

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

PAVLE VREBALOV CINDRO

ZNANJE I STAVOVI OPĆE POPULACIJE U REPUBLICI HRVATSKOJ
O INFEKCIJI *H. PYLORI* I KVALITETA IZVJEŠĆIVANJA
SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KLINIČKIH ISPITIVANJA O
LIJEČENJU INFEKCIJE *H. PYLORI*

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2023.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

PAVLE VREBALOV CINDRO

ZNANJE I STAVOVI OPĆE POPULACIJE U REPUBLICI HRVATSKOJ
O INFEKCIJI *H. PYLORI* I KVALITETA IZVJEŠĆIVANJA
SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KLINIČKIH ISPITIVANJA O
LIJEČENJU INFEKCIJE *H. PYLORI*

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2023.

Ova doktorska disertacija izrađena je u sklopu istraživanja Zavoda za gastroenterologiju, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split i Katedre za farmaciju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Istraživanje je provedeno na području Republike Hrvatske.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Darko Modun, redoviti profesor na Zavodu za temeljnu i kliničku farmakologiju Medicinskog fakulteta u Splitu. Voditelj je studija Farmacija u Splitu i prodekan za studij Farmacija Medicinskog fakulteta u Splitu.

Zahvala i posveta

Zahvaljujem svima koji su doprinijeli realizaciji ove doktorske disertacije. Posebna zahvala mentoru prof. dr.sc. Darku Modunu i kolegama.

Doktorsku disertaciju posvećujem svojoj ženi, djeci i roditeljima.

„Ammor magnus doctor est.“ „Ljubav je veliki učitelj.“

Sveti Augustin

Sadržaj

Popis oznaka i kratica	1
1. UVOD	3
1.1 Helicobacter pylori infekcija	3
1.2. Helicobacter pylori i antibiotska rezistencija	5
1.2.1. Čimbenici Helicobacter pylori sojeva u nastanku antibiotske rezistencije i prevalencija antibiotske rezistencije	6
1.2.2. Čimbenici domaćina	8
1.2.3. Okolišni čimbenici.....	8
1.2.4. Čimbenici koji pridonose razvoju globalne antimikrobne rezistencije	9
1.3. Maastricht VI/Florence konsenzus izvješće	10
1.4. CONSORT A.....	16
2. CILJEVI I HIPOTEZE	18
2.1 Problematika istraživanja.....	18
2.2 Hipoteza.....	18
2.3 Cilj istraživanja.....	18
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	20
3.1 Ustroj istraživanja	20
3.2. Ispitanici	20
3.2.1. Prvi dio istraživanja.....	20
3.3. Veličina uzorka i statistički postupci	21
3.2.2. Drugi dio istraživanja	22
4. REZULTATI	24
4.1. Prvo istraživanje	24

4.1.1. Rezultati prvog istraživanja.....	24
4.1.2. Znanje o <i>H. pylori</i>	25
4.1.3. Izvori informacija o <i>H. pylori</i>	28
4.1.4. Stavovi o <i>H. pylori</i> testiranju i programima probira.....	28
4.1.5. Eradikacijska terapija za <i>H. pylori</i>	29
4.1.6. Čimbenici koji utječu na učestalost infekcije <i>H. pylori</i> i procijenjeno poboljšanje simptoma nakon antibiotske terapije	35
4.2. Drugo istraživanje	36
4.2.1. Karakteristike uključenih sažetaka.....	36
4.2.2. Kvaliteta pojedinačnih stavki za sažetke prema CONSORT A smjernicama	40
4.2.3. Ukupna kvaliteta izvješćivanja	41
4.2.4. Prediktori kvalitete izvješćivanja	45
5. RASPRAVA	47
6. ZAKLJUČCI	54
7. SAŽETAK.....	55
8. SUMMARY.....	57
9. POPIS LITERATURE.....	59
10. ŽIVOTOPIS.....	65
11. DODATCI.....	68

Popis oznaka i kratica

BUT – brzi ureza test

CI – interval pouzdanosti (od engl. confidence interval)

CL – razinu pouzdanosti (od engl. confidence level)

CONSORT - konsolidirani standardi izvještavanja o kliničkim pokusima (od engl. Consolidated Standards of Reporting Trails)

CONSORT-A - Dodatak CONSORT za sažetke (od engl. Consolidated Standards of Reporting Trails - Abstracts)

DDD -dnevna definirana doza

Hp-EuReg - Europski registar o upravljanju H. pylori

IPC – inhibitori protonske crpke

LPS– lipopolisaharid

MALT-limfom – ektranodalni B–stanični limfom marginalne zone tipa (od engl. mucosa associated lymphoid tissue)

Maastricht / Florence konsenzus izvješće – Maastricht izvješće

MEDLINE - e bibliografska baza podataka znanosti o životu i biomedicinskih informacija. (od eng. Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, or MEDLARS Online)

MESH – medicinske predmetnice za pretraživanje časopisa (od eng. Medical Subject Headings)

N -.broj ispitanika(od eng. number)

npr – na primjer

IQR – interkvartilni raspon (od eng. interquartile range)

p – statistička značajnost (od eng. probability)

RCT – radnomizirano kontrolirano ispitivanje (od engl. randomised controled trial)

rRNK – ribosomalna ribonukleinska kiselina

SD – standardna devijacija (od eng. standard deviation)

sur. – suradnici

VacA – vakuolizirajući citotoksin A

Ver. – verzija

vs. – od latinski versus – za razliku od, nasuprot

1. UVOD

1.1 *Helicobacter pylori* infekcija

Helicobacter pylori (*H. pylori*) je patogena, mikroaerofilna, spiralno oblikovana, gram-negativna bakterija koja kolonizira sluznicu ljudskog želuca i dvanaesnika (1). *H. pylori* pripada razredu Epsilonproteobacteria, redu Campylobacterales, porodici Helicobacteraceae i rodu Helicobacter. Godine 1983. znanstvenici Barry Marshall i Robin Warren opisali su je kao vrstu *Campylobacter pyloridis*, odnosno klasificirali u rod *Campylobacter* zbog morfološke sličnosti kampilobakterijama, a 1989. godine je izdvojena iz roda *Campylobacter* zbog temeljnih razlika u taksonomskim svojstvima te su je Goodwin i sur. opisali kao vrstu *H. pylori* (2).

Mikromorfološki gledano, *H. pylori* je zavijeni bacil širok 0.5-1 μm , dugačak 2-4 μm te ima sposobnost pretvorbe iz zavijenog oblika u formu kokoida (2, 3). Upravo zavijeni oblik omogućuje *H. pylori* pokretljivost, a oblik kokoida povećava sposobnost preživljavanja u nepovoljnim uvjetima želuca i pospješuje kolonizaciju sluznice želuca. Na jednom polu sadrži 4-6 bičeva s ovojnicom što omogućuje znatnu pokretljivost kroz želučanu sluz. Građena je poput ostalih gram-negativnih bakterija, odnosno od vanjske membrane, tankog peptidoglikanskog sloja i citoplazmatske opne. Vanjska membrana građena je od lipopolisaharida (LPS). LPS se sastoji od središnjeg oligosaharida, O-lanca i lipida-A koji ima smanjenu endotoksičnu aktivnost. O-lanac nalikuje Lewisovima antigenima krvnih grupa i tako štiti bakteriju od imunosti reakcije domaćina (3). Budući da je *H. pylori* mikroaerofilna bakterija za rast joj je potrebna smanjena koncentracija kisika i povišena koncentracija ugljikova dioksida.

Način prijenosa *H. pylori* nije još u potpunosti utvrđen, no sve dosadašnje spoznaje o ovom patogenu upućuju na to da se bakterija prenosi izravno sa zaražene na zdravu osobu i to vjerojatno gastro-oralnim putem ili nedovoljno sterilnim endoskopskim instrumentima tijekom endoskopije, oralno-oralnim putem preko sline i fekalno-oralnim putem (4, 5).

Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije 50% svjetske populacije će tijekom života biti zaraženo bakterijom *H. pylori*, te navedena infekcija je povezana s različitim spektrom gastrointestinalnih i drugih kroničnih bolesti. *H. pylori* infekcija smatra se najčešćom kroničnom bakterijskom infekcijom u svijetu (6, 7).

Ukupna globalna prevalencija *H. pylori* infekcije iznosi 44,3 %. Stopa prevalencije iznosi 50,8 % u zemljama u razvoju, dok u razvijenim zemljama iznosi 33,4 %. Globalna prevalencija *H. pylori* infekcije kod osoba ženskog spola iznosi 42,7 %, dok je kod osoba muškog spola stopa 46,3 %. Prevalencija je kod odraslih osoba starijih od 18 godina značajno veća nego kod djece (48,6 % vs. 32,6 %).

Kontinenti s visokom prevalencijom ove bakterije su Afrika, Južna Amerika i Oceanija, dok su Sjeverna Amerika i Europa kontinenti s nižom prevalencijom *H. pylori*. Prema rezultatima ovoga istraživanja prevalencija *H. pylori* u Republici Hrvatskoj iznosi 47 %, dok je stopa prevalencije nama susjednih zemalja značajno viša (npr. Republika Srbija 90 %) (8). Procijenjena prevalencija *H. pylori* prema rezultatima meta-analize iz 2017. godine za Republiku Hrvatsku iznosi 52,7 %, za Ujedinjeno Kraljevstvo 35,5 %, a za Italiju 56,2 % (9). Stopa prevalencija za Republiku Sloveniju iznosi 25 % (10). Prevalencija ove bakterije varira ovisno o geografskom području, životnoj dobi, spolu, socioekonomskom stanju, obrazovnom stupnju, zanimanju i životnom okruženju (11).

Bitno je naglasiti da infekcija *H. pylori* dovodi do razvoja kroničnog gastritisa, da 20 % inficiranih pacijenata razvija peptički ulkus (više od 90 % duodenalnih i više od 80 % želučanih ulkusa), ali i do razvoja adenokarcinoma ili ekстранodalnog B–staničnog limfoma marginalne zone (od engl. mucosa associated lymphoid tissue) tzv. MALT-limfoma (12).

Budući da je *H. pylori* jedan od glavnih etioloških čimbenika razvoja karcinoma želuca prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije smatra se kancerogenom prve skupine. Upravo zbog tog podatka, razvoj karcinoma želuca uzrokovanog *H. pylori* infekcijom se može spriječiti pravovremenom eradikacijom prije pojave metaplazije i atrofije sluznice. Upalno-karcinomska sekvencija ili Correa kaskada opisuje prijelaz upalnih promjena prema karcinomu želuca slijedećim stadijima: akutni superficijalni gastritis, kronični gastritis, gastrična atrofija, spazmolitička eksprimirajuća metaplazija, intestinalna metaplazija, displazija ili intraepitelna neoplazija te invazivni adenokarcinom želuca (13).

Ovaj opis razvoja adenokarcinoma iz upalnog procesa upozorava na to da se nakon dugotrajnog kroničnog upalnog procesa u određenom broju bolesnika može razviti karcinom želuca koji predstavlja javno zdravstveni problem diljem svijeta. Bitno je naglasiti da se svake godine dijagnosticira milijun novooboljelih bolesnika s karcinomom želuca te da je karcinom želuca peti po učestalosti među karcinomima u svijetu, te treći prema najvišoj stopi mortaliteta među karcinomima, i u muškaraca i u žena (14). Stoga je iznimno važno naglasiti da eradikacija *H.*

pylori u područjima s visokim rizikom smanjuje rizik od karcinoma želuca u asimptomatskih osoba (15).

Nadalje, studije su pokazale povezanost *H. pylori* infekcije sa sindromom iritabilnog crijeva (9, 16-18).

Također, *H. pylori* infekcija je povezana i s nekim bolestima koje nisu gastroenterološke prirode kao npr. kronična bubrežna bolest (7).

Kao što se vidi iz svega navedenog, jako je bitno da se *H. pylori* infekcija izliječi. No, budući da dolazi do evolucije patogena kao i otpornosti na različite antibiotike, liječenje *H. pylori* infekcije postao je izazovan i zahtjevan zadatak (4, 19). Nadalje, bazično kliničko znanje o problemima s *H. pylori* infekcijom izrazito je poraslo u zadnje vrijeme, ali je nažalost primjena tog znanja u javnom zdravstvu ostala izrazito nedostatna (20, 21). Ohrabrujuća činjenica je da su prethodne studije pokazale da se ispitivanja o *H. pylori* rutinski provode u kliničkoj praksi (22-24). Stoga, treba napomenuti, da zaista postoji potreba da se i dalje usavršava praksa testiranja na *H. pylori*, koja bi trebala biti prilagođena dobi bolesnika, simptomima kao i korištenju lijekova prema smjernicama liječenja.

Ipak, većina terapija protiv *H. pylori* koristi se bez primjene ispitivanja prevalencije rezistencije na antibiotike. Dodatni problem liječenja *H. pylori* infekcije je visoka stopa recidivne infekcije. Zanimljivo je da je studija Zhaoa i sur. pokazala da su europske zemlje imale najveću stopu recidiva (25).

1.2. *Helicobacter pylori* i antibiotska rezistencija

U današnje vrijeme antibiotska rezistencija izazovno je područje u liječenju bakterijskih infekcija te je još uvijek svjetski javni zdravstveni problem (26, 27). Slično antibiotskim rezistencijama drugih bakterija, rezistencija *H. pylori* na lijekove glavni je čimbenik neučinkovitosti važećih terapijskih protokola tj. neuspjeha liječenja (28). Sukladno svjetskim trendovima rezistencije na antibiotike, stopa rezistencije *H. pylori* na antibiotike se povećava, a stopa eradikacije *H. pylori* infekcije opada (29-31). Stopa učinkovitosti trojne antibiotske terapije manja je od 80% na globalnoj razini, stoga više nije pogodna kao prva linija terapije u većini dijelova svijeta, iako je najpropisivaniji eradikacijski protokol (32). Pri određivanju odgovarajućeg liječenja za eradikaciju *H. pylori* uzimaju se u obzir sljedeći čimbenici: lokalna osjetljivost bakterija na različite antibiotike, osobna anamneza alergije na antibiotike ili prethodni unos antibiotika u bolesnika (33). Daljnji izazov u izboru terapijskog protokola za

eradikaciju *H. pylori* predstavlja antimikrobna rezistencija koja se razlikuje u različitim regijama unutar iste zemlje, posebno glede klaritromicina. Podatci također pokazuju različite stope prevalencije *H. pylori* infekcije unutar različitih područja iste zemlje (34, 35). Neuspjeh eradikacije *H. pylori* može biti posljedica različitih mehanizama: čimbenika sojeva bakterije, čimbenika domaćina, okolišnih čimbenika i neodgovarajućeg liječenja.

1.2.1. Čimbenici *Helicobacter pylori* sojeva u nastanku antibiotske rezistencije i prevalencija antibiotske rezistencije

Čimbenici *H. pylori* sojeva koji pridonose neuspjehu eradikacijske terapije su genske mutacije, genotip i virulencija *H. pylori*, mjesto i gustoća kolonizacije *H. pylori* te konverzija u kokoidni oblik. Glavni razlozi antibiotske rezistencije su prekomjerna i neindicirana primjena antibiotika. Različiti antibiotici koristili su se u eradikacijskim protokolima za liječenje *H. pylori* infekcije: makrolidi, nitroimidazoli, laktami, aminoglikozidi, kinoloni, nitrofurani i tetraciklin. Klaritromicin je najčešće korišten lijek u eradikacijskom protokolu za *H. pylori*. Stopa rezistencije na klaritromicin postepeno je rasla posljednjih godina te je stopa rezistencije obrnuto proporcionalna sa stopom eradikacije (29). Farmakološki ili antibakterijski učinak klaritromicina prevenira transpeptidaciju i translokaciju vežući se za domenu V *H. pylori* 23S ribosomalnu ribonukleinsku kiselinu (23S rRNK) te na taj način inhibira sintezu bakterijskih proteina (36). Mutacija 23S rRNK gena, uključujući A2143G, A2142G i A2142C, usko su povezane s rezistencijom na klaritromicin. Najčešće opisana mutacija je A2143G, koja čini 80-90% rezistencije na klaritromicin (37). Rezistencija na klaritromicin važan je čimbenik predviđanja neuspjeha eradikacijske terapije za *H. pylori* (38).

Primarna rezistencija na klaritromicin u Europi iznosi 31,3 %, a u Aziji 30,9 %. Niža stopa rezistencije prisutna je u Sjevernoj Americi te iznosi 18,5 %, dok je u Južnoj Americi 19,4 %. Više od polovice bolesnika nije bilo osjetljivo na klaritromicin u Republici Poljskoj, Arapskoj Republici Egiptu i Narodnoj Republici Kini (skr. Kina). Istraživanje u Kini 2005. godine pokazalo je stopu rezistencije od 27,6 % koja je porasla narednih godina (29). Prema rezultatima meta-analize iz 2018. godine koja je uključila studije iz 65 zemalja, primarna rezistencija na klaritromicin u Americi i jugoistočnoj Aziji iznosi 10 % (39).

Nedostaju noviji podatci o stopama rezistencije *H. pylori* na antibiotike u Republici Hrvatskoj. Međutim, dostupni podatci iz 2012. godine sugeriraju da je Republika Hrvatska zemlja s visokom rezistencijom na klaritromicin od 21,2 % (40). U komparaciji s rezultatima istraživanja tijekom razdoblja od 2006. do 2007. godine, stopa primarne rezistencije na klaritromicin značajno je smanjena, međutim ona je i dalje visoka te premašuje 20 %. Prema rezultatima

istraživanja iz 2006. godine ista stopa rezistencije od 20,4 % zabilježena je za klaritromicin i azitromicin, antibiotike skupine makrolida. Sojevi *H. pylori* izolirani iz ispitanika ženskog spola pokazali su statistički značajno veću stopu rezistencije na klaritromicin i azitromicin u usporedbi sa sojevima izoliranim iz osoba muškog spola (34,1 % vs. 4,1 %)(41-43). Stopa primarne rezistencije na klaritromicin za susjednu Republiku Sloveniju iznosi 14,3 % (10).

Metronidazol je najstariji korišteni antibiotik u eradikaciji *H. pylori* infekcije. Kod rezistencije *H. pylori* na metronidazol uočeno je nekoliko mehanizama. Uočene su različite mutacije *H. pylori* rdxA gena (44). Detekcija rdxA i frxA mutacija ne može sa sigurnošću predvidjeti rezistenciju na metronidazol (45). Rezistencija na metronidazol može uključiti druge čimbenike povezane s nitro-reduktazama. Većina istraživanja ograničena je istraživanjima na DNK (deoksiribonukleinskoj kiselini) razini, međutim potrebne su studije koje će ispitivati transkripciju i translaciju pošto je mehanizam rezistencije *H. pylori* na metronidazol složen i nerazjašnjen (46).

Genotip *H. pylori* usko je povezan s učinkovitosti antibiotske terapije. Sojevi S1/M1 i S1/M2 (uglavnom protein povezan sa citotoksinom CagA+) imaju veću osjetljivost na antibiotike negoli sojevi S2/M2 (47). Glavni čimbenici virulencije, vakuolizirajući citotoksin A (VacA) i citotoksično povezani protein CagA imaju važnu ulogu ne samo u patogenezi *H. pylori* već i značajan učinak u eradikacijskoj terapiji ove bakterije. VacA citotoksin ima vrlo važnu ulogu u patogenezi djelujući na interakciju sa želučanim epitelnim stanicama (48). Iz bioptata bolesnika s peptičkom ulkusnom bolesti izolirani su sojevi *H. pylori* s većom prevalencijom VacA sa s1a, m1 i i1 genotipovima negoli li iz bolesnika koji nisu imali ulkusnu bolest (49). VacA ima nekoliko uloga u staničnoj patogenosti te se smatra multifunkcionalnim toksinom koji izaziva višestruke učinke na stanice domaćina poput vakuolizacije i stanične nekroze (50). Brojne studije pokazale su staničnu apoptozu induciranu od VacA putem mitohondrijskog kaskadnog puta u želučanim epitelnim stanicama (51). Neke studije ukazuju da je stopa eradikacije CagA pozitivnih sojeva veća nego CagA negativnih sojeva (52). *H. pylori* koji kolonizira fundus, antrum i tijelo želuca može biti otežano eradicirati posebno u području staničnih spojeva antruma i korpusa koji pokazuju jedinstvenu strukturu spojeva i dovode do različitog biološkog ponašanja, što dovodi do neuspjeha eradikacijske terapije. *H. pylori* NCTC11637(ATCC43504) sojevi mogu stvarati membransku površinsku strukturu netopljivu u vodi i koja sadrži polisaharide. *H. pylori* ima sposobnost stvaranja biofilma koji je protektivni mehanizam ove bakterije, a uz visoku gustoću kolonizacije izravno utječe na minimalnu inhibitornu koncentraciju. Stoga oba navedena čimbenika mogu pridonijeti neuspjehu eradikacijske terapije (53). U nepovoljnom okruženju rasta *H. pylori* može se transformirati u

kokoidni oblik koji nije osjetljiv na antibiotike. U kokoidnom obliku *H. pylori* može postojati u dva oblika: jedan je degenerirani ili mrtvi oblik, a drugi je *H. pylori* u inaktivnom stanju, iako živ, ali nije sposoban za reprodukciju. *H. pylori* u kokoidnom obliku, po završetku eradikacijske terapije, obnovit će svoju aktivnost. Kokoidni oblik *H. pylori* nije samo važan razlog neuspjeha eradikacijske terapije, već je također zarazan oblik što je vrlo važan uzrok relapsa ove infekcije (54).

1.2.2. Čimbenici domaćina

Inhibitori protonske crpke najpropisivaniji su lijekovi u liječenju gastrointestinalnih bolesti te sastavni dio eradikacijskog protokola za *H. pylori* infekciju. Polimorfizam gena (CYP) 2C19 za citokrom P450 utječe na učinkovitost eradikacijske terapije pošto se inhibitori protonske crpke uglavnom metaboliziraju preko CYP2C19 kanala. Bolesnici koji su homozigoti, divlji tip wt/wt imaju značajno nižu serumsku koncentraciju inhibitora protonske crpke od slabih metabolizatora (homozigoti za mutaciju mt/mt) (55). Polimorfizam glikoproteina (MDR1) gena također ima utjecaj na učinkovitost eradikacijskog protokola koji sadrži inhibitor protonske crpke (56). Esomeprazol i rabeprazol povećavaju stopu eradikacije *H. pylori* infekcije, pošto u metaboliziranju ne ovise o CYP2C19 genotipu kao omeprazol i lanzoprazol (33, 57).

Meta-analiza pokazala je da stopa eradikacije *H. pylori* ovisi i o gastrointestinalnoj bolesti koju se liječi, te je stopa neuspjeha eradikacije *H. pylori* infekcije značajno manja kod duodenalnog peptičkog ulkusa nego kod neulkusne dispepsije (21,9 % vs. 33,7 %) (58).

Pušenje smanjuje stopu eradikacije *H. pylori* infekcije za 8,4 % u usporedbi sa nepušačima, na način da smanjuje prokrvljenost sluznice, pojačava sekreciju želučane kiseline i utječe na metabolizam inhibitora protonske crpke (59).

1.2.3. Okolišni čimbenici

Okolišni čimbenici također utječu na uspjeh eradikacije *H. pylori* i pojavnost antibiotske rezistencije. Kod poznatog puta transmisije infekcije (oralno-oralni i fekalno-oralni put prijenosa) čini se da važnu ulogu u prijenosu infekcije ima i slina glede rezultata istraživanja o porastu stope eradikacije *H. pylori* nakon provedene parodontološke terapije i čišćenja i sanacije usne šupljine (60). Poznato je da ruralna područja sa slabim sanitarnim uvjetima i područja nižeg socioekonomskog statusa pogoduju visokoj prevalenciji *H. pylori* infekcije.

1.2.4. Čimbenici koji pridonose razvoju globalne antimikrobne rezistencije

Antimikrobna rezistencija prepoznata je kao globalna prijetnja zdravstvenom sustavu. Neadekvatno korištenje antibiotika kod ljudi, životinja, biljaka i u agrokulturi pridonosi stvaranju otpornosti na antibiotike. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti smatra rezistentne gram-pozitivne i gram-negativne bakterije hitnom i ozbiljnom svjetskom prijetnjom zdravlju ljudi i zdravstvenom sustavu u cjelini (61). Svjetska zdravstvena organizacija izradila je globalni akcijski plan koji je usvojen u svibnju 2015. na 68. zasjedanju Svjetske zdravstvene skupštine (dostupno na poveznici www.who.int/antimicrobialresistance/global-action-plan/en), a postavlja pet strateških ciljeva:

1. poboljšati svijest i razumijevanje antimikrobne rezistencije,
2. ojačati znanje kroz nadzor i istraživanje,
3. smanjiti učestalost infekcije,
4. optimizirati uporabu antimikrobnih sredstava,
5. razviti ekonomski slučaj održivog ulaganja koji će uzeti u obzir potrebe svih zemalja i povećati ulaganja u nove lijekove, dijagnostičke alate, cjepiva i druge intervencije.

Globalna konzumacija antibiotika porasla je za 65 % između 2000. i 2015. godine, sa 21,1 na 34,8 milijarde DDD (dnevna definirana doza). U navedenom razdoblju stopa potrošnje antibiotika porasla je za 39 %, sa 1,3 na 15,7 DDD na 1000 stanovnika na dan. 2000. godine najveću stopu potrošnje antibiotika imale su Sjedinjene Američke Države, Novi Zeland, Republika Francuska, Kinesko posebno upravno područje Hong Kong i Španjolska, dok su 2015. godine najveću potrošnju imale Tunis, Turska, Demokratska Narodna Republika Alžir i Rumunjska (61). Godine 2018. u Republici Hrvatskoj ukupna potrošnja antibiotika bila je 18,8 DDD na 1000 stanovnika prema podacima Europskog centra za sprečavanje i kontrolu bolesti, (dostupno [na poveznici https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EUEEA.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EUEEA.pdf)).

Ponašanje bolesnika, adherencija sa smjernicama i suradljivost pri liječenju kao i suvišak antibiotika trebali bi se identificirati kao potencijalni ciljevi za suzbijanje rezistencije na antibiotike (62-65). Ovo bi moglo biti od najvećeg interesa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ambulantnih bolesnika ili kod infekcija s visokom prevalencijom u što spada i *H. pylori*. Dosadašnja istraživanja o usklađenosti pakiranja antibiotika sa smjernicama za liječenje

najčešćih bakterijskih infekcija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti navode da je moguće da u zajednici postoji veliki suvišak ostataka antibiotika s obzirom na to da je neusklađenost pakiranja registriranih antibiotika značajno češća od usklađenosti (62, 63). Rusic D. i suradnici svojim istraživanjem dokazuju bolju usklađenost registriranih pakiranja antibiotika s nacionalnim nego međunarodnim smjernicama za liječenje grlobolje i mokraćnih infekcija (64). Nadalje, dokazano je da je suradljivost bolesnika s uzimanjem terapije obrnuto proporcionalna s brojem lijekova koje bolesnik uzima (66).

Prethodna istraživanja pokazuju da suvišak antibiotika može pridonijeti neprimjerenj konzumaciji antibiotika tj. mogu povećati rizik samoliječenja ovim lijekovima kada oni nisu indicirani i u kraćem trajanju nego je preporučeno, što dalje potiče rezistenciju na antibiotike. Neprikladno zbrinjavanje suviška antibiotika (bacanje u otpadne vode ili miješani komunalni otpad) podupire nastanak antibiotske rezistencije. Suvišak jedinica antibiotika može opteretiti zdravstveni sustav na više različitih načina: neiskorišteni i nepotrebni lijekovi su financijsko opterećenje za zdravstveno osiguranje te čimbenici razvoja antimikrobne rezistencije (67).

1.3. Maastricht VI/Florence konsenzus izvješće

Za liječenje *H.pylori* infekcije savjetuje se liječnicima pridržavanje Maastricht konsenzusa te je do sada donešeno šest konsenzusa.

Maastricht I konsenzus izvješće doneseno je 1996. godine, a publicirano 1997. godine (68).

Maastricht II konsenzus izvješće doneseno je 2000. godine, a aktualno je od 2002. godine (69).

Nakon toga 2005. godine doneseno je Maastricht III izvješće koje je aktualno od 2007. godine, dok je Maastricht IV konsenzus izvješće doneseno 2010. godine, a smjernice su publicirane 2012. godine (70, 71). Izvješće Maastricht V/Florence konsenzusa je objavljeno 2017. godine (33).

Izvješće Maastricht VI/Florence konsenzusa, koje je objavila Europska skupina za istraživanje *H. pylori* infekcije 2022. godine, najprihvaćenije su smjernice za postupanje s *H.pylori* infekcijom u Europskoj uniji (72). Bitno je napomenuti da ovo izvješće pruža preporuke za dijagnostiku i liječenje *H. pylori* infekcije ovisno o antibiotskoj rezistenciji, uglavnom baziranom na primjeni klaritromicina i metronidazola te su preporuke podijeljene u 5 podskupina:

(1) indikacije/povezanost;

- (2) dijagnoza;
- (3) liječenje;
- (4) prevencija/javno zdravstvo;
- (5) *H. pylori* i želučana mikroflora.

Preporuke Maastricht VI/Florence konsenzus izvješća su sljedeće:

(1) indikacije/povezanost

Izjava 1: *H. pylori* gastritis je infektivna bolest bez obzira na simptome i komplikacije.

Izjava 2: Testiraj i liječi strategija prikladna je za neistraženu dispepsiju, ali nije prikladna za bolesnike s alarmantnim simptomima i bolesnike starije životne dobi.

Izjava 3: Na endoskopiji utemeljena strategija trebala bi se primjenjivati kod bolesnika s dispeptičkim simptomima, posebno u populacijama s niskom prevalencijom *H. pylori* infekcije.

Izjava 4: *H. pylori* gastritis može povećati ili smanjiti želučanu sekreciju. Liječenje može promijeniti ili djelomično promijeniti ovaj učinak.

Izjava 5: *H. pylori* infekcija raznoliki je entitet i uzrokuje dispeptičke simptome kod nekih bolesnika. Eradikacija *H. pylori* stvara dugotrajno olakšanje dispepsije kod 10 % bolesnika u usporedbi s placebo ili acido-supresivnom terapijom.

Izjava 6: *H. pylori* gastritis treba isključiti prije postavljanja dijagnoze funkcionalne dispepsije.

Izjava 7: Acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi povećavaju rizik od ulkusne bolesti u bolesnika inficiranih s *H. pylori*. Antikoagulantna terapija (varfarin, novi oralni antikoagulansi) povećava rizik od krvarenja kod bolesnika s peptičkim ulkusom.

Izjava 8: Dugotrajno liječenje inhibitorima protonske crpke (skr. IPC) mijenja topografiju *H. pylori* gastritisa. Eradikacija *H. pylori* liječi gastritis kod bolesnika koji dugotrajno uzimaju inhibitore protonske crpke.

Izjava 9: Postoje dokazi o povezanosti *H. pylori* i deficita vitamina B12. Kod ovih bolesti, trebalo bi eradicirati *H. pylori*.

Izjava 10: *H. pylori* je pozitivno i negativno povezan s brojnim drugim ekstragastroduodenalnim bolestima.

Izjava 11: Eradikacija *H. pylori* prva je linija terapije lokaliziranog želučanog MALT limfoma.

(2) Dijagnoza

Izjava 1: Urea izdisajni test najviše je istražen test te se preporučuje kao neinvazivni test izbora kod strategije „testiraj i liječi“. Monoklonalni antigen test iz stolice (tzv. fekalni antigen test) također se može koristiti.

Izjava 2: Inhibitore protonske crpke treba prekinuti minimalno 2 tjedna prije testiranja za *H. pylori* infekciju. Antibiotike i soli bizmuta treba prekinuti najmanje 4 tjedna prije testa.

Izjava 3: Kada postoji indikacija za endoskopijom u kliničkoj praksi, a nema kontraindikacije za biopsijom, test izbora je brzi ureza test (skr. BUT). U slučaju pozitivnog testa moguće je promptno uvođenje terapije. Uzima se jedan bioptički uzorak iz antruma i jedan iz korpusa želuca. BUT se ne preporučuje kao test potvrđivanja eradikacije bakterije.

Izjava 4: Za praćenje *H. pylori* gastritisa, minimum standardne biopsije je uzimanje 2 uzorka iz antruma i 2 iz srednjeg dijela korpusa želuca. Dodatna biopsija iz područja incizure potrebna je kod sumnje na prekancerozne lezije.

Izjava 5: Većina slučajeva *H. pylori* infekcije može se dijagnosticirati iz želučanih biopsija histokemijskom analizom. U slučaju kroničnog (aktivnog) gastritisa koji se nije dijagnosticirao histokemijskom analizom, preporučuje se imunohistokemijska analiza.

Izjava 6: Ukoliko je standardna terapija s klaritromicinom prva linija terapije, preporučuje se mikrobiološko testiranje osjetljivosti na klaritromicin, osim ukoliko se radi o području s niskom stopom rezistencije na klaritromicin (<15 %).

Izjava 7: Nakon neuspjeha prve linije terapije savjetuje se test osjetljivosti na antibiotike, osim kada se planira uvesti bizmut četverostruka terapija.

Izjava 8: Serološki testovi imaju visoku točnost (lokalno validirani) te se mogu koristiti kao neinvazivni testovi.

Izjava 9: Pepsinogen (Pg) serološki test najviše je korišten neinvazivni test za dijagnosticiranje stanja želučane sluznice.

Izjava 10: Urea izdisajni test najbolji je test za dijagnostiku *H. pylori*, a fekalni antigen test je alternativa. Treba se izvoditi najmanje 4 tjedna nakon završetka terapije.

Izjava 11: Eradikacija *H. pylori* značajno poboljšava gastritis i atrofiju, ali nema utjecaj na intestinalnu metaplaziju.

(3) Liječenje

Izjava 1: Stopa rezistencije *H. pylori* na antibiotike je u porastu u većim dijelovima svijeta.

Izjava 2: Trojna terapija s klaritromicinom je napuštena ukoliko je stopa rezistencije *H. pylori* na klaritromicin >15 %.

Izjava 3: Za bilo koji terapijski protokol, stopa eradikacije se može predvidjeti ako je poznata stopa prevalencije antibiotske rezistencije u populaciji i stopa izlječenja za rezistentne i osjetljive sojeve. Bez obzira na stopu antibiotske rezistencije u populaciji važan je anamnestički podatak o prethodnome abuzusu antibiotika kod bolesnika.

Izjava 4: Bizmut četverostruka ili ne-bizmut četverostruka terapija (konkomitantna) preporučuje se za područje s visokom rezistencijom na klaritromicin (>15 %). U područjima s visokom dvojnomo rezistencijom na klaritromicin i metronidazol, kao prva linija terapije preporučuje se bizmut četverostruka terapija.

Izjava 5: Preporučeno trajanje bizmut četverostruke terapije treba biti 14 dana, osim ako lokalno nije dokazana djelotvornost terapije od 10 dana.

Izjava 6: Rezistencija na klaritromicin onemogućava primjenu trojne terapije i sekvencijske, rezistencija na metronidazol onemogućava primjenu sekvencijske terapije, a rezistencija na klaritromicin i metronidazol onemogućava primjenu sekvencijske, hibridne i konkomitantne terapije.

Izjava 7: Trenutno je konkomitantna terapija (IPC, amoksicilin, nitroimidazol, klaritromicin) najpoželjnija ne-bizmut četverostruka terapija pošto je najučinkovitija terapija glede problema antibiotske rezistencije.

Izjava 8: Preporučeno trajanje ne-bizmut četverostruke terapije treba biti 14 dana, osim ako lokalno nije dokazana djelotvornost terapije od 10 dana.

Izjava 9: U područjima s niskom rezistencijom na klaritromicin preporučuje se trojna terapija kao prva linija terapije. Bizmut četverostruka terapija je alternativa.

Izjava 10: Korištenje visokih doza IPC dvaput na dan povećava učinkovitost trojne terapije. Treba dati prednost esomeprazolu i rabeprazolu u Europi i Sjevernoj Americi pošto je visoka prevalencija brzih metabolizatora.

Izjava 11: Preporučeno trajanje trojne terapije s klaritromicinom treba biti 14 dana, osim ako lokalno nije dokazana djelotvornost terapije od 10 dana.

Izjava 12: Nakon neuspjeha bizmut četverostruke terapije preporučuje se trojna ili četverostruka terapija s fluorokinonom. U slučaju visoke rezistencije na fluorokinolone, preporučuje se terapija bizmutom i drugim antibioticima ili rifabutinom.

Izjava 13: Nakon neuspjeha trojne terapije s klaritromicinom i amoksicilinom preporučuje se bizmut četverostruka terapija i trojna ili četverostruka terapija s fluorokinonom kao druga linija terapije.

Izjava 14: Nakon neuspjeha ne-bizmut četverostruke terapije, preporučuje se bizmut četverostruka terapija te trojna ili četverostruka terapija s fluorokinonom.

Izjava 15: Nakon neuspjeha druge linije terapije preporučuje se mikrobiološki test osjetljivosti ili molekularno testiranje genotipske rezistencije.

Izjava 16: Nakon neuspjeha prve terapije s klaritromicinom i druge linije terapije s bizmutom preporučuje se terapija s fluorokinolonom. U slučaju visoke rezistencije na fluorokinolone, preporučuje se terapija bizmuta s drugim antibioticima ili rifabutinom.

Izjava 17. Nakon neuspjeha prve linije terapije (trojna i ne-bizmut četverostruka) te druge linije (terapija s fluorokinolonom), preporučuje se bizmut četverostruka terapija.

Izjava 18: Nakon neuspjeha bizmut četverostruke terapije kao prve linije, te terapije s fluorokinolonom kao druge linije, preporučuje se trojna ili četverostruka terapija s klaritromicinom.

Izjava 19: U slučaju alergije na penicilin preporučuje se kao prva linija terapije (IPC + klaritromicin + metronidazol) u područjima niske rezistencije na klaritromicin, te bizmut četverostruka terapija u slučaju visoke rezistencije na klaritromicin.

(4) Prevencija/javno zdravstvo

Izjava 1: *H. pylori* je glavni etiološki čimbenik za karcinom želuca.

Izjava2: *H. pylori* je čimbenik rizika za proksimalni karcinom želuca ukoliko su adenokarcinom jednjaka i junkcije isključeni.

Izjava 3: Eradikacija *H. pylori* smanjuje rizik razvoja karcinoma želuca.

Izjava 4: Utjecaj okolišnih čimbenika je manji od učinka *H. pylori*.

Izjava 5: Eradikacija *H. pylori* poništava upalni dogovor te prevenira progresiju preneoplastičnih lezija.

Izjava 6: Eradikacija *H. pylori* ima reverzibilni učinak na atrofiju, ali ne i na intestinalnu metaplaziju.

Izjava 7: Rizik razvoja karcinoma želuca može se smanjiti učinkovitom eradikacijom prije razvoja atrofije i intestinalne metaplazije.

Izjava 8: Eradikacija *H. pylori* kao prevencija nastanka karcinoma je ekonomski učinkovita u područjima s visokom prevalencijom karcinoma želuca.

Izjava 9: Eradikacija *H. pylori* pruža kliničke i ekonomske dobrobiti.

Izjava 10. U područjima s visokim rizikom od karcinoma preporučuje se strategija “probir i liječenje“.

Izjava 11: Strategija “probir i liječenje“ preporučuje se u područjima srednjeg do niskog rizika za karcinom.

Izjava 12: Ova strategija preporučuje se kod pojedinaca s visokim rizikom za karcinom želuca.

Izjava 13: Probir utemeljen na endoskopiji preporučuje se za pojedince i društva s visokim rizikom za karcinom želuca.

Izjava 14: Uznapredovale preneoplastične lezije (atrofija i intestinalna metaplazija) treba endoskopski pratiti.

Izjava 15: Treba poticati javne kampanje za prevenciju karcinoma želuca.

Izjava 16: Masivna eradikacija *H. pylori* prema principu strategije „probir i liječenje“ s najčešće korištenim antibioticima može potaknuti antibiotsku rezistenciju na druge patogene osim *H. pylori*.

Izjava 17: Učinkovito cjepivo za *H. pylori* trebalo bi biti najbolja javno zdravstvena mjera protiv ove infekcije.

(5) *H. pylori* i želučana mikroflora

Izjava 1: Želučana mikroflora uključuje druge mikrobe osim *H. pylori*.

Izjava 2: Sastav želučane mikroflora i kako *H. pylori* djeluje na nju još nije u cijelosti razjašnjen.

Izjava 3: Sastav želučane mikroflora ima ulogu u razvoju *H. pylori* povezanih bolesti.

Izjava 4: Ne-*H. pylori* vrste mogu uzrokovati želučane bolesti ljudi.

Izjava 5: Eradikacija *H. pylori* narušava ravnotežu crijevne mikroflora.

Izjava 6: Eradikaciju *H. pylori* treba provesti oprezno kod nerazvijene ili nestabilne crijevne mikroflora.

Izjava 7: Eradikacija *H. pylori* može selektirati mikroorganizme crijevne mikroflora rezistentne na antibiotike.

Izjava 8: Dodatna istraživanja su potrebna glede učinka eradikacije *H. pylori* na sastav crijevne mikroflora.

Unatoč brojnim problemima infekcije *H. pylori*, svijest javnosti po ovom pitanju ostaje niska. Preporučuju se edukativni programi za poboljšanje svijesti i znanja pacijenata o infekciji *H. pylori* (73, 74). Studija provedena na pacijentima s peptičkom ulkusnom bolesti pokazala je da je zdravstveni odgoj pridonio poboljšanju samozbrinjavanja pacijenata te da je rezultirao smanjenjem stope infekcije *H. pylori* (75). Rano otkrivanje *H. pylori* smanjuje rizik od komplikacija bolesti u bolesnika. Štoviše, odgovarajuća farmakoterapijska intervencija dovodi do iskorjenjivanja *H. pylori* infekcije.

Iz svega do sada navedenog može se zaključiti da kako bi se otkrila i iskorijenila ova infekcija, opća populacija bi trebala biti upoznata s osnovnim informacijama o infekciji *H. pylori*.

1.4. CONSORT A

Jako je važno približiti informacije o novim saznanjima liječenja *H. pylori* infekcije liječnicima koji se susreću s ovim problemom. Bitno je naglasiti da liječnici obiteljske medicine kao i drugih specijalnosti imaju vrlo važnu ulogu u dijagnostici i liječenju *H. pylori* infekcije. Dosadašnja istraživanja o znanju, stavovima i primjeni smjernica za dijagnostiku i liječenje *H. pylori* infekcije utvrdila su nedovoljnu razinu znanju i adhezencije sa smjernicama o postupanju s *H. pylori* infekcijom zadnja tri desetljeća. Meta-analiza iz 2002. godine naglašava kako smjernice navedenih konsenzusa nisu dovoljne za postizanje optimalne adhezencije liječnika s postupnicima za liječenje *H. pylori* infekcije (76).

Konsolidirani standardi izvještavanja o kliničkim pokusima (CONSORT) obuhvaćaju različite razvijene postupnike kojima se mogu umanjiti problemi koji proizlaze iz neadekvatnog prikaza podataka iz randomiziranih kliničkih pokusa (RCT). Osnova CONSORT-a je CONSORT izjava koja je utemeljena na dokazima (77, 78). Dodatak CONSORT za sažetke (CONSORT-A) daje popis bitnih podataka koje bi autori trebali uključiti prilikom opisivanja provedenog kliničkog pokusa u sažetku časopisa ili u sažetku sa skupa (79). Dodatak za sažetke traži prepoznavanje studije kao RCT-a s ciljem točnog indeksiranja u bazama podataka, opis dizajna same studije te kontakt podatke dopisnog autora radi dobivanja dodatnih informacija ili potrebnih pojašnjenja. Također se traži definiranje cilja istraživanja, opis kriterija uključivanja ispitanika i okruženja u kojem su podaci prikupljeni, provedenih intervencija, korištenih mjera ishoda te metoda korištenih za randomizaciju i zasljepljivanje ispitanika. Navedeni podaci omogućavaju uvid u metodologiju korištenu prilikom provedbe istraživanja te pružaju pomoć oko određivanja valjanosti i primjenjivosti rezultata za čitatelje članka. Stavka rezultati donosi opis dobivenih rezultata što uključuje status istraživanja, broj ispitanika nasumično raspoređenih u istraživačke grupe, kao i broj ispitanika koji je ušao u analizu rezultata za svaku grupu. Dalje, uključuje prikaz rezultata za primarni ishod za svaku grupu s procijenjenom veličinom učinka i njenom preciznosti, neželjene učinke do kojih je došlo tijekom provođenja studije te zaključke istraživanja. Konačno, traži se podatak o registraciji istraživanja u registrima kliničkih pokusa te izvor financiranja studije (30).

Sažetak objavljenog istraživanja omogućuje kvalitetnu komunikaciju od znanstvenika prema kliničarima i poboljšava provođenje rezultata znanstvenih istraživanja u kliničkoj praksi. Nadalje, sažeci su sigurno pročitani dio članaka, a najčešće i jedini dio članka koji kliničari čitaju jer sažeci omogućavaju brzo pregledavanje ključnih informacija članka. Ako su sažeci visoke kvalitete, oni pružaju kliničarima informacije o metodologiji i rezultatima istraživanja. Nadalje, visoka kvaliteta sažetaka omogućava kliničarima točnu procjenu je li objavljeno istraživanje relevantno za njihovo područje interesa te kako bi uz pomoć dotičnog istraživanja mogli poboljšati svoju kliničku praksu. Stoga bi znanstvenici trebali povećati kvalitetu sažetaka kako bi se kliničarima omogućilo brzo i učinkovito pregledavanje članaka. Također, treba napomenuti da kliničarima često nedostaje vremena za čitanje cijelih članaka, kao i to da kliničari često nemaju dovoljno iskustva za kritičko vrednovanje članaka, tako da se oni često pretplate na različite usluge uz pomoć kojih mogu dobiti određene informacije. Nadalje, često se događa da potpuni članci nisu dostupni bez pretplate (80, 81).

Tijekom posljednjih 30 godina su na temelju dostupnih studija donešene brojne nacionalne i međunarodne smjernice o dijagnozi i liječenju infekcije *H. pylori* (33, 82, 83). Količina podataka o *H. pylori* bakteriji kao i saznanja o njenoj eradikaciji stalno rastu u skladu s brojnim kliničkim istraživanjima. Stoga je bitno poboljšati preglednost, dostupnost kao i kritičku procjenu novih istraživanja da bi se ona mogla brzo i uspješno koristiti u kliničkoj praksi.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1 Problematika istraživanja

H. pylori infekcija je globalni zdravstveni problem s visokom stopom prevalencije u svijetu dodatno zakompliciran porastom rezistencije uzročnika na antibiotike (12, 30, 31). Stoga je važno opću populaciju upoznati s aspektima ove infekcije. Na važnost upoznavanja opće populacije s *H. pylori* infekcijom ukazuje istraživanje provedeno na pacijentima s peptičkom ulkusnom bolesti koje je pokazalo da je zdravstveni odgoj pridonio poboljšanju samozbrinjavanja pacijenata te da je rezultirao smanjenjem stope infekcije *H. pylori* (75). Također, bitno je naglasiti da rano otkrivanje *H. pylori* smanjuje rizik od komplikacija bolesti u bolesnika.

Nadalje, liječnici obiteljske medicine imaju vrlo važnu ulogu u dijagnostici i liječenju infekcije *H. pylori*. Međutim, dosadašnja istraživanja su pokazala nedovoljnu razinu znanja i pridržavanja važećih smjernica o dijagnostici i liječenju *H. pylori* infekcije kod liječnika obiteljske medicine u svijetu u posljednja dva desetljeća (84-87). Budući da se kliničari o novim smjernicama liječenja *H. pylori* infekcije često informiraju putem dostupnih medicinskih publikacija, a kao što je već napomenuto da u nedostatku vremena često samo pročitaju sažetak članka, ostaje otvoreno pitanje je li ovakvim rezultatima doprinijelo i nedovoljno jasno pisanje samih sažetaka članaka.

2.2 Hipoteza

1. Znanje, stavovi i navike opće populacije u Hrvatskoj o *H. pylori* infekciji su nedostatni
2. Sažetci većine randomiziranih kliničkih istraživanja nisu usklađeni sa CONSORT-A smjernicama
3. Uvođenje CONSORT-A izjave pri pisanju sažetaka jest dovelo do poboljšanja njihove kvalitete

2.3 Cilj istraživanja

1. cilj istraživanja je bilo procijeniti znanje, stavove, navike i druge čimbenike u vezi s *H. pylori* u općoj populaciji u Hrvatskoj

2. cilj istraživanja je bilo procijeniti usklađenost sažetaka RCT o liječenju *H. pylori* infekcije prema CONSORT-A smjernicama te istražiti čimbenike povezane s kvalitetom izvještavanja
3. cilj istraživanja je bilo procijeniti da li je uvođenje CONSORT-A izjave pri pisanju sažetaka dovelo do poboljšanja njihove kvalitete

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1 Ustroj istraživanja

Istraživanje se sastoji od dva dijela. U prvom dijelu, istraživanje stavova, znanja i navika opće populacije u Republici Hrvatskoj, je ustrojeno kao presječno anketno istraživanje. Istraživanje je bilo anonimno, a sudjelovanje u istraživanju dragovoljno. Ispitanicima nije bila ponuđena nagrada za sudjelovanje u istraživanju. Izvor podataka je bio primaran.

Istraživanja na općoj populaciji Republike Hrvatske su odobrena od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu (Klasa: 003-08/21-03/0003; Ur. br.: 2181-198-03-04-21-0035).

Drugi dio istraživanja se sastojao od opservacijske studije pretraživanja znanstvenih publikacija u bazama podataka te usporedbom pregledanih sažetaka s CONSORT-A smjernicama. Izvor podataka je bio sekundaran (relevantni RCT sažetci indeksirani u MEDLINE/PubMed bazi podataka.).

Oba istraživanja su se provodila u skladu sa smjernicama Helsinške deklaracije.

Istraživanje se provelo u sklopu Katedre za farmaciju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu u suradnji sa Zavodom za gastroenterologiju, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split.

3.2. Ispitanici

3.2.1. Prvi dio istraživanja

U istraživanju ocjene znanja, stavova i navika opće populacije u Republici Hrvatskoj o infekcijama bakterijom *H. pylori* su uključeni svi punoljetni državljani Republike Hrvatske (dobi 18 godina ili više) koji nisu zaposleni kao zdravstveni radnici.

Upitnik je poslan ispitanicima preko njihovih liječnika obiteljske medicine kao mrežni dokument. Svi ispitanici su prije ulaska u istraživanje morali dati informirani pristanak. Svi ispitanici studije su sudjelovali dragovoljno i anonimno. Ispitanicima nije ponuđena nagrada za sudjelovanje u istraživanju.

3.3. Veličina uzorka i statistički postupci

Izračun veličine uzorka:

Na temelju postavljenog intervala pouzdanosti od 95 % i margine greške od 5 % te ukupne populacije Republike Hrvatske od 3937024 stanovnika, određeno je da minimalni broj sudionika potreban za istraživanje iznosi $N=385$.

Po uzoru na studiju Wu et al., ispitanici su bili stratificirani u tri skupine s obzirom na prikazanu razinu znanja o *H. pylori* (88). Skupina koja je netočno odgovorila na sva pitanja ili ih je označila s „ne znam“ je bila označena kao skupina s niskom razinom znanja. Ispitanici koji imaju jedan do tri točna odgovora su bili okarakterizirani kao skupina s umjerenom razinom znanja dok su oni s četiri ili pet točnih odgovora biti opisani kao skupina visoke razine znanja.

Statistički postupci:

Ispitalo se postojanje povezanosti inficiranosti bakterijom s demografskim čimbenicima i navikama, kao i povezanost poboljšanja simptoma nakon terapije s demografskim čimbenicima, navikama, postojanju neželjenih učinaka terapije te odlaska na kasnije kontrolne liječničke preglede. Kao mjera povezanosti su se koristili Fischerov i Cramerov V test. Povezanost se smatrala slabom za vrijednosti ispod 0,1, umjerenom za vrijednosti između 0,11 i 0,31 te snažnom za vrijednosti iznad 0,31.

Podatci su se prikazali kao apsolutne brojke i udjeli izraženi kao postotci ili kao medijan i interkvartilni raspon, ovisno o tipu podataka. Razina statističke značajnosti je bila postavljena na $p<0,05$. Podaci su bili analizirani koristeći Hi-kvadrat test.

Statistička analiza je bila provedena koristeći statistički program SPSS (ver. 16.0 IBM Corporation, Chicago, Illinois, SAD).

Odgovori su se prikupljali elektroničkim putem tijekom razdoblja od dva mjeseca (od 1. travnja do 31. svibnja 2021. godine u Republici Hrvatskoj). Dozvoljen je bio jedan odgovor po IP adresi (internet protokol adresi).

Ogledni primjerak anketnog upitnika za opću populaciju se nalazi u poglavlju Dodatak.

3.2.2. Drugi dio istraživanja

U drugom dijelu istraživanja provedena je opservacijska studija relevantnih RCT sažetaka indeksiranih u MEDLINE/PubMed bazi podataka te usporedba pregledanih sažetaka s CONSORT-A smjericama.

Strategija pretrage istraživanja:

("helicobacter pylori"[MeSH Terms] OR ("helicobacter"[All Fields] AND "pylori"[All Fields]) OR "helicobacter pylori"[All Fields]) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) (AND (2010:2019[pdat]))

Kriteriji uključenja sažetaka:

- uključeni su isključivo sažetci randomiziranih kliničkih pokusa neovisno o načinu dizajniranja pokusa
- uključena su samo istraživanja koja su uključivala i kontrolnu skupinu gdje su ispitanici nasumično raspoređivani u istraživačke grupe
- uključene studije su uključivale usporedbu intervencije/terapije s placebom, drugom terapijom ili s grupom bez intervencije/terapije
- korištene mjere ishoda nisu predstavljale kriterij isključenja (sažetci su uključivani neovisno o korištenim mjerama ishoda)
- studije koje su obuhvaćale pacijente s različitim komorbiditetima također nisu bile isključene
- sažetci objavljeni u razdoblju od 2010. do 2019. godine (uključujući i navedene godine)

Kriteriji isključenja/neuključenja:

- sažetci nekliničkih ispitivanja, opservacijske studije bez intervencije, studije praćenja studija prethodno objavljenih ispitivanja, recenzije, protokoli, pisma urednicima i komentari su bili isključeni
- sažetci koji opisuju ispitivanja s isključivo negativnim *H. pylori* pacijentima su također bili isključeni
- studije o infekciji *H. pylori* bez relevantnog značaja za područje gastroenterologije su bile isključene (npr. oralne infekcije *H. pylori*, periimplantitisi, itd.)

Sažetci dobiveni pretragom su neovisno pregledani. Pregledom su pronađeni sažetci koji odgovaraju kriterijima uključenja te koji ne odgovaraju ni jednom kriteriju isključenja/neuključenja. Nad uključenim sažetcima je provedeno ocjenjivanje sukladnosti s CONSORT-A smjericama pri čemu je sažetak za svaku stavku dobio binarnu ocjenu 0 ili 1, ovisno je li stavka adekvatno opisana. Svaki sažetak je dobio ukupnu ocjenu kvalitete izvještavanja, na skali od 0 do 17 koja odgovara broju stavki koje su opisane sukladno smjericama. Iz svakog sažetka su također izvučeni podatci o dodatnim faktorima koji su potencijalni prediktori kvalitete izvještavanja. Stavke CONSORT-A smjernica s uvjetima za sukladnost te podatci o prediktorima se nalaze opisani u Tablici 1.

Statistički postupci:

Suglasnost između ocjenjivača je određena koristeći Cohen κ koeficijent pri čemu je vrijednost koeficijenta iznad 0,60 smatrana dostatnom. Rezultati su bili prikazani kao ukupni broj, udio izražen postotkom, srednja vrijednost i standardna devijacija, srednja vrijednost i 95 %-tni interval pouzdanosti ili medijan i interkvartilni raspon. Linearna regresijska analiza je bila provedena s ciljem određivanja povezanosti ukupne ocjene izvještavanja sažetaka s dodatnim faktorima, potencijalnim prediktorima kvalitete izvještavanja. Univarijantna analiza se provela za svaki pojedinačni faktor, te su se oni faktori koji su statistički značajno povezani s kvalitetom izvještavanja uključili u multivarijantu analizu. Promjene ukupne ocjene kvalitete izvještavanja s vremenom se provela koristeći usporedbom ocjena sažetaka raspoređenih u skupine prema godini objave, tako da svaka skupina uključuje dvogodišnje razdoblje, koristeći Kruskal-Wallisov test te Dunnov *post hoc* test. Razina statističke značajnosti je bila postavljena na $p < 0,05$. Statistička analiza je bila provedena koristeći statistički paket Prism 6 (ver. 6.01, GraphPad Software, La Jolla, Kalifornija, SAD) i SPSS (ver. 16.0 IBM Corporation, Chicago, Illinois, SAD).

Podatci su se prikupljali elektroničkim putem tijekom razdoblja od dva mjeseca (od 1. veljače do 31. ožujka 2021. godine u Republici Hrvatskoj). Ogladni primjerak tablice za CONSORT-A vidi u poglavlju Dodatak, Tablica 1.

4. REZULTATI

4.1. Prvo istraživanje

4.1.1. Rezultati prvog istraživanja

U anketi je sudjelovala ukupno 1131 osoba. Većina uključenih ispitanika bili su mlađe (19–34 godine) (43,5 %) ili srednje dobi (35–60 godina) (46,9 %) i živjeli su u urbanim sredinama (77,2 %). Većina je bila visoko obrazovana, s diplomama prvostupnika (14,0 %) ili magisterija i više (52,8 %). Značajan dio njih je imao završeno samo srednjoškolsko obrazovanje (30,2 %). Prema zanimanju, većina sudionika su bili znanstvenici, inženjeri (24,3 %) ili klasificirani kao ostalo (32,0 %). Veći dio (83,1 %) sudionika je bio upoznat s bakterijom *H. pylori*. Ukupno 315 sudionika (27,9 %; 23,3–30,5 % 95 % interval pouzdanosti (CI)) testirani su na infekciju *H. pylori* tokom svog života, a s time da je 156 sudionika (13,8 %; 11,8–15,8 % 95 % CI) nekada bilo pozitivno. Potpuni demografski podaci prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Demografske karakteristike uključenih ispitanika (N=1131)

Karakteristike	N	%
Dob		
19-34 godina	492	43,5
35-60 godina	530	46,9
>60 godina	109	9,6
Spol		
Ženski	860	76,0
Muški	270	23,9
Bez odgovora	1	0,1
Razina obrazovanja		
Osnovna škola (ili niže)	6	0,5
Srednja škola	342	30,2
Strukovna škola	27	2,4
Prvostupnik	158	14,0
Magisterij (i više)	597	52,8
Bez odgovora	1	0,1
Prebivalište		
Grad	873	77,2
Spoj grada i ruralnog područja	149	13,2
Ruralno	92	8,1
Bez odgovora	17	1,5
Zanimanje		
Zakonodavci, dužnosnici i direktori	54	4,8
Znanstvenici, inženjeri i stručnjaci	275	24,3
Tehničari i stručni suradnici	86	7,6

Uslužna i trgovačka zanimanja	141	12,5
Poljoprivrednici, šumari, ribari i lovci	4	0,4
Rukovatelji postrojenjima i strojevima, industrijski proizvođači i sastavljači proizvoda	6	0,5
Studenti	203	17,9
Ostalo	362	32,0
Navike		
Dugoročno konzumiranje alkoholnih pića	90	8,0
Dugoročno pušenje	266	23,5
Dugoročno konzumiranje hrane bogate mastima	245	21,7
Često jedenje slatkiša	534	47,2
Često jedenje morskih plodova	78	6,9
Često jedenje konzervirane hrane	37	3,3
Često ispijanje kave	521	46,1
Često ispijanje čaja	52	4,6
Ispitanici čuli za <i>H. pylori</i>	940	83,1
Ispitanici bili na pretragama na <i>H. pylori</i> infekciju	315	27,9
Ispitanici imali <i>H. pylori</i> infekciju		
Da	156	13,8
Ne	784	69,3
Ne znam	158	14,0

Što se tiče osobnih navika povezanih s infekcijom *H. pylori*, 951 (84,1 %) sudionik je imao barem jednu navedenu naviku, uz dugotrajnu konzumaciju kave (46,1 %) i slatkiše (47,2 %) kao najzastupljenije (Tablica 1). Pojedini ispitanik je imao medijan od jedne od navedenih životnih navika (interkvartilni raspon (IQR 1-2)).

4.1.2. Znanje o *H. pylori*

Sudionici su imali medijan od četiri točna odgovora (IQR: 2-4). Sve točne odgovore je imalo 15,6 % sudionika, dok 11,5 % nije imalo niti jedan točan odgovor. Sve u svemu, ispitanici su imali dobro znanje, a nešto više od polovice (52,7 %) odgovorilo je na četiri ili pet od pet pitanja točno. Uočene su razlike u znanju između različitih demografskih skupina (Tablica 2).

Stariji sudionici, iznad 60 godina, imali su manju učestalost visokog znanja o *H. pylori* (43,1 %) u usporedbi sa sudionicima mlađe i srednje dobi (56,1 % i 51,5 %, $p = 0,014$). Nadalje, muškarci su imali veći udio ispitanika s niskim znanjem u usporedbi sa ženama (22,6 % naspram 7,9 % žena, $p < 0,001$). Ruralni sudionici imali su veću učestalost pogrešnih odgovora

u odnosu na urbana i prigradska naselja (21,7 % ruralni prostori u odnosu na 9,5 % gradskih i 9,4% prigradskih, $p = 0,011$). Postojala je i razlika u pogledu zanimanja sudionika. Studenti te znanstvenici, inženjeri i drugi stručnjaci su češće uključivali ispitanike s visokim znanjem, a manje ispitanika s niskim znanjem u usporedbi sa državnim službenicima, uslužnim i prodajnim radnicima ili kvalificiranim poljoprivrednicima, djelatnicima šumarstva i ribarstva (Tablica 2, $p < 0,001$). Grupa sudionika prethodno testirana za *H. pylori* infekciju imala je više ispitanika s visokim znanjem u odnosu na skupinu sudionika koji nisu bili testirani na infekciju (Tablica 2, $p < 0,001$).

Tablica 2. Čimbenici koji utječu na znanje ispitanika o *H. pylori*

	Nisko (%)	Umjereno (%)	Visoko (%)	p*
Ukupno	130 (11,5)	405 (35,8)	596 (52,7)	
Dob				
19-34 godina	64 (13,0)	152 (30,9)	276 (56,1)	
35-60 godina	55 (10,4)	202 (38,1)	273 (51,5)	0,014
>60 godina	11 (10,1)	51 (46,8)	47 (43,1)	
Spol				
Ženski	68 (7,9)	310 (36,0)	482 (56,0)	<0,001
Muški	61 (22,6)	95 (35,2)	114 (42,2)	
Razina obrazovanja				
Osnovna škola (ili niže)	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50,0)	
Srednja škola	46 (13,5)	129 (37,7)	167 (48,8)	
Strukovna škola	5 (18,5)	12 (44,4)	10 (37,0)	0,238
Prvostupnik	12 (7,6)	55 (34,8)	91 (57,6)	
Magisterij (i više)	66 (11,1)	206 (34,5)	325 (54,4)	
Prebivalište				
Grad	83 (9,5)	317 (36,3)	473 (54,2)	
Spoj grada i ruralnog područja	14 (9,4)	52 (34,9)	83 (55,7)	0,011
Ruralno	20 (21,7)	34 (37,0)	38 (41,3)	
Zanimanje				
Zakonodavci, dužnosnici i direktori	5 (9,3)	24 (44,4)	25 (46,3)	
Znanstvenici, inženjeri i stručnjaci	29 (10,5)	81 (29,5)	165 (60,0)	
Tehničari i stručni suradnici	7 (8,1)	34 (39,5)	45 (52,3)	
Uslužna i trgovačka zanimanja	19 (13,5)	59 (41,8)	63 (44,7)	
Poljoprivrednici, šumari, ribari i lovci	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	<0,001
Rukovatelji postrojenjima i strojevima, industrijski proizvođači i sastavljači proizvoda	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	
Studenti	19 (9,4)	51 (25,1)	133 (65,5)	
Ostalo	47 (13,0)	152 (42,0)	163 (45,0)	
Ispitanici bili na pretragama na <i>H. pylori</i> infekciju				
Da	1 (0,3)	103 (32,7)	211 (67,0)	<0,001
Ne	115 (14,4)	300 (37,5)	384 (48,1)	

* Fisherov egzaktni test

Razine znanja ispitanika stratificirane na temelju broja točnih odgovora: nisko (svi odgovori netočni ili odgovorili ne znam), umjereno (1 do 3 točna odgovora) i visoko (4 do 5 točnih odgovora).

4.1.3. Izvori informacija o *H. pylori*

Najčešće korišteni izvori informacija o *H. pylori* bili su internet i društveni mediji (31,1%), a na drugom su mjestu prijatelji i obitelj s 28,8%. Knjige je koristilo 250 sudionika (22,1%), dok je druge neodređene ostale izvore koristilo 17,8% ispitanika. Samo 20,8% sudionika odgovorilo je da su dobili njihove informacije o *H. pylori* tijekom njihovih liječničkih pregleda. Zanimljivo, kod samo 4,4% sudionika korišteni su TV i radio, dok nitko od sudionika nije koristio novine i časopise kao izvor informacija, odražavajući promjene u suvremenoj medijskoj potrošnji.

4.1.4. Stavovi o *H. pylori* testiranju i programima probira

Većina sudionika (70,6%) nije bila testirana na *H. pylori* infekciju, a najčešći razlog nesudjelovanja u probiru je nedostatak simptoma (47,2%) i neuključenost pretrage u redoviti zdravstveni pregled (22,0%). Unatoč malom broju testiranih sudionika, podrška probiru bila je visoka među netestiranim, sa 597 (74,7%) za podršku, 11 (1,4%) protiv i 187 (23,4%) bez mišljenja o tome (Tablica 3).

Tablica 3. Stavovi ispitanika prema testiranju na *H. pylori* i terapiji

Ispitanici bili na pretragama za <i>H. pylori</i> infekciju	N	%
Da	315	27,9
Ne	799	70,6
Bez odgovora	17	1,5

Pitanja za ispitanike koji nisu bili na testiranju na *H. pylori*

Razlozi za ne-odlazak na probir	N	%
Nije uključeno u sistematski pregled	176	22,0
Nemam očitih simptoma i ne želim raditi takve pretrage	377	47,2
Mlad sam i ne vidim potrebu za takvim pretragama	114	14,3
Star sam i zabrinut za rizike koje nose takve pretrage	6	0,8
Ostalo	119	14,9
Bez odgovora	7	0,9

Podrška probiru na <i>H. pylori</i>	N	%
Da	597	74,7
Ne	11	1,4
Neutralno	187	23,4
Bez odgovora	4	0,5

Pitanja za ispitanike koji su bili na testiranju na *H. pylori*

Koje od sljedećih metoda biste predložili za vršenje pretrage na <i>H. pylori</i> ?	N	%
Samostalno traženje pretrage na infekciju	101	32,1
Prilikom rutinskog pregleda u liječnika	181	57,5
Nisam siguran	23	7,3
Bez odgovora	10	3,2

Ukoliko imate potvrđenu infekciju s *H. pylori* biste li savjetovali članove svog kućanstva da se testiraju?

Da	185	58,7
Ne	52	16,5
Neutralno	72	22,9
Bez odgovora	6	1,9

Koji je Vaš stav prema probiru na *H. pylori* infekciju?

Nije potrebno raditi probir	4	1,3
Neutralno	36	11,4
Podržavam probir	270	85,7
Bez odgovora	5	1,6

Ukoliko imate potvrđenu infekciju s *Helicobacter pylori*, biste li je liječili s ciljem eradikacije bakterije?

Da	281	89,2
Ne	5	1,6
Neutralno	22	7,0
Bez odgovora	7	2,2

Ukoliko ste negativno na *Helicobacter pylori*, ali član Vaše obitelji je pozitivan, biste li mu savjetovali liječenje s ciljem eradikacije bakterije?

Da	279	88,6
Ne	4	1,3
Bez mišljenja	31	9,8
Bez odgovora	1	0,3

Podrška programima probira također je bila visoka među testiranim sudionicima, s 85,7% za programe probira. Više od polovice testiranih sudionika (58,7%) predložilo bi testiranje za ostale članove njihovog kućanstva. Većina bi ušla u tretman za eradikaciju bakterije (89,2%) i predložili bi isto za članove svoje obitelji u slučajevima kada bi bili pozitivni (88,6%) (Tablica 3).

4.1.5. Eradikacijska terapija za *H. pylori*

Ukupno 156 sudionika (13,8 %) imalo je potvrđenu infekciju *H. pylori*. Većina je primila eradikacijsku terapiju (95,5 %), dok ostali nisu bili liječeni (3 ispitanika) ili nisu bili sigurni jesu li primili terapiju (4 ispitanika) (Tablica 4). Navedeni razlog neprihvatanja liječenja od strane jednog ispitanika je bilo uvjerenje da infekcija *H. pylori* nema utjecaja na zdravlje i kvalitetu života. Drugi ispitanik je tvrdio da je zabrinut zbog nuspojava lijekova i također je odabrao neodređeni razlog za neuzimanje terapije. Treći sudionik nije naveo razloge neuzimanja eradikacijske terapije.

Tablica 4. Terapija *H. pylori*

Ispitanici s <i>H. pylori</i> infekcijom	N	%
Da	156	13,8
Ne	784	69,3
Nisam siguran	158	14,0
Bez odgovora	33	2,9
Ukoliko ste imali infekciju, jeste li primili terapiju?		
Da	149	95,5
Ne	3	1,9
Nisam siguran	4	2,6
Bez odgovora	0	0,0
Razlozi za ne primanje terapije:		
Infekcija <i>H. pylori</i> nema utjecaja na zdravlje i kvalitetu života	1	
Ekonomski razlozi	0	
Zabrinutost oko mogućih neželjenih reakcija na lijek	1	
Zabrinutost oko povratka infekcije nakon terapije	0	
Ostalo	1	
Bez odgovora	1	
Pitanja za ispitanike koji su primili terapiju:		
Terapija uključivala antibiotik:		
Da	141	94,6
Ne	1	0,7
Nisam siguran	7	4,7
Bez odgovora	0	0,0
Primili trostruku ili četverostruku terapiju:		
Da	124	83,2
Ne	10	6,7
Nisam siguran	15	10,1
Bez odgovora	0	0,0
Trajanje terapije:		
<7 dana	3	2,0
7-10 dana	38	25,5
11-14 dana	37	24,8
>14 dana	45	30,2
Nisam siguran	24	16,1
Bez odgovora	2	1,3
Ponovni pregled nakon terapije:		
Da	106	71,1
Ne	35	23,5
Nisam siguran	8	5,4
Bez odgovora	0	0,0

Ponovno inficirani nakon terapije:

Da	23	15,4
Ne	96	64,4
Nisam siguran	29	19,5
Bez odgovora	1	0,7

Jeste li iskusili neke neželjene reakcije na lijekove tijekom terapije?

Bol u abdomenu	31	20,8
Proljevanje	14	9,4
Suhoća usta	20	13,4
Zatvor	10	6,7
Ostalo	21	14,1
Bez neželjenih reakcija	87	58,4

Procijenite stupanj poboljšanja simptoma uz terapiju:

Pogoršanje stanja	1	0,7
Bez promjene	13	8,7
Blago poboljšanje	24	16,1
Poboljšanje	70	47,0
Potpuno poboljšanje	41	27,5
Bez odgovora	0	0,0

Zabrinutost uzrokovana terapijom

Vrlo često	5	3,4
Često	9	6,0
Ponekad	48	32,2
Gotovo nikad	35	23,5
Nikad	52	34,9
Bez odgovora	0	0,0

Razmatram druge režime liječenja jer učinak tretmana nije zadovoljavajući?

Vrlo često	13	8,7
Često	10	6,7
Ponekad	39	26,2
Gotovo nikad	29	19,5
Nikad	57	38,3
Bez odgovora	1	0,7

Većina liječenih sudionika dobila je antibiotike (94,6%) u standardnoj kombinaciji po tipu trostruke ili četverostruke terapija (83,2%). Zabrinjavajući udio pacijenata (23,5%) nije otišao na kontrolni pregled nakon terapije. Nadalje, 15,4% je ponovno zaraženo nakon tretmana, a 19,5% nije bilo sigurno jesu li ponovno zaraženi. Neželjene učinke na lijek imalo je 41,6%, s bolovima u trbuhu i suhoćom usta kao najčešćim nuspojavama. Velik je udio sudionika (74,5%)

koji procjenjuju promjenu svojih simptoma nakon terapije kao poboljšanje ili potpuno poboljšanje. Samo jedan je sudionik (0,7%) tvrdio da je liječenje pogoršalo njegove simptome. Liječenje je uzrokovalo brigu cijelo vrijeme ili većinu vremena kod nešto manje od 10% sudionika dok je većina ispitanika tvrdila da su ih je liječenje ponekad zabrinulo (32,2%) ili nikad nije zabrinulo (34,9%). Druge opcije liječenja zbog nezadovoljavajućih rezultata razmatrane su ponekad do cijelo vrijeme za 41,6% ispitanih sudionika (Tablica 4).

Unatoč tome što je gotovo tri četvrtine sudionika prijavilo poboljšanje simptoma nakon liječenja, mnogi su i dalje osjećali razne simptome kao i druge tegobe nakon liječenja (Tablica 5). Tegobe koje su sudionici često imali su bile žgaravica, podrigivanje ili nadutost te osjećaj punoće želuca. Sudionici su se često žalili da moraju promijeniti svoje prehrambene navike zbog bolesti, uključujući i odricanje od omiljene hrane.

Tablica 5. Simptomi i tegobe nakon terapije

Imate li i nakon terapije neke od navedenih tegoba?	Vrlo često (%)	Često (%)	Ponekad (%)	Gotovo nikad (%)	Nikad (%)	Bez odgovora (%)
Abdominalna bol neovisno o intenzitetu	9 (6,0)	8 (5,4)	46 (30,9)	17 (11,4)	17 (11,4)	52 (34,9)
Osjećaj punoće u želucu	14 (9,4)	22 (14,8)	42 (28,2)	9 (6,0)	15 (10,1)	47 (31,5)
Podrigivanje ili vjetrovi	20 (13,4)	30 (20,1)	44 (29,5)	7 (4,7)	6 (4,0)	42 (28,2)
Povraćanje	2 (1,3)	0 (0,0)	19 (12,8)	27 (18,1)	35 (23,5)	66 (44,3)
Mučnina	7 (4,7)	13 (8,7)	44 (29,5)	18 (12,1)	19 (12,8)	48 (32,2)
Žgaravica	15 (10,1)	23 (15,4)	44 (29,5)	18 (12,1)	10 (6,7)	39 (26,2)
Gorak okus u ustima	11 (7,4)	14 (9,4)	18 (12,1)	23 (15,4)	26 (17,4)	57 (38,3)
Nedostatak apetita	6 (4,0)	8 (5,4)	17 (11,4)	27 (18,1)	31 (20,8)	60 (40,3)
Odricanje od omiljene hrane zbog bolesti	19 (12,8)	16 (10,7)	24 (16,1)	18 (12,1)	23 (15,4)	49 (32,9)
Nezadovoljstvo životom	3 (2,0)	7 (4,7)	22 (14,8)	29 (19,5)	27 (18,1)	61 (40,9)
Ograničenje u rekreaciji	8 (5,4)	4 (2,7)	19 (12,8)	24 (16,1)	33 (22,1)	61 (40,9)
Odnos s obitelji i prijateljima pogođen zbog bolesti	3 (2,0)	4 (2,7)	10 (6,7)	31 (20,8)	40 (26,8)	61 (40,9)
Ograničenja u spolnom životu	3 (2,0)	2 (1,3)	12 (8,1)	30 (20,1)	39 (26,2)	63 (42,3)
Nesanica	8 (5,4)	19 (12,8)	17 (11,4)	19 (12,8)	30 (20,1)	56 (37,6)
Promjena prehrambenih navika zbog bolesti	27 (18,1)	17 (11,4)	25 (16,8)	19 (12,8)	16 (10,7)	45 (30,2)
Osjećaj žalosti zbog bolesti	10 (6,7)	10 (6,7)	16 (10,7)	24 (16,1)	32 (21,5)	57 (38,3)
Osjećaj frustracije zbog bolesti	10 (6,7)	9 (6,0)	18 (12,1)	22 (14,8)	35 (23,5)	55 (36,9)
Osjećaj uznemirenosti zbog bolesti (kao što je strah od karcinoma, itd.)	8 (5,4)	12 (8,1)	16 (10,7)	25 (16,8)	32 (21,5)	56 (37,6)

4.1.6. Čimbenici koji utječu na učestalost infekcije *H. pylori* i procijenjeno poboljšanje simptoma nakon antibiotske terapije

H. pylori infekcija bila je umjereno povezana s dobi, spolom i profesijom sudionika (Tablica 6). Stariji sudionici imali su veću učestalost infekcija od srednjovječnih i mlađih sudionika (27,9 % nasuprot 18,4% sredovječnih i 6,7% mlađih, $p < 0,001$). Veći je udio žena bez infekcije (74,1% u odnosu na 62,4 % muškaraca, $p < 0,001$), iako su udjeli zaraženih bili usporedivi (14,0% u odnosu prema 14,9% muškaraca). Na ovu razliku vjerojatno je utjecao veći udio muškaraca koji su odgovorili da nisu sigurni imaju li infekciju. Zakonodavci, dužnosnici i direktori (20,4%), zaposleni u uslužnim i trgovačkim djelatnostima (24,4%), i rukovatelji postrojenjima i strojevima, industrijski proizvođači i sastavljači proizvoda (25,0%) imali su najveću incidenciju *H. pylori*, dok su radnici u poljoprivredi, šumarstvu i ribarstvu te studenti imali najveći udio nezaraženih (100,0% i 83,3% učenika, $p < 0,001$). Među navikama povezanih s infekcijom, samo je konzumacija alkohola imala slabu povezanost ($p = 0,041$).

Tablica 6. Čimbenici koji utječu na incidenciju *H. pylori* infekcije

	Čimbenici koji utječu na incidenciju <i>H. pylori</i> infekcije			Čimbenici koji utječu na procijenjeno poboljšanje simptoma nakon terapije		
	Hi kvadrat	Cramer V	P	Hi kvadrat	Cramer V	P
Dob	46,648	0,146	<0,001	10,964	0,192	0,204
Spol	19,951	0,135	<0,001	13,401	0,301	0,009
Prebivalište	2,326	0,033	0,676	2,288	0,088	0,971
Zanimanje	48,631	0,149	<0,001	34,070	0,24	0,083
Obrazovanje	4,680	0,046	0,791	13,606	0,175	0,327
Doživjeli nuspojavu tijekom terapije	n/a	n/a	n/a	3,489	0,154	0,48
Odlazak na kontrolni pregled nakon terapije	n/a	n/a	n/a	2,213	0,087	0,974
Navike						
Morski plodovi	0,495	0,021	0,781	0,114	0,028	0,998
Hrana bogata mastima	5,335	0,07	0,069	1,815	0,111	0,77
Kava	0,276	0,016	0,871	13,717	0,304	0,008
Konzervirana hrana	1,018	0,03	0,601	1,803	0,11	0,772
Čaj	4,032	0,061	0,133	26,543	0,423	<0,001
Alkohol	6,400	0,076	0,041	2,530	0,131	0,639
Pušenje	2,329	0,046	0,312	10,265	0,263	0,036
Slatkiši	0,917	0,029	0,632	1,550	0,102	0,818

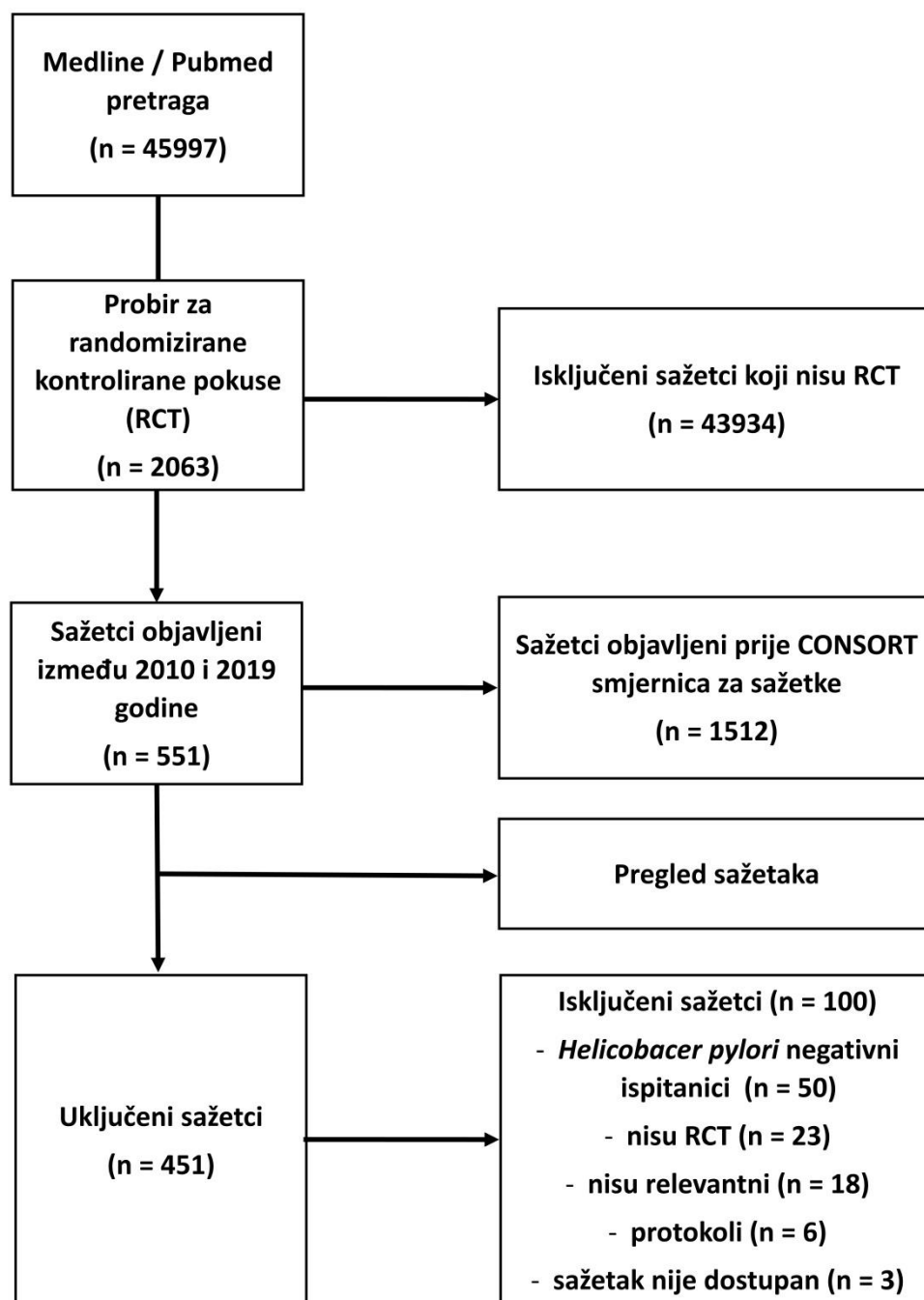
Procijenjeno poboljšanje simptoma nakon terapije povezano je sa spolom i određenim navikama (Tablica 6). Žene su imale manju učestalost bez promjene simptoma (5,4% u odnosu na 19,4% muškaraca, $p = 0,009$) kao i veću učestalost poboljšanja (53,6% prema 25,0% muškaraca), iako su muškarci imali veći udio potpunog poboljšanja (38,9% u odnosu na 24,1% žena). Navedena povezanost definirana je kao umjerena. Druga umjerena povezanost uočena je između konzumacije kave, jer su sudionici koji nisu redovito konzumirali kavu imali veće poboljšanje, pri čemu se u 81,5% ne-potrošača simptomi poboljšali ili potpuno poboljšali u usporedbi sa 65,5% konzumenata kave ($p = 0,008$). Nepušenje je bilo također umjereno povezano s boljim poboljšanjem simptoma budući da je 78,0% nepušača imalo poboljšane ili potpuno poboljšane simptome u usporedbi sa 64,1% pušača ($p = 0,036$). Pronađena je jaka povezanost s konzumacijom čaja, ali ti rezultati nisu bili valjani jer je uzorak konzumenata čaja liječenih od infekcije *H. pylori* bio mali ($N = 6$).

4.2. Drugo istraživanje

4.2.1. Karakteristike uključenih sažetaka

Prethodno opisanom strategijom pretraživanja pronađen je 551 sažetak, koji je podvrgnut na daljnji pregled kako bi se isključili oni koji nisu u skladu s kriterijima uključivanja. Isključeno je sto sažetaka. Od tih stotinu, pedeset je uključivalo samo *H. pylori* negativne sudionike. Dvadeset i tri sažetka nisu bili RCT-ovi od kojih su tri bila *in vitro* pokusi, jedan je bio ispravak i jedan je bio odgovor na pismo uredniku, dok su ostali bile su opservacijske studije bez intervencije. Osamnaest sažetaka je isključeno jer nisu bili povezani s infekcijom *H. pylori* relevantnom za područje gastroenterologije. Šest sažetaka opisalo je samo protokole za RCT. Konačno, sažeci za tri ispitivanja nisu bili dostupni.

Slika 1. Dijagram toka sažima strategiju pretraživanja i testiranje za odluku o uvrštavanju sažetaka u ispitivanje.



Tablica 7. Karakteristike uključenih sažetaka

Karakteristike	N	%
Podržavanje CONSORT smjernica		
Ne	420	93,1
Da	31	6,9
Tip intervencije		
Ne-farmakološko	29	6,4
Farmakološko	422	93,6
Centričnost istraživanja		
Jedan centar	374	82,9
Multicentrično	77	17,1
Stat. značajnost rezultata		
Bez značajnosti	128	28,4
Značajno	323	71,6
Broj ispitanika		
<100	98	21,7
≥100	353	78,3
Financiranje		
Ostali izvori	413	91,6
Industrija	38	8,4
Mjesto održavanja studije		
Ostali	401	88,9
Bolnica	50	11,1
Struktura sažetka		
Ne-strukturiran	51	11,3
Strukturiran	400	88,7
Kvartili		
Ne-rangirano	95	21,1
1.	81	18,0
2.	138	30,6
3.	73	16,2
4.	64	14,2
	Srednja vrijednost (SD)	Medijan (IQR)
Broj autora	8,73 (4,83)	8,00 (5,00-11,00)
Čimbenik odjeka	2,99 (6,28)	2,00 (0,00-3,00)

Karakteristike studije opisane su u Tablici 7.

Objavljeno je samo 31/451 (6,9%) sažetaka u časopisima koji potiču korištenje CONSORT smjernica za sažetke. Sažeci su pretežno izvještavali o rezultatima farmakoloških ispitivanja (422/451, 93,6%). Istraživanja su bila uglavnom u jednom centru (374/451, 82,9%) i uključivala više od 100 ispitanika (353/451, 78,3%). Većina prijavljenih rezultata je bila statistički značajna (323/451, 71,6%). Uključeni sažeci bili su pretežno strukturirani (400, 88,7%). Prosječni čimbenik utjecaja časopisa u kojima su objavljeni sažeci bio je 2,99 (SD=6,28) i imali su medijan od 8 autora (IQR 5-11).

Tablica 8. Suglasnost istraživača oko stavki CONSORT smjernica za sažetke

Stavka	Kappa vrijednost	Kappa >0,60
Naslov	0,897	*
Autori	0,981	*
Ustroj istraživanja	0,840	*
Metode		
Ispitanici	0,760	*
Intervencije	0,608	*
Ciljevi	0,664	*
Mjere ishoda	0,967	*
Randomizacija	0,762	*
Zasljepljivanje	0,635	*
Rezultati		
Broj randomiziranih ispitanika	0,892	*
Regrutacija	0,991	*
Broj analiziranih ispitanika	0,798	*
Mjere ishoda	0,680	*
Neželjeni događaji i nuspojave	0,845	*
Zaključak	0,662	*
Registracija	0,984	*
Financiranje	1,000	*

4.2.2. Kvaliteta pojedinačnih stavki za sažetke prema CONSORT A smjernicama

Cohenove κ vrijednosti za sve stavke bile su iznad 0,6, što ukazuje na značajno slaganje među istraživačima (Tablica 8).

Tablica 9 pokazuje pridržavanje svake stavke prema CONSORT za smjernice za sažetke. Manje od polovice sažetaka (202/451, 44,8%) uključivali su „randomizirano kontrolirano“ u naslovu. Kontakt podaci dopisnog autora navedeni su u 177/451 sažetaka (39,2%). Adekvatan opis ustroja istraživanja prikazan je samo u 36/451 sažetaka (8,0%). Što se tiče metodologije istraživanja, intervencije, ciljevi i sažetci su bili su relativno dobro prijavljeni, sa 438 (97,1%), 448 (99,3%) i 402 (89,1%) sažetaka koji primjereno izvještavaju o svakoj navedenoj stavci. S druge strane, proces randomizacije je opisan u samo 12/451 (2,7%) sažetaka. Zasljepljivanje se spominjalo u 50/451 (11,1%) sažetaka, dok su kriteriji uključivanja sudionika opisani su u 93/451 (20,6%) ispitivanja. Broj sudionika randomiziranih u svaku grupu bio je prikazan u 427/451 (97,1%) sažetaka, međutim broj analiziranih sudionika je prikazan u značajno nižem broju sažetaka (298/451, 64,1%). Odgovarajuće izvještavanje o primarnim ishodima, koje uključuje i veličinu učinka i mjeru preciznosti pronađeno je u 338/451 (74,9%) sažetaka. Nuspojave i neželjeni događaji su bili opisani u 250/451 (55,4%) sažetaka. Gotovo svi sažeci dali su smislen zaključak (444/451, 98,4%). Izjava o financiranju i informacija o registraciji ispitivanja je uključilo 9 (2,0%) i 75 (16,6%) od 451 uključenih sažetaka.

Tablica 9. Kvaliteta pojedinih stavki CONSORT smjernica za sažetke

Stavka	N	%
Naslov	202	44,8
Autori	177	39,2
Ustroj istraživanja	36	8,0
Metode		
Ispitanici	93	20,6
Intervencije	438	97,1
Ciljevi	448	99,3
Mjere ishoda	402	89,1
Randomizacija	12	2,7
Zasljepljivanje	50	11,1
Rezultati		
Broj randomiziranih ispitanika	427	94,7
Regrutacija	66	14,6
Broj analiziranih ispitanika	289	64,1
Mjere ishoda	338	74,9
Neželjeni događaji i nuspojave	250	55,4
Zaključak	444	98,4
Registracija	75	16,6
Financiranje	9	2,0

4.2.3. Ukupna kvaliteta izvješćivanja

Sažeci su imali medijan od 8 (IQR 7–9) od 17 (47,1%) adekvatno prijavljenih stavki. Niti jedan od uključenih sažetaka nije prijavio svih 17 stavki. Maksimalni broj prijavljenih stavki bio je 16/17 (94,1%) i postignut je kod dva sažetka (2/451, 0,4%). Minimalni broj ispunjenih stavki bio je 3/17 (17,6%) i ostvaren je kod tri sažetka (3/451, 0,7%). Bodovi koji pokazuju ukupnu kvalitetu izvješćivanja prikazani su u Tablici 10.

Ocjena kvalitete za svaku karakteristiku studije je prikazana u Tablici 11.

Ukupni rezultati kvalitete posljednja tri razdoblja bili su znatno viši od rezultata za prvo razdoblje, za interval od 2010. do 2011. ($8,0 \pm 3,0$ prema $9,0 \pm 3,0$, $p < 0,01$ za 2014–15; prema $8,0 \pm 2,5$ $p < 0,05$ za 2016–17 i $8,5 \pm 2,0$, $p < 0,01$ za 2018.–19., podaci izraženi kao medijan \pm IQR). Bodovi za interval razdoblja prikazani su na slici 2.

Tablica 10. Ukupna ocjena kvalitete izvještavanja

	Ocjena	Ocjena (%)
Srednja vrijednost	8,330	48,989
SD	1,946	11,445
95% CI	8,150-8,510	47,930-50,048
Medijan	8,000	47,059
IQR	7,000-9,000	41,176-52,941

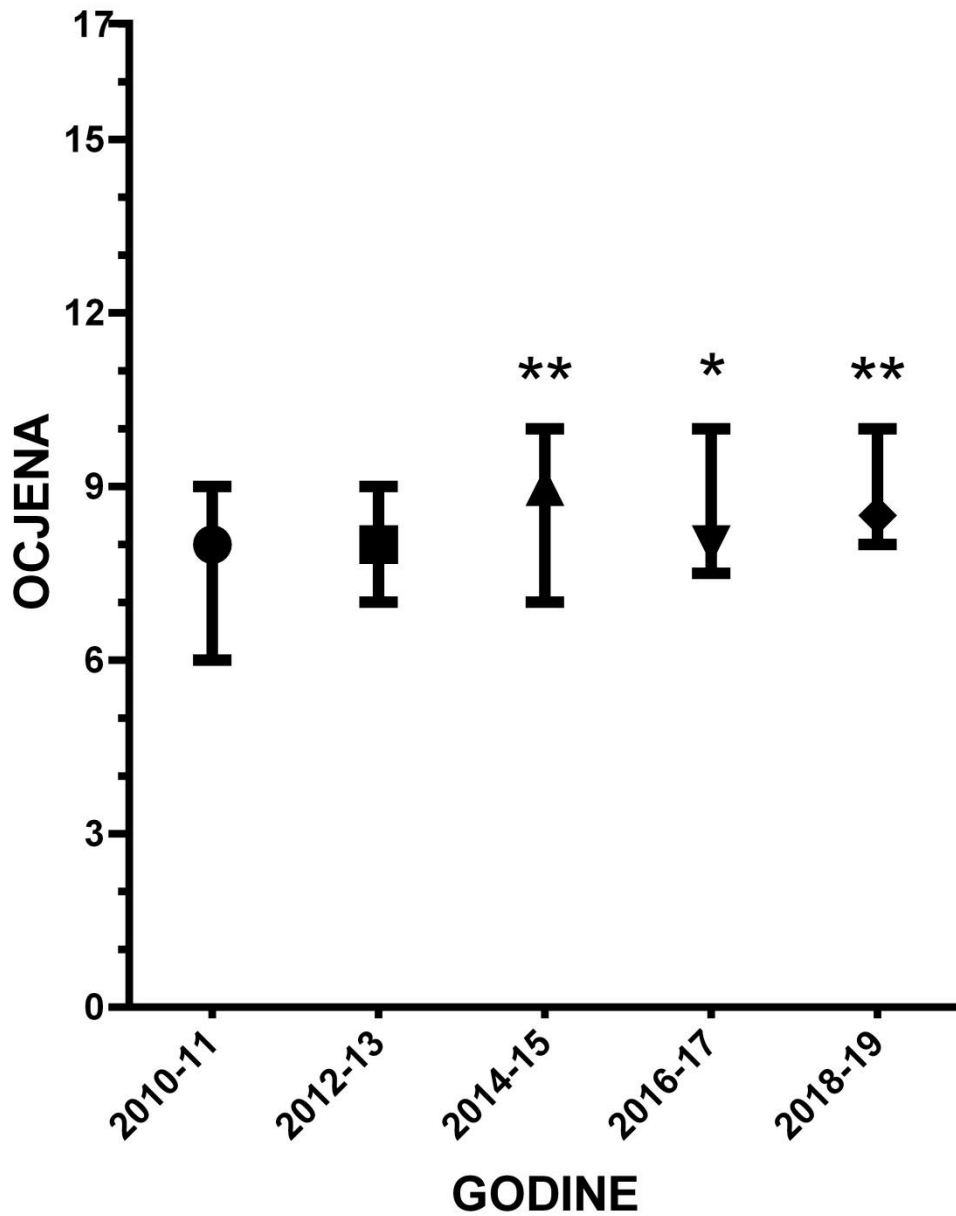
Tablica 11. Ukupna ocjena kvalitete izvještavanja ovisno o karakteristikama studija

Karakteristika	Srednja vrijednost ocjene (%)	95% CI
Podržavanje CONSORT smjernica		
Ne	48,459	47,441-49,477
Da	56,167	49,462-62,872
Tip intervencije		
Ne-farmakološko	43,002	38,327-47,676
Farmakološko	49,401	48,321-50,480
Centričnost istraživanja		
Jedan centar	47,499	46,424-48,575
Multicentrično	56,226	53,333-59,120
Stat. značajnost rezultata		
Bez značajnosti	47,426	45,561-49,292
Značajno	49,608	48,328-50,889
Broj ispitanika		
<100	43,938	41,841-46,034
≥100	50,392	49,206-51,577
Financiranje		
Ostali izvori	48,683	47,600-49,765
Industrija	52,322	47,831-56,813
Broj autora		
<7	46,350	44,717-47,983
7-10	48,901	47,345-50,458
>10	52,793	50,411-55,174
Mjesto održavanja studije		
Ostali	48,188	47,116-49,260
Bolnica	55,412	51,574-59,249
Struktura sažetka		
Ne-strukturiran	47,866	44,709-51,023
Strukturiran	49,132	48,004-50,261
Čimbenik odjeka		
<1,500	47,059	45,396-48,721
1,501-3	47,357	45,639-49,076
>3	52,410	50,416-54,404
Kvartili		
Ne-rangirano	47,802	45,488-50,116
1,	56,790	53,677-59,903
2,	47,613	46,008-49,218
3,	46,736	44,295-49,178
4,	46,415	44,303-48,528

Slika 2. Ukupna ocjena kvalitete sažetaka za period od 2 godine.

* $P < 0.05$ (Kruskal-Wallis test sa Dunn *post hoc* testom, razlike u komparaciji između 2010-2011 godine).

** $P < 0.01$ (Kruskal-Wallis test s Dunn *post hoc* testom, razlike u komparaciji između 2010-2011 godine) su predstavljeni kao medijan vrijednosti sa IQR.



4.2.4. Prediktori kvalitete izvješćivanja

Rezultati linearne regresijske analize prikazani su u Tablici 12. Podržavanje CONSORT-a smjernica od strane časopisa ($p < 0,001$), farmakološka intervencija ($p < 0,01$), multicentrično okruženje ($p < 0,001$), veći broj sudionika ($p < 0,001$), bolničko okruženje ispitivanja ($p < 0,001$), faktor odjeka časopisa iznad 3 ($p < 0,001$), časopis u prvom kvartilu ($p < 0,001$), dulji sažetci sa 251–300 ($p < 0,01$) i više od 300 riječi ($p < 0,001$), kao i broj autora između 7 i 10 ($p < 0,05$) i iznad 10 ($p < 0,001$) bili su povezani s značajno poboljšanom kvalitetom izvješćivanja u univarijantnoj analizi. Nije pronađena statistički značajna povezanost za signifikantnost rezultata, financiranje ili strukturiranost sažetaka te su zbog toga ovi prediktori izostavljeni iz multivarijantne analize. U modelu višestruke regresije, viši ukupni rezultat kvalitete ostao je povezan s CONSORT-A smjericama ($p < 0,01$), farmakološkim intervencijama ($p < 0,05$), multicentričnosti istraživanja ($p < 0,001$), većim brojem sudionika ($p < 0,01$), bolničkim okruženjem ($p < 0,01$) i dužim sažetcima s 251–300 ($p < 0,05$) i više od 300 riječi ($p < 0,001$).

Tablica 12. Rezultati linearne regresije i 95%-tni interval pouzdanosti s ovisnom varijablom definiranom kao srednja vrijednost ukupne ocjene kvalitete izvještavanja prikazanom kao postotak

Karakteristika	Univarijantna analiza, 95% CI	Multivarijantna analiza, 95% CI
Podržavanje CONSORT smjernica		
Ne	Referentno	Referentno
Da	7,708 (3,578, 11,837) ***	5,975 (2,015, 9,936) **
Tip intervencije		
Ne-farmakološko	Referentno	Referentno
Farmakološko	6,399 (2,11, 10,680) **	4,923 (1,038, 8,809) *
Centričnost istraživanja		
Jedan centar	Referentno	Referentno
Multicentrično	8,727 (6,028, 11,426) ***	5,015 (2,283, 7,748) ***
Stat. značajnost rezultata		
Bez značajnosti	Referentno	
Značajno	2,182 (-0,161, 4,525)	

Broj ispitanika		
<100	Referentno	Referentno
≥100	6,454 (3,954, 8,954) ***	3,911 (1,548, 6,273) **
Financiranje		
Ostali izvori	Referentno	
Industrija	3,639 (-0,163, 7,442)	
Broj autora		
<7	Referentno	Referentno
7-10	2,551 (0,138, 4,965) *	1,626 (-0,640, 3,892)
>10	6,443 (3,802, 9,084) ***	1,031 (-1,743, 3,806)
Mjesto održavanja studije		
Ostali	Referentno	Referentno
Bolnica	7,223 (3,913, 10,533) ***	5,339 (2,231, 8,448) **
Struktura sažetka		
Ne-strukturiran	Referentno	
Strukturiran	1,266 (-2,080, 4,612)	
Čimbenik odjeka		
<1,500	Referentno	Referentno
1,501-3	0,298 (-2,266, 2,862)	-0,131 (-4,730, -4,468)
>3	5,351 (2,863, 7,839) ***	-0,160 (-5,330, 5,011)
Kvartili		
Ne-rangirano	Referentno	Referentno
1,	8,988 (5,754, 12,223) ***	7,074 (1,160, 12,988) *
2,	-0,189 (3,040, 2,663)	0,238 (-5,063, 5,539)
3,	-1,065 (-4,394, 2,264)	-2,288 (-7,406, 2,829)
4,	-1,386 (-4,845, 2,072)	-0,293 (-3,658, 3,072)

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001

5. RASPRAVA

H. pylori je ozbiljan javnozdravstveni problem i kao takav zaslužuje ozbiljan pristup. U provedenim istraživanjima došli smo do rezultata da bi se znanje o *H. pylori* kod uključenih sudionika moglo klasificirati kao vrlo dobro. Međutim, problem je u tome što su rezultati bili značajno niži među starijom populacijom, iznad 60 godina, kao i među sudionicima koji su bili iz ruralnih područja. Oba čimbenika su od prije poznati kao čimbenici utjecaja na smanjeno znanje o infekciji *H. pylori* (89, 90). Istraživanja su pokazala da na tjelesno zdravlje starijih osoba iz ruralnih područja utječe njihovo obrazovanje kao i životni uvjeti (91). Stoga, obrazovne intervencije su neophodne za poboljšanje znanja o određenoj medicinskoj problematici jednako kao iza promicanje opće zdravstvene kulture (73, 92, 93).

No, unatoč svemu zdravstveni odgoj starijih osoba kao i onih koji žive u ruralnim područjima pokazao se kao popriličan izazov, uglavnom zahvaljujući nedostatku mogućnosti obrazovanja, udaljenosti od centara znanja, kao i nepoznavanju modernih tehnologija te zbog mogućih kognitivnih problema povezanih sa životnom dobi populacije (94, 95). Zanimljiv je podatak da je populacija sa nižom razinom znanja uglavnom bila manje voljna pristati na provjeru svog znanja, dok su oni koji su pristali na provjeru svog znanja imali višu razinu znanja o pitanoj problematici. To bi moglo ukazivati na to da bi znanje moglo biti izravno povezano sa spremnošću sudionika da sudjeluju u određenim ispitivanjima i provjerama znanja, a što je onda još jedan argument koji ide u prilog nužnosti obrazovnih programa koji će biti usmjereni prema općoj populaciji.

Većina sudionika koji su bili uključeni u naše istraživanje nije bila podvrgnuta *H. pylori* probiru uglavnom zbog nedostatka kliničkih simptoma. Dakle, unatoč visokoj ocjeni znanja, brojni sudionici nisu se morali testirati jer nisu imali nikakvih simptoma. Također, još jedna pozitivna stvar bila je visoka podrška terapiji eradikacije i za članove svoje obitelji i za sebe, u slučajevima kada ih je više bilo zaraženo. Ovo dodatno podupire činjenica da je gotovo svaki sudionik koji je bio pozitivan na *H. pylori* infekciju primio liječenje. Samo 13,8% sudionika tvrdilo je da je zaraženo *H. pylori*, što je bilo znatno niže od procijenjene prevalencije infekcije u Hrvatskoj, a koja iznosi 52,7% .

Zanimljivo je da je gotovo trećina svih liječenih sudionika tvrdila da im je terapija trajala više od 14 dana, a što bi moglo upućivati na to da njihova izvorna terapija nije bila uspješna te da su morali ponoviti antibiotski tretman. Provedeno veliko istraživanje Europskog registra o upravljanju *H. pylori* (Hp-EuReg) do 2018. godine utvrdilo je da su liječnici u jugoistočnoj Europi, koja je uključivala i Hrvatsku, pretežno propisavali sedmodnevne režime liječenja (96).

Međutim, ista ta studija utvrdila je da je nedavno došlo do pomaka prema duljem trajanju liječenja, što je u skladu s novim smjernicama, a sve sa ciljem poboljšanja stope eradikacije *H. pylori* infekcije (97, 98). U našem istraživanju jednak udio sudionika primao je terapiju od 7-10 dana i 11-14 dana. Naši rezultati mogli bi odražavati upravo te promjene u liječenju, kao i da se broj sudionika koji su primali dulje liječenje povećao tijekom trogodišnjeg razmaka između dvije studije (96, 98). Oko 15% liječenih tvrdilo je da im se infekcija ponovila. Ono što nije bilo jasno je razlog ponovljene infekcije. Naime, radilo se o reinfekciji nakon uspješne eradikacije ili neuspjeha liječenja (99).

Nadalje, 15% sudionika snažno je razmatralo alternativne mogućnosti liječenja zbog nezadovoljavajućih rezultata svoje originalne terapije. Upravo ovi podaci u kombinaciji s brojem sudionika koji su bili na liječenju duljem od 14 dana mogao bi biti indikativan za nepovoljan ishod liječenja pojedinih sudionika. Također, jedan od razloga mogla bi biti antimikrobna rezistencija *H. pylori*, jer je Republika Hrvatska imala visoku stopu otpornosti na antibiotike koji se koriste u liječenju *H. pylori*, a osobito na klaritromicin (98). Rezistencija na klaritromicin bi mogla ograničiti učinkovitost trostrukih tretmana terapije, koji su prije bili prevladavajući tretmani terapije u ovim dijelovima Europe. Četverostruki tretmani su postali tretman izbora u posljednje vrijeme, jer su ti oblici liječenja bili učinkovitiji kod rezistencije na klaritromicin (96, 98).

Nažalost, još jedna bitna prepreka za uspješnu eradikaciju infekcije *H. pylori* u Hrvatskoj bila je slabo poznavanje i provedba Maastricht/Florence smjernica među hrvatskim obiteljskim liječnicima kao i studentima medicine (100). Nadalje, loša je bila korelacija pakiranja lijekova dostupnih na hrvatskom tržištu sa smjernicama za liječenje *H. pylori*, što dovodi do više preostalih antibiotika i što bi tada moglo utjecati na adherenciju bolesnika (101). Ovi čimbenici mogu imati štetan učinak na razvoj antimikrobne rezistencije te se sa njima treba pozabaviti u budućnosti.

Među sudionicima ovog istraživanja čimbenici rizika za razvoj *H. pylori* infekcije bili su starija životna dob, muški spol, određene profesije kao i konzumacija alkohola. Također, budući da nije provedeno testiranje na *H. pylori* postoji mogućnost da je puno veći broj ispitanika bio zaražen *H. pylori*, a pogotovo ako znamo podatak da je veliki broj infekcija asimptomatski. Također, moguće je da su oni sudionici koji su bili testirani imali simptome pa da je to bio razlog testiranja. Socioekonomski faktori kao što je životni standard, pušenje, konzumacija alkohola, kao i određena prehrana bitni su rizični faktori za *H. pylori* infekciju. Isti ti nabrojani faktori su čimbenici rizika za razvoj gastritisa, karcinoma kao i brojnih drugih bolesti (102).

U našoj studiji pokušali smo utvrditi djeluje li koji od navedenih faktora na brzinu oporavka nakon antibiotskog liječenja, a što bi se manifestiralo smanjenjem prisutnih simptoma. Pokazalo se da je pušenje, kao i konzumacija kave, itekako utjecalo na brzinu oporavka kao i na povlačenje simptoma, dok konzumacija čaja i spol nisu imali tako jasan učinak. Kang i sur.su pokazali da konzumacija određene vrste hrane djeluje na brzinu oporavka nakon eradikacijske terapije (103). Slana i začinjena hrana su povezane sa poboljšavanjem želučane atrofije i metaplazije, mada nije jasno je li razlog tome smanjeni unos navedene hrane ili je eradikacija *H. pylori* dovela do toga da se smanji štetnost navedenih čimbenika.

Kao što smo već naglasili, *H. pylori* infekcija je stvaran i vrlo ozbiljan javnozdravstveni problem i kao takav zahtjeva jasnu prevenciju i ranu detekciju, a u čemu probir pacijenata igra iznimno važnu ulogu. Ovo naše istraživanje je pokazalo da ljudi koji znaju više o *H. pylori* infekciji i njezinim komplikacijama više sudjeluju u istraživanjima.

Također istraživanje je pokazalo da većina ljudi koristi internet i različite socijalne medije kao izvor informacija. Zbog toga je iznimno važno da se provede nacionalna kampanja edukacije o ovom problemu preko interneta kao i preko različitih socijalnih medija. Upravo radi toga, različite kampanje edukacije koje su prisutne na raznim medijskim platformama mogu biti jako uspješne u upoznavanju opće populacije s ovim iznimnim problemom. Nažalost, do sad niti jedna takva kampanja nije provedena u Republici Hrvatskoj.

Također moramo navesti da provedeno istraživanje ima i određene nedostatke. Prvo, istraživanje je provedeno online i samim time je limitirana reprezentativnost uzorka ispitanika na one koji imaju pristup internetu kao i na one koji se znaju služiti različitim medijskim platformama. Nadalje, studija se bazirala na tome da se sudionici točno prisjećaju informacija. Postojala je razlika u muškoj i ženskoj populaciji te su različite veličine uzorka također mogle utjecati na statističke rezultate. Ipak, mora se naglasiti da se ne očekuje značajan učinak na rezultate zbog statističkih testova koji su korišteni, a koji su uzeli u obzir veličinu uzorka. Također, podatci nisu uspoređivani kao apsolutni brojevi. Druga moguća pristranost uzorka bila je razlika između broja visokoobrazovanih ispitanika u našoj studiji i u općoj populaciji RH. Budući da je uzorak studije sadržavao veći broj osoba sa svečilišnom diplomom rezultati bi možda mogli biti pristrani prema višoj ocjeni znanja kao i prema povoljnijim stavovima prema probiru te drugim zdravstvenim intervencijama.

Ono što se može zaključiti iz provedene studije je to da populacija u Republici Hrvatskoj ima dobro znanje glede *H. pylori* infekcije, uz iznimku starije populacije (stariji od 60 godina) kao

i populacije u ruralnim područjima. I upravo je to razlog zbog čega su potrebne medicinske kampanje koje bi bile usmjerena na stariju populaciju kao i na stanovnike ruralnih područja.

Naše drugo istraživanje je pokušaj da se objektivno ocijeni izvještavanje kvalitete objavljenih sažetaka RCT za *H. pylori*, na temelju na CONSORT-A smjernica. Za ovo istraživanje pregledan je 451 sažetak *H. pylori* RCT-a te bi se kvaliteta njihovog cjelokupnog izvješćivanja mogla ocijeniti kao neadekvatna, a kao srednja vrijednost prijavljenih stavki bilo je 8 (IQR 7–9) (47,1%). To znači da je polovica uključenih sažetaka prijavila manje od pola stavki s kontrolnog popisa. Izvještavanje metodologijskih aspekata, kao što je randomizacija, bila je iznimno loša, jer je opisana u samo 2,7% sažetaka randomizacije, a samo 11,1% njih prijavilo je zasljeplivanje. Ipak, ostale stavke u odjeljku s metodama bile su adekvatnije objavljene te je više od 90% sažetaka izvijestilo o sudionicima, intervencijama, ciljevima kao i o ishodima. No, stavka randomizacije bila je među najmanje prijavljenim CONSORT-A stavkama. Najmanji broj sažetaka prijavio je financiranje, samo 2%, nakon čega slijedi gore spomenuta stavka randomizacije i stavka dizajna studije, a što je prijavljeno u svega 8,0% od svih sažetaka. Nadalje, među najmanje prijavljenim stavkama bile su informacije o registraciji ispitivanja, koje su bile uključene u 16,6% sažetaka. Stavke s obzirom na rezultate su dostatno prijavljene, u usporedbi sa stavkama u odjeljku metodologije. Glavna nedovoljno prijavljena stavka u odjeljku s rezultatima bila je stavka štetnog djelovanja, definirana kao prijavljeni štetni događaji ili nuspojave, a što je bilo prikazan u samo polovici uključenih sažetaka. No bitno je naglasiti da je ocjena kvalitete pokazala poboljšanje tijekom vremena. Međutim, promjena, iako statistički značajna, bila je samo sporedna, a označava polagano prihvaćanje CONSORT-A smjernica među znanstvenicima koji rade na području gastroenterologije. Prethodna istraživanja pokazala su slične trendove u drugim poljima istraživanja (104)

Naši rezultati su u skladu s rezultatima prethodnih studija koje su prijavile suboptimalno pridržavanje CONSORT-A smjernica u različitim časopisima i područjima medicine (105, 106). Treba napomenuti da izostavljanje bitnih RCT informacija može dovesti do netočnog tumačenja rezultata studija kao i nepravilne primjene od strane kliničara u svakodnevnoj praksi. Prijašnja istraživanja pokazala su da je stavka financiranje slabo prikazana u RCT sažecima. Ovaj udio je oscilirao od 0% u studijama Xie i suradnici, Gallo i suradnici, Speich i suradnici do 9% u studiji Germi i sur. (107-110). Financiranje je relevantan podatak za čitatelja, budući da je poznato da bi se financiranje od strane industrije moglo povezati s pozitivnim rezultatima RCT-ova (111). Nadalje, rezultati studije Germi i suradnika također su pokazali da su metode

randomizacije, zasljepljivanja, financiranja i registracije ispitivanja najčešće izostavljene stavke u RCT sažecima, te su navedene u manje od 20% sažetaka (110).

Djelomično izvještavanje metodoloških stavki ima potencijal zamaskirati izvore pristranosti koji bi mogli utjecati na valjanost RCT-a (108). Štoviše, slično našim rezultatima, rezultati studija Chow-a i suradnika i Gallo-a i suradnika su ukazali na to da je randomizacija rijetko opisana u sažecima, s učestalošću od samo 2% (108, 112). U samo 14,6% od svih pregledanih sažetaka bilo je izričito navedeno je li ispitivanje završeno, prijevremeno prekinuto ili još uvijek traje. Ova stavka se smatra važnijom za konferencijske sažetke i stoga izostavljanje ovakvih podataka u obliku RCT sažetaka nije bilo iznenađujuće (79).

Viša ukupna ocjena kvalitete *H. pylori* sažetaka bila je povezana s CONSORT-A smjernicama, farmakološkim intervencijama, multicentričnim pristupom, većim brojem sudionika, bolničkim okruženjem prilikom provođenja studije te duljinom sažetka. Čini se razumnim da su časopisi koji su potvrdili CONSORT-A imali bolju kvalitetu izvještavanja. Nadalje, može se pretpostaviti da recenzenti ovih časopisa dobivaju upute za vrednovanje sažetaka prema CONSORT-A smjernicama i da upravo to potiče autore da poboljšaju usklađenost s CONSORT-A popisom za provjeru. Nažalost, samo 6,9% uključenih sažetaka bilo je objavljeno u časopisima koji su zagovarali korištenje CONSORT-A smjernica. S druge strane, odobravanje smjernica za izvještavanje možda neće biti dovoljno jer ih se urednici i recenzenti možda neće striktno pridržavati. Iz tog razloga neki su autori predložili uključivanje stručnjaka za smjernice za izvještavanje u procesu pregleda (113). Prethodno je potvrđena povezanost kvalitete izvještavanja s brojem autora, ali takva korelacija nije pronađena u ovoj studiji. U studiji Germinija i suradnika, sažetci RCT-ova iz područja hitne medicine, a koja su uključivala farmakološke intervencije, su imale znatno višu kvalitetu izvještavanja, u usporedbi s RCT sažecima koji su uključivala nefarmakološke intervencije. Autori su zaključili da se ovaj nalaz može biti objasniti na način da autori RCT-ova s farmakološkim intervencije češće primjenjuju stroge metode, vjerojatno zbog regulatornih pitanja potrebnih za odobrenja lijekova. Isti su rezultati uočeni u studiji koju je proveo Mbuagbaw i suradnici (105, 110).

Još jedan zanimljiv rezultat bio je nedostatak povezanosti između ocjene kvalitete i čimbenikom odjeka časopisa. Rangiranje časopisa također nije bilo povezano s boljim izvještavanjem. Loš odnos čimbenika utjecaja s kvalitetom izvještavanja može se objasniti prethodnim opisanim nedostatkom usporedivosti između čimbenika odjeka časopisa iz različitih disciplina (114).

Sažeci pregledani u ovoj studiji su uglavnom objavljeni u gastroenterološkim časopisima, ali neki su objavljeni u drugim područjima kao što je farmakologija ili opća medicina, a što je također moglo utjecati na rezultate linearne regresije. Autori CONSORT-A izjava utvrdili su da bi sažeci s 250–300 riječi trebali biti dovoljni da se u njima obrade sve stavke sa popisa za provjeru (79).

Naši su rezultati bili u skladu s njihovim preporukama budući da je kvaliteta izvješćivanja bila veća za sažetaka s više od 250 riječi dok su kraći sažetci imali nižu kvalitetu izvještavanja.

Treba napomenuti da ova studija ima neka ograničenja. Prvo, razdoblje koje je studija obuhvatila bilo je od 2010. do 2019. godine, uključujući i 2010. i 2019. godinu. Isključili smo studije objavljene prije nego što su objavljene CONSORT-a smjernice za sažetke. Nadalje, ograničenje je bilo to da smo koristili samo MEDLINE/PubMed za identifikaciju i odabir sažetaka. Međutim, treba napomenuti da je ova tražilica jedina javno dostupna svim kliničarima diljem svijeta. Stoga, naša je studija uključivala sažetke članaka koji su besplatno dostupni na internetu i može se koristiti kao smjernica kliničarima. Druge tražilice, kao što je Web of Science i Scopus, nisu besplatno dostupne izvan znanstvenih zajednica. Na kraju smo samo usporedili izvještavanje kvaliteta između strukturiranih i nestrukturiranih sažetaka i to bez istraživanja učinaka formata strukture. Utvrđeno je da su sažeci s vrlo određenim formatom potpuniji u izvještavanju u odnosu na jednostavnije formate, a što bi moglo dovesti do razlike između formata u našem istraživanju (115).

Međutim, cilj ove studije nije bio istraživanje formata strukturiranih sažetaka, već isključivo usporediti ih s nestrukturiranim sažecima. Naša studija, međutim, ima nekoliko prednosti. Prvo, nismo dopustili mogućnost ocjenjivanja autora koji su ocjenjivali sažetke nepotpunih izvještavanja. Na primjer, 0,5 bodova za stavku sudionika ako su sažeci uključivali informacije o podobnosti, ali ne i za informacije o postavci. Štoviše, naše metode su ponovljive te smo pretražili široki vremenski okvir za naše istraživanje, od 2010. do 2019. godine. Nadalje, uključili smo u CONSORT-A stavke za podatke kontakt odgovarajućih autora, jer vjerujemo da je dostupna e-mail adresa važan podataka zbog omogućavanja komunikacije između autora i čitatelja.

Rezultati ove studije pokazali su sveukupno slabije izvještavanje o kvaliteti RCT sažetaka. Unatoč pojedinim stavkama, nedosljednost je bila uočena za neke osnovne informacije, kao što su dizajn studije, opis uključenih sudionika, zasljepljivanje i randomizacija koji nisu bili primjereno opisani, dok je ostale stavke izvijestila velika većina sažetaka. Istraživanje je

pokazalo da je potrebno više transparentnosti u pogledu izvještavanja o financiranju i štetnim događajima. Dulji sažeci RCT-ova s farmakološkim intervencijama, koji su provedeni u bolničkim uvjetima sa više od 100 uključenih sudionika i koji su objavljeni u časopisima koji su odobrili korištenje CONSORT-A smjernice imali su bolju kvalitetu izvještavanja. Neodobranje CONSORT-A smjernica od strane većine časopisa bila je velika prepreka u poboljšavanju standarda izvještavanja.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci koji proizlaze iz ovog istraživanja su slijedeći:

1. *H. pylori* je ozbiljan javnozdravstveni problem i kao takav zaslužuje ozbiljan pristup.
2. U provedenim istraživanjima došli smo do rezultata da bi se znanje o *H. pylori* kod uključenih sudionika moglo klasificirati kao vrlo dobro.
3. Istraživanje je pokazalo da je znanje o *H. pylori* kod uključenih sudionika starije životne dobi, iznad 60 godina, bilo značajno niže, kao i među sudionicima koji su bili iz ruralnih područja.
4. Bitna prepreka za uspješnu eradikaciju infekcije *H. pylori* u Hrvatskoj bila je slabo poznavanje i provedba konsenzusnog izvješća Maastricht VI/Florence smjernice među hrvatskim obiteljskim liječnicima kao i studentima medicine.
5. Istraživanje je pokazalo da bi se kvaliteta sažetaka *H. pylori* RCT-a mogla ocijeniti kao neadekvatna.
6. Nedosljednost je bila uočena za neke osnovne informacije, kao što su dizajn studije, opis uključenih sudionika, zasljepljivanje i randomizacija koji nisu bili primjereno opisani.
7. Istraživanje je pokazalo da je potrebno više transparentnosti u pogledu izvještavanja o financiranju i štetnim događajima.
8. Istraživanje je pokazalo da su dulji sažeci RCT-ova s farmakološkim intervencijama, koje je provedeno u bolničkim uvjetima sa više od 100 uključenih sudionika i koje objavljeno u časopisima koji su odobrili korištenje CONSORT-A smjernice imali su bolju kvalitetu izvještavanja.
9. Istraživanje je pokazalo da je neodobravanje CONSORT-A smjernica od strane bila velika prepreka u poboljšavanju standarda izvješćivanja.

7. SAŽETAK

Uvod i cilj istraživanja: *H. pylori* je globalni zdravstveni problem te je od iznimne važnosti opću populaciju upoznati s aspektima ove infekcije. Također, kliničari se o novim informacijama vezanim za *H. pylori* infekcije često informiraju putem dostupnih medicinskih publikacija, a budući da su često u nedostatku vremena samo pročitaju sažetak članka. Od iznimne je važnosti pisanje sažetaka članaka u skladu s CONSORT-A smjericama. Stoga su ciljevi istraživanja utvrditi znanje, stavove i navike opće populacije u Hrvatskoj u svezi *H. pylori* infekcije te utvrditi da li su sažetci većine randomiziranih kliničkih istraživanja (RCT) usklađeni sa CONSORT-A smjericama.

Ispitanici i postupci: U istraživanju ocjene znanja, stavova i navika opće populacije u Republici Hrvatskoj o infekcijama bakterijom *H. pylori* su uključeni svi punoljetni državljani Republike Hrvatske koji nisu zaposleni kao zdravstveni radnici.

U drugom dijelu istraživanja proveden je pregled relevantnih RCT sažetaka indeksiranih u MEDLINE bazi podataka te je određena njihova kvaliteta izvještavanja kao i faktori koji utječu na navedenu kvalitetu.

Rezultati: U anketi je sudjelovala ukupno 1131 osoba. Ukupno 315 sudionika (27,9%; 23,3–30,5% 95% interval pouzdanosti (CI)) testirani su na infekciju *H. pylori* tokom svog života, a s time da je 156 sudionika (13,8%; 11,8–15,8% 95% CI) nekada bilo pozitivno. Sudionici su pokazali dobro znanja, s nešto više od polovice (52,7%) ispitanika koji su odgovorili na četiri ili pet od pet pitanja točno. Međutim, stariji sudionici, iznad 60 godina, imali su manju učestalost visokog znanja o *H. pylori* (43,1%) u usporedbi sa sudionicima mlađe i srednje dobi (56,1% i 51,5%, $p = 0,014$). Nadalje, ispitanici iz ruralnih krajeva su imali više pogrešnih odgovora u odnosu na ostale ispitanike (21,7% ruralni u odnosu na 9,5% gradskih i 9,4% prigradskih, $p = 0,011$). Većina sudionika (70,6%) nije bila testirana na *H. pylori*. Unatoč malom broju testiranih sudionika, podrška probiru bila je visoka među netestiranim, sa 597 (74,7%) za podršku, 11 (1,4%) protiv i 187 (23,4%) bez mišljenja o tome.

U drugom dijelu istraživanja strategijom pretraživanja pronađen je 451 sažetak. Sažeci su imali medijan od 8 (interkvartilni raspon 7–9) od 17 (47,1%) adekvatno prijavljenih stavki. Ukupni rezultati kvalitete pokazuju trend rasta, gdje noviji sažetci imaju više ocjene kvalitete u odnosu na sažetke objavljene neposredno nakon uvođenja smjernica ($8,0 \pm 3,0$ za 2010. i 2011. prema $9,0 \pm 3,0$, $p < 0,01$ za 2014.–15.; prema $8,0 \pm 2,5$ $p < 0,05$ za 2016.–17. i $8,5 \pm 2,0$, $p < 0,01$ za 2018.–

19., podaci izraženi kao medijan \pm interkvartilni raspon). Višu kvalitetu su imali sažetci objavljeni u časopisima koji su podržali primjenu CONSORT-A smjernica ($p < 0,01$), sažetci koje su izvještavali o farmakološkim intervencijama ($p < 0,05$), multicentrična istraživanja ($p < 0,001$), studije s većim brojem sudionika ($p < 0,01$), provedena u bolnicama ($p < 0,01$) i duži sažetci s 251–300 ($p < 0,05$) i više od 300 riječi ($p < 0,001$).

Zaključci: Znanje o *H. pylori* infekciji kod uključenih sudionika može se ocijeniti kao vrlo dobro. Međutim, rezultati su bili značajno niži među rizičnim skupinama te je potrebna daljna edukacija, posebno zbog podizanja svijesti o važnosti programa probira. Rezultati drugog istraživanja pokazuju suboptimalno pridržavanje CONSORT-A smjernica prilikom pisanja sažetaka članaka u različitim časopisima. Veće podržavanje smjernica od strane časopisa bi moglo poboljšati kvalitetu izvještavanja.

8. SUMMARY

Background and Objectives: *H. pylori* is a global health problem and it is important to inform the general population with the aspects of this infection. Also, clinicians are often informed about new information related to *H. pylori* infections through available medical publications, and because they are often short on time, they only read the abstract of an article. So, it is important to write those article abstracts in accordance with the CONSORT-A guidelines. Therefore, the aim of the researchers was to determine the knowledge, attitudes and habits of the general population in Croatia regarding *H. pylori* infection and to determine whether the summaries of the majority of randomized clinical trials (RCTs) are in adherence with the CONSORT-A guidelines.

Subjects and Methods: Adult citizens of the Republic of Croatia who are not medical workers were included in the research to assess the knowledge, attitudes and habits of the general population in the Republic of Croatia regarding *H. pylori* infection.

In our second research, we did a review of relevant RCT summaries indexed in the MEDLINE database, and their quality of reporting was evaluated, as well as the factors affecting that quality.

Results: There were 1131 participants in our research. A total of 315 participants (27.9%; 23.3–30.5% 95% confidence interval (CI)) were tested for *H. pylori* infection during their lifetime, and 156 participants (13.8%; 11, 8–15.8% 95% CI) were positive for *H. pylori* infection. Half (52.7%) of participants had a good knowledge score with a median of 4 out of 5 correct answers. Elderly participants had a lower frequency of high knowledge scores about *H. pylori* (43.1%) compared to younger and middle-aged participants (56.1% and 51.5%, $p = 0.014$). Rural participants had a higher frequency of low knowledge answers compared to urban and suburban ones (21.7% rural versus 9.5% urban and 9.4% suburban, $p = 0.011$). Only 315 participants

(27.9%) were screened for the *H. pylori* infection during their lifetime, despite high support for the screening programs among the untested (74.7%) and tested (85.7%).

In our second research, 451 abstracts of the clinical trials on *Helicobacter pylori* infection were included. Included abstracts had a median of 8 (interquartile range 7–9) of 17 (47.1%) adequately reported items. Quality of abstracts shows improvement during time, and newer abstracts have better quality scores compared to abstracts published immediately after the introduction of the CONSORT- A guidelines (8.0±3.0 for 2010. and 2011. vs. 9.0±3.0, p<0, 01 for 2014—15.; vs 8.0±2.5 p<0.05 for 2016.–17. and 8.5±2.0, p<0.01 for 2018.–19., data expressed as median ± interquartile range). Overall quality scores were higher for trials which were published in journals who endorsed the use of CONSORT-A guidelines (p<0.01), reported pharmacological interventions (p<0.05), had multicentre settings ((p<0.001), had higher numbers of participants (p<0.01), were conducted in hospital settings ((p<0.01) and which had longer abstracts with 251–300 (p<0.05) and with more than 300 words (p<0.001).

Conclusions: Knowledge about *H. pylori* infection among the included participants can be assessed as very good. However, results were significantly lower for at risk groups, such as rural residents and senior citizens. More education is needed for the those more vulnerable groups and for raising the awareness of importance of screening programs. The results of second study show suboptimal adherence to CONSORT-A guidelines when writing article abstracts in various journals. The standards of reporting could be improved by stronger endorsement of CONSORT-A guidelines by the journals.

9. POPIS LITERATURE

1. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449-90.
2. Oztekin M, Yilmaz B, Agagunduz D, Capasso R. Overview of *Helicobacter pylori* Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. *Diseases.* 2021;9(4).
3. Baj J, Forma A, Sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D, et al. *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells.* 2020;10(1).
4. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol.* 2019;25(37):5578-89.
5. Quaglia NC, Dambrosio A. *Helicobacter pylori*: A foodborne pathogen? *World J Gastroenterol.* 2018;24(31):3472-87.
6. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2017;22 Suppl 1.
7. Hata K, Koyama T, Ozaki E, Kuriyama N, Mizuno S, Matsui D, et al. Assessing the Relationship between *Helicobacter pylori* and Chronic Kidney Disease. *Healthcare (Basel).* 2021;9(2).
8. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):868-76.
9. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420-9.
10. Tepes B, Kastelic M, Vujasinovic M, Lampic P, Seruga M, Jurecic NB, et al. *Helicobacter Pylori* Treatment Results in Slovenia in the Period 2013-2015 as a Part of European Registry on *Helicobacter Pylori* Management. *Radiol Oncol.* 2018;52(1):1-6.
11. Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2017;22 Suppl 1.
12. Mezmale L, Coelho LG, Bordin D, Leja M. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2020;25 Suppl 1:e12734.
13. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):211-7.
14. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396(10251):635-48.
15. Mommersteeg MC, Yu J, Peppelenbosch MP, Fuhler GM. Genetic host factors in *Helicobacter pylori*-induced carcinogenesis: Emerging new paradigms. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2018;1869(1):42-52.
16. McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, Gisbert JP. Protocol of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg). *Helicobacter.* 2019;24(5):e12630.
17. Lee C, Lin TH, Lin CJ, Kuo CF, Pai BC, Cheng HT, et al. A Noninvasive Risk Stratification Tool Build Using an Artificial Intelligence Approach for Colorectal Polyps Based on Annual Checkup Data. *Healthcare (Basel).* 2022;10(1).
18. Bulbuloglu E, Dagmura H, Daldal E, Deresoy A, Bakir H, Ozsoy U, et al. Can Simple Tests Prior to Endoscopy Predict the OLGa Stage of Gastritis? *Healthcare (Basel).* 2020;8(3).
19. Yan TL, Gao JG, Wang JH, Chen D, Lu C, Xu CF. Current status of *Helicobacter pylori* eradication and risk factors for eradication failure. *World J Gastroenterol.* 2020;26(32):4846-56.
20. Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut.* 2020;69(12):2093-112.

21. Ferrara P, Conti S, Agüero F, Albano L, Masuet-Aumatell C, Ramon-Torrell JM, et al. Estimates of Cancer Mortality Attributable to Carcinogenic Infections in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23).
22. Graham DY, Megraud F. Classification system for *Helicobacter pylori* therapies: Compared and contrasted to traditional infectious disease therapy. *Helicobacter*. 2021;26(1):e12773.
23. Guevara B, Cogdill AG. *Helicobacter pylori*: A Review of Current Diagnostic and Management Strategies. *Dig Dis Sci*. 2020;65(7):1917-31.
24. Gisbert JP. Empirical or susceptibility-guided treatment for *Helicobacter pylori* infection? A comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820968736.
25. Zhao H, Yan P, Zhang N, Feng L, Chu X, Cui G, et al. The recurrence rate of *Helicobacter pylori* in recent 10 years: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2021;26(6):e12852.
26. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med*. 2004;10(12 Suppl):S122-9.
27. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(6):321-31.
28. Nishizawa T, Suzuki H. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and molecular testing. *Front Mol Biosci*. 2014;1:19.
29. Zhang M. High antibiotic resistance rate: A difficult issue for *Helicobacter pylori* eradication treatment. *World J Gastroenterol*. 2015;21(48):13432-7.
30. Kasahun GG, Demoz GT, Desta DM. Primary Resistance Pattern of *Helicobacter pylori* to Antibiotics in Adult Population: A Systematic Review. *Infect Drug Resist*. 2020;13:1567-73.
31. O'Connor A, Furuta T, Gisbert JP, O'Morain C. Review - Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2020. *Helicobacter*. 2020;25 Suppl 1:e12743.
32. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59(8):1143-53.
33. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
34. Katicic M, Duvnjak M, Kanizaj TF, Krznaric Z, Marusic M, Mihaljevic S, et al. [Croatian guidelines for diagnostics and treatments of *Helicobacter pylori* infection]. *Lijec Vjesn*. 2014;136(1-2):1-17.
35. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liver Dis*. 2015;47(11):903-12.
36. Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, Griffy MV, Beyer J, Flamm RK, et al. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(2):477-80.
37. Megraud F. *H pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*. 2004;53(9):1374-84.
38. Agudo S, Perez-Perez G, Alarcon T, Lopez-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3703-7.
39. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372-82 e17.
40. Tonkic A, Tonkic M, Brnic D, Novak A, Puljiz Z, Simunic M. Time trends of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Southern Croatia. *J Chemother*. 2012;24(3):182-4.
41. Tonkic A, Tonkic M, Brnic D. Increasing prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains in Split, Croatia. *J Chemother*. 2009;21(5):598-9.
42. Tonkic M, Tonkic A, Goic-Barisic I, Jukic I, Simunic M, Punda-Polic V. Primary resistance and antibiotic minimum inhibitory concentrations for *Helicobacter pylori* strains, in Split, Croatia. *J Chemother*. 2006;18(4):437-9.

43. Tonkic A, Tonkic M, Barisic IG, Jukic I, Mise S. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in Split, Southern Croatia. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25(5):449-50.
44. Solca NM, Bernasconi MV, Piffaretti JC. Mechanism of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*: comparison of the *rdxA* gene sequences in 30 strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(8):2207-10.
45. Bereswill S, Krainick C, Stahler F, Herrmann L, Kist M. Analysis of the *rdxA* gene in high-level metronidazole-resistant clinical isolates confirms a limited use of *rdxA* mutations as a marker for prediction of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;36(3):193-8.
46. Chisholm SA, Owen RJ. Mutations in *Helicobacter pylori* *rdxA* gene sequences may not contribute to metronidazole resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(4):995-9.
47. van Doorn LJ, Schneeberger PM, Nouhan N, Plaisier AP, Quint WG, de Boer WA. Importance of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* status for the efficacy of antibiotic treatment. *Gut*. 2000;46(3):321-6.
48. Tsugawa H, Suzuki H, Saya H, Hatakeyama M, Hirayama T, Hirata K, et al. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell Host Microbe*. 2012;12(6):764-77.
49. Markovska R, Boyanova L, Yordanov D, Stankova P, Gergova G, Mitov I. Status of *Helicobacter pylori* *cag* pathogenicity island (*cagPAI*) integrity and significance of its individual genes. *Infect Genet Evol*. 2018;59:167-71.
50. Radin JN, Gonzalez-Rivera C, Ivie SE, McClain MS, Cover TL. *Helicobacter pylori* VacA induces programmed necrosis in gastric epithelial cells. *Infect Immun*. 2011;79(7):2535-43.
51. Luo JJ, Li CY, Liu S, Yu W, Tang SY, Cai HL, et al. Overexpression of *Helicobacter pylori* VacA N-terminal fragment induces proinflammatory cytokine expression and apoptosis in human monocytic cell line through activation of NF-kappaB. *Can J Microbiol*. 2013;59(8):523-33.
52. Sumida T, Kitadai Y, Hiyama T, Shinagawa K, Tanaka M, Kodama M, et al. Antibodies to *Helicobacter pylori* and CagA protein are associated with the response to antibacterial therapy in patients with *H. pylori*-positive API2-MALT1-negative gastric MALT lymphoma. *Cancer Sci*. 2009;100(6):1075-81.
53. Stark RM, Gerwig GJ, Pitman RS, Potts LF, Williams NA, Greenman J, et al. Biofilm formation by *Helicobacter pylori*. *Lett Appl Microbiol*. 1999;28(2):121-6.
54. Bode G, Mauch F, Malfertheiner P. The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiol Infect*. 1993;111(3):483-90.
55. Schwab M, Schaeffeler E, Klotz U, Treiber G. CYP2C19 polymorphism is a major predictor of treatment failure in white patients by use of lansoprazole-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(3):201-9.
56. Babic Z, Svoboda-Beusan I, Kucisec-Tepes N, Dekaris D, Troskot R. Increased activity of Pgp multidrug transporter in patients with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2005;11(18):2720-5.
57. Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2008;13(6):532-41.
58. Broutet N, Tchamgoue S, Pereira E, Lamouliatte H, Salamon R, Megraud F. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy--results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(1):99-109.
59. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, Sawaki A, Hirose K, Wakai K, et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med*. 2006;119(3):217-24.
60. Song HY, Li Y. Can eradication rate of gastric *Helicobacter pylori* be improved by killing oral *Helicobacter pylori*? *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6645-50.
61. Morehead MS, Scarbrough C. Emergence of Global Antibiotic Resistance. *Prim Care*. 2018;45(3):467-84.

62. Mukherjee S, Saha N. Correlation of Recommendations of Treatment Guidelines and Frequently Prescribed Antibiotics: Evaluation of Their Pharmaceutical Pack Size. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;122(3):317-21.
63. McGuire TM, Smith J, Del Mar C. The match between common antibiotics packaging and guidelines for their use in Australia. *Aust N Z J Public Health.* 2015;39(6):569-72.
64. Rusic D, Bozic J, Bukic J, Seselja Perisin A, Leskur D, Modun D, et al. Evaluation of accordance of antibiotics package size with recommended treatment duration of guidelines for sore throat and urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:30.
65. Karkman A, Do TT, Walsh F, Virta MPJ. Antibiotic-Resistance Genes in Waste Water. *Trends Microbiol.* 2018;26(3):220-8.
66. Kini V, Ho PM. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA.* 2018;320(23):2461-73.
67. Lum EPM, Page K, Nissen L, Doust J, Graves N. Australian consumer perspectives, attitudes and behaviours on antibiotic use and antibiotic resistance: a qualitative study with implications for public health policy and practice. *BMC Public Health.* 2017;17(1):799.
68. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9(1):1-2.
69. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(2):167-80.
70. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61(5):646-64.
71. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007;56(6):772-81.
72. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022.
73. Teng TZJ, Sudharsan M, Yau JWK, Tan W, Shelat VG. *Helicobacter pylori* knowledge and perception among multi-ethnic Asians. *Helicobacter.* 2021;26(3):e12794.
74. Hafiz TA, D'Sa JL, Zamzam S, Dionaldo MLV, Mubarak MA, Tumala RB. *Helicobacter pylori* Infection: Comparison of Knowledge between Health Science and Non-Health Science University Students. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(15).
75. Briant KJ, Wang L, Holte S, Ramos A, Marchello N, Thompson B. Understanding the impact of colorectal cancer education: a randomized trial of health fairs. *BMC Public Health.* 2015;15:1196.
76. O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* and dyspepsia: physicians' attitudes, clinical practice, and prescribing habits. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(3):487-96.
77. Bachelet VC, Carrasco VA, Bravo-Cordova F, Diaz RA, Lizana FJ, Meza-Ducaud N, et al. Quality of reporting for randomised clinical trials published in Latin American and Spanish journals: A protocol for a systematic survey of three clinical specialities. *BMJ Open.* 2020;10(6):e036148.
78. Speich B, Schroter S, Briel M, Moher D, Puebla I, Clark A, et al. Impact of a short version of the CONSORT checklist for peer reviewers to improve the reporting of randomised controlled trials published in biomedical journals: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(3):e035114.
79. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2008;5(1):e20.
80. Estrada CA, Bloch RM, Antonacci D, Basnight LL, Patel SR, Patel SC, et al. Reporting and concordance of methodologic criteria between abstracts and articles in diagnostic test studies. *J Gen Intern Med.* 2000;15(3):183-7.

81. Dijkers MP. Searching the literature for information on traumatic spinal cord injury: the usefulness of abstracts. *Spinal Cord*. 2003;41(2):76-84.
82. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69 e14.
83. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67.
84. Boltin D, Kimchi N, Dickman R, Gingold-Belfer R, Niv Y, Birkenfeld S. Attitudes and practice related to Helicobacter pylori infection among primary care physicians. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(9):1035-40.
85. Boltin D, Dotan I, Birkenfeld S. Improvement in the implementation of Helicobacter pylori management guidelines among primary care physicians following a targeted educational intervention. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(1):52-9.
86. Ahmed S, Salih M, Jafri W, Ali Shah H, Hamid S. Helicobacter pylori infection: approach of primary care physicians in a developing country. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:23.
87. McNicholl AG, Amador J, Ricote M, Canones-Garzon PJ, Gene E, Calvet X, et al. Spanish primary care survey on the management of Helicobacter pylori infection and dyspepsia: Information, attitudes, and decisions. *Helicobacter*. 2019;24(4):e12593.
88. Wu Y, Su T, Zhou X, Lu N, Li Z, Du Y. Awareness and attitudes regarding Helicobacter pylori infection in Chinese physicians and public population: A national cross-sectional survey. *Helicobacter*. 2020;25(4):e12705.
89. Cheng H, Hu F, Zhang L, Yang G, Ma J, Hu J, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and identification of risk factors in rural and urban Beijing, China. *Helicobacter*. 2009;14(2):128-33.
90. Zhu HM, Li BY, Tang Z, She J, Liang XY, Dong LK, et al. Epidemiological investigation of Helicobacter pylori infection in elderly people in Beijing. *World J Clin Cases*. 2020;8(11):2173-80.
91. Dai X, Li W. Impact of Education, Medical Services, and Living Conditions on Health: Evidence from China Health and Nutrition Survey. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(9).
92. Driscoll LJ, Brown HE, Harris RB, Oren E. Population Knowledge, Attitude, and Practice Regarding Helicobacter pylori Transmission and Outcomes: A Literature Review. *Front Public Health*. 2017;5:144.
93. Koch P, Schillmoller Z, Nienhaus A. How Does Health Literacy Modify Indicators of Health Behaviour and of Health? A Longitudinal Study with Trainees in North Germany. *Healthcare (Basel)*. 2021;10(1).
94. Malekafzali H, Baradaran Eftekhari M, Hejazi F, Khojasteh T, Noot RH, Falahat K, et al. The Effectiveness of Educational Intervention in the Health Promotion in Elderly people. *Iran J Public Health*. 2010;39(2):18-23.
95. Sharit J, Czaja SJ. Overcoming Older Adult Barriers to Learning Through an Understanding of Perspectives on Human Information Processing. *J Appl Gerontol*. 2020;39(3):233-41.
96. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Perez-Aisa A, Vaira D, Caldas M, et al. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40-54.
97. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, Pellicano R, Huguet JM, Rodrigo L, et al. European Registry on Helicobacter pylori management: Single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(1):38-46.
98. Perkovic N, Mestrovic A, Bozic J, Ivelja MP, Vukovic J, Kardum G, et al. Randomized Clinical Trial Comparing Concomitant and Tailored Therapy for Eradication of Helicobacter pylori Infection. *J Pers Med*. 2021;11(6).
99. Xie Y, Song C, Cheng H, Xu C, Zhang Z, Wang J, et al. Long-term follow-up of Helicobacter pylori reinfection and its risk factors after initial eradication: a large-scale multicentre, prospective open cohort, observational study. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):548-57.

100. Jukic I, Vukovic J, Rusic D, Bozic J, Bukic J, Leskur D, et al. Adherence to Maastricht V/Florence consensus report for the management of *Helicobacter pylori* infection among primary care physicians and medical students in Croatia: A cross-sectional study. *Helicobacter*. 2021;26(2):e12775.
101. Jukic I, Rusic D, Vukovic J, Zivkovic PM, Bukic J, Leskur D, et al. Correlation of registered drug packs with Maastricht V/Florence Consensus Report and national treatment guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;126(3):212-25.
102. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgilier C, Steininger C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019;24 Suppl 1:e12635.
103. Kang JM, Kim N, Shin CM, Lee HS, Lee DH, Jung HC, et al. Predictive factors for improvement of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication: a three-year follow-up study in Korea. *Helicobacter*. 2012;17(2):86-95.
104. Chhapola V, Tiwari S, Brar R, Kanwal SK. An interrupted time series analysis showed suboptimal improvement in reporting quality of trial abstract. *J Clin Epidemiol*. 2016;71:11-7.
105. Mbuagbaw L, Thabane M, Vanniyasingam T, Borg Debono V, Kosa S, Zhang S, et al. Improvement in the quality of abstracts in major clinical journals since CONSORT extension for abstracts: a systematic review. *Contemp Clin Trials*. 2014;38(2):245-50.
106. Berwanger O, Ribeiro RA, Finkelsztejn A, Watanabe M, Suzumura EA, Duncan BB, et al. The quality of reporting of trial abstracts is suboptimal: survey of major general medical journals. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(4):387-92.
107. Xie L, Qin W, Gu Y, Pathak JL, Zeng S, Du M. Quality assessment of randomized controlled trial abstracts on drug therapy of periodontal disease from the abstracts published in dental Science Citation Indexed journals in the last ten years. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(5):e626-e33.
108. Gallo L, Wakeham S, Dunn E, Avram R, Thoma A, Voineskos S. The Reporting Quality of Randomized Controlled Trial Abstracts in Plastic Surgery. *Aesthet Surg J*. 2020;40(3):335-41.
109. Speich B, Mc Cord KA, Agarwal A, Gloy V, Gryaznov D, Moffa G, et al. Reporting Quality of Journal Abstracts for Surgical Randomized Controlled Trials Before and After the Implementation of the CONSORT Extension for Abstracts. *World J Surg*. 2019;43(10):2371-8.
110. Germini F, Marcucci M, Fedele M, Galli MG, Heath T, Mbuagbaw L, et al. Quality of reporting in abstracts of RCTs published in emergency medicine journals: a systematic survey of the literature suggests we can do better. *Emerg Med J*. 2019:660-5.
111. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):MR000033.
112. Chow JTY, Turkstra TP, Yim E, Jones PM. The degree of adherence to CONSORT reporting guidelines for the abstracts of randomised clinical trials published in anaesthesia journals: A cross-sectional study of reporting adherence in 2010 and 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2018:942-8.
113. Blanco D, Schroter S, Aldcroft A, Moher D, Boutron I, Kirkham JJ, et al. Effect of an editorial intervention to improve the completeness of reporting of randomised trials: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10(5):e036799.
114. Bradshaw CJ, Brook BW. How to Rank Journals. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149852.
115. Hua F, Walsh T, Glenn AM, Worthington H. Structure formats of randomised controlled trial abstracts: a cross-sectional analysis of their current usage and association with methodology reporting. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):6.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI

Pavle Vrebalov Cindro, dr. med.

specijalist gastroenterologije

Klinika za unutarnje bolesti

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Odjel za upalne bolesti crijeva

KBC Split

Spinčićeva 1

21 000 Split

Tel. +385 (0)98 177 – 5145

E- mail: pvrebalovcindro@yahoo.com

OSOBNNE INFORMACIJE

Datum/mjesto rođenja: 06. travnja 1986. godine / Split, Republika Hrvatska

Adresa i mjesto stanovanja: Poljička cesta 1, Split, Republika Hrvatska

EDUKACIJA

2014. – 2019 specijalizacija iz gastroenterologije, KBC Split, Split

2016. - 2018. Poslijediplomski studij „Klinička medicina utemeljena na dokazima”, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

2005. – 2011. Dodiplomski studij za doktora medicine, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

2001. - 2005. 4. opća gimnazija, Split

1993. – 2001. Osnovna škola Lučac, Split

RADNO ISKUSTVO

2020. – Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu, naslovni asistent

2019. – Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, specijalist gastroenterologije, subspecijalist za upalne bolesti crijeva, KBC Split, Split

2014 – 2019. Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, specijalizant gastroenterologije, KBC Split, Split

2013. – 2014. Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije, liječnik u timu 1

2012. – 2013. jednogodišnji pripravnički staž za doktora medicine (KBC „Split“, Split)

MATERINSKI JEZIK

Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

engleski jezik – aktivno u govoru i pismu

talijanski jezik – pasivno u govoru i pismu

OSTALE AKTIVNOSTI

Rad na računalu i programski paketi (Microsoft Office, EndNote)

Vozačka dozvola B kategorije

NASTAVNE AKTIVNOSTI

2020. izabran u suradničko zvanje asistenta u nastavi Katedre za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Splitu

2022. obranio Prijavu teme doktorske disertacije pod naslovom“ Istraživanje razine znanja i stavova opće populacije u Republici Hrvatskoj o *H. pylori* infekciji te kvalitete izvješćivanja sažetaka randomiziranih kliničkih studija o liječenju *H. pylori* infekcije”

PUBLIKACIJE IZ DOKTORSKE DISERTACIJE

1. Vrebalov Cindro P, Bukic J, Leskur D, Rusic D, Seselja Perisin A, Bozic J, et al. Helicobacter pylori Infection in Croatian Population: Knowledge, Attitudes and Factors Influencing Incidence and Recovery. Healthcare (Basel). 2022;10(5).
2. Vrebalov Cindro P, Bukic J, Pranic S, Leskur D, Rusic D, Seselja Perisin A, et al. Did an introduction of CONSORT for abstracts guidelines improve reporting quality of

randomised controlled trials' abstracts on *Helicobacter pylori* infection? Observational study. *BMJ Open*. 2022;12(3):e054978.

ČLANSTVA

Hrvatska liječnička komora

Hrvatsko gastroenterološko društvo

Publikacije:

Tonkic A, Vukovic J, Vrebalov Cindro P, Pesutic Pisac V, Tonkic M. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection : A short review. *Wien Klin Wochenschr*. 2018 Sep;130(17-18):530-534. doi: 10.1007/s00508-018-1356-6. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29959527.

Vrebalov Cindro P, Bukić J, Leskur D, Rušić D, Šešelja Perišin A, Božić J, Vuković J, Modun D. *Helicobacter pylori* Infection in Croatian Population: Knowledge, Attitudes and Factors Influencing Incidence and Recovery. *Healthcare (Basel)*. 2022 Apr 30;10(5):833. doi: 10.3390/healthcare10050833. PMID: 35627971; PMCID: PMC9141647.

Vrebalov Cindro P, Krnić M, Modun D, Vuković J, Tičinović Kurir T, Kardum G, Rušić D, Šešelja Perišin A, Bukić J. Comparison of the Impact of Insulin Degludec U100 and Insulin Glargine U300 on Glycemic Variability and Oxidative Stress in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Pilot Study for a Randomized Trial. *JMIR Form Res*. 2022 Jul 8;6(7):e35655. doi: 10.2196/35655. PMID: 35802405; PMCID: PMC9308081.

Vrebalov Cindro P, Bukic J, Pranić S, Leskur D, Rušić D, Šešelja Perišin A, Božić J, Vuković J, Modun D. Did an introduction of CONSORT for abstracts guidelines improve reporting quality of randomised controlled trials' abstracts on *Helicobacter pylori* infection? Observational study. *BMJ Open*. 2022 Mar 30;12(3):e054978. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054978. PMID: 35354625; PMCID: PMC8969005.

Meštrović A, Žaja I, Ardalić Ž, Vrebalov-Cindro P, Šustić I, Puljiz M, Bratanić A, Bonacin D. A Patient with Ulcerative Colitis Complicated by Systemic Vein Thrombosis. *Case Rep Gastroenterol*. 2018 Jun 25;12(2):322-326. doi: 10.1159/000488191. PMID: 30022923; PMCID: PMC6047562.

Vrebalov Cindro P, Vrebalov Cindro V. Genetic determination of motor neuron disease and neuropathy. *Coll Antropol*. 2015 Mar;39(1):261-5. PMID: 26040103.

Vukovic J, Vrebalov Cindro P, Tomic S, Tonkic A. Signet Ring Carcinoma of the Appendix Presenting as Crohn's Disease in a Young Male. *Case Rep Gastroenterol*. 2018 Jun 15;12(2):277-285. doi: 10.1159/000489298. PMID: 30022916; PMCID: PMC6047566.

11. DODATCI

Ogledni primjerak anketnog upitnika za opću populaciju

Istraživanje svjesnosti o *Helicobacter pylori* infekciji u Hrvatskoj

Ovaj upitnik koristimo kako bi utvrdili razinu svijesti Hrvata o *H. pylori* infekciji. Obećavamo Vam da će se Vaši osobni podaci koristiti samo za ovo istraživanje. Slijedi naš upitnik. Odaberite odgovor koji smatrate prikladnim. Trebat će Vam nekoliko minuta za ispunjavanje upitnika. Zahvaljujemo na Vašem izdvojenom vremenu i sudjelovanju. Sudjelovanje je dobrovoljno i anonimno. Muškim oblikom riječi obuhvaćena su oba spola.

1. Osnovne informacije:

Q1: Koliko imate godina?

A. < 18 godina
B. 18-34 godina
C. 35-60 godina
D. > 60 godina

Q2: Kojeg ste spola?

A. Muškog
B. Ženskog

Q3: Koja je Vaša razina obrazovanja?

A. Osnovna škola (ili niže)
B. Srednja škola
C. Strukovna škola
D. Visoko obrazovanje

Q4: Gdje trenutno živite?

A. Grad
B. Ruralno područje
C. Spoj grada i ruralnog područja

Q5: Koja je klasifikacija vašeg zanimanja?

A. Zakonodavci, dužnosnici i direktori
B. Znanstvenici, inženjeri i stručnjaci
C. Tehničari i stručni suradnici
D. Uslužna i trgovačka zanimanja
E. Poljoprivrednici, šumari, ribari, lovci
F. Rukovatelji postrojenjima i strojevima, industrijski proizvođači i sastavljači proizvoda
G. Student
H. Ostale kategorije

Q6: Imate li neku od sljedećih životnih navika?

(1) Dugoročno konzumiranje alkoholnih pica. A – Da, B – Ne
(2) Dugoročno pušenje. A – Da, B – Ne
(3) Dugoročno konzumiranje hrane bogate mastima i uljem. A – Da, B – Ne

(4) Često jedenje slatkiša. A – Da, B – Ne
(5) Često jedenje morskih plodova. A – Da, B – Ne
(6) Često jedenje ukiseljene hrane. A – Da, B – Ne
(7) Dugotrajno ispijanje kave. A – Da, B – Ne
(8) Dugotrajno ispijanje jakog čaja. A – Da, B – Ne

2. Temeljno znanje o *H. pylori*:

Q7: Jeste li čuli za *Helicobacter pylori*?

A. Da
B. Ne

Q8: Mislite li da je *Helicobacter pylori* zarazan?

A. Da
B. Ne
C. Nisam siguran

Q9: Mislite li da *Helicobacter pylori* može uzrokovati gastritis?

A. Da
B. Ne
C. Nisam siguran

Q10: Mislite li da *Helicobacter pylori* može uzrokovat karcinom želuca?

A. Da
B. Ne
C. Nisam siguran

Q11: Mislite li da bi bilo značajno smanjiti broj infekcija s *Helicobacter pylori*?

A. Da
B. Ne
C. Nisam siguran

Q12: Prema podacima iz 2018. godine, u Republici Hrvatskoj je 4% novooboljelih karcinoma u muškaraca i 3% novooboljelih karcinoma u žena bio karcinom želuca. Ako se broj zaraženih s *Helicobacter pylori* smanji, mislite li da bi to smanjilo broj novih karcinoma želuca?

A. Da
B. Ne
C. Možda

Q13: Jeste li ikada bili na probiru (pretragama) za *Helicobacter pylori*?

A. Da
B. Ne

[Ako ste na prethodno pitanje, Q13, odgovorili s *Ne*, odgovorite i na sljedeća pitanja]

Q14a: Zašto nikada niste bili na probiru (pretragama) za *Helicobacter pylori*?

A. Nije uključeno u godišnji sistematski pregled
B. Nemam očitih simptoma i ne želim raditi takve pretrage
C. Mlad sam i ne vidim potrebu za takvim pretragama

D. Star sam i zabrinut za rizike koje nose takve pretrage
E. Drugo

Q15a: Podupirete li probir za infekciju s *Helicobacter pylori*?

A. Da
B. Ne
C. Nemam mišljenje (neutralno)

[Ako ste na prethodno pitanje, Q13, odgovorili s **Da**, odgovorite i na sljedeća pitanja]

Q14b: Koje od sljedećih metoda biste predložili za vršenje probira (pretrage) na *Helicobacter pylori*?

A. Samostalno traženje probira (pretrage) na infekciju
B. Prilikom rutinskog pregleda u liječnika
C. Nisam siguran

Q15b: Ukoliko imate potvrđenu infekciju s *Helicobacter pylori*, biste li savjetovali članove svoje obitelji (kućanstva) da se testiraju na *Helicobacter pylori*?

A. Da
B. Ne
C. Nemam mišljenje (neutralno)

Q16b: Koji je vaš stav prema probiru na *Helicobacter pylori*?

A. Nije ga potrebno raditi
B. Nemam mišljenje (neutralno)
C. Podupirem probir

Q17: Ukoliko imate potvrđenu infekciju s *Helicobacter pylori*, biste li je liječili s ciljem eradikacije (potpunog nestanka) bakterije?

A. Da
B. Ne
C. Nemam mišljenje (neutralno)

Q18: Ako ste vi negativni na *Helicobacter pylori*, ali je član vaše obitelji (kućanstva) pozitivan na *Helicobacter pylori*, biste li mu savjetovali liječenje s ciljem eradikacije (potpunog nestanka) bakterije?

A. Da
B. Ne
C. Nemam mišljenje (neutralno)

Q19: Kako ste dobili informacije o *Helicobacter pylori*?

A. Televizija ili radio
B. Novine i časopisi
C. Prijatelji/obitelj
D. Liječnički pregled
E. Internet i društvene mreže
F. Knjige
G. Drugo

3. Trenutno stanje eradikacijske terapije za HP:

Q20: Jeste li ikada imali infekciju *Helicobacter pylori*?

A. Da
B. Ne
C. Nisam siguran

Q21: Ukoliko ste imali infekciju, jeste li primili terapiju i eradicali *Helicobacter pylori*?

A. Da
B. Ne
C. Nisam siguran

[Ako ste na Q21 odgovorili s **Ne**, odgovorite i na sljedeće pitanja]

Q22a: Koji je razlog da ste imali potvrđenu infekciju s *Helicobacter pylori*, a niste primili terapiju i eradicali *Helicobacter pylori*?

A. Infekcija s <i>H. pylori</i> nema utjecaja na zdravlje ni na kvalitetu života
B. Ekonomski razlozi
C. Zabrinutost oko mogućih neželjenih reakcija na lijek
D. Zabrinut sam da će se infekcija ponovo vratiti nakon terapije
E. Drugo

[Ako ste na Q21 odgovorili s **Da**, odgovorite i na sljedeća pitanja]

Q22b: Jeste li primili terapiju koja uključuje antibiotik?

A. Da
B. Ne
C. Nisam siguran

Q23b: Jeste li primili trostruku ili četverostruku (tri ili četiri lijeka u kombinaciji) terapiju za eradikaciju?

A. Da
B. Ne
C. Nisam siguran

Q24b: Koliko vam je trajala terapija?

A. < 7 dana
B. 7-10 dana
C. 10-14 dana
D. > 14 dana
E. Nisam siguran

Q25b: Jeste li iskusili neku od sljedećih neželjenih reakcija na lijekove tijekom terapije za *Helicobacter pylori*?

A. Bol u abdomenu (trbuhu)
B. Proljev
C. Suhoća usta
D. Zatvor
E. Druge neželjene reakcije
F. Nije bilo neželjenih reakcija

Q26b: Jeste li išli ponovo na pregled nakon terapije za eradikaciju?

A. Da

B. Ne
C. Nisam siguran

Q27b: Jeste li ponovo inficirani s *Helicobacter pylori* nakon terapije za eradikaciju?

A. Da
B. Ne
C. Nisam siguran

4. Procjena kvalitete života bolesnika:

Q28: Imate li i nakon terapije još neke od navedenih tegoba?

1. Abdominalnu bol (bol u trbuhu bez obzira na njezin intenzitet):
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
2. Osjećaj punoće u želucu (gornji dio trbuha):
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
3. Koliko često podrigujete ili imate vjetrove
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
4. Povraćanje
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
5. Mučnina
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
6. Žgaravica
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
7. Gorak okus u ustima
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
8. Nedostatak apetita prilikom objedovanja
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
9. Moram se odreći omiljene hrane zbog bolesti:
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
10. Nezadovoljan sam životom
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
11. Ograničen sam u nastavljanju svojih rekreativnih aktivnosti (npr. hobija ili sporta)
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
12. Odnos s obitelji i prijateljima mi je pogođen zbog moje bolesti
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
13. Ograničenja u spolnom odnosu
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
14. Nesanica ili problem s usnivanjem
A. svaku večer B. 5-6 noći tjedno C. 3-4 noći tjedno D. 1-2 noći tjedno E. nikad
15. Zbog bolesti sam promijenio prehrambene navike
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
16. Žalostan sam svoje svoje bolesti
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
17. Frustriran sam svojom bolesti
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
18. Osjećam se uznemireno zbog svoje bolesti (npr. strah od progresije u malignu bolest itd.)
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad

5. Procjena zadovoljstva bolesnika

Q29: Koja je vaša procjena rezultata prethodne terapije?

1. Stupanj poboljšanja simptoma uz terapiju
A. Pogoršanje stanja B. Bez promjene C. Blago poboljšanje D. Poboljšanje E. Potpuno poboljšanje
2. Zabrinutost uzrokovana terapijom
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad
3. Razmatram druge režime liječenja jer učinak tretmana nije zadovoljavajući
A. Vrlo često B. Često C. Ponekad D. Gotovo nikad E. Nikad

Tablica 1. Podatci izvučeni iz uključenih sažetaka

Stavke kontrolne liste CONSORT-A smjernica	
Naslov rada	naslov navodi ustroj istraživanja kao randomiziranog
Autori	dostupni kontakt podatci dopisnog autora
Ustroj istraživanja	opisan ustroj istraživanja
Metode:	
Ispitanici	navedeni kriteriji uključenja ispitanika i okruženja u kojem su podaci prikupljeni
Intervencije	opisane intervencije za svaku grupu
Ciljevi	navedeni ciljevi istraživanja
Ishod	navedeni i definirani primarni ishodi istraživanja
Randomizacija	navedena metoda randomizacije ispitanika u grupe
Zasljepljivanje	navedeni jesu li ispitanici/istraživači bili zaslijepljeni
Rezultati:	
Broj randomiziranih ispitanika	naveden broj ispitanika nasumično raspoređenih u svaku pojedinu grupu
Regrutacija	naveden status istraživanja
Broj analiziranih ispitanika	naveden broj analiziranih ispitanika u svakoj grupi
Ishodi	navedeni rezultati za primarni ishod za svaku grupu s procijenjenom veličinom učinka i njenom preciznosti
Neželjeni događaji	navedeni značajni neželjeni učinci i nuspojave
Zaključci	navedeno tumačenje i zaključci istraživanja
Registracija studije	naveden registracijski broj i naziv registra
Financiranje	naveden izvor financiranja studije
Dodatni faktori - potencijalni prediktori kvalitete izvještavanja	
Čimbenik odjeka časopisa (IF, engl. <i>impact factor</i>)	
Rang časopisa prema <i>Journal Citation Reports</i> (JCR) kvartilima	
Podržava li časopis upotrebu CONSORT-A smjernica	
Godina objave članka	
Broj autora	
Ukupni broj ispitanika uključenih u istraživanje	
Statistička značajnost rezultata (primarni ishod)	
Struktura sažetka	strukturiran/nestrukturiran
Tip intervencije	farmakološko/nefarmakološko
Mjesto provođenja istraživanja	bolnica/izvanbolničko
Multicentrično istraživanje	DA/NE
Izvor financiranja	industrija/izvan industrije