

# Ulkusna bolest

---

Crnjac, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:165531>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena Crnjac**

**Ulkusna bolest**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom doc.dr.sc. Davora Hrabara, prim. dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis kratica

COX – *Cyclooxygenase* (ciklooksigenaza)

EGDS – ezofagogastroduodenoskopija

GI - gastrointestinalni

H2RA – *H2 receptor antagonists* (antagonisti H2 receptora)

IPP – inhibitori protonske pumpe

MALT – *mucosa-associated lymphoid tissue* (limfno tkivo vezano uz želučanu sluznicu)

NSAR – nesteroidni antireumatik

SSRI – *Selective serotonin reuptake inhibitors* (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina)

SAT – *Stool antigen test* (test za dokazivanje antigena u stolici)

UBT – *Urea breath test* (urea izdisajni test)

## Sadržaj:

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod.....	1
4. Ulkusna bolest.....	2
4.1. Epidemiologija.....	2
4.2. Etiologija i patogeneza.....	4
4.2.1 H.pylori.....	4
4.2.2 NSAR.....	6
4.2.3 Pušenje.....	8
4.2.4. Ostali etiološki čimbenici.....	9
4.3. Klinička slika.....	10
4.4. Dijagnostika.....	11
4.4.1 Neinvazivni dijagnostički testovi.....	11
4.4.2 Invazivne pretrage.....	12
4.5. Liječenje.....	13
4.5.1 Eradikacija H.pylori.....	13
4.5.2 Antisekretorna terapija.....	14
4.5.3 Kirurško liječenje.....	16
4.6. Komplikacije.....	17
5. Zahvale.....	20
6. Literatura.....	21
7. Životopis.....	25

## 1. Sažetak

Naslov rada: Ulkusna bolest

Ime i prezime autora: Jelena Crnjac

Tekst sažetka:

Ovaj pregledni diplomski rad obrađuje temu ulkusne bolesti. Ulkusna bolest jedna je od najčešćih bolesti gastrointestinalnog (GI) sustava te predstavlja značajan zdravstveni problem posebice u starijih osoba s brojnim komorbiditetima.

Patogenetski mehanizam nastanka ulkusne bolesti uključuje slabljenje obrambenih mehanizama koji štite sluznicu od djelovanja želučane kiseline i ostalih agresivnih vanjskih čimbenika. Neravnoteža između zaštitnih i agresivnih čimbenika dovodi do nastanka defekta sluznice koji prodire u mišićni sloj. Bolest se najčešće očituje simptomima dispepsije u vidu bolova u epigastriju, pojave rane sitosti, postprandijalne nadutosti, mučnine i povraćanja. U pojedinim slučajevima prvi znak bolesti može biti krvarenje iz probavnog sustava koje se može manifestirati simptomima anemije, pojavom crne stolice ili povraćanjem krvavog želučanog sadržaja. Najčešći uzroci ulkusne bolesti su infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* te kronična uporaba nesteroidnih antireumatika (NSAR). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i neinvazivnih testova za dokazivanje infekcije *H.pylori* te nalaza ezofagogastroduodenoskopije (EGDS). Liječenje ulkusne bolesti temelji se na primjeni antisekretornih lijekova te provođenju eradikacijske terapije u slučaju dokazane infekcije. U pojedinim slučajevima bolest se komplicira krvarenjem ili perforacijom što značajno povećava smrtnost u ovoj skupini bolesnika.

Ključne riječi: ulkusna bolest, *Helicobacter pylori*, nesteroidni antireumatici

## 2. Summary

Title: Peptic ulcer disease

Author: Jelena Crnjac

Text summary:

This graduate thesis deals with the topic of peptic ulcer disease. Peptic ulcer disease is one of the most common diseases of the gastrointestinal (GI) tract and it represents significant health issue especially among older people with many comorbidities. The attenuation of defense mechanisms, which have the role in defending the gastric mucosa from gastric acid and other aggressive factors, are involved in the pathogenesis of peptic ulcer disease. The imbalance between protective and aggressive factors causes mucosal defect, which penetrate into muscle layer. The most common manifestation of the disease include symptoms of dyspepsia such as epigastric pain, early satiety, postprandial bloating, nausea and vomiting. In some cases, the first sign of the disease could be GI bleeding which can be manifested by signs of anemia, black stool or hematemesis. The most common causes of the disease are *Helicobacter pylori* infection and chronic use of the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). The diagnosis is based on clinical features, non-invasive tests for detection of the *H.pylori* infection and esophagogastroduodenoscopy (EGD). Treatment includes antisecretory therapy and eradication therapy if tests for *H.pylori* are positive. In some cases, the disease can be complicated with bleeding and perforation which significantly increases the risk of death in this group of patients.

Keywords: peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, non-steroidal anti-inflammatory drugs

### 3. Uvod

Ulkusna bolest jedna je od češćih bolesti gastrointestinalnog (GI) sustava koju karakterizira oštećenje sluznice GI trakta uslijed djelovanja želučane kiseline. Ulkus najčešće nastaje u području želuca i proksimalnog dijela dvanaesnika, iako može zahvatiti i druge dijelove GI trakta (1). Simptomi ulkusne bolesti uključuju abdominalnu bol, mučninu, povraćanje, gubitak ili povećanje tjelesne mase te hematoheziju ili pojavu crne stolice ukoliko dođe do krvarenja (2). Osnovna klinička karakteristika ulkusne bolesti je njezin kronicitet, te česti recidivi, najčešće u jesenskim i zimskim mjesecima. Iako se incidencija ulkusne bolesti značajno smanjila u odnosu na prošlo stoljeće, demografske promjene koje su dovele do povećanja udjela starijih osoba u populaciji s brojnim komorbiditetima i polifarmacijom, dovele su do porasta učestalosti komplikacija nastalih uslijed ulkusne bolesti. Iako se uvođenjem inhibitora protonske pumpe (IPP) u terapiju postiže brzo i značajno smanjenje simptoma i potiče cijeljenje ulkusa, potpuno izlječenje rijetko je moguće. Otkrićem bakterije *Helicobacter pylori* kao bitnog uzročnika u patogenezi ulkusne bolesti te uvođenjem antibiotika u liječenje, uspješnost farmakološke terapije se povećala, međutim porast rezistencije na antibiotike postaje sve veći javno zdravstveni problem i vodeći uzrok terapijskog neuspjeha. Također, sve je veća prevalencija ulkusne bolesti čija etiologija nije povezana s infekcijom *H.pylori*, zbog čega je nužno identificirati ostale rizične čimbenike, poput dugotrajnog korištenja nesteroidnih antireumatika (NSAR), kako bi se uspješnije prevenirao razvoj bolesti te provelo adekvatno liječenje (3).



## 4. Ulkusna bolest

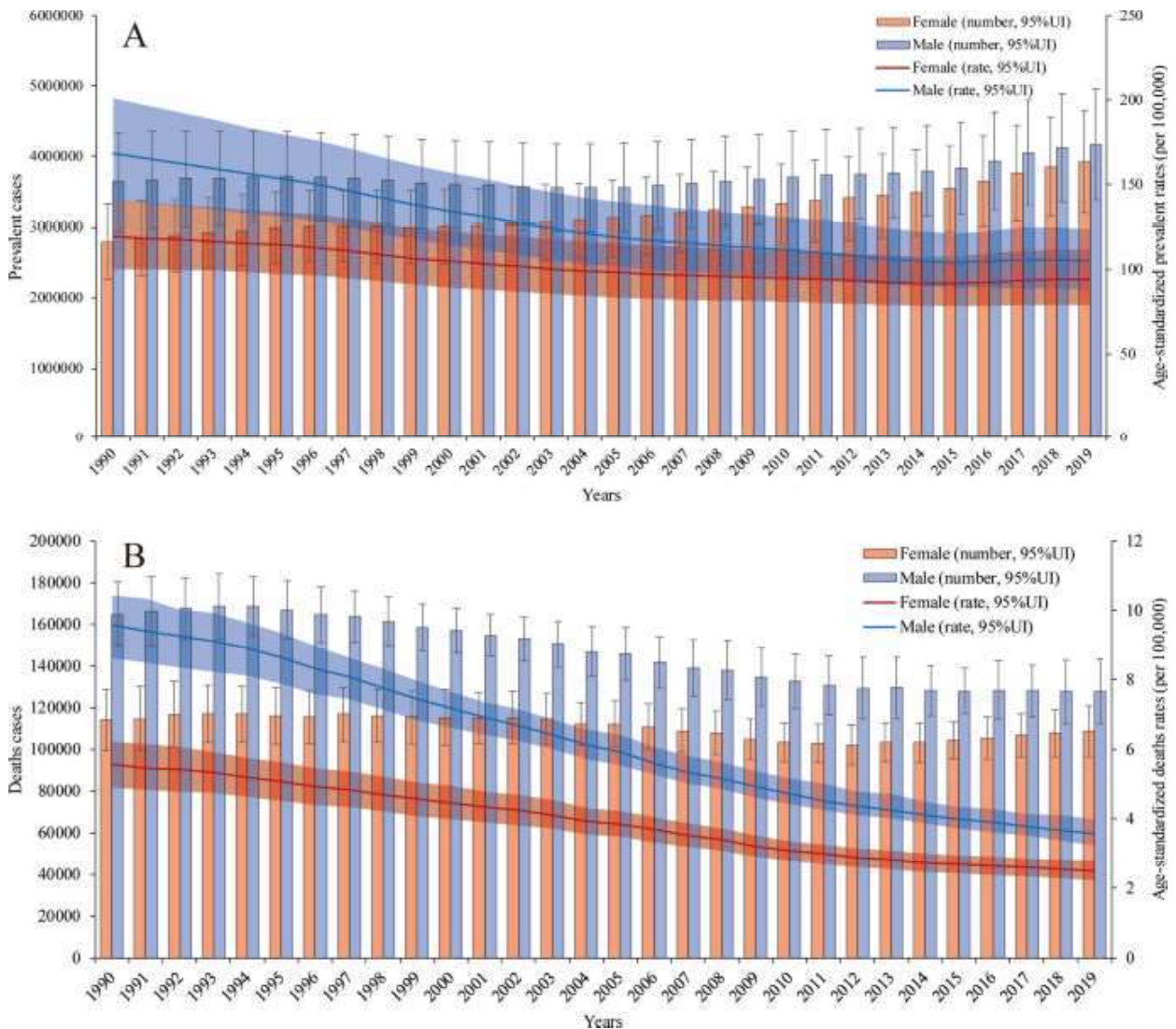
### Definicija

Ulkusna bolest je lezija sluznice želuca ili duodenuma nastala djelovanjem želučane kiseline, koju karakterizira defekt mukoznog sloja sluznice dubine tri do pet milimetara koji prodire u submukozni i mišićni sloj sluznice (muskularis mukoze). Lezije manje dubine, koje ne prodiru do submukoznog ili mišićnog sloja, nazivaju se erozijama (2).

### 4.1 Epidemiologija

Prevalencija ulkusne bolesti iznosi 0.1% - 0.2% i u većini zapadnih zemalja je u padu. Rezultat je to široke primjene terapije protiv infekcije *H.pylori* i poboljšanja higijensko-sanitarnih uvjeta (4). Duodenalni ulkus nastaje četiri puta češće nego želučani (1). Učestalost obolijevanja veća je u muškog spola, s omjerom od 5:1 za duodenalni ulkus, te 2:1 za želučani ulkus (4,5). Na globalnoj razini, prevalencija ulkusne bolesti u krajnjim dobnim skupinama (>70 god. i <24 god.) veća je u žena nego u muškaraca s vrhom incidencije u rasponu od 65 do 69 godina među ženama, odnosno 55 do 59 godina među muškarcima. Prevalencija ulkusne bolesti najveća je na području Južne Azije, a najmanja na području Latinske Amerike i Kariba (5). Kronični želučani ulkus većinom se javlja pojedinačno te se u 90% slučajeva nalazi u području male krivine želuca, unutar antruma ili na spoju tijela i antruma želuca. Kronični duodenalni ulkus uglavnom nastaje na početnom dijelu duodenuma i u 50% slučajeva se nalazi na prednjem zidu. U 10% pacijenata nalaze se i duodenalni i želučani ulkus istovremeno, a više od jednog ulkusa nalazimo u 10-15% pacijenata. Obzirom na

etiologiju, infekcija *H.pylori* pristuna je u 90% slučajeva duodenalnog ulkusa, te u 70% slučajeva želučanog ukusa. Preostalih 30% želučanih ulkusa uzrokovano je kroničnom uporabom NSAR i u zapadnim zemljama taj postotak raste kao posljedica eradikacije *H.pylori* (4).



Slika 1. Promjene prevalencije i smrtnosti sa dobno–standardiziranim stopama od 1990. do 2019. a Broj prevalentnih slučajeva. b Broj smrtnih slučajeva. Xie X, Ren K, Zhou Z, Dang C, Zhang H. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study. BMC Gastroenterol. 2022 Feb 10;22(1):58 (5).

## 4.2 Etiologija i patogeneza

Peptički ulkus nastaje zbog oštećenja obrambenih mehanizama sluznice probavnog trakta, uslijed čega sluznica postaje osjetljivija na djelovanje želučane kiseline i ostalih agresivnih čimbenika. Najčešći uzroci smanjene otpornosti sluznice su kronična uporaba NSAR i infekcija *H.pylori* (2,6). Čimbenici koji povećavaju rizik za razvoj ulkusne bolesti su konzumacija alkohola, pušenje, stres, pretilost te Zollinger-Ellisonov sindrom. Otkriveni su i različiti funkcionalni polimorfizmi citokinskih gena koji se povezuju sa povećanom osjetljivošću za razvoj ulkusne bolesti u pojedinaca izloženih rizičnim čimbenicima (6).

### 4.2.1. *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* je gram-negativna spiralna bakterija koja kolonizira epitelne stanice želuca u gotovo polovici svjetske populacije te predstavlja najčešći uzrok razvoja ulkusne bolesti (2,6,7). Prevalencija infekcije veća je u zemljama u razvoju, posebice u Africi, Centralnoj Americi, Centralnoj Aziji te u Istočnoj Europi gdje do infekcije i kolonizacije najčešće dolazi u dječjoj dobi uslijed loše sanitacije, prenapučenosti te loših socio-ekonomskih uvjeta (6,8). U manjeg dijela inficiranih dolazi do razvoja bolesti, dok je u većine infekcija asimptomatska (4). Put prijenosa najčešće je oralno-oralni ili feko-oralni. Najčešća mjesta kolonizacije su korpus i antrum želuca. Zahvaljujući dobro razvijenim mehanizmima koji joj omogućavaju preživljavanje u kiselom želučanom mediju, infekcija *H.pylori* najčešće ostaje kronična. Kolonizacija želučane sluznice može dovesti do razvoja peptičkog ulkusa

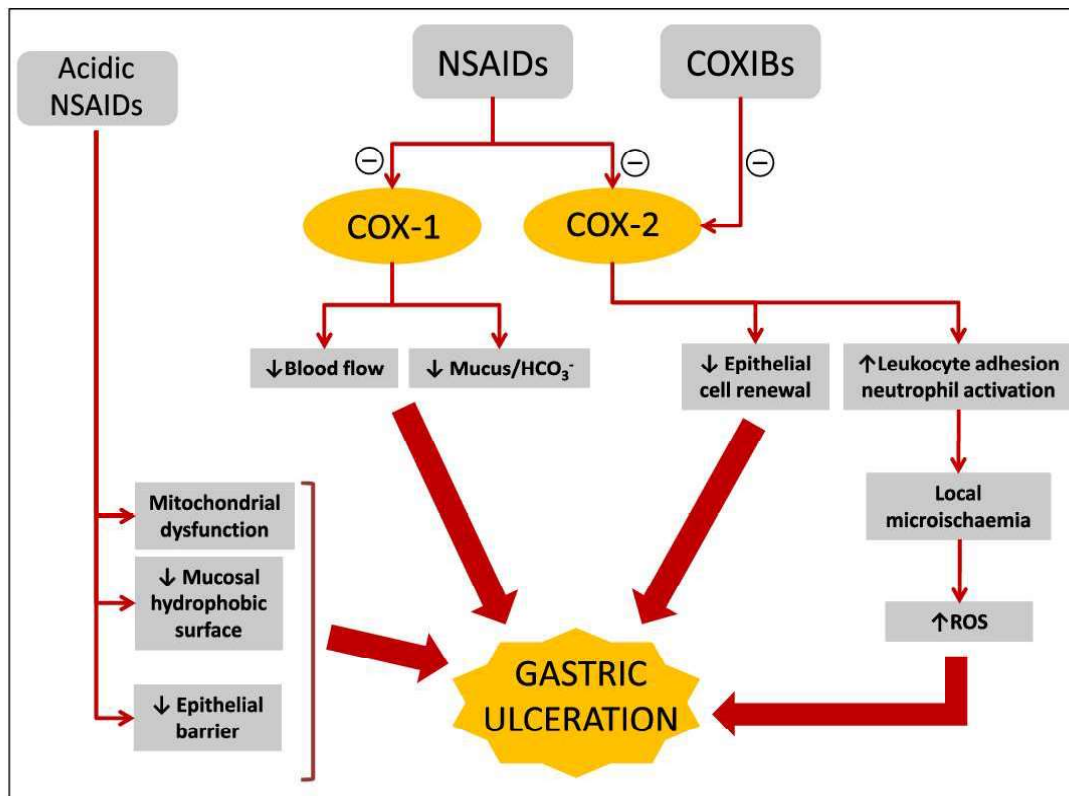
ali i drugih bolesti GI sustava poput kroničnog gastritisa, karcinoma želuca i želučanog MALT limfoma. Različiti faktori virulencije omogućavaju preživljavanje u kiselom želučanom mediju a najvažniji među njima su enzim ureaza te brojne flagele koje omogućavaju pokretljivost i adherenciju na površinu epitela (4,7). Enzim ureaza katalizira reakciju hidrolize uree pri čemu nastaje amonijak koji neutralizira želučanu kiselinu. Pomoću proteina vanjske membrane, BabA (blood group antigen-binding adhesin) dolazi do vezanja na Lewis b antigen koji se nalazi na površini epitelnih stanica (7,9). *H.pylori* inficira isključivo stanice želučanog epitela te se kolonizacija u području duodenuma nalazi jedino u slučaju želučane metaplazije (4). Ekspresija *cagA* i *vacA* gena uzrokuje lokalni inflamatorni odgovor podležećeg epitela uzrokujući kronični gastritis. Produkt *cagA* gena ulazi u epitelne stanice gdje dolazi do interakcije s brojnim unutarstaničnim signalnim putevima uključenim u staničnu replikaciju i apoptozu. Sojevi koji ekspimiraju *cagA* gen( *CagA*<sup>+</sup>) češće su povezani s nastankom ulkusne bolesti i adenokarcinoma želuca nego sojevi koji su *CagA*<sup>-</sup> (4,10). Većina sojeva izlučuje i protein *VacA*, koji povećava staničnu permeabilnost te uzrokuje izlazak mikronutrijenata iz epitelnih stanica inducirajući apoptozu (4,7). Mehanizam kojim infekcija *H.pylori* uzrokuje nastanak različitih oblika lezija GI mukoze nije u potpunosti razjašnjen. Infekcija može rezultirati stanjem hipokloridije i hiperkloridije. Postoji više mehanizama kojima se utječe na sekreciju želučane kiseline te lučenje gastrina. Smanjenje sekrecije želučane kiseline posredno se odvija putem citokina koji inhibiraju sekreciju želučane kiseline putem parijetalnih stanica, a postoji i direktan utjecaj bakterije na aktivnost protonske pumpe i lučenje somatostatina putem antralnih D stanica (6). U većine, infekcija *H.pylori* uzrokuje blagi pangastritis s minimalnim utjecajem na lučenje želučane kiseline te ne dolazi do razvoja klinički značajnih posljedica. U 10-15% slučajeva prisutan je antralni gastritis

karakteriziran hipergastrinemijom te pojačanom produkcijom želučane kiseline, što uzrokuje nastanak duodenalnog ulkusa. U manjeg broja oboljelih gastritis je pretežito lokaliziran u području tijela želuca, što dovodi do hipokloridije i atrofije sluznice želuca. Takav oblik bolesti češći je na području azijskih zemalja, posebice Japana, Kine i Koreje te nosi povećan rizik za razvoj karcinoma želuca (4). Za razliku od duodenalnog ulkusa, nastanak želučanog ulkusa u većini slučajeva povezan je sa smanjenom produkcijom želučane kiseline a osim infekcije *H.pylori* u patogenezi je bitan utjecaj i ostalih čimbenika rizika poput NSAR i pušenja (4,6).

#### **4.2.2. Nesteroidni antireumatici**

Nesteroidni antireumatici jedni su od najčešće propisivanih lijekova koji se koriste za ublažavanje boli i različitih upalnih stanja (2). Kronična uporaba NSAR , uključujući i aspirin, zajedno s infekcijom *H.pylori* predstavlja glavni rizični faktor za razvoj ulkusne bolesti (11). Tome u prilog govori i činjenica da se u približno 70% osoba koje uzimaju NSAR u kroničnoj terapiji, nalaze različite endoskopske abnormalnosti u vidu erozija mukoze, ulceracija i subepitelnih krvarenja (12). U odnosu na opću populaciju, osobe koje redovito uzimaju aspirin, imaju dvostruko veći rizik za razvoj ulkusne bolesti (2). Nadalje, učestalost komplikacija peptičkog ulkusa, poput perforacije i krvarenja, pet puta je češća u osoba koje uzimaju NSAR, a ono što posebno zabrinjava je i činjenica da se takve ozbiljne komplikacije mogu dogoditi i bez prethodnih simptoma (12). Glavni mehanizam putem kojeg NSAR uzrokuju oštećenje sluznice GI trakta je inhibicija enzima ciklooksigenaze-1 (COX-1). COX-1 je konstitutivno aktivan enzim koji je prisutan u brojnim stanicama uključujući endotelne stanice, stanice GI epitela te trombocite u kojima je odgovoran za sintezu

prostaglandina. Za razliku od COX-1, izoenzim ciklooksigenaza-2 (COX-2) prisutan je u manjem broju stanica i do njegove aktivacije dolazi samo u stanjima upale. NSAR svoj terapijski učinak ostvaruju inhibicijom COX-2 enzima, dok su nuspojave većim dijelom posljedica inhibicije COX-1 izoenzima (11). Inhibicijom COX-1 smanjuje se sinteza prostaglandina koji djeluju protektivno na sluznicu GI trakta povećanjem sekrecije bikarbonata i sluzi, te povećanjem protoka krvi kroz sluznicu. Upravo se smanjenje protoka krvi, uslijed smanjenje produkcije prostaglandina, smatra glavnim mehanizmom odgovornim za nastanak oštećenja sluznice GI trakta (2). Svi NSAR, uključujući i selektivne COX-2 inhibitore, u nekoj su mjeri toksični za GI sustav. Međutim, rizik nije jednak za različite skupine lijekova. Najmanji rizik za nastanak GI nuspojava i komplikacija imaju ibuprofen i celekoksib, diklofenak i ketoprofen imaju nešto veći rizik a najveći rizik imaju naproksen, indometacin i piroksikam (11). Povećan rizik za nastanak peptičkog ulkusa uslijed primjene NSAR, predstavlja istodobna primjena antikoagulansa ili glukokortikoida, dob iznad 65 godina, uzimanje visokih doza ili kombinacija više NSAR, uključujući i aspirin te oni pacijenti koji su prethodno već imali peptički ulkus ili epizode krvarenja iz GI sustava. Također, istodobna primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), kortikosteroida, antagonista aldosterona i antikoagulansa, dodatno povećava rizik od krvarenja (2). Rizik od krvarenja povećan je i u slučaju infekcije *H.pylori* zbog sinergističkog učinka na nastanak ulkusa (12). Kako bi se smanjio rizik nastanka ulkusne bolesti i ostalih GI komplikacija u pacijenata na dugotrajnoj terapiji NSAR, preporuča se istodobna primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) ili zamjena neselektivnih NSAR sa selektivnim COX-2 inhibitorima, ukoliko nema kontraindikacija. Najznačajnije smanjene rizika za nastanak ulkusne bolesti zabilježeno je uz istodobnu primjenu selektivnih COX-2 inhibitora i IPP (11,12).



Slika 2. Patofiziologija želučanog ulkusa induciranog neselektivnim NSAR. Fornai M, Antonioli L, Colucci R, Tuccori M, Blandizzi C. Pathophysiology of Gastric Ulcer Development and Healing: Molecular Mechanisms and Novel Therapeutic Options. In 2011. (13).

#### 4.2.3. Pušenje

Pušenje povećava rizik za razvoj ulkusne bolesti, posebice za nastanak želučanog ulkusa (4). Cigaretetni dim unutar GI sustava uzrokuje promjene crijevne mikroflore, povećava permeabilnost sluznice, oslabljuje imunološki odgovor sluznice te dovodi do nastanka slobodnih kisikovih radikala. (14,15). Nadalje, u dugogodišnjih pušača dolazi do povećane sekrecije želučane kiseline i snižavanja pH želuca, što doprinosi

progresiji bolesti. Također, cigaretni dim uslijed svojih vazokonstriktornih i prokoagulantnih svojstava uzrokuje poremećaj GI mikrocirkulacije te smanjuje protok krvi kroz sluznicu želuca (15). Sukladno tome, u pušača češće dolazi do otežanog cijeljenja ulkusa, imaju veću učestalost komplikacija, te povećanu incidenciju relapsa bolesti (4,15).

#### **4.2.4. Ostali etiološki čimbenici**

U otprilike jedne petine slučajeva točan uzrok razvoja ulkusne bolesti ostane nepoznat i u tom slučaju radi se o idiopatskom peptičkom ulkusu. U takvim stanjima iz nepoznatih razloga dolazi do neravnoteže između zaštitnih čimbenika sluznice i agresivnih faktora. Ostali mogući uzroci ulkusne bolesti su ishemija (koja uzrokuje nastanak stres ulkusa), lijekovi osim NSAR (kortikosteroidi, kalij klorid, alendronat, kemoterapeutici), virusne infekcije (CMV,HSV),metabolički poremećaji i radioterapija (2).



### 4.3. Klinička slika

Simptomi bolesti razlikuju se ovisno o lokalizaciji ulkusa i stupnju progresije, a u 70% slučajeva bolest je asimptomatska (1,16). U simptomatskih pacijenata dominiraju dispeptične tegobe u vidu bolova u epigastriju, žgaravice, rane sitosti i postprandijalne nadutosti (16,17). U osoba s duodenalnim ulkusom, bol se karakteristično pojačava noću i na prazan želudac a nakon obroka se smanjuje, zbog čega osobe s duodenalnim ulkusom često dobivaju na težini. U slučaju želučanog ulkusa, bol se nakon obroka pojačava i češće se javlja osjećaj mučnine, povraćanje i gubitak na tjelesnoj masi (1,16). Klinička slika u trećine pacijenata manje je karakteristična, posebice u starijih osoba i onih na kroničnoj terapiji NSAR. U takvim slučajevima bol može u potpunosti izostati a bolest se inicijalno može prezentirati anemijom, uslijed kroničnog krvarenja iz ulkusa, melenom, hematemezom ili perforacijom (4,16). U slučaju da su prisutni neki od alarmantnih simptoma, poput neobjašnjivog gubitka na težini, progresivne disfagije, znakova GI krvarenja, sideropenična anemija, učestalo povraćanje i pozitivna obiteljska anamneza na maligne bolesti GI sustava, takvo stanje zahtijeva hitnu dijagnostičku obradu (1).

#### **4.4. Dijagnostika**

Dijagnostička obrada započinje temeljitim uzimanjem anamneze i fizikalnog statusa s ciljem utvrđivanja postojećih znakova i simptoma koji upućuju na dijagnozu ulkusne bolesti. Posebnu pozornost treba obratiti na postojanje alarmantnih simptoma, poput umora, bljedoće kože i sluznica, palpitacija, promjena u boji i konzistenciji stolice, disfagije i odinofagije, gubitka na težini i hematemeze, jer njihova prisutnost upućuje na razvoj komplikacija poput krvarenja, perforacije ili razvoja karcinoma (1). Ukoliko na temelju kliničke slike postoji visoka sumnja na ulkusnu bolest, a nisu prisutni alarmantni simptomi, te se radi o osobama mlađim od 55 godina, započinje se empirijska terapija antisekretornim lijekovima. U takvim slučajevima daljnja dijagnostička obrada obuhvaća izvođenje neinvazivnih testova za dokazivanje infekcije *H.pylori*. Pacijenti s novonastalim dispeptičkim tegobama, koji su stariji od 55 godina, te oni s prisutnim alarmantnim simptomima, zahtijevaju invazivnu dijagnostičku obradu, odnosno ezofagogastroduodenoskopiju (EGDS).

##### **4.4.1. Neinvazivni dijagnostički testovi**

U neinvazivne dijagnostičke testove za dokaz infekcije *H.pylori* spadaju ureja izdisajni test (UBT), test za detekciju antigena u stolici (SAT), te serološki test za detekciju antitijela u krvi (18,19). UBT temelji se na dokazivanju prisutnosti enzima ureaze, koji producira bakterija *H.pylori* kako bi razgradila ureu na amonijak i ugljični dioksid (CO<sub>2</sub>). Test se provodi na način da ispitanik popije vodenu otopinu uree koja sadrži obilježeni izotop ugljika 13C ili 14C. Ukoliko je bakterija prisutna, urea će se razgraditi a oslobođeni CO<sub>2</sub>, obogaćen izotopom, ulazi u krvotok te se prolaskom krvi kroz pluća

oslobađa u izdahnutom zraku. Mjerenjem CO<sub>2</sub> s obilježenim izotopom u izdahnutom zraku, dokazujemo prisutstvo bakterije. UBT koristan je u inicijalnoj dijagnostici infekcije *H.pylori* u pacijenata kod kojih ne postoji indikacija za EGDS te za kontrolu uspješnosti terapije nakon provedenog liječenja antibioticima. UBT najtočnija je neinvazivna metoda za dokazivanje infekcije *H.pylori*, s osjetljivošću od 95% i specifičnošću od 93%. SAT ima nešto nižu osjetljivost i specifičnost u odnosu na UBT ali je jeftiniji i također se može koristiti za kontrolu uspješnosti terapije. Važno je napomenuti da se oba testa provode najmanje 4 tjedna nakon završenog antibiotskog liječenja i da je najmanje 14 dana prije testa potrebno prekinuti terapiju IPP, zbog mogućnosti davanja lažno negativnih rezultata (18,19). Serološki test ima najnižu osjetljivost i specifičnost te se provodi samo u sklopu inicijalne dijagnostike. Zbog trajne prisutnosti antitijela u krvi, nije pogodan za evaluaciju uspješnosti provedene terapije (19).

#### **4.4.2. Invazivne pretrage**

Zlatni standard za dijagnozu ulkusne bolesti predstavlja EGDS (1). Kako bi se pouzdano razlikovala obična ulceracija od egzulceriranog želučanog karcinoma, potrebno je za vrijeme EGDS učiniti biopsiju, kako bi se mogla provesti citološka i patohistološka analiza ulkusa te isključiti maligna bolest. Obzirom da je maligni duodenalni ulkus iznimno rijedak, biopsija u tom slučaju nije neophodna. Biopsijom također možemo definitivno potvrditi infekciju *H.pylori* (2,20). U slučaju da endoskopski nalaz pokaže višestruke ulceracije ili ulceracije na atipičnim mjestima, potrebno je izmjeriti razinu gastrina u serumu zbog sumnje na gastrinom ili Zollinger-Ellisonov sindrom (20).

## 4.5. Liječenje

Liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa uključuje provođenje eradikacijske terapije za infekciju *H.pylori* te primjenu antisekretorne terapije (20). U slučaju refraktornog ulkusa, koji slabo odgovora na farmakoterapiju te razvoja komplikacija, u obzir dolazi i kirurško liječenje (1,16,20).

### 4.5.1. Eradikacija *H.pylori*

U svih pacijenata s dokazanom ulkusnom bolešću i nalazom infekcije *H.pylori*, prva linija liječenja je eradikacijska terapija (4). Liječenje se temelji na primjeni trojne terapije, koja uključuje IPP te kombinaciju dvaju antibiotika, primjerice klaritromicina i amoksicilina ili metronidazola kroz 7-14 dana (1,4,6,16). Uslijed povećanja rezistencije na antibiotike, posebice na klaritromicin, unazad nekoliko godina bilježi se pad učinkovitosti trojne terapije, te se terapijski uspjeh postiže u otprilike 70% slučajeva (6,21). Zbog toga se preporuča da odabir antibiotika bude temeljen na lokalnoj osjetljivosti na antibiotike te da se klaritromicin ne primjenjuje u područjima gdje je rezistencija veća od 15%. U tom slučaju, prvu liniju liječenja čini četverostruka terapija temeljena na bizmutu (IPP, bizmutove soli, tetraciklin i metronidazol) ili četverostruka konkomitantna terapija (IPP, klaritromicin, amoksicilin, metronidazol). Primjenom navedenih kombinacija lijekova, eradikacija se postiže u 90% slučajeva. (2,6,21). Uspješnost terapije dodatno se povećava primjenom IPP dva puta dnevno, u visokim dozama te produljenjem trajanja terapije na 10-14 dana (4,6). Druga linija liječenja temelji se na primjeni levofloksacina u kombinaciji s IPP i amoksicilinom kroz 14 dana

ili četverostrukoj terapiji s bizmutom, ukoliko je u prvoj liniji primijenjena trojna terapija temeljena na klaritromicinu. Unatoč primijenjenoj terapiji, infekcija perzistira u 5-10% pacijenata. U tom je slučaju, prije daljnjeg liječenja potrebno provesti testiranje osjetljivosti na antibiotike te nastaviti liječenje u skladu s rezultatima antibiograma (6,21). Ukoliko eradikacija nije postignuta nakon provedene treće linije liječenja, u obzir dolazi primjena „spasonosne“ trojne terapije temeljene na rifabutinu (IPP, rifabutin, amoksicilin) kroz 10 dana (6).

#### **4.5.2 Antisekretorna terapija**

U antisekretorne lijekove spadaju IPP i antagonisti H<sub>2</sub>-receptora (H<sub>2</sub>RA) (1). Zbog bržeg i učinkovitijeg djelovanja u odnosu na H<sub>2</sub>RA, IPP su najčešće korišteni lijekovi za prevenciju i liječenje ulkusne bolesti (20). Svoj antisekretorni učinak ostvaruju inhibicijom protonske pumpe, odnosno ireverzibilnim vezanjem na enzim H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-azu na parijetalnim stanicama želuca (6). Prekid terapije NSAR, uz primjenu IPP kroz 6-8 tjedana dovodi do cijeljenja ulkusa u 85% slučajeva (2). Svaki želučani ulkus zahtijeva endoskopsku evaluaciju. Ukoliko do cijeljenja ulkusa ne dođe unutar 6-8 tjedana, radi se o refraktornom ulkusu te se tada liječenje nastavlja kroz idućih 8-12 tjedana, ali uz dvostruko povećanje doze (1,2,6). U slučaju infekcije *H. pylori*, duljina primjene IPP ovisi o trajanju eradikacijske terapije. Nakon uspješnog provedenog liječenja, u asimptomatskih pacijenata dugotrajna terapija IPP nije potrebna. U ostalim slučajevima, duljina trajanja terapije ovisi o prisutnosti simptoma i riziku za relaps bolesti (16). IPP se uglavnom dobro podnose, iako su moguće blaže nuspojave poput glavobolje, osipa, vrtoglavice, mučnine, abdominalnih bolova, konstipacije i proljeva.

Supresija lučenja želučane kiseline dovodi do hipokloridije, čime se narušava prirodni obrambeni mehanizam protiv ingestiranih bakterija, zbog čega dugotrajna primjena IPP povećava rizik nastanka GI infekcija, posebice infekcije *Clostridium difficile* (22). Također, dugotrajna supresija lučenja želučane kiseline može dovesti do malapsorpcije vitamina B<sub>12</sub> te poremećaja u apsorpciji kalcija, što povećava rizik nastanka osteoporoze i fraktura kostiju (6,23). H2RA svoj učinak ostvaruju vezanjem na H<sub>2</sub> receptore parijetalnih stanica želuca, čime blokiraju lučenje želučane kiseline posredovano histaminom. Selektivni H2RA manje su potentni u inhibiciji lučenja želučane kiseline od IPP, te svoj učinak uglavnom ostvaruju blokiranjem bazalne i noćne sekrecije kiseline (24). Zbog toga se u slučaju duodenalnog vrijeda, H2RA uzimaju pred spavanje ili nakon večere, tijekom 6-8 tjedana. U slučaju želučanog ulkusa, lijek se uzima ujutro, a liječenje treba produžiti na 8-12 tjedana (20). Istraživanja su pokazala da su H2RA manje učinkoviti u prevenciji nastanka ulkusa uzrokovanih uporabom NSAR (11). Nuspojave H2RA su rijetke i uključuju proljev, konstipaciju, umor, pospanost, glavobolju i mialgije (24). U rjeđim slučajevima, dugotrajna primjena visokih doza H2RA cimetidina, u nekih bolesnika može uzrokovati impotenciju i ginekomastiju. Osim antisekretornih lijekova, u lijekove za smanjenje želučanog aciditeta spadaju i prostaglandini. Oni inhibiraju sekreciju kiseline i imaju protektivan učinak na sluznicu želuca te se uglavnom primjenjuju u liječenju oštećenja sluznice uzrokovanog NSAR. Često uzrokuju nuspojave u vidu abdominalnih grčeva i proljeva. Prostaglandin mizoprostol snažno je sredstvo za izazivanje pobačaja, zbog čega je njegova primjena kontraindicirana u žena generativne dobi (23).

### 4.5.3 Kirurško liječenje

Zahvaljujući visokoj učinkovitosti farmakoterapije, kirurško liječenje ulkusne bolesti danas je rijetko potrebno (4,20). Krvarenje i perforacija najčešće su komplikacije ulkusne bolesti koje zahtijevaju kirurško zbrinjavanje, a operativni zahvat indiciran je i u slučaju ulkusa koji ne odgovara na farmakoterapiju (20,25). U pacijenata s duodenalnim ulkusom, kirurška metoda izbora je visoko selektivna vagotomija ili vagotomija parijetalnih stanica (23,26). Za liječenje želučanog ulkusa izvode se resekcijski kirurški zahvati koji uključuju antrektomiju, hemigastrektomiju, parcijalnu i suptotalnu gastrektomiju s gastroduodenostomijom (Billroth I), ili gastrojejunostomijom (Billroth II) (20,26). Zlatni standard za liječenje perforiranog peptičkog ulkusa, koji zahtijeva hitnu operaciju, je laparoskopija uz zatvaranje defekta pomoću omentalne zakrpe (4,26).

## 4.6. Komplikacije

U komplikacije ulkusne bolesti spadaju perforacija, opstrukcija, nekontrolirano krvarenje te razvoj malignog ulkusa. Krvarenje je najčešća komplikacija do koje dolazi u 15-20% slučajeva (2). Iako je učestalost perforacije u odnosu na krvarenje manja, s omjerom 1:6, perforacija češće zahtijeva hitnu operaciju, te uzrokuje 40% smrtnih slučajeva povezanih s ulkusnom bolešću (25). Perforacija duodenalnog ulkusa događa se u 67% slučajeva, dok želučani ulkus perforira u 17% slučajeva. Najčešće perforiraju ulkusi koji se nalaze na prednjem zidu duodenuma ili želuca, uslijed čega dolazi do oslobađanja probavnih enzima i hrane u peritonealnu šupljinu, što uzrokuje nastanak kemijskog, a kasnije i sekundarnog bakterijskog peritonitisa. Klinička slika očituje se naglo nastalim bolovima u epigastriju, znakovima nadražaja peritoneuma, s abdomenom „tvrdim poput daske“, uslijed spazma abdominalnih mišića ili stanjem šoka. Klinička slika manje je specifična u starijih pacijenata, te u slučaju perforacije stražnjeg zida želuca, kada se želučani sadržaj prazni u omentalnu burzu, koja ograničava širenje peritonitisa. U pojedinim je slučajevima jedini znak perforacije rendgenski nalaz pneumoperitoneuma (26). Krvarenje iz peptičkog ulkusa klinički se očituje hematemezom, melenom ili hematokezijom, slabošću, ortostazom te sinkopom uslijed gubitka krvi (20). Inicijalno zbrinjavanje bolesnika s krvarećim ulkusom podrazumijeva što ranije izvođenje EGDS, koja predstavlja i dijagnostički i terapijski zahvat. Na temelju endoskopskog nalaza, ulkus se klasificira prema Forrestovoj klasifikaciji te se procjenjuje rizik ponovnog krvarenja, a aktivno krvarenje zaustavlja se endoskopskom koagulacijom. Ukoliko je endoskopski nalaz negativan, potrebno je učiniti angiografiju, kako bi se odredilo mjesto krvarenja te provela embolizacija (25). Ukoliko se krvarenje nastavi i nakon provedene endoskopske hemostaze, indicirano



je kirurško liječenje (4). Opstrukcija izlaznog dijela želuca rjeđa je komplikacija ulkusne bolesti. Klinički se prezentira ranom sitošću, nadutošću, gubitkom tjelesne težine, mučninom i obilnim opetovanim povraćanjem koje se javlja do najkasnije 6 sati nakon jela. Najčešće je uzrokovana ulkusima lokaliziranim u području piloričkog kanala ili bulbosa duodenuma. Liječenje obuhvaća nazogastričnu sukciju i intravensku primjenu antisekretorne terapije, te endoskopsku balonsku dilataciju pilorusa, u slučaju kronične opstrukcije (2,20). Klinička slika karcinoma želuca u početnoj je fazi nespecifična, te simptomi nalikuju onima u ulkusnoj bolesti. U ranoj fazi javljaju se simptomi dispepsije, dok u kasnijim fazama bolesti dolazi do disfagije i gubitka tjelesne mase, zbog otežanog hranjenja uslijed opstrukcije. Moguća je pojava sekundarne anemije uslijed krvarenja (27). Ulkusna bolest uzrokovana infekcijom *H.pylori* povećava rizik za nastanak karcinoma želuca 3-6 puta, dok ulkusi druge etiologije ne nose povećani rizik za razvoj maligne bolesti (20). Infekcija *H.pylori* prisutna je u 60% slučajeva želučanog karcinoma, zbog čega je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji *H.pylori* svrstana u prvu grupu karcinogena. Prema nekim istraživanjima, u 2-3% inficiranih dolazi do razvoja adenokarcinoma, a u 0.1% do razvoja želučanog MALT ( mucosa-associated lymphoid tissue) limfoma. Iz tog je razloga, iznimno važno u svih pacijenata s dokazanom infekcijom, provesti adekvatno liječenje s ciljem eradikacije infekcije (28).

I	<b>Aktivno krvarenje</b>
I a	Arterijsko krvarenje u mlazu
I b	Krvarenje u obliku sijevanja ili kapanja
II	<b>Znakovi nedavnog krvarenja</b>
II a	Vidljiva žila ne krvari
II b	Adherentni ugrušak
II c	Crno dno ulkusa
III	<b>Nema znakova krvarenja, baza ulkusa je čista</b>

Slika 3. Forrestova klasifikacija krvarenja iz ulkusa želuca i dvanaesnika. Koristi se za procjenu rizika ponovnog krvarenja i nastavka daljnjeg liječenja. Kovačević J. Uzroci manifestnog krvarenja u gornjem gastrointestinalnom traktu u urgentno gastroskopiranih bolesnika [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014 [pristupljeno 28.06.2022.]. Dostupno na:

<https://repozitorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A29/datastream/PDF/view> (29).

## **5. Zahvale**

Zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Davoru Hrabaru na mentorstvu i suradnji prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Također, veliko hvala mojoj majci Biljani, ocu Mariju, sestrama Moniki i Antoniji, baki Nadi, Mihaelu, Nikolini, Jeleni, Ivani i Anamariji na pruženoj podršci tijekom studija.

## 6. Literatura

1. Malik TF, Gnanapandithan K, Singh K. Peptic Ulcer Disease. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [pristupljeno 04.28.2022.]; Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534793/>.
2. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection. *Mo Med*. 2018;115(3):219-24.
3. Malfertheiner P, Schulz C. Peptic Ulcer: Chapter Closed? *Dig. Dis*. 2020;38(2):112-6.
4. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23rd ed. London: Elsevier; 2018. Str.798-802.
5. Xie X, Ren K, Zhou Z, Dang C, Zhang H. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2022 Feb 10;22(1):58.
6. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz-Lucic N, Vcev A, Smolic M. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. *J Clin Med*. 2019 Feb;8(2):179.
7. Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins*. 2019 Nov;11(11):677.
8. Reshetnyak VI, Burmistrov AI, Maev IV. Helicobacter pylori: Commensal, symbiont or pathogen? *World J Gastroenterol*. 2021. Feb 21;27(7):545-60.
9. Xu C, Soyfoo DM, Wu Y, Xu S. Virulence of Helicobacter pylori outer membrane proteins: an updated review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jun 17;1-10.
10. Cover TL, Lacy DB, Ohi MD. The Helicobacter pylori Cag Type IV Secretion System. *Trends Microbiol*. 2020 Aug;28(8):682-95.

11. Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr.* 2017 Jun;40(3):91-3.
12. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med.* 2021 Mar;21(2):131-4.
13. Fornai M, Antonioli L, Colucci R, Tuccori M, Blandizzi C. Pathophysiology of Gastric Ulcer Development and Healing: Molecular Mechanisms and Novel Therapeutic Options, Peptic Ulcer Disease, Dr. Jianyuan Chai (Ed.), ISBN: 978-953-307-976-9, In Tech [Internet]. 2011 [pristupljeno 11.05.2022.]; 10.5772/17640. Dostupno na: <http://www.intechopen.com/books/peptic-ulcer-disease/pathophysiology-og-gastric-ulcer-development-and-healing-molecular-mechannisms-and-novel-therapeutic->.
14. Gui X, Yang Z, Li MD. Effect of Cigarette Smoke on Gut Microbiota: State of Knowledge. *Front Physiol.* 2021 Jun 17;12:673341.
15. Berkowitz L, Schultz BM, Salazar GA, Pardo-Roa C, Sebastián VP, Álvarez-Lobos MM, et al. Impact of Cigarette Smoking on the Gastrointestinal Tract Inflammation: Opposing Effects in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Front Immunol.* 2018 Jan 30;9:74.
16. Ocasio Quinones GA, Woolf A. Duodenal Ulcer. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [pristupljeno 11.05.2022.]; Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557390/>.
17. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Lancet Lond Engl.* 2020 Nov 21;396(10263):1689-702.
18. Mladenova I. Clinical Relevance of Helicobacter pylori Infection. *J Clin Med.* 2021 Aug 6;10(16):3473.

19. Sankararaman S, Moosavi L. Urea Breath Test. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [pristupljeno 12.05.2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542286/>.
20. Hrvatska Placebo d o o Split i MSD. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Ulkusna bolest [Internet]. 2014 [pristupljeno 12.05.2022.] Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-probave/gastritis-i-pepticki-vrijed/ulkusna-bolest>.
21. Bešlić I. Javno zdravstveni problem rezistencije bakterije Helicobacter pylori [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015 [pristupljeno 16.05.2022.] Dostupno na: <https://repositorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A837/datastream/PDF/view>.
22. Haasttrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitors Use: A Review. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;123(2):114-21.
23. Hrvatska Placebo d o o Split i MSD. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Farmakoterapija želučane kiselosti [Internet]. 2014 [pristupljeno 17.05.2022.] Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-probave/gastritis-i-pepticki-vrijed/farmakoterapija-zelucane-kiselosti>.
24. Histamine Type-2 Receptor Antagonists (H2 Blockers). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [pristupljeno 16.05.2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547929/>.

25. Tarasconi A, Coccolini F, Biffi WL, Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. World J Emerg Surg WJES. 2020. Jan 7;15:3.
26. Weledji EP. An Overview of Gastroduodenal Perforation. Front Surg.2020. Nov 9;7:573901.
27. Hrvatska Placebo d o o Split i MSD. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Rak želuca [Internet]. 2014 [pristupljeno 17.05.2022.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-probave/tumori-probavnog-sustava/rak-zeluca>.
28. Alipour M. Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. J Gastrointest Cancer. 2021;52(1):23-30.
29. Kovačević J. Uzroci manifestnog krvarenja u gornjem gastrointestinalnom traktu u urgentno gastroskopiranih bolesnika [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014 [pristupljeno 28.06.2022.]. Dostupno na: <https://repozitorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A29/datastream/PDF/view>.

## 7. Životopis

Rođena sam 06.09.1997. godine u Livnu, BIH. Osnovnoškolsko obrazovanje stekla sam u Osnovnoj školi „Braća Radić“ u Koprivnici, koju sam pohađala od 2004. do 2012. godine. Srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u Gimnaziji „Fran Galović“ u Koprivnici, koju sam pohađala od 2012. do 2016. godine. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2016. godine. Tijekom osnovne i srednje škole, kao član Crvenog križa, sudjelovala sam na brojnim natjecanjima iz pružanja prve pomoći, na županijskoj i državnoj razini. U akademskoj godini 2010./2011. proglašena sam učenicom generacije. Raspoložem znanjem engleskog i njemačkog jezika. Također, šest sam godina bila član Karate kluba „Podravka“, s kojim sam sudjelovala na brojnim natjecanjima, te uspješno položila ispite do razine plavog pojasa (učeničko zvanje, 4. KYU). Za vrijeme studija na Medicinskom fakultetu bila sam demonstrator na kolegiju „Klinička propedeutika“. U slobodno vrijeme volim čitati knjige, posebice djela pisaca iz razdoblja hrvatske avangardne i suvremene književnosti, te se rekreativno bavim trčanjem.



