalo duodenalni ulkus. Čak 61 (58,7%) uključenih bolesnika nije ni pušio ni konzumirao alkohol u značajnijim količinama, a od njih 31 (50,8%) je imalo duodenalni ulkus, a 30 (49,2%) želučani ulkus. Samo pušača je 17 (16,4%), od kojih je 11 (64,7%) imalo duodenalni ulkus, a 6 (35,3%) je imalo želučani ulkus. Od ukupnog broja ispitanika petero (4,8%) konzumira samo alkohol, a od njih je troje (60%) oboljelo od duodenalnog, a dvoje (40%) od želučanog ulkusa. Unatoč pretpostavkama, na ovom uzorku bolesnika nismo dobili statistički značajnu razliku koja bi

ukazala na udruženo pušenje i konzumiranje alkohola kao negativnih životnih navika koje dodatno povećavaju rizik od perforacije ulkusa (Tablica 4).

Tablica 4. Navike ispitanika

Navike	Duodenum	Želudac	Ukupno	<i>P</i> *
Bez	31	30	61	0,898
Alkohol	3	2	5	0,655
Pušenje	11	6	17	0,225
Alkohol i pušenje	6	12	18	0,157
	<i>P</i> <0,001	<i>P</i> <0,001	0,299	

Rezultati su prikazani kao apsolutni broj (n)

*Hi-kvadrat test

Od svih ispitanika oboljelih od peptične ulkusne bolesti, 35 (32,7%) je pušača, od kojih je 17 (48,6%) oboljelo od duodenalnog, a 18 (51,4%) od želučanog ulkusa. Od svih oboljelih ispitanika ukupno je 69 (66,4%) nepušača, od kojih je ukupno 34 (49,3%) oboljelo od duodenalnog i 35 (50,7%) od želučanog ulkusa. Ne postoji statistički značajna razlika u pojavnosti ulkusa između pušača i nepušača među ispitanicima (Tablica 5).

Tablica 5. Udio ulkusa među pušačima i nepušačima

Pušenje	Duodenum	Želudac	Ukupno	<i>P</i> *
Da	17	18	35	0,866
Ne	34	35	69	0,904
	0,017	0,0195	0,946	

Rezultati su prikazani kao apsolutni broj (n)

*Hi-kvadrat test

Od svih ispitanika 23 (22,1%) je onih koji konzumiraju alkohol, a 81 (77,9%) koji ne konzumiraju alkohol. Od ispitanika koji konzumiraju alkohol, 9 (39,1%) je oboljelo od duodenalnog ulkusa, a 14 (60,9%) je oboljelo od želučanog ulkusa. Od ispitanika koji ne

konzumiraju alkohol, 42 (51,9%) je oboljelo od duodenalnog ulkusa, a 39 (48,1%) je oboljelo od želučanog ulkusa. Uočena je statistički značajna razlika u pojavnosti ulkusa ovisno o konzumaciji alkohola među ispitanicima (Tablica 6).

Tablica 6. Udio ulkusa među ispitanicima koji konzumiraju alkohol

Alkohol	Duodenum	Želudac	Ukupno	P*
Da	9	14	23	0,297
Ne	42	39	81	0,739
	<i>P</i> <0,001	<i>P</i> <0,001	0,284	

Rezultati su prikazani kao apsolutni broj (n)

*Hi-kvadrat test

5. RASPRAVA



Peptički ulkus definira se kao ozljeda sluznice gornjeg probavnog sustava koja rezultira ulceracijom koja prodire u submukozne slojeve. Rizik obolijevanja od peptičkog ulkusa je u padu i trenutno se procjenjuje na 5–10% (29). Krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta najčešća je komplikacija peptičkog ulkusa, a iduća najčešća komplikacija jest perforacija (80). Medicinsku obradu u bolesnika u kojeg postoji sumnja na perforirani peptički ulkus treba napraviti u što kraćem vremenskom intervalu jer se morbiditet i mortalitet značajno povećavaju s proticanjem vremena. Zlatni standard dijagnostike perforiranog peptičkog ulkusa je ezofagogastroduodenoskopija, dijagnostički test s osjetljivošću i specifičnošću do 90% (33). Budući da je perforirani peptički ulkus stanje koje je opasno po život, stopa smrtnosti je približno 30%, a rani operativni zahvat i agresivno liječenje sepse glavni su oblici liječenja (81).

Analizirajući navike ispitanika, uočena je statistički značajna razlika u pojavnosti ulkusa ovisno o konzumaciji alkohola. Od ispitanika koji konzumiraju alkohol, većina je oboljela od želučanog ulkusa. Neumjereno i redovito konzumiranje alkohola te pušenje dva su čimbenika rizika koji se mogu povezati s razvojem peptičkog ulkusa. Upalne promjene koje se mogu naći u oboljelih od kroničnog gastritisa su povezane s istodobnom infekcijom *Helicobacter pylori* koja je česta u alkoholičara. Višegodišnja konzumacija alkohola je povezana sa želučanom metaplazijom, promjenom histološke slike sluznice i poremećajem sluzničkih barijera. Te promjene i direktna oštećenja imaju ključnu ulogu u poremećaju i promjeni obrambenih mehanizama koje posjeduje sluznica želuca. (82). Za razliku od konzumiranja alkohola, u ovom istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika u pojavnosti perforacije između pušača i nepušača, što nije u skladu sa novijim studijama (83).

Ovo je istraživanje pokazalo statistički značajnu razliku u pojavnosti perforacije peptičkog ulkusa među ispitanicima ovisno o spolu. Naime, veća stopa incidencije zabilježena je u muškaraca, što je u skladu s novijim istraživanjima perforacije peptičkog ulkusa. Nedavne studije su zabilježile veću učestalost perforacije peptičkog ulkusa u muškaraca (83, 84).

Povezanost perforacije peptičkog ulkusa i godišnjeg doba nije strogo određena. O sezonskim trendovima hospitalizacija zbog peptičkog još uvijek se vode brojne rasprave. Neke studije opisuju vrhunac zimi, a najnižu incidenciju ljeti (77, 78). Jedna velika studija iz Sjedinjenih Država zabilježila je vrhunac u proljeće i pad u jesen (79). Nadalje, pojedina istraživanja pokazuju vrhunac zimi, neka u kasno ljeto, a neka na kraju proljeća i jeseni (85-87).

U ovom je istraživanju zabilježen porast incidencije perforacije peptičkog ulkusa za vrijeme proljeća i zime. U jednom je istraživanju otkiveno da incidencija hematemeze zbog želučanog ulkusa tijekom godine pokazuje obrnuto proporcionalni odnos s temperaturom i relativnom vlagom te proporcionalni odnos s atmosferskim tlakom (88). Drugo je istraživanje dokazalo blisku povezanost između pojavnosti peptične ulkusne bolesti i prosječne temperature, prosječne najviše i najniže temperature, prosječnog atmosferskog tlaka i prosječne temperature rosišta (89). Nedavno istraživanje otkrilo je da su hospitalizacije radi duodenalnog ulkusa povezane s temperaturom. Naime, postoji zimski vrhunac i ljetni pad incidencije u bolesnika dobi od 35 do 49 godina i >50 godina. (90) Tijekom hladnijih mjeseci, kao rezultat hladnih uvjeta i stalnih promjena temperatura, ljudsko tijelo doživljava značajan akutni stres izazvan podraživanjem simpatičkih živaca i brzim lučenjem noradrenalina i adrenalina što rezultira kontrakcijom krvnih žila sluznice dvanaesnika što u konačnici dovodi do oštećenja sluznice zbog nedovoljne količine kisika. Osim meteoroloških čimbenika, sezonske varijacije uočene u ovom istraživanju mogle bi također biti posljedica činjenice da je većina osoba oboljelih od stanja poput osteoartritisa ili reumatoidnog artritisa sklona pogoršanju stanja tijekom zimskih mjeseci, što rezultira povećanom upotrebom nesteroidnih protuupalnih lijekova (91).

S druge strane, najveća stopa pojavnosti perforacije peptičkog ulkusa bila je u mjesecu srpnju, a najveći pad incidencije u studenom, što je u skladu sa španjolskom studijom koja nije uspjela pronaći korelaciju između incidencije krvarenja želučanog ulkusa i temperature okoline, atmosferskog tlaka, relativne vlažnosti, smjera i brzine vjetra (92).

Ovo je istraživanje ograničeno retrospektivnim dizajnom studije, malim brojem ispitanika i činjenicom da su podatci prikupljeni iz samo jednog centra, tako da se ne mogu interpolirati na opću populaciju. Pokazane su određene sklonosti sezonskim varijacijama, no bez značajne razlike s obzirom na ograničenja broja ispitanika. Razlike u odnosu na starija istraživanja dijelom bi se mogle tražiti i u klimatskim promjenama te manjim oscilacijama u razlici hladnijih i toplijih godišnjih doba, naime starija istraživanja ukazuju na sklonost ulkusne bolesti u „prijelaznim“ godišnjim dobima: proljeću i jeseni (93). No posljednjih godina, u dalmatinskoj regiji koja gravitira KBC-u Split, zapažen je nagli prijelaz učestalosti perforacije peptičkog ulkusa iz hladnijih razdoblja u toplo i obratno te je incidencija u razdoblju proljeća i jeseni manje izražena u odnosu na desetljeća ranije. Da bi se dobiveni podatci potvrdili potrebno je provesti prospektivnu, multi-centričnu studiju na većem uzorku bolesnika.

6. ZAKLJUČCI

1. Alkohol povećava rizik za perforaciju peptičkog ulkusa, međutim ne postoji statistički značajna razlika u pojavnosti perforacije između pušača i nepušača. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da pušenje možda nije glavni čimbenik rizika za perforaciju ulkusa te upućuju na potrebu za dodatnim istraživanjima kako bi se bolje razumjela povezanost pušenja i perforacije peptičkog ulkusa.
2. Povećana je incidencija perforacije peptičkog ulkusa zimi i u proljeće, s vrhuncem u hladnim mjesecima.
3. Veća je stopa incidencije perforacije peptičkog ulkusa u muškaraca.

7. LITERATURA

1. Junqueira JC. Basic histology, text and atlas. 10. izd., U: Gabella G, ur. Stomach: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 1998., str. 299-07.
2. Aumüller GE, Kirsch J. Duale Reihe Anatomija. 3. izd. U: Petanjek Z, ur. Želudac, Medicinska naklada; 2018., str. 693-02.
3. Aumüller GE, Kirsch J. Duale Reihe Anatomija. 3. izd. U. Vinter I, ur. Dvanaesnik, Medicinska naklada; 2018. str. 703-8.
4. Kluth D, Jaeschke-Melli S, Fiegel H. The embryology of gut rotation. *Semin Pediatr Surg.* 2003;12:275-9.
5. Sadler T.W. Langerman's medical embriology. 10. izd., U. Sadler TW., ur. Stomach embriology. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. str. 210-3.
6. Kluth D, Jaeschke-Melli S, Fiegel H. The embryology of gut rotation. *Semin Pediatr Surg.* 2003;12:275-9.
7. Sadler T.W. Langerman's medical embriology. 10. izd.: U. Sadler T.W., ur. Duodenum embriology. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. str. 213-5.
8. Walderhaug MO, Post RL, Saccomani G, Leonard RT, Briskin DP. Structural relatedness of three ion-transport adenosine triphosphatases around their active sites of phosphorylation. *J Biol Chem.* 1985;260:3852-9.
9. Bamberg K, Sachs G. Topological analysis of H⁺,K⁽⁺⁾-ATPase using in vitro translation. *J Biol Chem.* 1994;269:16909-19.
10. Kirley TL. Determination of three disulfide bonds and one free sulfhydryl in the beta subunit of (Na,K)-ATPase. *J Biol Chem.* 1989;264:7185-92.
11. Chow DC, Browning CM, Forte JG. Gastric H⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾-ATPase activity is inhibited by reduction of disulfide bonds in beta-subunit. *Am J Physiol.* 1992;263:C39-46.
12. Shin JM, Sachs G. Identification of a region of the H,K-ATPase alpha subunit associated with the beta subunit. *J Biol Chem.* 1994;269:8642-6.
13. Shin JM, Grundler G, Senn-Bilfinger J, Simon WA, Sachs G. Functional consequences of the oligomeric form of the membrane-bound gastric H,K-ATPase. *Biochemistry.* 2005;44:16321-32.
14. Abe K, Tani K, Nishizawa T, Fujiyoshi Y. Inter-subunit interaction of gastric H⁺,K⁺-ATPase prevents reverse reaction of the transport cycle. *EMBO J.* 2009;28:1637-43.

15. Abe K, Tani K, Fujiyoshi Y. Conformational rearrangement of gastric H(+),K(+)-ATPase induced by an acid suppressant. *Nat Commun.* 2011;2:155.
16. Brzezinski P, Malmstrom BG, Lorentzon P, Wallmark B. The catalytic mechanism of gastric H+/K+-ATPase: simulations of pre-steady-state and steady-state kinetic results. *Biochim Biophys Acta.* 1988;942:215-9.
17. Shin JM, Goldshleger R, Munson KB, Sachs G, Karlisch SJ. Selective Fe²⁺-catalyzed oxidative cleavage of gastric H+,K+-ATPase: implications for the energy transduction mechanism of P-type cation pumps. *J Biol Chem.* 2001;276:48440-50.
18. Post RL, Toda G, Rogers FN. Phosphorylation by inorganic phosphate of sodium plus potassium ion transport adenosine triphosphatase. Four reactive states. *J Biol Chem.* 1975;250:691-01.
19. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med.* 1996;100:12S-7S.
20. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;92:33-9.
21. Crabtree JE. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;101:29-37.
22. Scida S, Russo M, Miraglia C, Leandro G, Franzoni L. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and GERD. *Acta Biomed.* 2018 17;89:40-3.
23. Lam SK. Aetiological factors of peptic ulcer: perspectives of epidemiological observations this century. *J Gastroenterol Hepatol.* 1994;91:S93-8.
24. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life.* 2017;10:112-7.
25. Verbeeck RK, Blackburn JL, Loewen GR. Clinical pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1983;8:297-31.
26. Valle J. JJ, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. *Harrison's Principles of Internal Medicine 2023.* str. 55-8.
27. Yegen BC. Lifestyle and Peptic Ulcer Disease. *Curr Pharm Des.* 2018;24:2034-40.
28. Ayoub F, Khullar V, Banerjee D, Stoner P, Lambrou T. Once versus twice-daily oral proton pump inhibitor therapy for prevention of peptic ulcer rebleeding: A propensity score-matched analysis. *Gastroenterology Res.* 2018;11:200-206.
29. Chernyshev VN, Aleksandrov IK. Classification of stomach ulcers and choice of the surgery method, 1992:3-8

30. Kempenich JW, Sirinek KR. Acid Peptic Disease. *Surg Clin North Am.* 2018;98:933-44.
31. Moller MH, Adamsen S, Thomsen RW, Moller AM. Preoperative prognostic factors for mortality in peptic ulcer perforation: a systematic review. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:785-805.
32. ASGE Standards of Practice Committee; Early DS, Ben-Menachem T, Decker GA, Evans JA, Fanelli RD, i sur. Appropriate use of GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:1127-31.
33. Committee ASoP, Banerjee S, Cash BD, Dominitz JA, Baron TH, Anderson MA i sur. The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:663-8.
34. Epelboym I, Mazeh H. Zollinger-Ellison syndrome: classical considerations and current controversies. *Oncologist.* 2014;19:44-50.
35. Fischbach W. Helicobacter pylori infection in gastric lymphoma. *Strahlenther Onkol.* 1995;171:118-9.
36. Rajindrajith S, Devanarayana NM, de Silva HJ. Helicobacter pylori infection in children. *Saudi J Gastroenterol.* 2009;15:86-94.
37. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, i sur. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:230-43.
38. Chung IK, Kim EJ, Lee MS, Kim HS, Park SH, Lee MH, i sur. Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Endoscopy.* 2001;33:969-75.
39. Bucher P, Oulhaci W, Morel P, Ris F, Huber O. Results of conservative treatment for perforated gastroduodenal ulcers in patients not eligible for surgical repair. *Swiss Med Wkly.* 2007;137:337-40.
40. Jones PF. Conservative management of perforated peptic ulcer. *Lancet.* 1990;335:293-4.
41. Black JW, Duncan WA, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature.* 1972;236:385-90.
42. Fellenius E, Berglindh T, Sachs G, Olbe L, Elander B, Sjostrand SE, i sur. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H⁺ + K⁺)ATPase. *Nature.* 1981;290:159-61.

43. Bertleff MJ, Lange JF. Perforated peptic ulcer disease: a review of history and treatment. *Dig Surg.* 2010;27:161-9.
44. Lau WY. Perforated peptic ulcer: open versus laparoscopic repair. *Asian J Surg.* 2002;25:267-9.
45. Crofts TJ, Park KG, Steele RJ, Chung SS, Li AK. A randomized trial of nonoperative treatment for perforated peptic ulcer. *N Engl J Med.* 1989;320:970-3.
46. Okabe S, Takeuchi K, Urushidani T, Takagi K. Effects of cimetidine, a histamine H₂-receptor antagonist, on various experimental gastric and duodenal ulcers. *Am J Dig Dis.* 1977;22:677-84.
47. Wallmark B, Brandstrom A, Larsson H. Evidence for acid-induced transformation of omeprazole into an active inhibitor of (H⁺ + K⁺)-ATPase within the parietal cell. *Biochim Biophys Acta.* 1984;778:549-58.
48. Ando-Matsuoka R, Yagi K, Takaoka M, Sakajiri Y, Shibata T, Sawada R, i sur. Differential effects of proton pump inhibitors and vonoprazan on vascular endothelial growth factor expression in cancer cells. *Drug Dev Res.* 2023;84:75-83.
49. Asano S, Yoshida A, Yashiro H, Kobayashi Y, Morisato A, Ogawa H, i sur. The cavity structure for docking the K⁽⁺⁾-competitive inhibitors in the gastric proton pump. *J Biol Chem.* 2004;279:13968-75.
50. Besancon M, Shin JM, Mercier F, Munson K, Miller M, Hersey S, i sur. Membrane topology and omeprazole labeling of the gastric H⁺,K⁽⁺⁾-adenosinetriphosphatase. *Biochemistry.* 1993;32:2345-55.
51. Shin JM, Besancon M, Simon A, Sachs G. The site of action of pantoprazole in the gastric H⁺/K⁽⁺⁾-ATPase. *Biochim Biophys Acta.* 1993;1148:223-33.
52. Shin JM, Cho YM, Sachs G. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors. *J Am Chem Soc.* 2004;126:7800-11.
53. Shin JM, Sachs G. Differences in binding properties of two proton pump inhibitors on the gastric H⁺,K⁺-ATPase in vivo. *Biochem Pharmacol.* 2004;68:2117-27.
54. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Hishida A, Ishizaki T. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2005;20:153-67.
55. Geus WP, Mulder PG, Nicolai JJ, Van den Boomgaard DM, Lamers CB. Acid-inhibitory effects of omeprazole and lansoprazole in *Helicobacter pylori*-negative healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:329-35.

56. Timmer W, Ripke H, Kleist P, Ehrlich A, Wieckhorst G, Lucker PW, i sur. Effect of four lansoprazole dose levels and one dosage regimen of omeprazole on 24-hour intragastric pH in healthy subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1995;17:489-95.
57. Hartmann M, Theiss U, Huber R, Luhmann R, Bliesath H, Wurst W, i sur. Twenty-four-hour intragastric pH profiles and pharmacokinetics following single and repeated oral administration of the proton pump inhibitor pantoprazole in comparison to omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;11:359-66.
58. Miner P, Jr., Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2616-20.
59. Rohss K, Hasselgren G, Hedenstrom H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2002;47:954-8.
60. Kalaitzakis E, Bjornsson E. A review of esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3:653-63.
61. Katz PO, Castell DO, Chen Y, Andersson T, Sostek MB. Intragastric acid suppression and pharmacokinetics of twice-daily esomeprazole: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:399-406.
62. Morelli G, Chen H, Rossiter G, Rege B, Lu Y. An open-label, parallel, multiple-dose study comparing the pharmacokinetics and gastric acid suppression of rabeprazole extended-release with esomeprazole 40 mg and rabeprazole delayed-release 20 mg in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:845-54.
63. Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, Howden CW. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:93-114.
64. Zittel TT, Jehle EC, Becker HD. Surgical management of peptic ulcer disease today--indication, technique and outcome. *Langenbecks Arch Surg*. 2000;385:84-96.
65. Schein M. To drain or not to drain? The role of drainage in the contaminated and infected abdomen: an international and personal perspective. *World J Surg*. 2008;32:312-21.
66. Siu WT, Leong HT, Law BK, Chau CH, Li AC, Fung KH, i sur. Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2002;235:313-9.
67. Pai D, Sharma A, Kanungo R, Jagdish S, Gupta A. Role of abdominal drains in perforated duodenal ulcer patients: a prospective controlled study. *Aust N Z J Surg*. 1999;69:210-3.

68. Cellan-Jones CJ. A rapid method of treatment in perforated duodenal ulcer. *Br Med J*. 1929;1:1076-7.
69. Etonyeaku AC, Agbakwuru EA, Akinkuolie AA, Omotola CA, Talabi AO, Onyia CU, i sur. A review of the management of perforated duodenal ulcers at a tertiary hospital in south western Nigeria. *Afr Health Sci*. 2013;13:907-13.
70. Harbison SP, Dempsey DT. Peptic ulcer disease. *Curr Probl Surg*. 2005;42:346-454.
71. Jordan PH, Jr., Thornby J. Perforated pyloroduodenal ulcers. Long-term results with omental patch closure and parietal cell vagotomy. *Ann Surg*. 1995;22:479-86.
72. Lagoo S, McMahon RL, Kakihara M, Pappas TN, Eubanks S. The sixth decision regarding perforated duodenal ulcer. *JLS*. 2002;6:359-68.
73. Schwesinger WH, Page CP, Sirinek KR, Gaskill HV, 3rd, Melnick G, Strodel WE. Operations for peptic ulcer disease: paradigm lost. *J Gastrointest Surg*. 2001;5:438-43.
74. Ates M, Coban S, Sevil S, Terzi A. The efficacy of laparoscopic surgery in patients with peritonitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2008;18:453-6.
75. Lunevicius R, Morkevicius M. Management strategies, early results, benefits, and risk factors of laparoscopic repair of perforated peptic ulcer. *World J Surg*. 2005;29:1299-310.
76. Lau H. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer: a meta-analysis. *Surg Endosc*. 2004;18:1013-21.
77. Fich A, Goldin E, Zimmerman J, Rachmilewitz D. Seasonal variations in the frequency of endoscopically diagnosed duodenal ulcer in Israel. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10:380-2.
78. Sonnenberg A, Wasserman IH, Jacobsen SJ. Monthly variation of hospital admission and mortality of peptic ulcer disease: a reappraisal of ulcer periodicity. *Gastroenterology*. 1992;103:1192-8.
79. Kanotra R, Ahmed M, Patel N, Thakkar B, Solanki S, Tareen S, i sur. Seasonal Variations and Trends in Hospitalization for Peptic Ulcer Disease in the United States: A 12-year analysis of the nationwide inpatient sample. *Cureus*. 2016;8:854.
80. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011;84:102-13.
81. Soreide K, Thorsen K, Harrison EM, Bingener J, Moller MH, Ohene-Yeboah M, i sur. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. 2015;386:1288-98.

82. Kortas DY, Haas LS, Simpson WG, Nickl NJ, 3rd, Gates LK, Jr. Mallory-Weiss tear: predisposing factors and predictors of a complicated course. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2863-5.
83. Canoy DS, Hart AR, Todd CJ. Epidemiology of duodenal ulcer perforation: a study on hospital admissions in Norfolk, United Kingdom. *Dig Liver Dis.* 2002;34:322-7.
84. Thorsen K, Soreide JA, Kvaloy JT, Glomsaker T, Soreide K. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World J Gastroenterol.* 2013;19:347-54.
85. Adler J, Ingram D, House T. Perforated peptic ulcer-a seasonal disease? *Aust N Z J Surg.* 1984;54:59-61.
86. Wysocki A, Kaminski W, Krzywon J. Seasonal periodicity of perforated peptic ulcers. *Przegl Lek.* 1999;56:189-91.
87. Christensen A, Hansen CP, Thagaard C, Lanng C. Seasonal periodicity of perforated gastric ulcer. *Dan Med Bull.* 1988;35:281-2.
88. Nomura T, Ohkusa T, Araki A, Chuganji Y, Momoi M, Takashimizu I, i sur. Influence of climatic factors in the incidence of upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:619-23.
89. Manfredini R, De Giorgio R, Smolensky MH, Boari B, Salmi R, Fabbri D, i sur. Seasonal pattern of peptic ulcer hospitalizations: analysis of the hospital discharge data of the Emilia-Romagna region of Italy. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:37.
90. Xirasagar S, Lin HC, Chen CS. Role of meteorological factors in duodenal ulcer seasonality: a nation-wide, population-based study. *J Gen Intern Med.* 2007;22:1439-46.
91. Fares A. Global patterns of seasonal variation in gastrointestinal diseases. *J Postgrad Med.* 2013;59:203-7.
92. Lopez-Cepero JM, Lopez-Silva ME, Amaya-Vidal A, Alcaraz-Garcia S, Cayon-Blanco M, Castro T, i sur. Influence of climatic factors on the incidence of upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:540-5.
93. Yoon JY, Cha JM, Kim HI, Kwak MS. Seasonal variation of peptic ulcer disease, peptic ulcer bleeding, and acute pancreatitis: A nationwide population-based study using a common data model. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:25820.

8. SAŽETAK

Cilj: Cilj istraživanja bio je utvrditi sezonsku varijabilnost prezentacije perforiranih peptičkih ulkusa.

Ispitanici i postupci: U ispitivanje je uključeno 104 punoljetna bolesnika operirana zbog perforacije peptičkog ulkusa u Kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju od siječnja 2021. godine do siječnja 2024. godine. Perforacija na želucu je zabilježena u 53 bolesnika, a na duodenalnom dijelu u 51 bolesnika. Od ukupno 104 ispitanika više je oboljelih muškaraca, 68 (65,4%), nego žena, 36 (34,6%). Primarne mjere ishoda su povezanost godišnjeg doba i perforacije peptičkog ulkusa, dok su sekundarne mjere ishoda povezanost pušenja i konzumiranja alkohola sa perforacijom peptičkog ulkusa.

Rezultati: Muškaraca operiranih zbog perforiranog duodenalnog ulkusa bilo je 32 (47,1%), dok su 36 (53 %) operirana zbog perforiranog želučanog ulkusa. Zbog perforacije duodenalnog ulkusa operirano je 19 (52,8%) žena, dok je 17 (47,2%) operirano zbog perforiranog želučanog ulkusa. Od svih ispitanika oboljelih od peptične ulkusne bolesti, 35 (32,7%) je pušača, od kojih je 17 (48,6%) oboljelo od duodenalnog, a 18 (51,4%) od želučanog ulkusa. Od svih oboljelih ispitanika ukupno je 69 (66,4%) nepušača, od kojih je ukupno 34 (49,3%) oboljelo od duodenalnog i 35 (50,7%) od želučanog ulkusa. Od svih ispitanika 23 (22,1%) je onih koji konzumiraju alkohol, a 81 (77,9%) koji ne konzumiraju alkohol. Najveća stopa pojavnosti perforiranog peptičkog ulkusa bila je u srpnju, a porast incidencije zamjećuje se još i u veljači i listopadu. Najznačajniji pad incidencije uočen je u studenom, a pad incidencije uočen je još i u ožujku i rujnu. Ukoliko pojavnost perforacije ulkusa promatramo po godišnjim dobima, porast incidencije uočen je za vrijeme proljeća i zime, a pad je zabilježen za vrijeme jeseni.

Zaključak: Alkohol povećava rizik od perforacije ulkusa, međutim ne postoji statistički značajna razlika u pojavnosti perforacije između pušača i nepušača. Povećana je incidencija perforacije peptičkog ulkusa zimi i u proljeće, s vrhuncem u hladnim mjesecima. Veća je stopa incidencije perforacije ulkusa u žena nego u muškaraca.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Seasonal variability in the presentation of perforated peptic ulcer in patients hospitalized in the University hospital of Split.

Aim: The objective of the study was to determine the seasonal variability of the presentation of perforated peptic ulcers.

Subjects and methods: The study included 104 adult patients operated because of peptic ulcer perforation at the University Hospital of Split in the period from January 2021 to January 2024. Perforation in the stomach was recorded in 53 patients, and in the duodenal part in 51 patients. Out of a total of 104 respondents, there are more sick men, 68 (65.4%), than women, 36 (34.6%). The primary outcome measures are the association of season and peptic ulcer perforation, while the secondary outcome measures are the association of smoking and alcohol consumption with peptic ulcer perforation.

Results: There were 32 (47.1%) men operated because of perforated duodenal ulcer, while 36 (53%) were operated because of perforated gastric ulcer. There were 19 (52.8%) women operated because of perforated duodenal ulcer, while 17 (47.2%) were operated because of perforated gastric ulcer. Out of all respondents suffering from peptic ulcer disease, 35 (32.7%) were smokers, of which 17 (48.6%) suffered from duodenal ulcer and 18 (51.4%) from gastric ulcer. A total of 69 (66.4%) of all sick respondents were non-smokers, of which a total of 34 (49.3%) suffered from duodenal and 35 (50.7%) from gastric ulcers. Of all respondents, 23 (22.1%) are those who consume alcohol, and 81 (77.9%) who do not consume alcohol. The highest incidence rate of perforated peptic ulcer was in July, and the increase in incidence is also observed in February and October. The most significant drop in incidence was observed in November, and the drop in incidence was also observed in March and September. If we look at the incidence of ulcer perforation by season, an increase in incidence was observed during spring and winter, and a decrease was recorded during autumn.

Conclusion: Alcohol increases the risk of ulcer perforation, but there is no statistically significant difference in the incidence of perforation between smokers and non-smokers. The incidence of peptic ulcer perforation is increased in winter and spring, with a peak in the cold months. The incidence rate of ulcer perforation is higher in women than in men.

10. ŽIVOTOPIS

11.DODATAK

Prilog 1. Odobrenje etičkog povjerenstva



KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
ETIČKO POVJERENSTVO

Klasa: 520-03/24-01/34
Ur.broj: 2181-147/01-06/LJ.Z.-24-02

Split, 22.02.2024.

IZVOD IZ ZAPISNIKA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT 4/2024

12.

Doc.dr.sc. Matija Borić, dr.med., iz Klinike za kirurgiju KBC-a Split je uputio Etičkom povjerenstvu zamolbu za odobrenje provedbe istraživanja:

Sezonske varijabilnosti prezentacije perforacije peptičkog ulkusa hospitaliziranih u KBC-u Split

Istraživanje za potrebe diplomskog rada će u Klinici za kirurgiju KBC-a Split provesti voditelj istraživanja doc.dr.sc. Matija Borić, dr.med - i diplomantica Iva Krajnović, studentica Medicinskog fakulteta u Splitu. Planirano trajanje istraživanja je 4 mjeseca.

Nakon razmatranja zamolbe, donesen je sljedeći

Zaključak

Iz priložene dokumentacije razvidno je da je Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

Etičko povjerenstvo odobrava i suglasno je s provedbom istraživanja.

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT
IZV.PROF. DR. SC. LJUBO ŽNAČIĆ