

**UNIVERZITET CRNE GORE**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Brigita Smolović**

**KLINIČKE, ENDOSKOPSKE I**  
**PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE**  
**»IDIOPATSKE« ULKUSNE BOLESTI**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Podgorica, 2012.**

## **PODACI I INFORMACIJE O DOKTORANTU**

**Ime i prezime:** Brigita Smolović

**Datum i mjesto rođenja:** 14.09.1972. Kotor, Crna Gora

**Naziv završenog postdiplomskog programa i godina završetka:** Poslijediplomske studije iz oblasti „Digestivni sistem“, 2007, Medicinski fakultet, Beograd

## **INFORMACIJE O DOKTORSKOJ DISERTACIJI**

**Naziv doktorskih studija:** Doktorske studije

**Naslov teze:** Kliničke, endoskopske i patohistološke karakteristike „idiopatske“ ulkusne bolesti

**Fakultet na koji je disertacija odbranjena:** Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore

## **UDK, OCJENA I ODBRANA DOKTORSKE DISERTACIJE**

**Datum prijave doktorske teze:** 03.07.2009.godine

**Datum sjednice Senata Univerziteta na kojoj je prihvaćena teza:** 26.11.2009.godine

**Komisija za ocjenu podobnosti teze i kandidata:** Prof. dr Srđan Đuranović, Prof. dr Marina Ratković, Prof. dr Aneta Bošković

**Mentor:** Prof. Srđan Đuranović

**Komisija za ocjenu doktorske disertacije:** Prof. dr Milenko Uglješić, Prof. dr Srđan Đuranović, Prof. dr Miodrag Krstić

**Komisija za odbranu doktorske disertacije:** Prof. dr Milenko Uglješić, Prof. dr Srđan Đuranović, Prof. dr Miodrag Krstić, Prof. dr Marina Ratković, Prof. dr Ljilja Musić

**Lektor:** Ljiljana Čolan

**Datum odbrane:** 12.03.2013. godine

**Datum promocije:** \_\_\_\_\_

## PREDGOVOR:

Doktorska disertacija „Kliničke, endoskopske i patohistološke karakteristike „idiopatske“ ulkusne bolesti“, ima za cilj da definiše karakteristike pacijenata sa ne-*Helicobacter pylori*, ne-NSAIL ulkusnom bolešću. Epidemiologija ulkusne bolesti se promjenila u novom milenijumu, zahvaljući ogromnom naporu da se eradiciira *Helicobacter pylori* infekcija. Posmatrajući drugačije uobičajenu situaciju, i analizirajući pacijente koji su posljednjih decenija bili manje ispitivani, upotrebom adekvatnih dijagnostičkih procedura, utvrdila sam endoskopske i histološke karakteristike ovih ulkusa.

Pokazala sam koji rizični faktori dovode do nekomplikovane, ali isto tako i komplikovane ne-*Helicobacter pylori*, ne-NSAIL ulkusne bolesti, a sve sa ciljem da se ulože novi naponi u prevenciji i poboljšanju ovih entiteta.

Posebno sam željela da apostrofiram nove izazove sa kojima se kliničari moraju suočiti pri praćenju pacijenata sa često rekurentnom ulkusnom bolešću, čestim komplikacijama bez naizgled očiglednog rizičnog faktora.

Zahvaljujem mentoru prof. dr Srđanu Đuranoviću na pomoći i podršci.

dr Brigita Smolović

## IZVOD TEZE

Etiologija i kliničke manifestacije peptičke ulkusne bolesti su se promjenile posljednjih decenija. Visoki rizik od krvarenja u *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)-negativnih, nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL)-negativnih peptičkih ulkusa, ističe kliničku važnost analize promjene trendova u peptičkoj ulkusnoj bolesti (PUB). Cilj je bilo ispitati rizične faktore u ne-komplikovanoj i/ili komplikovanoj ulkusnoj bolesti bez *H.pylori* infekcije i izloženosti NSAIL.

Prospektivna studija je sprovedena u cilju ispitivanja pacijenata sa endoskopski dijagnostikovanom ne-komplikovanom i/ili komplikovanom ulkusnom bolešću. Pacijenti su bili bez *H.pylori* infekcije (potvrđeno patohistološki i serološki) i bez ekspozicije sa NSAIL unutar četiri nedelje pred endoskopiju. Pacijenti su podjeljeni u dvije grupe: ispitivana grupa koju čini 95 pacijenata sa ulkusnom bolešću i kontrolna grupa koju čini 105 pacijenata sa simptomima gornje dispepsije. Ispitivana grupa je podjeljena u dvije podgrupe: 48 pacijenata sa krvarećim ulkusom i 47 pacijenata takođe sa ulkusom, ali bez znakova krvarenja. Prije endoskopije svi pacijenti su popunjavali upitnik koji se odnosio na demografske karakteristike, rizične faktore i navike. Funkcija trombocita, nivo von Willebrandovog faktora (vWf) i krvne grupe su određene svim pacijentima. Histopatološka analiza biopsijskih uzoraka antruma i korpusa svim pacijentima određena je po modifikovanom Sydney-skim sistemu za klasifikovanje gastritisa. Uticaj bilijarnog refluksa analiziran je koristeći Bilijarni refluksni index (BRI). Pokazano je da je muški pol u većem riziku za nastanak ulkusne bolesti, 55/95 (57.9%) ( $p=0.001$ ). Pušenje cigareta povećava rizik za nastanak ulkusne bolesti (44/95 (46.3%) vs. 34/105 (32.4%)) ( $p=0.044$ ). Godine starosti ( $p=0.454$ ), udružene bolesti ( $p=0.530$ ) i izloženost stresu ( $p=0.281$ ) nisu imale uticaj na nastanak ulkusa. Upotreba Aspirina ( $p=0.699$ ) i poremećena trombocitna funkcija ( $p=0.108$ ) nisu bili rizični faktori za nastanak ulkusa. Sličan rezultat dobijen je i za krvne grupe ( $p=0.831$ ) i novo vWf ( $p=0.298$ ). Ranije liječenje duodenalnog ulkusa povećava rizik za novonastali ulkus ( $p=0.039$ ). Histopatološke analize mukoze pokazale su da je intestinalna metaplazija (IM) antruma rizični faktor ( $p=0.003$ ). BRI>14 nije imao uticaj na nastanak ulkusa ( $p=0.122$ ).

Bilo je 48 pacijenata sa krvarećim ulkusom. Godine, pol, pušenje cigareta i konzumiranje alkohola nemaju uticaja na rizik od krvarenja. Rizik od krvarenja ne zavisi od udruženih bolesti ( $p=0.509$ ) i

izloženosti stresu ( $p=0.944$ ). Krvari 10/48(20.8%), u odnosu na 19/47(40.4%) pacijenata koji ne krvare, a ranije su liječili gastritis ( $p=0.038$ ). Antralna atrofija nađena je u 14/48 (29.2%) pacijenata sa krvarećim ulkusom, a u 5/47 (10.6%) pacijenata koji su imali ulkus bez znakova krvarenja ( $p=0.024$ ). Pacijenti sa  $BRI < 14$  krvarili su u 79.2% slučajeva, a nisu krvarili u 57.4% slučajeva ( $p=0.023$ ). Sa H2 blokatorima krvari 10/48(20.8%), a ne krvari 18/47(38.3%) ( $p=0.01$ ). Abnormalnu funkciju trombocita imalo je 12/48 (25.0%) pacijenata sa krvarenjem, poredeći sa 2/47 (4.3%) pacijenata koji ne krvare ( $p=0.004$ ). Rizik od krvarenja nije zavisio od krvnih grupa i nivoa vWF.

Muški pol, pušenje cigareta, predhodno liječenje duodenalnog ulkusa, histopatološki verifikovana intestinalna metaplazija sluzokože antruma želuca su rizični faktori za nastanak *H.pylori*-negativne, NSAID-negativne ulkusne bolesti. Abnormalna trombocitna funkcija (bez obzira na to da li je poremećaj uslovljen uzimanjem Aspirina i/ili drugih lijekova) i histopatološki verifikovana atrofija sluzokože antruma želuca su rizični faktori za krvareći "idiopatski"ulkus. Ranije liječen gastritis, uzimanje H2 blokatora i postojanje značajnog bilijarnog duodenogastričnog refluksa predstavljaju faktore koji značajno smanjuju vjerovatnoću za pojavu krvarećeg „idiopatskog“ ulkusa.

## ABSTRACT

Etiology and clinical manifestation of the peptic ulcer have changed over the past decades. The high risk of bleeding in *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)-negative, NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs)-negative peptic ulcers highlights the clinical importance of analyzing the changing trends of peptic ulcer diseases (PUD). AIM: To investigate risk factors for non-complicated and/or complicated ulcer in patients without *H.pylori* infection and exposure to NSAIDs. MATERIAL AND METHODS: A prospective study was conducted to examine patients (pts) with endoscopically diagnosed non-complicated and/or complicated ulcer. Patients were without *H.pylori* infection (verified by pathohistology and serology) and without exposure to NSAIDs within 4 weeks before endoscopy. Patients were divided into 2 groups: study group of 95 pts with peptic ulcer and control group of 105 pts with dyspepsia. The study group was then divided into two subgroups: 48 pts with bleeding ulcer and 47 pts also with ulcer but without signs of bleeding. Prior to endoscopy they had completed a questionnaire related to demographics, risk factors and habits. The platelet function, von Willebrand factor (vWf) and blood groups were determined in all patients. Histopathology analysis of antrum and corpus biopsy samples from all pts was performed according to modified Sydney system for classification of gastritis. The influence of bile reflux was analysed by calculating the Bile reflux index (BRI).

RESULTS: Male gender was at high risk for developing ulcers 55/95 (57.9%) ( $p=0.001$ ). Cigarette smoking increased the risk of ulcer disease 44/95 (46.3% vs. 34 (32.4%)) ( $p=0.044$ ). Age ( $p=0.454$ ), concomitant diseases ( $p=0.530$ ) and exposure to stress ( $p=0.281$ ) didn't affect the ulcer rate. The same results were for different blood groups ( $p=0.831$ ) and fluctuating range of vWF ( $p=0.298$ ). Aspirin used ( $p=0.699$ ) and abnormal platelet function ( $p=0.108$ ) weren't risk factor for ulcer. Earlier treatment of duodenal ulcer increased the risk for new ulcer ( $p=0.039$ ). Intestinal metaplasia (IM) in antrum was risk factor ( $p=0.003$ ).  $BRI > 14$  didn't affect the ulcer rate.

There were 48 pts with bleeding ulcer. Age, gender, tobacco and alcohol use didn't affect the bleeding rate. The risk of bleeding didn't depend on concomitant diseases ( $p=0.509$ ) and exposure to stress ( $p=0.944$ ). The history of gastritis was significantly different among investigated groups; bled, 10/48 (20.8%) patients compared with 19/47 (40.4%) patients who

didn't bleed, but also earlier treated gastritis ( $p=0,038$ ). Antrum atrophy was found in 14/48 (29.2%) pts with bleeding ulcer and in only 5/47 (10.6%) pts who had ulcer without bleeding ( $p=0.024$ ). Patients with  $BRI < 14$  bled in 79.2% and didn't bleed in 57.4% of the cases ( $p=0.023$ ). Patients with H2 blockers bled in 10/48(20.8%) and didn't bleed in 18/47(38.3%) ( $p=0.01$ ). Abnormal platelet function had 12/48 (25.0%) pts who bled, as opposed to 2/47 (4.3%) pts who didn't bleed ( $p=0.004$ ). The risk of bleeding didn't depend of blood groups and fluctuating range of vWf.

CONCLUSION: Male gender, cigarette smoking, previous treatment of duodenal ulcer, histopathologically confirmed intestinal metaplasia of the gastric antrum mucosa were risk factor for *H.pylori*-negative and NSAIDs-negative ulcer disease. Abnormal platelet function (regardless of whether it was a disorder caused by taking Aspirin and / or other drugs) and histopathologically confirmed atrophy of the gastric antral mucosa were risk factors for "idiopathic" ulcer bleeding. The protective effect on "idiopathic" ulcer bleeding was significantly higher among H2 blocker users, patients with previous treatment of gastritis and the high bile reflux index.

<b>SADRŽAJ</b>	
PREDGOVOR	I
IZVOD TEZE	II
ABSTRACT	IV
SADRŽAJ	VI
<b>I. UVOD</b>	1
<b>II. PREGLED LITERATURE</b>	3
<b>II.1. Razlozi „lažno“ negativnih rezultata <i>H. pylori</i> infekcije</b>	4
<b>II.2. Ne-NSAIL potencijalno ulcerogeni lijekovi</b>	6
II.2.1 Antitrombocitni lijekovi	6
II.2.2. Aspirin	8
II.2.3. Klopido­grel	10
II.2.4. Antikoagulantni lijekovi	11
II.2.5. Kortikosteroidi	12
<b>II.3. Komplikovana ulkusna bolest (krvarenje, obstrukcija, perforacija)</b>	13
<b>II.4. Navike (pušenje, alkohol, dijeta)</b>	14
<b>II.5. Starosna dob, rasa, pol, genetika</b>	15
<b>II.6. Izolovana kolonizacija duodenuma sa <i>H.pylori</i></b>	16
<b>II.7. Histološke karakteristike <i>H.pylori</i> negativnih ulkusa</b>	16
<b>II.8. Ranije bolesti GI trakta</b>	17
II.8.1. Istorija ulkusne bolesti	17
II.8.2. Ponovno javljanje ulkusne bolesti nakon eradikacione terapije	17
II.8.2.1 <i>H. pylori</i> -pozitivni, nisu uvijek <i>H.pylori</i> -povezani ulkusi	17
II.8.2.2. Što je sa ulkusima nakon eradikacione terapije?	18
<b>II.9. Želudačna hipersekrecija</b>	19
<b>II.10. Krvne grupe, von Willebrandov faktor</b>	20
<b>II.11. Funkcija trombocita</b>	22
<b>II.12. Duodenogastrični bilijarni reflux</b>	24



<b>II.13. Helicobacter 'Heilmanii' infekcija</b>	26
<b>II.14. Udružene bolesti i stres</b>	26
<b>II.15. Prognoza <i>H.pylori</i> negativnih ulkusa</b>	27
<b>II.16. Pristup pacijentima sa ne-<i>H.pylori</i>, ne-NSAIL ulkusima</b>	28
<b>III. CILJ ISTRAŽIVANJA</b>	31
<b>IV. RADNE HIPOTEZE</b>	31
<b>V. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA</b>	32
<b>V.1. Klinička studija - ispitanici</b>	32
<b>V.2. Protokol kliničke studije</b>	32
V.2.1. Upitnik	32
V.2.2. Uticaj udruženih bolesti	33
V.2.3. "Holmes and Rahe Stress Scale"	34
V.2.4. Endoskopski pregled	36
V.2.5. Patohistološki pregled biopsijskih uzoraka mukoze želuca	36
V.2.6. Dodatni faktori	38
V.2.6.1. Von Willebrandov faktor	38
V.2.6.1.1 Princip metoda- von Willebrandov faktor	38
V.2.6.1.2 Uzorak- von Willebrandov faktor	38
V.2.6.1.3 Rezultati- von Willebrandov faktor	38
V.2.6.2. Funkcija trombocita	39
V.2.6.2.1 Princip metoda- Funkcija trombocita	39
V.2.6.2.2 Uzorak- Funkcija trombocita	39
V.2.6.2.3 Rezultati- Funkcija trombocita	40
V.2.6.2.4 Očekivani rezultati- Funkcija trombocita	40
V.2.6.3. Bilijarni duodenogastrični refluks	40
<b>V.3. Statistička obrada podataka</b>	41
<b>VI. REZULTATI ISTRAŽIVANJA</b>	42
<b>VI.1. Rizični faktori za nastanak ulkusne bolesti</b>	42
VI.1.1. Demografske karakteristike	43
VI.1.2. Navike	43
VI.1.3. Uticaj stresa, udruženih bolesti i krvnih grupa na ulkusnu bolest	46

VI.1.4. Uticaj lijekova i funkcije trombocita na ulkusnu bolest	48
VI.1.4.1. ne-NSAIL ulcerogeni lijekovi i ulkusna bolest	48
VI.1.4.2. Funkcionalnost trombocita	49
VI.1.4.3. Komedikacija sa antisekretornim lijekovima pred endoskopiju	49
VI.1.5. Ranije bolesti gornjeg dijela digestivnog trakta	50
VI.1.6. Ranije liječena <i>Helicobacter pylori</i> infekcija	51
VI.1.7. Uticaj vWF i BRI na nastanak ulkusne bolesti	52
VI.1.8. Uticaj histoloških karakteristika gastritisa na nastanak ulkusne bolesti	53
VI.1.9. Zajednički uticaj rizičnih faktora na nastanak ulkusne bolesti	56
<b>VI.2. Rizični faktori za nastanak krvareće ulkusne bolesti</b>	57
VI.2.1. Navike	59
VI.2.2. Lijekovi i funkcionalnost trombocita	60
VI.2.3. Ranije bolesti i liječenje <i>H.pylori</i> infekcije	61
VI.2.4. von Willebrandov faktor (vWf) i bilijarni refluksni index (BRI)	62
VI.2.5. Uticaj histoloških karakteristika sluznice želuca na krvareći ulkus	64
VI.2.6. Logistička regresija- uticaj najvažnijih rizičnih faktora na krvarenje	65
<b>VI.3. Krvarenje iz ulkusa želuca</b>	66
VI.3.1. Navike	67
VI.3.2. Ranije liječenje <i>Helicobacter pylori</i> i bolesti gornjeg dijela GIT-a	67
VI.3.3. Lijekovi i njihov uticaj	68
VI.3.4. von Willebrandov faktor (vWf) i bilijarni refluksni index (BRI)	69
VI.3.5. Uticaj histoloških karakteristika sluznice želuca na krvareći ulkus želuca	70
<b>VI.4. Rizični faktori za krvarenje iz ulkusa dvanaestopalačnog crijeva</b>	71
VI.4.1. Navike	72
VI.4.2. Lijekovi i njihov uticaj	73
VI.4.3. Ranije bolesti gornjeg dijela GIT-a i liječenje <i>H. pylori</i> infekcije	75
VI.4.4. von Willebrandov faktor (vWf) i bilijarni refluksni index (BRI)	76
VI.4.5. Uticaj histoloških karakteristika sluznice želuca na krvareći ulkus d.crijeva	77
<b>VII. DISKUSIJA</b>	78
<b>VII.1. Opšti podaci-prevalenca ne-<i>H.pylori</i>, ne-NSAIL ulkusa</b>	79

<b>VII.2. Rizični faktori za ne-<i>H.pylori</i>, ne-NSAIL ulkusnu bolest</b>	79
VII.2.1. Pol, godine starosti, navike, stres i udružene bolesti	79
VII.2.2. Krvne grupe, von Willebrand-ov faktor, funkcija trombocita	81
VII.2.3. Uticaj lijekova	83
VII.2.3.1. Uticaj ne-NSAIL ulcerogenih lijekova na ulkusnu bolest	83
VII.2.3.2. Uticaj komedikacije sa antisekretornim lijekovima na ulkusnu bolest	84
VII.2.4. Uticaj ranijih bolesti gornjeg dijela digestivnog trakta i <i>H. pylori</i> infekcije	85
VII.2.5. Značaj bilijarnog refluksa i histoloških karakteristika gastritisa u nastanku ne- <i>H.pylori</i> , ne-NSAIL ulkusa	86
<b>VII.3. Rizični faktori za krvarenje iz ne-<i>H.pylori</i>, ne-NSAIL ulkusa</b>	89
VII.3.1. Pol, godine starosti, navike, stres i udružene bolesti	89
VII.3.2. Krvne grupe, von Willebrand-ov faktor, funkcija trombocita	91
VII.3.3. Uticaj lijekova	93
VII.3.3.1. Uticaj ne-NSAIL ulcerogenih lijekova na krvarenje iz ulkusa	94
VII.3.3.2. Uticaj komedikacije sa antisekretornim lijekovima na krvarenje	95
VII.3.4. Uticaj ranijih bolesti gornjeg dijela digestivnog trakta i <i>H. pylori</i> infekcije	96
VII.3.5. Značaj bilijarnog refluksa i histoloških karakteristika gastritisa u nastanku krvarenja ne- <i>H.pylori</i> , ne-NSAIL ulkusa	97
<b>VII.4. Rizični faktori za krvarenje iz ulkusa želuca</b>	99
VII.4.1. Pol, godine starosti, navike, stres i udružene bolesti	99
VII.4.2. Krvne grupe, von Willebrand-ov faktor, funkcija trombocita	100
VII.4.3. Uticaj lijekova	101
VII.4.4. Uticaj ranijih bolesti gornjeg dijela digestivnog trakta i <i>H. pylori</i> infekcije	102
VII.4.5. Značaj bilijarnog refluksa i histoloških karakteristika gastritisa	103
<b>VII.5. Rizični faktori za krvarenje iz ulkusa d.crijeva</b>	105
VII.5.1. Pol, godine starosti, navike, stres i udružene bolesti	106
VII.5.2. Krvne grupe, von Willebrand-ov faktor, funkcija trombocita	107
VII.5.3. Uticaj lijekova	108
VII.5.4. Uticaj ranijih bolesti gornjeg dijela digestivnog trakta i <i>H. pylori</i> infekcije	109
VII.5.5. Značaj bilijarnog refluksa i histoloških karakteristika gastritisa	110

<b>VIII. ZAKLJUČAK</b>	111
<b>IX. LITERATURA</b>	112
<b>SPISAK SKRAĆENICA KORIŠĆENIH U TEKSTU</b>	133

## I. UVOD

Ulkusna bolest, i njena najčešća komplikacija krvarenje, povezuju se sa mnogim rizičnim faktorima. 1980. godine, otkriće *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), i njena veza sa želudačnom inflamacijom, doprinjeli su revolucionarnom razumjevanju i liječenju ulkusne bolesti. Brojne studije devedesetih godina XX vijeka su pokazale da je *H.pylori* infekcija prisutna u 90% pacijenata sa duodenalnim i u oko 85% pacijenata sa želudačnim ulkusom. Sa druge strane nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) su drugi najčešći uzrok ulkusne bolesti, kao i najjači rizični faktor za ulkusnu hemoragiju. Nekoliko autora je objavilo da NSAIL uzima 25-75% pacijenata sa *H.pylori*-negativnim duodenalnim ulkusima (DU), odnosno drugim riječima NSAIL su najčešći poznati uzrok u ne-inficiranim DU<sup>(2)</sup>.

Međutim, epidemiologija ulkusne bolesti se promijenila posljednjih decenija, zahvaljujući ogromnom naporu da se eradiciira *H. pylori* infekcija<sup>(1)</sup>. Prevalenca *H. pylori* infekcije se smanjuje, a broj pacijenata sa *H.pylori* negativnim- idiopatskim ulkusima je u porastu.

U Sjevernoj Americi 20-40% ulkusa je bez *H. pylori* infekcije i bez NSAIL upotrebe, dok je u drugim dijelovima svijeta proporcija *H.pylori*-negativnih ulkusa <4%<sup>(30)</sup>. Studija iz Sjeverne Italije je pokazala prevalencu oko 8%<sup>(6,7)</sup>. U Evropi tri studije iz Škotske, Danske i Italije pokazale su prevalencu *H.pylori*-negativnih duodenalnih ulkusa u oko 10-15%<sup>(1)</sup>. Radovi iz različitih dijelova Azije pokazuju široko variranje u prevalenci, a na osnovu dostupnih podataka zabilježen je i porast ne-*H.pylori*, ne-NSAIL krvarećih ulkusa u Aziji. Slične prospektivne studije se očekuju i na Zapadu.

Ulkusi uzrokovani Aspirinom su, takođe, u porastu zbog široke upotrebe Aspirina u prevenciji trombotičnih dešavanja<sup>(31)</sup>. Takođe, broj pacijenata koji uzimaju male doze Aspirina u kombinaciji sa drugim antiagregacionim lijekovima, kao što je klopogrel je u značajnom porastu<sup>(8)</sup>, a samim tim i broj pratećih komplikacija.

Oko 25% pacijenata sa idiopatskim ulkusima ima reaktivni gastritis, koji može biti povezan sa bilijarnim refluksom ili prethodnom upotrebom NSAIL ili *H.pylori* infekcijom. Razlog za to može biti nekompletni oporavak mukoze i moguća osjetljivost na druge ozljede.

Drugi etiološki faktori u *H.pylori*-negativnim, NSAIL-negativnim ulkusima su slabije definisani, ali mogu uključiti genetsku predispoziciju, povećanu sekreciju kiseline, brzo želudačno pražnjenje, izmjenjeni mukozni odbrambeni mehanizmi, stres, pušenje cigareta, konzumiranje alkohola, pol,

udružene bolesti <sup>(9)</sup>.

Neke studije pokazuju vezu između ABO krvnih grupa i hemostaze. Visok procenat krvarećih komplikacija opisan je u pacijenata O krvne grupe<sup>(140,142,143)</sup> i krvna grupa O je zastupljena u pacijenata sa nasljeđenim poremećajima krvarenja<sup>(143)</sup>. Neki autori navode da osobe O krvne grupe imaju veći rizik od krvarenja zbog niskog nivoa cirkulišućeg plazma proteina von Willebrandovog faktora (vWf) <sup>(139,147)</sup>.

U velikoj studiji, Orstavik i dr.<sup>(147)</sup> nađeno je da 66 % ukupnog variraranja plazma nivoa vWf je genetski određeno i 30% od ovih genetskih promjena može se objasniti ABO krvnim grupama. Plazma nivo vWf i drugih faktora koagulacije utiče na rizik od krvarenja. VWf je jedan od glavnih proteina koji vezuje trombocite tokom trombocitne aktivacije i agregacije u primarnoj hemostazi<sup>(139,144,148)</sup>.

Mogući rizični faktor ulkusnog krvarenja je i disfunkcija trombocita. Ona može biti stečena, nasljedna ili indukovana sa trombocitnim inhibirajućim lijekovima, kao što je acetil salicilna kiselina (Aspirin).

Očigledna promjena u ulkusnoj epidemiologiji u novom milenijumu znači da se kliničari moraju suočiti sa novim izazovima u praćenju pacijenata sa rekurentnom ulkusnom bolešću bez očiglednog rizičnog faktora i sa njom povezanim komplikacijama. Incidenca krvarenja iz ulkusa je 48-160 slučajeva/na 1000 odraslih osoba/godinu<sup>(109)</sup>. Rekrvarenje iz ulkusa se dešava u 7-16%, uprkos endoskopskoj terapiji, a mortalitet od krvarenja je i dalje između 4-14%, nepromjenjen zadnjih 10 godina<sup>(161)</sup>.

## II. PREGLED LITERATURE

Mnoge studije su pokazale da je prevalenca *H.pylori*-negativne ulkusne bolesti ili idiopatske ulkusne bolesti u porastu posljednjih godina. Ulkusi koji nisu povezani sa *H.pylori* ili NSAIL posmatraju se kao "idiopatski". Prevalenca *H.pylori*-negativnih ulkusa zavisi od prevalence *H.pylori* infekcije u opštoj populaciji i varira u širokom opsegu, tako da se za dvanaestopalačno crijevo (d.crijevo) kreće 14-72%<sup>(79)</sup>. To znači da ako prevalenca *H.pylori* infekcije nastavi da pada kroz sljedeće dekade, proporcija *H.pylori* negativnih ulkusa će progresivno porasti.

Rezultati studije Xia i dr.<sup>(164)</sup> su pokazali da je prevalenca peptičke ulkusne bolesti, sa *H.pylori* infekcijom i upotrebom NSAIL, poredeći period 2001-2003. godine sa periodom 1997-2000. godine, značajno manja.

McColl<sup>(72)</sup> je prostim matematičkim izračunavanjem zaključio da će proporcija *H.pylori* negativnih ulkusa biti oko 5% u zemljama gdje je prevalenca infekcije u opštoj populaciji oko 65%, a 44% u zemljama sa prevalencom *H.pylori* oko 20%. Nedavno objavljene studije pokazuju visoku incidencu idiopatskih duodenalnih ulkusa (DU) u USA i Australiji, dok je incidenca još uvijek niska u Japanu i češće se javlja kod mlađih osoba i adolescenata (jedinstven fenomen-kod mlađih osoba od 40 godina, prevalenca *H.pylori* infekcije je 10-30%; a u starijih od 40 godina oko 80%)<sup>(85)</sup>. Rađene studije u Singapuru i Pakistanu su pokazale prevalencu oko 29%<sup>(93)</sup>. Studije sprovedene u Evropi pokazuju značajno manju prevalencu *H.pylori* negativnih ulkusa, nego studije sprovedene u USA i Australiji.

Pregled studija sa različitom prevalencom *H.pylori* infekcije u ulkusnoj bolesti pokazuje sljedeće rezultate: Gisbert i dr.su pokazali da od 774 pacijenata, 36 ima *H.pylori* negativne ulkuse, od kojih 20 uzima NSAIL, 9 uzima antibiotike i 1 pacijent obje vrste lijekova, a samo 6 (0.8%) ima „idiopatski“ DU<sup>(68)</sup>; suprotno njima Shirvany i dr.<sup>(84)</sup> našli su da, od 749 pacijenata sa ulkusnom bolešću duodenuma, 36.3% ulkusa je bez *H.pylori* infekcije i bez u anamnezi mjesec dana pred endoskopiju uzimanja NSAIL; studija iz Greater Rochester-a, New York je pokazala prosječnu prevalencu oko 39% *H.pylori* negativnih ulkusa (faktori ograničenja-studija je bila retrospektivna i moguće da je uloga NSAIL potečjenjena)<sup>(4)</sup>, a Kurata i dr. navode da između 48 i 64% peptičkih ulkusa je *H.pylori* pozitivno, 24% NSAIL pozitivno<sup>(48)</sup>.

Sa druge strane ulkusi uzrokovani upotrebom Aspirina su u porastu takođe, zbog široke upotrebe aspirina za prevenciju trombotičnih događaja<sup>(31)</sup>. Drugi etiološki faktori u *H.pylori*-negativnih,

NSAIL-negativnih ulkusa su slabije definisani, ali mogu uključiti genetsku predispoziciju, povećanu sekreciju kiseline, ubrzano želudačno pražnjenje, oslabljene mukozne odbrambene mehanizme, izloženost stresu, udružene bolesti, pušenje, alkohol, pol<sup>(9)</sup>. Genetske i epigenetske promjene u mucinu "krive" se za nastanak idiopatske ulkusne bolesti, ali ova hipoteza se svakako još detaljnije mora istraživati<sup>(105)</sup>.

Smatralo se da je ne-NSAIL ne-*H. pylori* ulkusna bolest uzrok malog broja krvarenja, dok posljednjih decenija, nove studije nisu pokazale suprotne rezultate. Rezultati pokazuju veći rizik od rekurentnog krvarenja, i veći mortalitet, kod ne-NSAIL, ne-*H.pylori* ulkusa, poredeći sa *H. pylori* pozitivnim ulkusima. Takođe, *H.pylori*-negativni ulkusi imaju veću incidencu mortaliteta<sup>(34)</sup>. Mnoge nedavne studije su pokazale da je patogeneza krvarećeg ulkusa različita od nekomplikovane ulkusne bolesti, i drugi rizični faktori različiti od *H.pylori* su vjerovatno odgovorni za relativno visoku proporciju krvarećih ulkusa<sup>(2)</sup>.

Prisustvo *H.pylori* negativnih ulkusa može se objasniti:

- (a) lažno negativnim rezultatima dijagnostičkih metoda, (b) upotrebom NSAIL i/ili Aspirina i drugih antitrombocitnih lijekova, antikoagulantnih lijekova ili kortikosteroida (c) komplikovanom ulkusnom bolešću (naročito krvarenje), (d) higijensko-dijetetskim režimom (pušenjem i konzumiranjem alkohola), (e) izolovanom kolonizacijom duodenuma sa *H.pylori*, (f) starijim godinama, rasom, genetikom, (g) želudačnom hipersekrecijom, (h) ranijom ulkusnom bolešću, (i) *Helicobacter heilmanii* infekcijom, (j) udruženim bolestima, (k) duodenogastričnim bilijarnim refluksom, (l) stresom...

## **II.1. Razlozi „lažno“ negativnih rezultata *H.pylori* infekcije**

Kada pacijent sa ulkusnom bolesti ima *H.pylori* negativan test, a uz to ne uzima NSAIL i/ili Aspirin, potrebno je provjeriti da li je test „lažno“ negativan. Treba uzeti u obzir i da je senzitivnost mnogih *H.pylori* testova manja od 95%, što znači da se jedan od dvadeset inficiranih osoba može „propustiti“<sup>(2)</sup>. Ta činjenica navodi na zaključak da nijedan test sam sproveden za potvrdu *H.pylori* infekcije nije "zlatni standard". Mones<sup>(83)</sup> smatra da „lažno“ negativni *H.pylori* ulkusi čine oko 25% u ordinacijama ljekara opšte prakse. Upotreba dva ili više testova zajedno povećava senzitivnost i negativnu prediktivnu vrijednost. Prevalenca *H.pylori* infekcije raste sa 74% na 77% kada se koriste najmanje dva dijagnostička metoda, a isto tako prevalenca je veća 80% vs. 74% ako se biopsije uzimaju istovremeno sa dvije lokacije-antrum i korpus<sup>(2)</sup>.



Broj i lokacija želudačnih biopsija mogu uticati na tačnost dijagnostičkog metoda<sup>(2)</sup>. Prihvaćeno je da se uzme najmanje dvije biopsije iz antruma i korpusa, jer raspodjela *H.pylori* u želucu može biti mjestimična i uzimanje uzoraka samo iz antruma (ili korpusa) nije pouzdano<sup>(157)</sup>.

Gisbert i dr. su u meta analizi pokazali da se senzitivnost biopsija za ureaza test i histologiju povećava 78%, odnosno 83% ako se uzmu biopsije mukoze i antruma i korpusa, a specifičnost biopsijski baziranih testova za detekciju *H.pylori* infekcije je 93-100%<sup>(45)</sup>. Za razliku od invazivnih testova za *H.pylori* infekciju, koji zahtijevaju uzorak mukoze, i zbog "patchy" distribucije, rezultati testa mogu biti negativni, saroški testovi koji detektuju anti-*H.pylori* IgG antitijela, ne zavise od uzoračke greške<sup>(170)</sup>.

Ako su dva testa negativna, a imamo prisutnu atrofiju ili intestinalnu metaplaziju i treći test treba sprovesti<sup>(9)</sup>, jer u sluznici sa izraženom atrofijom ili metaplazijom *H.pylori* isčezava.

Upotreba antibiotika takođe utiče na „lažno“ negativne rezultate. Raj i ostali su pokazali prevalencu *H.pylori* negativnih ulkusa u oko 13%, međutim, ako se isključe pacijenti koji uzimaju bizmut ili antibiotik unutar četiri nedelje od endoskopije, ima samo 1% *H.pylori* negativnih duodenalnih ulkusa<sup>(158)</sup>. Preporučljivo je odložiti *H.pylori* dijagnozu (druge metode drugačije od serologije) najmanje četiri nedelje poslije uzimanja antibiotika, da bi prevenirali "lažnu" dijagnozu pacijenata sa *H.pylori* infekcijom. Preporučljivo je i isključiti inhibitore protonske pumpe (IPP) 2 nedelje pred *H.pylori* testiranje, zbog „lažno“ negativne dijagnoze. Na taj način dozvolimo bakteriji da "ponovo" naseli sluznicu želuca, naročito antrum<sup>(172)</sup>. Nekada kod jako izraženih simptoma gornje dispepsije moguće je IPP zamijeniti sa H2 blokatorima.

Takođe, prisustvo histološki nađenog hroničnog gastritisa, naročito izraženog u antrumu, bez nalaza *H.pylori* infekcije, treba uvijek da pobudi sumnju o dijagnostičkoj grešci-„lažno“ negativnom rezultatu<sup>(2,156)</sup>.

Jasno pozitivan ureja izdisajni test nađen je u nekih pacijenata sa duodenalnim ulkusom bez obzira na negativan histološki nalaz biopsije želuca<sup>(155)</sup>.

U krvarećem ulkusu "invazivna-biopsija metoda" (brzi ureaza test, histologija, kultura) je manje senzitivna, te se predlažu neinvazivni metodi (serologija ili ureja izdisajni test) ili ponavljanje histologije po prekidanju IPP za 2-4 nedelje. Međutim, studija<sup>(170)</sup> objavljena u *Helicobacter* 2012, nalazi da je senzitivnost kulture (40%) i brzog ureaza testa (85%) u krvarenju značajno manja, nego kulture (58.1%) i brzog ureaza testa (96.4%) u ne-krvarenju. U krvarenju senzitivnost brzog ureaza testa (85%) je značajno manja nego histologije (92.5%) i serologije (97.4%), koliko je nađeno u ne-krvarećoj grupi. Specifičnost serologije je značajno manja od drugih *H.pylori* testova u pacijenata

sa krvarenjem. U zaključku ove studije Venerito i dr.<sup>(170)</sup> navodi se da je histologija adekvatan test kod prisutnog krvarenja.

## **II.2. Ne-NSAIL potencijalno ulcerogeni lijekovi**

Upotreba antiagregacionih lijekova, Aspirina i/ili klopidogetela u kombinaciji je visoka zbog njihovog preventivnog antitrombotičnog efekta, te se njihova upotreba treba uskladiti sa redukovanjem gastrointestinalnih neželjenih efekata na minimum. Znanja o rizičnim faktorima koji potenciraju neželjene efekte antiagregacione terapije, kao što su godine, istovremena primjena i antikoagulantnih lijekova ili NSAIL, ranije postojanje komplikovane i/ili nekomplikovane ulkusne bolesti, *H.pylori* infekcija, mogu pomoći u pristupu pacijentu<sup>(8,81,117)</sup>.

Upotreba inhibitora protonske pumpe i/ili eradikacija *H.pylori* svakako predstavljaju terapijske opcije. Po preporukama -eradikacija infekcije je efikasna u prevenciji rekurentnog krvarenja u hroničnih konzumenata Aspirina<sup>(172)</sup>, a nije u hroničnih konzumenata NSAIL gdje su se IPP pokazali superiorniji u odnosu na eradikaciju infekcije<sup>(94,172)</sup>. Testiranje *H. pylori* infekcije ili IPP nisu potrebni kod hroničnih konzumenata Aspirina ili NSAIL, a koji su u malom riziku. IPP su se pokazali efektivnijim od H2 blokatora u preveniranju simptoma dispepsije, peptičke ulkusne bolesti i krvarećeg ulkusa u konzumenata Aspirina<sup>(43)</sup>, dok opet druge studije navode da H2 blokatori značajno redukuju rizik od krvarenja u konzumenata Aspirina u maloj dozi, ali nisu efikasni u preveniranju krvarenja kod konzumenata klopidogetela<sup>(108)</sup>. Svakako je neophodno još studija o gastroprotekciji, a u cilju smanjenja neželjenih komplikacija lijekova koji su neophodni u rješavanju bolesti krvnih sudova.

### **II.2.1. Antitrombocitni lijekovi**

Benefit od antitrombocitne terapije u prevenciji trombotičnih događaja je evidentan. Statističke studije su pokazale da sekundarna prevencija sa antitrombocitnim lijekovima redukuje rizik od infarkta miokarda i moždanog udara za 25-30%, a stopa smrti uslovljena vaskularnim događajima je oko 15%, što rezultuje značajnoj redukciji ukupnog mortaliteta<sup>(122)</sup>. Kliničari trebaju predložiti IPP kod visoko-rizičnih pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima za prevenciju gastrointestinalnih krvarenja. Međutim, pacijenti koji uzimaju antitrombocitne lijekove za prevenciju kardiovaskularnih bolesti, a prezentuju se sa gastrointestinalnim krvarenjem su pravi izazov u

kliničkoj praksi. U pristupu ovim pacijentima neophodno je prvo procijeniti neophodnost nastavka antiagregacione terapije, a zatim eliminisati druge rizične faktore u pacijenata sa povećanim GI rizikom. Opšte je poznato da je indikacija za dvojni antiagregacionu terapiju: akutni infarkt miokarda (12 mjeseci-ako rizik od krvarenja nije visok; ako je visok, najmanje 1 mjesec), implantacija metalnog stenta (1 mjesec), implantacija stenta sa oslobađanjem lijeka (12 mjeseci)<sup>(186)</sup>.

Rezultati pokazuju da je gastrointestinalno krvarenje koje nastane kod infarkta miokarda povezano sa većom stopom morbiditeta i mortaliteta.

Inhibitori protonske pumpe su preporučljivi kao ko-terapija i kod dvojne antitrombotične terapije. Postoje konflikti rezultati o neželjenim efektima uslovljenim interakcijom između IPP i klopidogeta i time nastale redukcije kardiovaskularne zaštite.

Neke studije pokazuju da osobe na klopidogetu koje uzimaju i inhibitore protonske pumpe imaju značajno povećanje neželjenih kardiovaskularnih događaja, međutim, posljednji prospektivni randomizovani trajali nisu potvrdili tu činjenicu<sup>(97,108)</sup>.

Studija Rossini i dr.<sup>(113)</sup> iz 2011. godine je pokazala da istovremena upotreba klopidogeta i IPP nije povezana sa jednogodišnjim neželjenim kardijalnim događajima (OR 1.54), smrću (OR 0.97) ili trombozom stenta (OR 1.01); nije bilo razlike ni što se tiče primjene različitih IPP (lansoprazol 30mg, pantoprazol 20mg, omeprazol 20 mg).

Suprotno predhodnoj studiji, Tsai i dr.<sup>(115)</sup> su, ispitujući pacijente sa akutnim koronarnim sindromom, koji su u odnosu na datu terapiju podijeljeni u tri grupe (klopidoget; klopidoget+IPP; Aspirin+IPP), pokazali da grupe sa samo klopidogetom i klopidogetom+IPP su imale manje neželjenih GI događaja nego grupa – Aspirin+IPP (0.23 vs. 0.70). Klopidoget sam u upotrebi daje manje rizika od neželjenih kardiovaskularnih događaja, nego Aspirin+IPP (hazard ratio 0.57), ali klopidoget+IPP veći nego Aspirin+IPP (hazard ratio 1.59).

Poznato je da postoje pacijenti koji imaju smanjenu konverziju klopidogeta u aktivni metabolit zbog genetskog polimorfizma u hepatičnom P-450<sup>(111)</sup> (nosioci CYP2C19-gubitak funkcionalnog alela). IPP mogu umanjiti metabolizam klopidogeta u njegov aktivni metabolit inhibirajući različite hepatične CYP450 enzime, naročito CYP2C19. Ustanovljeni su i laboratorijski testovi za ispitivanje genski uslovljene rezistencije na klopidoget, koja se javlja kod 2–14% ljudi. Bez obzira što se preko istog hepatičnog enzima metabolišu se i IPP, nije izvjesno da li pacijenti sa gubitkom funkcionalnog alela na CYP2C19 su osjetljiviji na istovremenu terapiju sa IPP<sup>(111)</sup>.

Kao zaključak studije objavljene maja 2012. g.<sup>(154)</sup> preporučuje se kombinacija klopidogeta sa

„manje“ CYP2C19 inhibitorima protonske pumpe, npr. pantoprazolom, da bi se izbjegao kradiovaskularni rizik u pacijenata koji su visoko rizični za GI krvarenje. Skoro objavljena studija 2011. g.<sup>(149)</sup> je pokazala da esomeprazol, takođe, ne utiče na funkciju klopidogetela u trombocitnoj agregaciji, ali kao limitiranost navode da je esomeprazol uziman prije doručka, a klopidogetel prije spavanja, a poluživot oba lijekova je veoma kratak 14-16 časova, tako da odvojena primjena ovih lijekova može biti razlog minimiziranja potencijalne interakcije.

Budući pristup u tretmanu pacijenata na dvojnjoj antitrombocitnoj terapiji svakako zahtjeva individualizam, uz jasnu procjenu trombotičnog, odnosno rizika od krvarenja<sup>(111)</sup>.

Pacijenti sa visoko-rizičnim stigmatama krvarenja, mogu nastaviti uzimanje antitrombocitnih lijekova koji su im neophodni u prevenciji kardiovaskularnih bolesti nakon 3-5-7 dana poslije posljednje primjenjene doze, a sa niskim-rizikom stigmatama, mogu nastaviti lijekove odmah po endoskopiji<sup>(108, 183, 186)</sup>.

U posljednjim dekadama se razvijaju i novi antitrombocitni lijekovi, kao što su inhibitori adenozin difosfatnih receptora, fosfodiesteraza inhibitori, kao i GPIIb/IIIa inhibitori (abciximab, tirofiban..- direktni inhibitori, jer trombocitni GPIIb/IIIa, heterodimerični transmembranski protein-receptor je „glavni“ target za ovu vrstu lijekova; vezuju fibrinogen i druge adhezivne proteine koji povezuju trombocite). Obzirom da je za sada limitiran očekivani efekat ove terapije, Aspirin i dalje igra glavnu ulogu u prevenciji trombotičnih i kardiovaskularnih poremećaja i očekuje se da tako i ostane u godinama koje su pred nama<sup>(121)</sup>.

Takođe, obzirom da imaju različite mehanizme djelovanja antitrombocitni lijekovi mogu se kombinovati naročito sa Aspirinom, a u cilju povećanja efekta Aspirina.

Svi antitrombocitni lijekovi se klasifikuju po mehanizmu djelovanja i to na lijekove koji inhibiraju: 1) trombocitnu adheziju, 2) trombocitnu aktivnost, 3) trombocitnu agregaciju i 4) trombocitima-povezanu vezu sa inflamacijom<sup>(123)</sup>.

### **II.2.2. Aspirin**

Aspirin je jedan od najčešće primjenjivanih lijekova u prevenciji trombotičnih kardiovaskularnih bolesti<sup>(31,102)</sup>. Ima relativno nisku cijenu i dugotrajni antiagregacioni efekat. Aspirin pripada grupi lijekova koji inhibiraju trombocitnu aktivnost. Trombocitna aktivnost se može blokirati različitim mehanizmima, ali Aspirin ispoljava svoj efekat inhibirajući tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) i to na dozno-zavisan način<sup>(121)</sup>. Poznato je da povećanje nivoa kalcijuma u trombocitu stimuliše membransku

fosfolipazu A<sub>2</sub>, koja oslobađa arahidonsku kiselinu iz membranskih fosfolipida. Arahidonska kiselina se konvertuje u intermedijarni produkt-prostaglandin H<sub>2</sub>, pomoću enzima ciklooksigenaza 1 (COX-1). Prostaglandin H<sub>2</sub> se dalje metaboliše u tromboksan A<sub>2</sub>, pomoću tromboksan sintetaze. Tromboksan A<sub>2</sub> je potentan aktivator trombocita.

Niske doze Aspirina (75-81mg) inhibiraju COX-1, na taj način da je samo inhibirana produkcija tromboksana A<sub>2</sub>, a ne prostaglandina I<sub>2</sub>. Aspirin inhibira COX acetilacijom hidroksilne grupe Ser 530, čime se isključuje pristup arahidonske kiseline do 385 Tyr<sup>(99)</sup>. Ova kovalentna veza rezultira ireverzibilnom inhibicijom COX za razliku od reverzibilne inhibicije sa drugim lijekovima, kao što su NSAID<sup>(121,124)</sup>. Ova ireverzibilna inhibicija čini trombocite nesposobnim za agregaciju dok se ne formiraju novi trombociti, što se očekuje unutar 8-11 dana.

Znači, trombocitna antiagregacija postiže se sa niskom dozom od 75 mg, a u primjeni su po potrebi i značajno veće doze (analgetski i antiinflamatorni efekat >325 mg/dan). To može biti jedan od glavnih razloga za ispoljavanje njegovih neželjenih efekata. Neželjeni efekti na GI trakt uslovljeni su COX-1 inhibicijom (ireverzibilna blokada trombocitnih ciklogenaza-nedostatak mukoznih protektivnih prostaglandina), ali i lokalnim efektima na GI mukozu, što uzrokuje topičku ozljedu<sup>(112,116)</sup>. Između jedan i dva sata od ingestije 600 mg Aspirina, akutna ozljeda je evidentna i karakteriše se intramukoznim petehijalnim hemoragijama i erozijama<sup>(42)</sup>. Sa daljom upotrebom Aspirina te promjene se smanjuju, i to je opisano kao adaptacija. Obzirom da je Aspirin slaba kiselina, u kiseloj okolini konvertuje se u više solubilne, nejонizovane kiseline, koje lako prolaze u epitelne ćelije, uzrokujući njihovo oštećenje – blokiraju mitohondrijalnu oksidativnu fosforilaciju, smanjuju intracelularnu ATP, uzrokuju remećenje homeostaze ćelije.

Treba istaći da prostaglandini ne predstavljaju jedini način zaštite sluznice, sinteza NO i aktivacija enteričkih neurona sprečavaju štetne efekte inhibicije sinteze prostaglandina, kao što je redukcija protoka krvi u gastričnoj mukozu i povećanje adhezije neutrofila za endotel, jer je dobro poznata inhibitorna uloga NO na adheziju neutrofila u mnogim tkivima<sup>(116)</sup>.

Uprkos širokoj upotrebi, optimalna efikasna i bezbjedna doza Aspirina nije sasvim do kraja definisana. Ranije rađene studije slažu se da Aspirin u dozi  $\geq 300$ mg je sličnog efekta kao i Aspirin 75-100mg/dan u prevenciji glavnih vakularnih dešavanja i da veće doze nose veći rizik od krvarenja<sup>(125)</sup>. Nedavno, CURRENT-OASIS, 7 randomizovanih trajala je poredilo visoke doze ( $\geq 300$ mg/dan) sa niskim dozama ( $\leq 75$ -100mg/dan) Aspirina u pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i pokazali su istu efikasnost, bez značajne razlike u riziku od velikih krvarećih komplikacija<sup>(126)</sup>.

Aspirin se takođe pored sekundarne prevencije kardiovaskularnih događaja može koristiti i u primarnoj prevenciji, ali efekat je znatno skromniji. Aspirin se u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja treba izbjegavati u osoba koje su ranije imale GI krvarenje ili cerebralno krvarenje i kod osoba koje su u riziku od krvarenja (poremećaji krvarenja, ozbiljna jetrina bolest, trombocitopenija i udružena antikoagulantna terapija)<sup>(121)</sup>.

Stopa rekrvarenja, kod osoba koje nastave uzimati Aspirin, poslije prve epizode krvarenja iz ulkusa dostiže 300 slučajeva/na 1000 osoba/godinu i zavisi od godina, pola i upotrebe NSAIL<sup>(109)</sup>.

Kako je porast upotrebe Aspirina sve veći, može se očekivati da Aspirin postane glavni uzrok ulkusnog krvarenja. Za osobe sa Aspirin-indukovanim krvarećim ulkusima, upotreba Aspirina u kombinaciji sa inhibitorima protonske pumpe može se smatrati bezbjednom za korišćenje poslije zarastanja ulkusa<sup>(127)</sup>. Eradikacija *H.pylori* infekcije može smanjiti rizik od rekurentnog GI krvarenja kod uzimanja niske-doze Aspirina<sup>(128,172)</sup>.

Aspirin može biti povezan i sa perforativnim ulkusom. U studiji sa perforativnim ulkusom, upotreba Aspirina bila je evidentna. Pokazalo se da oko 13% osoba koje su se izjasnile da ne uzimaju Aspirin, koristeći metodu trombocitne ciklo-oksigenazne aktivnosti, imaju pozitivnost na prisustvo Aspirina<sup>(2)</sup>.

### II.2.3. Klopido­grel

Klopido­grel ispoljava antiagregacioni efekat drugačijim mehanizmom od Aspirina, bez inhibiranja COX-1. Derivat je tienopiridina. Lijek specifično i ireverzibilno inhibira P2Y<sub>12</sub> podtip ADP receptora na ćelijskoj membrani trombocita, koji je važan u aktivaciji trombocita<sup>(149)</sup>. Blokada ovog receptora inhibira agregaciju trombocita, blokirajući aktivaciju glikoprotein IIb/IIIa.

Klopido­grel indukuje manje epizoda gastrointestinalnog krvarenja nego Aspirin<sup>(152)</sup>, tako da je od strane američkog koledža za kardiologiju preporučen kao alternativa Aspirinu u nestabilnoj angini pectoris ili infarktu miokarda bez ST elevacije, a kod osoba koje imaju intoleranciju na Aspirin<sup>(149)</sup>. Suprotno case-control studija 2777 pacijenata sa ozbiljnim GI krvarenjem i 5532 kontrolnih pacijenata, pokazala je da ne-Aspirin antitrombocitni lijekovi (klopido­grel, tiklopidin) imaju sličan rizik za krvarenje iz gornjih partija GI trakta (OR 2.8) kao i Aspirin u dozi od 100mg/dan (OR 2.7) ili antikoagulansi (OR 2.8)<sup>(186)</sup>.

Sam ili u kombinaciji sa Aspirinom, klopido­grel se pokazao korisnim u tretmanu akutnog koronarnog sindroma<sup>(150,154)</sup> i u preveniranju ishemičnih događaja u pacijenata sa

arterosklerozom<sup>(151)</sup>.

Kao što je pomenuto prolongirana dvojna antitrombocitna terapija sa Aspirinom i klopidogetrelom je neophodna poslije implantacije „drug-eluting“ stenta, zato što postoji veliki rizik od kasne tromboze stenta <sup>(163)</sup>. Studija Bae i dr.<sup>(110)</sup> pokazala je da kod 656 osoba koje su dobile „drug-eluting“ koronarni stent, i koje su podijeljene u tri grupe u odnosu na antiagregacioni lijek poslije intervencije (Aspirin; Aspirin+klopidogetrel; Aspirin +klopidogetrel+drugi antiagregacioni lijek) nije bilo značajne razlike u krvarenju između grupa. To znači da dodavanje Aspirinu drugih anti agregacionih lijekova ne povećava stopu krvarenja. *H.pylori* infekcija je bila rijetka i stopa mortaliteta je bila veća u grupi pacijenata sa antiagregacionim lijekovima u odnosu na kontrolnu grupu koja se takođe prezentovala krvarenjem, ali nije uzimala anti agregacione lijekove.

Poredeći sa placebo, značajno više osoba je krvarilo na klopidogetrelu (3.7% vs. 2.7%; RR 1.38), ali nije bilo značajno više osoba sa životno ugrožavajućim krvarenjem (2.1% vs. 1.8%)<sup>(119)</sup>. U studiji Ping-I i dr.<sup>(149)</sup> pokazano je da pacijenti koji su ranije imali ulkus, na terapiji sa klopidogetrelom imaju veći rizik za ponovni nastanak ulkusa. Tako je nedavno objavljena studija pokazala da 12% pacijenata sa istorijom ulkusne bolesti koji uzimaju klopidogetrel imaju krvareći ulkus tokom prve godine terapije<sup>(153)</sup>.

Studija iz 2011. g.<sup>(149)</sup> je pokazala kumulativnu incidencu rekurentne ulkusne bolesti kroz 6 mjeseci praćenja, 1,2% među pacijentima sa esomeprazolom i klopidogetrelom, a 11% među pacijentima koji uzimaju samo klopidogetrel.

Kao što postoje kontraverzne studije o riziku od krvarenja sa klopidogetrelom (istina više je onih koje govore o povećanom riziku), tako i njegov uticaj na 30-dnevni mortalitet poslije ulkusnog krvarenja nije sasvim razjašnjen. Studija Schmidt i dr.<sup>(114)</sup> je pokazala 30-dnevni mortalitet 5.7% u aktuelnih konzumenata klopidogetrela, 7% u bivših konzumenata i 8% u ne konzumenata. To znači da klopidogetrel nije povezan sa kratkotrajnim mortalitetom poslije prijema u bolnicu zbog ulkusnog krvarenja. Svakako potrebno je još studija da bi se mogao donjeti zaključak kako o riziku od krvarenja, tako i mortalitetu poslije ulkusnog krvarenja, kod osoba koje uzimaju klopidogetrel.

#### **II.2.4. Antikoagulantni lijekovi**

Antikoagulantni lijekovi sprečavaju nastanak fibrina. Indikacije za oralnu antikoagulantnu terapiju su: apsolutna aritmija, srčana insuficijencija sa LVEF  $\leq 35\%$ , velika regionalna hipo-/akinezija i aneurizma lijeve komore (LV), predhodna plućna embolija, primarna plućna hipertenzija,

implantacija vještačke valvule (6 mjeseci za bioprotezu, doživotno za metalnu valvulu). Brojni lijekovi kada se uzimaju zajedno sa njima povećavaju rizik od krvarenja. Rizik od krvarenja raste sa upotrebom antitrombocitnih lijekova, uključujući Aspirin i klopidoogrel, kao i kombinacije ovih lijekova<sup>(109)</sup>. Tako istovremena primjena sa Aspirinom i/ili NSAIL povećava rizik od krvarenja 3-6 puta. Povećanje antikoagulantnog efekta imaju i drugi antitrombocitni lijekovi, ali i antiulkusni lijekovi (H2 blokatori i IPP) što predstavlja veliki problem, te treba dobro procijeniti indikacije za primjenu svih pomenutih lijekova. U posljednje vrijeme u literaturi se navodi i da upotreba antidepressiva povećava rizik od krvarenja iz GI trakta, kod uzimanja antikoagulantne terapije i to: citalopram, OR 1.73, fluoxetin OR 1.63, paroxetin OR 1.64, amitriptilin OR 1.47.

Shimizu i dr.<sup>(96)</sup> su, analizirajući efekat antitrombocitnih i antikoagulantnih lijekova (Aspirina, varfarina) i NSAIL na krvarenje iz gornjih partija GI trakta, poredili pacijente koji ne piju zadnjih mjesec dana pomenute lijekove sa onima koji ih piju, i dobili da dovode do krvarenja iz ulkusa u 50,7%. Međutim, pomenuti lijekovi ne dovode do rizika od rekrvarjenja poslije endoskopske hemostaze (4,7%-antitrombotični lijekovi, varfarin, NSAIL vs.10,1%-bez ulcerogenih lijekova).

#### **II.2.5. Kortikosteroidi**

Kortikosteroidi blokiraju oslobađanje arahidonske kiseline inhibicijom fosfolipaze A<sub>2</sub>, što dovodi do blokade stvaranja prostanglandina, tromboksana i leukotrijena.

Sarnes i dr.<sup>(91)</sup> su iz dostupne literature pokušali da sagledaju incidencu i rizik od neželjenih efekata povezanih sa primjenom oralnih i parenteralnih kortikosteroida (KS). Pokazali su da su najčešći neželjeni efekti KS psihijatrijski poremećaji (>30%), infekcija, lezija gornjeg GI i frakture (21-30%). Dozna zavisnost pokazana je za frakture, infarkt miokarda, hipertenziju i peptički ulkus.

Brojne studije su, međutim, pokazale da ne postoji veza između upotrebe kortikosteroida i nastanka ulkusne bolesti i rutinska anti-ulkusna terapija nije potrebna<sup>(118)</sup>.

Studija sprovedena u Češkoj republici<sup>(118)</sup>, vezana za ispitivanje ljekara opšte medicine i ljekara užih specijalista, pokazala je da 82% ljekara opšte medicine misli da su KS ulcerogeni, 7.5% misli da imaju ulcerogeni potencijal kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom za ulkusnu bolest, a 10.3% misli da KS nisu ulcerogeni. Trideset posto gastroenterologa (30%) ne smatra KS ulcerogenim lijekovima (vs.1.9% drugih), a 27.4% (vs.4.3% drugih) ne dodaje antisekretornu terapiju rutinski.

Zajedno sa ranijom istorijom ulkusne bolesti i peptičkim ulkusom upotreba kortikosteroida



povećava rizik ulkusnog krvarenja od 4.4. Relativni rizik kod upotrebe kortikosteroida bez NSAIL je 1.1. Međutim, u NSAIL konzumenata koji uzimaju kortikosteroide taj rizik je 14.6 puta veći, nego kod osoba koje ne uzimaju ove lijekove<sup>(120)</sup>. Izgleda da kod tih pacijenata kortikosteroidi usporavaju/sprečavaju zarastanje NSAIL-indukovanih ulkusa. Iz tog razloga kortikosteroide, kada se sami primjenjuju, ne možemo smatrati ulcerogenim lijekovima.

### **II.3. Komplikovana ulkusna bolest (krvarenje, opstrukcija, perforacija)**

Smatra se da je patogeneza komplikovane ulkusne bolesti različita od nekomplikovane ulkusne bolesti. Krvarenje iz ulkusne bolesti je hitna situacija sa incidencom između 32 i 51/100000 osoba/godišnje<sup>(100)</sup>. Oko 20-25% pacijenata sa ulkusnom bolešću razvije komplikacije, a najčešća je krvarenje, koje čini oko 70% komplikacija i najčešći je uzrok morbiditeta i mortaliteta<sup>(88)</sup>. Mortalitet je oko 10-14%<sup>(183)</sup>. Prediktori za rekrvarenje ili mortalitet uključuju godine starosti preko 65 godina, šok, loše zdravstveno stanje, udružene bolesti, nizak nivo hemoglobina inicijalno, potrebu za transfuzijom, svježu krv u stolici ili nazogastričnom aspiratu, sepsu, povećane parametre: ureje, kreatinina ili aminotransferaza<sup>(183)</sup>.

Studija sprovedena na 977 ispitanika pokazala je 4.1% pacijenata sa krvarećim ulkusom, ne-*H.pylori*, ne-NSAIL<sup>(167)</sup>.

Prevalenca *H.pylori* je manja u krvarećoj ulkusnoj bolesti, nego u ne-krvarećoj, kako su pokazale mnoge objavljene studije. Najčešći uzrok krvarenja u ne-*H.pylori* ulkusima su NSAIL, međutim, visoka stopa lažno negativnih rezultata je drugo moguće objašnjenje za nisku prevalencu *H.pylori*.

Svi dijagnostički metodi detekcije *H.pylori* infekcije u krvarećoj ulkusnoj bolesti ne mogu biti primjenljivi kao kod nekomplikovane ulkusne bolesti. Nekoliko autora je pokazalo da je prevalenca infekcije u pacijenata sa krvarećim ulkusom manja, kada se infekcija ispituje invazivnom-biopsija metodom, kao što su ureaza test, histologija i kultura. Ove metode imaju manju senzitivnost u pacijenata sa komplikovanim ulkusnom bolešću<sup>(45,88)</sup>, te se predlažu neinvazivni metodi, kao što je serologija ili urea izdisajni test.

Chan i dr. su našli da u 480 *H.pylori* povezanih ulkusa, 49 *H.pylori* infekcija je „propušteno“ ureaza testom, koji je urađen pri samoj epizodi krvarenja iz ulkusa. Moguće objašnjenje je možda "razdvajajući" efekat plazme i krvi koji može interferirati sa pH indikatorom koji se koristi kod brzog ureaza testa<sup>(3)</sup>. Alkalni sadržaj je povezan više sa lažno negativnim rezultatima<sup>(183)</sup>.

Takođe zbog neophodne primjene inhibitora protonske pumpe kod krvarećeg ulkusa, možemo

očekivati „lažne“ rezultate. Upotreba seroloških metoda ili ponavljanje ureja izdisajnog testa ili histologije posije dvije-četiri nedelje od prekidanja inhibitora protonske pumpe, može poslužiti kao alternativa za određivanje *H.pylori* statusa kod krvarećeg ulkusa, kao što je već ranije naglašeno<sup>(2,88)</sup>.

Lawrence i dr.<sup>(33)</sup> su pokazali da od 638 pacijenata sa krvarećim ulkusom, 18.8% je *H.pylori* negativnih-idiopatskih ulkusa i od njih je 16.1% primljeno u bolnici zbog krvarenja, a 42.4% je krvarilo i po prijemu u bolnici. Istoriju ranije *H.pylori* infekcije je imalo 28.3% od njih.

Suprotno studija sa 1675 pacijenata sa krvarenjem iz gornjeg GI trakta nalazi da je svega 4,1% pacijenata sa krvarećim ulkusom bilo *H.pylori* i NSAIL negativno<sup>(167)</sup>.

Prevalenca *H.pylori* infekcije kod želudačne opstrukcije čini se da je manja nego što je pokazano u nekomplikovanoj ulkusnoj bolesti; posljednje studije pokazuju vrijednost oko 69%<sup>(46)</sup>, sa varijacijama između 33% do 91%, u zavisnosti od dijagnostičkog metoda korišćenog za dokazivanje *H.pylori* infekcije i/ili uzimanja NSAIL.

Veza između *H.pylori* infekcije i perforativne ulkusne bolesti slabije je ispitivana. Neke studije pokazuju prevalencu *H.pylori* infekcije u perforaciji ulkusa u oko 65-70%, mada se varijacije rezultata kreću od 0% do 100%<sup>(47)</sup>.

## **II.4. Navike (pušenje, alkohol, dijeta)**

U literaturi se navodi da pušenje ima hronični efekat na povećanu mogućnost sekrecije kiseline<sup>(79)</sup>. Pušenje je pokazano kao mogući uzrok ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusne bolesti, ali njegova egzaktna uloga u nastanku ulkusne bolesti nije sasvim jasna. Mc Coll i dr.<sup>(49)</sup> su našli da pet od šest pacijenata sa idiopatskim duodenalnim ulkusom su pušači. Međutim, prava uloga upotrebe duvana u nastanku ulkusne bolesti nije sasvim jasna. Neke studije nisu našle vezu između pušenja i ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa<sup>(50)</sup>.

Chen i dr.<sup>(70)</sup> su pokazali da u 32 ne-*H.pylori*, ne-NSAIL DU 6% pacijenata su konzumirali alkohol, mada etiološka uloga alkohola u DU je kontraverzna; neke studije potvrđuju ulogu alkohola u nastanku ulkusa, dok ih druge negiraju.

Studija Goenka i dr.<sup>(6)</sup> iz Indije nije našla razliku između *H.pylori* negativnih i *H.pylori* pozitivnih pacijenata u nastanku ulkusne bolesti u odnosu na pušenje cigareta i konzumiranja alkohola.

Duodenalne ulceracije su manje zastupljene ako je u osnovnoj ishrani više nerafinisane pšenice, mahunarki i prosa, a više gdje u ishrani dominira riža, rafinisano kukuruzno ili pšenično brašno, jam

(tropsko povrće), pisang (voće slično banani) ili slatki krompir<sup>(79)</sup>.

## II.5. Starosna dob, rasa, pol, genetika

Neke studije su pokazale da su osobe sa *H.pylori* negativnim ulkusima starije, dok druge navode značajno veću incidencu idiopatske ulkusne bolesti u mlađoj populaciji (<40 godina).

U gerijatrijskih pacijenta porast je ulkusne bolesti i prevalence hroničnih bolesti, kao i upotrebe NSAIL, sa smanjenjem *H.pylori* infekcije<sup>(106)</sup>.

U Japanu, Higuchi i dr.<sup>(54)</sup> su pokazali da je prevalenca *H.pylori* infekcije 2-4 puta manja u mlađih osoba. Druga grupa autora navodi suprotno, i to da pacijenti sa „idiopatskim“ ulkusima su stariji, imaju ozbiljnije bolesti i češće krvare tokom hospitalizacije, kako je pokazala studija Chow i dr.<sup>(3,21)</sup>. Uzrok za nastanak ulkusa kod starih osoba, a da to nije *H.pylori* infekcija možemo tražiti vjerovatno u slabijim odbrambenim mehanizmima mukoze, koji je onda čine osjetljivijom za agresivne faktore. Slabiji protok krvi kroz mukozu, dovodi do smanjenog dopremanja potrebnih nutritijenata i bikarbonata do epitelnih ćelija, a na taj način i uslovljavanja većeg štetnog efekta kiseline<sup>(53)</sup>. Drugi razlog za *H.pylori* negativne ulkuse u starijih osoba može biti više prisutna atrofija i intestinalna metaplazija mukoze želuca. Kako jasan mehanizam nastanka ulkusne bolesti u starijoj populaciji nije do kraja rasvjetljen, a mnoge studije su pokazale značajno veći relaps ulkusa u starijoj populaciji, potrebno je češće praćenje ovih pacijenata i vjerovatno duže davanje antisekretorne terapije.

Voutilainen i dr.<sup>(103)</sup> su objavili u studiji, koja je obuhvatila 1091 ispitanika, od kojih je 76 (7%) imalo ne-NSAIL ulkus, da su nezavisni faktori rizika za nastanak ulkus dispepsija (OR 4.3), muški pol (OR 2.0), godine (OR 1.2 po dekadama), anemija (OR 6.2) i *H.pylori* infekcija (OR 7.5).

Neki autori navode manju prevalencu *H.pylori* infekcije u DU bjelaca poredeći sa ne-bjelcima (crnci, Azijati)<sup>(55)</sup>, a drugi opet nalaze *H.pylori* negativne DU značajno češće u Kineza i Malezijaca, nego Indijaca<sup>(56)</sup>.

Neki autori su ispitivali da li postoji razlika u genetici između *H.pylori* pozitivnih i negativnih DU i pokazali da genotip koji ima DQA1\*0102 alel je značajno češće *H.pylori* negativan, dok je DQA1\*0301 alel ređi u ovih pacijenata<sup>(64)</sup>.

Neke studije<sup>(105)</sup> pokazuju da promjena mucina, genetska ili epigenetska, može biti uzrok „idiopatske“ ulkusne bolesti, ali ova hipoteza treba dalje da bude ispitivana.

## **II.6. Izolovana kolonizacija duodenuma sa *H.pylori***

Neki pacijenti sa DU imaju izlovanu kolonizaciju sa *H.pylori* u duodenalnoj mukozi. To je važno, jer ako uzmemo biopsije iz želuca (antrum i korpus) i imamo *H.pylori* negativan gastritis, postojeći ulkus dvanastopalačnog crijeva možemo okarakterisati kao idiopatski, ako se ne uzmu i biopsije iz duodenalne mukoze, a ne postoje drugi uzročni faktori<sup>(30)</sup>.

Studija Pietroiusti i dr.<sup>(57)</sup> pokazala je da 7% od 608 DU koji su klasifikovani kao idiopatski, ima *H.pylori* u duodenalnoj mukozi i eridakciona terapija je usloвила trajno izlječenje ovih ulkusa. Međutim, niska incidenca izolovane kolonizacije sa *H.pylori* u duodenalnoj mukozi (oko 3%)<sup>(2)</sup>, sistematsko uzimanje biopsija duodenuma ne čine praktičnom, ali se može razmotriti kao opcija u refraktornom DU.

Vilaichone i dr.<sup>(101)</sup> su pokazali da 16,2% pacijenata sa duodenalnom lokalizacijom *H.pylori* infekcije ima negativnu želudačnu *H.pylori*. Duodenalna *H.pylori* je povezana sa DU zavisno od prisustva želudačnog *H.pylori* ( $p < 0.05$ ) i nije bilo veze između duodenalne *H.pylori* sa negativnom želudačnom *H.pylori* i duodenalnim ulkusom ( $p > 0.05$ ). To navodi na zaključak da je transmisija želudačne *H.pylori* u duodenum preduslov za formiranje DU.

Neka stanja, kao Crohn-ova bolest, amiloidoza, sarkoidoza, eozinofilni gastroenteritis, limfom, Schonlein-Henoch-ova purpura ili neke infekcije (citomegalovirus ili herpes simplex) mogu usloviti nastanak ulceracije<sup>(2,7,54,58)</sup>. Rutinski se uzimaju biopsije ulkusa i okolne mukoze kada se on nalazi u želucu, ali nije standard uzimati biopsije sa ulceracije duodenuma. Međutim, kada nađemo ulceraciju u pacijenta koji je *H.pylori*, NSAIL negativan, potrebno je da bi se isključila druga stanja koja mogu usloviti nastanak ulceracije, uzeti biopsije i sa duodenalnog ulkusa i okolne duodenalne mukoze.

## **II.7. Histološke karakteristike *H.pylori* negativnih ulkusa**

Prevalenca hroničnog gastritisa se povećava sa godinama starosti, a predominantno je povezana sa *H.pylori* infekcijom i to naročito sa hroničnim antralnim gastritisom. Tipični znakovi mukozne inflamacije isčezavaju poslije eradikacije *H.pylori*. Niska prevalenca *H.pylori* je nađena u pacijenata sa atrofičnim gastritisom i intestinalnom metaplazijom.

Studija<sup>(29)</sup> na 137 pacijenata sa ulkusnom bolešću koja je imala za cilj da odredi histološke pored drugih parametara *H.pylori* pozitivnih i negativnih ulkusa pokazala je da antralna inflamacija,

atrofija i intestinalna metaplazija se ne razlikuju u *H.pylori* negativnim i *H.pylori* pozitivnim ulkusima, ali je aktivnost gastritisa bila češća u *H.pylori* pozitivnim nego *H.pylori* negativnim ulkusima (94,9% vs. 47,1%). Intestinalna metaplazija može oslabiti gastričnu mukozu i učiniti je više osjetljivom na ozljedu sa NSAIL i duodenogastričnim bilijarnim refluksom. Bilijarni refluks može doprinjeti patogenezi hroničnog gastritisa i peptičnoj ulkusnoj bolesti zbog promjena u mukози, naročito intestinalnoj metaplaziji.

Takođe je u studiji Kemppainen i dr.<sup>(29)</sup>, pokazano da polovina *H.pylori* negativnih ulkusa ima aktivni antralni gastritis, dok nekoliko pacijenata sa *H.pylori* negativnom dispepsijom ima inflamatornu aktivnost.

*H.pylori* infekcija je značajan faktor u nastanku hroničnog difuznog superficijalnog gastritisa, a etiologija i histološke karakteristike gastritisa u *H.pylori* negativnim ulkusima nisu sasvim razjašnjene.

## **II.8. Ranije bolesti GI trakta**

### **II.8.1 Istorija ulkusne bolesti**

Pregledom literature može se zaključiti da novi ulkus se razlikuje od ulkusa koji je ranije dijagnosticiran. Dres Pest<sup>(82)</sup> je pokazao 78% incidencu *H.pylori* infekcije u pacijenata sa istorijom hronične ulceracije, a samo u 41% u pacijenata sa kratkom istorijom.

U studiji Arroyo i dr.<sup>(1)</sup>, 40% ispitanika je imalo ranije ulkusnu bolest i od njih 18% je uzimalo NSAIL, a samo 2,9% nije bilo *H.pylori* pozitivno i nije uzimalo NSAIL, takođe nije bilo razlike u ozbiljnosti simptoma. Pacijenti sa „idiopatskim“ ulkusom su imali slični pristup kao oni sa *H.pylori* infekcijom, u odnosu na raniju istoriju ulkusne bolesti ili prethodnih komplikacija.

## **II.8.2. Ponovno javljanje ulkusne bolesti nakon eradikacione terapije**

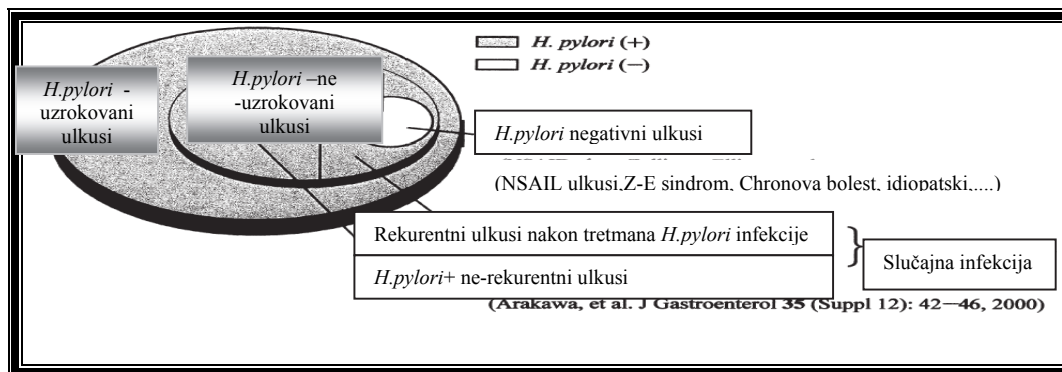
### **II.8.2.1 *H. pylori*-pozitivni, nisu uvijek *H.pylori*-povezani ulkusi**

Među *H.pylori*-pozitivnim pacijentima, postoje dva paradoksa vezana za uticaj *H.pylori* infekcije: postojanje *H.pylori*-pozitivnih nerekurentnih ulkusa i rekurentni ulkusi nakon liječenja *H.pylori* infekcije<sup>(85)</sup> –prikazano na slici 1. Znači infekcija ne mora uvijek biti i uzrok ulkusne bolesti.

Broj *H.pylori*-povezanih ulkusa je manji nego *H.pylori*-pozitivnih ulkusa<sup>(85)</sup>, što nameće zaključak da je u prvom slučaju *H.pylori* odgovoran za nastanak ulkusne bolesti, a u drugom uzgredan

(sporedan) nalaz.

Slika 1. Veza *H.pylori* pozitivnih i negativnih ulkusa sa *H.pylori*-uzrokovanim i ne-uzrokovanim ulkusima



Da li je *H.pylori* samo „nijemi posmatrač“ ili infekcija stvara trajne strukturne i funkcionalne promjene u sluznici želuca, koje uslovljavaju predispoziciju za dalju mukoznu ozljedu, uslovljenu drugim faktorima, nije sasvim jasno i pokazano. Arakawa i dr.<sup>(92)</sup> su našli manje od 5% *H.pylori* negativnih ulkusa, oko 10% ulkusa koji se ponovo javljaju nakon eradikacione terapije i oko 40% *H.pylori* pozitivnih ulkusa koji se ne javljaju ponovo. Znači ne-*H.pylori* ulkusi čine oko 30% svih ulkusa, odnosno *H.pylori* je „nijemi posmatrač“ u oko 1/3 svih pacijenata sa ulkusom.

Studija Mototsugu i dr.<sup>(98)</sup> pokazuje kumulativnu stopu ponovnog javljanja ulkusa nakon eradikacije kroz 5 godina 2% za duodenalni i 12% za želudačni ulkus. Studija je pokazala da su NSAIL najčešći uzrok ponovnih *H.pylori* negativnih ulkusa. Kada se izuzmu NSAIL kao uzrok, frekvencija idiopatskih ulkusa je oko 1.3%. Veza između ponovnog javljanja ulkusa nakon uspješne eradikacije i idiopatskih ulkusa nije sasvim rasvijetljena.

#### II.8.2.2 Što je sa ulkusima nakon eradikacione terapije?

Dugo je smatrano „nema *Helicobacter pylori* infekcije, nema ulkusa“. Međutim, rezultati pregleda literature pokazuju da se ulkusi vraćaju i nakon uspješne eradikacije *H.pylori* infekcije u ne-NSAIL konzumenata<sup>(85)</sup>. Oko 10% ulkusa ne zaraste uprkos eradikaciji *H.pylori* infekcije<sup>(30)</sup>. Još uvijek nije sasvim jasno da li ulkusi koji perzistiraju poslije uspješne eradikacije *H.pylori* infekcije imaju sličnu etiologiju kao ulkusi, prethodno otkriveni u odsustvu *H.pylori* infekcije<sup>(30)</sup>.

Rezultati rađenih studija pokazuju da nastanak duodenalne ulceracije može biti i nezavisno od *H.pylori* infekcije i da sama infekcija može biti slučajan nalaz ili stečena kasnije, te doprinosi hronicitetu ulceracije<sup>(79)</sup>. To znači da *H.pylori* infekcija nije preduslov za nastanak duodenalne

ulceracije, već sekundarni faktor.

Boulos i dr.<sup>(86)</sup> su pokazali da svi *H.pylori* pozitivni pacijenti sa duodenalnim ulkusom imaju simptome duže od 6 mjeseci, dok *H.pylori* negativni pacijenti imaju istoriju kraću od 6 mjeseci. To znači da infekcija nastaje poslije nastanka ulkusa i nije moguće da dovodi do nastanka ulkusa.

Znači prevalenca ulkusa koji nisu povezani sa *H.pylori* infekcijom je zbir ulkusa koji nikad nisu bili povezani sa infekcijom i onih koji se ponovo javljaju nakon eradikacije infekcije<sup>(2)</sup>.

Takođe, većina osoba pozitivnih na *H.pylori*, nema ulkusnu bolest, što potvrđuje manju mogućnost uzročne veze *H.pylori* u nastanku ulkusa<sup>(85)</sup>.

Nedavna meta-analiza, nakon 12 mjeseci od eradikacione terapije, pokazala je mali postotak ponovnog vraćanja ulkusne bolesti: 3% u želučnom ulkusu, a 2% u duodenalnom ulkusu<sup>(87)</sup>.

Druge studije su pokazale ponovno javljanje 6% unutar 3, odnosno 18.9% unutar 7 godina od eradikacione terapije, u pacijenata koji su ostali *H.pylori* negativni<sup>(79)</sup>.

## **II.9. Želudačna hipersekrecija**

Oko 50% *H.pylori* negativnih duodenalnih ulkusa nema jasno objašnjenje za ulkusnu bolest i veliki procenat tih pacijenata ima povećanu želudačnu sekreciju i povećani sadržaj kiseline u duodenumu, što je posebno značajno i čini da se *H.pylori* negativni ulkusi teško kontrolišu sa antisekretornim lijekovima<sup>(24)</sup>.

Neki autori navode da povećana ekspozicija duodenuma kiselinu, je posljedica ubrzanog želudačnog pražnjenja u bulbusu duodenuma<sup>(24,49)</sup>. Nađeno je i da rekurentni idiopatski DU ima značajno veći pik kiseline stimuliran pentagastrinom<sup>(62)</sup>, zato se predlaže da puna doza antisekretorne terapije u održavanju bude neophodna za prevenciju relapsa DU.

Capurso i dr.<sup>(63)</sup> su ispitivali da li želudačna hipersekrecija „per se“ je rizični faktor za rekurentni DU i da li je antisekretorna terapija održavanja potrebna poslije eradikacije u hipersekretornim DU, i pokazali da više od 4 godine poslije *H.pylori* eradikacije DU pacijenti su bili bez simptoma, bez relapsa ili komplikacija ili potrebe za terapijom održavanja sa antisekretornom terapijom, bez obzira na nepromjenjen visok „output“ kiseline poslije eradikacije. Na osnovu ovoga možemo zaključiti da poslije uspješne eradikacije *H.pylori*, želudačna hipersekrecija „per se“ ne uslovljava ponovno vraćanje DU.

Mada nivo gastrina zavisi od *H.pylori* statusa, neki autori nisu uspjeli pokazati razliku između DU sa ili bez *H.pylori* infekcije, i u nijednom prikazu, vrijednost gastrina ne dostiže vrijednosti

kompatibilne sa Zollinger-Ellison-ovim sindromom<sup>(2,54)</sup>. Takođe, Pepsinogen I igra važnu ulogu u patogenezi DU, a neke studije su pokazale da nivo ovog zimogena se ne razlikuje u pacijenata sa ili bez *H.pylori* infekcije u DU<sup>(54)</sup>.

Efekat *H.pylori* i njene eradikacije na želudačnu sekreciju u DU je konfliktan, dok jedna grupa navodi smanjenje sekrecije kiseline nakon eradikacije *H.pylori*<sup>(60)</sup>, drugi ne potvrđuju te rezultate<sup>(61)</sup>.

## **II.10. Krvne grupe, von Willebrandov faktor**

U starijoj literaturi koja govori o rizičnim faktorima za nastanak nekomplikovane i/ili komplikovane ulkusne bolesti pominju se krvne grupe.

Epidemiološke studije nalaze da osobe O krvne grupe i sa ne-sekretornim fenotipom ABH antigena češće imaju ulkusnu bolest, naročito duodenuma<sup>(19,121)</sup>. Studija de Mattos i dr.<sup>(141)</sup> je pokazala različitu frekvencu ABO fenotipa krvnih grupa u *H.pylori* pozitivnih (A 27%, B 12.2%, AB 4% i O 56.8%) i *H.pylori* negativnih pacijenata (A 58.7%, B 13%, AB 4.3% i O 24%), a Lewis tip, sekretorni i ne-sekretorni fenotip se nije razlikovao između inficiranih i neinficiranih grupa. Slično je pokazano i u studiji Yei i dr.<sup>(70)</sup> koji takođe nišu našli značajnu razliku u Lewis fenotipu i genotipu u osoba sa ili bez infekcije, a nisu našli ni značajnu povezanost između Lewis genotipa i ulkusne bolesti ili želudačnog karcinoma.

Studija Keller i dr.<sup>(19)</sup> je pokazala seroprevalencu *H.pylori* u 87.8%. IgG imuni odgovor na *H.pylori* nije zavisio od ABH fenotipa krvnih grupa, a takođe nije bilo značajne povezanosti između sekretornog statusa i prisustva *H.pylori* infekcije. Sekretori antigena krvnih grupa nemaju češće gastroduodenalne ulkuse poredeći sa ne-sekretorima (14.7% vs. 13.8%).

Studija<sup>(27)</sup> na 227 pacijenata sa krvarećim ulkusom u periodu 1990-1997. je pokazala da su NSAIL odgovorni za 48,2%, *H.pylori* infekcija za 62% krvarenja, a O krvna grupa je bila prisutna u 49,3% pacijenata. Relativni rizik je bio 1.2 za povezanost O krvne grupe i krvarenja, za *H.pylori* infekciju 1.5, a za NSAIL je bio 8.4. To govori o visokom riziku za krvarenje iz ulkusne bolesti. Takođe je pokazano da O krvna grupa ne potencira efekat NSAIL na krvarenje.

Iz pregleda literature vidi se da postoji veza između krvne grupe O sa *H.pylori* infekcijom i rizikom za nastanak ulkusa. Moguće je da prisutna *H.pylori* bakterija kod osoba O krvne grupe vezuje dostupan von Willebrandov faktor (vWf) i dovodi do adhezije i posljedične agregacije trombocita unutar mikrocirkulacije. To dovodi do nedostatka vWf, potrebnog za „zarastanje“ ozlijeđe, što vodi



u povećani rizik od formiranja ulkusne niše i/ili krvarenja<sup>(10)</sup>.

Krvna grupa 0 je više povezana i sa krvarenjem te se može zaključiti da su osobe 0 krvne grupe češće zastupljene kod nasljednih poremećaja krvarenja<sup>(140,143)</sup>. Rizik za krvarenje može se objasniti između ostalog i nižim nivoom proteina von Willebrand factora u plazmi<sup>(10,139)</sup>. U velikoj studiji od 1117 zdravih individua Gill i kolege<sup>(143)</sup> su pokazali da je plazma nivo vWf najmanji u 0 krvnoj grupi (vWf:Ag 75 IU/dL), a najveći u AB krvnoj grupi (vWf:Ag 123 IU/dL). Kako još uvijek nema jasnog objašnjenja za redukovani nivo vWf u 0 krvnoj grupi, kao jedna od opcija svakako se mora razmotriti i smanjeno "preživljavanje" vWf kod osoba 0 krvne grupe<sup>(139)</sup>.

Von Willebrandov faktor je multifunkcionalni glikoprotein uključen u trombocitnu adheziju i poslijedičnu trombocitnu agregaciju u vrijeme primarne hemostaze<sup>(144,148)</sup>. Produkuju ga megakariociti i endotelne ćelije krvnih sudova. Oslobađa se i iz trombocita i endotelnih ćelija po potrebi. Von Willebrandov faktor je od esencijalne važnosti za Tr-subendotelnu adheziju i tr-tr interakciju. Sa druge strane vWf je specifični nosioc faktora VIII u plazmi i štiti ga od proteolitičke degradacije-produžava njegov poluživot u cirkulaciji<sup>(140,145)</sup>.

Von Willebrand faktor je jedan od nekoliko ne-eritrocitnih proteina koji eksprimira ABO antigene. ABH oligosaharidne strukture su identificirane na N-povezanom oligosaharidnom lancu vWf koji se nalazi u A1 domenu i sadrži vezno mjesto za trombocitni glikoproteina Ib (GPIb)<sup>(148)</sup>. Dakle, ABO (H) ugljenohidrantna antigenska determinanta se eksprimira na N-povezanom lancu glikana cirkulišućeg plazma vWf<sup>(139,140)</sup>. Znači, početna faza primarne hemostaze karakteriše se trombocitnom adhezijom i uključuje interakciju između glycoprotein (GP) Ib-IX-V receptor kompleksa i A1 domena vWf koji je ekspimiran subendotelno<sup>(20,130)</sup>. Pregledom literature vidi se takođe i uticaj ABO krvnih grupa na nivo vWf u plazmi, ali mehanizam još uvijek nije sasvim jasan.

Orstaviki dr.<sup>(147)</sup> su pokazali da 30% variranja u nivou vWf se može objasniti ABO krvnim grupama. Moeller i kolege<sup>(165)</sup> su opisali variranje aktivnosti vWf u osoba sa različitim ABO krvnim grupama, sa značajno nižom vrijednošću u 0 krvnoj grupi nego u ne-0 krvnih grupa. Deficit plazma nivoa von Willebrand faktora i drugih faktora koagulacije odgovoran je za hemoragičnu dijatezu<sup>(140)</sup>. Takođe, hemoragične komplikacije mogu biti uslovljene i inhibicijom agregacije trombocita sa monoklonskim antitjelima koja sprečavaju interakciju von Willebrand faktora sa glikoproteinom Ib (GPIb)<sup>(20)</sup>.

## II.11. Funkcija trombocita

Kako se mehanizam aktivacije acetilsalicilne kiseline (Aspirina) bazira na funkciji trombocita, kompletno znanje o trombocitnoj fiziologiji i farmakologija hemostaze su neophodni<sup>(121)</sup>.

Trombociti učestvuju i u hemostazi i u trombozi, formirajući agregate na površini ozlijeđenog krvnog suda. Trombociti ne interreaguju sa zidom krvnog suda u normalnim uslovima, međutim, kada je krvni sud ozlijeđen sa unutrašnje strane trombociti brzo adheriraju za ozlijeđeni subendotelni „matrix“ koji sadrži par adhezivnih makromolekula kao što je kolagen, vWf, laminin, fibronektin i trombospondin u cilju zaustavljanja krvarenja<sup>(121)</sup>. Ono što je jako važno je da je trombocitna membrana visoko specijalizovana struktura, koja sadrži brojne membranske glikoproteine koji reaguju sa različitim ligandima unutar zida krvnog suda ili sa drugim ćelijama. Pored membrane, ove adhezione molekule nalaze se i unutar njihovih granula i odgovorne su za hemostazu i za trombozu. Akumulacija trombocita na strani vaskularne ozljede uključuje: 1) inicijalnu fazu trombocitne adhezije, 2) ekstenzionu fazu, koja uključuje aktivaciju, dalje preusmjeravanje trombocita i agregaciju i 3) završnu fazu koja se karakteriše stimulacijom tromba od strane trombocita<sup>(121)</sup>.

Poslije inicijalne faze, koja se karakteriše sa adhezijom trombocita dolazi do aktivacije trombocita brojnim agonistima kao što su kolagen i adenzin difosfat (ADP), koji se prezentuju na strani vaskularne ozljede<sup>(121)</sup>. Upravo i PFA-100 (platelet function analyzer) sistem koji se koristi u ispitivanju funkcije trombocita u citriranoj ljudskoj punoj krvi, koristi proces trombocitne adhezije i agregacije na vaskularnoj ozljedi simuliranoj in-vitro. To je relativno novi metod za ispitivanje primarne hemostaze (i trombocitne adhezije i agregacije). On ima visoko negativnu prediktivnu vrijednost što znači da ako PFA-100 da normalan rezultat, tada, sa par izuzetaka, primarna hemostaza je očuvana.

Prvi put je primjenjen 1995. godine, a od tada je objavljeno 500 publikacija i oko 35 pregleda o njegovoj primjeni<sup>(132)</sup>. Kao što je već rečeno, pošto se smatra da je vezivanje trombocita za kolagen trigger-početni fiziološki stimulus za trombocitnu aktivaciju, obje test kasete u PFA-100 sistemu su obložene koagenom, a u dodatku membrane su obložene sa ili epinefrinom ili ADP-om. Poslije adheriranja za kolagen, slično agregomertiji, ovi agonisti dovode do adhezije trombocita, njihove agregacije, i stvara se agregat-trombocitni tromb.

Trombocitna disfunkcija može biti stečena, urođena ili indukovana sa antirombocitnim lijekovima. Najčešći uzrok disfunkcije je uremija, vonWillebrandova bolest ili izloženost acetilsalicilnoj kiselini

(Aspirinu). Pored uremije razlog za stečenu disfunkciju trombocita su i ozbiljna oboljenja jetre, kardio-pulmonalni bypass...

Agregacija trombocita se kompletno može inhibirati Aspirinom i glikoprotein (GP) IIb/IIIa antagonistima, kao i monoklonalnim antitijelima koja blokiraju vezu između vWf i GPIb<sup>(20)</sup>.

Razlog za to je činjenica da inicijalna faza primarne hemostaze koja se kako je ranije istaknuto karakteriše adhezijom trombocita, uključuje interakciju sa glikoprotein (GP) Ib-IX-V receptor complex-om i A1 domenom vWF koji su eksprimirani na subendotelu<sup>(130)</sup>.

Kako CT-closure time (tehnika PFA-100), vrijeme do potpunog okludiranja lumena trombocitnim trombotom, suprotno korelira sa plazma nivoom vWf, može doći do povećanja u krvnoj grupi 0, zbog već ranije pominjanog nižeg nivoa vWf u osoba sa 0 krvnom grupom<sup>(137)</sup>.

Upotreba novih tehnika „impedance“ agregometrije, kao i PFA-100, koje se koriste za određivanje nivoa antiagregacije poslije tretmana sa Aspirinom, kao i praćenja druge antitrombotične terapije (efekat blokatora ADP receptora, kao što je klopidoogrel je nepredvidivo; inhibitori GPIIb/IIIa receptora značajno produžavaju i Collagen / Epinephrine (COL-EPI) i Collagen / Adenozin-difosfat (COL-ADP)) - je mogući monitoring u rizičnih pacijenata, a sve u cilju bolje prevencije i tretmana trombotičnih događaja<sup>(121,132)</sup>. Na taj način daje se lekarima mogućnost adekvatne upotrebe Aspirina (doza i vrijeme), a sa ciljem prevencije tromboembolizma i malim rizikom od krvarenja.

PFA-100 se koristi i kod monitoringa terapije sa DDAVP (dezmozopresin) u von Willebrandovoj bolesti i u funkcionalnim poremećajima trombocita. Takođe, što je posebno važno koristi se kao skrining test u ispitivanju različitih urođenih i stečenih poremećaja trombocita zbog jednostavne upotrebe i odlične senzitivnosti za različite poremećaje hemostaze<sup>(134)</sup>. Test je kvantitativan, i brz. Međutim, limitiranost ove metode predstavlja slabija specifičnost, jer niti je specifična, niti ima prediktivnu vrijednost za nijedan poseban poremećaj hemostaze, već se koristi za dijagnozu i praćenje terapije poremećaja vezanih sa krvarenjem<sup>(133)</sup>.

Određivanje funkcije trombocita od velike je koristi u procjeni hemostaze prije hiruških procedura<sup>(134)</sup>. Karger i dr.<sup>(135)</sup> su analizirali objavljene studije 1994-2006. o dijagnostičkim performansama PFA-100 u detektovanju poremećaja primarne hemostaze i pokazali da je senzitivnost i specifičnost za PFA-EPI/PFA-ADP 82.5/66.9% i 88.7%/85.5%.

Sa druge strane studija Podda i dr.<sup>(136)</sup> je pokazala značajno nižu senzitivnost PFA za poremećaj funkcije trombocita: 58% COL-EPI i 8% COL-ADP. U istoj studiji senzitivnost vremena krvarenja (BT-bleeding time) za poremećaj funkcije trombocita bila je 33%.

Pregled literature je takođe pokazao da 83/75% pacijenata sa pozitivnim PFA-EPI/PFA-ADP rezultatom ima poremećaj hemostaze, dok 88/79% sa negativnim PFA-EPI/PFA-ADP rezultatom ga nema<sup>(135)</sup>.

PFA-EPI je više senzitivniji i ima bolju prediktivnu vrijednost, nego PFA-ADP u detektovanju poremećaja primarne hemostaze, međutim, jasna definicija poremećaja hemostaze ili poremećaja trombocita nije data u većini studija<sup>(135)</sup>. Sa druge strane pokazano je da Col/EPI test pokazuje kvalitativni defekt trombocita, dok Collagen/ADP test pokazuje trombocitopatiju, ali ne kvalitativne trombocitne abnormalnosti<sup>(131)</sup>.

Testovi hemostaze, odnosno ispitivanja funkcije trombocita su od velike koristi u skriningu osoba sa klinički sumnjivim poremećajem krvarenja i od pomoći su lekarima za procjenu sistema hemostaze i služe im za dalje dijagnostičko i terapijsko praćenje<sup>(136)</sup>. Veza COL-EPI sa ozbiljnošću simptoma krvarenja pokazala se kao koristan prediktor rizika krvarenja u kliničkoj praksi<sup>(136)</sup>.

## **II.12. Duodenogastrični bilijarni reflux**

Duodenogastrični refluks se definiše kao prisustvo duodenalnog sadržaja u želucu i u jednjaku. Odnosno endoskopski viđena žuč u želucu, antralni gastritis ili ulceracije su pokazatelji povećanog duodenogastričnog refluksa<sup>(76)</sup>. Najčešće se dešava poslije hirurgije želuca, piloroplastike ili holecistektomije, tako da samo očuvana anatomska i funkcionalna barijera „štiti“ sluznicu želuca od povećanog intestinalnog refluksa. Pylorus i odgovarajući ugao između duodenuma i bulbusa su glavni anatomske faktori zaštite<sup>(14)</sup>, kao i pritisak na nivou pilorusa<sup>(75)</sup>. Antroduodenalni motilitet, motilitet pilorusa i koordinacija ovih aktivnosti su glavni funkcionalni faktori<sup>(14)</sup>.

Koncentracija žučnih kiselina u želucu zavisi i od brzine pražnjenja i volumena sekrecije želuca<sup>(75)</sup>. Tako da neke objavljene studije pokazuju da postoji sinergizam između lučenja HCl i duodenogastričnog refluksa u nastanku lezija<sup>(78)</sup>.

Tačan mehanizam duodenogastričnog refluksa nije jasan, i potrebno je još mnogo studija koje će se fokusirati na duodenogastričnom refluksu i njegovom efektu.

Solubilne žučne kiseline mogu ući u mukusnu ćeliju (ulazak u ćeliju je pH-zavistan), dok nejonizovani lipofilni oblik, se akumulira i preko osam puta u većoj koncentraciji u lumenu i uzrokuje ozljedu ćelijske membrane i „tight junctions“. Štetan efekat žuči na intestinalnu mukozu nije vezan samo sa koncentracijom žučnih kiselina u lumenu, nego i sa pH i vremenom ekspozicije mukoze, bilijarnim kiselinama<sup>(73)</sup>.

Rezultati objavljenih studija pokazuju konfliktne rezultate, što se tiče histopatoloških promjena u želuđnoj mukozi uzrokovanih bilijarnim refluksom. Dok neke studije ne nalaze korelaciju<sup>(76)</sup>, dotle Dixon i dr. nalaze jaku povezanost između bilijarnog refluksnog indexa i nivoa žučnih kiselina u želuđu<sup>(14,77)</sup>.

Takođe mnogi pacijenti sa „reaktivnim gastritisom“ imaju malo ili ni malo refluksa žuči, tako da drugi uzroci kao što su lijekovi: NSAIL, Aspirin., alkohol mogu biti razlog za istu histološku sliku, a u nekim slučajevima se i ne nađe razlog za visok RGS („reflux gastritis score“). Novi bilijarni refluksni index se dobija logističkom regresijom, i razlikuje se od koncepta refluksnog skora- RGS. Analizira histološke gradacije različitih faktora (edem, intestinalnoj metaplaziji (IM), hronična inflamacija, *H.pylori* kolonizacija) u antralnoj mukozi reflektuje promjene mukoze uslovljene bilirubinom.

Ovaj histološki index osmišljen od Sobala i dr.<sup>(14,38)</sup> pokazatelj je duodeno-gastričnog refluksa, odnosno najbolji je pokazatelj povećanog sadržaja žučnih kiselina u želuđnom soku i bazira se na gradacijama pomenutih histoloških karakteristika: edema u lamini propriji, IM, hroničnoj inflamaciji i želuđnoj infekciji sa *Helicobacter pylori*;

$$[BRI = (7 \times E) + (3 \times IM) + (4 \times CI) - (6 \times Hp)].$$

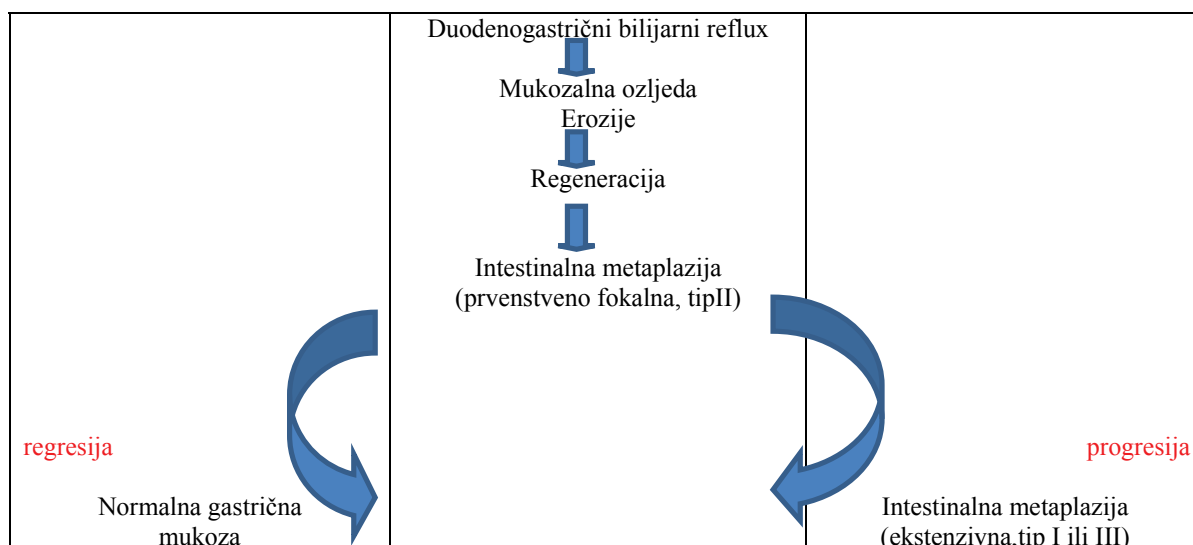
Histološki bilijarni refluksni index (BRI) vrijednosti preko 14 ima senzitivnost 70% i specifičnost 85% za nivo žučnih kiselina > 1.00 mmol/l, a u *Helicobacter pylori* negativnih osoba senzitivnost 79.2% i specifičnost 82.7% za nivo žučnih kiselina > 1.00 mmol/l, jer *H.pylori* ima negativni uticaj na BRI<sup>(38,77)</sup>.

Povezanost između bilijarnog refluksa i intestinalne metaplazije je od ranije opisivana kod pacijenata sa operisanim želuđem, međutim, Sobala i dr. su pretpostavili da je bilijarni refluks takođe i jedan od faktora za intestinalnu metaplaziju i kod neoperisanog želuđa<sup>(38)</sup>.

Jedna od hipoteza je da je intestinalna metaplazija rezultat ekspozicije mutagena u hipohlorhidričnom želuđnom soku<sup>(74)</sup>.

Alternativna hipoteza je da različit stepen diferencijacije u regeneraciji epitela kod erozija ili ulkusne bolesti vodi do intestinalne metaplazije. Intestinalna metaplazija je odbrambeni odgovor koji štiti želuđnu mukožu od ponovne ozljede uzrokovane bilijarnim refluksom. Slično želuđna metaplazija nastaje u duodenumu kod osoba sa pretjeranim sadržajem kiseline ili u jednjaku, takođe kod refluksa kiseline, šematski prikazano na slici 2<sup>(38)</sup>. Visok i trajni uticaj žučnih kiselina u želuđu vodi u inkompletnu (tip III) IM, češće nego u kompletnu (tip I) IM<sup>(38,74)</sup>.

Slika 2. Dijagram sumiranih hipoteza uzroka intestinalne metaplazije[Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. J Clin Pathol. 1993;46:235-40.]



### II.13. *Helicobacter „Heilmannii“* infekcija

*Helicobacter „Heilmannii“* je spiralna bakterija-nespiroheta, koja takođe uzrokuje gastroduodenalnu ozljedu i povezana je sa *H.pylori* negativnim DU, ali ipak u manje od 1% ne-*H.pylori* DU<sup>(2,65)</sup>. Goddard i dr.<sup>(30)</sup> su objavili rezultate studije duodenalnih ulceracija povezanih sa *H. Heilmanni*, do čijih izliječenja dolazi sa kvadriplom terapijom.

### II.14. Udružene bolesti i stres

Prisustvo udruženih bolesti je nezavisni prediktivni faktor za ne-*H.pylori* peptični ulkus. Ozbiljne bolesti, kao što su maligne bolesti, diabetes mellitus, hronična opstruktivna bolest pluća, kardiovaskularne bolesti, hronična renalna insuficijencija, ciroza jetre i druge povećavaju rizik za nastanak ulkusa, patogenim mehanizmom različitim od *H.pylori* infekcije<sup>(50,66)</sup>.

Chen i dr.<sup>(70)</sup> su pokazali da u 32 slucaja ne-*H.pylori*, ne-NSAIL DU 13% ima udružene bolesti, a 16% je izloženo psihofizikalnom stresu. Pokazano je i da pacijenti sa hroničnom renalnom insuficijencijom imaju ređe *H.pylori* infekciju<sup>(67)</sup>. Ponovno javljanje ulkusne bolesti poslije *H.pylori* eradikacije je veće u terminalnoj fazi bubrežne bolesti, nego u pacijenata bez bubrežne bolesti<sup>(2,67)</sup>. U studiji Xia i dr.<sup>(23)</sup> od 8344 pacijenata, 104 (17%) je imalo ulkus koji nije bio vezan ni za *H.pylori* infekciju, ni NSAIL. Multivarijantnom logističkom regresijom je pokazano da su

udružene bolesti (OR=15.0) i odsustvo epigastričnog bola/diskomfora (OR=0.52) bili nezavisni prediktori za ne-*H.pylori*, ne-NSAIL duodenalne ulkuse. Slično tome, Yakoob i dr.<sup>(93)</sup> su u studiji od 2260 pacijenata, ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa našli u 29% pacijenata, i od toga 34% je imalo u anamnezi udružene bolesti.

Pregledom literature, nije nađena studija koja potvrđuje uzročnu povezanost između stresa i nastanka ulkusne bolesti, već se navode moguće veze. Dostupni podaci predlažu da psihosocijalni faktori igraju značajnu ulogu u percepciji i predstavljanju simptoma u pacijenata sa dispetičnim simptomima i mogu igrati ulogu u formiranju ulkusa<sup>(16)</sup>. Pokazano je i da psihofizički stres doprinosi formiranju ulkusa u oko 15,7% *H.pylori* negativnih pacijenata<sup>(32)</sup>.

Selye je objavio da stres dovodi do adrenalne hipertrofije i timusne atrofije, te se smatra važnim faktorom u patogenezi formiranja ulkusa, što je posebno izraženo u jedinicama intenzivne njege, gdje uslovljava krvarenje u *H.pylori* negativnim pacijentima. Incidenca krvarećih želudačnih ulkusa je značajno porasla poslije zemljotresa u Japanu, naročito u srarijih osoba<sup>(32,41)</sup>.

## **II.15. Prognoza *H.pylori* negativnih ulkusa**

Prognoza idiopatskih ulkusa je slabije dokumentovana zbog rijetkosti, ali izgleda da *H.pylori* negativni ulkusi sporije zarastaju, dovode do nastanka većeg broja ulkusa u duodenumu, češće se ponovo vraćaju i imaju obično više izražene simptome dispepsije u poređenju sa *H.pylori* pozitivnim ulkusima<sup>(2,71,72)</sup>.

Pokazano je u objavljenim studijama da su ovi ulkusi skloniji komplikacijama, naročito krvarenju i češće su refraktorni na terapiju<sup>(9,21,40,72)</sup>. Zbog pomenutog često zahtjevaju dugotrajnu terapiju održavanja. Studija objavljena 2012. godine, u Am J Gastroenterol<sup>(182)</sup>, o pristupu pacijentima sa krvarećim ulkusom je potvrdila činjenicu da pacijenti sa "idiopatskim" ulkusom zahtjevaju dugotrajnu ("long-term") antisekretornu terapiju.

Neki pacijenti sa *H.pylori* negativnim DU imaju postprandijalnu hipergastrinemiju i hipersekreciju, te je potreba za intenzivnom antisekretornom terapijom jasna. Sa druge strane *H.pylori* infekcija izgleda ima antisekretorni efekat i antisekretorni lijekovi imaju veću efikasnost u pacijenata inficiranih sa *H.pylori*<sup>(2)</sup>.

Takođe, Bytzer i dr.<sup>(35)</sup> su pokazali slabiju prognozu naročito zbog visoke stope relapsa ulkusa i čestog vraćanja njihovih simptoma.

Ponovno javljanje ulkusa je pet puta veće u pacijenata sa idiopatskim nego u pacijenata sa

*H.pylori* ulkusima (13.4% vs. 2,5% na godinu)<sup>(13)</sup>.

Sedmogodišnja prospektivna studija<sup>(34)</sup> je pokazala da se ponovno ulkusno krvarenje javlja u 42,3% *H.pylori* negativnih idiopatskih ulkusa, a u 11,2% *H.pylori* pozitivnih. Značajno više smrtnih ishoda je bilo u *H.pylori* negativnoj grupi (87.6% vs. 37.3%).

## **II.16. Pristup pacijentima sa ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusima**

Važno je duplo čekiranje za stvarno negativnu *Helicobacter pylori* infekciju i detaljno ispitivanje o eventualnom uzimanju ulcerogenih lijekova<sup>(30)</sup>.

Uvijek je potrebno kada se nađe *H.pylori* negativna ulkusna bolest dva puta provjeriti da li je zaista *H.pylori* negativna ili je rezultat „lažno“ negativnih rezultata dijagnostičkih metoda za dokazivanje *H.pylori* infekcije. „Lažni“ rezultati se mogu izbjeći upotrebom više od jednog testa; uzimanjem biopsija antrum i korpus i testiranjem poslije stopiranja inhibitora protonske pumpe i antibiotika<sup>(2,71)</sup>. Suprimiranje želudačne kiseline sa inhibitorima protonske pumpe ili visokom dozom H2 blokatora smanjuje aktivnost bakterijske ureaze (smanjenja kolonizacije bakterijom kako u antrumu, tako i u korpusu). Slično je i sa upotrebom antibiotika, koji takođe mogu dovesti do lažno negativnih rezultata u dijagnostikovanju prisustva *H.pylori* infekcije.

I kada se ispoštuju svi uslovi pred određivanje *H.pylori* infekcije, treba uzeti u obzir da je senzitivnost testova oko 95%<sup>(30)</sup>. I drugi infektivni uzročnici mogu dovesti do ulkusne bolesti *Helicobacter heilmannii*, citomegalovirus, herpes simplex...

Drugi korak je isključiti upotrebu NSAIL i/ili Aspirina, drugih antitrombocitnih lijekova, antikoagulatne terapije ili drugih ulcerogenih lijekova (suplementi Fe, kalijum hlorid, bisfosfonati, kolhicin...), kao i lijekova koji su u slobodnoj prodaji i biljnih lijekova koji sadrže salicilate.

Kod pacijenata koji su sa krvarenjem zbog antiagregacione terapije<sup>(178)</sup>, nakon inicijalne stabilizacije pacijenta i započinjanja IPP, na 24 sata je potrebno obustaviti antiagregacionu terapiju, ali pristup svakako mora biti od slučaja do slučaja. Nakon stabilizacije potrebno je uraditi kontrolnu ezofagogastroduodenoskopiju, i procijeniti rizik od prekidanja antitrombocitne terapije, odnosno rekrvarenja. Ako je rizik za rekrvarenje nizak, moguće je nastaviti antiagregacionu terapiju; ako je rizik za rekrvarenje visok, obustaviti Aspirin, moguće nastaviti klopogrel (nakon 24-48h-međutim nema dokaza da klopogrel redukuje rizik od krvarenja u prisustvu aktivnog ulkusa<sup>(186)</sup>), a zatim pokušati nastaviti Aspirin nakon 7-14 dana. To je preporuka ACC/AHA, kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji ne mogu uzimati Aspirin zbog ozbiljne GI



intolerancije<sup>(149,186)</sup>. Sa druge strane pokazano je da klopido­grel nije dobra zamjena za Aspirin, u smislu redukovanja rizika od rekurentnog ulkusnog krvarenja u visoko-rizičnih pacijenata i manje je bezbjedan od kombinacije Aspirina i IPP<sup>(186)</sup>.

"Internacionalni konsenzus o preporukama za tretiranje pacijenata sa ne-variksnim krvarenjem iz gornjeg dijela GI trakta", iz 2010. godine<sup>(183)</sup> navodi da pacijenti sa krvarenjem iz gornjeg GI trakta, a koji zahtjevaju sekundarnu kardiovaskularnu profilaksu trebaju započeti Aspirin ponovo, čim kardiovaskularni rizik nadvlada gastrointestinalni rizik (obično unutar 3-7 dana); Aspirin+IPP se preferiraju u odnosu na klopido­grel u redukovanju rekrvarenja. Za antikoagulantnu terapiju nije jasno koliki treba da je INR da bi hemostaza bila adekvatna, međutim kod pacijenata sa stigmatama visokog rizika za rekrvarenje poslije endoskopske hemostaze predlaže se ordinirati heparin zbog kratkog poluživota.

U in vitro studijama pokazano je da selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) inhibiraju agregaciju trombocita. Studija Dall i dr.<sup>(184)</sup> iz 2009. godine je pokazala da rizik od gastrointestinalnog krvarenja kod onih koji uzimaju SSRI je 1.67. Taj rizik kod istovremene upotrebe sa NSAIL raste na 8.0, a sa Aspirinom na 3.0. Međutim kod istovremene upotrebe SSRI, NSAIL i Aspirina taj rizik je čak 28 puta veći. Rizik kod korisnika IPP bio je 0.96, što govori o njihovom preventivnom djelovanju na krvarenje kod pacijenata na SSRI. Kako je upotreba SSRI povezana sa krvarenjem iz GI trakta, oni se moraju prepisivati sa oprezom kod pacijenata u visokom riziku od GI krvarenja.

Ponekad je neophodno uzeti biopsije i iz duodenuma (ulkus i okolna mukoza) da bi se isključila izolovana kolonizacija duodenuma sa *H.pylori* ili druge bolesti duodenuma-duodenalna ulkusna bolest, bez potvrđene infekcije sa *H.pylori* u želucu.

Ako je etiologija ulkusne bolesti i dalje nerazjašnjena, potrebno je odrediti nivo gastrina, da bi se isključio Zollinger-Ellison sindrom<sup>(2)</sup>.

Bitno je kada se nađe „neobjašnjene“ etiologije ulkus bilo želuca ili d.crijeva, uzeti biopsije sa same ulkusne niše i njene okoline da bi se isključilo prisustvo karcinoma ili limfoma ili Crohno-ove bolesti. Bitno je uzeti i detaljnu anamnezu o ranijim bolestima gornjeg dijela GI trakta, o navikama, udruženim bolestima, stresu.

Visoka doza zračenja sprovedena u gornjem dijelu abdomena, može dovesti do želudačnih ulceracija. Bolesnici sa ozbiljnim sistemskim bolestima, ekstenzivnim opekotinama mogu razviti ulkusnu bolest. 1986. god., Cameron i Higgins su opisali u proksimalnom želucu u pacijenata sa hijatus hernijom ulkuse, koji su vjerovatno posljedica traume ili ishemije mukoze, a po autoru se

zovu Cameronove ulceracije, pojedinačne ili mutiple<sup>(30)</sup>.

*Slika 3. Šematski prikaz pristupa pacijentu sa ne-H.pylori, ne-NSAIL/aspirin ulkusima [Kenneth EL McColl. Am J Gastroenterol 2009;104:190-3]*

<b><i>H.pylori</i>,NSAIL/aspirin negativni želudačni ili duodenalni ulkus</b>	<b>Zamke/činjenice</b>
Provjeriti validnost <i>H.pylori</i> testa	„lažno-negativan“test zbog IPP, antibiotika ili bizmuta <i>Ne osloniti se na jedan test</i>
Čekirati stvarnu NSAIL/aspirin negativnost	Lijekovi na slobodnoj prodaji Biljni lijekovi koji sadrže salicilate
Provjeriti druge GI toksične lijekove	SSRI, bisfosfonati, Fe, KCl...
Biopsirati ulkusne ivice i okolnu mukozu (duodenum i želudac) radi isključivanja:malignitet/limfom, Crohn-ova bolest, H.heilmani ili druge infekcije	Neuobičajeni infektivni uzroci -Često u imunokompromitovanih pacijenata
Da li lokalizacija ulkusa indikuje specifičnu etiologiju?(Cameron ulkus)	Hiatus hernia
Razmotriti/Zollinger-Ellison Sindrom	IPP mogu maskirati klasičnu prezentaciju i komplikovati dijagnozu /uticaj na gastrin, kiselu sekreciju
Ako je idiopatski, provjeriti da li je na punoj dozi IPP???	Inhibicija kiseline sa IPP je manja u odsustvu <i>H.pylori</i>

### **III. CILJ ISTRAŽIVANJA**

1. Definirati demografske i kliničke karakteristike pacijenata koji imaju „idiopatsku“ ulkusnu bolest.
2. Utvrditi endoskopske i histopatološke karakteristike „idiopatskih“ ulkusa.
3. Odrediti faktore rizika za nastanak ulkusne bolesti kod pacijenata koji nemaju *H.pylori* infekciju i koji ne uzimaju NSAIL.
4. Odrediti faktore rizika za nastanak krvarećeg ulkusa kod pacijenata koji nemaju *H.pylori* infekciju i koji ne uzimaju NSAIL.

### **IV. RADNE HIPOTEZE**

1. Faktori rizika za nastanak ulkusne bolesti se razlikuju od faktora rizika za nastanak dispepsije kod pacijenata koji nemaju *H.pylori* infekciju i koji ne uzimaju NSAIL.
2. Faktori rizika za nastanak nekomplikovane ulkusne bolesti se razlikuju od faktora rizika za nastanak krvareće ulkusne bolesti kod pacijenata koji nemaju *H.pylori* infekciju i koji ne uzimaju NSAIL.

## V. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

### V.1. Klinička studija- ispitanici

Ispitivanje je rađeno u Kliničkom centru Crne Gore u Podgorici, od decembra 2009. do januara 2012. godine. Studija je prospektivna. Uključila je 200 pacijenata.

Ispitivana grupa su pacijenti sa ulkusnom bolešću i/ili krvarećim ulkusom želuca i/ili bulbusa duodenuma bez *H. pylori* infekcije i bez konzumiranja NSAIL. *H.pylori* status određivan je histološki (dva uzorka mukoze antruma i dva korpusa) i serološki (IgG antitijela na *H.pylori*).

Pacijenta u ispitivanoj grupi je 95. Oni su podijeljeni u dvije podgrupe: sa ne krvarećom ulkusnom bolešću (47 pacijenata) i sa krvarećom ulkusnom bolešću (48). Sa krvarećom ulkusnom bolešću: ulkus želuca ima 24/48 (50%), a ulkus d.crijeva 24/48(50%). Sa ne krvarećom ulkusnom bolešću: ulkus želuca 22/47 (46,8%), ulkus d.crijeva 25/47(53,2%). Kontrolna grupa su pacijenti sa dispeptičkim tegobama kojima je na gastroskopiji isključeno postojanje ulkusne bolesti, ali i isključeno postojanje *H.pylori* infekcije, kao i isključeno konzumiranje NSAIL. Kontrolna grupa ima 105 ispitanika.

### V.2. Protokol kliničke studije

#### V.2.1. Upitnik

Svi pacijenti, i iz ispitivane i iz kontrolne grupe, pred endoskopiju su popunjavali upitnik, koji je pored demografskih podataka, podataka o navikama (alkohol i pušenje), imao pitanja o udruženim bolestima, o izloženosti stresu za posljednju godinu dana, kao i o uzimanju lijekova sa ulceroznim potencijalom (NSAIL, antiagregacioni lijekovi (Aspirin, klopidoget, GPIIb/IIIa antagonisti) i antikoagulantni lijekovi), kao i o njihovom neuzimanju u posljednje 4 nedelje, a takođe i podatak o liječenju *Helicobacter pylori* infekcije u prošlosti. Iz upitnika smo dobili podatak i o komedikaciji pred endoskopiju i antisekretornim lijekovima (H2 blokatori, inhibitori protonske pumpe) i/ili antibioticima. Takođe, dobijali smo odgovor o ranijem liječenju gastritisa i/ili ulkusne bolesti želuca i/ili dvanaestopalačnog crijeva (duže od 6 mjeseci), kao i njihovoj krvnoj grupi (određivane su metodom hemaglutinacije). Ispitanici koji su imali pozitivan odgovor o uzimanju nesteroidnih

antiinflamatornih lijekova i antibiotika 4 nedelje pred endoskopiju, su isključeni iz studije. Svi pacijenti su analizirani po polu i po godinama. Pacijenti koji su aktuelni pušači ili koji su bili pušači u posljednjih šest mjeseci pred ulazak u studiju smatrani su pušačima. Konzumiranje više od 10g alkohola/dan za žene i više od 20g/dan za muškarce smatra se medicinski značajnim.

### V.2.2. Uticaj udruženih bolesti

Uticaj udruženih bolesti na "idiopatsku" ulkusnu bolest određen je upotrebom ICED (the Index of Coexistent Diseases)<sup>(35)</sup>. ICED se predstavlja prisustvom i ozbiljnošću (težinom) 13 medicinskih stanja (sa četiri gradacije) i 10 oštećenja funkcija, predstavljenih u dvije skale: IDS (the Index of Disease Severity)-Indeks ozbiljnosti bolesti i IPI (the Index of Physical Impairment)-Indeks fizičkog oštećenja ili FS (Functional Severity).

Slika 4. Opis sastavnih skala (komponenata) ICED (the Index of Coexistent diseases)

Stepen ozbiljnosti	IDS (the Index of Disease Severity)	IPI (the Index of Physical Impairment)
0	Nijedan, stanje odsutno	-Nema značajnog oštećenja, normalna funkcija
1	Asimptomatična ili blaga bolest	-Srednje/umjereno oštećenje, simptomatično, može zahtijevati pomoć u dnevnim aktivnostima
2	Blago/umjereno stanje sa simptomima i zahtjeva medicinski tretman	-Ozbiljno oštećenje, simptomatično
3	Nekontrolisano stanje, ozbiljne manifestacije uprkos tretmanu	
Stanja i oštećenja	<p>Ishemijska bolest srca, Srčano popuštanje Aritmija i poremećaji sprovođenja</p> <p>Druge bolesti srca, Hipertenzija Cerebralne vaskularne bolesti Periferne vaskularne bolesti Diabetes mellitus Beleži respiratornih organa Maligne bolesti (izuzev bazocelularnog Ca) Hepatobilijarne bolesti Bubrežne bolesti Gastrointestinalne bolesti</p>	<p>Cirkulacija Respiracija Neurološke funkcije Mentalne funkcije Mokrenje Defekacija Ishrana Govor Vid Sluh</p>

IDS definiše prisustvo simptoma, funkcionalnu očuvanost sistema organa i potrebu za lijekovima i/ili hospitalizacijom (bolest odsutna; blaga-asimptomatska, kontrolisana bolest; simptomatična, ali kontrolisana bolest i ozbiljna uprkos tretmanu-nekontrolisana bolest). Gradira se od 0 do 3. Za IPI je potrebno znanje o pacijentovoj fizičkoj kondiciji (da li je normalna; srednje/umjereno ili ozbiljno oštećena). Gradira se od 0 do 2. Ako je identifikovana jedna bolest kod pacijenta, pacijentov IDS

se određuje na osnovu stepena njegove gradacije, a ako ima više udruženih bolesti onda na osnovu najveće gradacije ("pik") od svih udruženih bolesti. IDS nivo reflektuje maksimum ozbiljnosti svake udružene bolesti.

Finalni ICED skor se određuje pomoću algoritma, kombinujući "pik" skor za IDS i IPI (FS). Vrijednosti ICED od 0 do 3, reflektuju povećanu ozbiljnost udruženih bolesti na bolest koja je od interesa, odnosno koja se ispituje, u ovom slučaju ne-NSAIL, ne-*H.pylori* ulkusna bolest. ICED skor 0, govori da udružene bolesti nemaju uticaj, skor 1 da imaju blagi, skor 2 umjereni, a ICED skor 3 ozbiljan uticaj na nastanak "idiopatske" ulkusne bolesti.

*Slika 5. Algoritam za dobijanje ICED rezultata: kombinacija najvećeg skora IDS i IPI*

Indeks ozbiljnosti bolesti (IDS) (0-3)	Indeks fizičkog oštećenja (IPI) (0-2)				ICED
		0	1	2	
0	normalan	normalan	normalan	normalan	0 normalan
1	blag	umjeren	ozbiljan		1 lag
2	blag	umjeren	ozbiljan		2 umjeren
3	ozbiljan	ozbiljan	ozbiljan		3 ozbiljan

Takođe smo, da bi izbjegli razućenost podataka, ispitali i uticaj, isključivo prisustva, bez obzira na ozbiljnost bilo koje udružene bolesti, na nastanak ne komplikovane i komplikovane ulkusne bolesti.

### ***V.2.3. "Holmes and Rahe Stress Scale"***

Izloženost stresnoj situaciji gradirana je po "Holmes and Rahe Stress Scale" <sup>(37)</sup>.

Ispitanici su odgovarali, da li su tokom prošle godine bili izloženi nekoj od pomenutih situacija i sabiranjem dobili smo skor koji procjenjuje uticaj stresa na zdravlje, odnosno nastanak bolesti i to: Score od 300+: rizik od bolesti je jasan; score of 150-299+: rizik od bolesti je srednji(redukovan za 30%); score 150-: jako je mali rizik od bolesti.

*Izgled originalnog upitnika o izloženosti stresnoj situaciji koji su popunjavali ispitanici*

Događaj	da	ne	Bodovi za odgovor da
Smrt bračnog partnera			100
Razvod			73
Bračna razdvojenost			65
Pritvor u zatvoru			63
Smrt bližeg člana porodice			63
Lična ozlijeđa ili bolest			53
Stupanje u brak			50
Otkaz na poslu			47
Pomirenje sa bračnim partnerom poslije razdvojenosti			45
Odlazak u penziju			45
Bolest člana porodice			44
Trudnoća			40
Seksualne poteškoće			39
Dobijanje novog člana porodice			39
Poslovno prilagođavanje-novi poslovi			39
Promjena u finansijskoj situaciji			38
Češće rasprave ili prepirke			35
Stavljanje velike hipoteke			32
Poništenje prava na oslobađanje od hipoteke ili zajma			30
Promjena odgovornosti na poslu			29
Odlazak djeteta iz kuće			29
Problem sa srodnicima (rodacima)			29
Istaknut(izvanredan)lični uspjeh			28
Bračni partner počinje ili prestaje raditi			26
Početak ili kraj školovanja			26
Promjene u načinu života			25
Promjena ličnih navika			24
Problem sa šefom			23
Promjene u radnom vremenu ili uslovima			20
Izmjene u stanu			20
Promjene u školi			20
Izmjene u rekreaciji			19
Promjene u aktivnostima vezanim za crkvu			19
Promjene u socijalnim aktivnostima			18
Manja hipoteka ili zajam			17
Promjene u navikama spavanja			16
Izmjene u broju porodičnih okupljanja			15
Promjene u navikama uzimanja hrane			15
Bili na odmoru ili raspustu			13
Slavili Božić			12
Manji prekršaji zakona			11

Posebno smo izdvojili pacijente koji su imali score 150-: jako mali rizik od bolesti, u odnosu na pacijente sa većim skorovima (score od 150 do 299+: rizik od bolesti je srednji(redukovan za 30%); score od 300+: rizik od bolesti, jasno postoji) i ispitali njihov rizik na nastanak ulkusne bolesti, a zatim i krvareće ulkusne bolesti.

#### **V.2.4. Endoskopski pregled**

Svim ispitanicima, obuhvaćenim ovom studijom, je odrađena ezofagogastroduodenoskopija, pri kojoj je uzet materijal za određivanje *Helicobacter pylori* statusa. Odsustvo *H. pylori* infekcije dokazano je patohistološki iz biopsija sluznice želuca (dva uzorka antrum i dva uzorka korpus).

U slučaju krvarećeg ulkusa rađena je „second look“ endoskopija 72 sata od inicijalne endoskopije i tada su uzimane biopsije za histopatološku analizu *H.pylori* infekcije. Od tehnika bojenja tkivnih presjeka za *Helicobacter pylori*, korišćeno je modifikovano bojenje po Giemsi.

Krv je uzimana svim pacijentima istog dana kada je rađena i endoskopija (kod krvarećeg ulkusa kod prve endoskopije) sa ciljem serološkog određivanja antitijela na *H.pylori*<sup>(22)</sup>. Korišćena je ELISA (Enzyme-Linked Immunoassay test) metoda za kvantitativnu detekciju anti-*H.pylori* IgG antitijela, korišćen je komercijalni test kit proizvođača Nova-Tec, Immundiagnostica GmbH, a po uputstvu proizvođača. Test ima rezultate: reaktivan-pozitivan (IgG level > 20 IU/ml); siva zona (IgG level: 15 - 20 IU/ml) i ne reaktivan-negativan (IgG level < 15 IU/ml). U studiji su uključeni pacijenti sa ne-reaktivnim testom, kada je rezultat testa < 15 IU/ml.

Sve endoskopije su urađene endoskopom marke Olympus (GIF TYPE Q 165), a biopsije su uzimane bioptičkim kliještima. U toku endoskopskog pregleda detaljno su opisane sve promjene na sluzokoži. Endoskopski su analizirane mukozne lezije –ulceracije na želucu i dvanaestopalačnom crijevu. Arbitražno je određeno da se kao ulkus označi svaki prekid kontinuiteta sluzokože, koji ima prečnik > 5mm, a klasifikovani su po modifikovanoj Forrest klasifikaciji<sup>(36)</sup>. Tako da su svi ulkusi podjeljeni na one koji nisu krvarili, na one koji su ranije krvarili ili koji krvare pri endoskopiji. Takođe i da rezultati ne bi bili isuviše razuđeni, koristili smo i podjelu na dvije podgrupe: ne krvareći ulkus i krvareći ulkus (ranije-skoro krvario i krvari pri endoskopiji).

Kod krvareće ulkusne bolesti koja je zahtijevala endoskopsku hemostazu (FI, FIIa, FIIb) ista je odrađena injekcionom (aplikacijom adrenalina) ili mehaničkom (hemoclipping) metodom. Svaka ulceracija je biopsirana da bi se histopatološki isključilo postojanje bolesti koja sama po sebi predstavlja rizik, npr. maligni ulkus, Kronova bolest, limfom, itd.

#### **V.2.5. Patohistološki pregled biopsijskih uzoraka mukoze želuca**

U isto vreme pored patohistološke potvrde odsustva *Helicobacter pylori* infekcije, uzete biopsije antruma i korpusa patohistološki su analizirane za određivanje tipa gastritisa.



Patohistološki pregled mukoze antruma i korpusa, takođe je rađen u Kliničkom centru Crne Gore. Biopsijski uzorci želuca su fiksirani u 10% puferisanom formalinu. Nakon toga su rutinskom procedurom i obradom dovedeni do parafinskih kalupa, od kojih su pomoću mikrotoma pravljene tkivni presjeci debljine 4-5 mikromilimetara. Presjeci su lijepljeni na pločice prethodno premazane hrom-želatinom na temperaturi od 37°C. Od tehnika bojanja tkivnih presjeka za *Helicobacter pylori* korišćeno je modifikovano bojenje po Giemsi. Za interpretaciju nalaza korišćen je Sydney sistem za klasifikaciju gastritisa<sup>(39)</sup>, koji ima četiri gradacije za *Helicobacter pylori* i to: odsutan *H. pylori*; *H. pylori* prisutan u malom broju, fokalno; *H. pylori* prisutan u malom broju, difuzno ili fokalno u velikom broju; *H. pylori* prisutan difuzno, u velikom broju.

Notirani su pored gustine *H. pylori* kolonizacije, interstinalna metaplazija, inflamatorni infiltrat, aktivnost i atrofija, a stepen izraženosti svake od ovih patohistoloških promjena na sluznici gradiran je četvorostepenom skalom.

Za procjenu interstinalnom metaplazijom (IM) zahvaćenih foveola koristi se četiri gradacije: nema IM; IM prisutna u 25% foveola; IM prisutna u 25-75% foveola; IM prisutna u preko 75% foveola.

Gustina i proširenost inflatarnog infiltrata četiri gradacije: u lamini propriji nema limfocita i plazma ćelija; rijetki infiltrati limfocita i plazma ćelija; gusti infiltrati, ne zauzimaju cijelu širinu sluznice; vrlo gusti, difuzni infiltrati, potiskuju žljezde.

Procjena aktivnosti takođe je kroz četiri gradacije: u sastavu infiltrata nema neutrofilnih granulocita; granulociti prisutni u lamini propriji, ali ne prodiru u epitel na površini i foveolama; neutrofilni granulociti prodiru u epitel na površini i foveolama; gusti infiltrati granulocita, koji prodiru u epitel i formiraju foveole ("kripta") abscese.

Atrofija-odnos površine sluznice sa gubitkom i sa prisustvom žljezda opisuje se sa takođe četiri gradacije: žljezde u kontinuiranom sloju; pseudolobulusi, odvojeni vezivom, mišićnim vlaknima ili inflamatornim infiltratima; žljezde u polovini isječaka nedostaju; cijelu debljinu sluznice do muskularis mukoze zauzimaju foveole, žljezda nema.

Međutim, takođe smo koristili i mogućnost statističke transformacije podataka, pa svaku od karakteristika Sydneyske klasifikacije smo posmatrali kao dvije gradacije: prisutna, odsutna, a cilju manjeg rasipanja rezultata.

### ***V.2.6. Dodatni faktori***

Ispitivanoj i kontrolnoj grupi su dodatno ispitivani faktori koji mogu biti povezani sa nastankom ulkusne bolesti.

#### ***V. 2.6.1. Von Willebrandov faktor***

Odredjivali smo von Willebrandov faktor pomoću the Dade Behring vWF Ag test kit-a koji je namjenjen za *in vitro* dijagnostičku primjenu sa Dade Behring koagulacija analizatorom za kvantitativno određivanje vWF Ag u ljudskoj plazmi. Koristeći imuno-turbidometriju, vWF igra važnu ulogu u primarnoj hemostazi, zahvaljujući njegovoj funkciji u adheziji i agregaciji trombocita i u koagulacijskom procesu, stabilizirajući faktor VIII.

##### ***V. 2.6.1.1. Princip metoda - Von Willebrandov faktor***

Princip metoda je sljedeći: male polistirenske čestice čija specifična antitijela se vezuju sa kovalentnim vezama, aglutiniraju kada se promute sa uzorkom koji sadrži von Willebrandov antigen. Ova aglutinacija se onda detektuje turbidimetrijom, kroz povećanje turbiditeta, koji je proporcionalan nivou antigena u test uzorku.

##### ***V.2.6.1.2. Uzorak - Von Willebrandov faktor***

Da bi se izdvojila plazma iz krvi, izmješa se prvi dio Na citrata sa devet dijelova venske krvi, vodi se računa da se izbjegne stvaranje pjene. Centrifugira se najmanje 10 minuta. Izdvojeni supernatant plazme se čuva na 15°C, ali ne duže od 8 sati. Uzorci plazme se mogu čuvati i na 2-8°C do 24 sata ili alternativno kao smrznuta 1 mjesec na -20 do -30°C. Smrznuta plazma se mora rastopiti direktno na 37°C, najmanje 15 min i miješa se prije testiranja.

Pacijentova plazma se koristi nerazblažena, a razblaženje se automatski priprema sa Dade Behring koagulacija analizatorom.

##### ***V.2.6.1.3. Rezultati - Von Willebrandov faktor***

vWF Ag esej se automatski iznosi na Dade Behring analizatoru. Čim uzorak bude stavljen rezultat se prikaže na ekranu. Normalan plazma nivo vWF u odrasloj populaciji je između 50-160%. Vrijednosti preko normalnih označili smo kao povišene, a ispod kao snižene, tako da imamo tri gradacije za vWF: normalan, snižen, povišen.

Tokom statističke obrade takođe smo poredili snižen vWF na jednoj, sa normalnim i povišenim vWF na drugoj strani u nastanku kako ulkusne bolesti, tako i komplikovane ulkusne bolesti-krvarenja.

#### ***V.2.6.2. Funkcija trombocita***

Ispitivali smo funkciju trombocita pomoću PFA-100 sistema koji se sastoji od instrumenta i testa u kome se proces trombocitne adhezije i agregacije određuje, prateći vaskularnu ozlijeđu simuliranu *in-vitro*. Cilj je detekcija disfunkcije trombocita u citriranoj ljudskoj punoj krvi.

##### ***V.2.6.2.1. Princip metoda - Funkcija trombocita***

PFA-100 sistem omogućava brzu evaluaciju trombocitne funkcije na malom uzorku citrirane pune krvi. Test kasete sastoji se od ugradnih dijelova uključujući kapilarnu cjevčicu, rezervoar za uzorak i biohemijski aktivnu membranu sa centralnim otvorom. Membrana je obložena sa kolagenom, a vezivanje trombocita za kolagen misli se da je trigger za početni fiziološki stimulus za trombocitnu aktivaciju. U dodatku, membrana je obložena sa ili epinefrinom ili ADP, koji su drugi fiziološki agonisti, koji zajedno sa kolagenom se široko koriste da aktiviraju trombocite u agregometrijskom testiranju. Aktivirani trombociti oslobađaju granule koje sadrže agoniste kao što su ADP ili epinefrin. Oslobađanje sadržaja iz granula je praćeno adherencijom trombocita, do pravljenja agregata. Proces trombocitne agregacije stvara trombocitni tromb u otvoru, zahvaljujući čemu se postepeno smanjuje i konačno zaustavlja protok krvi.

PFA-100 instrument određuje vrijeme od početka testa dok »čep« trombocita ne okludira otvor. To vrijeme se zove closure time (CT-vrijeme zatvaranja). CT je indikator trombocitne funkcije u uzorku cijele krvi-whole blood.

Collagen/epinefrin test kasete-(Col/EPI-membrana je obložena sa kolagenom tip I i epinefrin bitartratom) je primarna kasete koja detektuje disfunkciju trombocita indukovanu sa defektom trombocita zbog unutrašnjeg faktora, vWD ili izloženosti trombocitnim inhibirajućim agentima.

Collagen/ADP (Col/ADP-membrana je obložena sa kolagenom tip I i adenzin-5-difosfatom) test kasete se koristi da pokaže da abnormalan rezultat dobijen sa Collagen/Epinefrin test kasetom-(Col/EPI), može biti uzrokovan efektom Aspirina ili drugim lijekovima koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu.

##### ***V.2.6.2.2. Uzorak - Funkcija trombocita***

Sva ispitivanja trombocita zavise od pravilnog uzimanja krvi. Venepunkcija se mora raditi sa 21G ili širom iglom (20G ili 19G). Krv se mora direktno sipati u praznu plastičnu ili silikonsku staklenu epruvetu ili špric koji sadrži 3,8 ili 3,2% buffer-razblažen Na citrat (1 dio antikoagulansa 9 dijelova krvi). Korišćenje nerazblaženog-"unbuffer" Na citrata kao antikoagulansa je nedozvoljeno. Poslije uzimanja uzorka potrebno je blago 3-4 puta promiješati. Uzorak se može držati na sobnoj

temperaturi 16-26°C četiri sata. Za Col/EPI preporučljivo je ne testirati dok ne prođe 10 minuta od uzimanja krvi.

#### *V.2.6.2.3. Rezultati - Funkcija trombocita*

Rezultati PFA-100 testa se prikazuju kao closure time (CT) u sekundama. U ovoj studiji cut-off za CT je 170s. Na rezultate utiču:

- mikrotrombi u uzorku i partikule u uzorku koji imaju neželjene efekte na rezultate i/ili uzrokuju poništenje testa zbog opstrukcije protoka;
- CT iznad laboratorijski utvrđene cut-off može biti uslovljen redukovanom trombocitnom funkcijom koja je uzrokovana sa nivoom hematokrita koji je manji od 35% ili brojem trombocita koji je manji od 150000;
- hematokrit preko 50% ili trombociti preko 500000 ne mogu se procjenjivati;
- prisutvo hemolize može uticati na rezultat testa-slobodni hemoglobin:1) smanjuje hematokrit i 2) oslobađa ADP

#### *V.2.6.2.4. Očekivani rezultati - Funkcija trombocita*

PFA test se inicijalno sprovodi sa Col/EPI membranom. Normalan Col/EPI CT isključuje prisustvo značajne disfunkcije trombocita, a ako je Col/EPI CT produženo, Col/ADP test se automatski sprovodi.

Referentna vrijednost za Col/EPI u laboratoriji KCCG je 84-160s, a za Col/ADP je 68-121s.

Funkcija trombocita je označena kao normalna ako su i Col/EPI i Col/ADP normalni; kod uzimanja Aspirina Col/EPI je abnormalan, a Col/ADP je normalan; kod trombastenije i Von Willebrandove bolesti i Col/EPI i Col/ADP su abnormalne.

Zbog razuđenosti rezultata test funkcionalnosti trombocita označili smo kao normalan, ako su i Col/EPI i Col/ADP u referentnim vrijednostima, a kada je bilo koji od njih ili oba van opsega referentnih vrijednosti, test smo označili kao abnormalan.

#### ***V.2.6.3. Bilijarni duodenogastrični refluks***

Ispitali smo i eventualni uticaj bilijarnog duodenogastričnog refluksa na nastanak ovih ulkusa, kao i procijenili uticaj indeksa bilijarnog refluksa (BRI) po Sobala *i dr.*<sup>(38)</sup> na njihov nastanak. Sobala i dr. su osmislili histološki index koji predstavlja duodeno-gastrični reflux baziran na nekoliko karakteristika: edem u lamini propriji, intestinalna metaplazija (IM), hronična inflamacija i želudačna infekcija sa *Helicobacter pylori*.

Index se izračunava po sledećoj formuli:  $BRI = (7 \times E) + (3 \times IM) + (4 \times CI) - (6 \times Hp)$ ,

gdje je E-edem u lamini propriji, IM –interstinalna metaplazija, CI-hronična inflamacija, Hp-kolonizacija želuca sa *H.pylori*.

Iz biopsijskih uzoraka mukoze antruma želuca patolog je gradirao svaki pomenuti histološki parametar od 0 do 3 (odsutan, blag, srednji, izražen).

Index-BRI preko 14 definiše značajan DGR-duodenogastric reflux.

### **V.3. Statistička obrada podataka**

U obradi podataka korišćeni su standardni testove statističke obrade podataka. Podaci su obrađeni i analizirani sa SPSS, verzija 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programom. Vrijednosti su prikazane kao brojne ili procenti po potrebi.

Korišćen je Pearson Chi-Square test za analiziranje razlika između dvije grupe. Univarijantna i multivarijantna logistička regresija su korišćene za analiziranje rizika (odds ratio [OR] i 95% confidence interval [CI]) nastanka ne-komlikovane i komlikovane ulkusne bolesti u pacijenata sa "idiopatskom" ulkusnom bolešću. Kao statistička značajnost su uzete vrijednosti gdje je  $p < 0.05$ .

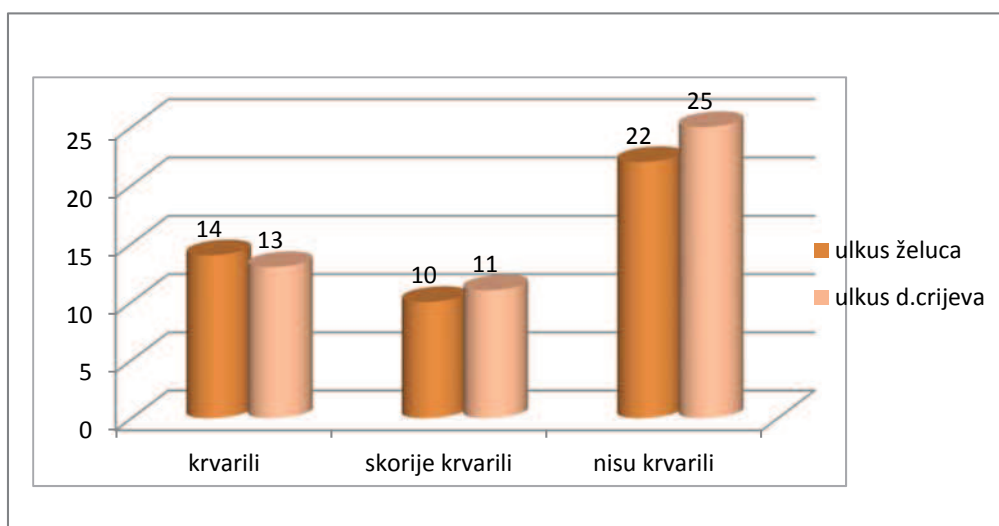
## VI. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### VI.1. RIZIČNI FAKTORI ZA NASTANAK ULKUSNE BOLESTI

U studiji ispitano je ukupno 200 pacijenata, sa simptomima gornje dispepsije. Svi su podijeljeni u dvije grupe: ispitivanu (95 pacijenata) i kontrolnu grupu (105 pacijenata).

Pacijenti u ispitivanoj grupi podjeljeni su u odnosu na lokalizaciju nađene ulkusne bolesti: želudac i dvanaestopalačno crijevo, kao i na prisutne ili odsutne stigmatе krvarenja: na one kod kojih nađeni ulkus nije krvario, one kod kojih je skorije krvario ili one pacijente koji su krvarili iz ulkusa pri endoskopiji.

*Grafikon 1. Distribucija pacijenata u odnosu na lokalizaciju ulkusa i stigmatе krvarenja*



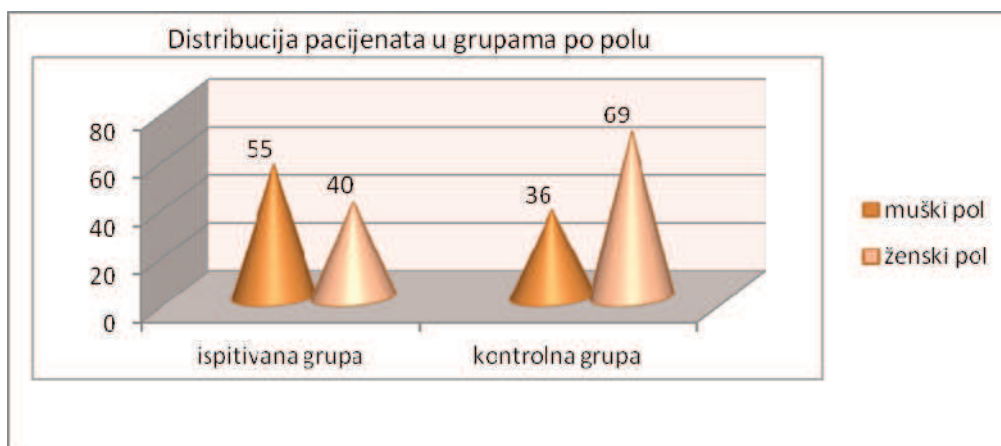
Bez krvarenja iz ulkusa je ukupno 47 pacijenata (49.5%) iz ispitivane grupe. Dvadeset dvoje (23.2% od svih pacijenata iz ispitivane grupe, odnosno 46.8% od pacijenata sa ne krvarećim ulkusom) ima ne krvareći ulkus želuca, a 25 (26.3% od svih pacijenata iz ispitivane grupe, odnosno 53.2% od pacijenata sa ne krvarećim ulkusom) pacijenata ima ne-krvareći ulkus dvanaestopalačnog crijeva.

Sa krvarenjem iz ulkusa u ispitivanoj grupi je ukupno 48 (50.5%) pacijenata. Iz želuca i dvanaestopalačnog crijeva je skorije ili pri endoskopiji krvarilo po 24 pacijenta (25.3% od svih pacijenata iz ispitivane grupe, odnosno 50% od pacijenata sa krvarećim ulkusom).

### VI.1.1. Demografske karakteristike

Osoba muškog pola u ispitivanoj grupi je bilo 55 (57.9%), a u kontrolnoj grupi osoba muškog pola je bilo 36 (34.3%) (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.001$ ,  $p<0.05$** ). Muški pol ima 2.45 puta veći rizik za nastanak ulkusne bolesti (**multivarijantna logistička regresija 95% CI, 1.192-5.033**). Relativni rizik ženskog pola je manji što pokazuju rezultati **univarijantne logističke regresije-OR 0.38, (95% CI, 0.21-0.67)**.

*Grafikon 2. Učestalost pacijenata po polu u ispitivanoj i kontrolnoj grupi*



Pacijenata starosti manje od 50 godina u ispitivanoj grupi bilo je 34 (35.8%), a u kontrolnoj 43 (41%). Pacijenata starosti od 50 i više godina bilo je u ispitivanoj grupi 61 (64.2%), a u kontrolnoj 62 (59%). Nije bilo statističke razlike između dvije grupe od interesa u odnosu na godine starosti  $<50$  i  $\geq 50$  (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.454$ ,  $p>0.05$ ).

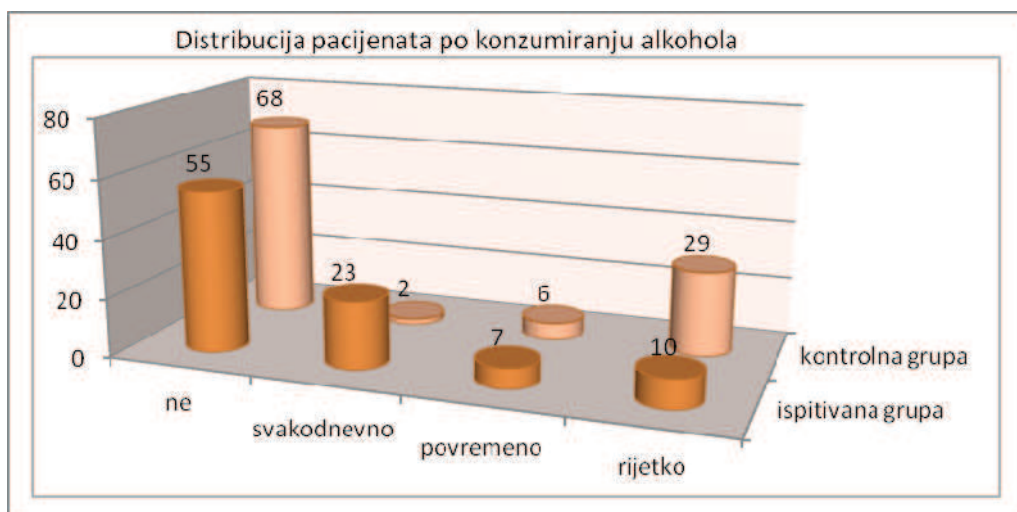
### VI.1.2. Navike

#### Alkohol

U ispitivanoj grupi alkohol ne uzima 55 (57.9%), svakodnevno ga uzima 23 (24.2%) pacijenata, povremeno 7 (7%), a rijetko 10 (10.5%) pacijenata.

U kontrolnoj grupi alkohol ne uzima 68 (64.8%) pacijenata, svakodnevno ga uzima 2 (1.9%) pacijenata, povremeno 6 (5.7%), a rijetko 29 (27.6%) pacijenata (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.000$ ,  $p<0.05$** ).

Grafikon 3. Raspodjela pacijenata u odnosu na učestalost konzumiranja alkohola



To znači da je relativni rizik ljudi koji svakodnevno konzumiraju alkohol 14.21 puta veći da dobiju ulkus (**95% CI, 3.21-62.96 -univarijantna logistička regresija**) nego onih koji ne piju. Međutim one osobe koje rijetko piju imaju 2.38 puta manju vjerovatnoću da dobiju ulkus u odnosu na one koje uopšte ne konzumiraju alkohol (**95% CI, 0.19-0.95 -univarijantna logistička regresija**).

Međutim, kada smo poredili pacijente u odnosu na konzumiranje i ne konzumiranje alkohola, kao dvije isključive kategorije dobili smo da nema statistički značajne razlike (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.319$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 1. Uticaj konzumiranja alkohola na nastanak ulkusne bolesti

			ALKOHOL		Ukupno
			NE	DA	
GRUPA	KONTROLNA GRUPA	Broj %	68 64.8%	37 35.2%	105 100.0%
	ISPITIVANA GRUPA	Broj %	55 57.9%	40 42.1%	95 100.0%
Ukupno		Broj %	123 61.5%	77 38.5%	200 100.0%

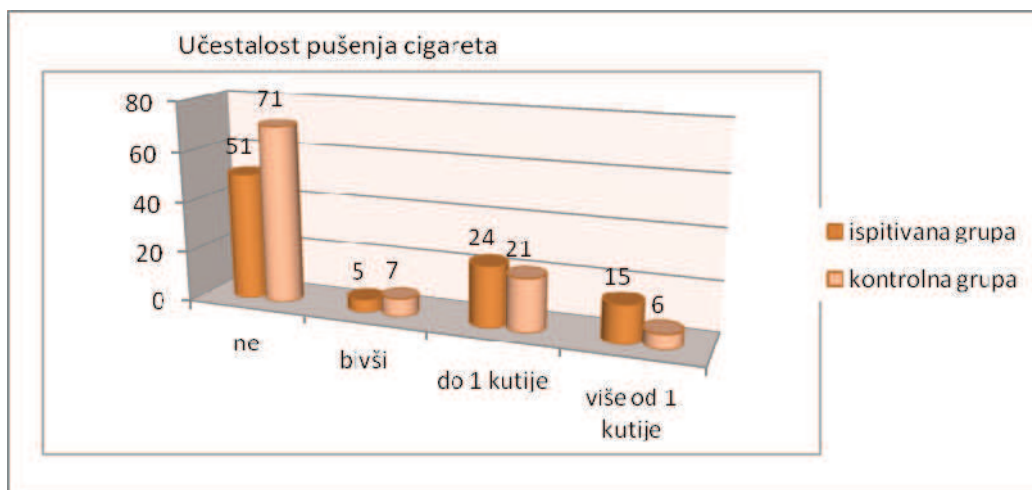
### Pušenje cigareta

U ispitivanoj grupi nepušača je 51 (53.7%), bivših pušača 5 (5.3%), onih koji puše do 1 kutiju dnevno je 24 (25.3%), a više od 1 kutije dnevno je 15 (15.8%) pacijenata. U kontrolnoj grupi je nepušača 71 (67.6%), bivših pušača je 7 (6.7%), onih koji puše manje od 1 kutije dnevno je 21



(20%), a onih pacijenata koji puše više od 1 kutije dnevno je 6 (5.7%). Statistička značajnost nije potignuta kada se poredi ispitivana i kontrolna grupa u odnosu na pušenje cigareta (Hi-kvadrat,  $p=0.066$ ). Rizik pušača koji puše više od 1 kutije dnevno cigareta je veći za dobijanje ulkusne bolesti poredeći sa nepušačima, **OR=3.48 (95% CI, 1.26-9.58 -univarijantna logistička regresija)**.

*Grafikon 4. Zastupljenost pušenja cigareta kod kontrolne i ispitivane grupe*



Takođe, kada smo transformisali obje grupe i podijelili ih na nepušače i one koji su pušači ili su to nekad bili, dobili smo statističku značajnost (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.044$ ,  $p<0.05$** ), u ispitivanoj grupi pušača ima 44 (46.3%), a u kontrolnoj grupi 34 (32.4%). Pušači u odnosu na nepušače imaju oko 2 puta veći rizik za nastanak ulkusa, **OR=1.95 (95% CI, 1.01-3.19 -univarijantna logistička regresija i 95% CI, 1.02-3.70 multivarijantna logistička regresija)**.

Dužina pušenja cigareta nije bitnije uticala na nastanak ulkusne bolesti. Nema razlike u ispitivanoj i kontrolnoj grupi, bez obzira kolika je dužina pušenja cigareta kod obje grupe. Preko 10 godina u ispitivanoj grupi puši 37 (84.1%) pacijenata, a u kontrolnoj 25 (73.5%) pacijenata (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.252$ ,  $p>0.05$ ).

*Tabela 2. Učestalost pacijenata u grupama u odnosu na dužinu pušenja cigareta*

			DUŽINA PUŠENJA		Ukupno
			<10 god	≥10 god	
GRUPA	ISPITIVANA GRUPA	Broj	7	37	44
		%	15.9%	84.1%	100.0%
GRUPA	KONTROLNA GRUPA	Broj	9	25	34
		%	26.5%	73.5%	100.0%
Ukupno		Broj	16	62	78
		%	20.5%	79.5%	100.0%

### VI.1.3. Uticaj stresa, udruženih bolesti i krvnih grupa na ulkusnu bolest

Izloženost stresu pacijenata u posljednjoj godini pred odabir za studiju ispitivana je po "Holmes and Rahe Stress Scale", međutim, nije postignuta statistički značajna razlika (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.281$ ,  $p>0.05$ ), gotovo jednak broj pacijenata bio je izložen relativno sličnoj stresnoj situaciji.

Tabela 3. Izloženost stresu kod ispitivane i kontrolne grupe pacijenata

			STRES			Ukupno
			< 150	150-299	>300	
GRUPA	ISPITIVANA GRUPA	Broj %	30 31.6%	42 44.2%	23 24.2%	95 100.0%
	KONTROLNA GRUPA	Broj %	44 41.9%	42 40.0%	19 18.1%	105 100.0%
Ukupno		Broj %	74 37.0%	84 42.0%	42 21.0%	200 100.0%

Takođe kada smo uporedili skor manji od 150, koji govori o jako malom riziku za nastanak bolesti, sa vrijednostima skora većim i jednakim od 150, koji govori o srednjem ili velikom riziku za nastanak ulkusne bolesti, nije dobijena statistička značajnost. (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.131$ ,  $p>0.05$ )

Tabela 4. Učestalost pacijenata u odnosu na skor <150 i ≥150

			Izloženost stresu		Ukupno
			< 150	≥150	
GRUPA	KONTROLNA GRUPA	Broj %	44 41.9%	61 58.1%	105 100.0%
	ISPITIVANA GRUPA	Broj %	30 31.6%	65 68.4%	95 100.0%
Ukupno		Broj %	74 37.0%	126 63.0%	200 100.0%

Uticaj udruženih bolesti na bolest od interesa može biti blag, umjeren i ozbiljan. Poredeći ispitivanu i kontrolnu grupu nije postignuta statistička značajnost u nastanku ulkusne bolesti u odnosu na gradiranje ozbiljnosti udruženih bolesti. (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.793$ ,  $p>0.05$ )

Tabela 5. Uticaj ozbiljnosti udruženih bolesti

			ICED				Ukupno
			NORMALAN	BLAG	UMJEREN	OZBILJAN	
GRUPA	ISPITIVANA GRUPA	Broj %	26 27.4%	46 48.4%	8 8.4%	15 15.8%	95 100.0%
	KONTROLNA GRUPA	Broj %	33 31.4%	52 49.5%	8 7.6%	12 11.4%	105 100.0%
Ukupno		Broj %	59 29.5%	98 49.0%	16 8.0%	27 13.5%	200 100.0%

Slično, poređenje ispitivane i kontrolne grupe u odnosu na prisustvo ili odsustvo udruženih bolesti, kao dvije isključive kategorije/gradacije nije pokazalo statističku značajnost (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.530$ ,  $p>0.05$ ).

*Tabela 6. Prisustvo udruženih bolesti kod ispitivane i kontrolne grupe*

			Udružene bolesti		Ukupno
			nema	ima	
GRUPA	KONTROLNA GRUPA	Broj %	33 31.4%	72 68.6%	105 100.0%
	ISPITIVANA GRUPA	Broj %	26 27.4%	69 72.6%	95 100.0%
Ukupno		Broj %	59 29.5%	141 70.5%	200 100.0%

Rezultati su pokazali da različite vrste krvne grupe nemaju uticaj na nastanak ulkusne bolesti, jer poredeći ispitivanu sa kontrolnom grupom, nije dobijena statistička značajnost (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.831$ ,  $p>0.05$ ).

*Tabela 7. Učestalost krvnih grupa kod ispitivane i kontrolne grupe*

			KRVNA GRUPA				Ukupno
			A	B	AB	O	
GRUPA	ISPITIVANA GRUPA	Broj %	31 32.6%	17 17.9%	12 12.6%	35 36.8%	95 100.0%
	KONTROLNA GRUPA	Broj %	38 36.2%	14 13.3%	13 12.4%	40 38.1%	105 100.0%
Ukupno		Broj %	69 34.5%	31 15.5%	25 12.5%	75 37.5%	200 100.0%

Ni krvna grupa 0 nije povezana više sa nastankom ulkusne bolesti, u odnosu na ostale krvne grupe kako je pokazano poredeći rezultate (Pearson Chi-Square  $\chi^2=0.855$ ,  $p>0.05$ ).

*Tabela 8. Poređenje krvne grupe 0 sa ostalim krvnim grupama na nastanak ulkusne bolesti*

			KRVNA GRUPA		Ukupno
			ostale	0	
GRUPA	KONTROLNA GRUPA	Broj %	65 61.9%	40 38.1%	105 100.0%
	ISPITIVANA GRUPA	Broj %	60 63.2%	35 36.8%	95 100.0%
Ukupno		Broj %	125 62.5%	75 37.5%	200 100.0%

#### VI.1.4. Uticaj lijekova i funkcije trombocita na ulkusnu bolest

##### VI.1.4.1. Ne-NSAIL ulcerogeni lijekovi i ulkusna bolest

Aspirin je u ispitivanoj grupi pilo 23 (24.2%), a u kontrolnoj grupi takođe 23 (21.9%). Nije bilo statističke razlike u nastanku ulkusne bolesti u odnosu na konzumiranje Aspirina (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.699$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 9. Učestalost uzimanja Aspirina u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

			ASPIRIN		Ukupno
			NE	DA	
GRUPA	ISPITIVANA GRUPA	Broj %	72 75.8%	23 24.2%	95 100.0%
	KONTROLNA GRUPA	Broj %	82 78.1%	23 21.9%	105 100.0%
Ukupno		Broj %	154 77.0%	46 23.0%	200 100.0%

Takođe uzimanje Aspirina nije imalo veći ulcerogeni rizik za bilo koju posmatranu lokalizaciju: želudac 14 (60.9%) ili dvanaestopalačno crijevo 9 (39.1%) (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.170$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 10. Učestalost ulkusne bolesti želuca i d.crijeva u odnosu na aspirin

			LOKALIZACIJA		Ukupno
			ZELUDAC	DUODENUM	
ASPIRIN	NE	Broj %	32 44.4%	40 55.6%	72 100.0%
	DA	Broj %	14 60.9%	9 39.1%	23 100.0%
Ukupno		Broj %	46 48.4%	49 51.6%	95 100.0%

Klopidogrel je u ispitivanoj grupi uzimalo 7 (7.4%) pacijenata, a u kontrolnoj 3 (2.9%) pacijenata (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.144$ ,  $p>0.05$ ).

Antikoagulantnu terapiju je uzimalo svega 7 (7.4%) pacijenata u ispitivanoj grupi, a 6 (5.7%) u kontrolnoj grupi. (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.636$ ,  $p>0.05$ ). Na dvojnoj antitrombotičnoj terapiji sa Aspirinom i klopidogrelom bilo je 3 (3.2%) pacijenta u ispitivanoj i 2 (1.9%) u kontrolnoj grupi, a na kombinovanoj terapiji (antitrombotična: Aspirin i antikoagulantna terapija) bilo je u ispitivanoj grupi 3 (3.2%), a u kontrolnoj grupi 2 (1.9%) pacijenta.

Kortikosteroide je uzimalo u ispitivanoj grupi 9 (9.5%) pacijenata, a u kontrolnoj 6 (5.7%) pacijenata (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.313$ ,  $p>0.05$ ).

#### VI.1.4.2. Funkcionalnost trombocita

Abnormalnu funkciju trombocita je imalo 14 (14.7%) pacijenata u ispitivanoj, a 8 (7.6%) u kontrolnoj grupi pacijenata (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.108$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 11. Učestalost funkcije trombocita u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

			FUNKCIJA TROMBOCITA		Ukupno
			NORMALNA	ABNORMALNA	
GRUPA	ISPITIVANA GRUPA	Broj %	81 85.3%	14 14.7%	95 100.0%
	KONTROLNA GRUPA	Broj %	97 92.4%	8 7.6%	105 100.0%
Ukupno		Broj %	178 89.0%	22 11.0%	200 100.0%

Od pacijenata sa poremećenom funkcijom trombocita 14 (14.7%) u ispitivanoj grupi, 12 je uzimalo Asprin, a od njih 3 (25%) pacijenta su uz Asprin uzimali i klopidogetrel. Jedan pacijent (7.1%) u ispitivanoj grupi sa abnormalnom funkcijom trombocita uzimao je klopidogetrel.

U kontrolnoj grupi 6 pacijenata sa poremećenom funkcijom trombocita uzima Aspirin, jedan pacijent (16.7%) od njih, uz Aspirin, uzimao je i klopidogetrel. Jedan pacijent (12.5%) sa abnormalnom funkcijom trombocita bio je samo na klopidogetrelu.

Znači da je većina pacijenta koji su imali poremećenu funkciju trombocita u ispitivanoj (85.7%) i kontrolnoj grupi (75%) pacijenata uzimala Aspirin. Isto tako 11 (13.6%) pacijenata iz ispitivane grupe uzima Aspirin, a ima normalnu funkciju trombocita, a u kontrolnoj 17 (17.5%) pacijenata ima normalnu funkciju trombocita iako uzima Aspirin.

Samo po jedan pacijent u ispitivanoj i kontrolnoj grupi imao je abnormalnu funkciju trombocita, bez uzimanja Aspirina, klopidogetrela i/ili i jednog i drugog antitrombotičnog lijeka.

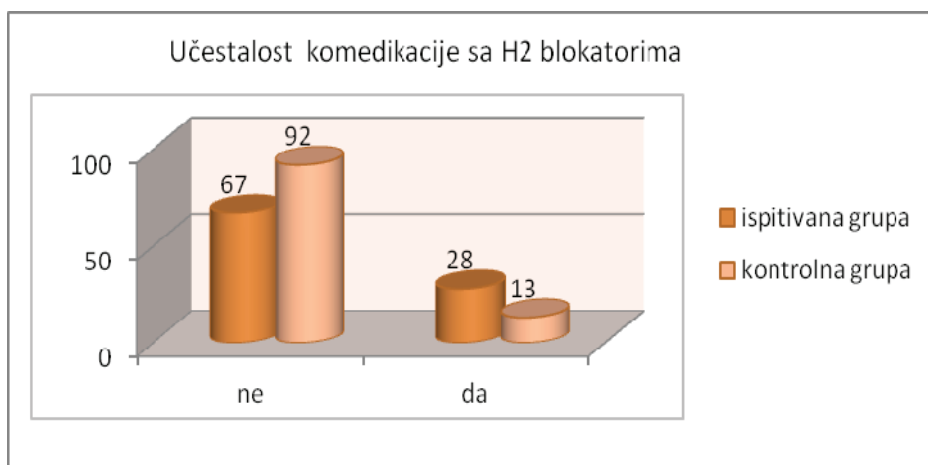
#### VI.1.4.3. Komedikacija sa antisekretornim lijekovima pred endoskopiju

Mjesec dana pred endoskopiju, zbog izraženih simptoma gornje dispepsije, u ispitivanoj grupi H2 blokatore je uzimalo 28 (29.5%) pacijenata, a u kontrolnoj grupi 13 (12.4%) pacijenata. Inhibitore protonske pumpe pred endoskopiju uzimalo je 12 (12.6%) pacijenata u ispitivanoj grupi, a 10 (9.5%) pacijenata u kontrolnoj grupi.

Poredeći ispitivanu i kontrolnu grupu u odnosu na komedikaciju sa H2 blokatorima, dobijena je statistički značajna razlika (**Hi kvadrat  $\chi^2=0.003$ ,  $p<0.05$** ).

Oni pacijenti koji piju H2 blokatore i dalje bez obzira na terapiju imaju veći relativni rizik da dobiju ulkusnu bolest, **OR=2.95 (95% CI, 1.42-6.13 -univarijantna logistička regresija)** i **OR=2.56 (95% CI, 1.13-5.78 -multivarijantna logistička regresija)**.

*Grafikon 5. Učestalost uzimanja H2 blokatora*



U odnosu na uzimanje inhibitora protonske pumpe mjesec dana pred endoskopiju, nije bilo razlike između ispitivane i kontrolne grupe (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.483$ ,  $p>0.05$ ).

*Tabela 12. Učestalost uzimanja inhibitora protonske pumpe u ispitivanoj i kontrolnoj grupi*

			IPP		Ukupno
			NE	DA	
GRUPA	ISPITIVANA GRUPA	Broj	83	12	95
		%	87.4%	12.6%	100.0%
GRUPA	KONTROLNA GRUPA	Broj	95	10	105
		%	90.5%	9.5%	100.0%
Ukupno		Broj	178	22	200
		%	89.0%	11.0%	100.0%

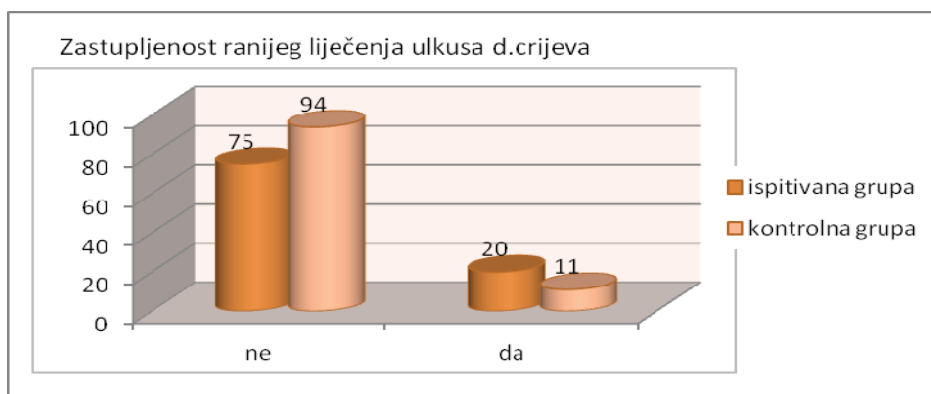
#### VI.1.5. Ranije bolesti gornjeg dijela digestivnog trakta

U ispitivanoj grupi gastritis je ranije liječilo 29 (30.5%) pacijenata, ulkus želuca 11 (11.6%), a ulkus dvanaestopalačnog crijeva 20 (21.1%). U kontrolnoj grupi gastritis je liječilo 36 (34.3%) pacijenata, ulkus želuca i dvanaestopalačnog crijeva po 11 (10.5%) pacijenata.

U odnosu na ranije liječenje gastritisa (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.571$ ,  $p>0.05$ ) i ulkusa želuca (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.803$ ,  $p>0.05$ ) nije bilo razlike poredeći ispitivanu sa kontrolnom grupom. Međutim, osobe

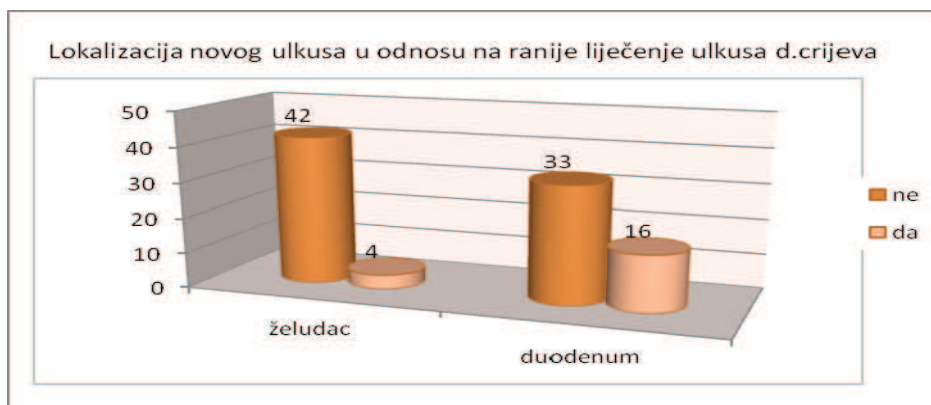
koje su ranije imale ulkus na dvanastopalačnom crijevu imale se veći rizik za ponovno javljanje ulkusne bolesti (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.039$ ,  $p<0.05$** ). Taj rizik je **OR= 2.3 (95% CI, 1.02-5.05 - univarijantna logistička regresija i 95% CI, 0.98-5.56 -multivarijantna logistička regresija)**.

*Grafikon 6. Uticaj ranijeg liječenja ulkusa na d. crijevu*



Pacijenti koji su ranije imali ulkus d.crijeva imaju u 80% ponovo ulkus d.crijeva, a u 20 % novi ulkus lokalizovan u želucu (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.004$ ,  $p<0.05$** ). Taj rizik je 5 puta veći za ulkus d.crijeva u odnosu na ulkus želuca **OR=5.09 (95% CI, 1.55-16.68 -univarijantna logistička regresija)**.

*Grafikon 7. Distribucija ulkusa u odnosu na ranije liječeni ulkus d.crijeva*



#### **VI.1.6. Ranije liječena *Helicobacter pylori* infekcija**

U ispitivanoj grupi ranije je *Helicobacter pylori* liječilo 29 (30.5%) pacijenata, a u kontrolnoj grupi 27 (25.7%). Nije bilo razlike u nastanku ulkusne bolesti u odnosu na ranije liječenu *Helicobacter pylori* infekciju (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.449$ ,  $p>0.05$** ).

Tabela 13. Uticaj ranije liječene *H.pylori* infekcije na nastanak ulkusne bolesti

			Ranije <i>H.pylori</i> liječena		Ukupno
			ne	da	
GRUPA	KONTROLNA GRUPA	Broj %	78 74.3%	27 25.7%	105 100.0%
	ISPITIVANA GRUPA	Broj %	66 69.5%	29 30.5%	95 100.0%
Ukupno		Broj %	144 72.0%	56 28.0%	200 100.0%

Takođe nije bilo uticaja na nastanak ulkusa na posebnim lokalizacijama (želudac, d.crijevo), u odnosu na ranije liječenu *Helicobacter pylori* infekciju (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.985$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 14. Uticaj ranije liječene *H.pylori* infekcije na nastanak ulkusa želuca/d.crijeva

			LOKALIZACIJA ULKUSA		Ukupno
			ZELUDAC	D.CRIJEVO	
Ranije liječena <i>H.pylori</i>	ne	Broj %	32 48.5%	34 51.5%	66 100.0%
	da	Broj %	14 48.3%	15 51.7%	29 100.0%
Ukupno		Broj %	46 48.4%	49 51.6%	95 100.0%

#### VI.1.7. Uticaj vWF i BRI na nastanak ulkusne bolesti

Normalan vWf imalo je 57 (60%), snižen 11(11.6%), a povišen 27(28.4%) u ispitivanoj grupi. U kontrolnoj grupi 74 (70.5%) pacijenata ima normalan, 9 (8.6%) snižen, a 22 (21%) povišen vWf. Nije bilo statistički značajne razlike u nastanku ulkusne bolesti u onodnosu na vrijednost vWF (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.298$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 15. Uticaj vrijednosti vWF na nastanak ulkusne bolesti

			vWF			Ukupno
			NORMALAN	SNIŽEN	POVIŠEN	
GRUPA	ISPITIVANA GRUPA	Broj %	57 60.0%	11 11.6%	27 28.4%	95 100.0%
	KONTROLNA GRUPA	Broj %	74 70.5%	9 8.6%	22 21.0%	105 100.0%
Ukupno		Broj %	131 65.5%	20 10.0%	49 24.5%	200 100.0%

Takođe, kada smo uvrstili pacijente sa normalnim i povišenim vrijednostima vWF zajedno i poredili ih sa pacijentima sa sniženim vWF i ispitali njihov rizik na nastanak ulkusne bolesti, nije postignuta



statistička značajnost (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.479$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 16. Uticaj sniženih vrijednosti vWF na nastanak ulkusne bolesti

			vWF		Ukupno
			NORMALAN, POVIŠEN	SNIŽEN	
GRUPA	ISPITIVANA GRUPA	Broj %	84 88.4%	11 11.6%	95 100.0%
	KONTROLNA GRUPA	Broj %	96 91.4%	9 8.6%	105 100.0%
Ukupno		Broj %	180 90.0%	20 10.0%	200 100.0%

Bilijarni refluksni index (BRI), koji preko 14 definiše značajan DGR-duodenogastrični refluks nije značajnije uticao na nastanak ulkusne bolesti (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.122$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 17. Uticaj vrijednosti BRI na nastanak ulkusne bolesti

			BRI		Ukupno
			≤ 14	> 14	
GRUPA	ISPITIVANA GRUPA	Broj %	65 68.4%	30 31.6%	95 100.0%
	KONTROLNA GRUPA	Broj %	82 78.1%	23 21.9%	105 100.0%
Ukupno		Broj %	147 73.5%	53 26.5%	200 100.0%

#### VI.1.8. Uticaj histoloških karakteristika gastritisa na nastanak ulkusne bolesti

Svim pacijentima iz obje grupe je patohistološki isključeno prisustvo *Helicobacter pylori* infekcije, jer prisustvo iste je bio kriterijum isključivanja iz studije. Pored prisustva *H. pylori* kolonizacije, određivani su interstinalna metaplazija, inflamatorni infiltrat, aktivnost i atrofija, a stepen izraženosti svake od ovih patohistoloških promjena na sluznici gradiran je četvorostepenom skalom posebno antrum, posebno korpus - modifikovani Sydnejski sistem za klasifikaciju gastritisa.

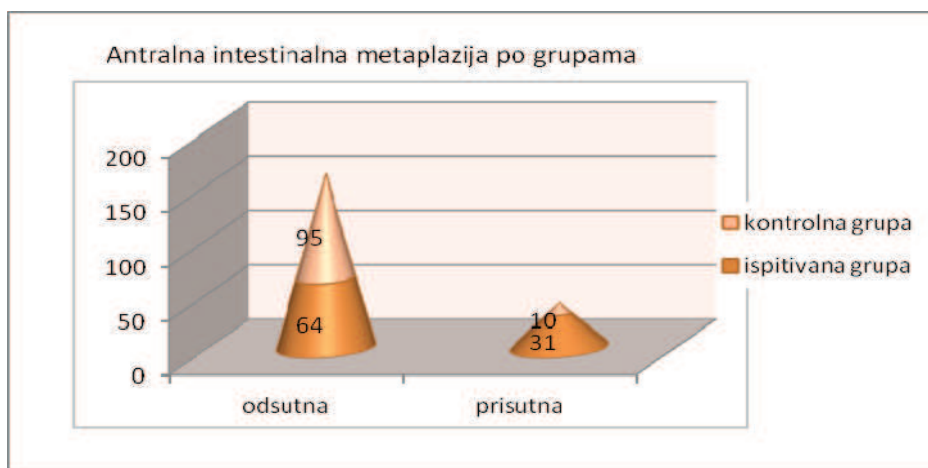
Međutim, radi tačnije interpretacije rezultata, u statističkoj obradi smo uzeli dvije gradacije: prisutna ili odsutna histološka promjena u sluznici.

#### Histološke karakteristike mukoze antruma želuca

Rezultati su pokazali da prisutna antralna interstinalna metaplazija (IM) statistički značajno utiče na nastanak ulkusne bolesti (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.003$ ,  $p<0.05$ ). Pacijenti sa prisutnom interstinalnom

metaplazijom antruma imaju veći rizik za nastanak ulkusne bolesti **OR=4.60 (95% CI, 2.11-10.04 - univarijantna logistička regresija)**, odnosno **OR=6.32 (95% CI, 2.34-18.52 - multivarijantna logistička regresija)**.

*Grafikon 8. Uticaj prisustva antralne intestinalne metaplazije na nastanak ulkusne bolesti*



Inflamatorni infiltrat nije više prisutan u sluznici antruma želuca osoba koje imaju ulkusnu bolest (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.067$ ,  $p>0.05$ ), kao ni aktivnost nije više izražena u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.098$ ,  $p>0.05$ ). Međutim atrofija antruma je prisutna kod 19 (20%), pacijenata u ispitivanoj grupi, u odnosu na 11 (10.5%) u kontrolnoj grupi (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.060$ ,  $p>0.05$ ).

*Tabela 18. Prisustvo atrofije antruma u ispitivanoj i kontrolnoj grupi*

			ANTRALNA ATROFIJA		Ukupno
			ODSUTNA	PRISUTNA	
GRUPA	ISPITIVANA GRUPA	Broj %	76 80.0%	19 20.0%	95 100.0%
	KONTROLNA GRUPA	Broj %	94 89.5%	11 10.5%	105 100.0%
Ukupno		Broj %	170 85.0%	30 15.0%	200 100.0%

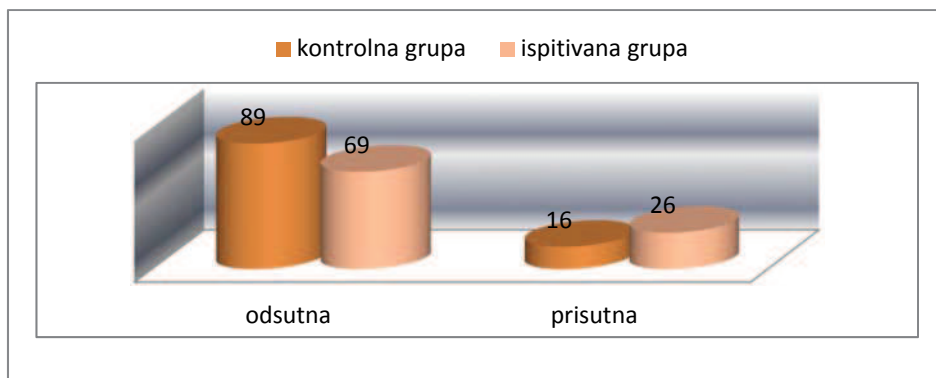
### Histološke karakteristike korpusa želuca

Intestinalnu metaplaziju korusa ima skoro isti broj pacijenata i u ispitivanoj 22 (23.2%) i kontrolnoj grupi 16 (15.2%) (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.154$ ,  $p>0.05$ ). Inflamatorni infiltrat imaju svi pacijenti u kontrolnoj grupi i njih 94.7% u ispitivanoj grupi. Takođe jednak broj 54 (51.5%) u kontrolnoj i 54

(56.8%) u ispitivanoj grupi ima prisutnu aktivnost u korpusu (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.443$ ,  $p>0.05$ ).

Atrofiju korpusa je prisutna u 16 (15.2%) pacijenata u kontrolnoj grupi, a kod 26 (27.4%) pacijenata u ispitivanoj grupi (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.035$ ,  $p<0.05$** ). Relativni rizik je veći za nastanak ulkusa ako je atrofija prisutna, u odnosu ako atrofije nema u korpusu želuca, **OR=2.09 (95% CI, 1.04-4.21 - univarijantna logistička regresija)**. Međutim rezultati multivarijantne logističke regresije nisu pokazali veći rizik, odnosno statističku značajnost.

*Grafikon 9. Uticaj atrofije korpusa na nastanak ulkusne bolesti*



Provjerili smo i da li ranije liječena *H.pylori* infekcija ima uticaj na nastanak atrofije ili IM želuca. Dobili smo da ranije liječena *H.pylori* infekcija nije imala uticaj na nastana atrofije antruma (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.860$ ,  $p>0.05$ ). Atrofiju antruma ima 14.3% osoba koje su ranije imale *H.pylori* infekciju u odnosu na 15.3% osoba koje nisu ranije liječile *H.pylori*.

Intestinalna metaplazija antruma nije bila češća u osoba koje su ranije liječile *H.pylori* (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.081$ ,  $p>0.05$ ). Oni pacijenti koji su ranije liječili *H.pylori* imaju intestinalnu metaplaziju antruma u 17,1%, za razliku od 30,8% koji je nemaju.

*Tabela 19. Uticaj ranije Helicobacter pylori infekcije na antralnu intestinalnu metaplaziju*

			Helicobacter pylori ranije		Ukupno
			ne	da	
ANTRALNA INT.MET.	NEMA	Broj %	110 69.2%	49 30.8%	159 100.0%
	IMA	Broj %	34 82.9%	7 17.1%	41 100.0%
Ukupno		Broj %	144 72.0%	56 28.0%	200 100.0%

Takođe ranije liječena *Helicobacter pylori* infekcija nije značajnije uticala ni na nastanak intestinalne metaplazije korpusa: ima je 28,9%, a nema 27,8% (Pearson Chi-Square  $\chi^2=0.885$ ,  $p>0.05$ ).

### VI.1.9. Zajednički uticaj rizičnih faktora na nastanak ulkusne bolesti

Relativni rizik za nastanak ulkusne bolesti dobijen multivarijantnom logističkom regresijom za najvažnije ispitivane rizične faktore prikazan je u tabeli 20.

*Tabela 20. Zbirno prikazani uticaj rizičnih faktora na ulkusnu bolest*

	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. EXP(B)	
	p	Upper	Lower	Upper
<b>PUŠENJE</b>	.046	<b>1.944</b>	1.011	3.737
<b>H2 BLOKATORI</b>	.023	<b>2.567</b>	1.139	5.785
<b>A INT MET</b>	.000	<b>6.579</b>	2.338	18.516
<b>POL</b>	.015	<b>2.450</b>	1.192	5.033

U studiji, osobe muškog pola imaju 2.45 puta veći rizik za nastanak ulkusne bolesti, kao i pacijenti koji puše cigarete, koji imaju 1.94 veći rizik.

H2 blokatori imaju paradoksalni uticaj na nastanak ulkusne bolesti. Iako pacijenti uzimaju H2 blokatore, imaju 2.56 puta veći rizik za nastanak ulkusne bolesti.

Prisutna antralna intestinalna metaplazija povećava rizik za nastanak ulkusne bolesti za 6.57 puta.

Kada se multivarijantnom logističkom regresijom, u varijanti analize, ne ispituje upotreba H2 blokatora kao faktora koji je imao paradoksalan uticaj na nastanak dobili smo sledeće rezultate, tabela 21.

*Tabela 21. Multivarijanta analiza logističkom regresijom za faktore rizika za ulkusnu bolest*

	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. EXP(B)	
	p	Upper	Lower	Upper
<b>POL</b>	.009	<b>2.569</b>	1.266	5.216
<b>PUŠENJE</b>	.041	<b>1.954</b>	1.029	3.708
<b>ULKUS D.C.</b>	.054	<b>2.342</b>	.985	5.568
<b>A. INT.MET.</b>	.000	<b>6.323</b>	2.333	17.138

Vidimo da je muški pol u 2.56 puta većem riziku za nastanak ulkusne bolesti, da su pušači skoro u 2 puta većem riziku (OR=1.95) za nastanak ulkusne bolesti, kao i osobe koje su ranije imale ulkus na dvanaestopalačnom crijevu (OR=2,34). Histološki prisutna antralna intestinalna metaplazija povećava 6,32 puta rizik za nastanak ulkusne bolesti.

## VI.2. RIZIČNI FAKTORI ZA NASTANAK KRVAREĆE ULKUSNE BOLESTI

Od 95 pacijenata sa endoskopski dijagnostikovanom ulkusnom bolešću krvarilo je 48 (50.5%), a nije krvarilo 47 (49.5%). 21 (22.1%) pacijent je imao stigmatе skorijeg krvarenja, a njih 27 (28.4%) je krvarilo pri endoskopiji.

Nije bilo statistički značajne razlike među polovima u krvarenju iz ulkusne bolesti (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.358$ ,  $p>0.05$ ). Ipak je veća incidenca krvarećeg ulkusa u muškaraca (studijska grupa 62.5%; kontrolna grupa 53.2%).

Tabela 22. Učestalost pola u krvarenju iz ulkusne bolesti

			POL		Ukupno
			MUSKI	ŽENSKI	
KRVARENJE	NE	Broj %	25 53.2%	22 46.8%	47 100.0%
	DA	Broj %	30 62.5%	18 37.5%	48 100.0%
Ukupno		Broj %	55 57.9%	40 42.1%	95 100.0%

U odnosu na godine starosti  $<50$  i  $\geq 50$  godina nema razlike među pacijentima koji su krvarili i onih koji imaju ulkus, a nisu krvarili. (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.351$ ,  $p>0.05$ ). Ima 33(68.8%) osoba starijih od 50 godina u studijskoj grupi, poredeći sa 28(59.6%) u grupi bez krvarećeg ulkusa.

Tabela 23. Učestalost krvarenja iz ulkusa u odnosu na godine starosti

			STAROST		Ukupno
			< 50	> 50	
KRVARENJE	NE	Broj %	19 40.4%	28 59.6%	47 100.0%
	DA	Broj %	15 31.3%	33 68.8%	48 100.0%
Ukupno		Broj %	34 35.8%	61 64.2%	95 100.0%

Nije bilo razlike u krvarenju iz ulkusne bolesti u odnosu na krvne grupe (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.268$ ,  $p>0.05$ ), a ni kada se poredi posebno 0 krvna grupa sa ostalim krvnim grupama (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.066$ ,  $p>0.05$ ), ali se približila statističkoj značajnosti.

Ipak najveći broj pacijenata sa krvarećim ulkusom je 0 krvne grupe (45.8%), dok je A krvna grupa najčešća u pacijenata bez krvarećeg ulkusa (40.4%).

Tabela 24. Krvarenje iz ulkusne bolesti u odnosu na zastupljenost krvnih grupa

			KRVNA GRUPA				Ukupno
			A	B	AB	O	
KRVARENJE	NE	Broj %	19 40.4%	9 19.1%	6 12.8%	13 27.7%	47 100.0%
	DA	Broj %	12 25.0%	8 16.7%	6 12.5%	22 45.8%	48 100.0%
Ukupno		Broj %	31 32.6%	17 17.9%	12 12.6%	35 36.8%	95 100.0%

Tabela 25. Učestalost krvarenja iz ulkusa kod 0 krvne grupe u poređenju sa ostalim

			KRVNE GRUPE		Ukupno
			ostale	0	
KRVARENJE	NE	Broj %	34 72.3%	13 27.7%	47 100.0%
	DA	Broj %	26 54.2%	22 45.8%	48 100.0%
Ukupno		Broj %	60 63.2%	35 36.8%	95 100.0%

Izloženost stresnim situacijama u posljednjoj godini pred endoskopiju nije imala značajnijeg uticaja na krvarenje iz ulkusne bolesti (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.944$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 26. Uticaj stresa na krvarenje iz ulkusa

			KRVARENJE		Ukupno
			NE	DA	
STRES	< 150	Broj %	15 50.0%	15 50.0%	30 100.0%
	>150	Broj %	32 49.2%	33 50.8%	65 100.0%
Ukupno		Broj %	47 49.5%	48 50.5%	95 100.0%

Prisustvo udruženih bolesti nije imalo statistički značaj za nastanak krvarenja iz ulkusne bolesti (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.391$ ,  $p>0.05$ ). Sa udruženim bolestima krvari 33 (68.8%), a ne krvari 36 (76.6%) pacijenata.

Tabela 27. Uticaj udruženih bolesti na krvarenje iz ulkusa

			Udružene bolesti		Ukupno
			nema	ima	
KRVARENJE	NE	Broj %	11 23.4%	36 76.6%	47 100.0%
	DA	Broj %	15 31.3%	33 68.8%	48 100.0%
Ukupno		Broj %	26 27.4%	69 72.6%	95 100.0%

### VI.2.1. Navike

Pušenje cigareta nije uticalo na krvarenje iz ulkusne bolesti (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.924$ ,  $p>0.05$ ). Pušača u grupi sa krvarećim ulkusom je bilo 45.8%, a u grupi sa ne-krvarećim ulkusom 46.8%.

Tabela 28. Uticaj pušenja na krvarenje iz ulkusa

			PUŠENJE		Ukupno
			NE	DA	
KRVARENJE	NE	Broj %	25 53.2%	22 46.8%	47 100.0%
	DA	Broj %	26 54.2%	22 45.8%	48 100.0%
Ukupno		Broj %	51 53.7%	44 46.3%	95 100.0%

Dužina pušenje preko 10 godina, takođe nije imala uticaja na češće krvarenje iz ulkusne bolesti (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.680$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 29. Uticaj dužine pušenja na krvarenje iz ulkusa

			DUŽINA PUŠENJA		Ukupno
			<10	≥10	
KRVARENJE	NE	Broj %	4 18.2%	18 81.8%	22 100.0%
	DA	Broj %	3 13.6%	19 86.4%	22 100.0%
Ukupno		Broj %	7 15.9%	37 84.1%	44 100.0%

Alkohol je uzimalo 40 (42.1%) pacijenata, krvarilo je 24 (50%) pacijenata koji su uzimali alkohol, a nije krvarilo 16 (34%). Nije postignuta statistička značajnost što se tiče konzumiranja alkohola i njegovog rizika za krvarenje iz ulkuse bolesti (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.115$ ,  $p>0.05$ ).

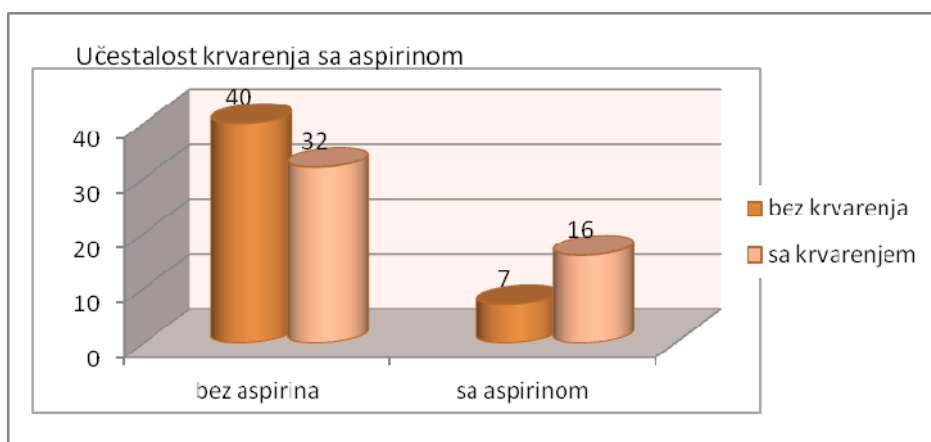
Tabela 30. Učestalost krvarenja iz ulkusa u odnosu na konzumiranje alkohola

			ALKOHOL		Ukupno
			NE	DA	
KRVARENJE	NE	Broj %	31 66.0%	16 34.0%	47 100.0%
	DA	Broj %	24 50.0%	24 50.0%	48 100.0%
Ukupno		Broj %	55 57.9%	40 42.1%	95 100.0%

### VI.2.2. Lijekovi i funkcionalnost trombocita

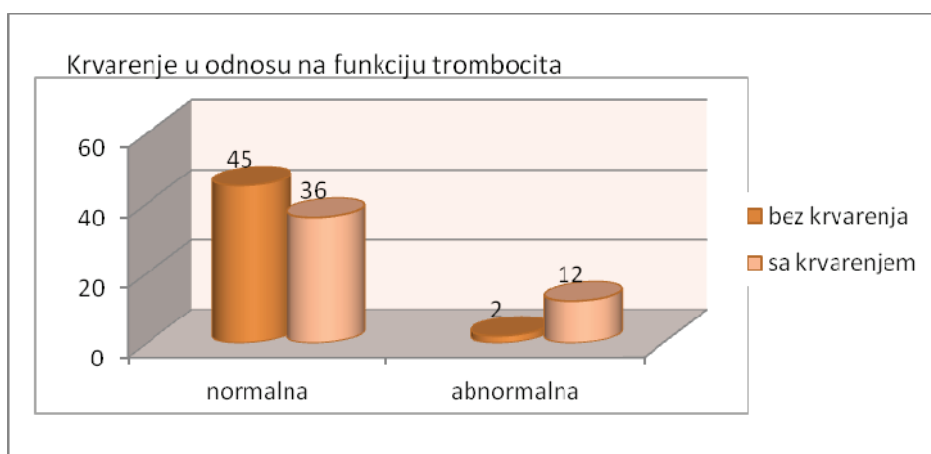
Mjesec dana pred endoskopiju, od drugih ne-NSAIL lijekova, Aspirin je uzimalo 23 pacijenta sa ulkusnom bolešću, od kojih je krvarilo 16 (33.3%), u odnosu na 7 (14.9%) pacijenata koji su takođe uzimali Aspirin, a nisu krvarili (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.036$ ,  $p<0.05$** ). Rizik od krvarenja je veći kod osoba koje uzimaju Aspirin, **OR=2.85 (univarijantna logistička regresija, 95% CI, 1.05-7.78)**, međutim **multivarijantna logistička regresija nije pokazala statističku značajnost  $p=0.437$** .

*Grafikon 10. Učestalost uzimanja aspirina kod krvarećeg ulkusa*



Abnormalnu funkciju trombocita imalo je 14 (14.7%) pacijenata. Krvarilo 12 (25%) pacijenata sa abnormalnom funkcijom trombocita, a nije krvarilo 2 (4.3%). (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.004$ ,  $p<0.05$** ). Rizik za krvarenje je veći ukoliko je funkcija trombocita poremećena, **OR=7.5 (95% CI, 1.57-35.68 -univarijantna logistička regresija)**, odnosno **OR=20.7 (95% CI, 1.72-248.64 -multivarijantna logistička regresija)**.

*Grafikon 11. Uticaj abnormalne funkcije trombocita na krvarenje iz ulkusa*





U podgrupi sa krvarećim ulkusom 8 (16.7%) pacijenata sa abnormalnom funkcijom trombocita pije samo Aspirin, 3 (6.3%) pacijenta uz Aspirin piju i klopidogetrel, a samo jedan pacijent (2.08%) sa abnormalnom funkcijom trombocita, uzima klopidogetrel.

U podgrupi sa krvarećim ulkusom, znači, svi pacijenti koji imaju abnormalnu funkciju trombocita, uzimaju i lijekove koji djeluju na sam trombocit.

U podgrupi sa ne krvarećim ulkusom u ispitivanoj grupi ima još dva pacijenta (4.3%) koji imaju abnormalnu funkciju trombocita. Jedan (2.1%) od njih uzima Aspirin, a drugi ne uzima lijekove koji djeluju na funkciju trombocita.

U ispitivanoj grupi 7 pacijenata uzima antikoagulantne lijekove, a krvari 3 (6.3%). Kortikosteroide uzima njih 9, a krvareći ulkus ima 4 (8.5%) pacijenata. Klopidogetrel uzima 7 pacijenata, a krvareći ulkus ima 6 (12.5%) pacijenata.

H2 blokatore uzima 28 pacijenata, a i pored njihove uporebe krvari 10 (20.8%), a njih 18 (38.3%) ne krvari iz ulkusne bolesti (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.062$ ,  $p>0.05$ ). **Logistička univarijantna regresija** nije takođe pokazala statističku značajnost **p=0.065**, međutim **multivarijantnom logističkom regresijom** dobijeno je da H2 blokatori djeluju protektivno na krvarenje, **OR=0.19 (95% CI, 0.05-0.67)**. Taj rizik je 5 puta manji.

Tabela 31. Učestalost uzimanja H2 blokatora u krvarećem ulkusu

			H2 BLOKATORI		Ukupno
			NE	DA	
KRVARENJE	NE	Broj %	29 61.7%	18 38.3%	47 100.0%
	DA	Broj %	38 79.2%	10 20.8%	48 100.0%
Ukupno		Broj %	67 70.5%	28 29.5%	95 100.0%

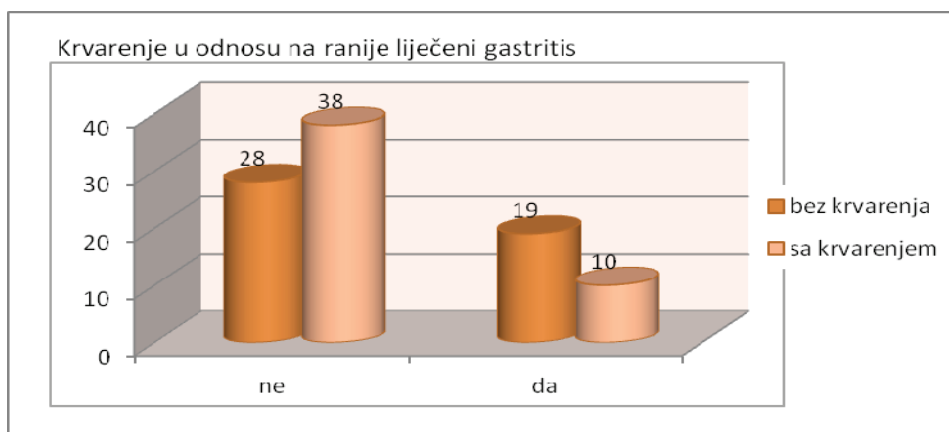
12 pacijenata u ispitivanoj grupi uzima inhibitore protonske pumpe, a krvari 5 (10.4%) pacijenata (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.511$ ,  $p>0.05$ ).

### VI.2.3. Ranije bolesti i liječenje *H. pylori* infekcije

Iz ulkusne bolesti krvari 10 (20.8%) pacijenata koji su ranije liječili gastritis, a ne krvari 19 (40.4%) pacijenata koji su ga ranije liječili. (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.038$ ,  $p<0.05$ ) Pacijenti koji su ranije liječili

gastritis imaju manji rizik za nastanak krvarećeg ulkusa **OR=0.38 (95% CI, 0.15-0.96 - univarijantna logistička regresija)**, odnosno 2.6 puta manji rizik. Taj rizik je 5 puta manji, **multivarijantnom logističkom regresijom, OR=0.19 (95% CI, 0.05-0.75).**

Grafikon 12. Učestalost ranije liječenog gastritisa u krvarećem ulkusu



Krvarenje iz ulkusa se javilo kod 5 (10.4%) pacijenata koji su ranije liječili ulkus želuca (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.72$ ,  $p>0.05$ ) i kod 13 (27.1%) pacijenata koji su ranije liječili ulkus dvanaestopalačnog crijeva. (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.145$ ,  $p>0.05$ )

Liječenje ranije *Helicobacter pylori* infekcije nije značajnije uticalo na krvarenje iz ulkusa (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.461$ ,  $p>0.05$ ). Krvari 13 (44.8%) pacijenata koji su ranije liječili *Helicobacter pylori* infekciju, poredeći sa 16 (55.2%) osoba koje ne krvare.

Tabela 32. Učestalost krvarenja kod pacijenata koji su ranije liječili *H. pylori* infekciju

			KRVARENJE		Ukupno
			NE	DA	
<b><i>Helicobacter Pylori</i> ranije</b>	<b>ne</b>	Broj %	31 47.0%	35 53.0%	66 100.0%
	<b>da</b>	Broj %	16 55.2%	13 44.8%	29 100.0%
<b>Ukupno</b>		Broj %	47 49.5%	48 50.5%	95 100.0%

#### VI.2.4. Von Willebrandov faktor (vWF) i Bile reflux index (BRI)

Svim ispitanicima je urađen von Willebrandov faktor, i u odnosu na njegove vrijednosti koje su gradirane kao: normalna, povišena i snižena, nije bilo uticaja na krvarenje iz ulkusne bolesti (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.935$ ,  $p>0.05$ ). Većina pacijenata u obje grupe imala je normalni nivo vWf (60.4% studijska grupa; 59.6% kontrolna grupa), ali i snižen (10.4% studijska grupa; 12.8% kontrolna

grupa).

Tabela 33. Učestalost krvarećeg ulkusa u odnosu na vrijednost vWF

			vWF			Ukupno
			NORMALAN	SNIŽEN	POVIŠEN	
KRVARENJE	NE	Broj %	28 59.6%	6 12.8%	13 27.7%	47 100.0%
	DA	Broj %	29 60.4%	5 10.4%	14 29.2%	48 100.0%
Ukupno		Broj %	57 60.0%	11 11.6%	27 28.4%	95 100.0%

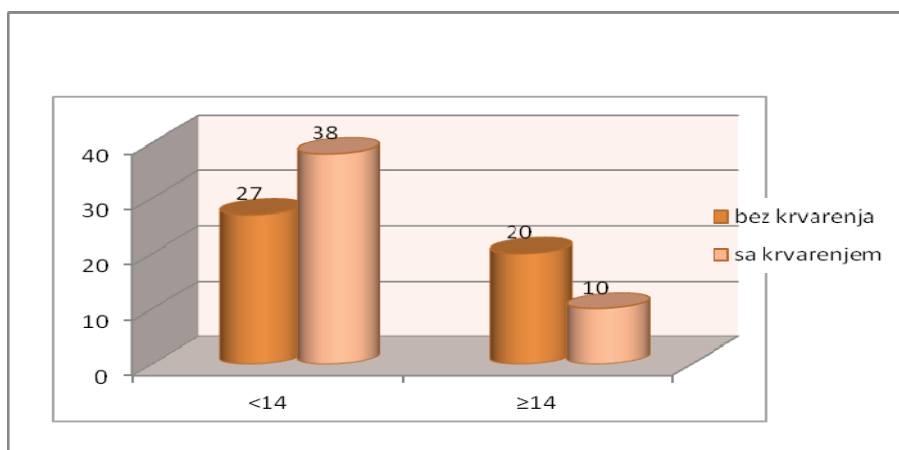
Takođe ako se poredi snižen vWF, sa normalnim i povišenim vWF, nije bilo značajnije više krvarećih ulkusa sa sniženim vWF (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.720$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 34. Učestalost krvarećeg ulkusa sa sniženim vWF

			vWF		Ukupno
			NORMALAN, POVIŠEN	SNIŽEN	
KRVARENJE	NE	Broj %	41 87.2%	6 12.8%	47 100.0%
	DA	Broj %	43 89.6%	5 10.4%	48 100.0%
Ukupno		Broj %	84 88.4%	11 11.6%	95 100.0%

Bilijarni reflux index  $\geq 14$  dijeluje protektivno na krvarenje iz ulkusa. Krvari 20.8% sa BRI $\geq 14$ , poredeći sa 42.6% osoba koje imaju ne-krvareći ulkus (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.023$ ,  $p<0.05$ ). Rizik je 2.85 puta manji, OR= 0.35 (95% CI, 0.14-0.87 -univarijantna logistička regresija), odnosno 7 puta manji, OR=0.14 (95% CI, 0.04-0.51 -multivarijantna logistička regresija).

Grafikon 13. Uticaj BRI na krvareći ulkus



### VI.2.5. Uticaj histoloških karakteristika sluznice želuca na krvareći ulkus

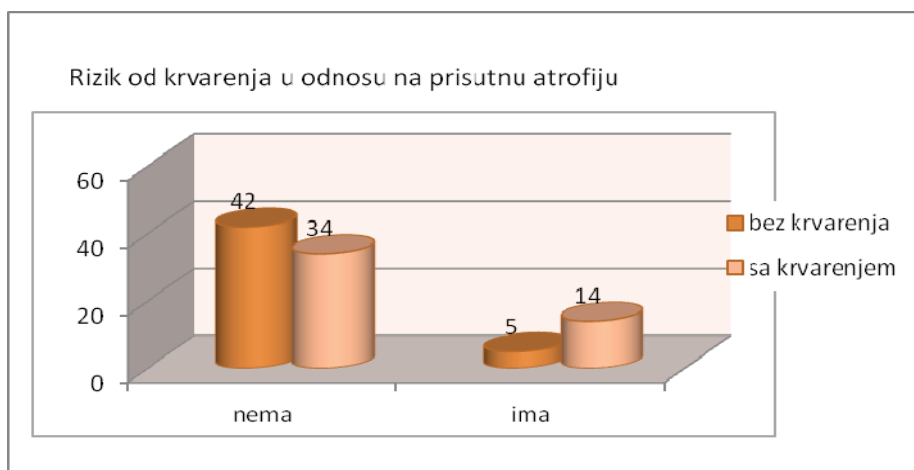
#### Antrum

Prisustvo antralne intestinalne metaplazije nije značajnije uticalo na krvarenje iz ulkusa (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.244$ ,  $p>0.05$ ). Krvarilo je 13 (27.1%) pacijenata koji su imali prisutnu intestinalnu metaplaziju, a 18 (38.3%) sa intestinalnom metaplazijom nije krvarilo.

Jednak broj pacijenata njih 46, ima prisutan inflamatorni infiltrat u krvarećem ulkusu (95.8%) i ne krvarećem ulkusu (97.9%) (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.570$ ,  $p>0.05$ ).

Atrofiju ima 14 (29.2%) sa krvarećim ulkusom, poredeći sa 5 (10.6%) osoba koje imaju atrofiju, a ne krvare (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.024$ ,  $p<0.05$** ). Atrofija predstavlja faktor rizika za krvareći ulkus i taj rizik je **OR=3,46 puta veći (95% CI, 1.13-10.56 -univarijantna logistička regresija)**, odnosno **OR=9.07 (95% CI, 1.77-46.57-multivarijantna logistička regresija)**.

*Grafikon 14. Uticaj atrofije antruma na krvareći ulkus*



Prisutnu aktivnost ima 34 (70.8%) pacijenata sa krvarećim ulkusom, poredeći sa 25 (53.2%) onih pacijenata koji imaju aktivnost sluznice antruma prisutnu, a ne krvare (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.076$ ,  $p>0.05$ )

Tabela 35. Uticaj aktivnosti antruma na krvareći ulkus

			ANTRALNA AKTIVNOST		Ukupno
			NEMA	IMA	
KRVARENJE	NE	Broj %	22 46.8%	25 53.2%	47 100.0%
	DA	Broj %	14 29.2%	34 70.8%	48 100.0%
Ukupno		Broj %	36 37.9%	59 62.1%	95 100.0%

## Korpus

Intestinalna metaplazija korpusa nije uticala na nastanak krvarećeg ulkusa. Krvari 10 (20.8%) sa IM, a ne krvari 12 (25.5%) sa IM (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.587$ ,  $p>0.05$ ). Takođe inflamatorni infiltrat (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.629$ ,  $p>0.05$ ), aktivnost (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.174$ ,  $p>0.05$ ), ni atrofija (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.950$ ,  $p>0.05$ ) nisu imali uticaja na nastanak krvarećeg ulkusa.

### VI.2.6. Logistička regresija- uticaj najvažnijih rizičnih faktora

Protektivno na krvarenje djeluju H2 blokatori, ranije liječeni gastritis, kao i  $BRI \geq 14$ , a rizik od krvarenja je oko 9 puta veći ako je prisutna atrofija sluznice antruma, a čak 20 puta veći kod

poremećene funkcije trombocita, koja je u našoj studiji kod podgrupe sa krvarećom ulkusnom bolešću, kod svih pacijenata uslovljena uzimanjem antiagregacionih lijekova, tabela 36.

*Tabela 36. Uticaj rizičnih faktora na krvarenje*

	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. EXP(B)	
	p	Upper	Lower	Upper
H2BLOKATORI	.010	.196	.056	.678
RANIJE GASTRITIS	.017	.197	.052	.746
<b>FUNK.TROMBOCITA</b>	<b>.017</b>	<b>20.703</b>	<b>1.724</b>	<b>248.643</b>
BRI	.003	.144	.040	.514
<b>ANTRALNA ATROFIJA</b>	<b>.008</b>	<b>9.075</b>	<b>1.768</b>	<b>46.576</b>

Kada se varijantom analize iz poređenja isključe H2 blokatori, kao lijekovi koji mogu dovesti do sprečavanja nastanka ulkusa, što kod nas u studiji nije bio slučaj, a mogu ipak preventivno djelovati na krvarenje iz ulkusa, što je bio slučaj u našoj studiji, dobijamo slične rezultate za moguće rizične faktore, tabela 37.

*Tabela 37. Zbirni uticaj ispitivanih faktora na krvareći ulkus*

	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. EXP(B)	
	p	Upper	Lower	Upper
<b>A. ATROFIJA</b>	<b>.036</b>	<b>4.699</b>	<b>1.105</b>	<b>19.980</b>
BRI	.008	.203	.062	.659
<b>FUNK.TROMBOCITA</b>	<b>.022</b>	<b>15.844</b>	<b>1.487</b>	<b>168.839</b>
GASTRITIS	.015	.209	.059	.742

Poremećena funkcija trombocita povećava rizik za krvarenje oko 15 puta, a atrofiya antruma za oko 5 puta.

### VI.3. KRVARENJE IZ ULKUSA ŽELUCA

Ulkusa želuca u studiji je bilo 46 (48.4%), krvarilo je 24 (25.3% od svih ulkusa, odnosno 52.2% od pacijenata koji imaju ulkus želuca), a nije krvarilo 22.

Pol nije imao uticaja na češće krvarenje iz ulkusa želuca, krvari jednak broj osoba muškog i ženskog pola, po 12. (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.536$ ,  $p>0.05$ )

Godine starosti takođe nisu značajno uticale na rizik od krvarenja iz ulkusa želuca (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.575$ ,  $p>0.05$ )

*Tabela 38. Uticaj starosne dobi na krvarenje iz ulkusa želuca*

			STAROST		Ukupno
			< 50	≥50	
<b>KRVARENJE</b>	<b>NE</b>	Broj %	4 18.2%	18 81.8%	22 100.0%

<b>ŽELUDAC</b>	<b>DA</b>	Broj %	6 25.0%	18 75.0%	24 100.0%
<b>Ukupno</b>		Broj %	10 21.7%	36 78.3%	46 100.0%

Osobe sa 0 krvnom grupom nisu krvarile češće iz ulkusa želuca u odnosu na osobe sa ostalim krvnim grupama (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.171$ ,  $p>0.05$ ). Krvari 41.7% sa 0 krvnom grupom, poredeći sa 22.7% osoba koje ne krvare.

Tabela 39. Uticaj krvnih grupa na krvarenje ulkusa želuca

			Krvna grupa		Ukupno
			ostale	O krvna grupa	
<b>KRVARENJE ŽELUDAC</b>	<b>NE</b>	Broj %	17 77.3%	5 22.7%	22 100.0%
	<b>DA</b>	Broj %	14 58.3%	10 41.7%	24 100.0%
<b>Ukupno</b>		Broj %	31 67.4%	15 32.6%	46 100.0%

Krvarilo je 51.9% izloženih stresu sa skorom  $\geq 150$ , a nije krvarilo 48.1% (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.958$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 40. Izloženost stresu kod krvarećeg ulkusa želuca

			KRVARENJE ŽELUDAC		Ukupno
			NE	DA	
<b>stres</b>	<b>&lt; 150</b>	Broj %	9 47.4%	10 52.6%	19 100.0%
	<b><math>\geq 150</math></b>	Broj %	13 48.1%	14 51.9%	27 100.0%
<b>Ukupno</b>		Broj %	22 47.8%	24 52.2%	46 100.0%

Udružene bolesti takođe nisu imale uticaja na krvarenje iz ulkusa želuca (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.202$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 41. Učestalost udruženih bolesti u krvarećem ulkusu želuca

			Udružene bolesti		Ukupno
			nema	ima	
<b>KRVARENJE ŽELUDAC</b>	<b>NE</b>	Broj %	3 13.6%	19 86.4%	22 100.0%
	<b>DA</b>	Broj %	7 29.2%	17 70.8%	24 100.0%
<b>Ukupno</b>		Broj %	10 21.7%	36 78.3%	46 100.0%

### VI.3.1. Navike

Jednak broj pušača je u grupi sa krvarećim ulkusom, kao i ne-krvarećim. (Hi-kvadrat  $\chi^2=1$ ,  $p>0.05$ ), 91.7% puši cigarete duže od 10 godina.

Sličan broj pacijenata sa krvarećim ulkusom želuca konzumira alkohol 10 (41.7%), kao i u grupi sa nekrvarećim ulkusom 8 (36.4%). (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.713$ ,  $p>0.05$ )

Tabela 42. Uticaj alkohola na krvareći ulkus želuca

			ALKOHOL		Ukupno
			Ne	Da	
KRVARENJE ŽELUDAC	NE	Broj %	14 63.6%	8 36.4%	22 100.0%
	DA	Broj %	14 58.3%	10 41.7%	24 100.0%
Ukupno		Broj %	28 60.9%	18 39.1%	46 100.0%

### VI.3.2. Ranije liječenje *Helicobacter pylori* i bolesti gornjeg dijela GIT-a

Krvareći ulkus želuca je imalo 8 (33.3%) pacijenata koji su ranije liječili gastritis (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.595$ ,  $p>0.05$ ). Ranije liječenje ulkusa želuca nije značajno uticalo na ponovni nastanak krvarećeg ulkusa želuca (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.384$ ,  $p>0.05$ ), takođe, ni ranije liječenje ulkusa dvanaestopalačnog crijeva (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.339$ ,  $p>0.05$ ).

*Helicobacter pylori* sa krvarećim ulkusom želuca ranije je liječilo 6 (42.9%) pacijenata, a sa ne-krvarećim 8 (57.1%) (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.403$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 43. Uticaj ranijeg liječenja *H.pylori* infekcije na nastanak krvarećeg ulkusa želuca

			KRVARENJE ŽELUDAC		Ukupno
			NE	DA	
<i>H.pylori</i> ranije	ne	Broj %	14 43.8%	18 56.3%	32 100.0%
	da	Broj %	8 57.1%	6 42.9%	14 100.0%
Ukupno		Broj %	22 47.8%	24 52.2%	46 100.0%

### VI.3.3 Lijekovi i njihov uticaj

Osobe koje su uzimale Aspirin češće imaju krvareći ulkus želuca 8 (33.3%) u odnosu na one koji



ga uzimaju, a ne krvare 6 (27.3%), ali statistička značajnost nije postignuta (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.655$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 44. Uticaj Aspirina na krvarenje iz ulkusa želuca

			ASPIRIN		Ukupno
			NE	DA	
KRVARENJE ŽELUDAC	NE	Broj %	16 72.7%	6 27.3%	22 100.0%
	DA	Broj %	16 66.7%	8 33.3%	24 100.0%
Ukupno		Broj %	32 69.6%	14 30.4%	46 100.0%

Poremećenu funkciju trombocita imalo je 5 (20.8%) pacijenata, sa krvarećim ulkusom želuca, a četvero su uzimali Asprin. Od njih jedan pacijent je bio na dvojnoj antitrombocitnoj terapiji (Asprin sa klopidogetrelom). Peti pacijent sa abnormalnom funkcijom trombocita bio je samo na klopidogetrelu. Jedan pacijent je imao poremećenu funkciju trombocita i nije krvario iz ulkusa na želucu, ali je takođe bio na Aspirinu.

Tabela 45. Uticaj funkcije trombocita na krvareći ulkus želuca

			FUNKCIJA TROMBOCITA		Ukupno
			NORMALNA	ABNORMALNA	
KRVARENJE ŽELUDAC	NE	Broj %	21 95.5%	1 4.5%	22 100.0%
	DA	Broj %	19 79.2%	5 20.8%	24 100.0%
Ukupno		Broj %	40 87.0%	6 13.0%	46 100.0%

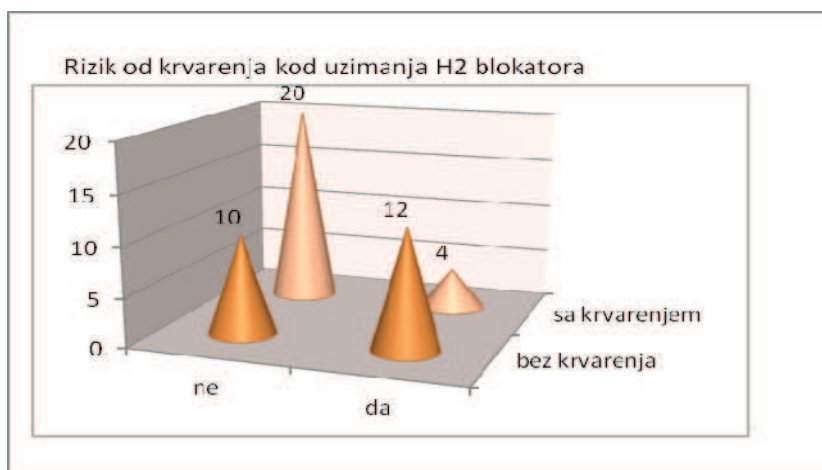
Antikoagulatne lijekove je uzimalo 6 pacijenata, a krvareći ulkus želuca je imalo njih 3 (12.5%).

Kortikosteroide je pilo 3 pacijenta, i niko od njih nije imao krvareći ulkus želuca.

Klopidogetrel je pilo 5 pacijenata, a četvero (16.7%) je imalo krvareći ulkus želuca.

H2 blokatori djeluju protektivno na krvarenji iz ulkusa želuca, jer krvari 16.7% onih koji ih uzimaju, za razliku od 54.5% onih pacijenata koji uzimaju H2 blokatore, a ne krvare. (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.007$ ,  $p<0.05$** )

Grafikon 15. Uticaj H2 blokatora u krvarećem ulkusu želuca



Inhibitore protonske pumpe uzima svega 4 pacijenta i od toga 2 (8,3%) imaju krvareći ulkus želuca.

#### VI.3.4. Von Willebrandov faktor (vWF) i bilijarni reflux index (BRI)

Snížen von Willibrandov faktor imaju svega 2 pacijenta i od toga se jedan (4.2%) prezentovao sa krvarećim ulkusom želuca. Iako nije postignuta statistička značajnost, u studiji je pokazano da krvareći ulkus želuca ima 6 (25%) sa  $BRI \geq 14$ , poredeći sa 11 (50%) osoba koje imaju isti BRI, a ne krvare, što znači da alkalni sadžaj preventivno djeluje na krvarenje iz ulkusa želuca (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.079$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 46. Uticaj BRI na krvarenje iz ulkusa želuca

			BRI		Ukupno
			< 14	$\geq 14$	
KRVARENJE ŽELUDAC	NE	Broj %	11 50.0%	11 50.0%	22 100.0%
	DA	Broj %	18 75.0%	6 25.0%	24 100.0%
Ukupno		Broj %	29 63.0%	17 37.0%	46 100.0%

#### VI.3.5. Uticaj histoloških karakteristika sluznice želuca na krvareći ulkus želuca

Antralna intestinalna metaplazija prisutna je u 8 (33.3%) pacijenata kod kojih se javilo krvarenje iz ulkusa želuca (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.251$ ,  $p>0.05$ )

Tabela 47. Antralna intestinalna metaplazija u krvarećem ulkusu želuca

	ANTRALNA INT.METAPLAZIJA		Ukupno
	NEMA	IMA	

<b>KRVARENJE ŽELUDAC</b>	<b>NE</b>	Broj %	11 50.0%	11 50.0%	22 100.0%
	<b>DA</b>	Broj %	16 66.7%	8 33.3%	24 100.0%
<b>Ukupno</b>		Broj %	27 58.7%	19 41.3%	46 100.0%

Inflamatorni infiltrat antruma, u nekoj mjeri izražen imaju svi pacijenti sa krvarećim ulkusom želuca. Atrofija je prisutna 33.3% pacijenata koji krvare (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.014$ ,  $p<0.05$ ), međutim validnost rezultata je statistički diskutabilna, jer samo 1 (4.5%) pacijent ima atrofiju, a ne krvari iz ulkusa želuca.

*Tabela 48. Atrifija antruma u krvarećem ukusu želuca*

			<b>ANTRALNA ATROFIJA</b>		<b>Ukupno</b>
			<b>NEMA</b>	<b>IMA</b>	
<b>KRVARENJE ŽELUDAC</b>	<b>NE</b>	Broj %	21 95.5%	1 4.5%	22 100.0%
	<b>DA</b>	Broj %	16 66.7%	8 33.3%	24 100.0%
<b>Ukupno</b>		Broj %	37 80.4%	9 19.6%	46 100.0%

14 (58.3%) pacijenata ima prisutnu aktivnost antruma sa krvarećim ulkusom želuca (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.958$ ,  $p>0.05$ ).

Slični rezultati su dobijeni i za korpus, tako da intestinalna metaplazija (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.861$ ,  $p>0.05$ ), aktivnost (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.226$ ,  $p>0.05$ ) i atrofija (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.845$ ,  $p>0.05$ ), nemaju uticaja na krvarenje iz ulkusa želuca. Što se tiče inflamatornog infiltrata, rezultat se ne može smatrati statistički validnim, jer samo 1 (4.2%) pacijent sa krvarećim ulkusom želuca nema prisutan inflamatorni infiltrat, kao i 2 (9.1%) pacijenta sa ne krvarećim ulkusom želuca.

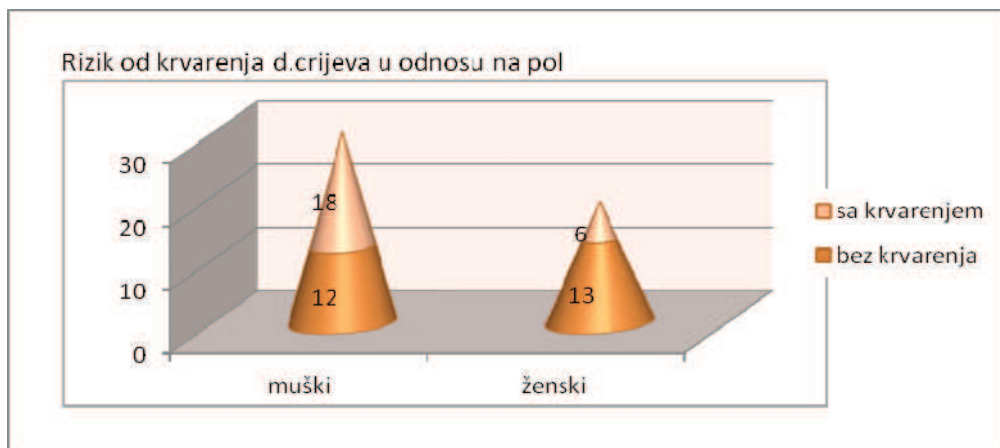
#### **VI.4. RIZIČNI FAKTORI ZA KRVARENJE IZ ULKUSA DVANAESTOPALAČNOG CRIJEVA**

Ulkus dvanaestopalačnog crijeva ima 49 (51.6%) pacijenata, nije krvarilo 25 (od svih sa ulkusom 26.3%, a od pacijenata sa ulkusom d. crijeva 51%), a krvarilo je 24.

Osoba muškog pola sa krvarećim ulkusom bilo je 18 (75%), a ženskog pola 6 (25%). Osoba

muškog pola krvari 75%, poredeći sa 48% osoba muškog pola koje imaju ne-krvareći ulkus d.crijeva (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.052$ ,  $p<0.05$** ). Muški pol znači ima 3,25 puta veći rizik za krvarenje iz d.crijeva u odnosu na osobe ženskog pola (**95% CI, 0.96-10.92 -univarijantna logistička regresija**).

*Grafikon 16. Učestalost pola u krvarećem ulkusu dvanaestopalačnog crijeva*



Poredeći krvne grupe, 0 krvnu grupu na jednu stranu, a ostale krvne grupe na drugu stranu, i njihov uticaj na krvarenje iz čira na dvanaestopalačnom crijevu, nije postignuta statistička značajnost. Međutim, krvari 50% osoba 0 krvne grupe poredeći sa 32% osoba koje ne krvare (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.2$ ,  $p>0.05$ ).

*Tabela 49. Učestalost krvnih grupa u krvarećem ulkusu d.crijeva*

			Krvna grupa		Ukupno
			ostale	O krvna grupa	
KRVARENJE D. CRIJEVO	NE	Broj %	17 68.0%	8 32.0%	25 100.0%
	DA	Broj %	12 50.0%	12 50.0%	24 100.0%
Ukupno		Broj %	29 59.2%	20 40.8%	49 100.0%

Krvarilo je 79.2% osoba koje su bile izložene više stresnim situacijama-  $\geq 150$ , poredeći sa 76% (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.791$ ,  $p>0.05$ ).

*Tabela 50. Uticaj stresa na krvareći ulkus d.crijeva*

			stres		Ukupno
			< 150	>150	
KRVARENJE D.CRIJEVO	NE	Broj %	6 24.0%	19 76.0%	25 100.0%
	DA	Broj %	5 20.8%	19 79.2%	24 100.0%

<b>Ukupno</b>	Broj %	11 22.4%	38 77.6%	49 100.0%
---------------	-----------	-------------	-------------	--------------

Sa krvarećim ulkusom d.crijeva, udružene bolesti ima 16 (66.7%), a udružene bolesti ima 17 (68%) osoba sa ne-krvarećim ulkusom (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.921$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 51. Uticaj udruženih bolesti na krvareći ulkus d. crijeva

			Udružene bolesti		Ukupno
			nema	ima	
<b>KRVARENJE D.CRIJEVO</b>	<b>NE</b>	Broj %	8 32.0%	17 68.0%	25 100.0%
	<b>DA</b>	Broj %	8 33.3%	16 66.7%	24 100.0%
<b>Ukupno</b>		Broj %	16 32.7%	33 67.3%	49 100.0%

#### VI.4.1. Navike

Pušenje cigareta nije značajnije uticalo na nastanak krvarećeg ulkusa d.crijeva (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.869$ ,  $p>0.05$ ). Krvari 10 (41.7%) osoba koje su pušači, za razliku od 11 (44%) osoba koje su pušači, a ne krvare.

Tabela 52. Uticaj pušenja na krvarenje iz ulkusa d.crijeva

			PUŠENJE		Ukupno
			NE	DA	
<b>KRVARENJE D.CRIJEVO</b>	<b>NE</b>	Broj %	14 56.0%	11 44.0%	25 100.0%
	<b>DA</b>	Broj %	14 58.3%	10 41.7%	24 100.0%
<b>Ukupno</b>		Broj %	28 57.1%	21 42.9%	49 100.0%

Dužina pušenja cigareta <10 godina (2 pacijenta, 20%) i  $\geq 10$  (8 pacijenata, 80%) nije značajnije uticala na nastanak krvarećeg ulkusa d.crijeva (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.696$ ,  $p>0.05$ ). Međutim, u obje grupe dužina pušenja preko 10 godina je više zastupljena (sa krvarećim ulkusom 80%, sa ne-krvarećim 72.7%).

Tabela 53. Uticaj dužine pušenja na krvareći ulkus d.crijeva

			DUŽINA PUŠENJA		Ukupno
			<10	$\geq 10$	
<b>KRVARENJE D.CRIJEVO</b>	<b>NE</b>	Broj %	3 27.3%	8 72.7%	11 100.0%
	<b>DA</b>	Broj %	2 20.0%	8 80.0%	10 100.0%

<b>Ukupno</b>	<b>Broj %</b>	<b>5 23.8%</b>	<b>16 76.2%</b>	<b>21 100.0%</b>
---------------	-------------------	--------------------	---------------------	----------------------

Alkohol sa krvarećim ulkusom uzima 14 (58.3%) pacijenata, za razliku od 8 (32%) osoba koje uzimaju alkohol, a nemaju krvareći ulkus. (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.064$ ,  $p>0.05$ )

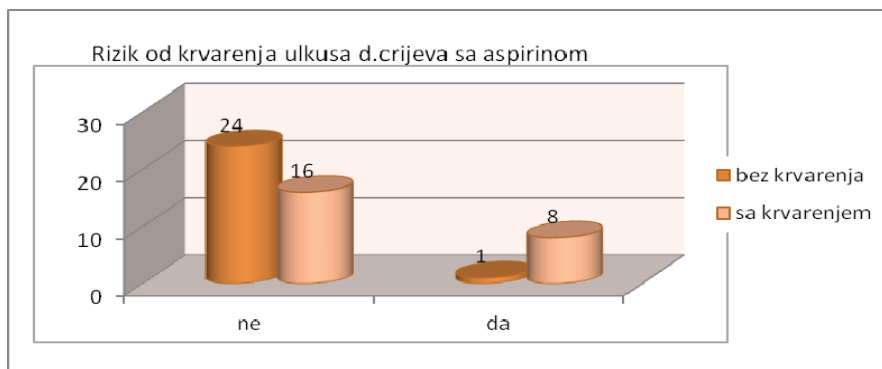
Tabela 54. Učestalost konzumiranja alkohola u krvarećem ulkusu d.crijeva

			ALKOHOL		Ukupno
			NE	DA	
<b>KRVARENJE D.CRIJEVO</b>	<b>NE</b>	Broj %	17 68.0%	8 32.0%	25 100.0%
	<b>DA</b>	Broj %	10 41.7%	14 58.3%	24 100.0%
<b>Ukupno</b>		Broj %	27 55.1%	22 44.9%	49 100.0%

#### VI.4.2. Lijekovi i njihov uticaj

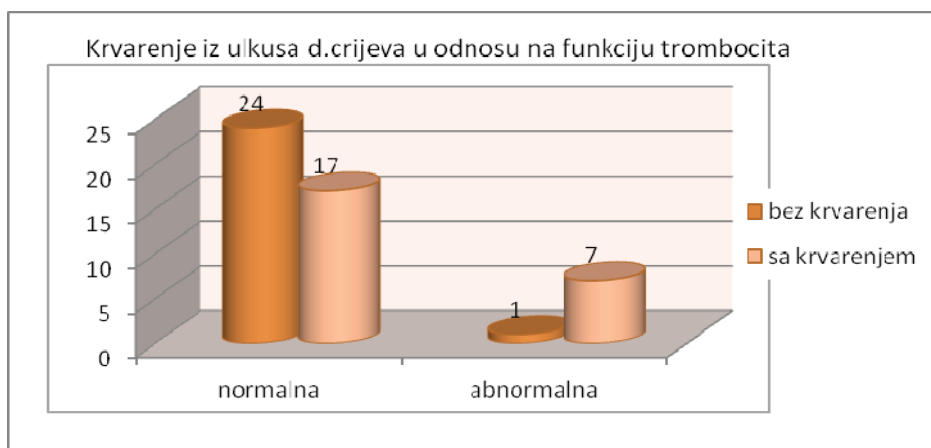
Aspirin je uzimalo 9 pacijenata, sa ulkusom d.crijeva, a 8 (33.3%) je krvarilo (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.008$ ,  $p<0.05$** ), ali imamo 1 pacijenta, koji uzima Aspirin, a ima ne- krvareći ulkus. Pokazano je da je rizik za krvarenje sa Aspirinom 12 puta veći, ali se svakako treba uzeti u obzir validnost rezultata. (**95% CI, 1.36-105.41 -univarijatna logistička regresija**)

Grafikon 17. Aspirin i njegov uticaj na krvarenje iz ulkusa d.crijeva



Abnormalnu funkciju trombocita sa krvarećim ulkusom d.crijeva ima 7 pacijenata i svi su na Aspirinu, a dvoje od njih uz Aspirin uzima i klopidogetrel. (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.017$ ,  $p<0.05$** ) Međutim, imamo samo jednog pacijenta koji uzima Aspirin, a ne krvari, te moramo uzeti u obzir ovo statističko ograničenje. Logistička regresija je pokazala da je rizik od krvarenja 9,88 puta veći ako je poremećena funkcija trombocita (**95% CI, 1.11-87.90 -univarijantna logistička regresija**).

Grafikon 18. Uticaj funkcije trombocita na krvareći ulkus d.crijeva



Antikoagulantne lijekove uzima samo jedan pacijent. Kortikosteroide uzima 6 pacijenata, a od toga je 4 (16.7%) pacijenta sa krvarećim ulkusom. Klopidoogrel uzima 2 pacijenta (8.3%) i oba su sa krvarećim ulkusom d.crijeva.

Komedikaciju sa H2 blokatorima, mjesec dana pred endoskopiju uzima 12 pacijenata, od toga 6 (25%) pacijenta je sa krvarećim ulkusom. (Hi-kvadrat  $\chi^2=0,935$ ,  $P>0,05$ ).

Tabela 55. Učestalost uzima H2 blokatora u krvarećem ulkusu d.crijeva

			H2BLOKATORI		Ukupno
			NE	DA	
KRVARENJE D.CRIJEVA	NE	Broj %	19 76.0%	6 24.0%	25 100.0%
	DA	Broj %	18 75.0%	6 25.0%	24 100.0%
Ukupno		Broj %	37 75.5%	12 24.5%	49 100.0%

Inhibitore protonske pumpe je uzimalo 8 pacijenata i od njih 3 (12.5%) je imalo krvareći ulkus.

#### VI.4.3. Ranije bolesti gornjeg dijela GIT-a i liječenje *H. pylori* infekcije

Ranije ulkus želuca je imala samo jedna osoba sa krvarećim ulkusom d.crijeva, a a ulkus d.crijeva ranije je imalo 16 pacijenata. Od njih sada sa ponovnim krvarećim ulkusom d.crijeva je 10 (41.7%) pacijenata (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.187$ ,  $p>0.05$ ). Krvarilo je više osoba koje su ranije liječile ulkus d.crijeva 41.7%, poredeći sa 24% koje ne krvare.

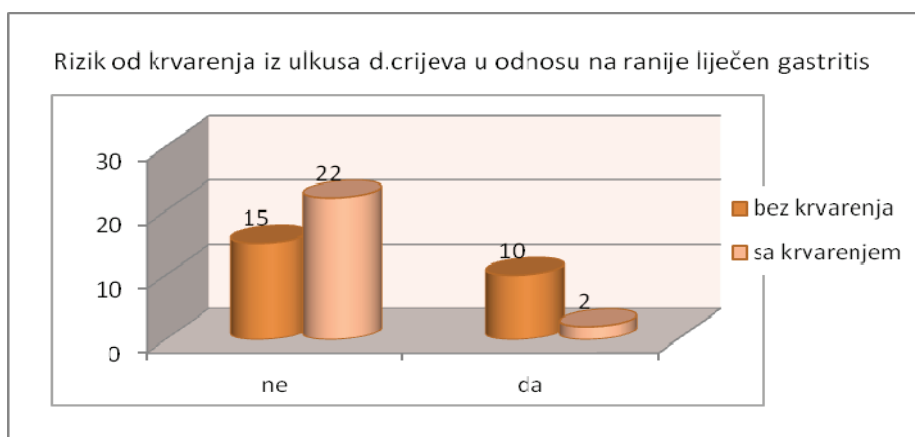
Tabela 56. Uticaj ranije liječenog ulkusa d.crijeva na novonastali krvareći ulkus d.crijeva

			RANIJE ULKUS D.CRIJEVA		Ukupno
			NE	DA	
KRVARENJE D.CRIJEVO	NE	Broj %	19 76.0%	6 24.0%	25 100.0%
	DA	Broj %	14 58.3%	10 41.7%	24 100.0%
Ukupno		Broj %	33 67.3%	16 32.7%	49 100.0%

Gastritis je ranije liječilo njih 12, ali sa krvarećim ulkusom je svega 2 (8.3%) pacijenta, te se validnost statističke obrade mora uzeti u obzir (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.010$ ,  $p<0.05$** ).

Iz rezultata se vidi da osobe koje su ranije liječile gastritis imaju značajno manje ulkus d.crijeva koji krvari (8.3%), u odnosu na 40% ne-krvarećih ulkusa. To znači da ranije liječeni gastritis protektivno djeluje na nastanak krvarećeg ulkusa, oko 7.7 puta (**OR= 0.13, 95% CI, 0.02-0.71 - univarijantne logističke regresije**).

Grafikon 19. Uticaj ranije liječenog gastritis na krvareći ulkus d.crijeva



Krvareći ulkus d.crijeva ima 29.2% pacijenata koji su ranije liječili *Helicobacter pylori* infekciju, slično sa 32% pacijenata koji su takođe ranije liječili infekciju, a imaju ne-krvareći ulkus. (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.830$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 57. Ranije liječenje *H. pylori* infekcije i njen uticaj na krvareći ulkus d.crijeva

			Ranije <i>H. pylori</i>		Ukupno
			ne	da	
KRVARENJE D.CRIJEVO	NE	Broj %	17 68.0%	8 32.0%	25 100.0%
	DA	Broj %	17 70.8%	7 29.2%	24 100.0%
Ukupno		Broj %	34 69.4%	15 30.6%	49 100.0%



#### VI.4.4. Von Willebrandov faktor (vWF) i bilijarni refluksni index (BRI)

Poredeći vrijednosti von Willebrandovog faktora na krvarenje iz ulkusa d.crijeva, nije postignuta statistička značajnost (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.763$ ,  $p>0.05$ ).

Tabela 58. Uticaj Von Willebrandov faktora na krvarenje ulkusa d.crijeva

			vWF		Ukupno
			NORMALAN, POVIŠEN	SNIŽEN	
KRVARENJE D.CRIJEVO	NE	Broj %	20 80.0%	5 20.0%	25 100.0%
	DA	Broj %	20 83.3%	4 16.7%	24 100.0%
Ukupno		Broj %	40 81.6%	9 18.4%	49 100.0%

Takođe vrijednosti bilijarnog refluksnog indexa, nisu imali značajniji uticaj na krvarenje (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.125$ ,  $p>0.05$ ). Ipak analizirajući rezultate, vidi se da krvari 16.7% pacijenata sa  $BRI \geq 14$  poredeći sa 36% osoba koje ne krvare.

Tabela 59. Uticaj BRI na krvarenje iz ulkusa d.crijeva

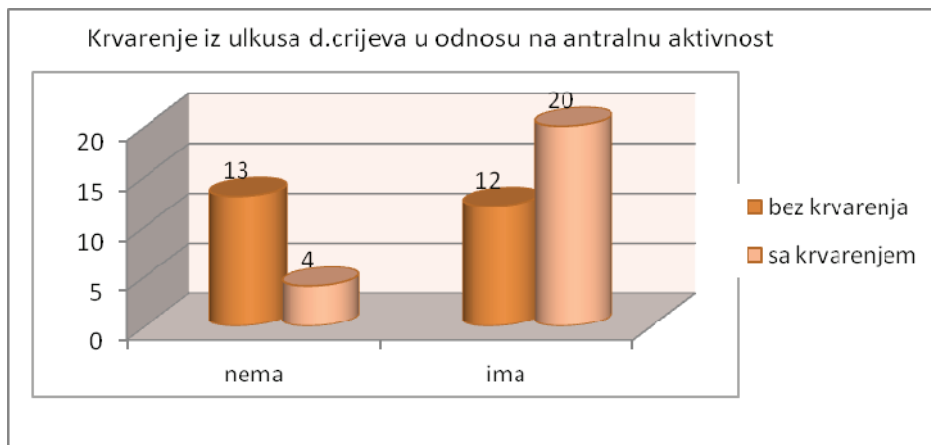
			BRI		Ukupno
			< 14	$\geq 14$	
KRVARENJE D.CRIJEVO	NE	Broj %	16 64.0%	9 36.0%	25 100.0%
	DA	Broj %	20 83.3%	4 16.7%	24 100.0%
Ukupno			36 73.5%	13 26.5%	49 100.0%

#### VI.4.5. Uticaj histoloških karakteristika sluznice želuca na krvareći ulkus d.crijeva

Rezultati kako za antrum, tako i za korpus pokazuju da nije bilo statističke značajnosti ni za jedan od histoloških parametara gastritisa, gradiranih po modifikovanoj Sydnejskoj klasifikaciji, izuzev za aktivnost antruma (**Hi-kvadrat  $\chi^2=0.009$ ,  $p<0.05$** ). Međutim validnost statističkog rezultata treba uzeti u obzir zbog činjenice da su samo 4 pacijenta koja nemaju aktivnost u antrumu, a imaju

krvareći ulkus d.crijeva. Univarijantnom logističkom regresijom smo dobili da pacijenti sa prisutnom antralnom aktivnošću imaju oko 5 puta veći rizik od krvarenja iz ulkusa d.crijeva (**OR=5,42, 95% CI, 1.433-20.474 - univarijantna logistička regresija**).

*Grafikon 20. Učestalost prisustva aktivnosti antruma u krvarećem ulkusu d.crijeva*



Antrum: intestinalna metaplazija (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.560$ ,  $p>0.05$ ); inflamatorni infiltrat (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.527$ ,  $p>0.05$ ); atrofija (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.435$ ,  $p>0.05$ ).

Korpus: intestinalna metaplazija (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.524$ ,  $p>0.05$ ); inflamatorni infiltrat (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.976$ ,  $p>0.05$ ); atrofija (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.935$ ,  $p>0.05$ ); aktivnost (Hi-kvadrat  $\chi^2=0.484$ ,  $p>0.05$ ).

## VII. DISKUSIJA REZULTATA

Do 1983. godine većina ulkusa je smatrana idiopatskim, ali od tada otkrićem *H.pylori* infekcije, takozvana „prirodna“ istorija ulkusne bolesti se izmijenila i „ulkusna bolest je smatrana

infektivnom bolešću“ (oko 90% duodenalnih i 85% želudačnih ulkusa). Sa druge strane, drugi najčešći uzrok ulkusne bolesti bili su NSAIL, a razlog za to je svakako što su to jedni od najčešće propisivanih lijekova (ima oko 30 miliona konzumenata u svijetu). Međutim, posljednjih decenija „klatno se ponovo zaljuljalo“ i svjedoci smo činjenice porasta incidence *H.pylori* negativnih, NSAIL-negativnih ulkusa.

Danas jedan od najčešćih uzroka ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa je Aspirin, koji ireverzibilno blokira ciklooksigenazu, tako da su ulkusi uslovljeni upotrebom Aspirina u porastu. Razlog za to je sa jedne strane što se lijek nalazi u slobodnoj prodaji, a većina pacijenata ga ne smatra lijekom. Sa druge strane jedan je od najčešće primjenljivanih lijekova u primarnoj i sekundarnoj prevenciji trombotičnih kardio-vaskularnih bolesti. Takođe, upotreba Aspirina u kombinaciji sa drugim antitrombocitnim i antikoagulantnim lijekovima, takođe, je u značajnom porastu, a samim tim i komplikacije izazvane njihovom upotrebom. Agregacija trombocita se kompletno inhibira sa Aspirinom i GP IIb/IIIa antagonistima. Do trombocitne disfunkcije i poslijedične ulkusne bolesti i njene komplikacije mogu dovesti i druge ozbiljne bolesti: jetre, bubrega....

Za razlog nastanka „idiopatske ulkusne bolesti“ navode se i krvne grupe i njihova veza sa von Willebrandovim faktorom.

Drugi etiološki faktori u nastanku ovih ulkusa, koji su slabije definisani, mogu uključiti: genetsku predispoziciju, pol, godine starosti, navike (pušenje, alkohol), izloženost stresu i udružene bolesti. Tu su i različiti lijekovi, druge virusne i bakterijske infekcije, druge ozbiljne bolesti GI sistema i sistemske bolesti, kao i duodenogastrični bilijarni refluks.

Očigledna promjena u ulkusnoj epidemiologiji predstavlja pravi izazov za kliničare, jer je riječ o često refraktornim ulkusima koji zahtijevaju dugotrajnu terapiju uz povećanje doze IPP. Skloni su ponovnom javljanju, komplikacijama naročito krvarenju i povezani su sa većim mortalitetom.

### **VII.1. Opšti podaci-prevalenca ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa**

Za period u kome je rađena studija od decembra 2009. do januara 2012. godine od urađenih 1196 gornjih endoskopija, ulkusna bolest je nađena kod 271 pacijenta, što je 22.6% od urađenih gornjih endoskopija, a ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa za taj period bilo je 95. Tako da je prevalenca ne-

*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa u našoj ciljnoj populaciji bila 35%. U Sjevernoj Americi 20-40% ulkusa je bez *H.pylori* infekcije i bez NSAIL upotrebe<sup>(30)</sup>. Studije rađene u Singapuru i Pakistanu su pokazale prevalencu oko 29%<sup>(93)</sup>. Studija Goenka i dr.<sup>(6)</sup> je pokazala da od 39.1% pacijenata koji su bili *H.pylori* negativni, i nisu uzimali NSAIL, 68% ima želudačni ulkus, a 32% ima duodenalni ulkus. U Poljskoj, Pawlik i dr.<sup>(25)</sup> su u studiji od 6000 pacijenata sa simptomima gornje dispepsije našli 22% „idiopatskih“ ulkusa.

Druge sprovedene studije u Evropi pokazuju značajno manju prevalencu ovih ulkusa. Studija sprovedena u Italiji<sup>(104)</sup>, nalazi prevalencu „idiopatskog“ ulkusa u 4%, a kao rizične faktore ulkusnog krvarenja navode: NSAIL i/ili Aspirin, godine starosti >65 godina i istovremeno prisustvo želudačnog i duodenalnog ulkusa. Takođe studija iz Holandije koja je pratila prevalencu „idiopatskih“ ulkusa je pokazala da je ista stabilna. Pokazano je smanjenje sa *H.pylori* povezanih ulkusa, a porast ulkusa povezanih sa NSAIL. Idiopatskih ulkusa bilo je 4.9%<sup>(65)</sup>.

Precizna frekvencija *H.pylori* negativnih, NSAIL negativnih ulkusa nije poznata, a u mnogome zavisi od prevalence *H.pylori* infekcije u opštoj populaciji, i njene uspješne eradikacije. To znači da ako prevalenca *H.pylori* infekcije nastavi da pada kroz sledeće dekade, proporcija *H.pylori* negativnih ulkusa će progresivno porasti.

## **VII.2. Rizični faktori za ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusnu bolest**

### **VII.2.1. Pol, godine starosti, navike, stres i udružene bolesti**

Od 95 pacijenata iz ispitivane grupe 47 (49.5%) pacijenata je imalo ne krvareći ulkus, od toga 22 (23.2% od pacijenata iz ispitivane grupe) je imalo ulkus želuca, a 25 (26.3% od pacijenata iz ispitivane grupe) ulkus dvanaestopalačnog crijeva.

Osoba muškog pola u ispitivanoj grupi je bilo 55 (57.9%), a u kontrolnoj grupi je bilo 36 (34.3%), što znači da muški pol ima 2.5 puta veći rizik za ulkusnu bolest.

Studija objavljena u Turskoj 2012. godine pokazuje zastupljenost muškog pola u 58%. Voutilainen i dr.<sup>(103)</sup> su objavili, u studiji koja je obuhvatila 1091 ispitanika, a 76 (7%) imalo ulkus, da u osoba koje ne uzimaju NSAIL, nezavisni faktor rizika za ulkus je muški pol (OR 2.0). Druge studije ne nalaze vezu između pola i nastanka ove vrste ulkusa. Tako studija Goenka i dr.<sup>(6)</sup> iz Indije nije našla povezanost između godina starosti (starosne grupe) i pola sa jedne strane, a *H.pylori* negativnosti sa druge.

Što se tiče godina starosti i nastanka *ne-H.pylori*, *ne-NSAIL* ulkusa, neki autori navode da su pacijenti sa ovim ulkusima stariji od 60 do 72 godine<sup>(13)</sup>, a po drugima su to mlađe osobe, koje češće imaju duodenalni ulkus. Srednje godine pacijenata su bile  $51.52 \pm 13.88$ , u studiji Uyanikoglu i dr.<sup>(166)</sup>. Indidencija *H.pylori* negativnih, *NSAIL* negativnih idiopatskih ulkusa veća je u djece i mlađih odraslih osoba što može uzrokovati porast broja ovih ulkusa kroz vrijeme, u studiji Arakawa i dr.<sup>(85)</sup>. Razlog za ovakvu zastupljenost idiopatskih ulkusa je činjenica da je prevalenca *H.pylori* infekcije 10-30% u opštoj populaciji mlađoj od 40 godina, a oko 80% u starijih od 40 godina.

U našoj studiji pacijenata starosti manje od 50 godina u ispitivanoj grupi bilo je 34 (35.8%), a u kontrolnoj 43 (41%). Znači starosne grupe  $<50$  i  $\geq 50$  nisu imale uticaja u nastanku ove ulkusne bolesti. Ipak 64.2% je bilo preko 50 godina starosti naspram 35.8% mlađih 50 godina. Tako su i Voutilainen i dr.<sup>(103)</sup> pokazali da su godine (OR 1.2 po dekadama) rizični faktor, uz ostale ispitivane faktore. Slično Seinela i dr.<sup>(52)</sup> nalaze da u pacijenata starijih od 80 godina, najveći broj ulkusa je *H.pylori* negativno.

Uloga alkohola u nastanku uopšte ulkusa, pa i *ne-NSAIL*, *ne-H.pylori* ulkusa je kontraverzna. Neke studije je potvrđuju, a druge negiraju. U našoj studiji podijelivši pacijente na one koji konzumiraju alkohol i na one koji ne konzumiraju, nije bilo statističke značajnosti, između ispitivane i kontrolne grupe. Međutim, svakodnevno konzumiranje alkohola povećavalo je 14.2 puta rizik za peptičku ulkusnu bolest, u odnosu na one osobe koje uopšte ne konzumiraju alkohol. Studija Chen i dr.<sup>(70)</sup> pokazala je da 6% pacijenata sa *ne-H.pylori*, *ne-NSAIL* ulkusima konzumira alkohol, ali svakako treba uzeti u obzir jako mali broj pacijenata uključenih u studiji, njih 32. U studiji Uyanikoglu i dr.<sup>(166)</sup> 16% pacijenata je konzumiralo alkohol.

Slično kao i sa alkoholom, tako i uloga pušenja cigareta, kao mogućeg rizičnog faktora za ove ulkuse je nedovoljno definisana. Pušenje je svakako mogući uzrok.

Relativni rizik za nastanak ulkusne bolesti u našoj studiji za pušače koji puše više od 1 kutije cigareta dnevno je 3.5 puta veći, nego kod nepušača.

Pušača je u ispitivanoj grupi 46.3%, a u kontrolnoj 32.4%, tako da pušači u odnosu na nepušače imaju 1,9 puta veći rizik za nastanak ulkusne bolesti. Sličan rezultat je u studiji Uyanikoglu i dr.<sup>(166)</sup>, gdje je pušača bilo 47%. Dužina pušenja nije bitnije uticala na nastanak ulkusne bolesti. U nedavnoj meta analizi 23% ulkusne bolesti bilo je uzrokovano pušenjem<sup>(48)</sup> - Kurata i dr. navode da između 48 i 64% peptičkih ulkusa je *H.pylori* pozitivno, 23% pacijenata sa ulkusom su pušači.

Izloženost stresu, u posljednjoj godini pred ulazak u studiju, nije imala uticaj na nastanak ulkusne bolesti u našoj studiji. Iz literature se vidi moguća veza između izloženosti stresu i nastanka

idiopatskih ulkusa. Tako da je i Jones<sup>(16)</sup> objavio da između 5% i 20% pacijenata sa želučanim i duodenalnim ulkusom, nema identifikovan organski uzrok ulkusne bolesti. Navodi da psihosocijalni faktori mogu imati značajnu ulogu.

O mogućoj povezanosti udruženih bolesti i idiopatske ulkusne bolesti rađeno je više studija, a neke od njih navode da su udružene bolesti nezavisni prediktor u nastanku ovih ulkusa, naročito ako je riječ o ozbiljnijim udruženim bolestima, kao što su ciroza jetre, respiratorna, renalna, srčana insuficijencija, maligne bolesti... Tako da je studija Xia i dr.<sup>(23)</sup> pokazala da je rizik za nastanak ulkusne bolesti u odsustvu najčešćih uzročnika *H.pylori* infekcije i upotrebe NSAID, 15 puta veći u prisustvu udruženih bolesti. U nekim studijama, više od polovine pacijenata sa ne-*H.pylori*, ne – NSAID DU ima udružene bolesti<sup>(2,41)</sup>.

Međutim, u našoj studiji prisutne udružene bolesti nisu bile rizični faktor za nastanak ne-NSAID, ne-*H.pylori* ulkusa. Moguće objašnjenje je da udružene bolesti kod naših pacijenata nisu u toj mjeri bile ozbiljne da utiču na formiranje ove vrste ulkusa. Sa druge strane udružene bolesti, bez gradacije težine bolesti (znači samo prisustvo udružene bolesti), bile su zastupljene u skoro istom broju pacijenata ispitivane i kontrolne grupe (72.6% vs. 68.6%).

## **VII.2.2. Krvne grupe, von Willebrandov faktor, funkcija trombocita**

Krvne grupe kao mogući rizični faktor za ulkusnu bolest navode se u starijoj literaturi. Naročito je ispitivana veza između 0 krvne grupe i nekomplikovane i/ili komplikovane ulkusne bolesti.

U našoj studiji krvne grupe, a isto tako ni posebno 0 krvna grupa nisu bila više povezane sa nastankom ulkusne bolesti u odnosu na kontrolnu grupu, 36.8% vs. 38.1%. Slično studija Keller i dr.<sup>(19)</sup> nije našla uticaj krvnih grupa u karakterisanju individualnog rizika za gastroduodenalne ulkuse. Međutim, iako nije postignuta statistička značajnost u našoj ispitivanoj grupi u nastanku ulkusne bolesti kod osoba 0 krvne grupe, ipak ne-*H.pylori*, ne-NSAID ulkuse ima više osoba 0 krvne grupe: osobe sa 0 krvnom grupom u 36,8% imaju ulkusnu bolest, dok ulkusnu bolest ima 32,6% osoba sa A, 17,9% sa B i 12,6% sa AB krvnom grupom.

U 0 krvnoj grupi i nivo vWf je niži. Najvjerovatnije objašnjenje za niži nivo vWf u osoba 0 krvne grupe podrazumjeva kraće preživljavanje-brži efekat proteolize i klirensa vWf<sup>(139,140)</sup>.

Iako se govori o uticaju ABO krvnih grupa na nivo vWf, klinička značajnost još uvijek nije jasna<sup>(140,146)</sup>.

Nivo vWf faktora u krvi nije imao uticaj na nastanak ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa u našoj studiji. Povećanje vrijednosti vWf antigena i njegove aktivnosti ne smatraju se dijagnostičkim, jer je vWf jedan od reaktanata akutne faze. Može biti povećan kod infekcije, inflamacije, traume, kod infarkta miokarda, u trudnoći i upotrebe oralnih kontraceptiva. Drugi akutni reaktanti inflamacije (CRP, fibrinogen) mogu budi u pomoći interpretacije rezultata, ako su vrijednosti vWf granično normalne. Takođe plazma nivo vWf Ag raste sa godinama, u postmenopauzi, pri fizičkim vježbama i kod izloženosti stresnoj situaciji.

Međutim, kako nedostatak vWf može biti udružen i sa drugim bolestima kao npr. SLE, multipli mijelom, limfom i dr. ispitali smo da li možda snižen nivo vWf ima uticaj i na nastanak ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa, ali statistička značajnost nije postignuta, 11.6% vs. 8.6%.

Literaturni podaci govore da PFA-100 sistem je koristan skrining metod za ispitivanje VWf bolesti i različitih stečenih i kongenitalnih poremećaja funkcije trombocita<sup>(134)</sup>.

Trombocitna disfunkcija pored urođene i indukovane lijekovima može biti stečena, odnosno uslovljena uremijom i drugim ozbiljnim bolestima kao što su bolesti jetre ili poslije kardio-pulmonalnog by-pass-a.....

Tako smo i u našoj studiji ispitali da li postoji uticaj trombocitne funkcije na nastanak ulkusne bolesti i dobili da abnormalnu funkciju trombocita ima 14.7% u osoba sa ulkusnom bolešću poredeći sa 7.6% u kontrolnoj grupi. Rezultati pokazuju da disfunkcija trombocita mjerena testom funkcionalnosti nije rizični faktor za nastanak ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa u našoj studiji.

Međutim, kako je najčešći uzrok trombocitne disfunkcije uslovljen antitrombocitnim lijekovima, posebno Aspirinom ispitali smo i koliko od osoba sa poremećenom funkcijom trombocita je uzimalo Aspirin u obje grupe i našli da u ispitivanoj grupi Aspirin uzima 12/14 (85.7%), a u kontrolnoj 6/8 (75%). Znači većina pacijenata u obje grupe koji imaju poremećenu funkciju trombocita uzima Aspirin. U tom smislu, PFA-100 metod može svakako biti razmotren, poslije još sprovedenih studija, kao skrining test hemostaze u svakodnevnoj kliničkoj praksi<sup>(134)</sup>.

### **VII.2.3. Uticaj lijekova**

#### **VII.2.3.1. Uticaj ne-NSAIL ulcerogenih lijekova na ulkusnu bolest**

Meta analiza je pokazala da je prekidanje uzimanja Aspirina povezano sa 3 puta većim rizikom za neželjena kardiovaskularna dešavanja, koji je dešavaju između 7 i 30 dana, a obično između 7 i 10

dana. To govori o velikoj važnosti Aspirina u prevenciji neželjenih kardiovaskularnih dešavanja. Međutim kod pacijenata koji su visokom riziku za neželjena GI dešavanja, potreban je oprez i dobra procjena opravdanosti uzimanja Aspirina<sup>(183)</sup>.

Endoskopske studije pokazuju da oko 20% onih koji uzimaju NSAIL ili Aspirin dugotrajno imaju želudačni ili duodenalni ulkus<sup>(42)</sup>. Međutim, kako je većina studija bila retrospektivna, moguće je da je upotreba Aspirina bila potcjenjena. Sa druge strane „potajno“ uzimanje Aspirina može biti uzrok nerazjašnjenih ulkusa u više od 60% pacijenata<sup>(2)</sup>. Takođe se smatra da je „potajno“ uzimanje ovih lijekova mnogo češće nego što se ustvari misli. Oni se nalaze na slobodnoj prodaji, te je bitno insistirati na detaljnoj anamnezi o uzimanju ovih ili nekih „biljnih“ lijekova koji sadrže salicilate, kod potencijalnog pacijenta sa ulkusnom bolešću.

Aspirin je u ispitivanoj grupi naše studije uzimalo 24.2%, a u kontrolnoj grupi 21.9%. Slična zastupljenost uzimanja Aspirina u obje grupe sa jedne strane, a sa druge mali broj pacijenata koji su ga uzimali u ispitivanoj grupi su vjerovatno glavni razlozi da Aspirin nije rizični faktor za nastanak ne-NSAIL, ne-*H.pylori* ulkusa u našoj studiji.

Iz pregleda literature po jednoj grupi autora navodi se da je Aspirin povezan sa 2 puta većim GI rizikom u osoba srednjih godina bez prethodne istorije ulkusne bolesti, bez komedikacije sa drugim lijekovima, ali da taj rizik dramatično raste u pacijenata sa ranijom istorijom ulkusne bolesti, starijim godinama i komedikacijom sa NSAIL, kortikosteroidima, klopidogetrom ili antikoagulantima<sup>(112, 117)</sup>. Poredeći sa Aspirin monoterapijom rizik za komplikacije je značajno veći kada se maloj dozi Aspirina doda klopidogetrol (RR 2.08), oralni antikoagulansi (RR 2.00), male/srednje doze NSAIL (RR 2.63), visoke doze NSAIL (RR 2.66) ili visoke doze kortikosteroida (RR 4.43). To nije slučaj kada se uz Aspirin uzimaju statini (RR 0.99) ili niske doze kortikosteroida (RR 1.01). Drugi opet navode da se o karakteristikama ulkusa izazvanih Aspirinom malo zna, naročito iz razloga što se često nalaze bez predhodno ispoljenih simptoma dispepsije<sup>(102)</sup>.

Posmatrajući nastanak ulkusne bolesti kod pacijenata koji su uz Aspirin uzimali i H2 blokatore, njih 6/23 (26.1%) je i pored komedikacije sa H2 blokatorima imalo ulkusnu bolest. To svakako potvrđuje činjenicu za upotrebu inhibitora protonske pumpe i/ili eradikacije *H.pylori* infekcije kao terapijske opcije u hroničnih konzumenata aspirina.

Što se tiče uticaja drugih antitrombotičnih lijekova, kao npr. klopidogetrola u nastanku ne-NSAIL, ne-*H.pylori* ulkusa teško je govoriti obzirom na mali broj ispitanika koji su ga uzimali, njih 7 (7.4%), a takođe, i o dvojnjoj antitrombotičnoj terapiji, jer je uzimalo svega 3 (3.2%) ispitanika. Međutim, studija Bae i dr.<sup>(110)</sup> rađena na 656 osoba pokazala je da pacijenti koji su dobili „drug-eluting“



koronarni stent, i bili podijeljeni u tri grupe u odnosu na antitrombocitni lijek poslije intervencije (Aspirin; Aspirin+klopidogrel; Aspirin+klopidogrel+drugi antitrombocitni lijek) imaju ulkusnu bolest u 48.2%. Razlog za ovako veliki procenat ulkusa svakako je, poredeći sa našom studijom, u broju pacijenata.

Slično antitrombocitnim lijekovima možemo reći i za antikoagulantu terapiju i terapiju sa kortikosteroidima, jer pored malog broja osoba koje su uzimale ove grupe lijekova, takođe gotovo jednak broj osoba na pomenutoj terapiji je i u ispitivanoj, i u kontrolnoj grupi.

Međutim, što se tiče kortikosteroida i brojne studije pokazuju da ne postoji jasna veza između upotrebe kortikosteroida i nastanka ulkusne bolesti<sup>(118)</sup>.

### **VII.2.3.2. Uticaj komedikacije sa antisekretornim lijekovima na ulkusnu bolest**

Zbog izraženih simptoma gornje dispepsije pred endoskopiju u studiji i pored uzimanja H2 blokatora, relativan rizik za nastanak ulkusne bolesti bio je 2.5, odnosno 29.5% osoba iz ispitivane grupe je imalo ulkusnu bolest poredeći sa 12.4% iz kontrolne grupe. Različite studije takođe pokazuju da ne-*H.pylori* ulkusi obično imaju više izražene simptome dispepsije poredeći sa *H.pylori* pozitivnim ulkusima<sup>(2,71,72)</sup>. Takođe, u studiji McColl i dr.<sup>(49)</sup> je pokazano da *H.pylori* negativni ulkusi imaju dugogodišnju rekurentnu dispepsiju (prosječno 8 godina). Kod četiri pacijenta ulkus nije zarastao kroz tri mjeseca terapije na H2 blokatorima, a krvarenje kod jednog pacijenta se desilo uprkos terapiji održavanja sa H2 blokatorima. Rezultat iz studije potvrđuje preporuku za uzimanjem inhibitora protonske pumpe, umjesto H2 blokatora kod pacijenata sa simptomima gornje dispepsije, kao empirijske terapije prije utvrđivanja uzroka dispepsije (funkcionalna/organska). Pokazano je takođe da H2 blokatori, mogu, ako se uzimaju prije određivanja *H.pylori* statusa u značajno maloj mjeri, dovesti do lažno negativnog rezultata, ali panelisti Maastricht IV konsenzusa ne smatraju da ih treba prekinuti pred testiranje<sup>(172)</sup>.

Inhibitori protonske pumpe kao ko-terapija mogu smanjiti i dispepsiju uzrokovanu upotrebom Aspirina, te na taj način omogućiti bolju podnošljivost ovoga lijeka. Takođe je u studiji Saini i dr.<sup>(180)</sup> pokazano da Aspirin uz IPP rezultuje manjem broju gastrointestinalnih krvarenja (3.4% vs. 7.2%), kao i manjem broju ponovnih miokardnih infarkta (26 manje dešavanja/10000 pacijenata), kao i smanjenjem kardiovaskularnog mortaliteta. Zbog navedenog postoji potreba za budućim studijama koje će detaljnije ispitati ne samo gastrointestinalnu korist, već i kardiovasularnu, kod

pacijenata koji uzimaju IPP kao ko-terapiju uz Aspirin kod sekundarne prevencije kardiovaskularnog događaja.

Supresija kiseline dovodi do distribucije gastritisa sa predominiranjem korpus-predominantnog gastritisa. U *H.pylori* pozitivnih pacijenata, pokazano je da je aktivna inflamacija povećana u korpusu, a smanjena u antrumu tokom IPP. Ova promjena izgleda dovodi do povećanja korpusne atrofije<sup>(172)</sup>. Što se dešava sa sluznicom želuca u *H.pylori* negativnih pacijenata, na IPP, potrebno je svakako još ispitivati.

U našoj studiji mali broj osoba iz ispitivane i kontrolne grupe bio je na inhibitorima protonske pumpe, a njih 12.6% na inhibitorima protonske pumpe je imalo ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkuse. Mada je riječ o malom broju, moguće objašnjenje za nastanak ove vrste ulkusa i pored terapije sa inhibitorima protonske pumpe je, kako je i pokazano u objavljenim studijama, da su ovi ulkusi često refraktorni na terapiju. Anti-sekretorni lijekovi su često manje efikasni u kontroli želudačnog pH u *H.pylori* negativnih pacijenata, te se preporučuje prepisivanje pune („full“) doze ovih lijekova u terapiji održavanja<sup>(2)</sup>.

#### **VII.2.4. Uticaj ranijih bolesti gornjeg dijela digestivnog trakta i *H. pylori* infekcije**

Logično je postaviti pitanje da li osobe koje su prethodno liječile bolesti gornjeg dijela digestivnog trakta, kao što su gastritis i naročito ulkusna bolest su sklonije ponovnom javljanju bolesti ili imaju isti rizik kao ranije zdrave osobe.

Pregled literature upravo govori da novonastali ulkusi se razlikuju po svojim karakteristikama od ulkusa koji su ranije dijagnostikovani. Takođe iz objavljenih radova se vidi da *H.pylori* negativni ulkusi su češći kod osoba koje su skorije liječili ulkusnu bolest.

U našoj studiji je pokazano da ranije liječenje gastritisa i ulkusa želuca nije imalo uticaj na nastanak ne-*H.pylori*, ne-NSAIL, međutim, ranije liječenje ulkusa d.crijeva je bio rizični faktor. Relativni rizik za nastanak ulkusa je 2.3 puta veći kod osoba koje u anamnezi imaju ranije liječenje ulkusa d. crijeva. Takođe ranije liječenje ulkusa d.crijeva je rizični faktor upravo za ulkus d.crijeva, ne-*H.pylori*, ne-NSAIL. Taj rizik je 5.09 puta veći za ulkus d.crijeva u odnosu na ulkus želuca. U studiji Arroyo i dr.<sup>(1)</sup> 40% ispitanika je imalo ranije ulkusnu bolest i od njih 18% je uzimalo NSAIL, a samo 2.9% nije bilo *H.pylori* pozitivno i nije uzimalo NSAIL. Yakoob i dr.<sup>(93)</sup> su u studiji od 2260 pacijenata, ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkuse našli u 29% i od toga 8% imalo u

anamnezi ranije ulkusnu bolest.

Poslijednjih decenija se postavlja i pitanje da li zaista ulkusne bolesti nema poslije uspješne eradikacije *H.pylori* infekcije? Pokazano je da se ulkusi vraćaju i nakon uspješne eradikacije *H.pylori* infekcije u ne-NSAIL konzumenata<sup>(85)</sup>. Skoro 30% pacijenata sa idiopatskim ulkusima imalo je histološki ranije verifikovanu *H.pylori* infekciju, što potvrđuje činjenicu da eradikacija nije zaštita za nastanak novih ulkusa iz još uvijek ne sasvim jasnih uzroka<sup>(3,13)</sup>. Isti rezultat dobijamo i u našoj studiji iako ranije liječenje *H.pylori* infekcije nije bio rizični faktor, jer 30.5% osoba u ispitivanoj grupi je ranije liječilo *H.pylori* infekciju.

Rezultati studije rađene u Sjevernoj Americi pokazuju da eradikacija *H.pylori* infekcije značajno smanjuje ponovno javljanje ulkusa, međutim, ipak 20% pacijenata ima ponovno javljanje ulkusa unutar šest mjeseci, uprkos uspješnom liječenju *H.pylori* infekcije i ne-uzimanju NSAIL<sup>(5)</sup>.

#### **VII.2.5. Značaj bilijarnog refluksa i histoloških karakteristika gastritisa u nastanku ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa**

Duodenogastrični bilijarni refluks je fenomen koji je manje ispitivan. Dugotrajna inflamacija mukoze uzrokovana sa *H.pylori* može oslabiti želudačnu barijeru za kiselinu ili refluks žuči, tako da oko 25% pacijenata sa „idiopatskim“ ulkusom ima reaktivni gastritis<sup>(3)</sup>. Mukoza znači postaje osjetljivija na druge ozljede, jer se ne oporavi kompletno poslije *H.pylori* infekcije ili uzimanja lijekova sa ulcerogenim potencijalom.

Duodenogastrični refluks se može javiti poslije obroka i za vrijeme spavanja<sup>(75)</sup>. U nekim situacijama može postati patološki i to kada refluks duodenalnog sadržaja oštećuje nezaštićenu mukozu želuca, jednjaka, odnosno kada zakažu mehanizmi odbrane mukoze.

Dugotrajna izloženost bilijarnom refluksu uzrokuje displaziju, intestinalnu metaplaziju, ulkusnu bolest, malignu bolest u želucu i Barret-ov jednjak, kao i malignitet jednjaka<sup>(14,73)</sup>. U našoj studiji bilijarni refluksni indeks (BRI) preko 14 koji definiše duodenogastrični refluks sa 70% senzitivnosti i 85% specifičnosti nije bio rizični faktor za nastanak ulkusne bolesti, 31.6% vs. 21.9%. Suprotno studija Kemppainen i dr.<sup>(29)</sup> pokazala je da se *H.pylori* negativni ulkusi češće nalaze u osoba ženskog pola, starijih od 65 godina i onih koji češće imaju bilijarni refluks na endoskopiji.

Iz literature je poznato da se dolazi do promjene mukozne inflamacije i drugih histoloških parametara poslije eradikacije *H.pylori* infekcije, tako da je atrofija sluznice u *H.pylori* negativnih

gastritisa više izražena, a nalazi se i više izražena intestinalna metaplazija. U našoj studiji osobe koje su ranije liječile *H.pylori* infekciju nisu imali češće intestinalnu metaplaziju i atrofiju antruma, ali ni korpusa.

Histološke karakteristike gastritisa u *H.pylori*, NSAIL negativnim ulkusima su malo ispitivane i etiologija gastritisa u *H.pylori* negativnih ulkusa i dalje je oskudno rasvijetljena. Vrlo je vjerovatno da egzogeni iritativni faktori ili ranija *H.pylori* infekcija mogu objasniti gastritis u *H.pylori* negativnih pacijenata sa ulkusnom bolešću<sup>(29)</sup>.

Studija Voutilainen i dr.<sup>(103)</sup> na 1091 pacijentu, pokazala je da je sa hroničnim gastritisom bilo 599 (54.9%), a od njih samo 38 (6.3%) je imalo ne-NSAIL ulkuse. Između ostalih faktora nezavisni rizični faktor za peptički ulkus kod ovih pacijenata je bila anemija (OR 6.2) i *H.pylori* infekcija (OR 7.5). U ovoj studiji je pokazano da NSAIL povećavaju rizik od ulkusa 3-5 puta kako u *H.pylori*-pozitivnih, tako i u *H.pylori* negativnih pacijenata.

Studija Kemppainen i dr.<sup>(29)</sup> je takođe pokazala da polovina *H.pylori* negativnih ulkusa ima aktivni antralni gastritis.

Postoji nekoliko studija između kojih i ova studija<sup>(29)</sup>, koje govore da 137 pacijenata sa ulkusnom bolešću, analiziranih u cilju da se odrede histološki i drugi parametri *H.pylori* pozitivnih i negativnih ulkusa, kao nezavisne faktore povezane sa *H.pylori* negativnim ulkusima imaju starije godine života (80.6% je bilo starosti preko 65 godina), bilijarni refluks, upotrebu NSAIL i intestinalna metaplazija antruma. To govori o multifaktorijskoj etiologiji *H.pylori* negativnih ulkusa: starije godine i intestinalna metaplazija mogu oslabiti citoprotekciju želudačne mukoze i učiniti je osjetljivom na druge nokse kao što su NSAIL i duodenogastrični refluks. Isti rezultat dobijamo i u našoj studiji, gdje pacijenti sa prisutnom intestinalnom metaplazijom antruma imaju 6.3 puta veći rizik za nastanak ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa. Takođe, iako nije postignuta statistička značajnost, atrofija antruma je više bila zastupljena u osoba sa ulkusnom bolešću, 20% vs. 10.5%. Atrofija korpusa bila je prisutna u 27.4% osoba sa ulkusnom bolešću, poredeći sa pacijentima sa dispepsijom iz kontrolne grupe, 15.2%. Ovako dobijeni rezultat govori o atrofiji korpusa kao rizičnom faktoru za nastanak ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa. Taj rizik je 2.09 puta veći, ako je atrofija korpusa prisutna, u odnosu ako atrofije nema u korpusu. Slično je pokazano u studiji Kemppainen i dr. <sup>(29)</sup> gdje je atrofija češće nađena u *H.pylori* negativnih nego *H.pylori* pozitivnih ulkusa.

Da li je gastrična atrofija i intestinalna metaplazija reverzibilna, nakon eradikacije *H.pylori* infekcije, ostaje i dalje kontradiktorna<sup>(173)</sup>. U našoj studiji nismo dobili da osobe koje su ranije liječile

*H.pylori* infekciju imaju sada prisutnu atrofiju antruma (ima 14.3% osoba koje su ranije imale *H.pylori* infekciju, a 15.3% osoba koje nisu ranije liječile *H.pylori*), IM antruma (IM antruma je prisutna u 17.1% osoba koje su liječile *H.pylori*, u odnosu na 82.9% koje je nisu liječile), i korpusa (IM korpusa je prisutna u 28.9% osoba koje su liječile *H.pylori*, u odnosu na 71.1% koje je nisu liječile). Meta analiza 12 studija na 2658 pacijenata govori da eradikacija *H.pylori* infekcije dovodi do popravljavanja atrofije korpusa, ali ne i antruma, ali nema efekta na želudačnu IM <sup>(172,173)</sup>.

Međutim, potrebno je još studija koje će rasvijetliti histološke karakteristike gastritisa u ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusima, kao što je to slučaj kod ulkusa sa najčešćim uzročnim faktorima, *H.pylori* infekcijom i konzumiranjem NSAIL.

Obzirom da je ponovno vraćanje ulkusa pet puta veće u pacijenata sa „idiopatskim“ ulkusom, nego u pacijenata sa *H.pylori* tretiranom infekcijom (13.4% vs. 2.5% na godinu)<sup>(13)</sup>, potrebno je svakakako uložiti nove napore u otkrivanju rizičnih faktora koji doprinose nastanku ovih ulkusa, a u cilju prevencije ovog relativno novog kliničkog entiteta.

### **VII.3. RIZIČNI FAKTORI ZA KRVERENJE IZ NE-*H.PYLORI*, NE-NSAIL ULKUSA**

Iz pregleda literature poznato je da se krvareća ulkusna bolest razlikuje od nekomplikovane ulkusne bolesti, a takođe i prevalenca *H.pylori* infekcije je različita u ova dva entiteta.

Nekoliko nedavno objavljenih epidemioloških studija pokazalo je smanjenje incidence svih uzroka krvarenja iz gornjih partija GI trakta<sup>(161)</sup>. Međutim, ipak između 20-25% pacijenata sa peptičkom ulkusnom bolešću razvije komplikacije, a krvarenje čini oko 70% i glavni je uzrok morbiditeta i mortaliteta<sup>(88)</sup>. Krvarenje iz ulkusa je najčešći uzrok krvarenja iz gornjih partija GIT-a, a odgovorno je za oko 50% svih slučajeva. Mortalitet raste sa starijim godinama i češći je u pacijenata koji su pri prijemu u bolnicu imali druge udružene bolesti<sup>(161)</sup>.

Studije pokazuju manju učestalost *H.pylori* infekcije u krvarećoj ulkusnoj bolesti. Tako i studija Vestergard i dr.<sup>(95)</sup> pokazuje nižu prevalencu *H.pylori* infekcije- 34%, a veću proporciju NSAID/Aspirin upotrebe- 81% kada su poređena dva perioda, period 2003-2006. sa periodom 1990-1992. Gisbert i Pajares<sup>(46)</sup> pregledom 32 studije pokazali su prevalencu *H.pylori* u krvarećoj ulkusnoj bolesti oko 80%, a što je manje nego u ne-komplikovanoj ulkusnoj bolesti.

Dugo je smatrano da su *H.pylori*, NSAID-negativni ulkusi razlog za mali broj krvarenja, međutim, studije objavljene posljednjih decenija pokazuju sasvim suprotne rezultate. Bilježi se porast krvarenja iz idiopatskih ulkusa. Tako je studija Hung i dr.<sup>(13)</sup> pokazala da je incidenca *H.pylori*-negativnih idiopatskih krvarećih ulkusa porasla posljednjih godina. Po toj studiji, *H.pylori* negativni ulkusi broje oko 16% krvarećih peptičkih ulkusa.

Slično tim zaključcima, studija Lawrence i dr.<sup>(33)</sup> nalazi da je proporcija pacijenata sa krvarećim idiopatskim ulkusom porasla 3-4.5 puta (4.2% vs. 18.8%).

Takođe, *H.pylori*-negativni ulkusi imaju veću incidencu rekurentnog krvarenja<sup>(21,30)</sup>, a smatra se da imaju i različitu patogenezu u odnosu na ne-komplikovanu ulkusnu bolest.

U našoj studiji je krvarilo 50.5% ulkusa, a od njih 28.4% je krvarilo pri endoskopiji.

### VII.3.1. Pol, godine starosti, navike, stres i udružene bolesti

Pol u našoj studiji nije bio rizični faktor za nastanak ulkusnog krvarenja, jer je bila ujednačena zastupljenost oba pola pacijenata. Tako krvari 62.5% muškog pola, poredeći sa 53.2% osoba koje imaju ne-krvareći ulkus. Studija iz 2012. godine Domon i dr.<sup>(168)</sup> pokazala je češću zastupljenost ženskog pola u krvarećem ulkusu.

Takođe, ni godine starosti, <50 i ≥50 godina, nisu imale uticaj na krvarenje-nije postignuta statistička značajnost, vjerovatno zbog malog broja pacijenata uključenih u studiju. Međutim, u starosnoj grupi preko 50 godina više je osoba koje krvare u odnosu na one koje ne krvare, 68.8% vs.

59.6%. Pokazano je i iz literature da pacijenti sa ne-NSAIL, ne-*H.pylori* ulkusima su često stariji, sa češćim epizodama krvarenja<sup>(21)</sup>. Slično u studiji Sbrozzi-Vani i dr.<sup>(104)</sup> logističkom regresijom značajni rizični faktori za GI krvarenje su: NSAIL i/ili Aspirin, godine>65 i udruženo postojanje želudačnog i ulkusa d.crijeva. U nedavnoj „case-control“ studiji pokazano je da starije osobe sa *H.pylori* pozitivnim, NSAIL pozitivnim ulkusima imaju manji rizik od krvarenja nego *H.pylori* negativni, NSAIL ulkusi<sup>(85)</sup>. Studija Domon i dr.<sup>(168)</sup> na 353 pacijenata sa Forrest I-IIa krvarenjem iz gastroduodenalnih ulkusa pokazala je, podijelivši pacijente na starije i mlađe od 75 godina, da u starijoj grupi nakon hemostaze češće su komplikacije povezane sa hematemezom, kao što je aspraciona pneumonija, te je i zbog toga u starijoj grupi smrtnost veća.

Takođe, pacijenti sa krvarećim ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusima pored godina starosti, kao rizičnog faktora, češće imaju udružene bolesti<sup>(24)</sup>. Na i dr.<sup>(106)</sup> su poredili gerijatrijske (starije od 65 god.) i ne-gerijatrijske pacijente sa krvarećim peptičkim ulkusom i pokazali da nema razlike u incidenci *H.pylori* negativnih ulkusa između ove dvije grupe. Istovremeno gerijatrijski pacijenti sa krvarećim ulkusom imali su češće udružene bolesti, naročito kardiovaskularne i pulmonalne poredeći sa grupom ne-gerijatrijskih pacijenata: hipertenzija (52.9% vs. 24.1%), kardiovaskularne bolesti (35.3% vs. 13%), hronična obstruktivna bolest pluća (20.6% vs. 3.7%). *H.pylori* negativnih ulkusa je bilo 21.1%. Slično pokazuje i studija Domon i dr.<sup>(168)</sup>, gdje je hronična renalna insuficijencija bila značajno češća u grupi pacijenata sa krvarećim ulkusom koji su bili ≥75 godina, nego u grupi <75 godina. Rezultati naše studije nisu u saglasnosti sa ovim rezultatima, jer iako veliki procenat osoba ima udružene bolesti, oni ne krvare iz ulkusne bolesti češće.

Slično udruženim bolestima, izloženost stresnoj situaciji nije bila rizični faktor za krvarenje u našoj studiji, mada je polovina pacijenata sa krvarećim ulkusom (50.8%)- imala skor preko 150 po "Holmes and Rahe Stress Scale". Međutim, druge studije, kao npr. studija iz 2009, Wong i dr.<sup>(34)</sup> pokazuju da pacijenti sa *H.pylori* negativnim idiopatskim krvarećim ulkusom, u patogenezi imaju mentalni stres. On ima važnu ulogu za krvarenje, za visok rizik od mortaliteta i mogućnost za ponovno krvarenje.

Što se tiče navika, pušenja cigareta i konzumiranja alkohola nije postignuta statistička značajnost. U našoj studiji oni nisu rizični faktori za nastanak ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa. Skoro jednaka je učestalost pušenja u grupi pacijenata sa krvarećim i ne krvarećim ulkusom. Iako jasna uloga pušenja cigareta u nastanku ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa nije jasna, a isto tako i kod komplikovane bolesti. Kurata i dr.<sup>(48)</sup> pokazuju da je između 89 i 95% peptičkih ulkusa povezanih sa ozbiljnim dešavanjem (komplikacijama) povezano ili sa upotrebom NSAIL ili *H.pylori*

infekcijom ili pušenjem cigareta.

Iako nije postignuta statistička značajnost, ipak više osoba sa krvarećim ulkusom u našoj studiji konzumira alkohol, 50% vs. 34%. Studija Mook i dr.<sup>(28)</sup> na 475 pacijenata je pokazala povezanost krvarećeg ulkusa sa muškim polom (OR 1.78), pušenjem cigareta, konzumiranjem alkohola (OR 2.08). Moguće da je mali broj pacijenata u našoj studiji razlog za nepostizanje statističke značajnosti. Svakako ulogu pušenja cigareta i alkohola u krvarećoj ulkusnoj bolesti, kao i njihovu vezu sa mogućim većim rizikom od rekrvarenja, kao i njihov mogući uticaj, posebno cigareta na efekat antisekretorne terapije je potrebno rasvijetliti u budućim studijama.

### **VII.3.2. Krvne grupe, von Willebrand-ov faktor, funkcija trombocita**

Posmatrajući druge manje definisane moguće etiološke faktore krvarenja u ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusima u našoj studiji smo ispitali i uticaj krvnih grupa, von Willebrandovog faktora i funkcije trombocita.

Brojne studije su pokazale vezu ABO krvnih grupa, posebno 0 krvne grupe sa krvarećim komplikacijama u ulkusnoj bolesti.

Studija Bayan i dr. pokazala je da je 0 krvna grupa češće zastupljena u grupi pacijenata sa krvarećim ulkusom, nego u kontrolnoj grupi poredeći sa ostalim krvnim grupama<sup>(15)</sup>.

Krvarenje se, kako je više puta istaknuto, može objasniti nivom vWf, cirkulišućeg plazma proteina<sup>(15)</sup>. Von Willebrand faktor nivo je 25% veći u ne-0 poredeći sa osobama 0 krvne grupe<sup>(139)</sup>. Međutim, interesanto je za istaći da je stopa rekrvarenja slična među osobama različitih krvnih grupa<sup>(15)</sup>.

Istovremeno, druge studije ne nalaze da je određivanje krvnih grupa korisno u procjeni rizika za nastanak gastroduodenalnih ulkusa i krvarenja<sup>(19,27)</sup>.

U našoj studiji nije postignuta statistička značajnost za krvarenje iz ulkusa u odnosu na krvne grupe, a takođe, ni kada se poredila 0 krvna grupa sa ostalim krvnim grupama. Međutim, pacijenti sa krvarećim ulkusom su najčešće imali 0 krvnu grupu, 45.8%, dok su pacijenti sa ne-krvarećom ulkusom bolešću najčešće imali A krvnu grupu, 40.4%.

Sličan rezultat je dobijen u studiji, na 227 pacijenata sa krvarećim ulkusom gdje je 0 krvna grupa bila prisutna u 49.3% pacijenata<sup>(27)</sup> i relativni rizik za krvarenje u osoba 0 krvne grupe je bio 1.2.

Plazma nivo von Willebrand faktora utiče na rizik od krvarenja, jer je uključen u trombocitnu



adheziju i poslijedičnu trombocitnu agregaciju za vrijeme primarne hemostaze<sup>(144,148)</sup>. Niži nivo vWF je odgovoran za sklonost ka krvarenju.

U našoj studiji nivo vWf nije imao uticaja na učestalost krvarenja iz ulkusa. Vjerovatno je razloga za to što je sličan broj pacijenata u obje grupe imao normalan nivo vWf (sa krvarećim ulkusom 60.4% vs. 59.6% sa ne-krvarećim ulkusom), a slična je i zastupljenost sa sniženim nivoom vWf 10.4% vs. 12.8%.

Drugi rizični faktor za ulkusno krvarenje može biti i trombocitna disfunkcija. Krvarenje je znači rezultat trombocitopatije ili abnormalne funkcije trombocita u prisustvu različiti GI stanja<sup>(18)</sup>. Agregacija trombocita između ostalog najčešće može biti inhibirana sa Aspirinom, upravo zbog njegove česte upotrebe u prevenciji trombotičnih događanja.

Mook i dr.<sup>(28)</sup> su pokazali da je veoma važan faktor u krvarećem ulkusu, kod *H.pylori* negativnih pacijenata istorija uzimanja Aspirina i/ili antitrombocitnih lijekova.

Mi smo u našoj studiji takođe pokazali da je abnormalna funkcija trombocita rizični faktor za krvarenje iz ulkusa. Rizik za krvarenje raste 20 puta ukoliko je funkcija trombocita poremećena. Krvari 25% sa abnormalnom funkcijom trombocita, poredeći sa 4.3% koji imaju abnormalnu funkciju, a ne krvare. Daljom analizom smo pokazali da svi pacijenti sa krvarećim ulkusom koji imaju abnormalnu funkciju trombocita uzimaju antitrombocitne lijekove, odnosno 66.7% Aspirin, Aspirin i klopidogetrel 25% i klopidogetrel 8.3%.

Određivanje funkcije trombocita je, po našem mišljenju, od velike koristi u procjeni hemostaze ne samo prije hiruških procedura, kako su pokazale mnoge studije, nego i u procjeni hemostaze kod komplikovane ulkusne bolesti, naročito u smislu procjene od rekrvarenja. Rekrvarenje je kao što smo već isticali češće u ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa, a poznata je njihova manja osjetljivost na opšte prihvaćenu antisekretornu terapiju.

### VII.3.3. Uticaj lijekova

Rizik od krvarenja iz ulkusa sa Aspirinom, ali i drugim antitrombocitnim lijekovima i antikoagulansima povećan je u starijih pacijenata, osoba muškog pola, kod postojanja ranije ulkusne bolesti, komedikacije sa NSAIL, COX2 selektivnim inhibitorima, korikosteroidima i drugim anti

trombocitnim lijekovima<sup>(117)</sup>. Ponovno krvarenje u pacijenata koji nastavljaju da uzimaju Aspirin nakon epizode krvarenja iz ulkusne bolesti dostiže 330 slučajeva/1000 osoba-godinu i varira u odnosu na pol, godine i upotrebu NSAIL<sup>(109)</sup>.

Oblik Aspirina ne utiče na rizik krvarenja. Tako je pokazano i u studiji Sorensen i dr.<sup>(181)</sup> gdje je rizik bio isti kod "noncoated" 2.6, kao i kod "coated" Aspirina, 2.6. To potvrđuje patofiziologiju oštećenja sluznice GI trakta sa Aspirinom, a to je da je lokalni efekt minimalan, a sistemski efekat značajan. Suprotno druga studija pokazuje da se sa „enteric-coated“ ili „buffered“ Aspirin može smanjiti rizik od GI toksičnosti<sup>(129)</sup>.

Povećanje doze Aspirina, povećava i rizik od krvarenja; OR za krvarenje sa dozama Aspirina od 75, 150 i 300mg, iznosi 2.3, 3.2 i 3.9, redom<sup>(186)</sup>. Redukcija doze izgleda ne redukuje antitrombotični efekat, ali povećanje doze vodi do povećanja rizika za krvareće komplikacije. Tako CURE studija nije pokazala korist od visoke doze Aspirina, u odnosu na nižu dozu u prevenciji trombotičnog dešavanja, ali je rizik od krvarenja bio veći.

Studija<sup>(110)</sup> koja je poredila grupu pacijenata na Aspirinu, sa grupom na Aspirin+klopidogrel i grupom klopidogrel+drugi antitrombocitni lijek pokazala je značajne GI simptome u 21.1% pacijenata, od kojih je 48.2% imalo ulkus, a stopa krvarenja je bila 3.8%. Nije bilo značajne razlike u stopi krvarenja između tri pomenute grupe.

Sa druge strane, dvostruko-slijepa studija<sup>(186)</sup> u trajanju od 12 mjeseci, koja je poredila Aspirin+esomeprazol, sa klopidogrelom u *H.pylori* negativnih pacijenata sa rekurentnim krvarenjem iz gornjih partija GI trakta, uzrokovanih niskom dozom Aspirina, pokazala je značajno više rekurentnih krvarenja u grupi sa klopidogrelom, u odnosu na Aspirin+esomeprazol (20mg dva puta dnevno) (8.6% vs. 0.7%). Ovi rezultati potvrđuju da upotreba klopidogrela samog, kao zamjena Aspirinu, u cilju redukovanja GI krvarenja, nije bezbjedna. U ovom slučaju ostaje nejasno da li klopidogrel utiče nezavisno na ozljedu GI mukoze ili uzrokuje krvarenje u već od ranije oštećenoj mukozi sa antitrombocitnim lijekovima. Kako god bilo, predloženo je da je koterapija sa IPP korisnija u redukovanju GI rizika od monoterapije sa klopidogrelom. Predlaže se primjena IPP uz klopidogrel.

#### **VII.3.3.1. Uticaj ne-NSAIL ulcerogenih lijekova na krvarenje iz ulkusa**

Značajan porast prepisivanja malih doza Aspirina postaje predmet opšte brige u smislu ispoljenih gastrointestinalnih događaja kroz njegovu antitrombocitnu akciju i ireverzibilnu inhibiciju ciklooksigenaze<sup>(102)</sup>. Glavno pitanje koje danas treba postaviti pri prepisivanju Aspirina kod

prevencije kardiovaskularnih događaja je da li je korist od primjene veća od neželjenih efekata koje možemo očekivati, a to je pored gastrointestinalnog krvarenja i intracerebralno krvarenje<sup>(121)</sup>. Gastrointestinalno krvarenje ili izražena malokrvnost često su prvi simptomi, jer Aspirinom - indukovani ulkusi često postoje bez simptoma dispepsije<sup>(102)</sup>. Svakodnevno ili povremeno uzimanje Aspirina i/ili drugih antitrombocitnih lijekova sa ili bez antikoagulantne terapije je značajan razlog za ulkusno krvarenje. Kombinacija Aspirina i antikoagulantne terapije (nefrakcionirani heparin, niskomolekularni heparin, kao i oralni antikoagulansi) je povezana sa značajno većim rizikom. I nisko molekularni heparin u kombinaciji sa Aspirinom povećava rizik od krvarenja, kao je pokazano u FRISC-1 (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease-1) i drugim studijama<sup>(186)</sup>. Atitrombocitni lijekovi uz NSAIL doprinose krvarenju u 50.7% pacijenata sa gastroduodenalnim ulkusima, ali se ne smatraju rizičnim faktorom za rekrvarenje nakon endoskopske hemostaze po studiji Shimizu i dr.<sup>(96)</sup>.

Studija<sup>(106)</sup> koja je poredila kliničke karakteristike pacijenata sa krvarećom ulkusnom bolešću, koji su bili mlađi i stariji od 65 godina, pokazala je da osobe iz starije grupe više uzimaju Aspirin (20.6% vs. 11%) i Aspirin sa klopido-grelom (23.6% vs. 13%).

U našoj studiji 1/3 pacijenata koja uzima Aspirin ima krvareći ulkus, a samo 14.9% u grupi pacijenata koji uzimaju Aspirin ima ulkus bez znakova krvarenja. Znači, rizik od krvarenja je 2.85 puta veći kod osoba koje uzimaju Aspirin. „Prometeo“ studija<sup>(169)</sup> je pokazala da je 52.4 % pacijenata koji su primljeni zbog krvarenja iz gornih partija GI trakta uzimalo acetyl salicilnu kiselinu, čak 83% je imalo komorbiditete, a gastroprotekciju je uzimalo svega 13.9%.

Mook i dr.<sup>(28)</sup> su također pokazali da je važan rizični faktor za krvareći ulkus u *H.pylori* negativnih pacijenata uzimanje Aspirina i/ili drugih antitrombocitnih lijekova. Visok rizik od krvarenja nađen je među *H.pylori* negativnim pacijentima koji uzimaju Aspirin/antitrombocitne lijekove poredeći sa *H.pylori* pozitivnim pacijentima bez anamneze za uzimanje Aspirin/antitrombocitnih lijekova (OR 3.03)<sup>(28)</sup>.

Slični zaključci su dobijeni, poredeći dva perioda, period 2000-2003. sa periodom 2004-2007.godine. Uzroci krvarećeg ulkusa, proporcija osoba na niskoj dozi Aspirina za prvi period bila je 9.9%, a 18.8% za drugi period, što potvrđuje statističku značajnost (OR 2.093) i porast krvarenja upotrebom niskih doza Aspirina u posljednjim godinama<sup>(107)</sup>.

Obzirom na mali broj osoba koje uzimaju klopido-grel, antikoagulantne lijekove, ne može se govoriti u našoj studiji o uzimanju ovih lijekova kao o rizičnim za krvarenje, mada krvari 6/7 (85.7%) pacijenata koji uzimaju klopido-grel. Slično je i zaključak studije objavljene 2012. g. od

Uotani i dr.<sup>(160)</sup> da i klopidogetrel i niske doze Aspirina uzrokuju sličan stepen oštećenja mukoze gornjeg dijela GI, naročito želuca, a suprotno studiji iz 1996 g.<sup>(152)</sup> koja je pokazala da klopidogetrel indukuje manje epizoda GI krvarenja nego Aspirin.

Meta analiza sa preko 25307 pacijenata pokazala je korist od dodavanja warfarina Aspirinu u tretmanu akutnog koronarnog sindroma, ali se mora uzeti u obzir 2 puta veći rizik od extracerebralnih krvarenja (OR 2.4)<sup>(186)</sup>. Antikoagulantni lijekovi nisu sami po sebi ulcerogeni, ali su povezani sa povećanim rizikom od GI krvarenja iz gornjih partija, zbog pogoršanja prijeegzistirajućih lezija GI trakta povezanih sa NSAIL, Aspirinom ili *H.pylori* infekcijom<sup>(186)</sup>.

### VII.3.3.2. Uticaj komedikacije sa antisekretornim lijekovima na krvarenje

Osobe koje su u povećanom riziku od krvarenja iz gornjih partija GI trakta (anamneza komplikovane ulkusne bolesti, anamneza ulkusne bolesti -bez krvarenja), po preporukama treba da, ukoliko su hronični konzumenti Aspirina, eradikiraju *H.pylori* infekciju, ako je ima, a u nastavku da budu tretirani inhibitorima protonske pumpe, da bi se spriječilo rekurentno krvarenje<sup>(186)</sup>. Tu činjenicu potvrđuje case-control studija na 695 konzumenata niskih doza Aspirina sa krvarenjem iz gornjih partija GI trakta, gdje je *H.pylori* infekcija nezavisni rizični faktor za krvarenje (OR 4.7), kao i ranija istorija ulkusne bolesti (OR 15.2), upotreba alkohola (OR 4.2) i upotreba blokatora kalcijumovih kanala (OR 2.54). Rađene su studije i sa H2 blokatorima, koje su pokazale da H2 blokatori redukuju rizik od krvarenja u osoba sa niskom dozom Aspirina, ali su neefikasni u prevenciji osoba koji uzimaju klopidogetrel. Međutim, suprotno studija objavljena u Gastroenterology 2010. godine<sup>(185)</sup> koja je poredila efikasnost visoke doze famotidina (2x 40 mg) sa pantoprazolom 20 mg u jednoj dozi u prevenciji ponovnog javljanja simptomatskih ulkusa/erozija kod korisnika 80 mg Aspirina/dnevno, pokazala je da je krvarenje značajno češće u grupi sa famotidinom, poredeći sa pantoprazolom 7.7% vs. 0%, kao i rekurentna dispepsija uzrokovana ulkusima/erozijama, 12.3% vs. 0%. Kakva je uloga H2 blokatora kod drugih prisutnih rizičnih faktora u krvarećem *H.pylori* negativnom ulkusu nedovoljno se zna i postoji potreba za novim studijama.

U našoj studiji krvari 20.8% pacijenata, iako uzimaju H2 blokatore, a ne krvari 38.3%, što znači da kod petine pacijenata H2 blokatori nisu spriječili da dođe do krvarenja iz ulkusne bolesti.

Iz literature je poznato da osobe koje su u visokom riziku od GI krvarenja, uzrokovanom najčešćim

rizičnim faktorima *H.pylori* infekcijom i NSAIL, zahtjevaju komedikaciju sa gastroprotektivnim lijekovima, inhibitorima protonske pumpe u standardnoj dozi. Međutim, pokazalo se kako je već istaknuto da ukoliko je riječ o *H.pylori* negativnim ulkusima potrebne su veće doze IPP od standardnih. U našoj studiji krvari 5/12 (41.7%) pacijenata koji uzimaju IPP u standardnoj dozi do mjesec dana pred endoskopiju. Ovaj rezultat potvrđuje činjenicu da su ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusi pravi izazov za kliničare i da se češće mogu očekivati komplikacije nego kod *H.pylori* pozitivnih ulkusa.

#### **VII.3.4. Uticaj ranijih bolesti gornjeg dijela digestivnog trakta i *H.pylori* infekcije**

Pacijenti sa krvarećim ulkusom imaju češće prisutnu ranije ulkusnu bolest. Tako studija Kang i dr.<sup>(28)</sup> na 475 pacijenata je pokazala povezanost krvarećeg ulkusa pored ostalih rizičnih faktora sa ranijom ulkusnom bolešću (OR 2.46). U našoj studiji prethodno liječenje ulkusne bolesti, bilo koje lokalizacije, nije imalo značajnijeg efekta na novi krvareći ulkus. Krvarilo je svega 10.4% pacijenata koji su ranije liječili ulkus želuca i 27.1% pacijenata koji su liječili ulkus dvanaestopalačnog crijeva.

Takođe, u našoj studiji ranije liječenje *H.pylori* infekcije nije imalo uticaja na krvarenje iz novonastalih ulkusa. Krvari 44.8% pacijenata koji su ranije liječili *H.pylori* infekciju poredeći sa 55.2% osoba koje ne krvare, a ranije su liječili infekciju. Čini se da eradikacija *H.pylori* infekcije ne štiti naše pacijente za nastanak krvarećeg ulkusa. Potrebno je još studija koje će razjasniti ulogu tretirane *H.pylori* infekcije u nekomplikovanoj i komplikovanoj ulkusnoj bolesti. U studiji Hung i dr.<sup>(33)</sup> 28.3% pacijenata sa *H.pylori* negativnim idiopatskim ulkusima imalo je u anamnezi evidentnu potvrdu o liječenju *H.pylori* infekcije.

Studija Kang i dr.<sup>(28)</sup> nalazi da je istorija liječene *H.pylori* infekcije u krvarećoj ulkusnoj bolesti značajno manja nego u ne-krvarećoj ulkusnoj bolesti.

Ono što je takođe interesanto je da osobe koje su ranije liječile gastritis imaju manje rizika za krvareći ulkus u našoj studiji. Taj rizik je 2.6 puta manji za nastanak krvarećeg ulkusa. Iz ulkusne bolesti krvari 20.8% pacijena koji su ranije liječili gastritis, u odnosu na 40.4% pacijenata koji ne krvare, a ranije su liječili gastritis.

### VII.3.5. Značaj bilijarnog refluksa i histoloških karakteristika gastritisa u nastanku krvarenja ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa

Bilijarni i duodenalni sadržaj uzrokuje hronični štetni efekat na sluznicu kako želuca, tako i jednjaka. Dugotrajna izloženost dovodi do ozljede mukoze, i može doprinjeti patogenezi hroničnog gastritisa i peptičkog ulkusa. Bilijarni refluks može dovesti do postepene eliminacije *H.pylori* i u daljem procesu može povećati osjetljivost na intestinalnu metaplaziju. Bilijarni refluksni index (BRI) kojim se gradiraju histološke karakteristika mukoze u antrumu reflektuje promjene u mukozi uslovljene bilirubinom<sup>(38)</sup>.

U našoj studiji pokazali smo da je mogućnost ulkusnog krvarenja manja, ako je BRI višiji. Prisutan značajan duodenogastrični bilijarni refluks,  $BRI \geq 14$ , djeluje protektivno na krvarenje, jer oko polovine pacijenata (42.6%) u grupi sa ne-krvarećim ulkusom i samo 20.8% u grupi sa krvarećim ulkusom ima  $BRI \geq 14$ . Taj rizik je 2.85 puta manji. Znači da alkalni sadržaj, koji sadrži bilirubin, ima protektivni efekat na krvarenje.

Ispitujući histološke karakteristike gastritisa po Sydnejskoj klasifikaciji, studija je pokazala da je antralna atrofija povezana sa visokim rizikom od ulkusnog krvarenja (OR 9.07). Sa antralnom atrofijom je krvarilo 29.2% pacijenata, a sa prisutnom atrofijom antruma nije krvarilo 10.6%. Drugi ispitivani histološki parametri nisu imali uticaj na krvarenje iz ove vrste ulkusa.

Dok je *H.pylori* infekcija značajan faktor u nastanku hroničnog aktivnog antralnog gastritisa, niska prevalenca *H.pylori* infekcije nađena je u pacijenata sa atrofičnim gastritisom i intestinalnom metaplazijom. Sličan rezultat nalazi Kemppainen i dr.<sup>(29)</sup>, u studiji gdje je antralna atrofija povezana sa većim rizikom od ulkusnog krvarenja.

Obzirom da etiologija i tip gastritisa u *H.pylori* negativnim ulkusima nisu do kraja definisani, ni razjašnjeni, a naročito kod njihovih komplikacija – krvarenja, potrebno je još studija koje će definisati posebno histološke karakteristike ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusa.

Bitan razlog za detaljnije ispitivanje *H.pylori* negativnih idiopatskih ulkusa su svakako činjenice da :

- ponovne ulkusne komplikacije, kroz godinu dana praćenja, javljaju se u 13.4% pacijenata sa *H.pylori* negativnim idiopatskim ulkusima, a u svega 2.5% pacijenata koji su imali *H.pylori* pozitivne ulkuse poslije eradikacije *H.pylori* infekcije<sup>(33)</sup>;
- značajno više pacijenata umire u grupi *H.pylori* negativnih pacijenata, 87.6%, poredeći sa 37.3% u *H.pylori* pozitivnoj grupi, kroz 7 godina praćenja<sup>(34)</sup>.

#### **VII.4. RIZIČNI FAKTORI ZA KRVARENJE IZ ULKUSA ŽELUCA**

U studiji od 50 pacijenata dijagnostikovanih sa ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusima proporcija želučanih ulkusa je bila veća u odnosu na duodenalne (34/74 (45.9%) vs. 16/54 (29.6%))<sup>(6)</sup>. U

studiji Uyanikoglu i dr.<sup>(166)</sup> ukazano je na učestalost idiopatskih ulkusa u 68% u d.crijevu, a 32% u želucu. U našoj studiji slična je zastupljenost želudačnog 46/95 (48.4%) i duodenalnog ulkusa 49/95 (51.6%). Krvarilo je 24 (52.2%) ulkusa želuca. Velika „Prometeo“ studija<sup>(169)</sup> je pokazala da je peptička lezija glavni uzrok krvarenja iz gornjih partija GI trakta i to ulkus d.crijeva u 36.2%, a želudačni ulkus u 29.6%. *H.pylori* infekcija je nađena u 51.3% testiranih slučajeva; češće su zastupljene osobe muškog pola i starijih godina života.

Arroyo i dr.<sup>(1)</sup> pokazuju da 4,1% želudačnih ulkusa je bez *H.pylori* infekcije i NSAIL upotrebe kao najčešćih uzročnih faktora;

U Poljskoj, Pawlik i dr.<sup>(25)</sup> su u studiji od 6000 pacijenata sa simptomima gornje dispepsije našli da ima 22% „idiopatskih“ ulkusa, a ostali su uzimali NSAIL ili bili *H.pylori* pozitivni, ili i jedno i drugo. Pokazali su takođe da nema sinergističke reakcije između *H.pylori* i NSAIL u nastanku ulkusa želuca i da su isti nezavisni rizični faktori.

U Australiji, Henry i Batey su opisali da je samo 55% pacijenata sa duodenalnim ulkusom inficirano sa *H.pylori*<sup>(1,89)</sup>, slično Xia i dr. su našli sličnu zastupljenost *H.pylori* infekcije kod želudačnog ulkusa 56%, a upotrebu NSAIL u 22% pacijenata, dok 13% ima prisutna oba rizična faktora<sup>(23)</sup>.

#### **VII.4.1. Pol, godine starosti, navike, stres i udružene bolesti**

Pol nije imao uticaj na krvarenje iz ulkusa želuca, jer smo u studiji imali istu zastupljenost osoba muškog i ženskog pola. Takođe, godine starosti nisu bile rizični faktor. Međutim, krvari 75% osoba starosti preko 50 godina, poredeći sa 25% mlađih od 50 godina. Studija sprovedena u Danskoj<sup>(178)</sup> pokazuje da je najveća incidenca želudačnih ulkusa sa oko 50 godina starosti, kao i da je njihova incidenca češća nego kod duodenalnih ulkusa. Studija Ono i dr.<sup>(175)</sup> pokazala je da je incidenca želudačnih ulkusa u Japanu kod starijih osoba u porastu i da smrtni ishodi povezani sa želudačnim ulkusom se ne smanjuju; stariji pacijenti iz studije obično nemaju abdominalne simptome, dok ne prokrvare. Iz pregleda literature je takođe poznato da starenjem u želucu se smanjuje: klirens tečnosti, percepcija distenzije želuca, citoprotektivni faktori, mukozni krvotok i poremećaj senzornih nervnih funkcija, a shodno tome, povećava: vrijeme kontakta sa štetnim noksama i zbog toga veća tendencija mukoznog oštećenja. Suprotno, druge studije, kao studija, Xia i dr.<sup>(23)</sup> nalazi želudačni ulkus kod mlađih osoba bez *H.pylori* infekcije i bez NSAIL, poredeći sa onima koji imaju



*H.pylori* infekciju (srednje godine 48 vs. 65). Pokazali su da osobe bez *H.pylori* infekcije i bez NSAIL upotrebe, imaju češće multiple ulceracije d.crijeva, a veličina je ista u inficiranih i neinficiranih osoba (1.8 vs. 1.1).

Pušača je jednak broj u krvarećem i ne-krvarećem ulkusu želuca. Studija Kim i dr.<sup>(176)</sup> je multivarijantnom analizom pokazala da osobe muškog pola, *H.pylori* infekcija, NSAIL i pušenje su rizični faktori za PUD. Alkohol uzima 41.7% osoba sa krvarećim ulkusom poredeći sa 36.4% osoba koje uzimaju alkohol, a ne krvare iz ulkusa. Znači, iako nije postignuta statistička značajnost, alkohol kao mogući rizični faktor više je zastupljen u osoba sa krvarećim ulkusom želuca.

Stres nije imao uticaja na krvarenje iz ulkusa želuca, neznatno više 51.9% osoba krvari, jer su izložene izraženijoj stresnoj situaciji u posljednjoj godini pred endoskopiju (skor  $\geq 150$ ) poredeći sa 48.1% koje ne krvare. Iz pregleda literature pokazano je da je stres povezan sa želučanim ulkusom kako kod *H.pylori* negativnih, tako i kod *H.pylori* pozitivnih pacijenata <sup>(32)</sup>. Stres nije samo trigger, nego i pogoršava želučani ulkus, posebno u starijih, rezultujući u visokom ŽU/DU odnosu, u odnosu na period prethodne godine (3.07 vs. 1.88) kako je pokazano u studiji Aoyama i dr.<sup>(17)</sup>

Razmatrajući i druge literaturne podatke, svakako treba razmotriti stres kao važan patogenetski faktor u nastanku želučane ulkusne bolesti.

Udružene bolesti nisu bile rizični faktor za krvarenje iz ulkusa želuca, jer nije postignuta statistička značajnost. Neznatno više osoba sa nekrvarećim ulkusom 86.4% ima udružene bolesti, poredeći sa 70.8% osoba sa krvarećim ulkusom.

#### **VII.4.2. Krvne grupe, von Willebrand-ov faktor, funkcija trombocita**

Krvne grupe nisu imale uticaj na krvarenje iz ulkusa želuca. Iako nije postignuta statistička značajnost, sa 0 krvnom grupom krvarilo je 41.7% osoba, a nije krvarilo 22.7%. Iz literature veći procenat krvarećih komplikacija opisan u osoba 0 krvne grupe <sup>(140,142)</sup>. Studija Bayan i dr.<sup>(15)</sup> pokazala je da je O krvna grupa bila više povezana sa krvarećim ulkusom nego erozivnom gastropatijom, kao i Rh pozitivnost, u odnosu na druge krvne grupe ( 46.2% vs. 34.9% za O krvnu grupu; 32.4% vs. 39.5% za A krvnu grupu; 15.7% vs. 18.4% za B krvnu grupu i 5.8% vs. 7.2% za AB krvnu grupu). Ponovno krvarenje i mortalitet između osoba sa različitim krvnim grupama bili su slični.

Uticaj vWf na krvareći ulkus želuca ne može se razmotriti u studiji iz razloga jer snižen vWF imaju

samo 2 pacijenta. Moguće da bi dobili sa većim brojem pacijenata značajnost, kako navodi i veći broj studija koje kažu da je deficit vWF udružen sa ulkusnim hemoragičnim komplikacijama<sup>(140)</sup>, kao i da osobe 0 krvne grupe imaju nižu koncentraciju vWF<sup>(138,143)</sup>.

Abnormalnu funkciju trombocita sa krvarećim ulkusom je imalo 20.8% osoba, a 4.5% sa ne-krvarećim ulkusom, riječ je o jako malom broju pacijenata. Od tih 5 (20.8%) pacijenta sa abnormalnom funkcijom trombocita četvero je uzimalo Aspirin 4/5 (80%).

Određivanje funkcije trombocita za nas kliničare je od izuzetnog značaja, radi očekivanja mogućih komplikacija, kao što je i pokazano u studiji Franchini i dr.<sup>(140)</sup>.

### VII.4.3. Uticaj lijekova

Niska doza Aspirina može usloviti ozljedu želudačne mukoze. Klopidogetrel i male doze Aspirina uzrokuju sličan stepen ozljede želudačne mukoze, po studiji Uotani i dr.<sup>(160)</sup>. Kako je prolongirana dvojnja anti-trombocitna terapija sa Aspirinom i klopidogetrelom neophodna kod „drug-eluting“ stentova, da bi se izbjegao rizik od tromboze istih kod gastrointestinalnog krvarenja, kao neželjene komplikacije ovih lijekova, potrebna je bliska saradnja gastroenterologa i kardiologa sa ciljem optimizacije najbolje terapije pomenutih pacijenata<sup>(163)</sup>.

Multiple lezije, češće u antrumu i „krvareći“ ulkusi su značajno češći u pacijenata sa NSAIL-uslovljenim želudačnim ulkusima nego u pacijenata sa ne-NSAIL želudačnim ulkusima<sup>(162)</sup>.

U studiji Uemura i dr.<sup>(174)</sup> želudačni ulkusi uslovljeni sa *H.pylori* infekcijom su u padu u Japanu, a želudačni ulkusi uslovljeni upotrebom Aspirina i NSAIL su u porastu.

U našoj studiji Aspirin nije imao značajnijeg uticaja na krvarenje iz ulkusa želuca. Krvarilo je 33.3% osoba koje uzimaju Aspirin poredeći sa 27.3% osoba koje imaju ne-krvareći ulkus, a piju Aspirin. Želudac je bio češća lokalizacija ulkusa u našoj studiji kod osoba koji uzimaju Aspirin 14 (60.9%) za razliku od dvanaestopalačnog crijeva 9 (39.1%). Češću zastupljenost ulkusa želuca navodi i Kawai i dr.<sup>(12)</sup> u studiji koja je obuhvatila 101 pacijenta na „niskoj“ dozi Aspirina, gdje su želudačni ulkus našli u 12 pacijenata (6 *H.pylori* pozitivnih i 6 (5,9%) *H.pylori* negativnih). Refluksni ezofagitis sa ulkusom jednjaka nađen je u 9 (8,9%) pacijenata i svi su *H.pylori* negativni. Druge antiagregacione lijekove, kao i antikoagulantnu terapiju i kortikosteroide, uzimao je mali broj osoba, te se o njima kao rizičnim faktorima za nastanak krvarenja iz ulkusa želuca u našoj studiji ne može govoriti. Međutim, 3/6 (50%) sa antikoagulantnim lijekovima je krvarilo iz čira želuca i 4/5

(80%) sa klopidogrelom. Od tri pacijenta koji su uzimali kortikosteroide, niko nije imao krvareći ulkus želuca. Ovi rezultati svakako idu u prilog činjenice da i klopidogrel kao i Aspirin, ima visok rizik od komplikacija u GI traktu, a da kortikosteroidi kao mono terapija nemaju ili imaju minimalan efekat na ulkusno krvarenje.

Uzimanje H2 blokatora u našoj studiji pokazalo se protektivno na krvarenje iz ulkusa želuca. Krvari 16.7% osoba koje su uzimale H2 blokatore, poredeći sa 54.5% osoba koje su uzimale H2 blokatore, a nisu krvarili.

Iz literature sa može vidjeti da gastroprotekcija sa IPP se pokazala efektnijom od H2 blokatora u preveniranju simptoma dispepsije, peptičke ulkusne bolesti i krvarećeg ulkusa u konzumenata Aspirina po jednoj grupi autora<sup>(43)</sup>, dok drugi autori navode da H2 blokatori značajno redukuju rizik od krvarenja u konzumenata Aspirina u maloj dozi <sup>(108)</sup>. Inhibitore protonske pumpe je uzimalo svega 4 pacijenta, pa je teško govoriti o efikasnosti IPP u sprečavanju krvarenja ulkusa želuca.

#### **VII.4.4. Uticaj ranijih bolesti gornjeg dijela digestivnog trakta i *H.pylori* infekcije**

Ranije liječenje gastritisa nije imalo uticaj na novonastali krvareći ulkus želuca u našoj studiji.

Takođe se pokazalo da osobe koje su ranije liječile ulkusnu bolest bilo želuca bilo d.crijeva nisu u većem riziku za nastanak novog krvarećeg ulkusa želuca.

Slično se pokazalo i za ranije liječenje *H.pylori* infekcije, koje u našoj studiji nije bilo rizični faktor za krvarenje iz ulkusa želuca. Naprotiv krvarilo je 42.9% osoba koje su ranije liječile infekciju poredeći sa 57.1% osoba koje su liječile infekciju, a nisu krvarili, međutim, statistička značajnost nije postignuta. Studija Mototsugu i dr.<sup>(98)</sup> pokazuje kumulativnu stopu ponovnog javljanja ulkusa nakon eradikacije kroz 5 godina 12% za želudačni ulkus. Pokazano je da želudačni i duodenalni ulkusi relapsiraju između 1-9 mjeseci (prosječno 2.6 mjeseca) poslije eradikacije, dok nije bilo relapsa nakon jedne godine od eradikacije (uzrok relapsa u tako kratkom periodu nakon eradikacije nije jasan)<sup>(99)</sup>. U našoj studiji ranije liječenje *H.pylori* infekcije nije imalo značaja za lokalizaciju kasnije nastalog ulkusa; ulkus želuca je nađen u 48.3%, a ulkus d.crijeva u 51.7%.

Stopa ponovnog javljanja *H.pylori* je 2% (1% / godinu), a kada se isključi konzumiranje NSAID i reinfekcija sa *H.pylori*, stopa relapsa je 5.4%<sup>(99)</sup>.

#### VII.4.5. Značaj bilijarnog refluksa i histoloških karakteristika gastritisa

Podaci o uticaju duodenogastričnog refluksa žuči na nastanak ulkusne bolesti, naročito želuca su kontraverzni<sup>(75)</sup>. Endoskopska slika prisustva žuči u želucu, antralni gastritis ili ulceracije i histološka slika foveolarne hiperplazije ili hroničnog gastritisa indikatori su ekcesivnog duodenogastričnog refluksa<sup>(76)</sup>. Nekoliko studija je pokušalo da korelira bilijarni refluks sa hroničnim inflamatornim infiltratom u želudačnoj mukozi, ali bez uspjeha. Druge ipak nalaze da dugotrajna izloženost bilijarnom refluksu dovodi do metaplazije, displazije, a one između ostalog i do ulkusne bolesti, jer neki autori navode da postoji sinergizam između hlorovodonične kiseline (HCl) i duodenogastričnog bilijarnog refluksa. Sobola i dr. su prepostavili da je bilijarni refluks, takođe, i jedan od faktora za intestinalnu metaplaziju i kod neoperisanog želuca<sup>(38)</sup>, a mehanizam povezanosti može biti različit i zahtjeva još daljih ispitivanja i studija. Logističkom regresijom u studiji je potvrđeno da hronična inflamacija pozitivno, a denzitet *H.pylori* infekcije negativno predviđa povećanu želudačnu koncentraciju žuči<sup>(38)</sup>.

Iz rađenih studija pretpostavlja se da bilijarni refluks uzrokuje više histoloških promjena u prokimalnom nego u distalnom dijelu želuca i da su osobe *H.pylori* negativne u značajno većem riziku za nastanak povećanog duodeno-gastričnog refluksa<sup>(14)</sup>.

Bilijarni sadržaj u prisustvu kiseline uzrokuje erozije na animalnim modelima, mada to nije dokazano na ljudima<sup>(38)</sup>.

Alkalni sadržaj bilijarnog refluksa u želucu nije se pokazao kao protektivni faktor, jer nije postignuta statistička značajnost, međutim, sa BRI  $\geq 14$  krvarilo je 25% poredeći sa 50% osoba koje su imale isti BRI, a nisu krvarili.

Studija Schindlbeck i dr.<sup>(75)</sup> je pokazala da kontrolna grupa zdravih osoba i grupa pacijenata sa ulkusom želuca ima sličan nivo bilijarnog refluksa.

Histološke karakteristike sluznice želuca po modifikovanoj Sydnejskoj klasifikaciji gastritisa, bilo antruma, bilo korpusa nisu se pokazale kao rizični faktor za krvarenje iz ulkusa želuca.

Razlog za dodatno ispitivanje svih mogućih rizičnih faktora za nastanak krvarenja „idiopatskih“ ulkusa svakako se nameće iz skoro objavljene „Prometeo“ studije<sup>(169)</sup>, koja navodi multivarijantnom analizom da rizik od smrtnog ishoda kod krvarenja iz gornjih partija GI trakta korelira sa ženskim polom (OR=2.19), prisutnom neoplazijom (OR=2.7), brojem komorbiditetima (OR=5.04), prisutnim šokom na prijemu (OR= 4.55) i ranim rekrvarenjem (OR=1.47).

## **VII.5. RIZIČNI FAKTORI ZA KRVERENJE IZ ULKUSA D. CRIJEVA**

Posmatrajući u kontekstu smanjenja prevalence *H.pylori* infekcije, studija Xia i dr.<sup>(164)</sup> pokazuje značajno smanjenje prevalence *H.pylori* povezanih ulkusa, naročito duodenalnih (*H.pylori* je povezana kako sa duodenalnim, tako i sa želudačnim ulkusima, dok su NSAIL više povezani sa

želudačnim ulkusima) od 1997. do 2003. Međutim, isti entitet možemo posmatrati i u kontekstu smanjenja prevalence *H.pylori* pozitivnih duodenalnih ulkusa, te onda imamo naravno porast prevalence *H.pylori* negativnih duodenalnih ulkusa<sup>(2,9)</sup>. Slično je i pokazano u studiji Groenen i dr.<sup>(178)</sup> gdje je „test and treat“ strategija *H.pylori* dovela do smanjenja incidence duodenalnih ulkusa, a stabilne incidence želudačnih ulkusa u Danskoj.

Oko 50% *H.pylori* negativnih duodenalnih ulkusa nema očigledno objašnjenje za nastanak ulkusne bolesti<sup>(72)</sup>.

Arroyo i dr.<sup>(1)</sup> nalaze da svega 1,69% duodenalnih ulkusa je bez *H.pylori* infekcije i NSAIL upotrebe kao najčešćih uzročnih faktora;

Slično zaključuju Gisbert i dr.<sup>(64)</sup> pokazujući da je krvareći duodenalni ulkus bez *H.pylori* infekcije ili NSAIL jako rijedak –oko 2%, što sugerije da je patogeneza krvarećeg duodenalnog ulkusa slična ne-komplikovanom duodenalnom ulkusu.

U studiji Uyanikoglu i dr.<sup>(166)</sup> pokazana je učestalost idiopatskih ulkusa u 68% u d.crijevu, a 32% u želucu.

Slično, Shirvany i dr.<sup>(84)</sup> od 749 pacijenata sa ulkusnom bolešću duodenuma našli su da 36,3% ulkusa je bez *H.pylori* infekcije i bez u anamnezi mjesec dana pred endoskopiju uzimanja NSAIL; analiza šest kliničkih studija, koje su uključile 2900 pacijenata, pokazala je da je 27% duodenalnih ulkusa bez povezanosti sa *H.pylori* ili NSAIL<sup>(2)</sup>.

Svakako precizna frekvencija i uzroci *H.pylori* negativnih duodenalnih ulkusa nisu sasvim jasni. Nekoliko studija pokazuje da se i patogeneza krvarećeg duodenalnog ulkusa razlikuje od ne-komplikovane ulkusne bolesti i vjerovatno da su drugi rizični faktori drugačiji od *H.pylori* infekcije odgovorni za relativno visoku zastupljenost krvarećih ulkusa<sup>(2)</sup>. U našoj studiji iz d.crijeva krvari 24/49 (48.9%) pacijenata.

Studija Gisberta i dr.<sup>(64)</sup> nalazi u 39 pacijenta sa krvarećim duodenalnim ulkusom da je frekvencija *H.pylori* u krvarećem ulkusu manja nego u ne-krvarećem (92.4% vs. 99.1%) i da je učestalost krvarećeg „idiopatskog“ ulkusa svega 2%.

#### **VII.5.1. Pol, godine starosti, navike, stres i udružene bolesti**

Ispitujući uticaj pola na rizik od krvarenja iz ulkusa d.crijeva, dobili smo da osobe muškog pola su 3.25 puta većem riziku za krvarenje iz ulkusa d. crijeva. Krvari 75% osoba muškog pol, a ne krvari 48%.

Neke studije navode da se *H.pylori* negativni, NSAID negativni ulkusi nalaze kod mlađih, dok druge opet navode kod starijih osoba. Higuchi i dr. su ispitivali proporciju takozvanih „idiopatskih“ duodenalnih ulkusa po godinama starosti i našli da je prevalenca *H.pylori* infekcije 2-4 puta manja u mlađih osoba (manje od 40 godina), nego kod starijih (više od 40 godina) u Japanu<sup>(54)</sup>. Studija sprovedena u Danskoj<sup>(178)</sup> pokazuje da je najveća incidenca duodenalnih ulkusa sa oko 20 godina starosti. Suprotno, Seinela i dr. opisujući kliničke karakteristike peptičkih ulkusa u osoba sa 80 i više godina, zaključuju da ovi veoma stari pacijenti češće imaju *H.pylori* negativne ulkuse<sup>(52)</sup>. Srednje godine starosti kod pacijenata sa ulkusom d.crijeva bez *H.pylori* infekcije bile su 60.3 godine<sup>(26)</sup>. U našoj studiji krvari iz ulkusa d.crijeva 29.2% osoba mlađih od 50 godina. Znači, osobe sa starijim godinama su ipak češće krvarile. Studija Meucci i dr.<sup>(7)</sup> pokazuje da starije godine, uzimanje NSAID i komplikacije su značajno češće u *H.pylori* negativnih, nego u *H.pylori* pozitivnih pacijenata sa ulkusom d.crijeva; kod oko trećine osoba sa *H.pylori* pozitivnom ulkusnom bolešću, starijih od 60 godina, pokazalo se da je *H.pylori* infekcija vjerovatno koincidentalan nalaz, a ne uzročni.

Dugogodišnji koncept za nastanak duodenalne ulceracije, kombinacija povećane sekrecije kiseline, sa redukovanom bikarbonatnom sekrecijom, koja redukuju mogućnost duodenuma da se „bori“ sa povećanom kiselinom, je još uvijek validan i njemu mogu doprinosti: pušenje, genetika, ishrana. Pušenje, kao i dužina pušenja nisu bili rizični faktori za krvarenje iz ulkusa d.crijeva. Slično, ako se *H.pylori* infekcija eradiciira, pušenje cigareta nema efekta za zarastanje ulkusa i nema uticaj na ponovni nastanak ulkusne bolesti, što sugerise da pušenje cigareta nije „esencijalni“ uzrok DU<sup>(51)</sup>.

Druge studije nalaze da nema razlike u dužini pušenja, kao eventualnog rizičnog faktora između pacijenata sa ne-*H.pylori*, ne-NSAID duodenalnim ulkusima i kod *H.pylori* povezanih ulkusa, navodeći limitiranu ulogu ovih faktora<sup>(50)</sup>. Svakako jasna uloga pušenja cigareta u nastanku duodenalnog ulkusa nije poznata.

Konзумiranje alkohola u našoj studiji takođe nije bio rizični faktor za krvarenje, međutim, ipak 58.3% osoba sa krvarećim ulkusom konzumira alkohol u poređenju sa 32% osoba koje imaju ne-krvareći ulkus, a konzumiraju alkohol. U studiji Chen i dr.<sup>(26)</sup> 6.3% pacijenata sa duodenalnim ulkusom su bili alkoholičari, međutim, etiološka uloga alkohola u duodenalnom ulkusu je još uvijek kontraverzna. Dok je neke studije potvrđuju, druge je negiraju<sup>(2)</sup>.

Izloženost stresnoj situaciji u posljednjoj godini pred ulazak u ispitivanje, u našoj studiji nije rizični faktor za krvarenje iz ulkusa d.crijeva, vjerovatno zbog slične zastupljenosti ozbiljnije stresne situacije („Holmes and Rahe Stress Scale“ skor  $\geq 150$ ) u grupi sa krvarećim 79.2% i ne-

krvarećim ulkusom 76%. Studija Chen i dr.<sup>(26)</sup> je pokazala zastupljenost psihofizičkog stresa u 16% slučajeva kao rizičnog faktora.

Sličan rezultat kao i za izloženost stresu dobili smo i za uticaj udruženih bolesti na krvarenje. Udružene bolesti u našoj studiji nisu bile rizični faktor za krvarenje iz ulkusa d.crijeva, a razlog za to svakoako može biti visoka zastupljenost udruženih bolesti u obje grupe. U grupi sa krvarećim ulkusom udružene bolesti su bile zastupljene 66.7%, a u grupi sa ne-krvarećim ulkusom u 68%. Tako i Cadiot<sup>(24)</sup> nalazi da u  $\frac{2}{3}$  do  $\frac{3}{4}$  pacijenata sa *H.pylori* negativnim i NSAIL negativnim duodenalnim ulkusima ima udružene bolesti, često ozbiljne (cirozu, respiratornu, renalnu i srčanu insuficijenciju, maligne bolesti). Jedna od najčešćih bolesti digestivnog trakta koja daje DU je Crohn-ova bolest. Pacijenti sa cirozom jetre imaju veći rizik za ulkus d.crijeva nezavisno od *H. Pylori* infekcije<sup>(40)</sup>. Isto tako i pacijenti sa terminalnom bubrežnom slabošću imaju nižu zastupljenost *H.pylori* infekcije<sup>(67)</sup>. Slično, u nekim studijama više od pola pacijenata sa ne-*H.pylori*, ne-NSAIL duodenalnim ulkusima imaju udružene bolesti<sup>(23)</sup>.

Druge studije nalaze manju povezanost udruženih bolesti sa ne-*H.pylori*, ne-NSAIL duodenalnim ulkusima i njihovim komplikacijama, tako da su Xia i dr. pokazali da 17% duodenalnih ulkusa je *H.pylori*, NSAIL negativno i ima prisutne udružene bolesti kao nezavisni prediktor za njihov nastanak<sup>(23)</sup>, a studija Chen i dr.<sup>(26)</sup> je pokazala zastupljenost udruženih bolesti u 12.6%.

#### **VII.5.2. Krvne grupe, von Willebrand-ov faktor, funkcija trombocita**

Ne-sekretori antigena ABO krvnih grupa povećavaju rizik od različitih bakterijskih i gljivičnih infekcija i skloniji su duodenalnom ulkusu, uključujući antralni gastritis i duodenitis. Mogući mehanizam je smanjeni nivo serumskog i pljuvačnog IgA u ne-sekretora, što čini mukusnu zaštitu abnormalnom, kako je poznato iz literature. Takođe iz literature se vidi veća povezanost 0 krvne grupe i krvarećeg ulkusa d.crijeva, nego 0 krvne grupe sa ulkusom d.crijeva sa opstrukcijom, bez krvarenja<sup>(142)</sup>. Čini se da geni u 0 krvnoj grupi igraju važnu ulogu u determinisanju ozbiljnosti duodenalnog ulkusa, moguće uticajem na mukozu gornjeg dijela GI trakta. Svakako da geni u kontrolisanju ABH sekrecije još nisu sasvim definisani i nije jasna njihova uloga, ali oni svakako mogu biti uključeni u predispoziciju za nastanak ulkusne bolesti d.crijeva.

U našoj studiji krvarenje iz ulkusa d.crijeva nije bilo češće u osoba 0 krvne grupe. Nađena je jednaka zastupljenost krvarenja u osoba 0 krvne grupe sa jedne strane i ostalih krvnih grupa sa



druge strane. Nivo vWf u plazmi takođe nije imao uticaj na krvarenje iz ulkusa d.crijeva. Međutim, sa abnormalnom funkcijom trombocita kako je i za očekivati krvarilo je 29.2% osoba, a svega 4% sa abnormalnom funkcijom trombocita nije krvarilo iz ulkusa d.crijeva. Pokazano je da je rizik od krvarenja kod abnormalne funkcije trombocita je 9.88 puta veći u našoj studiji. Međutim, ipak treba naglasiti da je riječ o malom broju osoba koje imaju abnormalnu funkciju trombocita (8 osoba). Sve osobe sa krvarećim ulkusom d.crijeva koje imaju abnormalnu funkciju trombocita uzimale su Aspirin.

### VII.5.3. Uticaj lijekova

Aspirin je rizični faktor za krvarenje iz ulkusa d.crijeva u našoj studiji. Krvari 33.3% osoba poredeći sa 4% osoba koje uzimaju Aspirin, a ne krvare. Procenjeno je da je rizik za krvarenje sa Aspirinom 12 puta veći, međutim, ipak je riječ o malom broju pacijenata koji su krvarili, njih svega 8.

Kawai i dr.<sup>(12)</sup> u studiji koja je obuhvatila 101 pacijenta na „niskoj“ dozi Aspirina našla je duodenalni ulkus u 4 pacijenta (1 *H.pylori* pozitivan, 3 (2,9%) negativna).

Ostale lijekove sa ulceroznim potencijalom, a da nisu NSAID, uzima jako mali broj pacijenata, pa o njihovom eventualnom uticaju na krvarenje iz ulkusa d.crijeva u našoj studiji se ne može govoriti. Iz pregleda literature se vidi da je najznačajniji faktor povezan sa krvarenjem iz ulkusa d.crijeva NSAID u *H.pylori* negativnih pacijenata. Krvareći ulkus d.crijeva da nije povezan sa *H.pylori* infekcijom ili upotrebom NSAID je ekstremno rijedak, oko 2%, što govori da je patogeneza krvarećeg ulkusa d.crijeva slična kao nekomplikovane ulkusne bolesti d.crijeva<sup>(64)</sup>.

Uzimanje H2 blokatora mjesec dana pred endoskopiju nije imalo uticaj na krvarenje iz ulkusa d.crijeva. Krvari 25% osoba koje ih uzimaju, a i 24% osoba koje ne krvare iz ulkusa. McColl i dr.<sup>(49)</sup> su pokazali da pacijenti sa *H.pylori* negativnim ulkusima imaju dugotrajnu, rekurentnu dispepsiju (prosječno 8 godina); prateći- dva pacijenta su imala krvareći ulkus, kod jednog pacijenta krvarenje se desilo i pored terapije održavanja sa H2 blokatorima.

Takođe, mali broj osoba je uzimalo inhibitore protonske pumpe, ali ipak i pored uzimanja IPP krvarilo je 12.5% osoba, što potvrđuje činjenicu o rezistentnosti ovih ulkusa.

Terapija održavanja i sa IPP je izgleda manje efikasna u kontroli gastričnog pH u *H.pylori* negativnih, nego *H.pylori* pozitivnih osoba<sup>(71)</sup>, tako da je glavni razlog za slabiju prognozu *H.pylori* negativnih ulkusa da slabije zarastaju ili češće relapsiraju, a pri tome su skloni komplikacijama.

#### VII.5.4. Uticaj ranijih bolesti gornjeg dijela digestivnog trakta i *H.pylori* infekcije

Ranije bolesti gornjeg dijela GI trakta, posebno ulkus d.crijeva je rizični faktor za ponovno javljanje bolesti, uslovljeno drugim rizičnim faktorima. Pacijenti sa kraćom istorijom duodenalnog ulkusa češće su *H.pylori* negativni, nego oni pacijenti koji imaju dužu anamnezu duodenalnog ulkusa<sup>(59)</sup>. Međutim u jednoj drugoj studiji eradikaciona terapija data u *H.pylori* negativnih duodenalnih ulkusa, dovela je do oslobađanja od simptoma kroz jednu godinu praćenja i oslobađanja od ulkusnog relapsa<sup>(155)</sup>.

Capurso i dr.<sup>(11)</sup> su pokazali da rizik od krvarenja poslije liječenja *H.pylori* nije veći u „hipersekretnim“ duodenalnim ulkusima, niti kod pacijenata koji su prethodno imali epizodu krvarenja. Raniju istoriju ulkusne bolesti imalo je 8% pacijenata sa novonastalim ne-*H.pylori*, ne-NSAIL ulkusom u studiji sprovedenoj u Pakistanu na 2260 pacijenata<sup>(93)</sup>.

Međutim, u našoj studiji ranije liječenje ulkusne bolesti bilo želuca, bilo d.crijeva nije bilo rizični faktor za krvarenje iz novonastalog ulkusa d.crijeva. Pokazalo se da ranije liječenje gastritisa djeluje protektivno na krvarenje, jer krvari 8.3% osoba sa ranije tretiranim gastritisom poredeći sa 40% koje ne krvare, a ranije su liječili gastritis. Rizik je oko 7.7 puta manji.

U našoj studiji osobe koje su ranije liječili *H.pylori* infekciju imale su ulkus d.crijeva u 51.7%, a Laine i dr.<sup>(5)</sup> u meta-analizi od sedam studija pokazali su ponovni nastanak ulkusa d.crijeva u 20% nakon 6 mjeseci od eradikacije *H.pylori* infekcije u pacijenata koji nisu na NSAIL, i *H.pylori* su pozitivni. To navodi na zaključak da je u ovim slučajevima *H.pylori* „nijemi posmatrač“, a 37% pacijenata sa duodenalnim ulkusom, koji su bili ili su pozitivni na *H.pylori* ima ulkuse koji nisu uzrokovani sa *H.pylori* infekcijom<sup>(85)</sup>. Slično Chen i dr.<sup>(26)</sup> nalaze u svom istraživanju da je 36.4% osoba sa *H.pylori* negativnim DU ranije liječilo *H.pylori* infekciju.

Ranije liječenje *H.pylori* infekcije pokazalo je da nema uticaj na krvarenje iz novonastalog čira d.crijeva u našoj studiji. Mogući razlog je slična zastupljenost liječenja *H.pylori* infekcije u osoba sa krvarećim ulkusom 29.2% i 32% sa ne-krvarećim ulkusom. Međutim, pokazano je da duodenalni ulkus sa krvarenjem ponovo vraća u pacijenata koji su liječili *H.pylori* infekciju, čak ako je lučenje kiseline normalno<sup>(9,11)</sup>. Poslije tretmana *H.pylori* infekcije želučana hipersekrecija nije rizični faktor za krvarenje iz duodenalnog ulkusa, ni kod pacijenata koji su ranije imali epizodu krvarenja, kako pokazuju neki od literaturnih podataka. Rezultati sedmogodišnjeg praćenja u

studiji<sup>(85,92)</sup> kod pacijenata sa duodenalnim ulkusom su pokazali ponovno javljanje ulkusa u 11% pacijenata tretiranih eradikacionom terapijom, a ulkus se nije ponovo javio u 44% pacijenata koji su još uvijek pozitivni na *H.pylori*, poslije eradikacione terapije. Jedno od objašnjenja je da ponovno javljanje DU poslije eradikacije *H.pylori* je uslovljeno porastom broja parijetalnih ćelija, prateći prolongiranu *H.pylori* infekciju, a drugo objašnjenje je da su to „idiopatski“ ulkusi kod kojih je infekcija koincidentalan nalaz<sup>(2)</sup>.

#### **VII.5.5. Značaj bilijarnog refluksa i histoloških karakteristika gastritisa**

Edem u lamini proprie, intestinalna metaplazija i nejednakost između gustine *H.pylori* i stepena hronične inflamacije, nezavisno predviđaju bilijarni refluks<sup>(38)</sup>.

Bilijarni refluks nije imao uticaj na krvarenje iz ulkusa d.crijeva u našoj studiji. BRI sa vrijednošću  $\geq 14$  ima 16.7% sa krvarećim ulkusom d.crijeva, poredeći sa 36% osoba sa ne-krvarećim ulkusom d.crijeva. Iz rezultata se može ipak zaključiti da, iako nije postignuta statistička značajnost, sa većim BRI krvari manji broj pacijenata.

Želudačna metaplazija je značajno češća u grupi pacijenata sa hroničnom ulkusnom bolešću, poredeći sa kontrolnom grupom i grupom pacijenata sa po prvi put dijagnostikovanim duodenalnim ulkusom, to je pokazala i studija Pest i dr.<sup>(82)</sup>.

Histološki parametri gastritisa nisu imali uticaj na krvarenje iz ulkusa d.crijeva u našoj studiji, izuzev aktivnosti antruma, koja se pokazala kao rizični faktor. Sa krvarećim ulkusom d.crijeva aktivnost antruma je bila prisutna u 83.3%, za razliku od 48% osoba koje ne krvare, a imaju aktivnost antruma. Procjenjeno je da je rizik od krvarenja iz ulkusa d.crijeva 5.42 puta veći sa prisutnom antralnom aktivnošću.

Priroda „idiopatskih“ ulkusa d.crijeva slabije dokumentovana zbog do sada manjeg ispitivanja ove vrste ulkusa, ipak se čini da se *H.pylori* negativni ulkusi karakterišu slabijim zarastanjem, većim brojem ulkusa u duodenumu, češćim ponovnim javljanjem i ozbiljnim pratećim simptomima.

### **VIII. ZAKLJUČAK**

1. „Idiopatska“ ulkusna bolest je postojala kod trećine pacijenata kod kojih je dijagnostikovana

ulkus, tako da je pojava ulkusne bolesti kod pacijenata koji nemaju *H.pylori* infekciju i koji ne konzumiraju NSAIL mnogo češća nego što se do nedavno pretpostavljalo.

2. „Idiopatski“ ulkusi su podjednako često lokalizovani u želucu i dvanaestopalačnom crijevu.
3. Oko polovina pacijenata sa „idiopatskim“ ulkusom je krvarilo u trenutku postavljanja dijagnoze.
4. Starost pacijenta, postojanje izraženog stresa i udruženih bolesti u predhodnom periodu, vrsta krvne grupe, nivo von Willebrandovog faktora, uzimanje Aspirina, poremećena funkcionalnost trombocita, nivo duodenogastričnog bilijarnog refluksa i ranije liječenje *H.pylori* infekcije nisu faktori koji doprinose nastanku nekomplikovane „idiopatske“ ulkusne bolesti.
5. Faktori rizika za nastanak „idiopatskog“ ulkusa su muški pol, pušenje cigareta, histopatološki verifikovana intestinalna metaplazija sluzokože antruma želuca i ranije liječenje ulkusa dvanaestopalačnog crijeva.
6. Pol i starost pacijenta, pušenje i prekomjerno konzumiranje alkohola, postojanje izraženog stresa i udruženih bolesti u predhodnom periodu, vrsta krvne grupe, nivo von Willebrandovog faktora i ranije liječenje *H.pylori* infekcije nisu faktori koji doprinose nastanku krvarećeg „idiopatskog“ ulkusa.
7. Faktori rizika za nastanak krvarećeg „idiopatskog“ ulkusa su poremećena funkcija trombocita (bez obzira na to da li je poremećaj uslovljen uzimanjem Aspirina i/ili drugih lijekova) i histopatološki verifikovana atrofija sluzokože antruma želuca.
8. Ranije liječen gastritis, uzimanje H<sub>2</sub> blokatora i postojanje značajnog bilijarnog duodenogastričnog refluksa predstavljaju faktore koji značajno smanjuju vjerovatnoću za pojavu krvarećeg „idiopatskog“ ulkusa.

## IX. LITERATURA :

1. Arroyo MT, Forne M, de Argila CM, Feu F, Arenas J, de la Vega J et al. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug

- use in negligible in Southern Europe. *Helicobacter* 2004; 9(3): 249-54.
2. Gisbert JP, Calvet X. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(8): 791-815.
  3. Chow DKL, Sung JY. Is the prevalence of idiopathic ulcers really on the increase? *Nature Clinical Practise Gastroenterology & Hepatology* 2007; 4(4): 176-7.
  4. Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, Potter GD, Ona FV, Chey WY. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 574-8.
  5. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(9): 1409-15.
  6. Goenka MK, Majumder S, Sethy PK, Chakraborty M. *Helicobacter pylori* negative, non-steroidal anti-inflammatory drug-negative peptic ulcers in India. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30(1): 33-7.
  7. Meucci G, Di Battista R, Abbiati C, Benassi R, Bierti L, Bortoli A et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 42-7.
  8. Nardulli G, Lanis A. Risk of gastrointestinal bleeding with aspirin and platelet antiaggregants. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32(1): 36-43.
  9. Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(12): 2950-61.
  10. Corcoran PA, McGuane DE, McGrath AM, Burke CM, Byrne MF. Blood group O and vWf expression may be involved in development of peptic ulcer disease secondary to *Helicobacter pylori* infection. *Medical Hypotheses* 2009; vol(72): 563-8.
  11. Capurso G, Annibale B, Osborn J, D'Ambra G, Martino G, Lahner E et al. Occurrence and relapse of bleeding from duodenal ulcer: respective roles of acid secretion and *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(6): 821-9.

12. Kawai T, Watanabe M, Yamashina A. Impact of upper gastrointestinal lesions in patients on low-dose aspirin therapy: preliminary study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(suppl 1): 23-30.
13. Hung LC, Ching JY, Sung JJ, To KF, Hui AJ, Wong VW et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1845-50.
14. Kuran S, Parlak E, Aydog G, Kacar S, Sasmaz N, Ozden A et al. Bile reflux index after therapeutic biliary procedures. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 1-4.
15. Bayan K, Tüzün Y, Yilmaz S, Dursun M, Canoruc F. Clarifying the relationship between ABO/Rhesus blood group antigens and upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 2009; 54(5): 1029-34.
16. Jones MP. The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: beyond *Helicobacter pylori* and NSAIDs. *J Psychosom Res* 2006; 60(4): 407-12.
17. Aoyama N, Shinoda Y, Matsushima Y, Shirasaka D, Kinoshita Y, Kasuga M et al. *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer in Japan: which contributes most to peptic ulcer development, *Helicobacter pylori*, NSAIDs or stress? *J Gastroenterol* 2000; 35(Suppl 12): 33-7.
18. McCarthy DM. Ulcers, *Helicobacter pylori* infection, platelets and gastrointestinal complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs: what are the connections? *Eur J Surg* 2002; Suppl 587: 89-99.
19. Keller R, Dinkel KC, Christl SU, Fischbach W. Interrelation between ABH blood group O, Lewis(B) blood group antigen, *Helicobacter pylori* infection, and occurrence of peptic ulcer. *Z Gastroenterol* 2002; 40(5): 273-6.
20. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, Atherton JC, Murray FE, Fitzgerald DJ et al. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003 ; 124(7): 1846-54.
21. Chow DK, Sung JJ. Non-NSAID non-H. *pylori* ulcer disease. *Best Pract Res Clin*

Gastroenterol 2009; 23(1): 3-9.

22. Sufi HZ Rahman, M Golam Azam, M Anisur Rahman, MS Arfin, M Mahbub Alam, Tareq M Bhuiyan et al. Non-invasive diagnosis of H pylori infection: Evaluation of serological tests with and without current infection marker CI M. World J Gastroenterol 2008; 14(8): 1231-1236.
23. Xia HH, Wong BC, Wong KW, Wong SY, Wong WM, Lai KC et al. Clinical and endoscopic characteristics of non-Helicobacter pylori, non-NSAID duodenal ulcers: a long-term prospective study. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15(12): 1875-82.
24. Cadiot G. What role today for Helicobacter pylori in peptic ulcer? Gastroenterol Clin Biol 2003; 27(3): 409-14.
25. Pawlik T, Konturek PC, Konturek JW, Konturek SJ, Brzozowski T, Cześnikiewicz M et al. Impact of Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on gastric ulcerogenesis in experimental animals and in humans. Eur J Pharmacol 2002; 449(1-2): 1-15.
26. Chen TS, Chang FY. Clinical characteristics of Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease. Hepatogastroenterology 2008; 55(86-87): 1615-8.
27. Kuyvenhoven JP, Veenendaal RA, Vandenbroucke JP. Peptic ulcer bleeding: interaction between non-steroidal anti-inflammatory drugs, Helicobacter pylori infection and the ABO blood group system. Scand J Gastroenterol 1999; 34(11): 1082-6.
28. Kang JM, Kim N, Lee BH, Park HK, Jo HJ, Shin CM et al. Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of Helicobacter pylori, NSAIDs, and antiplatelet agents. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2011; 46(11): 1295-1301.
29. Kemppainen H, Rähkä I, Kujari H, Sourander L. Characteristics of Helicobacter pylori-negative and-positive peptic ulcer disease. Age Ageing 1998; 27(4): 427-31.
30. McColl K EL. How I manage H.pylori-negative, NSAID/Asprin-negative peptic ulcers.

- Am J Gastroenterol 2009; 104: 190-3.
31. Schlansky B, Hwang JH. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. J Gastroenterol 2009; 44(19): 44-52.
  32. Moriya M, Uehara A, Okumura T, Miyamoto M, Kohgo Y. Stress-induced haemorrhagic gastric ulcer after successful *Helicobacter pylori* eradication: two case reports. Journal of Medical Case reports 2011; 5: 252.
  33. Hung LC, Ching JY, Sung JJ, To KF, Hui AJ, Wong VW et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. Gastroenterology 2005; 128(7): 1845-50.
  34. Wong GL, Wong VW, Chan Y, Ching JY, Au K, Hui AJ et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. Gastroenterology 2009; 137(2): 525-31.
  35. Greenfield S, Apolone G, McNeil BJ, Cleary PD. The importance of co-existing disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip-replacement. Med Care 1993; 31: 141-54
  36. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy of upper gastrointestinal bleeding. Lancet 1974; 2: 394-7.
  37. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. Journal of Psychosomatic Research 1967; 2: 213-18.
  38. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, King RF, Axon AT, Dixon MF. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. J Clin Pathol 1993; 46: 235-40.
  39. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996; 20(10): 1161-81.
  40. Lo GH, Yu HC, Chan YC, Chen WC, Hsu PI, Lin CK et al. The effects of eradication of *Helicobacter pylori* on the recurrence of duodenal ulcers in patients with cirrhosis.



Gastrointest Endosc 2005; 62: 350-6.

41. Aoyama N, Kinoshita Y, Fujimoto S, Himeno S, Todo A, Kasuga M et al. Peptic ulcers after the Hanshin-Awaji earthquake: increased incidence of bleeding gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 311-316.
42. Hawkey JC. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000; 119: 521-35.
43. Lanas A. Gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin use: relevance and management in clinical practice. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10(1): 45-54.
44. Leontiadis GI, Yuan Y, Howden CW. The interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel and upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011; 21(4): 637-56.
45. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter Pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 848-63.
46. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* infection and gastric outlet obstruction-prevalence of the infection and role of antimicrobial treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1203-8.
47. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* infection and perforated peptic ulcer prevalence of the infection and role of antimicrobial treatment. *Helicobacter* 2003; 8: 159-67.
48. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 2-17.
49. McColl KE, el-Nujumi AM, Chittajallu RS, Dahill SW, Dorrian CA, el-Omar E et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 1993; 34: 762-8.

50. Xia HH, Phung N, Kalantar JS, Talley NJ. Demographic and endoscopic characteristics of patients with *Helicobacter pylori* positive and negative peptic ulcer disease. *Med J Aust* 2000; 173: 515-9.
51. Bardhan KD, Graham DY, Hunt RH, O'Morain CA. Effects of smoking on cure of *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer recurrence in patients treated with clarithromycin and omeprazole. *Helicobacter* 1997; 2: 27-31.
52. Seinela L, Ahvenainen J. Peptic ulcer in the very old patients. *Gerontology* 2000; 46: 271-5.
53. Kemppainen H, Raiha I, Sourander L. Clinical presentation of peptic ulcer in the elderly. *Gerontology* 1997; 43: 283-8.
54. Higuchi K, Arakawa T, Fujiwara Y, Uchida T, Tominaga K, Watanabe T et al. Is *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer masked by the high prevalence of *H. pylori* infection in the general population? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3083-4.
55. Imamura K, McKinnon M, Middleton R, Black N. Reliability of a Comorbidity measure: The Index of Co-existent disease (ICED). *J Clin Epidemiol* 1997; 50(9): 1011-6.
56. Goh KL. Prevalence of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in a multi-racial dyspeptic Malaysian population undergoing endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 29-35.
57. Pietroiusti A, Forlini A, Magrini A, Galante A, Bergamaschi A. Isolated *H. pylori* duodenal colonization and idiopathic duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 55-61.
58. Fu KI, Yagi S, Mashimo Y, Sugitani K, Imamaki K, Yanagisawa M et al. Regression of *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers complicated by Schonlein-Henoch purpura with *H. pylori* eradication therapy: the first report. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 381-4.

59. Hobsley M, Tovey FI, Holton J. Controversies in the *Helicobacter pylori*/duodenal ulcer story. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008; 102: 1171-5.
60. Louw JA, Young GO, Lucke W, Bridger S, Winter TA, Marks IN. Basal and pentagastrin stimulated acid secretion in duodenal ulcer subjects before and after *Helicobacter pylori* eradication: a 12-month follow-up study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 363-7.
61. Gisbert JP, Boixeda D, Vila T, de Rafael L, Redondo C, de Argila CM. Basal and stimulated gastrin levels and gastric acid output five months after therapy for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 90-5.
62. Harris AW, Gummett PA, Phull PS, Jacyna MR, Misiewicz JJ, Baron JH. Recurrence of duodenal ulcer after *Helicobacter pylori* eradication is related to high acid output. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 331-4.
63. Capurso G, Martino G, Grossi C, Annibale B, Delle Fave G. Hypersecretory duodenal ulcer and *Helicobacter pylori* infection: a four-year follow-up study. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 119-24.
64. Gisbert JP, Gonzalez L, de Pedro A, Valbuena M, Prieto B, Llorca I, et al. *Helicobacter pylori* and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(7): 717-24.
65. Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA, Kleibeuker JH. Does the declining prevalence of *Helicobacter pylori* unmask patients with idiopathic peptic ulcer disease? Trends over an 8 year period. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 779-83.
66. Shahin WA, Abdel-Baset EZ, Nassar AK, Atta MM, Kabil SM, Murray JA. Low incidence of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer and chronic

liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 479-84.

67. Tseng GY, Lin HJ, Fang CT, Yang HB, Tseng GC, Wang PC et al. Recurrence of peptic ulcer in uremic and non-uremic patients after *Helicobacter pylori* eradication: a 2-year study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 925-33.
68. Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM, Fernández-Salazar L, Fernández-Bermejo M, Cantero J et al. *H.pylori*-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2295-302.
69. Kamada T, Haruma K, Kusunoki H, Miyamoto M, Ito M, Kitadai Y et al. Significance of an exaggerated meal-stimulated gastrin response in pathogenesis of *Helicobacter Pylori*-negative duodenal ulcer. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 644-51.
70. Yei CJ, Chang JG, Shih MC, Lin SF, Chang CS, Ko FT et al. Lewis blood genotypes of peptic ulcer and gastric cancer patients in Taiwan. *World J Gastroenterol* 2005; 11(31): 4891-4.
71. Freston JW. Review article: role of proton pump inhibitors in non-*H.pylori* related ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(suppl 2): 2-5.
72. Mc Coll KE. *Helicobacter pylori*-negative ulcer disease. *J Gastroenterol* 2000; 35(suppl 12): 47-50.
73. Stein HJ, Kauer WK, Feussner H, Siewert JR. Bile acids as components of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury and clinical relevance. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 66-73.
74. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-65.
75. Schindlbeck NE, Heinrich C, Stellaard F, Paumgartner G, Müller-Lissner SA. Healthy

controls have as much bile reflux as gastric ulcer patients. *Gut* 1987; 28: 1577-83.

76. Stein HJ, Smyrk TC, DeMeester TR, Rouse J, Hinder RA. Clinical value of endoscopy and the histology in the diagnosis of duodenogastric reflux disease. *Surgery* 1992; 112: 796-804.
77. Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut* 2001; 49: 359-363.
78. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(suppl2): 10-6.
79. Hobsley M, Tovey FI. *Helicobacter pylori*: the primary cause of duodenal ulceration or a secondary infection? *World J Gastroenterol* 2001; 7(2): 149-151.
80. Hagymasi K, Tulassay Z. Peptic ulcer: facts and questions-2010. *Orv Hetil* 2010; 151(26): 1054-61.
81. Pilotto A, Franceschi M, Maggi S, Addante F, Sancarlo D. Optimal management of peptic ulcer disease in the elderly. *Drugs Aging* 2010; 27(7): 545-58.
82. Pest P, Zárate J, Varsky C, Man F, Schraier M. *Helicobacter pylori* in recently diagnosed versus chronic duodenal ulcer. *Acta Gastroent Latinoamer* 1996; 26: 273-276.
83. Mones Xiol J. *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer. What is its aetiopathogenesis and treatment? *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94(11): 687-96.
84. Shirvany JS, Bakhsh MD, Savadkahi S. Comparison of demographic, clinical and endoscopic characteristics of peptic ulcer due to *Helicobacter pylori* and NSAIDs. *Casp J Intern Med* 2010; 1(3): 94-7.

85. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, Tominaga K, Watanabe T, Shiba M et al. Has *Helicobacter pylori* eradication for peptic ulcer been overrated? *Internal medicine* 2004; 43(3): 179-183.
86. Boulos PB, Botha A, Hobsley M, Holton J, Oshowo AO, Tovey FI. Possible absence of *Helicobacter pylori* in the early stages of duodenal ulceration. *Q J Med* 2002; 95: 749-52.
87. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1949-58.
88. Sánchez-Delgado J, Gené E, Suárez D, García-Iglesias P, Brullet E, Gallach M et al. Has *H.pylori* prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 398-405.
89. Henry A, Batey RG. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in an Australian duodenal ulcer population: NSAID it is or the effect of ten years of *H.pylori* treatment? *Aust N Z J Medical* 1998 ;28: 345.
90. Mc Coll KE. How I manage *H.pylori*-negative, NSAID/aspirin-negative peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1): 190-3.
91. Sarnes E, Crofford L, Watson M, Dennis G, Kan H, Bass D. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther* 2011; 33(10): 1413-32.
92. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, Tominaga K, Watanabe T, Shiba M et al. *Helicobacter pylori*: criminal or innocent bystander? *J Gastroenterol* 2000; 35(suppl 12): 42-6.

93. Yakoob J, Jafri W, Jafri N, Islam M, Abid S, Hamid S et al. Prevalence of non-Helicobacter pylori duodenal ulcer in Karachi, Pakistan. *World J Gastroenterol* 2005; 11(23): 3562-5.
94. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Helicobacter pylori and NSAID gastropathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 22-7.
95. Vestergård A, Bredahl K, de Muckadell OB, Pedersen OB, Hansen JM. Bleeding peptic ulcer. Prevalence of Helicobacter pylori and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs/acetysalicylic acid. *Ugeskr Laeger* 2009; 171(4): 235-9.
96. Shimizu S, Nakamura S, Kishino M, Konishi H, Shiratori K. Role of antithrombotic therapy and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding gastroduodenal ulcers. *Intern Med* 2009; 48:9.
97. Hunt H R, Yuhong Y. Acid-NSAID/Aspirin interaction in peptic ulcer disease. *Dig Dis* 2011; 29: 465-468.
98. Mototsugu Kato, Yuichi Shimizu, Hiroki Miyazaki et al. The problem of Helicobacter pylori eradication. Recurrent Peptic ulcer after successful eradication of H.pylori. *Stomach and Intestine* 2002; 37(4): 511-20.
99. Makoto S, Takashi J, Yoshifumi Y. Clinical course of the peptic ulcer after Helicobacter pylori eradication. Cases Followed-up for more than three years. The importance of Helicobacter pylori eradication in prevention of duodenal and/or gastric ulcer relapse. *Stomach and Intestine* 2000; 35(5): 647-54.
100. Van Leerdam ME, Tytgat GN. Review article: Helicobacter pylori infection in peptic ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(suppl 1): 66-78.
101. Vilaichone RK, Mahachai V, Tumwasorn S, Nunthapisud P, Wisedopas N, Kullavanijaya P. Duodenal Helicobacter pylori associated duodenal ulcer depend on

- gastric *Helicobacter pylori* status. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(suppl 1):S97-102.
102. Miyake K, Kusunoki M, Sakamoto C. Endoscopic findings of low-dose aspirin associated ulcers. *Nihon Rinsho* 2010; 68(11): 2031-5.
  103. Voutilainen M, Mäntynen T, Färkkilä M, Juhola M, Sipponen P. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use on the prevalence of dyspepsia and uncomplicated peptic ulcer disease. *Scan J Gastroenterol* 2001; 36(8): 817-21.
  104. Sbrozzi-Vanni A, Zullo A, Di Giulio E, Hassan C, Corleto VD, Lahner E et al. Low prevalence of idiopathic peptic ulcer disease:an Italian endoscopic survey. *Dig Liver Dis* 2010; 42(11): 773-6.
  105. Niv Y. *H.pylori*/NSAID-negative peptic ulcer-the mucin theory. *Med Hypotheses* 2010; 75(5): 433-5.
  106. Na YJ, Shim KN, Kang MJ, Jung JM, Kim SE, Jung SA et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes between geriatric and non-geriatric patients in peptic ulcer bleeding. *Korean J Gastroenterol* 2009; 53(5): 297-304.
  107. Nakayama M, Iwakiri R, Hara M, Ootani H, Shimoda R, Tsunada S et al. Low-dose aspirin is a predominant cause of bleeding ulcers in patients who underwent emergency endoscopy. *J Gastroenterol* 2009; 44(9): 912-8.
  108. Hsu PI. New look at antiplatelet agent-related peptic ulcer:an update of prevention and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(4): 654-61.
  109. Almadi MA, Barkun A, Brophy J. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with gastrointestinal bleeding:an 86-year-old woman with peptic ulcer disease. *JAMA* 2011; 306(21): 2367-74.
  110. Bae SE, Kim SE, Jung SA, Yoon SY, Shim KN, Jung HK et al. The effect of aspirin



- alone or aspirin plus additional antiplatelets therapy on upper gastrointestinal hemorrhage. *Korean J Gastroenterol* 2011; 57(4): 213-20.
111. Chan FK. Anti-platelet therapy and managing ulcer risk. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(2): 195-9.
  112. Hiraishi H, Maeda M, Sasai T, Kanke K, Shimada T. Strategy to manage low dose aspirin-induced gastrointestinal injury. *Nihon Rinsho* 2011; 69(2): 369-75.
  113. Rossini R, Capodanno D, Musumeci G, Lettieri C, Lortkipanidze N, Romano M et al. Safety of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *Coron Artery Dis* 2011; 22(3): 199-205.
  114. Schmidt M, Riis AH, Christiansen CF, Lash TL, Sørensen HT. Clopidogrel use and short-term mortality after peptic ulcer bleeding:a population-based cohort study. *Am J Ther* 2011 feb 15. [epub ahead of print]
  115. Tsai YW, Wen YW, Huang WF, Chen PF, Kuo KN, Hsiao FY. Cardiovascular and gastrointestinal events of three antiplatelet therapies:clopidogrel, clopidogrel plus proton-pump inhibitors, and aspirin plus proton-pump inhibitors in patients with previous gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol* 2011; 46(1): 39-45.
  116. Halter F, Tarnawski AS, Schmassmann A, Peskar BM. Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing:controversial issues and perspectives. *Gut* 2001; 49: 443-53.
  117. Sostres C, Lanas A. Gastrointestinal effects of aspirin. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8(7): 385-94.
  118. Martínek J, Hlavova K, Zavada F, Seifert B, Rejchrt S, Urban O et al. “A urviving myth”-corticosteroids are still considered ulcerogenic by a majority of physicians. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45(10): 1156-61.

119. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
120. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease-role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Intern Med* 1991; 114: 735-40.
121. Espinosa EVP, Murad JP, Khasawneh FT. Aspirin: Pharmacology and Clinical Applications *Thrombosis* 2012; 2012: 173124.
122. Altman R, Carreras L, Diaz R. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *British Medical Journal* 1994; 308(6921): 81–106.
123. Gross PL, Weitz JI. New antithrombotic drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2009; 86(2): 139–146.
124. Roth GJ, Stanford N, Jacobs JW. Acetylation of prostaglandin synthetase by aspirin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1975; 72(8): 3073–3307.
125. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet* 2009; 373(9678): 1849–1860.
126. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2010; 363(10): 930–942.

127. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344(13): 967–973.
128. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese acute stroke trial and the international stroke trial. *Stroke* 2000; 31(6): 1240–1249.
129. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *The Lancet* 1996; 348(9039): 1413–1416.
130. Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2008; 28(3): 403–412.
131. Serebruany VL, McKenzie ME, Meister AF. Whole blood impedance aggregometry for the assessment of platelet function in patients with congestive heart failure (EPCOT Trial). *Anesth Analg* 2008; 107(6): 1798-806.
132. Favaloro EJ. Clinical utility of the PFA-100. *Semin Thromb Hemost* 2008 ; 34(8): 709-33. Epub 2009 Feb 12.
133. Favaloro EJ. Clinical application of the PFA-100. *Curr Opin Hematol* 2002 ; 9(5): 407-15.
134. Franchini M. The platelet function analyzer (PFA-100): an update on its clinical use. *Clin Lab* 2005; 51(7-8): 367-72.
135. Karger R, Donner-Banzhoff N, Müller HH, Kretschmer V, Hunink M. Diagnostic performance of the platelet function analyzer (PFA-100) for the detection of disorders of

primary haemostasis in patients with a bleeding history-a systematic review and meta-analysis. *Platelets* 2007; 18(4): 249-60.

136. Podda GM, Bucciarelli P, Lussana F, Lecchi A, Cattaneo M. Usefulness of PFA-100 testing in the diagnostic screening of patients with suspected abnormalities of hemostasis: comparison with the bleeding time. *J Thromb Haemost* 2007; 5(12): 2393-8.
137. A practical guide to laboratory haemostasis. Dostupno na URL:  
<http://www.practical-haemostasis.com/Platelets/platelet-function-testing-pfa100.html>
138. Dickey W, Collins JSA, Watson RGP, Sloan JM, Porter KG. Secretor status and *Helicobacter pylori* infection are independent risk factors for gastroduodenal disease. *Gut* 1993; 34:351-3.
139. Jenkins PV, O'Donnell JS. ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all? *Transfusion* 2006; 46(10): 1836-44.
140. Franchini M, Capra F, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Relationship between ABO blood group and von Willebrand factor levels: from biology to clinical implications. *Thromb J* 2007; 5: 14.
141. de Mattos LC, Rodrigues Cintra J, Sanches FE, Alves da Silva Rde C, Ruiz MA, Moreira HW. ABO, Lewis, secretor and non-secretor phenotypes in patients infected or uninfected by the *Helicobacter pylori* bacillus. *Sao Paulo Med J* 2002; 120(2): 55-8.
142. Evans D, Horwich L, McConnell R, Bullen M. Influence of the ABO blood groups and secretor status on bleeding and on perforation of duodenal ulcer. *Gut* 1968; 9: 319-322.
143. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ Jr, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987; 69: 1691-1695.
144. Sadler JE. von Willebrand factor. *Ann Rev Biochem* 1998; 67: 395-424.
145. Vlot AJ, Koppelman SJ, Bouma BN, Sixma JJ. Factor VIII and von Willebrand Factor.

Thromb Haemost 1998; 79: 456–465.

146. Gastineau DA, Moore SB. How important are ABO-related variations in coagulation factor levels? Transfusion 2001; 41: 4–5.
147. Orstavik KH, Magnus P, Reisner H, Berg K, Graham JB, Nance W. Factor VIII and factor IX in a twin population: evidence for a major effect of ABO locus on factor VIII level. Am J Hum Genet 1985; 37: 89–101.
148. Matsui T, Titani K, Mizuochi T. Structures of the asparagine-linked oligosaccharide chains of human von Willebrand factor. Occurrence of blood group A, B, and H(O) structures. J Biol Chem 1992; 267: 8723–8731.
149. Ping I HSU, Kwok-Hung LAI, Chun-Peng LIU. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone in patients with atherosclerosis. Gastroenterology 2011; 140: 791-8.
150. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.
151. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354: 1706-1717.
152. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-1339.
153. Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas Alet al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 443-9.
154. Drepper Md, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors-where do we stand in 2012? World Journal of Gastroenterology 2012; 18(18): 2161-71.
155. Bytzer P, Tegibjaerg PS. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcers:prevalence, clinical characteristics and prognosis-results from a randomized trial with 2-year follow-

- up. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1409-16.
156. Prach AT, Senior BW, Hopwood D, McBride PD, MacDonald TM, Kerr MA et al. *Helicobacter pylori* infection status in relation to antibiotic and non-steroidal prescribing in patients on maintenance treatment for chronic duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 251-6.
  157. Boixeda D, Gisbert JP, de Rafael L, Alvarez Baleriola I, Martín de Argila C, Bermejo F et al. The importance of obtaining biopsies of the gastric body in the follow-up after eradicating treatment of *Helicobacter pylori*. *Med Clin* 1995; 105: 566-9.
  158. Raj SM, Yap K, Haq JA, Singh S, Hamid A. Further evidence for an exceptionally low prevalence of *Helicobacter pylori* infection among peptic ulcer patients in north-eastern peninsular Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 24-7.
  159. Ong TZ, Hawkey CJ, Ho Ky. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use is a significant cause of peptic ulcer disease in a tertiary hospital in Singapore: a prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 795-800.
  160. Uotani T, Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Sahara S et al. Ability of Rabeprazole to prevent gastric mucosal damage from clopidogrel and low doses of aspirin depends on CYP2C19 genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(8): 879-885.
  161. Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(2): 209-24.
  162. Kamada T, Hata J, Kusunoki H, Sugiu K, Tanimoto T, Mihara M et al. Endoscopic characteristics and *Helicobacter pylori* infection in NSAID-associated gastric ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(1 Pt 1): 98-102.
  163. Tan VP, Yan BP, Kiernan TJ, Ajani AE. Risk and management of upper gastrointestinal bleeding associated with prolonged dual-antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med* 2009; 10(1): 36-44.
  164. Xia B, Xia HH, Ma CW, Wong KW, Fung FM, Hui CK et al. Trends in prevalence of peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection in family physician-referred

- uninvestigated dyspeptic patients in Hong Kong. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(3): 243-9.
165. Moeller A, Weippert-Kretschmer M, Prinz H, Kretschmer V. Influence of ABO blood groups on primary hemostasis. *Transfusion* 2001; 41: 56-60.
  166. Uyanikoğlu A, Danalioğlu A, Akyüz F, Ermiş F, Güllüoğlu M, Kapran Y et al. Etiological factors of duodenal and gastric ulcers. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23(2): 99-103.
  167. Chan HL, Wu JC, Chan FK, Choi CL, Ching JY, Lee YT et al. Is non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients. *Gastrointest Endosc* 2001; 53(4): 438-42.
  168. Domon K, Hirano N, Otsuka T, Fujitsuka Y, Takeuchi M, Kikuchi Y et al. Clinical evaluation of haemorrhagic gastroduodenal ulcer in the elderly: is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for haemorrhage? *Dig Endosc* 2012;24(5): 319-24.
  169. Del Piano M, Antonia Bianco M, Cipolletta L, Zambelli A, Chilovi F, Di Matteo G et al. The "Prometeo" Study: Online collection of clinical date and outcome of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2012.[epub ahead of print]
  170. Choi YJ, Kim N, Lim J, Jo SY, Shin CM, Lee HS et al. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* 2012; 17(2):77-85.
  171. Sufi HZ R, M Golam A, M Anisur R, MS Arfin, M Mahbub A, Tareq M B et al. Non-invasive diagnosis of H pylori infection: Evaluation of serological tests with and without current infection marker CI M. *World J Gastroenterol* 2008; 14(8): 1231-1236.
  172. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Atherton J, Axon TR A, Bazzoli F et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664.
  173. Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SW, Huang Z, Zhang G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis.

Digestion 2011; 83: 253-60.

174. Uemura N. Pathologic characteristics of gastric ulcer in the aged. *Nihon Rinsho* 2010; 68(11): 1995-2000.
175. Ono S, Kato M, Asaka M. Gastric ulcer and *Helicobacter pylori* in the elderly population. *Nihon Rinsho* 2010; 68(11):1978-82.
176. Kim JJ, Kim N, Lee BH, Kang JM, Seo P, Lim MK et al. Risk factors for development and recurrence of peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2010; 56(4): 220-8.
177. Groenen M JM, Kuipers J E, Hansen E Bettina, Ouwendijk J Th R. Incidence of duodenal ulcers and gastric ulcers in a Western population: Back to where it started. *Can J Gastroenterol* 2009; 23(9): 604-8.
178. Hagin C, Hagin R. Gastrointestinal bleeding risk in acute coronary syndromes. *Clujul Medical* 2010;vol.LXXXIII-nr.1:24-30.
179. Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011;123(10):1108-15.
180. Saini SD, Fendrick AM, Scheiman JM. Cost-effectiveness analysis:cardiovascular benefits of proton pump inhibitor co-therapy in patients using aspirin for secondary prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(2):243-51.
181. Sorensen HT, Mellekjaer L, Blot WJ, Nielsen GL, Steffensen FH, McLaughlin Jk, Olsen JH. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95(9):2218-24.
182. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012;107(3):345-60.
183. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P;International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. Collaborators(40). International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152(2):101-13.



184. Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT, Hansen JM, Hallas J. An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(12):1314-21.
185. Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chu WM, Chan P, Ling ZH, Kng C, Yuen WC, Lau ZK, Kwan A, Wong BC. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology* 2010;138(1):82-8.
186. Writing Committee Members; Deepak L. Bhatt, James Scheiman, Neena S. Abraham, Elliott M. Antman, Francis K.L. Chan, Curt D. Furberg, David A. Johnson, Kenneth W. Mahaffey, Eamonn M. Quigley. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *Circulation* 2008;118:1894-1909.

## **SPISAK SKRAĆENICA KORIŠĆENIH U TEKSTU**

H. pylori- Helicobacter pylori  
Hp-Helicobacter pylori  
NSAIL- nesteroidni antiinflamatorni lijekovi  
PUD-engl. peptic ulcer disease  
BRI-engl. bile reflux index  
vWF-von Willebrand factor  
DU-duodenalni ulkus  
d.crijevo-dvanaestopalačno crijevo  
IPP-inhibitori protonske pumpe  
H2 blokatori-antisekretorni lijekovi  
COX-1-ciklooksigenaza 1  
COX-2-ciklooksigenaza 2  
TXA<sub>2</sub>-tromboksan A<sub>2</sub>  
tyr-tirozin  
ser-serin  
NO-azot monoksid  
HCL-hlorovodonična kiselina  
ATP-adenozin trifosfat  
ADP-adenozin difosfat  
CYP2C19-citohrom  
GPIIb/IIIa-glikoprotein IIB/IIIa  
KS-kortikosteroidi  
GPIb-glikoprotein Ib  
GI -gastrointestinalni  
RR- engl. relativ risk  
OR- engl. odds ratio  
PFA-100-platelet function analyzer  
DDAVP-dezmopresin  
col/EPI-collagen/Epinephrine  
col/ADP-collagen/Adenozin difosfat  
RGS-engl.reflux gastritis score

IM-intestinalna metaplazija

E-edem

CI-engl. chronic inflammation

ACC/AHA- the American College of Cardiology/the American Heart Association

SSRI - selektivni inhibitori preuzimanja serotonina

## IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku da u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore unese doktorsku disertaciju pod naslovom

# KLINIČKE, ENDOSKOPSKE I PATOHIŠTOLOŠKE KARAKTERISTIKE »IDIOPATSKE« ULKUSNE BOLESTI

koja je moj autorski rad.

Doktorska disertacija, pohranjena u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore, može se koristiti pod uslovima definisanim licencom Kreativne zajednice (Creative Commons), za koju sam se odlučio/la<sup>1</sup>.

☐ Autorstvo

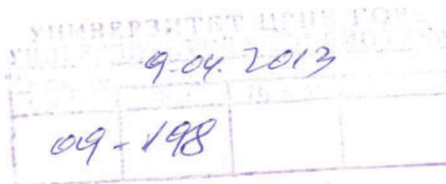
☐ Autorstvo – bez prerada

☐ Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima

☐ Autorstvo – nekomercijalno

☐ Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada

☒ Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima

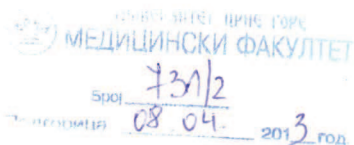


Potpis doktoranda

*[Handwritten signature]*

U Podgorici, 8.4.2013

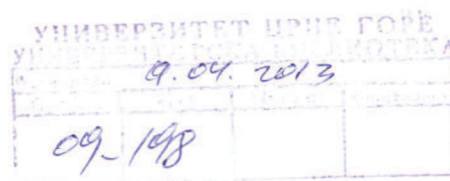
<sup>1</sup> Odabrati (čekirati) jednu od šest ponuđenih licenci (kratak opis licenci dat je na poledini ovog priloga)



## IZJAVA O AUTORSTVU

Potpisani/a **Brigita Smolović**

Broj upisa **10/08**



## IZJAVLJUJEM

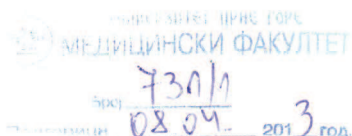
da je doktorska disertacija pod naslovom:

# **KLINIČKE, ENDOSKOPSKE I PATOHIŠTOLOŠKE KARAKTERISTIKE »IDIOPATSKE« ULKUSNE BOLESTI**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija ni u cjelini, ni u djelovima nije bila predložena za sticanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova i
- da nijesam kršio/la autorska prava i koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

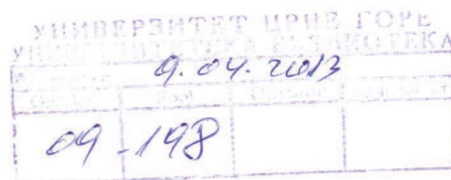
Potpis doktoranda

u Podgorici, 8.4.2013



**IZJAVA O ISTOVJETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE  
VERZIJE DOKTORSKE DISERTACIJE**

Ime i prezime autora **Brigita Smolović**  
Broj upisa **10/08**  
Studijski program **doktorske studije-medicina**



Naslov disertacije

**KLINIČKE, ENDOSKOPSKE I  
PATOHIŠTOLOŠKE KARAKTERISTIKE  
»IDIOPATSKE« ULKUSNE BOLESTI**

Mentor **prof. dr Srđan Đuranović**

Potpisani/a **Brigita Smolović**

Izjavljujem da je štampana verzija doktorske disertacije istovjetna elektronskoj verziji, koju sam predao/la radi pohranjivanja u **Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore**.

Istovremeno izjavljujem da dozvoljavam objavljivanje ličnih podataka u vezi sa sticanjem akademskog zvanja doktora nauka (ime i prezime, godina i mjesto rođenja, naslov disertacije i datum odbrane) na mrežnim stranicama i u publikacijama Univerziteta Crne Gore.

Potpis doktoranda

u Podgorici, 8.4.2013