



## Središnja medicinska knjižnica

**Budimir, Ivan (2014) *Dijagnostičke ocjenske ljestvice kao predskazatelj ishoda liječenja u bolesnika s krvarenjem iz vrijeda želuca i dvanaesnika [Diagnostic scores as predictors of outcome in patients with bleeding gastric and duodenal ulcers].* Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/2184>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Budimir**

**Dijagnostičke ocjenske ljestvice kao  
predskazatelj ishoda liječenja u  
bolesnika s krvarenjem iz vrieda želuca  
i dvanaesnika**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2014.**

Disertacija je izrađena u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Interne klinike Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Neven Ljubičić

Ova doktorska disertacija rađena je pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Nevena Ljubičića koji mi je svojom stručnošću, bogatim iskustvom i savjetima pomagao te bio stalna podrška i veliki poticaj u svim etapama planiranja i izradbe ovoga rada.

Stoga mu dugujem veliku zahvalnost.

Posebno se zahvaljujem svim kolegama na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju KBC-a „Sestre milosrdnice“, a osobito prim. Vladimiru Supancu, endoskopskim medicinskim tehničarima te statističarima Marti Malinar i dr. sc. Milanu Miloševiću na velikoj pomoći, strpljenju, podršci i prenesenoj pozitivnoj energiji koja mi je puno pomogla u izradi ovoga rada.

Osobito sam zahvalan svojoj obitelji na velikoj podršci, strpljenju i razumjevanju zbog čega su mnogo puta bili uskraćivani.

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava.....	2
1.2. Krvarenje iz peptičkog vrieda .....	4
1.2.1. Epidemiologija vrieda želuca i dvanaesnika .....	4
1.2.2. Čimbenici rizika .....	6
1.2.3. Dijagnostika i strategija vođenja krvarenja iz peptičkog vrieda .....	10
1.2.4. Liječenje krvarećeg peptičkog vrieda .....	14
1.2.4.1. Resuscitacija .....	14
1.2.4.2. Farmakološko liječenje peptičkog vrieda.....	15
1.2.4.3. Endoskopsko liječenje krvarećeg peptičkog vrieda .....	16
1.2.4.4. Kirurško liječenje krvarećeg peptičkog vrieda.....	19
1.2.4.5. Angiografsko liječenje krvarećeg peptičkog vrieda .....	21
1.2.5. Prevencija recidiva krvarenja iz peptičkog vrieda .....	22
1.2.6. Dijagnostički zbrojevi u procjeni ishoda liječenja krvarećeg peptičkog vrieda .....	24
2. HIPOTEZA .....	34
3. CILJEVI .....	35
3.1. Opći cilj.....	35
3.2. Specifični ciljevi .....	35

3.3. Znanstveni doprinos.....	36
4. METODE.....	37
4.1. Bolesnici.....	37
4.2. Endoskopska evaluacija.....	40
4.3. Ishod liječenja.....	42
4.4. Statistička analiza.....	44
5. REZULTATI.....	46
5.1. Epidemiološki podatci.....	46
5.2. Klinička obilježja krvarećeg vrijeda želuca i dvanesnika.....	51
5.3. Endoskopska obilježja krvarećeg vrijeda želuca i dvanaesnika.....	60
5.4. Pojedinačne ROC krivulje u procjeni recidiva krvarenja odnosno smrtnog ishoda.....	71
5.5. Usporedba preendoskopskih zbrojeva.....	91
5.6. Usporedba postendoskopskih zbrojeva i ishod liječenja niskorizičnih bolesnika.....	96
6. RASPRAVA.....	100
7. ZAKLJUČCI.....	110
8. SAŽETAK.....	113
9. SUMMARY.....	115
10. LITERATURA.....	116
11. KRATAK ŽIVOTOPIS.....	140



## Popis oznaka i kratica

AIM - akutni infarkt miokarda

ak. pan. - akutni pankreatitis

ASA - American Society of Anesthesiology

ASK - acetilsalicilna kiselina

AZB - akutno zatajenje bubrega

BBZ - Baylorov *bleeding* zbroj

cAMP - ciklički adenzin monofosfat

CI - interval sigurnosti, statističko epidemiološki parametar

CMP - dilatativna kardiomiopatija

CYP - citokrom

CT - kompjuterizirana tomografija

CVI - cerebrovaskularni inzult

DV - vrijed dvanaesnika

GI - gastrointestinalni

GBZ - Glasgow Blatchfordov zbroj

g/dl - gram po decilitru

Hb - hemoglobin

H. pylori - Helicobacter pylori

INR - International Normalized Ratio

KKS - kompletna krvna slika

KE - koncentrat eritrocita

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

mmHg - milimetar žive

mmol/l - milimol po litri

MEN - multipla endokrina neoplazija

Multivarijantna i univarijantna a. - multivarijantna i univarijantna analiza

MOF - multiorgansko zatajenje

NG sonda - nazogastrična sonda

NPV - negativna prediktivna vrijednost

NSAIL - nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

OR - ods ratio, odnos rizika, statističko epidemiološki parametar

PV - peptički vrijed

PPV - pozitivna prediktivna vrijednost

ROC analiza - Receiver Operating Characteristic; statistička analiza osjetljivosti i specifičnosti testa

RR - relativni rizik, statističko epidemiološki parametar

RZ - Rockallov zbroj

SAD - Sjedinjene Američke Države

SSP - svježe smrznuta plazma

ŽV - vrijed želuca





## 1. UVOD

Peptički vried jest ograničen defekt sluznice okrugla ili linearna oblika koji prodire kroz sluznički mišićni sloj, a pojavljuje se u dijelovima probavnog trakta gdje postoji aktivnost želučane kiseline i pepsina (dakle u jednjaku, želucu, dvanesniku, proksimalnom dijelu jejunuma i ileumu u području Meckeleova divertikla)(1).

Vried zarasta ožiljkom. Najčešći uzroci peptičkog vrieda jesu: infekcija s *H. pylori*, nesteroidni antireumatici i stres.

Rijetki uzroci peptičkog vrieda jesu: hipersekrecija želučane kiseline (gastrinom, mastocitoza, bazofilna leukemija), hiperplazija antralnih G stanica, virusne infekcije (Herpes simplex, citomegalovirus), opstrukcija dvanaesnika, vaskularna insuficijencija, kemoterapija i radioterapija (1).

Peptički vried nastaje zbog poremećene ravnoteže između sekretornih mehanizama, obrambenih mehanizama i mehanizama cijeljenja želučane sluznice.

Najčešće komplikacije peptičkog vrieda jesu: krvarenje, penetracija, perforacija, pilorostenozna i bubostenozna.

Incidencija krvarenja iz gornjeg dijela probavnog trakta iznosi 46 - 160/100000, a peptički vried želuca ili dvanesnika čini 31 - 67% svih krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (1-3). Smrtnost od krvarećeg peptičkog vrieda iznosi 3-10%, a ponovno krvarenje javlja se u 0 - 15% bolesnika nakon provedenog endoskopskog liječenja (1-4).

## 1.1 Krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava

Krvarenje iz gornjeg dijela probavne cijevi relativno je čest javnozdravstveni problem. Najčešće se prepoznaje po pojavi svježe krvi u probavnom sustavu koje se može očitovati povraćanjem krvi, rektalnim krvarenjem, crnom katranastom stolicom ili okultnim kroničnim krvarenjem (1).

Težina krvarenja varira od za život opasnog akutnog i teškog krvarenja do kroničnog gubitka krvi s pojavom sideropenične anemije.

Blagi gubitak krvi u količini 10 - 15% intravaskularnog volumena aktivira homeostatske mehanizme koji dovode do preraspodjele krvi iz venskog bazena, a kod masivnog krvarenja dolazi do zatajivanja kompenzatornih mehanizama zbog čega se može razviti šok kod gubitka samo 10% volumena krvi.

U teškom krvarenju s gubitkom više od 30% cirkulirajućeg volumena uvijek nastupa hipotenzija zbog jakog pada minutnog volumena s posljedičnim razvojem metaboličke acidoze i oštećenjem tkiva što može dovesti do multiorganskog zatajenja.

Oko 50% svih bolesnika koji su hospitalizirani zbog krvarenja iz gastrointestinalnog trakta krvare iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, a 40% iz donjeg dijela gastrointestinalnog trakta, a oko 10% ima opskurno krvarenje iz tankog crijeva.

Varicealno krvarenje čini 6 - 16% krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, a peptički vried želuca ili dvanaesnika čini 31 - 67% svih krvarenja iz gornjeg dijela probavnog trakta (tablica 1).

Učestalost krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava iznosi 46 - 160/100000 (1-3).

**Tablica 1.** Uzroci krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava (2)

Uzroci krvarenja	Frekvencija (%)
Peptički vrijed	38
Variksi jednjaka ili želuca	16
Ezofagitis	13
Tumor gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta	7
Angiodysplazije	6
Sy. Mallory-Weiss	4
Erozije	4
Dielafoyeva lezija	2
Nije nađen uzrok krvarenja	8
Drugi uzroci	2

## 1.2. Krvarenje iz peptičkog vrieda

### 1.2.1. Epidemiologija krvarenja iz vrieda želuca i dvanaesnika

Među svim krvarenjima iz gornjeg dijela probavnog sustava, krvarenje iz peptičkog vrieda najčešće je i čini 31 - 67% svih krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava. Smrtnost od krvarećeg peptičkog vrieda iznosi 3 - 15%, a ponovno krvarenje javlja se u 0 - 15% bolesnika nakon provedenog endoskopskog liječenja (1-4) . Incidencija krvarenja raste za više od 30 puta od 20. do 89. godine života, u dobi od 30 godina iznosi 23/100000, a u starijih dobnih skupina raste (do 90 godina) iznosi 485/100000 (1-7). Također se prati povećanje srednje dobi bolesnika koji su krvarili iz peptičkog vrieda (od 61 do 68 godina) u razdoblju od 2000 do 2010. godine (8). Značajna je razlika u smrtnosti između osoba koje su hospitalizirane zbog krvarenja (11%) u odnosu na osobe koje su prokrvarile za vrijeme hospitalizacije (39%) (9). Rano izvedeni endoskopski zahvati uz intenzivno liječenje u specijaliziranim jedinicama smanjuju smrtnost od krvarećeg vrieda na manje od 5% (10). Prema jednoj studiji u Šangaju prevalencija infekcije s *H. pylori* iznosila je 76%, ponovni ili novi peptički vried javio se u 3,6% populacije nakon dvije godine, a 85% bolesnika krvarilo je iz vrieda dvanaesnika. Prema jednoj studiji u SAD-u u razdoblju od 1992.g. do 1999.g. značajno se smanjila (za oko 20%) godišnja stopa hospitalizacije zbog krvarećeg peptičkog vrieda od 205/100000 na 165/100000 (2). Također se značajno smanjila smrtnost (od 7,7/100000 na 6/100000) u zadnjem desetljeću 20. stoljeća (2). Porast prodaje inhibitora protonske pumpe u negativnoj je korelaciji s padom broja bolesnika koji su hospitalizirani zbog ulkusne bolesti (6). Prema analizi kanadskog instituta za zdravlje prevalencija akutnog nevaricealnog krvarenja smanjila se za 31% (od 77/100000 na 53/100000) u razdoblju od 1993.g. do 2003.g. (2). Također se smanjila potreba za kiruškom intervencijom, ali se smrtnost nije bitnije promijenila (iznosi 6 - 12%) (7,11,12). Ljubičić i sur. (13) utvrdili su da incidencija krvarećeg peptičkog vrieda u Republici Hrvatskoj iznosi 40,4/ 10000, da se incidencija krvarećeg peptičkog vrieda nije statistički značajno promijenila u razdoblju od

2005. do 2009. godine. Također su utvrdili da recidiv krvarenja iz peptičkog vrieda u Republici Hrvatskoj iznosi 8,4%, smrtnost od krvarećeg peptičkog vrieda u Republici Hrvatskoj iznosi 4,6%, a stopa premještaja na kirurgiju iznosi 4,4% (14).

Peptički vried najčešće se javlja u starijim dobnim skupinama (u 68% pacijenata starijih od 60 godina i 20% pacijenata starijih od 80 godina) (1, 2, 6, 7, 13, 14).

## 1.2.2. Čimbenici rizika

### 1. *H. pylori* infekcija

*H. pylori* jest gram negativni bacil koji je adaptiran na život u želucu. U SAD-u i zemljama zapadne Europe *H. pylori* infekcija bila je uzrok 90% i više vrijedova dvanaesnika i 60% ili više svih želučanih vrijedova (2). U SAD-u u populaciji bolesnika u kojoj je provedena eradikacija *H. pylori* infekcije proporcija bolesnika s ulkusnom bolesti iznosila je 73%, a prevalencija *H. pylori* infekcije u bolesnika s vrijedom dvanaesnika iznosila je 61%. Prema jednoj mađarskoj studiji kod 95% bolesnika s vrijedom dvanaesnika i kod 70 - 90% bolesnika s vrijedom želuca dokazana je infekcija s *H. pylori* (15). Kod oko 10 - 20% bolesnika s *H. pylori* infekcijom tijekom života razvije se vrijed želuca ili dvanesnika, vrijed dvanaesnika češće je povezan s *H. pylori* infekcijom (1, 16). Bolesnici s *H. pylori* infekcijom imaju 4-10 puta veći rizik za razvoj krvarećeg peptičkog vrijeda u odnosu na populaciju bez infekcije s *H. pylori*. (7). Prema velikoj prospektivnoj njemačkoj i danskoj studiji testiranje na *H. pylori* učinjeno je u oko 50-65% bolesnika s krvarećim vrijedom želuca ili dvanaesnika, a pozitivno je bilo 40-56% testiranih bolesnika (6, 17). U nizozemskoj prospektivnoj studiji nađeno je 23% bolesnika s krvarećim vrijedom želuca ili dvanaesnika koji su bili *H. pylori* negativni i nisu uzimali nesteroidne antiinflatatorne lijekove (NSAIL) (6). Ljubičić i sur. (13) u jednoj prospektivnoj studiji u Republici Hrvatskoj utvrdili su da kod 24% bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom nije dokazana infekcija s *H. pylori*, a bolesnici nisu uzimali NSAIL. Prema jednoj multicentričnoj talijanskoj studiji testiranje na *H. pylori* učinjeno je kod 37% bolesnika s krvarećim vrijedom želuca ili dvanaesnika, a test je bio pozitivan u oko 50% bolesnika (18).

### 2. Acetilsalicilna kiselina i nesteroidni antireumatici

Njihov se učinak temelji na inhibiciji cikloksigenaze i smanjenju produkcije prostaglandina koji imaju zaštitnu funkciju sluznice želuca i dvanesnika. U posljednjih nekoliko desetljeća porasla je potrošnja acetilsalicilne kiseline radi prevencije kardiovaskularnih bolesti.

Acetilsalicilna kiselina i klopidogrel najčešće se kombinirano upotrebljavaju kod pacijenata s ishemijskom bolesti srca nakon ugradnje endovaskularnih potpornica u koronarne arterije.

U SAD-u 11% populacije svakodnevno rabi nesteroidne antireumatike. Rizik za nastanak gastrointestinalnog krvarenja veći je za 5 - 6 puta u usporedbi s osobama koje ne uzimaju nesteroidne antireumatike (6, 7). Prema jednoj francuskoj i britanskoj studiji oko 30% bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavnog trakta uzimali su NSAIL ili acetilsalicilnu kiselinu (19, 20). Ozbiljne komplikacije kod vrijeda nastalog zbog uzimanja nesteroidnih antireumatika javljaju se kod 1-4% korisnika (1, 7).

Prema jednoj danskoj populacijskoj studiji rizik za pojavu peptičkog vrijeda povećava se za 2,6 puta u osoba koje su uzimale acetilsalicilnu kiselinu na 5,6 puta u osoba koje su uz acetilsalicilnu kiselinu uzimale i nesteroidne antireumatike (2). Uzimanje nesteroidnih antireumatika najvažniji je rizični čimbenik za nastanak krvarenja iz vrijeda želuca ili dvanaesnika (21). Najniži relativni rizik ( $RR < 2$ ) za nastanak krvarenja iz vrijeda želuca ili dvanaesnika jest u terapiji s aceklofenakom i ibuprofenom, umjereni relativni rizik ( $RR 2 - 4$ ) imaju bolesnici koji uzimaju diclofenac, ketoprofen, sulindac i meloxicam, a najviši je  $RR (> 4)$  u terapiji s naproksenom, indometacinom i piroksikamom (2, 22 - 24). *H. pylori* infekcija i uzimanje nesteroidnih antireumatika mogu imati sinergističku ulogu u nastanku peptičkog vrijeda. Rizik za razvoj peptičkog vrjeda povećava se 3,5 puta, a razik za razvoj krvarećeg peptičkog vrijeda povećava se 4,8 puta u osoba koje su uzimale nesteroidne antireumaitke i imale *H. pylori* infekciju (25).

### 3. Drugi ulcerogeni lijekovi

Antiagregacijski lijekovi povišuju rizik za nastanak značajnog GI krvarenja ( $RR, 1,67, 95\% CI 1,24-2,24$ ) u odnosu na bolesnike koji nisu uzimali antiagregacijske lijekove, osobito u kombinaciji s malom dozom acetilsalicilne kiseline ( $RR 2,08, 95\% CI, 1,34-3,21$ ) (26). Oralni antikoagulansi u kombinaciji s malom dozom acetilsalicilne kiseline značajno povišuju rizik za



nastanak značajnog GI krvarenja (RR 2,0, 95%CI 1,15-3,45) kao i u kombinaciji s antiagregacijskim lijekovima (tienopiridini i inhibitori glikoproteinskih receptora IIb/IIIa) (RR 2,87, 95% CI 1,66-4,97) (26, 27). Trojna antigregacijska i antikoagulantna terapija (mala doza acetilsalicilne kiseline+antiagregacijski lijekovi+antikogulantni lijekovi) značano povisuje rizik za nastanak životno ugrožavajućeg krvarenja iz probavnog sustava (RR 5,0, 95% CI 4,2-5,8) (28). Antikoagulantni lijekovi povećavaju rizik od nastanka krvarenja iz peptičkog vrieda, osobito kod bolesnika starijih od 65 godina (relativni rizik iznosi 3,3), a ako uzimaju nesteroidne antireumatike relativni rizik od krvarenja iznosi 12 (1, 29, 30). Izravni reverzibilni inhibitori trombina (dabigartan, rivaroxaban i apixaban) značajno povisuju rizik od krvarenja iz probavnog trakta u odnosu na antagoniste vitamina K (RR 1,51, 95% CI 1,23-1,84) (31). Mali rizik za razvoj peptičkog vrieda imaju bolesnici koji uzimaju kortikosteroide (2). Sami kortikosteroidi ne uzrokuju vried i krvarenja ali njihovo uzimanje u kombinaciji s nesteroidnim antireumaticima povisuje rizik za nastanak peptičkog vrieda i komplikacija za 10 puta (1). Duboki peptički vried i perforacija želuca ili dvanaesnika opisani su kod osoba koje su uzimale kokain i metamfetamin zbog ishemije sluznice. Uzimanje bisfosfonata može biti povezano s nastankom vrieda želuca i dvanaesnika (2).

#### 4. Ostali čimbenici rizika

Pušenje povisuje rizik za nastanak peptičkog vrieda samo kod *H. pylori* infekcije, a nakon eradikacije *H. pylori* bitnije ne povisuje rizik za razvoj peptičkog vrieda (2, 17). Alkohol stimulira sekreciju želučane kiseline, aplikacija visoko koncentriranog alkohola izravno oštećuje sluznicu želuca. Prema podacima u jednoj danskoj studiji uzimanje alkohola povisuje rizik za nastanak peptičkog vrieda u pacijenata s *H. pylori* infekcijom (2). Ozljeda sluznice želuca koja je povezana sa stresom javlja se u kritično bolesnih pacijenata (šok, opekline, akutna respiratorna insuficijencija, poremećaj koagulacije), a očituje se značajnim

krvarenjem u 1,5% bolesnika (2). Emocionalni stres može uvelike utjecati na nastanak peptičkog vrieda uz druge predisponirajuće čimbenike (npr. *H. pylori* infekcija) (2).

### 1.2.3 Dijagnostika i strategija vođenja krvarenja iz peptičkog vrieda

Kod svih bolesnika treba uzeti detaljnu anamnezu s posebnim naglaskom na melenu, hematemezu, uzimanje nesteroidnih antireumetika, acetilasalicilne kiseline, konzumaciju alkohola (32, 33). Bolesnici koji konzumiraju alkohol, hrane se na NG sondu i/ili imaju anamnezu gastroezofagealnog refluksa imaju veći rizik za razvoj erozivnog ezofagitisa.

Kod bolesnika koji u anamnezi imaju kiruršku rekonstrukciju aneurizme abdominalne aorte treba sumnjati na razvoj aortoenterične fistule, kod bolesnika koji uzimaju antikoagulantu terapiju treba sumnjati na predoziranje (34-36). Ako bolesnik u anamnezi ima radioterapiju treba sumnjati na postiradijacijski kolitis ili enteritis. Kod velikog gubitka na tjelesnoj težini treba sumnjati na novotvorevine (1-3). Bol u truhu upućuje na malignu bolest, upalnu bolest crijeva ili ishemijski kolitis. Bolovi u prsnom košu ili sinkopa upućuju na kardiovaskularne komplikacije zbog gubitka krvi (1-3).

Fizikalni pregled: bolesnik je prostriran, tahikardan, može imati laganu bolnu osjetljivost u epigastriju. Ako se dogodi perforacije vrieda može biti prisutan defans i timpanizam. Digtorektalnim pregledom utvrđuje se melena ili hematokezija (1-3).

Dijagnostičke metode:

1. gornja endoskopija standardna je dijagnostička metoda za dijagnozu krvarećeg vrieda želuca i dvanaesnika(1-3, 37-48).
2. radiološki pregled s kontrastom gornjeg dijela GI trakta - ograničen je niskom osjetljivošću, nije moguće učiniti biopsiju sluznice, nije moguće učiniti dijagnostiku infekcije s *H. pylori* i isključiti malignitet u kroničnom vriedu želuca (1, 2).

Ograničenje u uporabi hitne gornje endoskopije visoka je cijena u nekim zemljama poput SAD-a. Odluka o hitnoj gornjoj endoskopiji ovisi o mnogim čimbenicima.

Zato su formirani dijagnostički zbrojevi (Rockallov zbroj, Glasgow Blatchfordov zbroj, Baylorov *bleeding* zbroj, Almela zbroj, Cedar Sinai zbroj, AIM65 zbroj) (1-4, 49-56). Dijagnostički zbrojevi mogu biti preendoskopski i postendoskopski, a dobiju sa tako da se boduje: dob, vitalni parametri, komorbiditeti i endoskopski nalaz. Dobiveni zbroj procjenjuje bolesnike kao nisko rizične i visokorizične pa se na temelju dobivenog zbroja donosi odluka o hitnoj gornjoj endoskopiji.

Endoskopske osobine krvarenja ne govore nam samo o mjestu krvarenja nego imaju prognostičko značenje (53).

Najpoznatija je klasifikacija krvarećeg vrijeda na temelju osobina krvarenja je klasifikacija po Forrestu [(tablica 2, slika 1)].

Izvješća o prevalenciji endoskopskih osobina i njihovu utjecaju na recidiv krvarenja mijenjaju se zbog razlika u vizualnoj interpretaciji između endoskopičara i različitih određenja recidiva krvarenja.

Recidiv krvarenja iz vrijeda tip Forrest III iznosi manje od 5%, iz vrijeda tipa Forrest IIc iznosi do 10%, iz vrijeda tipa Forrest IIb iznosi do 22%, iz vrijeda tipa Forrest IIa iznosi do 43%, a iz vrijeda tipa Forrest I iznosi do 55% (1-3). Značajne dvojbe postoje kod liječenja vrijeda s adherentnim ugruškom jer neki autori ispiru ugrušak s vodom, drugi ga pomiču s bioptičkim kliještima ili polipektomijskom omčom (2) . Dvije randomizirane studije i meta-analiza upućuju da pomicanje adherentnog ugruška s endoskopskim tretmanom krvne žile koja se nalazi ispod ugruška smanjuje rizik ponovnog krvarenja od oko 30% na 5% (2, 55). Kod cijeljenja ulkusa stršeća krvna žila nestaje i pretvara se u crnu točku. Promjena od strešeće krvne žile do crne točke traje najmanje 72 sata (2).

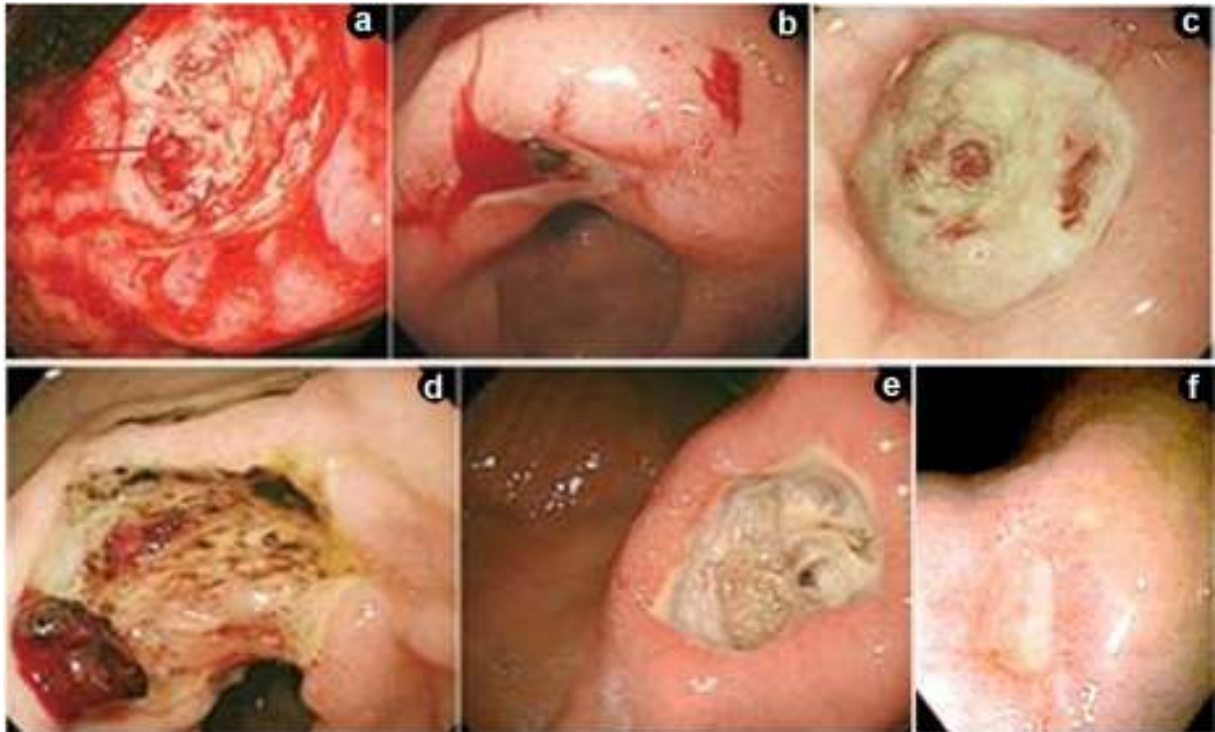
Osim navedenoga važni su i slijedeći lokalni i sistemni čimbenici rizika od krvarenja: arteritis, aneurizmataska dilatacija, promjer krvne žile, veličina i dubina vrijeda, krvni tlak i koagulopatija (1, 57).

Na temelju dijagnostičkih zbrojeva možemo procijenti ishod liječenja krvarećeg vrijeda želuca i dvanaesnika (48-52, 55).

**Tablica 2.** Klasifikacija krvarećeg vrijeda po Forrestu (3, 52)

	<b>Endoskopske karakteristike</b>	<b>Frekvencija(%)</b>	<b>Recidiv krvarenja(%)</b>	<b>Kirurško liječenje(%)</b>	<b>Smrtnost(%)</b>
<b>Aktivno krvarenje</b>	Aktivno krvarenje u mlazu(tip Ia)	18	55	35	11
	Aktivno krvarenje u obliku slijevanja ili kapanja(tip Ib)				
<b>Znakovi nedavnog krvarenja</b>	Nekrvareća vidljiva krvna žila(tip IIa)	17	43	34	11
	Adherentni ugrušak (tip IIb)	17	22	10	7
	Crne točke u dnu ulkusa (tip IIc)	20	10	6	3
<b>Bez znakova krvarenja</b>	Ulkus bijelog dna (tip III)	42	5	0,5	2

**Slika 1.** Endoskopske fotografije krvarećeg vrieda po Forrestovoj klasifikaciji



- a) Forrest 1a (vrijed s krvarenjem u mlazu)
- b) Forrest 1b (vrijed sa sukllajućim krvarenjem)
- c) Forrest 2a (vrijed sa stršećom krvnom žilom)
- d) Forrest 2b (vrijed s ugruškom)
- e) Forrest 2c (vrijed s crnom točkom u dnu)
- f) Forrest 3 (vrijed bijelog dna)

## 1.2.4 Liječenje krvarećeg vrijeda

### 1.2.4.1 Resuscitacija

Resuscitacija započinje u vozilu Hitne pomoći, nastavlja se dolaskom bolesnika u hitnu službu, a obuhvaća osiguranje intravenskog pristupa na najmanje dva mjesta, monitoriranje tlaka, pulsa i saturacije hemoglobina s kisikom (sat. HbO<sub>2</sub>), nadoknadom volumena (0,9% NaCl, koloidne otopine), određivanjem KKS-a i protrombinskog vremena (2, 58). Sistolički arterijski tlak treba održavati iznad 100 mHg, a puls ispod 100/min. Transfuziju koncentrata eritrocita treba ordinirati kod sniženja hematokrita ispod 0,24 l, a svježe smrznutu plazmu ako je protrombinsko vrijeme < 50% i kod masivnog krvarenja, a transfuziju trombocita preporuča se ako je broj trombocita manji od  $50 \times 10^9 / l$ . Hematokrit treba kontrolirati svakih 4-8 sati, treba postaviti urinarni kateter i pratiti diurezu. Endotrahealna intubacija preporuča se kod masivne hematemeze, kod poremećenog mentalnog statusa bolesnika radi prevencije aspiracijske pneumonije. Također je potrebno učiniti EKG, a ako se sumnja na akutno koronarno zbivanje i troponin. Nekoliko meta-analiza i kliničkih studija upućuju da visoke doze parenteralno ordiniranih inhibitora protonske pumpe prije endoskopskog zahvata značajno ubrzavaju rezoluciju visokorizičnih obilježja krvarećeg peptičkog vrijeda i smanjuju potrebu za endoskopskim liječenjem, ali ne utječu na recidiv krvarenja, potrebu za transfuzijskim liječenjem, potrebu za premještajem na kirurgiju i na smrtni ishod (2, 38-41).

#### **1.2.4.2. Farmakološko liječenje krvarećeg peptičkog vrieda**

Okosnicu farmakološkog liječenja čini suzbijanje izlučivanja želučane kiseline, a skupina lijekova koja najdjelotvornije suzbija izlučivanje želučane kiseline su inhibitori protonske crpke (1-3).

Inhibitori protonske crpke (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol i rabeprazol) - ireverzibilno inhibiraju vodik-kalij-ATP-azu u membrani parijetalne stanice do gotovo potpunog prestanka lučenja želučane kiseline. Oni predstavljaju temelj medikamentoznog liječenja krvarećeg vrieda želuca i dvanaesnika. Prema jednoj meta-analizi (Laine i McQuaid) nakon uspješne endoskopske hemostaze kod vrieda visokog rizika (Forrest Ia-IIb) posignuta je značajna redukcija recidiva krvarenja, smrtnosti i premještaja na kirurgiju ako se inhibitor protonske pumpe ordinira u visokoj dozi parenteralno u bolusu, a zatim se nastavlja s kontinuiranom infuzijom u trajanju od 72 sata ili intermitentno nakon čega se može prijeći na peroralnu terapiju (napr. pantoprazol ili esomeprazol ordinira se u bolusu od 80 mg i.v., zatim se nastavlja s kontinuiranom infuzijom u dozi 8 mg/sat ili intermitentno 2x40 mg/dan idućih 72 h nakon čega se može prijeći na peroralnu terapiju u dozi 2x40 mg/dan). Prema jednoj Cochraneovoj meta-analizi iz 2006.g. koja je obuhvatila 5792 pacijenta visoka doza inhibitora protonske pumpe bez endoskopske terapije značajno smanjuje recidiv krvarenja, ali ne utječe na smrtnost i premještaj na kirurgiju (1-4, 38, 39, 59-63). Kod vrieda niskog rizika (Forrest IIc i III) za recidiv krvarenja može se ordinirati peroralno inhibitor protonske pumpe u standardnoj dozi. Inhibitori protonske pumpe metaboliziraju se u jetri preko citokroma P450 (specifično putem CYP3A 4, CYP2C, CYP2C18 i CYP2C19). Interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju preko citokroma 450 opisane su kod svih lijekova osim kod pantoprazola.

Antagonisti histaminskih receptora tip 2 (cimetidin, ranitidin, famotidin i nizatidin) puno slabije smanjuju sekreciju želučane kiseline ( 1-3, 64, 65).



Povijesnu ulogu u liječenju krvarećeg peptičkog vrieda imaju lijekovi koji neutraliziraju želučanu kiselinu (antacidi) i analozi prostaglandina.

### **1.2.4.3. Endoskopsko liječenje krvarećeg peptičkog vrieda**

Rano endoskopsko liječenje podrazumijeva endoskopski pregled u roku od 24 sata od prijema u bolnicu, te se tako smanjuje broj komplikacija, premještaja na kirurgiju i duljina bolničkog liječenja (4, 34, 38, 43, 66). Četiri neovisna kriterija za vrlo ranu (<12 h) gornju endoskopiju su: dobivena svježa krv na nazogastričnu sondu, hemodinamska nestabilnost, Hb<80 g/l i broj leukocita  $12 \times 10^9$  (38).

Tipovi endoskopske terapije su :

#### 1. Injekcijske metode

- a) injicira se otopina razrijeđenog epinefrina u okolinu vrieda koja izaziva lokalnu tamponadu i vazokonstrukciju, ali ne inducira trombozu krvne žile. Recidiv krvarenja javi se u 15-30% bolesnika (66).
- b) Injekcija sklerozansa (natrijev tetradecyl sulfat, polidocanol i apsolutni alkohol) koji se injicira u okolinu vrieda. Sklerozansi oštećuju tkivo ovisno o dozi, uzrokuju nekrozu koja u nekim slučajevima može biti smrtonosna. Recidiv krvarenja iznosi oko 10% (67).
- c) Injekcija fibrinskog ljepila u dvije odvojene injekcije koje sadrže fibrin i trombin goveđeg ili humanog podrijetla dovodi do stvaranja fibrinskog ugruška, stimulira proliferaciju fibroblasta sa stvaranjem kolagenih vlakana, te tako ugrušak postaje stabilan, a cijeljenje ulkusa bitno brže (1-4, 34, 37, 38). Recidiv krvarenja iznosi oko 10% (68).

2. Mehanička metoda s hemostatskim metalnim kopčama atraktivna je metoda hemostaze s recidivom krvarenja od 4 do 6% (1, 2, 66, 67, 69).

3. Termičke metode

a) Kontaktne metode-monopolarna termokoagulacija uključujući „soft koagulaciju“ i bipolarna termokoagulacija

b) Nekontaktne metode-argon plazma koagulacija i fotokoagulacija s laserom(1-4, 34,38, 65, 69-72). Recidiv krvarenja javlja se u 18-20% (68, 70).

c) Krioterapija

4. Kombinirane metode:

a) injekcijske i termalne metode- injekcija otopinom epinefrina poboljšava vidljivost krvne žile na koju se primjenjuje toplinska energija (1-4, 32, 38, 65, 70).

Učinkovitost kombinacije dviju metoda hemostaze potvrđena je dvijema meta-analizama (reducirano je ponovno krvarenje od 18,4% na 10,6%, potreba hitnog kirušskog liječenja smanjena je od 11,3% na 7,6%, a smrtnost sa 5,1% na 2,6%) (1-4).

b) injekcijske i mehaničke metoda

Kombinacijom mehaničke i injekcijske metode reducirano je ponovno krvarenja na 2-4% (66, 67, 68).

Najbolja je ona kombinirana hemostaza koja se rutinski primjenjuje u određenoj ustanovi.

Najvažniji čimbenici o kojima ovisi uspješnost endoskopske terapije jesu:

1. promjer erodirane krvne žile (kod krvarenja iz arterije promjera>1 mm najčešće nije moguće zaustaviti krvarenje endoskopskim metodama)

2. veličina ulkusa > 20 mm u promjeru

3. lokalizacija ulkusa (mala krivina želuca ili stražnji zid bulbosa dvanaesnika). To su lokalizacije ulkusa na erodiranim ograncima velikih arterija (lijeva želučana arterija i gastroduodenalna arterija) (1-4, 37, 38, 73, 74).

#### 1.2.4.4. Kirurško liječenje krvarećeg peptičkog vrieda

Osnovne su indikacije za kirurško liječenje krvarenja iz peptičkog vrieda:

- a) krvarenje u mlazu koje nije zaustavljeno za vrijeme endoskopije
- b) krvarenje gdje se ne može registrirati točno mjesto krvarenja zbog teškog krvarenja
- c) ponovno kvarenje nakon incijalne hemostaze (još nije točno precizirano nakon koliko pokušaja endoskopske terapije?)
- d) refrakternost vrieda na liječenje
- e) komplikacije krvarećeg vrieda (1-3, 34, 37, 38).

Osnovni su tipovi kirurških zahvata koji se koriste kod krvarenja iz peptičkog vrieda:

- a) sutura (prešivanje) krvne žile ili ekscizija ulkusa
- b) piloroplastika i vagotomija
- c) parcijalna gastrektomija(1-2, 4, 34).

A) Osobine krvarećeg vrieda rezistentnog na endoskopsko liječenje

Anatomske čimbenici koji doprinose neuspješnosti endoskopskog liječenja jesu:

1. vried veći od 20 mm u promjeru
2. vried stražnje stijenke bulbusa dvanaesnika
3. vried na maloj krivini želuca

Vried je lokaliziran u irigacijskom području prvih ogranaka velikih arterija (lijeva želučana arterija i gastroduodenalna arterija).

Krvarenje treba pokušati zaustaviti endoskopski, a ako se ne uspije nakon dva pokušaja endoskopske hemostaze u roku od 48 sati potrebno je hitno kirurško liječenje (1-4, 32, 38).

#### B) Kirurško liječenje recidiva krvarenja iz peptičkog vrieda

Ponovno krvarenje iz vrieda jedan je od najnepovoljnijih prognostičkih čimbenika morbiditeta i mortaliteta. U randomiziranom istraživanju koji su proveli Lau i suradnici nije nađena statistička značajna razlika u 30-dnevnoj smrtnosti, duljini hospitalizacije, potrebi za intenzivnim liječenjem i broju doza transfundirane krvi kod bolesnika u kojih je ponovljena endoskopska hemostaza i onih koji su kirurški liječeni. Pacijenti koji su liječeni kirurški imali su značajno više komplikacija. Ponovno endoskopsko liječenje bilo je uspješno u  $\frac{3}{4}$  bolesnika s recidivom krvarenja iz peptičkog vrieda (1-4, 37, 38, 73-77).

Logističkom regresijom dokazano je da su dva neovisna čimbenika koja utječu na neuspjeh endoskopskog liječenja ponovljenog krvarenja iz vrieda želuca i/ili dvanesnika veličina ulkusa promjera većeg od 2 cm i hipotenzija (1-4, 38-39, 73, 74).

Kirurško liječenje bilo je potrebno u oko 5% bolesnika s krvarećim vriedom želuca ili dvanaesnika (1-4, 11, 12, 34, 38, 73, 74).

Rane su komplikacije kirurškog liječenja vrieda: krvarenje, infekcija, usporeno pražnjenje želuca, tromboembolije, akutna opstrukcija aferentne vijuge kod anastomoze Billroth II, te *leak* na mjestu zatvaranja duodenalnog bataljka (1-3, 33).

Kasne su komplikacije kirurškog liječenja vried: *dumping* sindrom, postvagotomijska dijareja, kronična gastropareza i karcinom želuca (1-3, 33).

Recidiv vrieda nakon operacije mijenja se od 0 do 20% kod anterektomije i vagotomije do više od 10% kod supraselektivne vagotomije (33).

#### **1.2.4.5. Angiografsko liječenje krvarećeg peptičkog vrieda**

Angiografska embolizacija krvareće arterije indicirana je u slučajevima teškog krvarenja koje nije moguće endoskopski kontrolirati i kod kojih se zbog visokog rizika od operacije izbjegava kirurško liječenje (1-4, 38, 39, 56, 57).

Za embolizaciju krvareće arterije koriste se želatina ili tkivni adhezivi, a emboliziraju se ogranci arterija koje polaze iz trunkusa celijakusa (lijeva želučana i gastroduodenalna arterija) u čijem su irigacijskom području stražnja stijenka dvanesnika, antrum i mala krivina želuca.

Angiografska embolizacija arterije krvarećeg vrieda neoperativni je način liječenja krvarećeg vrieda. U nerandominiranoj komparaciji angiografske embolizacije s kirurškim liječenjem krvarećeg vrieda ponovno krvarenje iznosilo je 29% odnosno 23%, potreba za ponovnom intervencijom iznosila je 10 - 20%, a smrtnost je iznosila 21 - 26% (2, 38, 39, 56, 57, 78).

### 1.2.5. Prevencija recidiva krvarenja iz peptičkog vrieda

Recidiv krvarenja definira se s jednim ili s više znakova krvarenja koji uključuju svježu hematemezu, melenu, hematokeziju, aspiraciju svježe krvi na nazogastričnu sondu, hemodinamsku nestabilnost (sistolički tlak < 100 mmHg) i pad razine hemoglobina u krvi za više od 2g/dl u posljednja 24 sata.

Čimbenici koji utječu na recidiv krvarenja iz peptičkog vrieda jesu: šok, umjereni do teški komorbiditeti, lokalizacija peptičkog vrieda (stražnji zid dvanaesnika i mala krivina želuca), krvarenje u mlazu i veličina ulkusa koja je pomjerom  $\geq 2$  cm (37, 78).

Recidiv krvarenja iz peptičkog vrieda bez endoskopskog liječenja i primjene antrisekretornog liječenja iznosi: do 5% kod vrieda Forrest III, do 10% kod vrieda Forrest IIc, do 22% kod vrieda Forrest IIb, do 43% kod vrieda Forrest IIa i do 55% kod vrieda Forrest I (3, 37, 78).

Nakon provedenog edoskopskog liječenja i primjene antisekretornih lijekova recidiv krvarenja reducira se za 13 - 14%, a zajedno za sve tipove vrieda iznosi od 6 do 12% (37, 78).

Za prevenciju recidiva krvarenja iz vrieda želuca i dvanaesnika treba nastojati ukloniti sve čimbenike rizika, a osobito ja važno sljedeće:

1. Uspjeh inicijalne hemostaze.
2. Kod rizičnog vrieda učiniti ponovni endoskopski pregled unutar prva 24 sata (*second look endoscopy*).
3. Intravenska primjena antisekretorne terapije - ugrušak na krvnoj žili stvoren bilo edoskopskom metodom ili fiziološki nestabilan je zbog proteolitičkog učinka pepsina, slabog učinka trombocita i malfunkcije koagulacijske kaskade.

Za liječenje vrieda želuca ili dvanaesnika potrebno je podići pH u želucu iznad 3 što se postiže infuzijom pantoprazola ili esomeprazola u dozi od 80 mg i.v. u bolusu (ili nekog drugog IPP-a u odgovarajućoj dozi), a zatim se nastavlja neprekidno s primjenom

pantoprazola ili esomeprazola u dozi od 8 mg/dan/72 sata ili nekon drugog IPP-a u odgovarajućoj dozi).

4. Provesti eradikaciju *H. pylori* infekcije.
5. Izbjegavati nesteroidne antireumatike u terapiji kod bolesnika koji imaju ulkusnu bolest, a osobito kod onih koji su ranije krvarili, a ako moraju uzimati nesteroidne antireumatike i acetilsalicilnu kiselinu (bolesnici koji trajno uzimaju nesteroidne antireumatike, bolesnici koji trajno uzimaju malu dozu acetilsalicilne kiseline, bolesnici koji trajno uzimaju antikoagulantnu terapiju s antagonistom vitamina K, bolesnici koji trajno uzimaju antitrombinsku antikoagulacijsku terapiju, bolesnici koji trajno uzimaju antiagregacijsku terapiju), ordinirati manje ulcerogene nesteroidne (ibuprofen, aceklofenak) antireumatike uz inhibitor protonске pumpe uz eradikaciju *H. pylori* infekcije.
6. Povremeno ordinirati inhibitor protonске pumpe kod bolesnika s anamnezom krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava, a koji uzimaju oralne glukokortikoide same ili u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom ili s NSAIL-om (2, 38, 47).
7. Ordinirati IPP radi prevencije stres ulkusa kod kritično bolesnih pacijenata (1-4, 34-39, 41, 42, 47, 64-68, 70, 79-83).



### 1.2.6. Dijagnostički zbrojevi u procjeni ishoda liječenja krvarećeg peptičkog vrieda

Bolesnici s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi mogu se svrstati u one niskog i one visokog rizika za nastanak neželjnog ishoda na temelju kliničkih, laboratorijskih i endoskopskih nalaza. Endoskopska hemostaza predstavlja temelj liječenja bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi (1-4, 37, 38, 65-69, 73-77, 84-86).

Rana endoskopija (izvedena unutar 24 sata od pojave krvarenja) povezana je s kraćim trajanjem hospitalizacije, smanjenom potrebom za transfuzijskim liječenjem i kirurškim liječenjem kod starijih bolesnika (1-4, 38-41, 65-69, 73-74, 87-92).

Klinički predskazatelji povećanog rizika za ponovnu pojavu krvarenja ili smrtnost uključuju stariju dob od 65 godina, znakove šoka, prisustvo komorbiditeta, povećanu razinu ureje i kreatinina ili serumskih aminotransferaza, inicijalno nisku razinu hemoglobina i potrebu za transfuzijskim liječenjem (1-3, 37, 38, 65-69, 73-77, 93-94).

Endoskopski predskazatelj visokog rizika za rekrvarenje i smrtnost uključuju aktivno krvarenje prilikom pregleda (osobito arterijsko krvarenje u odnosu na vensko krvarenje), vidljivu krvnu žilu ili koagulum, veličinu vrieda (>2 cm), njegovu poziciju (osobito stražnja stijenka dvanaesnika) (1-4, 37, 38, 95, 96). Na temelju ovih predskazatelja formulirano je nekoliko zbrojeva za predviđanje recidiva krvarenja iz gornjeg dijela probavne cijevi (Rockallov zbroj, Glasgow Blatchfordov zbroj, Baylorov *bleeding* zbroj, Cedar Sinai predviđajući pokazatelj, Almela zbroj, AIMS65) (1-4, 48-55, 97). Glasgow Baltchford zbroj jest preendoskopski, a uključuje sljedeće parametre: inicijalnu razinu hemoglobina, ureu, tlak, puls, prisustvo sinkope, melene, jetrenog ili kardijalnog zatajenja. Svakoj varijabli pridružuje se brojčana vrijednost. Ukupan zbroj >1 upućuje na bolesnike visokog rizika (51, 52). Rockallov zbroj sastoji se od kliničkog dijela (preendoskopski) koji uključuje dob, tlak, puls i prisustvo komorbiditeta i endoskopskog dijela koji uključuje endoskopska obilježja

visokog rizika (kompletni Rockall zbroj). Svakoj vrijednosti varijable pridružuje se brojčana vrijednost, a svaka vrijednost >2 upućuje na bolesnike visokog rizika (49, 98).

Rockallov zbroj i Baylorov *bleeding* zbroj sadrže preendoskopsku i postendoskopsku komponentu (49, 98-100-101).

Kod Glasgow Blatchfordova zbroja analizirani su sljedeći parametri: urea u serumu, hemoglobin kod oba spola posebno, arterijski sistolički tlak i ostala obilježja (puls  $\geq$  100/min, prisustvo melene, prisustvo sinkope, prisustvo bolesti jetre ili zatajenja srca) (tablica br. 3).

Svakom parameru pridružen je određen broj bodova. Maksimalan je zbroj bodova 23 (51, 52, 102).

**Tablica 3.** Glasgow Blatchfordov zbroj

Rizik pri prijemu		Zbroj
urea u krvi (mmol/L)	≥6,5 -7,9	2
	8-9,9	3
	10-24,9	4
	≥25	6
hemoglobin g/dL (muškarci)	≥12 -13	1
	10-11,9	3
	<10	6
hemoglobin g/dL (žene)	≥10-12	1
	<10	6
arterijski sistolički tlak mmHg	100-109	1
	90-99	2
	<90	3
ostala obilježja	puls≥100	1
	melena	1
	sinkopa	2
	bolesti jetre	2
	zatajenje srca	2

niski rizik - 0

visoki rizik > 1

Rockallov zbroj sastoji se od slijedećeg:

1. preendoskopskog dijela koji obuhvaća slijedeće varijable: dob, prisustvo šoka i komorbiditete
2. postendoskopskog dijela koji obuhvaća: preendoskopski zbroj+ dijagnoze i obilježja svježeg krvarenja (tablica 4).

Maksimalan zbroj bodova preendoskopskog Rockallova zbroja iznosi 7, a maksimalan zbroj bodova kod ukupnog Rockallovog zbroja iznosi 11. Ukupni Rockallov zbroj računa se ako se gornjom endoskopijom utvrdi krvarenje iz vrijeda (49, 98, 103).

**Tablica 4.** Rockallov zbroj

Varijable	Zbroj			
	0	1	2	3
<b>Dob (godine)</b>	<60	60-79	>80	
<b>znaci šoka</b>	bez znakova šoka	frekvencija srca >100/min arterijski sistolički tlak >100 mmHg	arterijski sistolički tlak <100 mmHg	
<b>komorbiditeti</b>	bez komorbiditeta		zatajenje srca ili drugi veliki komorbiditeti	bubrežno/jetreno zatajenje, proširena maligna bolest
<b>dijagnoze</b>	Sy. Mallory-Weiss bez znakova nedavnog krvarenja	sve druge nemaligne bolesti gornjeg dijela GI trakta	maligne bolesti gornjeg dijela GI trakta	
<b>obilježja svježeg krvarenja</b>	bijelo dno ili crne točke u dnu		svježe krvarenje, ugrušak ili stršeća krvna žila	

niski rizik: 0-1

srednji rizik: 2-3

visoki rizik: ≥4

Baylorov *bleeding* zbroj sastoji se od:

1. Preendoskopskog dijela koji obuhvaća slijedeće varijable: dob, pridružene bolesti i težinu odnosno vremenski tip pridruženih bolesti.
2. Postendoskopskog dijela koji obuhvaća: preendoskopski zbroj + mjesto krvarenja i obilježja svježeg krvarenja (tablica 5).

Maksimalan zbroj bodova preendoskopskog Baylorov *bleeding* zbroja iznosi 15, maksimalan zbroj bodova kod ukupnog Baylorov *bleeding* zbroja iznosi 24.

Ukupni Baylorov *bleeding* zbroj računa se ako se gornjom endoskopijom utvrdi krvarenje iz vrijeda (99-102).

**Tablica 5.** Baylorov *bleeding* zbroj

Zbroj	Dob (godine)	Broj pridruženih bolesti	Težina bolesti	Mjesto krvarenja	Obilježje krvarenja
0	<30	0			
1	30–49	1 ili 2			ugrušak
2	50–59				
3	60–69				stršeća krvna žila
4		3 ili 4	kronična	stražnji zid bulbusa dvanaesnika	
5	≥70	≥5	akutna		aktivno krvarenje

visoki rizik (preendoskopski) > 5

visoki rizik (postendoskopski) ≥ 10

Klinička je vrijednost Glasgow-Blatchfordova zbroja u procjeni je li bolesnik za hospitalizaciju ili za otpust kući, odnosno za procjenu je li bolesniku potrebna hitna gornja endoskopija ili ne. Glasgow Blatchfordov zbroj precizniji je u detekciji bolesnika niskog rizika u odnosu na ostale zbrojeve, a Rockallov zbroj točnije identificira bolesnike niskog rizika u odnosu na ostale zbrojeve (poput Baylorova *bleeding* zbroja i Cedar Sinaijevog predviđajućeg zbroja) (48, 50, 51, 104-107). Prema nekim autorima Glasgow Blatchfordov zbroj jednak je u predviđanju smrtnog ishoda krvarenja iz gornjeg dijela probavnog trakta u odnosu na preendoskopski i potpuni Rockallov zbroj (48, 55, 108).

Glasgow Blatchfordov zbroj bolji je u predviđanju endoskopske odnosno kirurške intervencije u odnosu na preendoskopski Rockallov zbroj, a jednak je punom Rockallovu zbroju u predviđanju endoskopske odnosno kirurške intervencije kod bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavnog sustava (48, 55, 109).

Glasgow Blatchfordov zbroj bolji je u predviđanju potrebe za transfuzijom krvi u odnosu na preendoskopski i puni Rockallov zbroj kod bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavnog sustava (48, 55, 110).

Rockallov zbroj primarno je razvijen zbog predviđanja smrtnosti, a Glasgow Blatchfordov zbroj primarno je razvijen zbog procjene potrebe za kliničkim intervencijama (48-55, 111-112). Baylorov *bleeding* zbroj primarno je razvijen zbog identificiranja bolesnika s visokim rizikom za recidiv krvarenja nakon učinjene endoskopske hemostaze (48, 99).

U Glasgow Blatchfordov zbroj ugrađena je razina hemoglobina u krvi i razina ureje u serumu (48, 50, 51). Kod oba Rockallova zbroja razina ureje u serumu i razina hemoglobina u krvi nisu analizirani (48, 49, 113).

Multivarijatna logistička regresija pokazala je kod razvoja Rockallova zbroja da razina hemoglobina u krvi nije neovisan predskazatelj smrtnosti (37, 49, 114).



Kod razvoja Glasgow Blatchfordova zbroja multivarijantna logistička regresija pokazala je da je razina hemoglobina u krvi neovisan predskazatelj potrebe za kliničkim intervencijama (48, 50, 51, 55, 115). Serumska ureja dobar je biokemijski biljeg krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava (48, 50, 51, 55). Ona brzo raste kod katabolizma hemoglobina koji je siromašan izoleucinom (48, 55, 116). Najniža granica hemoglobina koja je indikacija za transfuziju krvi razikuje se od centra do centra, u većini centara prihvaćena je donja granica  $Hb < 10g/dl$  (117, 118, 119).

Iznenaduje činjenica da su Glasgow Blatchfordov zbroj i puni Rockallov zbroj jednaki u predviđanju potrebe za endoskopskim i kirurškim intervencijama iako puni Rockallov zbroj uključuje endoskopske dijagnoze i obilježja svježeg krvarenja (48, 55, 110, 120).

Prema dosadašnjim istraživanjima Glasgow Blatchfordov zbroj bolji je u odnosu na preendoskopski Rockallov zbroj u procjeni bolesnika kod kojih je potrebno endoskopsko ili kirurško liječenje ili transfuzija krvi (48, 55, 110).

Prema recentnim retrospektivnim studijama iz Hong Konga kod samo 50% bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela GI trakta učinjena je endoskopija unutar 24 sata zbog čega je potrebna što točnija preendoskopska procjena rizika (2, 48-55, 121, 122).

Rockall-ov zbroj bolje predviđa smrtnost u odnosu na ponovnu pojavu krvarenja, doprinosi točnijoj dijagnostici i kraćem trajanju hospitalizacije (48, 49, 55, 97, 123).

Manjkavost Glasgow Blatchfordova zbroja je u njegovoj visokoj osjetljivosti (inicijalno je dizajniran za procjenu potrebe za bilo kakvom intervencijom odnosno liječenjem) i niskoj specifičnosti. Glasgow Blatchfordov zbroj ima nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost u ocjeni potrebe za intervencijom (48, 50, 51, 55, 97, 124).

Baylorov *bleeding* zbroj bolji je u predikciji recidiva krvarenja u odnosu na Rockallov zbroj (99, 125).

Cedar-Sinai Medical Center predviđajući zbroj (CSMPI) obuhvaća: endoskopski nalaz gornjeg dijela probavnog sustava, vrijeme od početka simptoma do prijema u hitnu službu, hemodinamski status i broj pridruženih bolesti. Primarno je formiran zbog procjene duljine liječenja u bolnici (48, 78).

AIMS65 zbroj obuhvaća: albumin<3 g/L, INR>1,5, promjenu mentalnog statusa, dob>65 godina i sistolički arterijski tlak<90 mmHg (126).

AIMS65 zbroj bolji je u predviđanju smrtnog ishoda kod krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava u odnosu na Glasgow Blatchfordov zbroj uz prijelomnicu za AIMS65 koja iznosi 2, a za Glasgow Blatchford zbroj koja iznosi 10 (97, 126).

Glasgow Blatchfordov zbroj uz prijelomnicu 12 jednak je u predviđanju ponovnog krvarenja iz gornjeg dijela probavnog trakta u odnosu na AIMS65 zbroj uz prijelomnicu 2 (97).

Glasgow Blatchfordov zbroj bolji je za procjenu potrebe transfuzije krvi u odnosu na AIMS65 zbroj koji je jednostavan za računanje (97, 126).

Svi zbrojevi osim AIMS65 formirani su krajem 20. stoljeća, a u posljednjih 20 godina dogodile su se značajne epidemiološke promjene u populaciji bolesnika s krvarenjem iz peptičkog vrieda (eradikacija *Helicobacter pylori* infekcije, povećanje udjela bolesnika koji su uzimali nesteroidne antireumatike, antiagregacijsku i antikoagulantnu terapiju) (1, 6, 7, 16, 25, 26, 127-130).

Bolesnici niskog rizika mogu biti otpušteni kući, a bolesnike visokog rizika moguće je brže identificirati, učiniti hitni endoskopski zahvat i nastaviti s intenzivnim liječenjem čime se bitno poboljšava ishod liječenja (119, 131-135).

## 2. HIPOTEZA

Različite klasifikacije i dijagnostički zbrojevi imaju različit potencijal u predviđanju recidiva krvarenja i smrtnosti u bolesnika s krvarenjem iz vrieda želuca i dvanaesnika.

Hipoteza je sljedeća: Rockallov zbroj najbolji je u predviđanju smrtnosti, a Baylorov *bleeding* zbroj najbolji je u predviđanju recidiva krvarenja i potrebe za kirurškim zahvatom kod bolesnika s krvarenjem iz vrieda želuca ili dvanesnika.

Glasgow Blatchfordov zbroj nabolji je u predviđanju potrebe za endoskopskim zahvatima, za transfuzijom krvi te u predviđanju duljine bolničkog liječenja.

### **3. CILJEVI**

#### **3.1. OPĆI CILJEVI**

1. Odrediti incidenciju krvarećeg peptičkog vrijeda u zagrebačkoj regiji
2. Pokazati koji čimbenici utječu na ishod liječenja kod bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom.

#### **3.2. SPECIFIČNI CILJEVI**

1. Odrediti koji je utjecaj dijagnostičkih zbrojeva na preživljavanje kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika.
2. Odrediti koji je optimalni zbroj za predviđanje recidiva krvarenja kod krvarećeg peptičkog vrijeda.
3. Odrediti koji je optimalni zbroj za predviđanje smrtnosti kod krvarećeg peptičkog vrijeda.

### 3.3. ZNANSTVENI DOPRINOS

Ovo je dosad prvo opisano istraživanje u kojemu su uspoređena tri preendoskopska zbroja (Glasgow Blatchfordov zbroj, Rockallov zbroj i Baylorov *bleeding* zbroj) i dva endoskopska zbroja (Rockallov zbroj i Baylorov *bleeding* zbroj) u predviđanju ishoda liječenja krvarećeg peptičkog vrijeda želuca i dvanaesnika.

Tijekom istraživanja utvrđene su nove prijelomnice visokog rizika za recidiv krvarenja i smrtni ishod kod bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom kod predhodno navedenih dijagnostičkih zbrojeva.

Ovo je prvo sveobuhvatno istraživanje krvarećeg vrijeda u Zagrebačkog regiji: incidencija, dobne skupine, raspodjela po spolu, raspodjela s obzirom na lokalizaciju vrijeda, raspodjela s obzirom na klasifikaciju po Forrestu, raspodjela s obzirom na veličinu vrijeda.

Ovim istraživanjem dali smo doprinos u točnom određivanju dijagnostičkih zbrojeva kojima možemo što točnije predvidjeti rizik od recidiva krvarenja i smrtnog ishoda kod bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom.

## 4. METODE

### 4.1 Bolesnici

U cilju validacije prediktivnog modela korišteni su podatci iz Registra bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavnog sustava pri Centru intervencijske gastroenterologije, Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju KBC "Sestre milosrdnice". Registar bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavnog sustava utemeljen je početkom 2008. U njega se na prospektivan način unose podatci o bolesnicima s krvarenjem iz gornjeg dijela probavnog sustava koji su bili obrađeni u hitnoj službi Klinike za unutarnje bolesti KBC „Sestre milosrdnice“ kojoj gravitira oko 350000 stanovnika.

Za validaciju prediktivnog modela korišteni su podatci o bolesnicima s krvarenjem iz gornjeg dijela probavnog sustava koji su u razdoblju od 01. 01. 2008. do 31.12. 2012. (796 bolesnika) pregledani u hitnoj službi Klinike za unutarnje bolesti KBC-a „Sestre milosrdnice“.

Krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava manifestira se hematemetozom, melenom ili hematokezijom.

Prije postavljene indikacije za gornju endoskopiju postavi se nazogastična sonda na koju se može dobiti svježa krv, hematinizirani sadržaj ili bistar sadržaj.

Prema dobroj kliničkoj praksi (i standardnom protokolu u KBC-u „Sestre milosrdnice“) hitna endoskopija gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta izvodi se unutar 24 sata po prijemu bolesnika u hitnu službu ili neposredno nakon resuscitacije i postizanja hemodinamske stabilnosti kod bolesnika s masivnim krvarenjem uz potpisani informirani pristanak bolesnika ili članova njegove obitelji.

Endoskopski zahvati izvode se u lokalnoj anesteziji uz hemodinamski monitoring (pulsni oksimetar), a ako je potrebno, uz oksigenoterapiju na nazalni kateter, a izuzetno se gornja

endoskopija provodi u općoj anesteziji (hemodinamski nestabilan pacijent, nesuradnja bolesnika kod zahvata ako je došlo poremećaja svijesti).

U studiju su bili uključeni samo bolesnici koji su krvarili iz vrieda želuca ili dvanaesnika i nisu krvarili iz nekog drugog izvora krvarenja. Ako je bolesnik liječen zbog krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava više puta tijekom jedne godine za statističku su obradu korišteni podatci na temelju njegova prvog liječenja u bolnici.

Kod svih bolesnika analizirani su demografski podatci (dob, spol), podatci iz povijesti bolesti (simptomi, komorbiditeti, raniji komplicirani ili nekomplicirani peptički vriedovi, navike (pušenje, konzumacija alkohola), uzimanje lijekova i psihoaktivnih tvari, fizikalni status (inicijalni hemodinamski status uključujući sistolički tlak, puls), inicijalne laboratorijske nalaze (kompletna krvna slika, protrombinsko vrijeme, trombinsko vrijeme, fibrinogen, testovi renalne funkcije, elektroliti, jetrene probe).

Osobita pozornost posvećena je uzimanju nesteroidnih antireumatika (NSAIL) i/ ili antiegregacijskih lijekova te uzimanju antikoagulatne terapije.

Stupnjevanje zdravstvenog stanja i komorbiditeta učinjeno je prema *American Society of Anesthesiology* (ASA klasifikacija): ASA 1- zdravi pacijenti, ASA 2- blaga sistemna bolest, ASA 3- teška bolest koja se može kontrolirati, ASA 4- životno ugrožavajuća bolest i hemodinamska nestabilnost koja je definirana kao sinkopa ili sistolički tlak < 100 mmHg (136).

Testiranje na *H.pylori* učinjeno je prilikom kontrolne gornje endoskopije koja je učinjena u roku 72 sata od incijalne hemostaze s biopsijom sluznice antruma i distalne trećine korpusa želuca. Prilikom kontrolne gornje endoskopije biopsirani su rubovi vrieda radi isključenja maligne bolesti želuca. Materijal je obojen metodom hemalaun- eozin.

Bolesnici sa suspektnim ili dokazanim tumorom želuca isključeni su iz studije.

Ako bi test na *H. pylori* bio negativan testiranje bi se ponovilo 14 dana po prestanku uzimanja inhibitora protonske pumpe (gornja endoskopija s biopsijom sluznice antruma i korpusa želuca, urea izdisajni test ili stolica na antigen *H. pylori*).

Kod svih bolesnika kod prijema od strane istog istraživača izračunati su preendoskopski dijagnostički zbrojevi, a nakon učinjene gornje endoskopije izračunati su ukupni dijagnostički zbrojevi koji obuhvaćaju preendoskopsku i postendoskopsku komponentu (tablica 3, 4 i 5, slika 2).

Prijelomnice (*cutoff* vrijednosti) niskog rizika uzete su iz izvorno opisanih dijagnostičkih zbrojeva (tablica 3, 4 i 5), a prijelomnice visokog rizika za predviđanje recidiva krvarenja i trideset dnevnog mortaliteta dobivene su računanjem uz najpovoljniji odnos osjetljivosti i specifičnosti (Youdenov indeks).



## 4.2 Endoskopska evaluacija

Endoskopiju su izvodili iskusni endoskopičari (njih 11), svaki s najmanje petogodišnjim iskustvom u endoskopskom liječenju bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavnog trakta. Gornja endoskopija učinjena je s gastroskopima GIF Q 140 i GIF Q 160, OLYMPUS OPTICAL CO, Japan.

Prije zahvata bolesnici su potpisali informirani pristanak što je u skladu sa zahtjevima etičke komisije KBC-a „Sestre milosrdnice“.

Endoskopske značajke uključivale su lokalizaciju vrijeda, promjer vrijeda i endoskopske osobine vrijeda. Promjer vrijeda mjeren je uporabom bioptičkog forcepsa (Olympus FG 25K).

Krvarenje je klasificirano po Forrestu:

1. Forrest I a - vrijed s krvarenjem u mlazu
2. Forrest I b - vrijed sa sukljajućim krvarenjem
3. Forrest II a - vrijed sa stršećom krvnom žilom
4. Forrest II b - vrijed s ugruškom
5. Forrest II c - vrijed s crnim točkama u dnu
6. Forrest III - vrijed bijelog dna

Ako je kod zahvata utvrđeno akutno krvarenje ili znaci nedavnog krvarenja u nastavku je učinjena endoskopska hemostaza.

Metode endoskopske hemostaze jesu: 1. injekcijske [(injekcije otopine adrenalina u razrijeđenju od 1:10000, polidokanol, cijanoakrilat) (za injiciranje korištene su igle Olympus, Model No NM-400U-0323)], 2. termičke [termokoagulacija s toplinskom sondom (Olympus, 7F, 20-30 joula) i koagulacija s argon plazmom (Erbe Elektromedizin, generator ICC-350 s

argonom APC-300)] i 3. mehaničke (metalne hemostatske kopče Olympus, Model No HX-610-135 L) i kombinacija predhodno navedenih metoda.

Kod recidiva krvarenja ponovna hemostaza većinom je učinjena kombinacijom hemostatske kopče i injekcije otopine adrenalina.

Svi bolesnici visokog rizika s akutnim krvarenjem (Forrest Ia - Forrest IIb) hospitalizirani su u Centru intervencijske gastroenterologije, a bolesnici s vrijedom Forrest II c i Forrest III hospitalizirani su Centru intervencijske gastroenterologije ili na drugim gastroenterološkim odjelima ili su otpušteni na kućno liječenje.

Svima bolesnicima kod kojih je učinjeno endoskopsko liječenje ordinirani su inhibitori protonske crpke (pantoprazol ili esomeprazol 80 mg i.v. u bolusu, a zatim 40 mg i.v. 2x/dan tijekom najmanje 72 h), a zatim je slijedila peroralna terapija s pantoprazolom ili esomeprazolom u dozi od 40 mg/dan.

### **4.3. Ishod liječenja**

Primarna hemostaza definirana je kao prestanak krvarenja odmah nakon endoskopske hemostaze, a permanentna hemostaza definirana je kao nepostojanje krvarenja unutar 30 dana nakon primarne ili sekundarne endoskopske hemostaze.

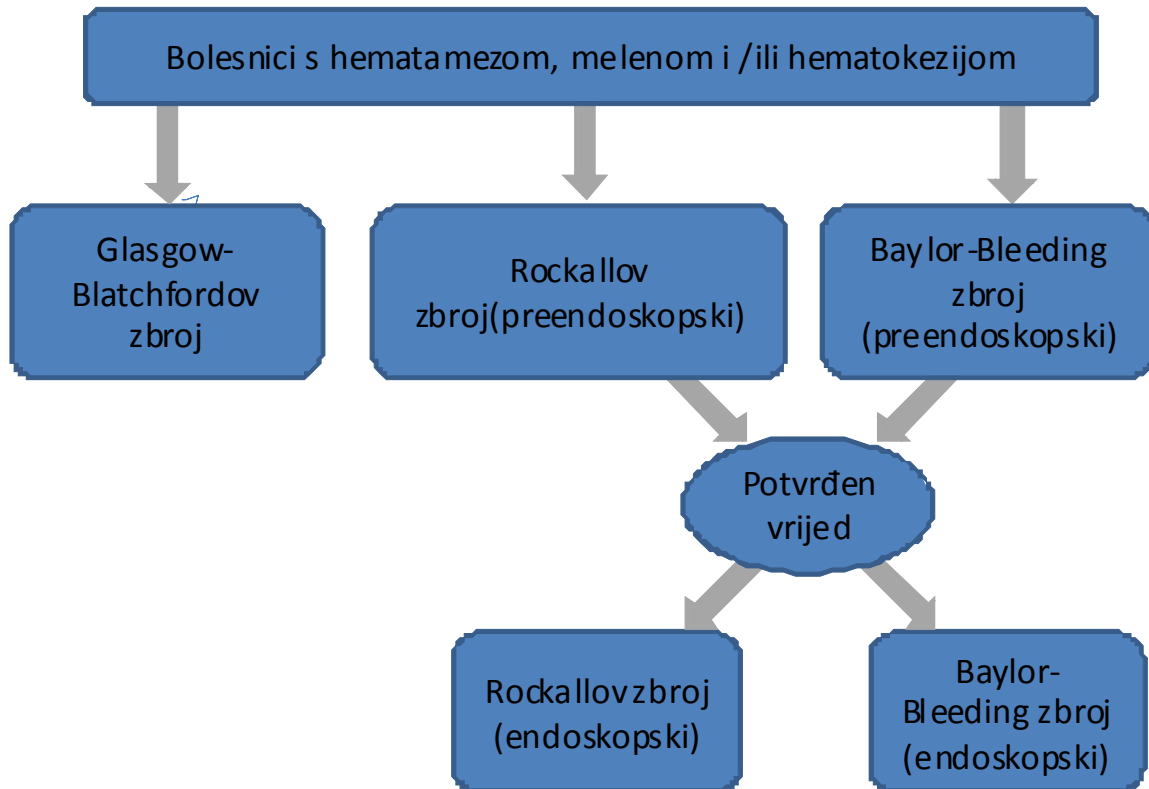
Recidiv krvarenja definiran je s jednim znakom ili s više znakova krvarenja uključujući: hematemezu, melenu, hemetokeziju, aspiraciju svježe krvi na nazogastričnu sondu, pad koncentracije hemoglobina za više od 2g/dl u dvadesetčetrisatnom periodu i hemodinamska nestabilnost (sistolički tlak <100 mmHg) nakon uspješno učinjene endoskopske hemostaze. Ako je bi se javio recidiv krvarenja, gornja endoskopija bila bi učinjena odmah. Recidiv krvarenja potvrđen je ako je u želucu nađena svježa krv ili hematinizirani sadržaj poput taloga crne kave, vrijed s aktivnim krvarenjem ili s adheretnim ugruškom. Ponovna hemostaza učinjena je tijekom ponovljene gornje endoskopije.

Kod bolesnika kojima je učinjena incijalna endoskopska hemostaza i dvije neuspješne ponovljene hemostaze učinjen je hitni kirurški zahvat.

Bolesnici su praćeni u vremenskom razdoblju od 30 dana, a ishod liječenja definiran je s parametrima: recidivom krvarenja, transfuzijom krvnih derivata, potrebom za kiruškom intervencijom, duljinom liječenja u bolnici izraženom u danima i tridesetdnevnom smrtnošću.

Kod svih bolesnika učinjena je usporedba preendoskopskih i postendoskopskih dijagnostičkih zbrojeva u predviđanju recidiva krvarenja i smrtnosti.

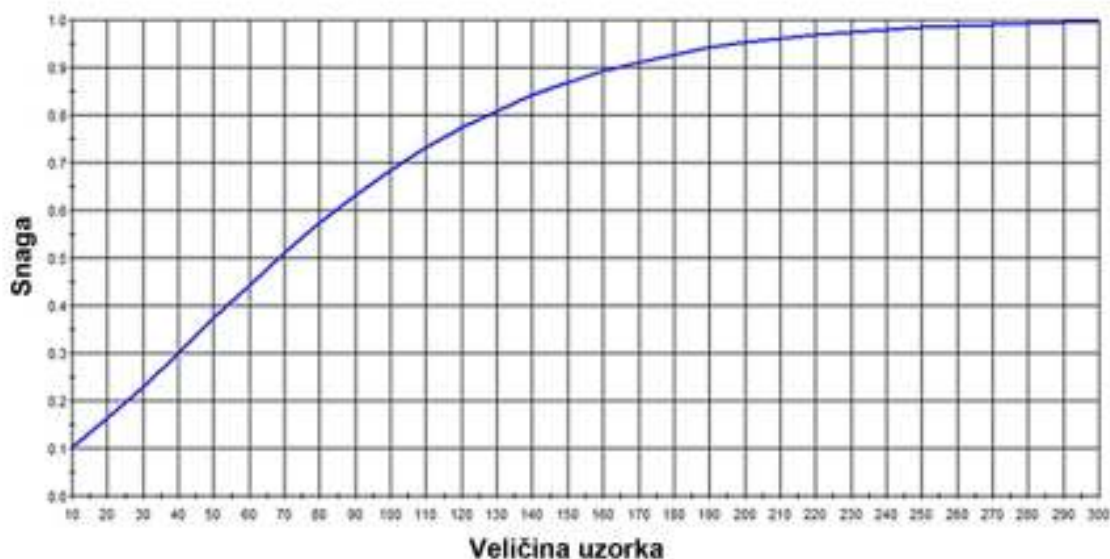
**Slika 2.** Algoritam primjene dijagnostičkih zbrojeva



#### 4.4. Statistička analiza:

Na temelju učinjene *power* analize uz snagu od 0,95 veličina ispitivanog uzorka trebala je biti 200 (slika 3), a za ovu disertaciju obrađeno je 796 bolesnika.

**Slika 3.** Analiza snage kao funkcije veličine uzorka



Dobiveni rezultati prikazani su tablično i grafički.

Napravljena je deskriptivna statistika i analiza normaliteta distribucije Smirnov-Kolmogorovljevim testom.

Na temelju rezultata u daljnoj analizi učinjeni su odgovarajući parametrijski ili neparametrijski testovi.

Pri analizi razlika kvantitativnih vrijednosti između dviju skupina uporabljen je nezavisni t-test ili Mann-Whitneyjev U test.

Razlike u učestalosti kvalitativnih varijabli analizirane su hi-kvadrat testom.

Sposobnost *scoring* sistema za predviđanje ishoda liječenja evaluirana je s ROC krivuljom sa 95% intervalima pouzdanosti posebno za recidiv krvarenja, a posebno za smrtnost.

Hi-kvadrat testom uspoređivane su razlike između ROC krivulja. Prediktivna sposobnost zbrojeva analizirana je kalkulacijom osjetljivosti, specifičnosti, pozitivne prediktivne vrijednosti i negativne prediktivne vrijednosti. Za predviđanje recidiva krvarenja i tridesetdnevne smrtnosti korištene su prijelomnice (*cutoff* vrijednosti) za visoki rizik koje su dobivene računanjem uz najpovoljniji odnos osjetljivosti i specifičnosti (Youdenov indeks) uz usporedbu s vrijednostima u izvornim člancima.

Incidencija i smrtnost izračunati su prema standardnim formulama (137, 138).

Endoskopsko liječenje i inicijalna hemostaza izračunati su u odnosu na broj visokorizičnih bolesnika za recidiv krvarenja (Forrest Ia-Forrest IIb).

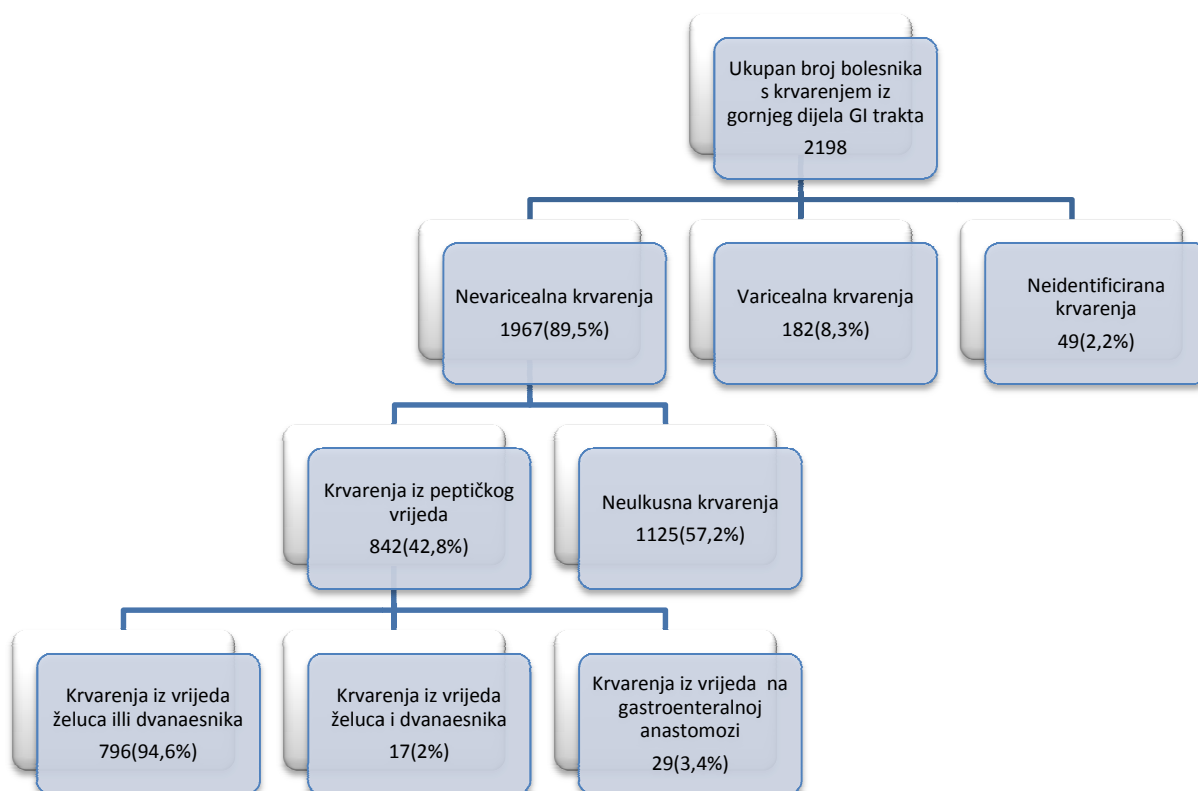
Razlike su statističke značajne uz  $p < 0,05$ . U statističkoj obradi podataka korišteni su programi STATISTICA 11.0.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Epidemiološki podatci

U razdoblju od 01. 01. 2008. do 31.12. 2012. godine preko hitne službe Interne klinike KBC-a „Sestre milosrdnice“ obrađeno je 2198 bolesnika sa znacima krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava. Kod 842 bolesnika urgentom gornjom endoskopijom utvrđen je krvareći vried želuca, dvanaesnika, želuca i dvanaesnika ili vried gastroenteralne anastomoze (slika 4).

**Slika 4.** Dijagram krvarenja iz gornjeg dijela probavnog trakta u petogodišnjem razdoblju



Statistički je obrađeno 796 bolesnika kod kojih je endoskopski utvrđen vried želuca ili dvanaesnika.

Četrdeset i šest bolesnika s vriedom želuca i dvanaesnika ilis vriedom na gastroenteralnoj anastomozi isključeni su iz studije.

Vried čini 38,3% svih krvarenja iz gornjeg dijela probavnog trakta.

U 440 (52,3%) bolesnika verificiran je želučani vried, a kod 396 (42,3%) bolesnika verificiran je vried dvanaesnika.

Incidencija krvarećeg peptičkog vrieda iznosi od 44,3/100000 stanovnika do 53/100000 stanovnika, kumulativna incidencija krvarećeg peptičkog vrieda za razdoblje od 2008.-2012.g. iznosi 48,2/100000 (tablica 6).

Kumulativna incidencija vrieda želuca za petogodišnje razdoblje iznosi 26,7/100000 stanovnika, a kumulativna incidencija vrieda dvanaesnika za petogodišnje razdoblje iznosi 21,6/100000 (tablica 6).

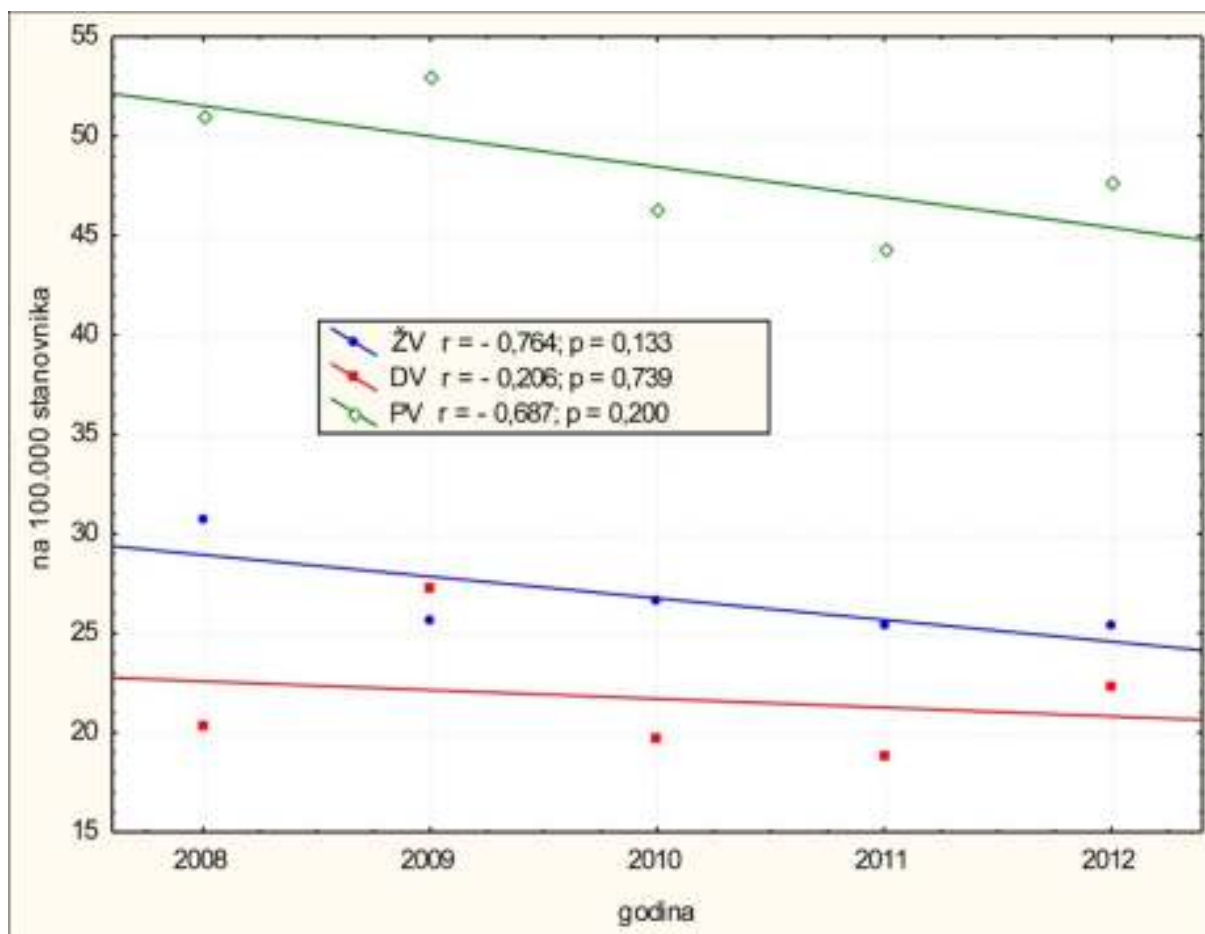


**Tablica 6.** Incidencija krvarećeg vrijeda u zagrebačkoj regiji

GODINA	ŽV		DV		PV	
	n	na 100.000	n	na 100.000	n	na 100.000
2008.	92	30,7	61	20,3	153	51,0
2009.	77	25,7	82	27,3	159	53,0
2010.	93	26,6	69	19,7	162	46,3
2011.	89	25,4	66	18,9	155	44,3
2012.	89	25,4	78	22,3	167	47,7
2008-12.	440	26,7	356	21,6	796	48,2

Kod vrijeda želuca, dvanesnika i ukupnog broja peptičkih vrjedova prati se lagana tendencija pada tijekom petogodišnjeg razdoblja koja nije statistički značajna ( $r = -0,764$ ,  $p = 0,133$  za želučani vrjed,  $r = -0,206$ ,  $p = 0,739$  za vrjed dvanaesnika,  $r = -0,687$ ,  $p = 0,200$  za peptički vrjed) (slika 5).

**Slika 5.** Prikaz trendova peptičkog vrijeda (PV), vrijeda želuca (ŽV) i dvanaesnika (DV) u petogodišnjem razdoblju



## 5.2. Klinička obilježja krvarećeg vrijeda želuca i dvanaesnika

Prosječna dob bolesnika koji su krvarili iz vrijeda želuca ili dvanaesnika iznosi 65,9 godina.

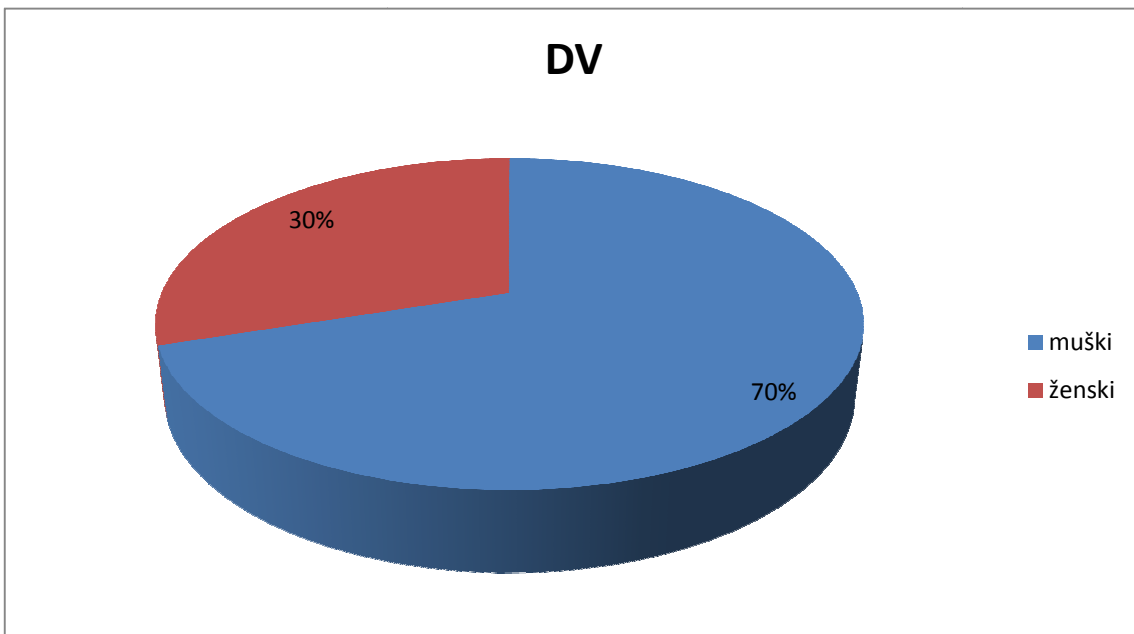
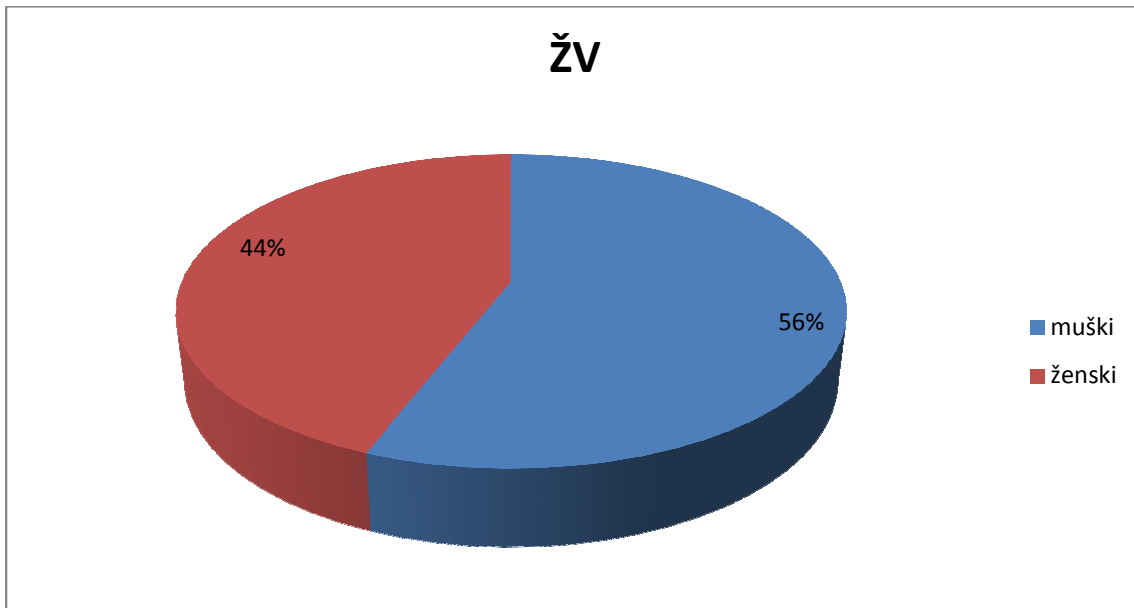
Uočljiv je lagani porast prosječne dobi bolesnika koji su krvarili iz vrijeda želuca ili dvanaesnika u petogodišnjem razdoblju (od 64,3 godine u 2008. do 67,5 godina u 2012.) što je statistički značajno ( $p=0,038$ ) (tablica 7).

**Tablica 7.** Kretanje dobi kod bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom

Godina	Srednja dob	DOB		
		Standardna devijacija	Minimum	Maximum
2008	64,3	13,89	24	89
2009	67,5	13,67	20	91
2010	64,9	15,47	20	98
2011	65,12	14,63	25	90
2012	67,5	14,43	22	100
2008-2012	65,9	14,47	20	100

Krvareći vrijed želuca i dvanaesnika učestaliji je kod osoba muškog spola (55,9% vs 44,1%, 70,2% vs 29,8%) što je statistički značajno ( $p<0,001$ ) (slika 6).

**Slika 6.** Raspodjela krvarećeg vrijeda želuca i dvanaesnika s obzirom na spol

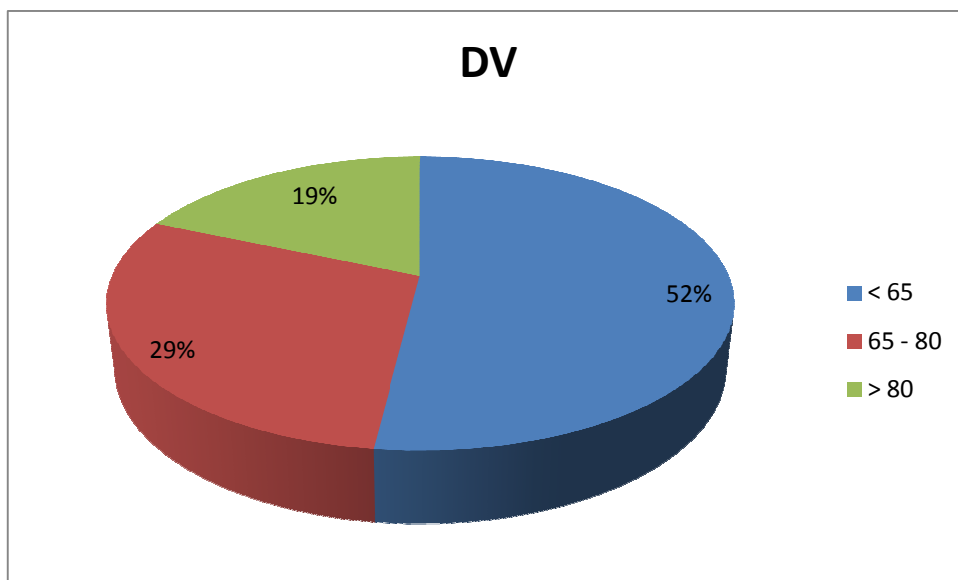
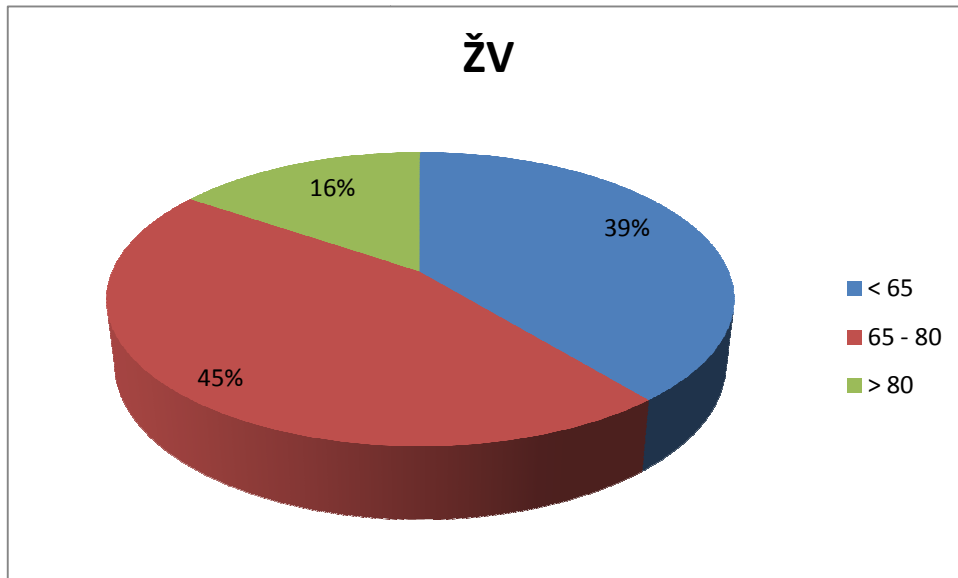


P<0,001

Krvareći vrijed dvanesnika učestaliji je u mlađim dobnim skupinama (mlađim od 65 godina) (52% vs 39,1%), a krvareći vrijed želuca učestaliji je u starijim dobnim skupinama (65-80) (45,5% vs 29,5%) što je statistički značajno (slika 7).

Kod bolesnika starijih od 80 godina nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika (slika 7).

**Slika 7.** Raspodjela krvarećeg vrijeda želuca i vrijeda dvanaesnika prema dobnim skupinama



$p < 0,001$

Većina bolesnika s krvarenjem iz vrijeda želuca ili dvanaesnika prezentirala se s melenom (oko 65%), a s melenom i hematemezom prezentiralo se oko 21% bolesnika s krvarećim vrijedom (tablica 8a).

Nije nađena statistički značajna razlika u kliničkoj prezentaciji između vrijeda želuca ili dvanaesnika.

Većina bolesnika prezentirala se s posthemoragijskom anemijom (srednja koncentracija Hb iznosila je oko 90 g/l), nije nađena statistički značajna razlika između bolesnika s krvarećim vrijedom želuca i dvanaesnika u stupnju posthemoragijske anemije (tablica 8a).

Analizom pridruženih komorbiditeta utvrđeno je da se je većina bolesnika prezentirala s umjerenim i teškim komorbiditetima (ASA 3-4), nađena je statistički značajna razlika ( $p < 0,017$ ) u pridruženim komorbiditetima između bolesnika s krvarećim vrijedom želuca i bolesnika s krvarećim vrijedom dvanaesnika (59,8% vs 55,6%) (tablica 8a).

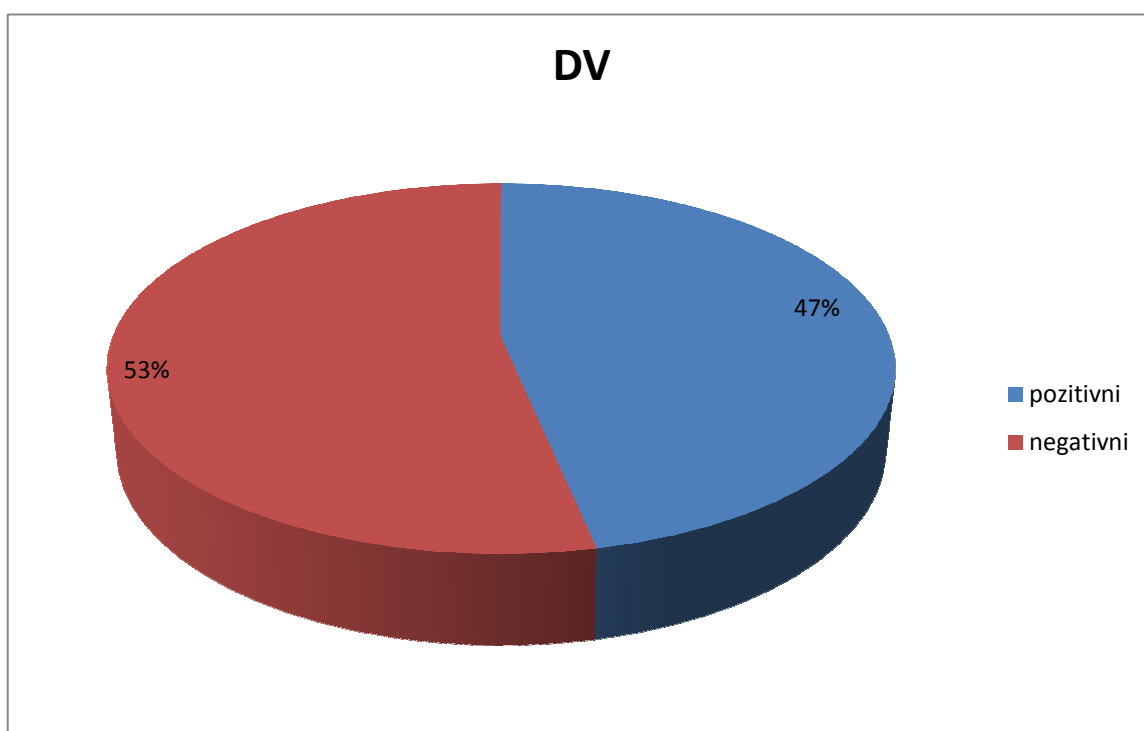
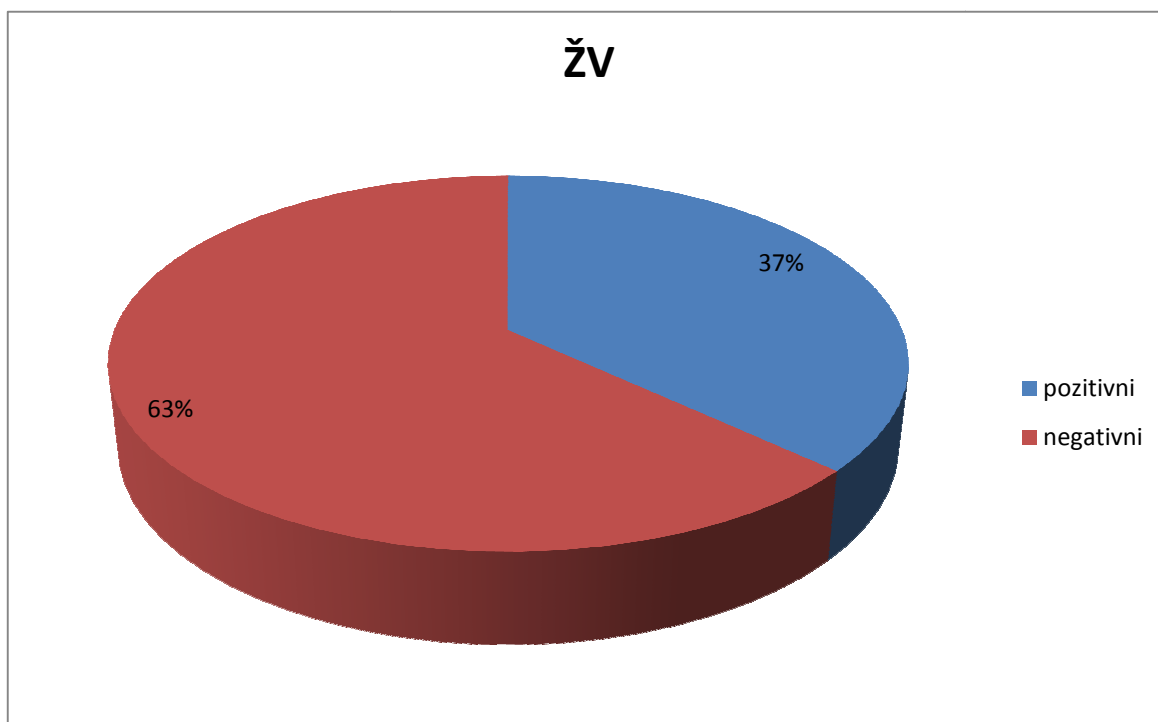
**Tablica 8a.** Klinička obilježja bolesnika s krvarećim vrijedom želuca i dvanaesnika

	Želučani vrijed	Vrijed dvanaesnika	p
Broj pacijenata [n (%)]	440 (55,3%)	356 (44,7%)	
Klinička prezentacija [n (%)]			
Hematemeza	41(9,5%)	39 (11,2%)	
Melena	293 (68,3%)	228 (65,9%)	0,342
Hamatemeza+Melena	93 (21,6%)	73 (21,0%)	
Hematokezija	3 (0,7%)	7 (2,0%)	
Šok	36(8,2%)	31(8,7%)	0,897
KoncentracijaHb (g/L) (srednja vrijednost±SD)	93,3 ± 23,47	92,3 ± 22,46	0,554
Pridruženi komorbiditeti [n (%)]			
Nema bolesti (ASA class 1)	47 (10,7%)	63 (17,7%)	
Blaga bolest (ASA class 2)	130 (29,6%)	95(26,7%)	0,017
Umjerena-teška bolest (ASA class 3-4)	263 (59,7%)	198 (55,6%)	

Kod 531 (66,7%) bolesnika učinjeno je testiranje na *H. pylori*, od toga je kod 220 (41,4%) bolesnika dokazana infekcija s *H. pylori* koja je statistički značajno ( $p < 0,023$ ) učestalija kod vrijeda dvanesnika (46,7% vs 36,9%) (slika 8).



**Slika 8.** *Helicobacter pylori* infekcija kod krvarećeg vrieda želuca i dvanaesnika



p 0,023

Većina bolesnika s krvarećim vrijedom želuca ili dvanesnika uzimalo je lijekove koji smanjuju citoprotektivnu funkciju sluznice želuca odnosno dvanesnika (459/57,7%). Utvrđeno je statistički značajno ( $p < 0,001$ ) češće uzimanje nesteroidnih antireumatika, acetilsalicilne kiseline i antikoagulantne terapije kod bolesnika s krvarećim vrijedom želuca (tablica 8b).

**Tablica 8b.** Klinička obilježja bolesnika s krvarećim vrijedom želuca i dvanaesnika

	Želučani vrijed	Vrijed dvanaesnika	p
Broj pacijenata [n (%)]	440 (55,3%)	356 (44,7%)	
Prezentacija lijekova [n (%)]			
Ne uzima lijekove	159 (36,1%)	178 (50,0%)	
NSAIL	137 (31,1%)	88 (24,7%)	
Aspirin	96 (21,8%)	66 (18,5%)	<0,001
Antiagregacijski lijekovi	10 (2,3%)	11 (3,1%)	
Antikoagulansi	34 (7,7%)	12 (3,4%)	
Kortikosteroidi	4 (0,9%)	1 (0,3%)	

Oko 20% bolesnika s krvarećim vrijedom želuca i dvanaesnika konzumiralo je alkohol, oko 30% bolesnika pušilo je cigarete (češće su pušili bolesnici s krvarećim vrijedom dvanaesnika), a oko 25% bolesnika liječeno je zbog ranijeg krvarenja iz vrijeda želuca ili dvanaesnika.

Nije dokazana statistički značajna razlika između bolesnika s krvarećim vrijedom želuca ili dvanaesnika s obzirom na konzumaciju alkohola, pušenje cigareta i ranijeg liječenja zbog krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika (tablica 8c).

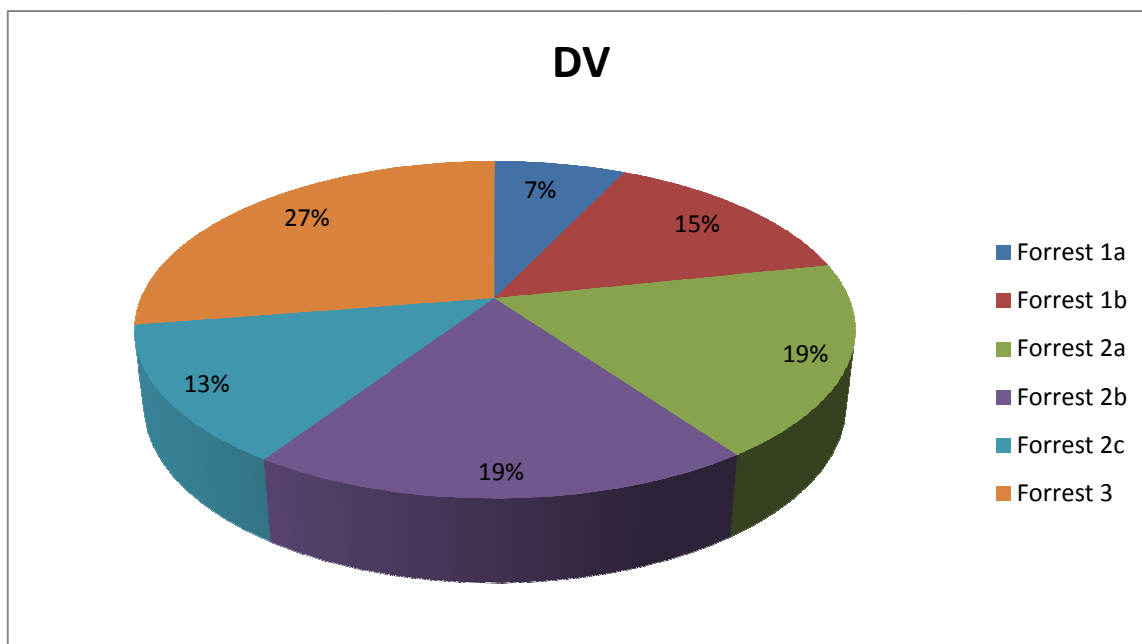
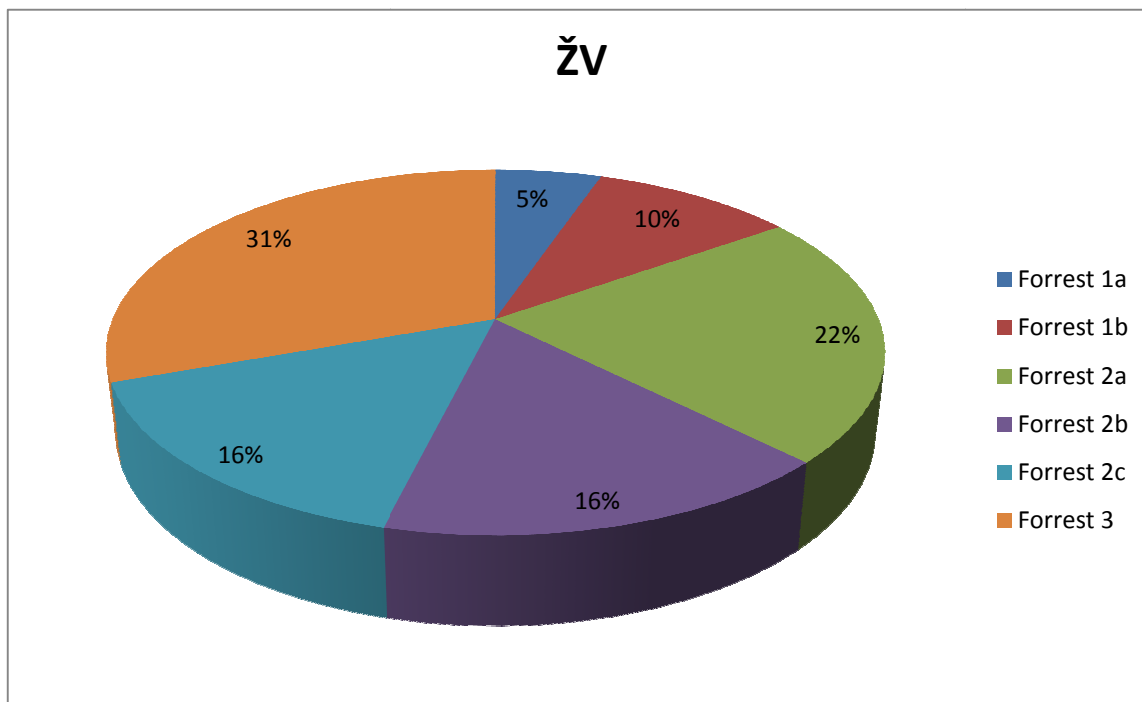
**Tablica 8c.** Klinička obilježja bolesnika s krvarećim vrijedom želuca i dvanaesnika

	Želučani vrijed	Vrijed dvanaesnika	p
Broj pacijenata [n (%)]	440 (55,3%)	356 (44,7%)	
Povijest [n (%)]			
Alkohol	84 (19,1%)	75 (21,1%)	0,488
Pušenje	116 (26,4%)	114 (32,0%)	0,080
Raniji ulkus	96 (21,8%)	90 (25,3%)	0,251
Ranije krvarenje iz vrijeda	100 (22,7%)	92 (25,8%)	0,307

### **5.3. Endoskopska obilježja krvarećeg vrijeda želuca i dvanaesnika**

Klasifikacijom po Forrestu nije dokazana statistički značajna razlika ( $p= 0,151$ ) s obzirom na lokalizaciju vrijeda. Oko 30% bolesnika krvarilo je iz vrijeda Forrest III, između 15% i 20% bolesnika krvarilo je iz vrijeda Forrest I (iz vrijeda Forrest Ia krvarilo je oko 5% bolesnika, a iz vrijeda Forrest Ib krvarilo je od 10 do 14% bolesnika). Krvarećim vrijedom Forrest II prezentiralo je oko 50% bolesnika (oko 20% bolesnika krvarilo je iz vrijeda Forrest IIa, oko 18% bolesnika krvarilo je iz vrijeda Forrest IIb, a oko 15% bolesnika krvarilo je iz vrijeda Forrest IIc) (slika 9).

**Slika 9.** Raspodjela krvarećeg vrijeda želuca i dvanaesnika prema Forrestovoj klasifikaciji



p= 0,151

Većina vrjedova bila je < 2 cm u promjeru, nije nađena statistički značajna razlika u udjelu vrjedova promjera od 2 cm i više (koji iznosi oko 12,5%) s obzirom na lokalizaciju vrjedova (tablica 9a).

**Tablica 9 a.** Endoskopska obilježja i klinički ishod kod bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom

	Želučani vrijed	Vrijed dvanaesnika	p
No. pacijenata [n (%)]	440 (55,3%)	356 (44,7%)	
Veličina vrijeda [n (%)]			
< 2cm	383 (87,0%)	313 (87,9%)	0,769
≥ 2cm	57 (13,0%)	43 (12,1%)	
Endoskopska terapija [n (%)]	225 (94,9%)	240 (96,2%)	0,515
Inicijalna hemostaza [n (%)]	214 (90,3%)	197 (93,4%)	0,238
Tipovi incijalne hemostaze			
Adrenalin	74 (34,6%)	90 (45,6%)	
Kopče	46 (21,5%)	35 (17,8%)	
Adrenalin+kopče	81 (37,8%)	61 (31,0%)	0,251
Termokoagulacija	9 (4,2%)	8 (4,1%)	
Termokoagulacija+adrenalin	4 (1,9%)	3 (1,5%)	
Recidiv krvarenja [n (%)]	34 (7,7%)	43 (12,1%)	0,039
Tipovi ponovne hemostaze			
Adrenalin	5 (21,7%)	9 (27,3%)	
Kopče	5 (21,7%)	3 (9,1%)	0,478
Adrenalin+ kopče	13 (56,5%)	16 (48,5%)	
Termokoagulacija	0 (0,0%)	3 (9,1%)	
Termokoagulacija+kopče	0 (0,0%)	2 (6,1%)	

Inicijalna hemostaza provedena je u oko 90% bolesnika s krvarećim vrijedom želuca ili dvanaesnika, a endoskopsko liječenje provedeno je u oko 95% bolesnika s krvarećim vrijedom želuca ili dvanesnika (Forrest Ia - Forrest IIb). Nije nađena statistički značajna razlika s obzirom na lokalizaciju vrijeda ( $p= 0,227$  odnosno  $p= 0,515$ ) (tablica 9 a).

Također nije nađena statistički značajna razlika s obzirom na tip hemostaze u odnosu na lokalizaciju ulkusa ( $p= 0,251$ ). Najčešće je učinjena hemostaza s hemostatskim kopčama posebno ili u kombinaciji s otopinom adrenalina (55,6%), a zatim primjenom otopine adrenalina (41%) (tablica 9a).

Prosječan broj hemostatskih kopči s kojima ja postignuta hemostaza iznosi 2, a prosječan volumen injicirane otopine adrenalina iznosi oko 10 ml.

Statistički značajno ( $p= 0,038$ ) veći recidiv krvarenja uočen je u bolesnika s krvarenjem iz vrijeda dvanaesnika u odnosu na recidiv krvarenja iz vrijeda želuca (43/12,1% vs 34/ 7,7%) (tablica 9a).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u tipovima ponovne hamostaze s obzirom na lokalizaciju vrijeda ( $p= 0,254$ ). Ponovna hemostaza najčešće je učinjena s kombinacijom hemostatskih kopči i otopine adrenalina (u oko 50% slučajeva) (tablica 9a).

Na kirurgiju je premješteno statistički značajno ( $p= 0,006$ ) više bolesnika s krvarenjem iz vrijeda dvanaesenika u odnosu na bolesnike koji su krvarili iz vrijeda želuca (30/8,4% vs 17/3,9%) (tablica 9b).

Nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p=0,591$ ) tridesetodnevne smrtnosti između bolesnika s krvarećim vrijedom želuca koja je iznosila 4,8% i kod bolesnika s krvarećim vrijedom dvanaesnika koja je iznisila je 5,6% (tablica 9b).



Također nije utvrđena statistički značajna razlika u vremenu od početka simptoma bolesti do dolaska u bolnicu( koje je iznosilo prosječno 24 sata) i od dolaska u bolnicu do endoskopskog zahvata (koje je prosječno iznosilo 2 sata) (tablica 9b).

Transfuziju koncentrata eritrocita primilo je oko 50% bolesnika, a transfuziju svježe smrznute plazme primilo je oko 10% bolesnika s krvarećim vrijedom želuca ili dvanaesnika (tablica 9b).

Medijan transfundiranih koncentrata eritrocita iznosio je oko 690 ml, a medijan transfundirane plazme iznosio je oko 530 ml (tablica 9b).

Kod bolesnika koji su liječeni s transfuzijama koncentrata eritrocita (KE) i svježe smrznute plazme (SSP) utvrđena je statistički značajno veća tridesetodnevna smrtnost ( $p=0,003$ ) (tablica 9c).

Nije utvrđena statistički značajna razlika s obzirom na lokalizaciju vrijeda.

**Tablica 9 b.** Endoskopska obilježja i klinički ishod kod bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom

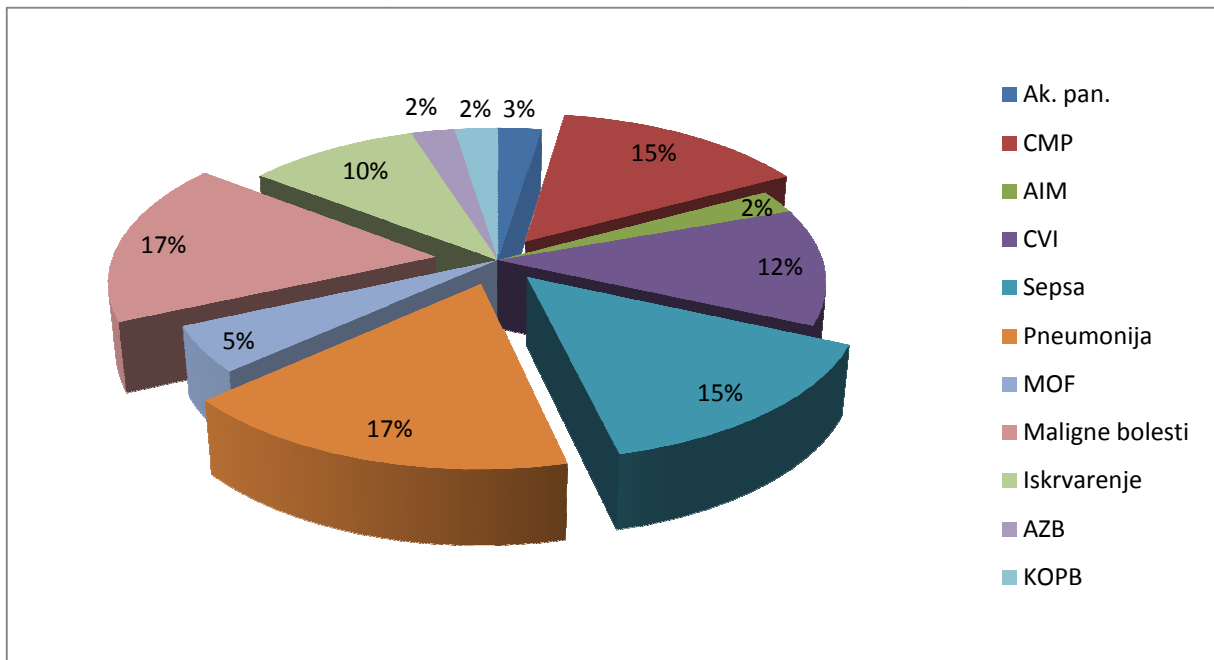
	Želučani vrijed	Vrijed dvanaesnika	p
No. pacijenata [n (%)]	440 (55,3%)	356 (44,7%)	
Premještaj na kirurgiju [n (%)]	17 (3,9%)	30 (8,4%)	0,006
30-dnevna smrtnost [n (%)]	21 (4,8%)	20 (5,6%)	0,591
Transfuzija krvi	220 (50,0%)	174 (48,9%)	0,863
Median(raspon) (mL)	610 (260-3000)	780 (260-4270)	0,095
Transfuzija SSP	48 (10,9%)	34 (9,6%)	0,531
Median(raspon)(mL)	525 (280-1090)	535 (260-1550)	0,121
Trajanje bolničkog liječenja (dani)			
Median(raspon)	6 (0 – 45)	6 (0 – 30)	0,224
Vrijeme do dolaska(sati)	24 (1 – 144)	24 (0,5 – 120)	0,464
Vrijeme do zahvata (sati)	2 (0,3 – 20)	2 (0,25 – 18)	0,772

**Tablica 9 c.** Tridesetodnevna smrtnost bolesnika s krvarećim vrijedom s obzirom na transfuzijsko liječenje

	<b>Transfuzija KE i SSP</b>	<b>Bez potrebe za transfuzijom KE i SSP</b>	<b>p</b>
	<b>N(%)</b>	<b>N(%)</b>	
<b>30-dnevna smrtnost</b>	30(7,6)	11(2,7)	0,003

Najčešći uzroci smrti kod bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom bili su: pneumonija, maligne bolesti, dilatativna kardiomiopatija i sepsa. Jedna desetina bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom umrla je od iskrvarenja (slika 10).

**Slika 10.** Uzroci smrti kod bolesnika s krvarećim peptičkim vriedom



Učinjenom univarijantnom i multivarijantnom analizom utvrđeni su čimbenici rizika koji utječu na recidiv krvarenja kod krvarećeg vrieda želuca i dvanaesnika (tablica 10).

**Tablica 10.** Univarijantna i multivarijantna analiza čimbenika koji utječu na recidiv krvarenja kod krvarećeg vrijeda želuca i dvanaesnika (N = 796)

	Univarijantna a.	95% CI	p	Multivarijantna a.	95% CI	p
	OR			OR		
Dob (god) ≥ 65	1,04	0,64 – 1,69	0,883			
Spol						
Muškarci	1,10	0,68 – 1,78	0,702			
Klinička prezentacija						
Šok	12,81	7,28–22,52	<0,001	5,85	3,01-11,37	<0,001
Konc. Hb (g/L)	0,97	0,96–0,98	<0,001	0,99	0,97-1,00	0,030
Komorbiditeti DA	1,24	0,59-2,57	0,570			
Umjereni-teški (ASA class 3-4)	1,04	0,65-1,67	0,861			
Povijest						
Alkohol	1,33	0,77- 2,31	0,304			
Pušenje	1,62	0,99-2,62	0,052			
Ranija ulkusna bolest	0,98	0,58-1,67	0,946			
Ranije krvarenje iz vrijeda	1,02	0,64-1,60	0,948			
Lokalizacija						
Dvanaesnik	1,66	1,04-2,65	0,035			
Obilježja krvarenja						
Forrest Ia	14,60	7,76-27,48	<0,001	6,48	3,12-13,48	<0,001
Forrest Ib	1,39	0,72-2,68	0,324			
Forrest IIa	1,29	0,74-2,23	0,365			
Forrest IIb	1,36	0,77-2,41	0,291			
Forrest IIc	0,20	0,06-0,66	0,008			
Forrest III	0,06	0,01-0,23	<0,001			
Veličina vrijeda						
≥ 2cm	2,93	1,69-5,09	<0,001	2,79	1,49-5,20	0,001
Transfuzija krvi	7,31	3,80-14,08	<0,001			
Transfuzija plazme	6,06	3,52-10,45	<0,001			

Šok povisuje rizik od recidiva krvarenja za 5,85 puta (CI 95% 3,01-11,37) ( $p < 0,001$ ).

Koncentracija hemoglobina viša od 97 g/l smanjuje rizik od recidiva krvarenja za 0,99 puta (CI 95% 0,97-1,00) ( $p < 0,030$ ). Krvarenje iz vrijeda u mlazu povisuje rizik od recidiva krvarenja za 6,48 puta (CI 95% 3,12-13,48) ( $p < 0,001$ ), a vrijed koji je promjerom  $\geq 2$  cm povećava rizik od recidiva krvarenja za 2,79 puta (CI 95% 1,49-5,20) ( $p < 0,001$ ).

Učinjenom univarijantnom i multivarijantnom analizom verificirani su čimbenici koji utječu na smrtnost kod krvarećeg vrijeda želuca i dvanaesnika (tablica 11).

**Tablica 11.** Univarijantna i multivarijantna analiza čimbenika koji utječu na smrtnost kod krvarećeg vrijeda želuca i dvanaesnika (N = 796)

	Univarijantna a. OR	95% CI	p	Multivarijantna a. OR	95% CI	p
Dob (god) ≥ 65	1,81	0,95-3,48	0,072			
Spol						
Muškarci	0,78	0,42-1,43	0,417			
Klinička prezentacija						
Šok	5,56	2,75-11,23	<0,001	2,74	1,19-6,33	0,018
Konc. Hb (g/L)	0,98	0,97-1,00	0,013			
Komorbiditeti DA	3,54	0,84-14,84	0,084			
Umjereni-teški (ASA class 3-4)	6,06	2,36-15,56	<0,001	6,32	2,38-16,76	<0,001
Povijest						
Alkohol	1,03	0,50-2,11	0,945			
Pušenje	0,89	0,45-1,75	0,730			
Ranija ulkusna bolest	0,66	0,30-1,44	0,290			
Ranije krvarenje iz vrijeda	0,73	0,35-1,56	0,419			
Lokalizacija						
Dvanaesnik	1,15	0,62-2,11	0,661			
Obilježja krvarenja						
Forrest Ia	3,49	1,47-8,32	0,004			
Forrest Ib	0,73	0,26-2,09	0,559			
Forrest IIa	1,34	0,66-2,71	0,415			
Forrest IIb	1,03	0,47-2,24	0,947			
Forrest IIc	0,68	0,26-1,77	0,433			
Forrest III	0,62	0,29-1,31	0,210			
Veličina vrijeda ≥ 2cm	3,62	1,85-7,10	<0,001	3,08	1,50-6,33	0,002
Recidivno krvarenje	5,09	2,57-10,08	<0,001	3,54	1,59-7,88	0,002
Permanentna hemostaza	0,14	0,07-0,29	<0,001			
Premještaj na kirurgiju	5,72	2,63-12,44	<0,001			
Transfuzija krvi	2,48	1,27-4,84	0,007			
Transfuzija plazme	2,15	0,96-4,81	0,062			

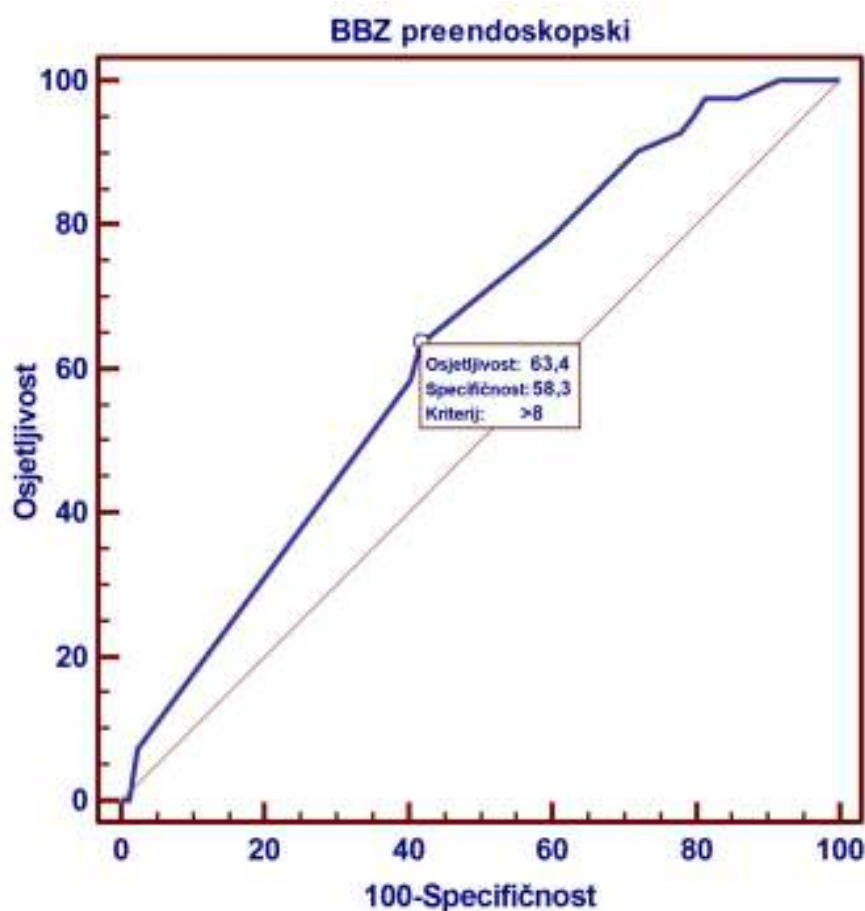
Šok povisuje rizik od smrtnog ishoda za 2,74 puta (CI 95% 1,19-6,33) (p= 0,018).

Umjereni i teški komorbiditeti povećavaju rizik od smrtnog ishoda 6,32 puta (CI 95% 2,38-16,7) (p<0,001).

Recidivirajuće krvarenje povisuje rizik od smrtnog ishoda za 3,54 puta (CI 95% 1,59-7,88) (p<0,002), a vrijed koji je promjerom ≥2 cm povećava rizik od smrtnog ishoda za 3,08 puta (CI 95% 1,50-6,33) (p<0,002).

#### 5.4. Pojedinačne ROC krivulje u procjeni recidiva krvarenja odnosno smrtnog ishoda

**Slika 11.** ROC krivulja preendoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja u predviđanju smrtnog ishoda



Varijabla	BBZ preendoskopski
Klasifikacija varijable	Smrt

Veličina uzorka		796
Pozitivna grupa :	Smrt = 1	41
Negativna grupa :	Smrt = 0	755

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,636
Standardna pogreška <sup>a</sup>	0,0379
95%-tni interval pouzdanosti <sup>b</sup>	0,602 do 0,668
z statistika	3,577
Razina značajnosti P (površina=0.5)	0,0003

<sup>a</sup>DeLong et al., 1988 <sup>b</sup>Binomial exact

Površina ispod ROC krivulje iznosi 0,636 (CI 95% 0,602-0,668) uz prijelomnicu > 8 [senzitivnost iznosi 63,41% (CI 95% 46,9- 77,9), a specifičnost iznosi 58,3% (CI 95% 54,8- 61,7)]. PPV iznosi 0,4 (CI 95% 0,03-1,8), a NPV iznosi 0,998 (CI 95% 0,989-1,0).



**Slika 12.** Prikazuje prijelomnicu uz pripadajuću osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV s odgovarajućima CI 95% za preendoskopski Baylorov *bleeding* zbroj u predviđanju smrtnog ishoda

**Prijelomnice i koordinate ROC krivulje**

Prijelomnica	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+OV	95% CI	-OV	95% CI	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>6	90,24	76,9 - 97,3	28,09	25,0 - 31,3	1,25	1,1 - 1,5	0,35	0,1 - 0,9	0,3	0,04 - 1,2	99,9	98,3 - 100,0
>7	78,05	62,4 - 89,4	40,20	36,8 - 43,7	1,31	1,1 - 1,6	0,55	0,3 - 1,0	0,4	0,03 - 1,4	99,9	98,6 - 100,0
>8 *	63,41	46,9 - 77,9	58,30	54,8 - 61,7	1,52	1,2 - 1,9	0,63	0,4 - 0,9	0,4	0,03 - 1,8	99,8	98,9 - 100,0
>9	58,54	42,1 - 73,7	59,68	56,2 - 63,1	1,45	1,1 - 1,9	0,69	0,5 - 1,0	0,4	0,02 - 1,8	99,8	98,9 - 100,0
>10	7,32	1,5 - 19,9	97,50	96,2 - 98,5	2,93	1,0 - 8,7	0,95	0,6 - 1,5	0,8	6,07E- 010 - 17,5	99,7	99,1 - 100,0

\*Prijelomnica je u korelaciji s najvišim Youdenovim indeksom

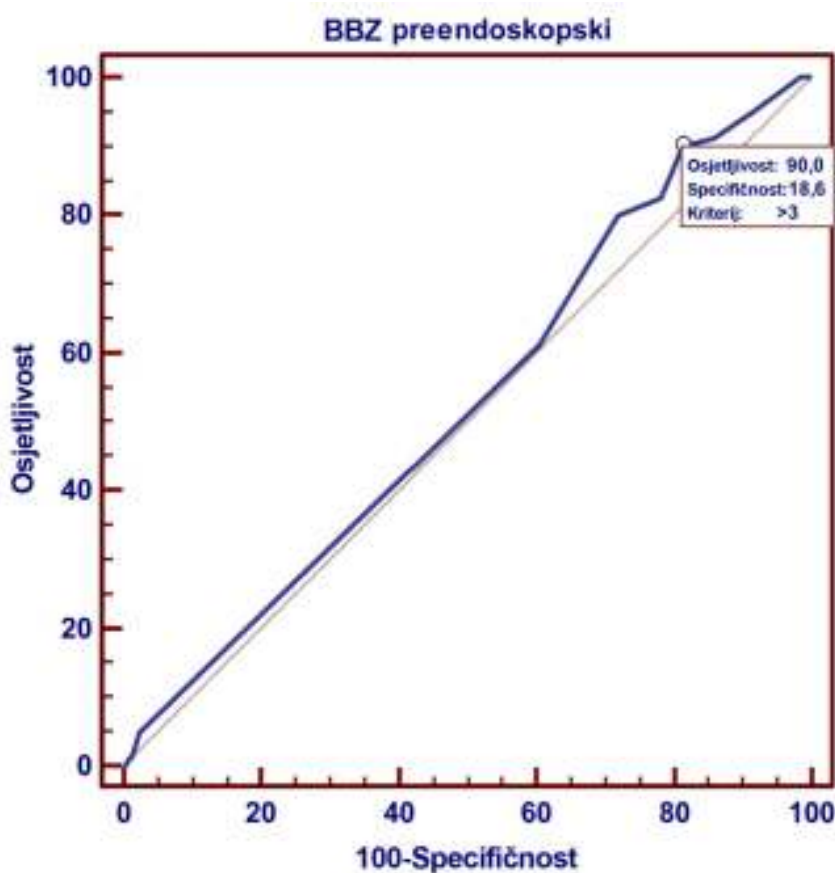
+PV – pozitivna prediktivna vrijednost

-PV- negativna prediktivna vrijednost

CI- interval pouzdanosti

OV- omjer vjerojatnosti

**Slika 13.** ROC krivulja preendoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja u predviđanju recidiva krvarenja



Varijabla	BBZ preendoskopski
Klasifikacija varijable	Recidiv krvarenja

Veličina uzorka		796
Positivna grupa :	Recidiv krvarenja = 1	72
Negativna grupa :	Recidiv krvarenja = 0	724

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,528
Standardna pogreška <sup>a</sup>	0,0319
95%-tni interval pouzdanosti <sup>b</sup>	0,493 do 0,562
z statistika	0,865
Razina značajnosti P (površina=0.5)	0,3867

<sup>a</sup>DeLong et al., 1988 <sup>b</sup>Binomial exact

Površina ispod ROC krivulje iznosi 0,528 (CI 95% 0,493-0,562) uz prijelomnicu > 3 [senzitivnost iznosi 90,00% (CI 95% 81,2- 95,6), a specifičnost iznosi 18,64% (CI 95% 15,9-21,6)]. PPV iznosi 0,3 (CI 95% 0,04-1,1), a NPV iznosi 0,999 (CI 95% 0,974-1,0).

**Slika 14.** Prikazuje prijelomnicu uz pripadajuću osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV s odgovarajućima CI 95% za preendoskopski BBZ u predviđanju recidiva krvarenja

**Prijelomnice i koordinate ROC krivulje**

Prijelomnica	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+OV	95% CI	-OV	95% CI	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>0	100,00	95,5 - 100,0	1,44	0,7 - 2,6	1,01	0,6 - 1,8	0,00		0,3	0,04 - 0,9	100,0	73,5 - 100,0
>1	95,00	87,7 - 98,6	8,27	6,4 - 10,5	1,04	0,8 - 1,3	0,60	0,2 - 1,6	0,3	0,04 - 1,0	99,8	94,5 - 100,0
>2	91,25	82,8 - 96,4	14,04	11,7 - 16,7	1,06	0,9 - 1,3	0,62	0,3 - 1,3	0,3	0,04 - 1,0	99,8	96,6 - 100,0
>3 *	90,00	81,2 - 95,6	18,64	15,9 - 21,6	1,11	0,9 - 1,3	0,54	0,3 - 1,0	0,3	0,04 - 1,1	99,9	97,4 - 100,0
>4	86,25	76,7 - 92,9	20,21	17,4 - 23,2	1,08	0,9 - 1,3	0,68	0,4 - 1,2	0,3	0,03 - 1,1	99,8	97,5 - 100,0

\*Prijelomnica je u korelaciji s najvišim Youdenovim indeksom

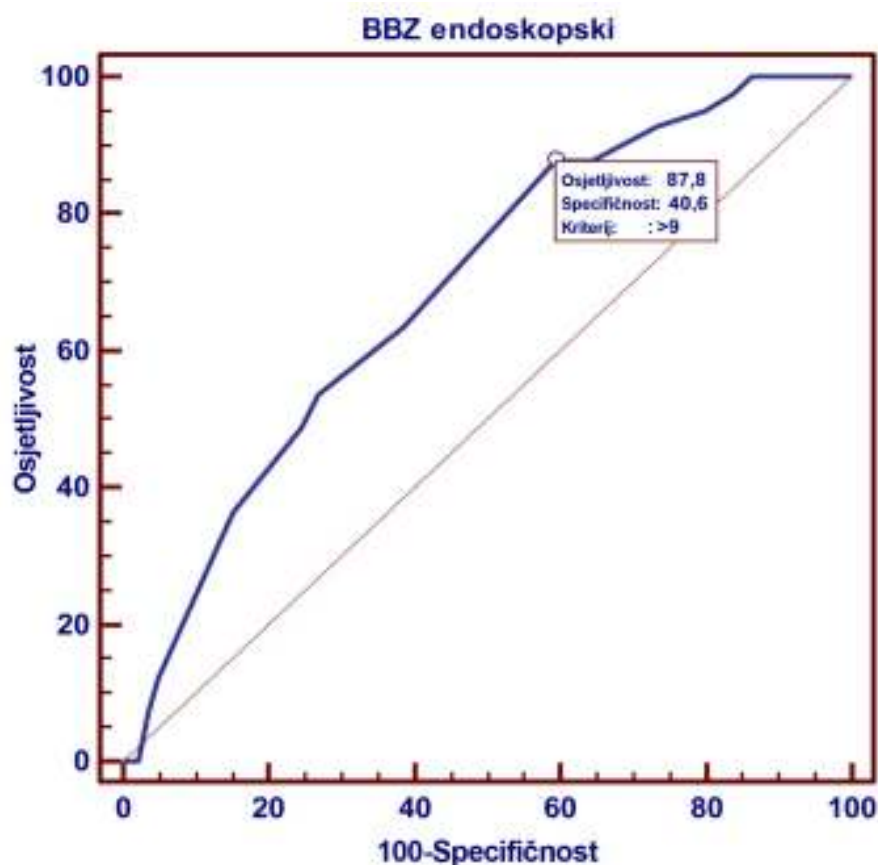
+PV – pozitivna prediktivna vrijednost

-PV- negativna prediktivna vrijednost

CI- interval pouzdanosti

OV- omjer vjerojatnosti

**Slika 15.** ROC krivulja endoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja u predviđanju smrtnosti



Varijabla	BBZ endoskopski
Klasifikacija varijable	Smrt

Veličina uzorka		796
Pozitivna grupa :	Smrt = 1	41
Negativna grupa :	Smrt = 0	755

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,690
Standardna pogreška <sup>a</sup>	0,0385
95%-tni interval pouzdanosti <sup>b</sup>	0,658 do 0,721
z statistika	4,942
Razina značajnosti P (Area=0.5)	<0,001

<sup>a</sup>DeLong et al., 1988 <sup>b</sup>Binomial exact

Površina ispod ROC krivulje iznosi 0,690 (CI 95% 0,658-0,721) uz prijelomnicu > 9 [senzitivnost iznosi 87,8% (CI 95% 73,8- 95,9), a specifičnost iznosi 40,57% (CI 95% 37,2-44,1)]. PPV iznosi 0,4 (CI 95% 0,05-1,4), a NPV iznosi 0,999 (CI 95% 0,988-1,0).

**Slika 16.** Prikazuje prijelomnicu uz pripadajuću osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV s odgovarajućima CI 95% za endoskopski Baylorov *bleeding* zbroj u predviđanju smrtnog ishoda

**Prijelomnice i koordinate ROC krivulje**

Prijelomnica	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+OV	95% CI	-OV	95% CI	+PV	95% CI	- P V	95% CI
>6	95,12	83,5 - 99,4	19,98	17,3 - 22,9	1,19	1,0 - 1,4	0,24	0,06 - 0,9	0,3	0,04 - 1,1	99,9	97,7 - 100,0
>7	92,68	80,1 - 98,5	26,72	23,7 - 29,9	1,26	1,1 - 1,5	0,27	0,09 - 0,8	0,3	0,04 - 1,2	99,9	98,2 - 100,0
>8	87,80	73,8 - 95,9	35,58	32,3 - 39,0	1,36	1,2 - 1,6	0,34	0,2 - 0,8	0,4	0,04 - 1,3	99,9	98,6 - 100,0
>9 *	87,80	73,8 - 95,9	40,57	37,2 - 44,1	1,48	1,3 - 1,7	0,30	0,1 - 0,7	0,4	0,05 - 1,4	99,9	98,8 - 100,0
>10	63,41	46,9 - 77,9	61,42	58,0 - 64,8	1,64	1,3 - 2,1	0,60	0,4 - 0,9	0,4	0,03 - 1,9	99,8	99,0 - 100,0
>11	53,66	37,4 - 69,3	73,16	69,9 - 76,2	2,00	1,5 - 2,7	0,63	0,4 - 0,9	0,5	0,02 - 2,6	99,8	99,1 - 100,0

\*Prijelomnica je u korelaciji s najvišim Youdenovim indeksom

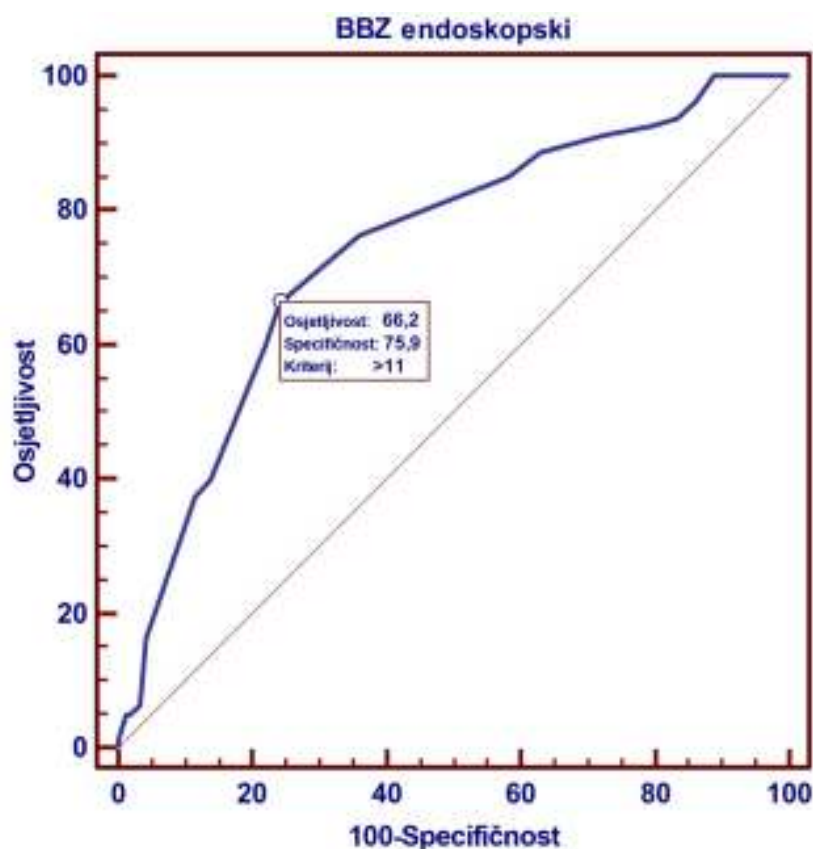
+PV - pozitivna prediktivna vrijednost

-PV - negativna prediktivna vrijednost

CI - interval pouzdanosti

OV - omjer vjerojatnosti

**Slika 17.** ROC krivulja endoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja u predviđanju recidiva krvarenja



Varijabla	BBZ endoskopski
Klasifikacija varijable	Recidiv krvarenja

Veličina uzorka		796
Pozitivna grupa :	Recidiv krvarenja = 1	72
Negativna grupa :	Recidiv krvarenja = 0	724

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,741
Standardna pogreška <sup>a</sup>	0,0291
95%-tni interval pouzdanosti <sup>b</sup>	0,710 do 0,770
z statistika	8,276
Razina značajnosti P (površina=0.5)	<0,001

<sup>a</sup>DeLong et al., 1988 <sup>b</sup>Binomial exact

Površina ispod ROC krivulje iznosi 0,741 (CI 95% 0,710-0,770) uz prijelomnicu > 11 [senzitivnost iznosi 66,25% (CI 95% 54,8- 76,4), a specifičnost iznosi 75,85% (CI 95% 72,7- 78,9)]. PPV iznosi 0,7 (CI 95% 0,05-3,1), a NPV iznosi 0,999 (CI 95% 0,992-1,0).

**Slika 18.** Prikazuje prijelomnicu uz pripadajuću osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV s odgovarajućima CI 95% za endoskopski Baylor *bleeding* zbroj u predviđanju recidiva krvarenja

### Prijelomnice i koordinate ROC krivulje

Prijelomnica	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+OV	95% CI	-OV	95% CI	+PV	95% CI	- P V	95% CI
>6	92,50	84,4 - 97,2	20,47	17,7 - 23,5	1,16	1,0 - 1,4	0,37	0,2 - 0,8	0,3	0,04 - 1,1	99,9	97,7 - 100,0
>7	91,25	82,8 - 96,4	27,56	24,4 - 30,9	1,26	1,1 - 1,4	0,32	0,2 - 0,6	0,3	0,04 - 1,2	99,9	98,2 - 100,0
>8	88,75	79,7 - 94,7	36,88	33,4 - 40,4	1,41	1,2 - 1,6	0,31	0,2 - 0,6	0,4	0,05 - 1,4	99,9	98,6 - 100,0
>9	85,00	75,3 - 92,0	41,73	38,2 - 45,3	1,46	1,3 - 1,7	0,36	0,2 - 0,6	0,4	0,05 - 1,4	99,9	98,8 - 100,0
>10	76,25	65,4 - 85,1	64,04	60,5 - 67,5	2,12	1,9 - 2,4	0,37	0,2 - 0,6	0,6	0,05 - 2,2	99,9	99,1 - 100,0
>11 *	66,25	54,8 - 76,4	75,85	72,7 - 78,9	2,74	2,3 - 3,2	0,44	0,3 - 0,6	0,7	0,05 - 3,1	99,9	99,2 - 100,0
>12	60,00	48,4 - 70,8	77,82	74,7 - 80,7	2,71	2,3 - 3,2	0,51	0,4 - 0,7	0,7	0,04 - 3,3	99,9	99,2 - 100,0

\*Prijelomnica je u korelaciji s najvišim Youdenovim indeksom

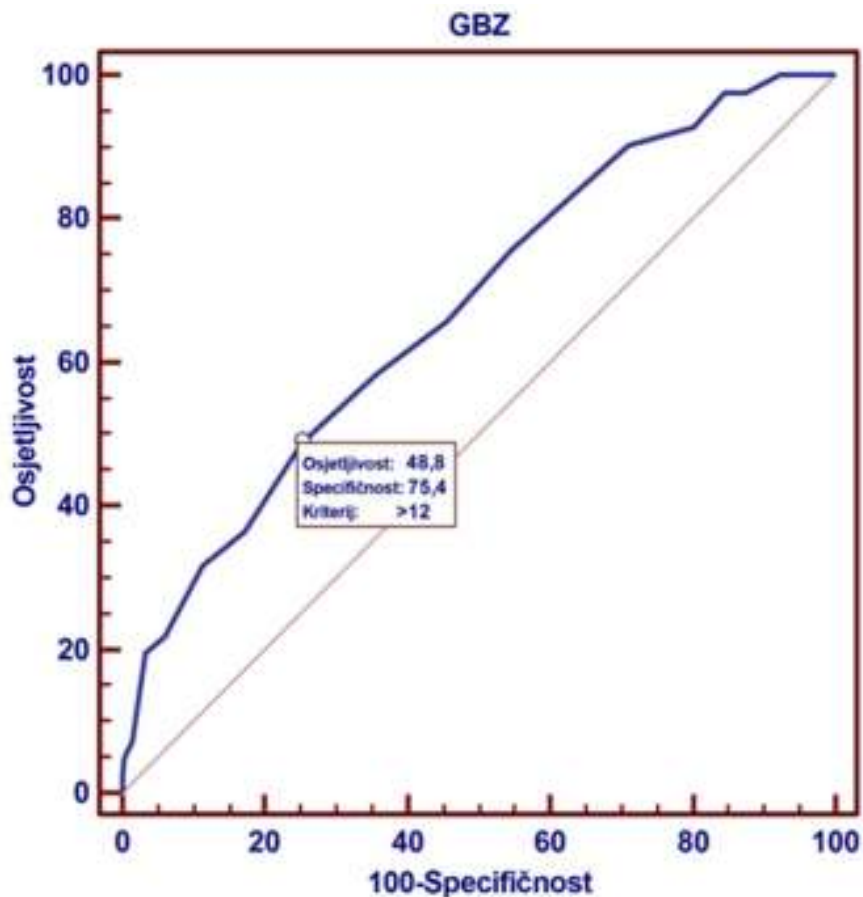
+PV - pozitivna prediktivna vrijednost

- PV - negativna prediktivna vrijednost

CI - interval pouzdanosti

OV - omjer vjerojatnosti

**Slika 19.** ROC krivulja Glasgow Blatchfordova zbroja u predviđanju smrtnosti



Varijabla	GBZ
Klasifikacija varijable	Smrt

Veličina uzorka		796
Pozitivna grupa :	Smrt = 1	41
Negativna grupa :	Smrt = 0	755

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,673
Standardna pogreška <sup>a</sup>	0,0432
95%-tni interval pouzdanosti <sup>b</sup>	0,640 do 0,705
z statistika	4,007
Razina značajnosti P (površina=0.5)	0,001

<sup>a</sup>DeLong et al., 1988 <sup>b</sup>Binomial exact

Površina ispod ROC krivulje iznosi 0,673 (CI 95% 0,640-0,705) uz prijelomnicu > 12 [(senzitivnost iznosi 48,78% (CI 95% 32,9- 64,9), a specifičnost iznosi 74,66% (CI 95% 71,5-77,6)]. PPV iznosi 0,5 (CI 95% 0,02-2,7), a NPV iznosi 0,998 (CI 95% 0,991-1,0).



**Slika 20.** Prikazuje prijelomnicu uz pripadajuću osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV s odgovarajućima CI 95% za Glasgow Blatchford zbroj u predviđanju smrtnosti

**Prijelomnice i koordinate ROC krivulje**

Prijelomnica	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+OV	95% CI	-OV	95% CI	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>9	75,61	59,7 - 87,6	45,32	41,8 - 48,8	1,38	1,1 - 1,7	0,54	0,3 - 0,9	0,4	0,03 - 1,5	99,9	98,8 - 100,0
>10	65,85	49,4 - 79,9	54,31	50,8 - 57,8	1,44	1,1 - 1,8	0,63	0,4 - 1,0	0,4	0,03 - 1,7	99,8	98,9 - 100,0
>11	58,54	42,1 - 73,7	64,29	60,9 - 67,6	1,64	1,3 - 2,1	0,64	0,4 - 0,9	0,4	0,02 - 2,0	99,8	99,0 - 100,0
>12 *	48,78	32,9 - 64,9	74,66	71,5 - 77,6	1,92	1,4 - 2,6	0,69	0,5 - 0,9	0,5	0,02 - 2,7	99,8	99,1 - 100,0
>13	36,59	22,1 - 53,1	82,65	79,8 - 85,2	2,11	1,4 - 3,2	0,77	0,6 - 1,0	0,6	0,007 - 3,6	99,8	99,1 - 100,0
>14	31,71	18,1 - 48,1	88,64	86,2 - 90,8	2,79	1,8 - 4,4	0,77	0,6 - 1,0	0,7	0,005 - 5,2	99,8	99,1 - 100,0

\*Prijelomnica je u korelaciji s najvišim Youdenovim indeksom

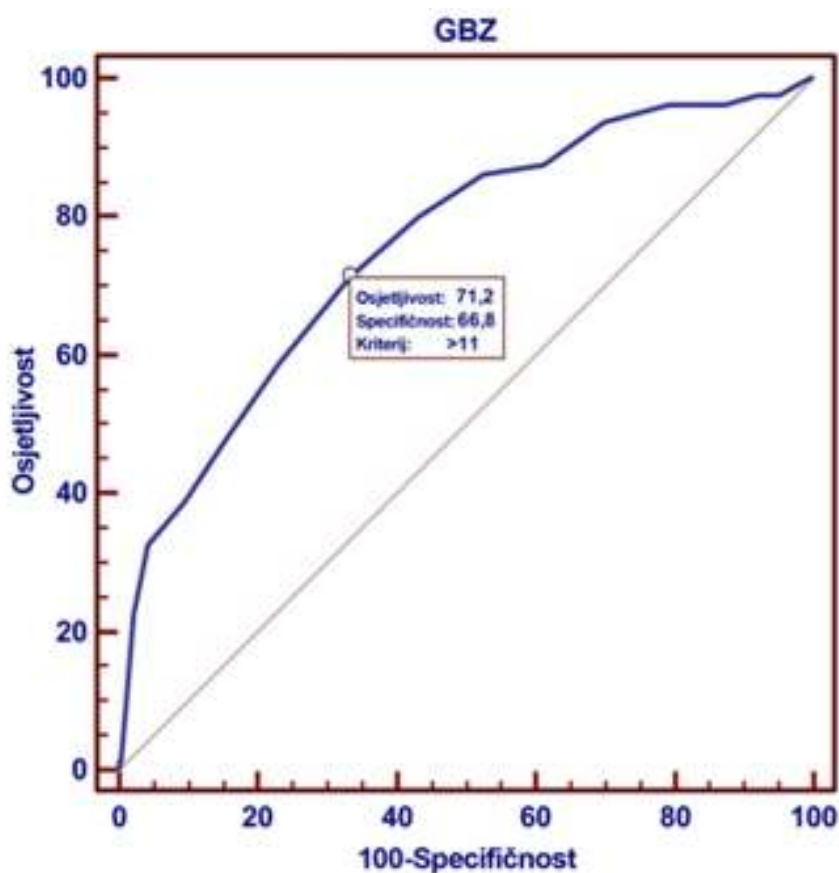
+PV - pozitivna prediktivna vrijednost

-PV - negativna prediktivna vrijednost

CI - interval pouzdanosti

OV - omjer vjerojatnosti

**Slika 21.** ROC krivulja Glasgow Blatchfordova zbroja u predviđanju recidiva krvarenja



Varijabla	GBZ
Klasifikacija varijable	Recidiv krvarenja

Veličina uzorka		796
Pozitivna grupa:	Recidiv krvarenja = 1	72
Negativna grupa :	Recidiv krvarenja = 0	724

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,757
Standardna pogreška <sup>a</sup>	0,0292
95%-tni interval pouzdanosti <sup>b</sup>	0,726 do 0,785
z statistika	8,785
Razina značajnosti P (površina=0.5)	<0,001

<sup>a</sup>DeLong et al., 1988 <sup>b</sup>Binomial exact

Površina ispod ROC krivulje iznosi 0,757 (CI 95% 0,726-0,785) uz prijelomnicu > 11 [senzitivnost iznosi 71,25% (CI 95% 60,0- 80,8), a specifičnost iznosi 66,80% (CI 95% 63,3-70,1)]. PPV iznosi 0,6 (CI 95% 0,05-2,3), a NPV iznosi 0,999 (CI 95% 0,991-1,0).

**Slika 22.** Prikazuje prijelomnicu uz pripadajuću osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV s odgovarajućima CI 95% za Glasgow Blatchford zbroj u predviđanju recidiva krvarenja

**Prijelomnice i koordinate ROC krivulje**

Prijelomnica	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+OV	95% CI	-OV	95% CI	+PV	95% CI	- P V	95% CI
>8	87,50	78,2 - 93,8	38,71	35,2 - 42,3	1,43	1,3 - 1,6	0,32	0,2 - 0,6	0,4	0,05 - 1,4	99,9	98,7 - 100,0
>9	86,25	76,7 - 92,9	47,51	43,9 - 51,1	1,64	1,5 - 1,8	0,29	0,2 - 0,5	0,4	0,05 - 1,6	99,9	98,9 - 100,0
>10	80,00	69,6 - 88,1	56,82	53,2 - 60,4	1,85	1,6 - 2,1	0,35	0,2 - 0,5	0,5	0,05 - 1,9	99,9	99,0 - 100,0
>11 *	71,25	60,0 - 80,8	66,80	63,3 - 70,1	2,15	1,9 - 2,5	0,43	0,3 - 0,6	0,6	0,05 - 2,3	99,9	99,1 - 100,0
>12	58,75	47,2 - 69,6	76,90	73,7 - 79,9	2,54	2,1 - 3,1	0,54	0,4 - 0,7	0,7	0,04 - 3,1	99,9	99,2 - 100,0
>13	47,50	36,2 - 59,0	84,78	82,0 - 87,3	3,12	2,5 - 3,9	0,62	0,5 - 0,8	0,8	0,03 - 4,4	99,8	99,2 - 100,0

\*Prijelomnica je u korelaciji s najvišim Youdenovim indeksom

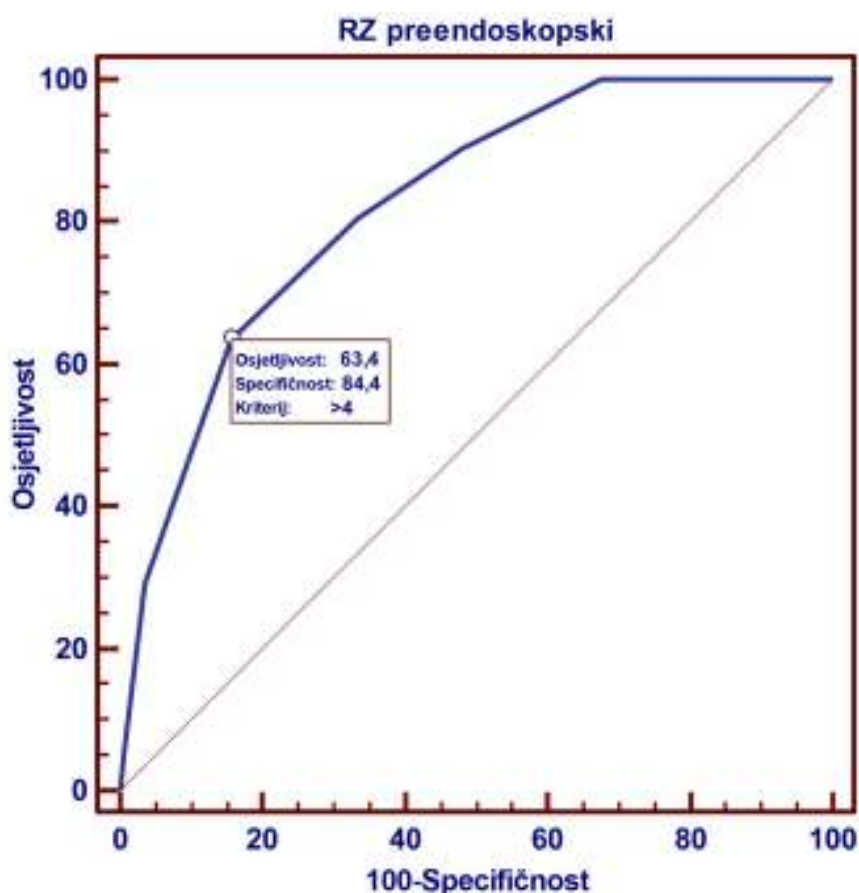
+PV - pozitivna prediktivna vrijednost

-PV - negativna prediktivna vrijednost

CI - interval pouzdanosti

OV - omjer vjerojatnosti

**Slika 23.** ROC krivulja preendoskopskog Rockallova zbroja u predviđanju smrtnosti



Variabla	RZ preendoskopski
Klasifikacija varijable	Smrt

Veličina uzorka		796
Pozitivna grupa :	Smrt = 1	41
Negativna grupa :	Smrt = 0	755

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,824
Standardna pogreška <sup>a</sup>	0,0290
95%-tni interval pouzdanosti <sup>b</sup>	0,797 do 0,849
z statistika	11,188
Razina značajnosti P (površina=0.5)	<0,001

<sup>a</sup>DeLong et al., 1988

<sup>b</sup>Binomial exact

Površina ispod ROC krivulje iznosi 0,824 (CI 95% 0,797-0,849) uz prijelomnicu > 4 [senzitivnost iznosi 63,41% (CI 95% 46,9- 77,9), a specifičnost iznosi 84,39% (CI 95% 81,7- 86,8)]. PPV iznosi 1,1(CI 95% 0,07-4,7), a NPV iznosi 0,999 (CI 95% 0,993-1,0).

**Slika 24.** Prikazuje prijelomnicu uz pripadajuću osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV s odgovarajućima CI 95% za preendoskopski Rockallov zbroj u predviđanju smrtnosti

**Prijelomnice i koordinate ROC krivulje**

Prijelomnica	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+OV	95% CI	-OV	95% CI	+PV	95% CI	- P V	95% CI
>1	100,00	91,4 - 100,0	32,46	29,2 - 35,8	1,48	1,3 - 1,6	0,00		0,4	0,06 - 1,3	100,0	98,7 - 100,0
>2	90,24	76,9 - 97,3	52,06	48,5 - 55,6	1,88	1,7 - 2,1	0,19	0,07 - 0,5	0,5	0,06 - 1,8	99,9	99,1 - 100,0
>3	80,49	65,1 - 91,2	66,67	63,3 - 69,9	2,41	2,1 - 2,8	0,29	0,2 - 0,5	0,6	0,07 - 2,4	99,9	99,2 - 100,0
>4 *	63,41	46,9 - 77,9	84,39	81,7 - 86,8	4,06	3,2 - 5,1	0,43	0,3 - 0,7	1,1	0,07 - 4,7	99,9	99,3 - 100,0
>5	29,27	16,1 - 45,5	96,38	94,8 - 97,6	8,08	5,0 - 13,0	0,73	0,5 - 1,1	2,1	0,01 - 15,0	99,8	99,2 - 100,0
>6	4,88	0,6 - 16,5	99,38	98,5 - 99,8	7,81	2,0 - 30,2	0,96	0,4 - 2,3	2,1	0,0 - 54,6	99,7	99,1 - 100,0

\*Prijelomnica je u korelaciji s najvišim Youdenovim indeksom

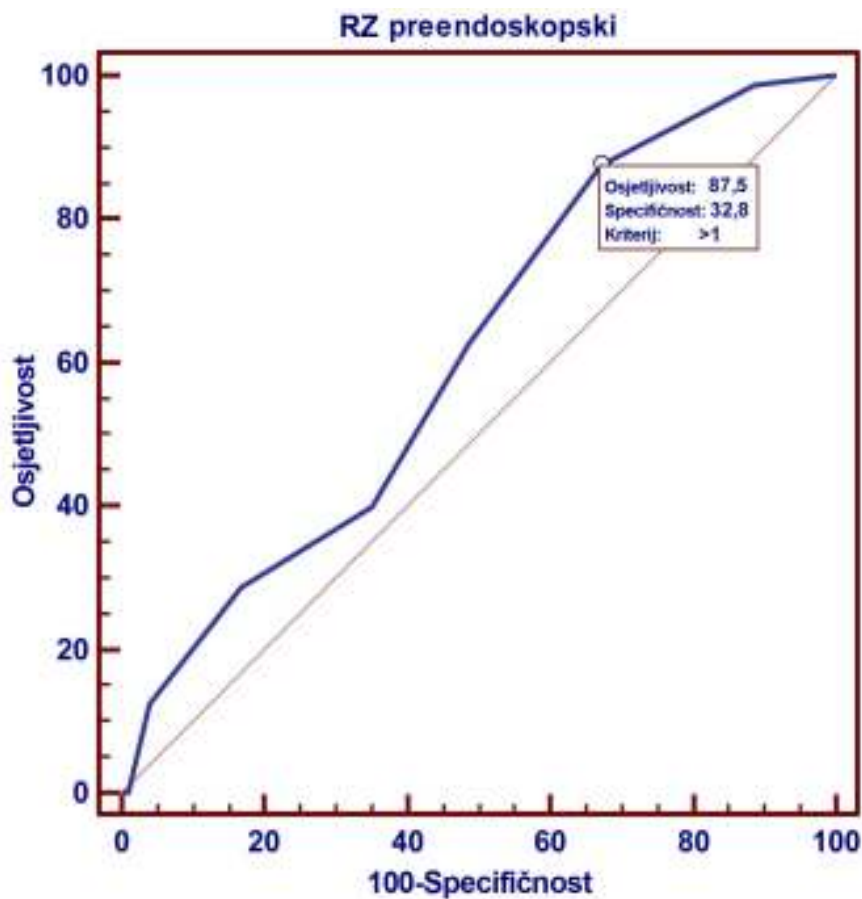
+PV - pozitivna prediktivna vrijednost

-PV - negativna prediktivna vrijednost

CI - interval pouzdanosti

OV - omjer vjerojatnosti

**Slika 25.** ROC krivulja preendoskopskog Rockallova zbroja u predviđanju recidiva krvarenja



Varijabla	RZ preendoskopski
Klasifikacija varijable	Recidiv krvarenja

Veličina uzorka		796
Pozitivna grupa :	Recidiv krvarenja = 1	72
Negativna grupa :	Recidiv krvarenja = 0	724

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,612
Standardna pogreška <sup>a</sup>	0,0300
95%-tni interval pouzdanosti <sup>b</sup>	0,578 do 0,645
z statistika	3,730
Razina značajnosti P (površina=0.5)	0,0002

<sup>a</sup>DeLong et al., 1988 <sup>b</sup>Binomial exact

Površina ispod ROC krivulje iznosi 0,612 (CI 95% 0,578-0,645) uz prijelomnicu > 1 [senzitivnost iznosi 87,50% (CI 95% 78,2- 93,8), a specifičnost iznosi 32,81% (CI 95% 29,5-36,3)]. PPV iznosi 0,4 (CI 95% 0,04-1,3), a NPV iznosi 0,999 (CI 95% 0,985-1,0).

**Slika 26.** Prikazuje prijelomnicu uz pripadajuću osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV s odgovarajućima CI 95% za preendoskopski Rockallov zbroj u predviđanju recidiva krvarenja

**Prijelomnice i koordinate ROC krivulje**

Prijelomnica	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+OV	95% CI	-OV	95% CI	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>0	98,75	93,2 - 100,0	11,29	9,1 - 13,7	1,11	0,9 - 1,4	0,11	0,02 - 0,8	0,3	0,04 - 1,0	100,0	96,1 - 100,0
>1 *	87,50	78,2 - 93,8	32,81	29,5 - 36,3	1,30	1,1 - 1,5	0,38	0,2 - 0,7	0,4	0,04 - 1,3	99,9	98,5 - 100,0
>2	62,50	51,0 - 73,1	51,31	47,7 - 54,9	1,28	1,1 - 1,5	0,73	0,5 - 1,0	0,3	0,02 - 1,5	99,8	98,8 - 100,0
>3	40,00	29,2 - 51,6	64,83	61,3 - 68,2	1,14	0,9 - 1,5	0,93	0,8 - 1,1	0,3	0,006 - 1,8	99,8	98,9 - 100,0
>4	28,75	19,2 - 40,0	83,20	80,4 - 85,8	1,71	1,2 - 2,4	0,86	0,7 - 1,1	0,5	0,002 - 3,5	99,8	99,1 - 100,0
>5	12,50	6,2 - 21,8	95,93	94,3 - 97,2	3,07	1,7 - 5,5	0,91	0,6 - 1,3	0,8	0,000004 - 11,8	99,8	99,1 - 100,0

\*Prijelomnica je u korelaciji s najvišim Youdenovim indeksom

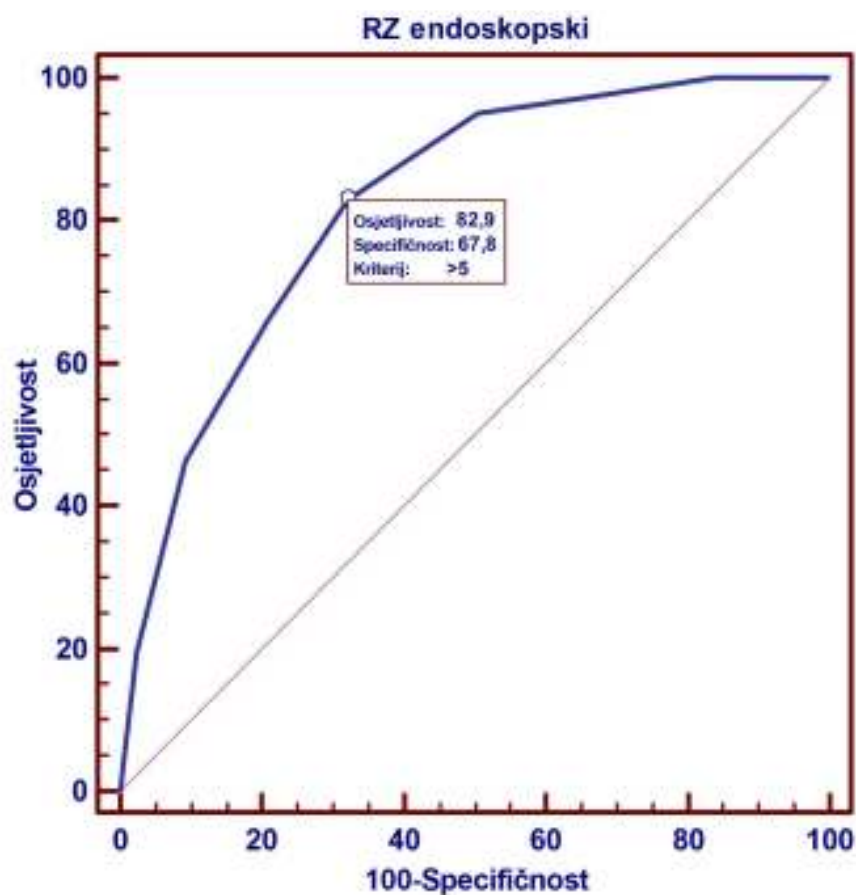
+PV - pozitivna prediktivna vrijednost

-PV - negativna prediktivna vrijednost

CI - interval pouzdanosti

OV - omjer vjerojatnosti

**Slika 27.** ROC krivulja endoskopskog Rockallova zbroja u predviđanju smrtnosti



Varijabla	RZ endoskopski
Klasifikacija varijable	Smrt

Veličina uzorka		796
Pozitivna grupa :	Smrt = 1	41
Negativna grupa :	Smrt = 0	755

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,824
Standardna pogreška <sup>a</sup>	0,0284
95%-tni interval pouzdanosti <sup>b</sup>	0,797 do 0,849
z statistika	11,421
Razina značajnosti P (površina=0.5)	<0,001

<sup>a</sup>DeLong et al., 1988 <sup>b</sup>Binomial exact

Površina ispod ROC krivulje iznosi 0,824 (CI 95% 0,797-0,849) uz prijelomnicu > 5 [senzitivnost iznosi 82,93% (CI 95% 67,9- 92,8), a specifičnost iznosi 67,79% (CI 95% 64,4-71,0)]. PPV iznosi 0,7 (CI 95% 0,08-2,6), a NPV iznosi 0,999 (CI 95% 0,992-1,0).



**Slika 28.** Prikazuje prijelomnicu uz pripadajuću osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV s odgovarajućima CI 95% za endoskopski Rockallov zbroj u predviđanju smrtnosti

**Prijelomnice i koordinate ROC krivulje**

Prijelomnica	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+OV	95% CI	- O V	95% CI	+PV	95% CI	- P V	95% CI
>2	100,00	91,4 - 100,0	15,98	13,5 - 18,7	1,19	1,0 - 1,4	0,00		0,3	0,05 - 1,1	100,0	97,3 - 100,0
>3	97,56	87,1 - 99,9	32,46	29,2 - 35,8	1,44	1,3 - 1,6	0,075	0,01 - 0,5	0,4	0,06 - 1,3	100,0	98,6 - 100,0
>4	95,12	83,5 - 99,4	49,56	46,0 - 53,1	1,89	1,7 - 2,1	0,098	0,03 - 0,4	0,5	0,07 - 1,7	100,0	99,1 - 100,0
>5 *	82,93	67,9 - 92,8	67,79	64,4 - 71,0	2,57	2,2 - 3,0	0,25	0,1 - 0,5	0,7	0,08 - 2,6	99,9	99,2 - 100,0
>6	65,85	49,4 - 79,9	79,40	76,4 - 82,2	3,20	2,6 - 4,0	0,43	0,3 - 0,7	0,9	0,06 - 3,6	99,9	99,2 - 100,0
>7	46,34	30,7 - 62,6	90,76	88,5 - 92,7	5,02	3,6 - 7,0	0,59	0,4 - 0,8	1,3	0,04 - 7,0	99,8	99,2 - 100,0

\*Prijelomnica je u korelaciji s najvišim Youdenovim indeksom

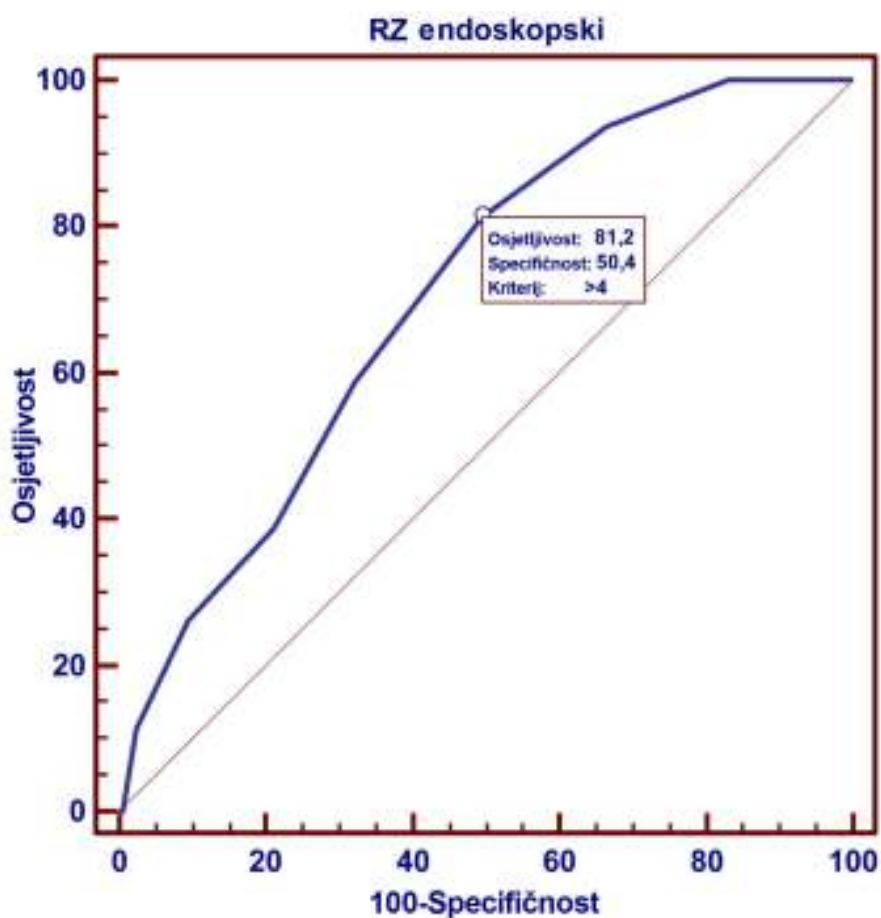
+PV - pozitivna prediktivna vrijednost

-PV - negativna prediktivna vrijednost

CI - interval pouzdanosti

OV - omjer vjerojatnosti

**Slika 29.** ROC krivulja endoskopskog Rockallova zbroja u predviđanju recidiva krvarenja



Varijabla	RZ endoskopski
Klasifikacija varijable	Recidiv krvarenja

Veličina uzorka		796
Pozitivna grupa :	Recidiv krvarenja = 1	72
Negativna grupa :	Recidiv krvarenja = 0	724

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,706
Standardna pogreška <sup>a</sup>	0,0262
95%-tni interval pouzdanosti <sup>b</sup>	0,674 do 0,736
z statistika	7,847
Razina značajnosti P (površina=0.5)	<0,001

<sup>a</sup>DeLong et al., 1988 <sup>b</sup>Binomial exact

Površina ispod ROC krivulje iznosi 0,706 (CI 95% 0,674-0,736) uz prijelomnicu > 4 [senzitivnost iznosi 81,25% (CI 95% 71,0- 89,1), a specifičnost iznosi 50,39% (CI 95% 46,8- 54,0)]. PPV iznosi 0,4 (CI 95% 0,05-1,7), a NPV iznosi 0,999 (CI 95% 0,989-1,0).

**Slika 30.** Prikazuje prijelomnicu uz pripadajuću osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV s odgovarajućima CI 95% za endoskopski Rockallov zbroj u predviđanju recidiva krvarenja

**Prijelomnice i koordinate ROC krivulje**

Prijelomnica	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+OV	95% CI	-OV	95% CI	+PV	95% CI	- P V	95% CI
>1	100,00	95,5 - 100,0	5,91	4,3 - 7,8	1,06	0,8 - 1,4	0,00		0,3	0,04 - 1,0	100,0	92,7 - 100,0
>2	100,00	95,5 - 100,0	16,80	14,2 - 19,6	1,20	1,0 - 1,4	0,00		0,3	0,05 - 1,1	100,0	97,4 - 100,0
>3	93,75	86,0 - 97,9	33,60	30,2 - 37,1	1,41	1,3 - 1,6	0,19	0,08 - 0,4	0,4	0,05 - 1,3	99,9	98,6 - 100,0
>4 *	81,25	71,0 - 89,1	50,39	46,8 - 54,0	1,64	1,4 - 1,9	0,37	0,2 - 0,6	0,4	0,05 - 1,7	99,9	98,9 - 100,0
>5	58,75	47,2 - 69,6	67,85	64,4 - 71,2	1,83	1,5 - 2,2	0,61	0,5 - 0,8	0,5	0,03 - 2,2	99,8	99,0 - 100,0
>6	38,75	28,1 - 50,3	78,87	75,8 - 81,7	1,83	1,4 - 2,4	0,78	0,6 - 1,0	0,5	0,008 - 3,0	99,8	99,1 - 100,0

\*Prijelomnica je u korelaciji s najvišim Youdenovim indeksom

+PV - pozitivna prediktivna vrijednost

-PV - negativna prediktivna vrijednost

CI - interval pouzdanosti

OV - omjer vjerojatnosti

## 5.5. Usporedba preendoskopskih zbrojeva

Usporedbom ROC krivulja preendoskopskih zbrojeva kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika s obzirom na smrtnost utvrđeno je da Rockallov zbroj najbolji u predviđanju smrtnog ishoda u odnosu na Glasgow Blatchfordov zbroj odnosno Baylorov *bleeding* zbroj (slika 31). Razlika između površine ispod ROC krivulje između Glasgow Blatchfordova zbroja i preendoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja iznosi 0,037 (95% CI -0,074-0,149) što nije statistički značajno ( $p=0,510$ ) (slika 32).

Razlika između površine ispod ROC krivulje između Glasgow Blatchfordova zbroja i preendoskopskog Rockallova zbroja iznosi 0,151 (95% CI 0,052-0,249) što je statistički značajno ( $p=0,002$ ) (slika 32).

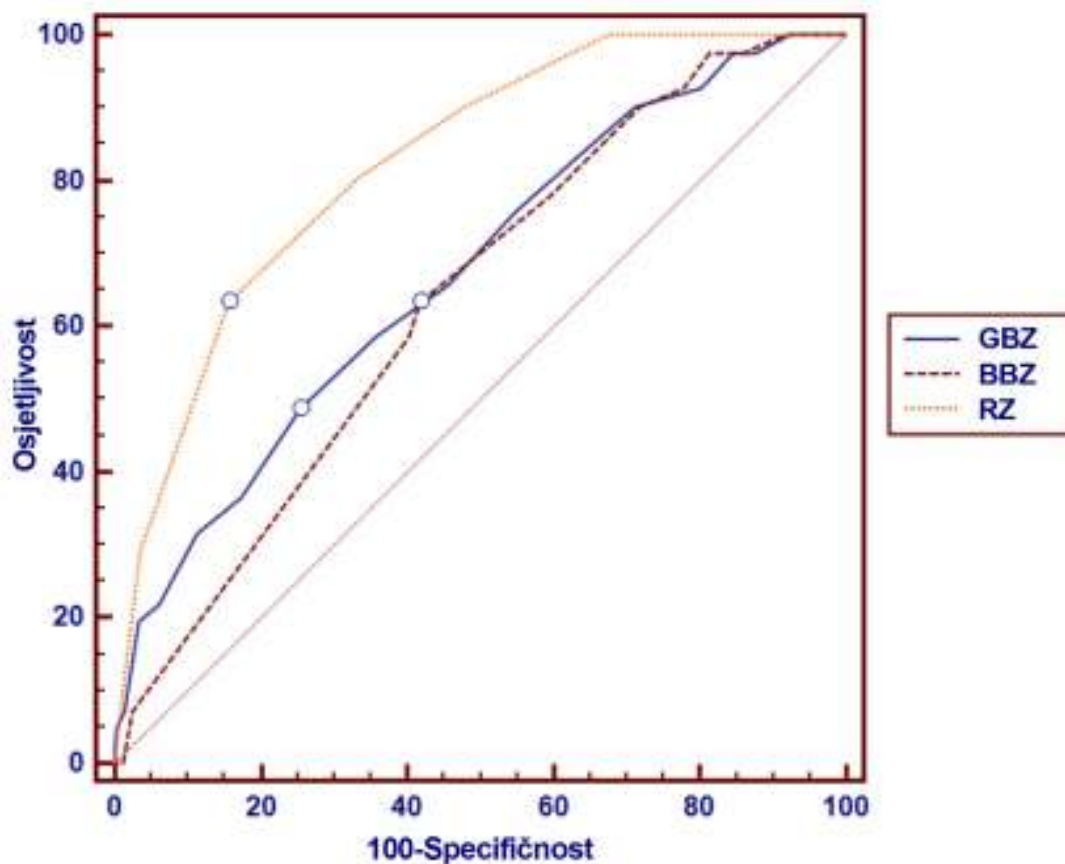
Statistički značajna razlika ( $p<0,001$ ) utvrđena je između površina ispod ROC krivulja preendoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja i Rockallova zbroja (0,188, 95% CI 0,123-0,254) (slika 32).

Usporedbom ROC krivulja preendoskopskih zbrojeva kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika s obzirom na recidiv krvarenja utvrđeno je da je Glasgow Blatchford zbroj najbolji u predviđanju recidiva krvarenja u odnosu na Rockallov zbroj i Baylorov *bleeding* zbroj (slika 33).

Razlika između površine ispod ROC krivulje između Glasgow Blatchfordova zbroja i preendoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja iznosi 0,022 (95% CI 0,141-0,317) što je statistički značajno ( $p<0,001$ ) (slika 34).

Statistički je značajna razlika ( $p<0,001$ ) utvrđena je između površina ispod ROC krivulja Glasgow Blatchfordova zbroja i preendoskopskog Rockallova zbroja (0,145, 95% CI 0,078-0,211) (slika 34). Razlika između površine ispod ROC krivulje između preendoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja i Rockallova zbroja iznosi 0,084 (95% CI 0,023-0,145) što je statistički značajno ( $p=0,006$ ) (slika 34).

**Slika 31.** Usporedba ROC krivulja preendoskopskih zbrojeva u odnosu na smrtnost



	AUC	SP <sup>a</sup>	95% CI <sup>b</sup>
GBZ	0,673	0,0432	0,640 do 0,705
BBZ preendoskopski	0,636	0,0379	0,602 do 0,668
RZ preendoskopski	0,824	0,0290	0,797 do 0,849

<sup>a</sup>DeLong et al., 1988

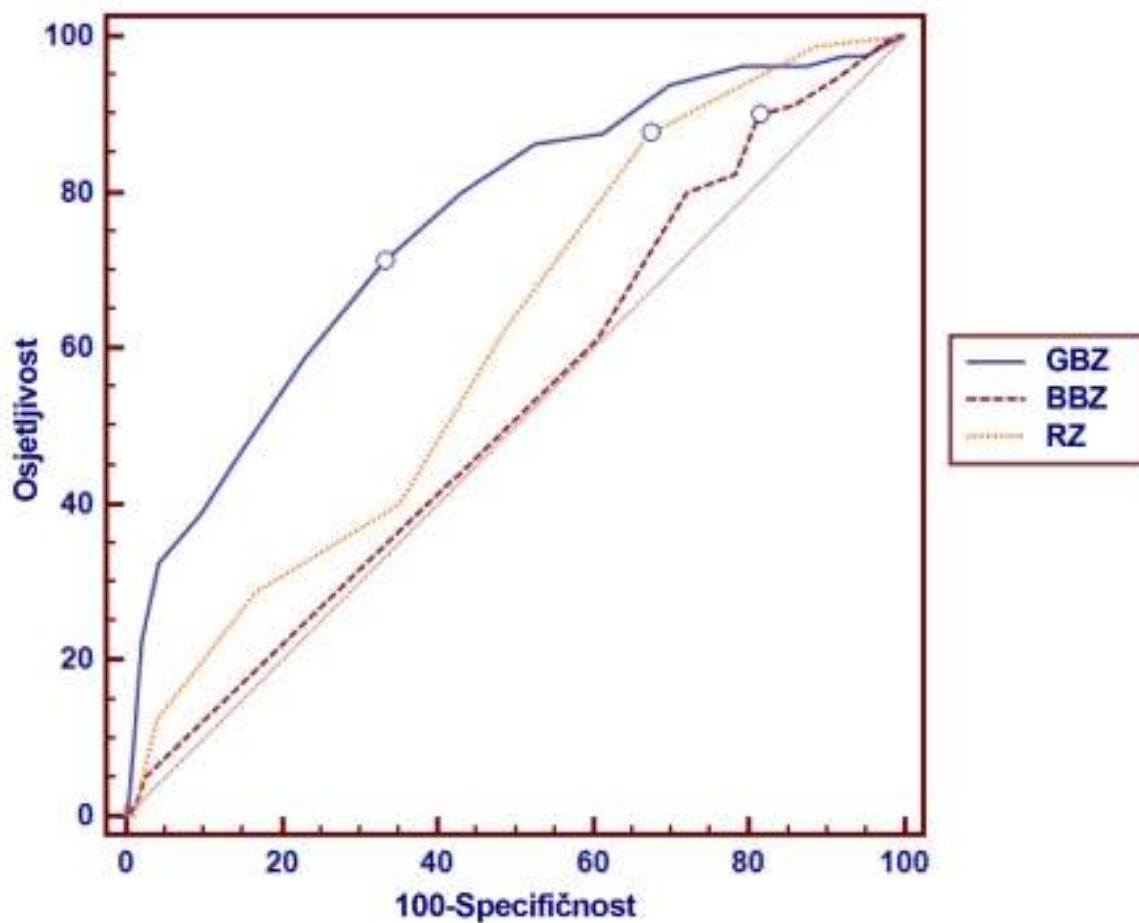
<sup>b</sup>Binomial exact

AUC - površina ispod ROC krivulje SP - standardna pogreška CI - ineterval pouzdanosti

**Slika 32.** Usporedba preendoskopskih zbrojeva s obzirom na smrtnost s pripadajućim površinama ispod ROC krivulje i razinama značajnosti

GBZ~ BBZ preendoskopski	
Razlika između površina ispod ROC krivulje	0,0374
Standardna pogreška	0,0568
95%-tni interval pouzdanosti	-0,0740 do 0,149
z statistika	0,659
Razina značajnosti	P = 0,5101
GBZ ~ RZ preendoskopski	
Razlika između površina ispod ROC krivulja	0,151
Standardna pogreška	0,0501
95%-tni interval pouzdanosti	0,0528 do 0,249
z statistika	3,013
Razina značajnosti	P = 0,0026
BBZ preendoskopski ~ RZ preendoskopski	
Razlika između površina ispod ROC krivulje	0,188
Standardna pogreška	0,0336
95%-tni interval pouzdanosti	0,123 do 0,254
z statistika	5,611
Razina značajnosti	P < 0,0001

**Slika 33.** Usporedba ROC krivulja preendoskopskih zbrojeva u odnosu na recidiv krvarenja



	AUC	SP <sup>a</sup>	95% CI <sup>b</sup>
GBZ	0,757	0,0292	0,726 do 0,785
BBZ preendoskopski	0,528	0,0319	0,493 do 0,562
RZ preendoskopski	0,612	0,0300	0,578 do 0,645

<sup>a</sup>DeLong et al., 1988 <sup>b</sup>Binomial exact

AUC - površina ispod ROC krivulje SP - standardna pogreška CI - interval pouzdanosti

**Slika 34.** Usporedba preendoskopskih zbrojeva s obzirom na recidiv krvarenja s pripadajućim površinama ispod ROC krivulje i razinama značajnosti

GBZ~ BBZ preendoskopski	
Razlika između površina ispod ROC krivulje	0,229
Standardna pogreška <sup>c</sup>	0,0449
95%-tni interval pouzdanosti	0,141 do 0,317
z statistika	5,102
Razina značajnosti	P < 0,0001
GBZ~ RZ preendoskopski	
Razlika između površina ispod ROC krivulje	0,145
Standardna pogreška <sup>c</sup>	0,0339
95%-tni interval pouzdanosti	0,0783 do 0,211
z statistika	4,271
Razina značajnosti	P < 0,0001
BBZ preendoskopski ~ RZ preendoskopski	
Razlika između površina ispod ROC krivulje	0,0844
Standardna pogreška <sup>c</sup>	0,0309
95%-tni interval pouzdanosti	0,0238 do 0,145
z statistika	2,729
Razina značajnosti	P = 0,0064



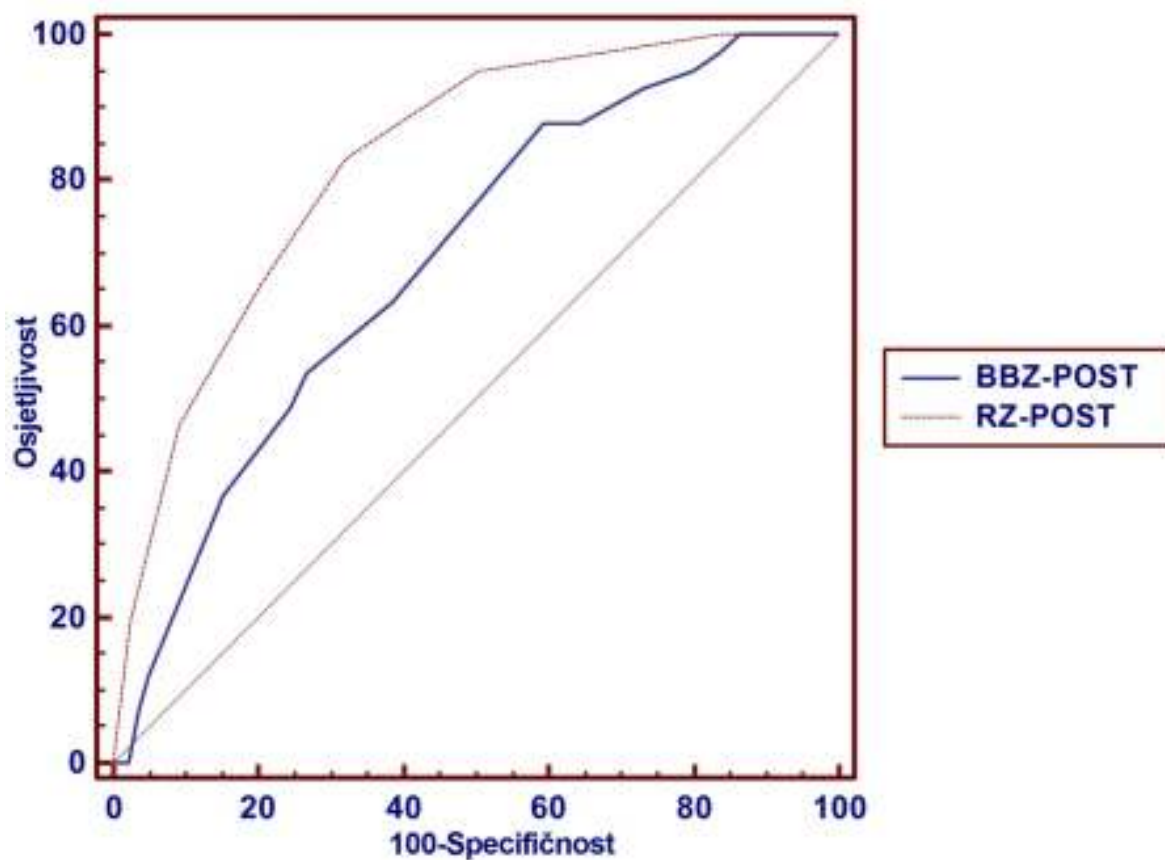
## 5.6. Usporedba postendoskopskih zbrojeva i ishod liječenja niskorizičnih bolesnika

Usporedbom ROC krivulja postendoskopskih zbrojeva kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika s obzirom na smrtnost utvrđeno je da je Rockallov zbroj bolji u predviđanju smrtnosti u odnosu na Baylorov *bleeding* zbroj (slika 35).

Razlika između površina ispod ROC krivulja u predviđanju smrtnosti između postendoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja i Rockallovog zbroja iznosi 0,135 (95% CI 0,064-0,205) što je statistički značajno ( $p < 0,001$ ) (slika 35).

Nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p = 0,306$ ) između površina ispod ROC krivulja postendoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja i Rockallova zbroja (0,031, 95% CI -0,028-0,091) u predviđanju recidiva krvarenja (slika 36).

**Slika 35.** Usporedba ROC krivulja postendoskopskih zbrojeva u odnosu na smrtnost



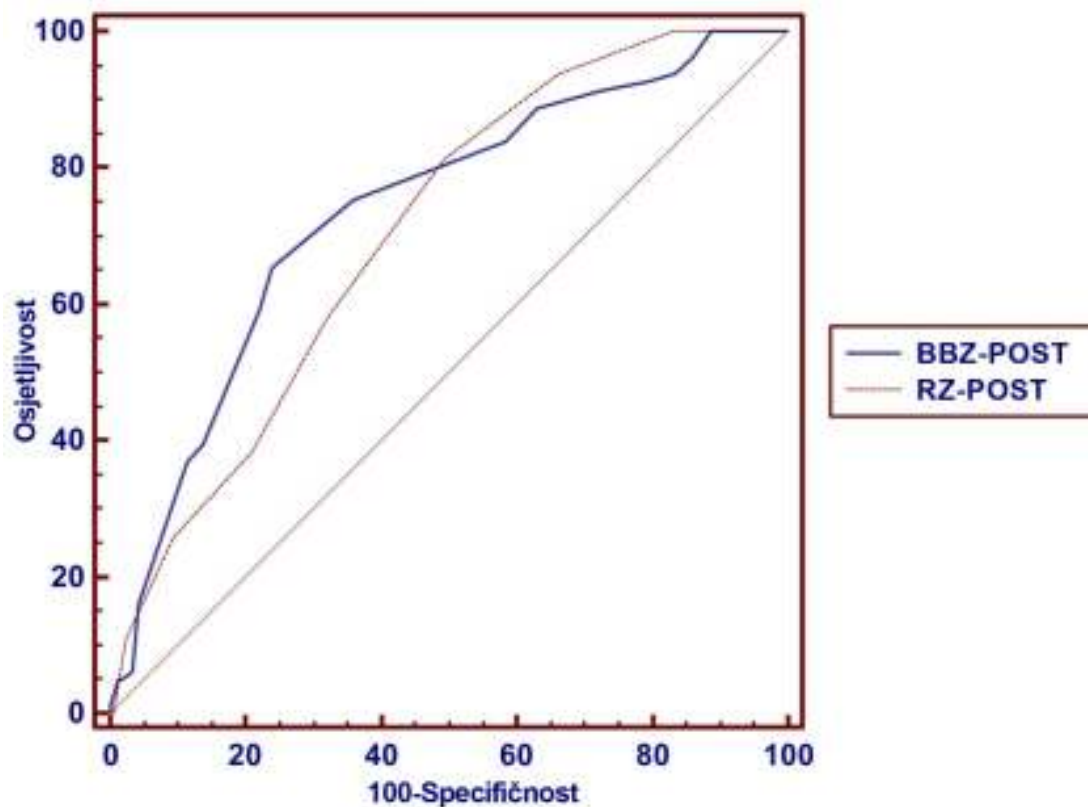
	<b>AUC</b>	<b>SP<sup>a</sup></b>	<b>95% CI<sup>b</sup></b>
BBZ POST	0,69	0,0385	0,658 do 0,721
RZ POST	0,825	0,0283	0,797 do 0,850

<sup>a</sup>DeLong et al., 1988 <sup>b</sup>Binomial exact

AUC - površina ispod ROC krivulje SP - standardna pogreška CI - interval pouzdanosti

<b>BBZ POST ~ RZ POST</b>	
<b>Razlika između AUC</b>	0,135
<b>Standardna pogreška</b>	0,036
<b>95% interval pouzdanosti</b>	0,0640 do 0,205
<b>z statistika</b>	3.736
<b>Razina značajnosti</b>	P<0,001

**Slika 36.** Usporedba ROC krivulja postendoskopskih zbrojeva u odnosu na recidiv krvarenja



	AUC	SP <sup>a</sup>	95% CI <sup>b</sup>
BBZ POST	0,736	0,0291	0,705 do 0,766
RZ POST	0,705	0,026	0,673 do 0,736

<sup>a</sup>DeLong et al., 1988 <sup>b</sup>Binomial exact

AUC - površina ispod ROC krivulje SP - standardna pogreška CI - interval pouzdanosti

<b>BBZ POST ~ RZ POST</b>	
<b>Razlika između AUC</b>	0,0314
<b>Standardna greška</b>	0,0307
<b>95%-tni interval pouzdanosti</b>	-0,0288 do 0,0915
<b>z statistika</b>	1.023
<b>Razina značajnosti</b>	P = 0,3063

Od svih niskorizičnih bolesnika prema Glasgow Baltchfordovu zbroju, Rockallovu zbroju i Baylorovu *bleeding* zbroju recidiv krvarenja imalo je manje od 9%, a umrlo je manje od 2% (Tablica 12).

**Tablica 12.** Ishod liječenja niskorizičnih bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom

Zbrojevi niskog rizika	Broj bolesnika n	Recidiv krvarenja n/ (%)	Umrli n/ (%)
<b>GBZ&lt;2</b>	22	1 / (4,55%)	0/ (0,00%)
<b>RZ preendo&lt;2</b>	248	9 / (3,63%)	0/ (0,00%)
<b>RZ postendo&lt;4</b>	248	5 / ( 2,02%)	2/ (0,81%)
<b>BBZ preendo≤5</b>	169	14 / (8,28%)	3/ (1,78%)
<b>BBZ postendo&lt;10</b>	307	10 / (3,26%)	5/ (1,63%)

## 6. RASPRAVA

Akutno krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava relativno je čest hitni javnozdravstveni problem s incidencijom od 46 do 160/100000 (1-3, 139, 140). Recentni podatci iz literature upućuju na stabilnu incidenciju krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava. Prema recentnim podacima iz literature uočljiv je lagani porast incidencije u Velikoj Britaniji, dok je u Španjolskoj uočljiv lagani pad (139, 141). Prema podacima koje smo dobili praćenjem bolesnika s krvarećim vrijedom želuca ili dvanaesnika u petogodišnjem razdoblju vrijed čini 38,3% svih krvarenja iz gornjeg dijela probavnog trakta što odgovara podacima iz literature (7, 139, 142). Sukladno našim podacima pojavnost želučanog vrijeda veća je u odnosu na vrijed dvanaesnika. Prema podacima iz literature u razvijenim zemljama nešto je češći vrijed želuca, a u nerazvijenim je zemljama nešto češći vrijed dvanaesnika (1-3, 139, 143).

Kumulativna incidencija krvarećeg peptičkog vrijeda u zagrebačkoj regiji u petogodišnjem razdoblju iznosi 48,2/100000, uočljiv je lagani pad incidencije krvarećeg peptičkog vrijeda koji nije statistički značajan. Prema jednoj švedskoj studiji uočljiv je pad incidencije krvarećeg peptičkog vrijeda i vrijeda želuca i dvanaesnika u devetoj i desetoj dekadi dvadesetog stoljeća (11). Krvareći vrijed želuca i dvanaesnika učestaliji je kod osoba muškog spola što je u skladu s podacima iz literature (1-3, 139, 144). Prosječna dob bolesnika koji su krvarili iz vrijeda želuca ili dvanaesnika u petogodišnjem razdoblju iznosi 65,9 godina, te je uočljiv lagani porast prosječne dobi bolesnika koji su krvarili iz vrijeda želuca ili vrijeda dvanaesnika. Neke studije iznose slične podatke (11, 37, 139, 145). Kod bolesnika starijih od 80 godina nije nađena statistički značajna razlika učestalosti krvarenja iz peptičkog vrijeda u petogodišnjem razdoblju što je također u skladu s podacima iz literature (37, 139).

Kod dvije trećine bolesnika učinjeno je testiranje na *H. pylori*. Kod dvije je petine tih bolesnika dokazana infekcija s *H. pylori* koja je statistički značajno učestalija kod vrijeda dvanaesnika. Prema podacima iz literature testiranje na *H. pylori* za vrijeme bolničkog liječenja provedeno u oko 47% bolesnika s peptičkim vrijedom, a *H. pylori* dokazan je u oko 45% testiranih

bolesnika (139). U jednoj je njemačkoj studiji *H. pylori* dokazan je u 56% testiranih bolesnika, a u jednoj je nizozemskoj prospektivnoj studiji *H. pylori* dokazan u 43% bolesnika od 65% bolesnika koji su testirani na *H. pylori*, a liječeni su zbog krvarećeg peptičkog vrieda (139). U nekoliko studija u kojima je analizirano nekoliko tisuća bolesnika s krvarećim vriedom želuca i dvanaesnika dokazana je infekcija s *H. pylori* u 67 - 87% bolesnika (2, 148). Većina bolesnika s krvarećim vriedom želuca ili dvanesnika uzimalo je lijekove koji smanjuju citoprotektivnu funkciju sluznice želuca odnosno dvanesnika. Prema podacima iz literature bolesnici s krvarenjem iz gornjeg dijela probavnog sustava uzimali su nesteroidne antiinflamatorne lijekove u 29% slučajeva u Francuskoj do u 60% slučajeva u Grčkoj (7, 81, 139). Prema jednoj njemačkoj studiji značajno je porasla uporaba nesteroidnih antiinflamatornih lijekova između predzadnje i zadnje dekade 20. stoljeća (27% vs 47%), a prema jednoj nizozemskoj studiji oko 50% bolesnika s krvarećim vriedom želuca rabilo je nesteroidne antiinflamatorne lijekove (139). Jedna je petina bolesnika s krvarećim vriedom želuca i dvanaesnika konzumirala alkohol, oko jedene trećine bolesnika pušilo je cigarete (češće su pušili bolesnici s krvarećim vriedom dvanaesnika), a oko jedne četvrtine bolesnika liječeno je zbog ranijeg krvarenja iz vrieda želuca ili dvanaesnika što je u skladu s podacima iz literature (17).

Klasifikacijom po Forrestu nije dokazana značajna razlika s obzirom na lokalizaciju vrieda. Jedna je trećina bolesnika krvarila iz vrieda Forrest III, oko jedne petine bolesnika krvarilo je iz vrieda Forrest I. Krvarećim vriedom Forrest II prezentirala se polovica bolesnika. Dobiveni su podaci u skladu s podacima iz literature (1-3, 37). Većina vriedova bila je <2 cm u promjeru, nije utvrđena značajna razlika u udjelu vrieda promjera od 2 cm i više s obzirom na lokalizaciju vrieda. Endoskopsko liječenje odnosno incijalna hemostaza provedena je u više 90% bolesnika s krvarećim vriedom želuca ili dvanaesnika bez utvrđene značajne razlike s obzirom na lokalizaciju vrieda. Dobiveni su podaci u skladu s podacima iz literature (4, 37, 38, 43, 149). Također nije utvrđena značajna razlika s obzirom na tip hemostaze u odnosu na lokalizaciju vrieda. Najčešće je učinjena hemostaza s hemostatskim

kopčama posebno ili u kombinaciji s otopinom adrenalina, a zatim primjenom otopine adrenalina. Prosječan broj hemostatskih kopči s kojima ja postignuta hemostaza iznosi 1,8, a prosječan volumen injicirane otopine adrenalina iznosi oko 10 ml, slične podatke navode Ljubičić i Laursen sa suradnicima( 46, 66).

Značajno veći recidiv krvarenja registriran je kod bolesnika s krvarenjem iz vrijeda dvanaesnika u odnosu na recidiv krvarenja iz vrijeda želuca. Dobiveni su podatci u skladu s podacima iz literature u kojoj se navodi da rizik od recidiva krvarenja povećavaju obilježja visokog rizika i lokalizacija ulkusa (5,7% vs 1,9% kod vrijeda dvanaesnika, 4% vs 0,7% kod vrijeda želuca) (37, 38, 67, 150 ). Nije utvrđena značajna razlika u tipovima ponovne hamostaze s obzirom na lokalizaciju vrijeda. Ponovna je hemostaza najčešće učinjena kombinacijom hemostatskih kopči i otopinom adrenalina. Slične podatke nalazimo u literaturi u kojoj se preporuča kombinirana terapija (37-39, 67, 150, 151).

Na kirurgiju je premješteno više bolesnika s krvarenjem iz vrijeda dvanaesnika u odnosu na bolesnike koji su krvarili iz vrijeda želuca. Marmo i suradnici (12) nisu utvrdili statistički značajne razlike u premještaju na kirurgiju bolesnika koji su krvarili iz peptičkog vrijeda s obzirom na lokalizaciju (vrijed želuca 1,7%, vrijed dvanaesnika 1,6%, vrijed želuca i dvanesnika 1,8%).

Polovica bolesnika primila je transfuziju koncentrata eritrocita, a transfuziju svježe smrznute plazme primila je jedana desetina bolesnika s krvarećim vrijedom želuca ili dvanaesnika što odgovara podacima iz literature (37, 117, 119, 146).

Nije utvrđena značajna razlika u tridesetdnevnoj smrtnosti s obzirom na lokalizaciju vrijeda. Većina bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom umrla je od pnumonije, malignih tumora i bolesti kardiovaskularnog sustava. Medijan transfundiranih koncentrata eritrocita iznosio je oko 690 ml, a medijan transfundirane plazme iznosio je oko 530 ml što je u skladu podacima

iz literature (37, 117, 146, 152). Nije utvrđena značajna razlika kod transfuzijskog liječenja s obzirom na lokalizaciju vrijeda.

Također nije utvrđena značajna razlika u vremenu od početka simptoma bolesti do dolaska u bolnicu i od dolaska u bolnicu do endoskopskog zahvata. Prema međunarodnom konsenzusu rana je endoskopija ona koja se izvede unutar 24 sata od dolaska bolesnika u hitnu službu, a prema nekim podacima iz literature vrlo rana endoskopija jest ona koja je izvedena unutar 6 sati od dolaska bolesnika u hitnu službu (4, 34, 38, 43,153).

Multivarijantnom logističkom regresijom utvrđeni su čimbenici koji povećavaju rizik od recidiva krvarenja kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika, a to su: šok, krvarenje u mlazu, vrijed koji je promjerom  $\geq 2$  cm i koncentracija hemoglobina niža od 97 g/l. Slične podatke nalazimo u literaturi (37, 154, 155). Multivarijantnom logističkom regresijom utvrđeni su čimbenici koji povećavaju rizik od smrtnosti kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanesnika, a to su: šok, umjereni i teški komorbiditeti koji su utvrđeni u oko 2/3 bolesnika, vrijed s promjerom  $\geq 2$  cm i recidivirajuće krvarenje. Slične podatke nalazimo u literaturi. Prema istraživanju Laursena i suradnika i grupe istraživača iz Hong Konga oko 80% umrlih bolesnika koji su liječeni zbog krvarećeg vrijeda umrli su zbog komorbiditeta (maligne bolesti, kardiopulmonalne bolesti, multiorgansko zatajenje), a tridesetodnevna smrtnost veća je kod bolesnika koji su liječeni s tranfuzijama (37, 48, 78, 155-164).

Usporedbom preendoskopskih zbrojeva kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika s obzirom na smrtnost utvrđeno je da je Rockallov zbroj najbolji u predviđanju smrtnosti u odnosu na Glasgow Blatchfordov zbroj odnosno na Baylorov *bleeding* zbroj . Nije utvrđena značajna razlika u predviđanju smrtnosti između Glasgow Blatchfordova zbroja (uz prijelomnicu  $>12$ ) i preendoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja (uz prijelomnicu  $>8$ ). Prijelomnice za visoki rizik od recidiva krvarenja i smrtnog ishoda značajno se razlikuju od vrijednosti koje su objavljene u izvornim člancima (Glasgow Blatchfordov zbroj  $\geq 2$ , Baylorov *bleeding* preendoskopski zbroj  $>5$ , Baylorov *bleeding* endoskopski zbroj  $\geq 10$ , puni



Rockallov zbroj  $\geq 4$ ), a koji se odnose na sva krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava (48-51, 55, 108). Prema istraživanju Hyetta i suradnika (97), te Bryanta i suradnika (110) prijelomnica visokog rizika za smrtni ishod kod Glasgow Blatchfordovog zbroja iznosi  $\geq 12$ , za recidiv krvarenja iznosi  $\geq 10$ , a za preendoskopski Rockallov zbroj prijelomnica iznosi  $> 1$  i niža je u odnosu na vrijednosti iz izvornih članaka. U našem radu prijelomnica kod preendoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja u predviđanju smrtnog ishoda viša je za 60% u odnosu na podake iz izvornih članaka, a za predviđanje recidiva krvarenja niža je za 40% u odnosu na podatke iz izvornih članaka (48-51, 99). Kod punog Rockallova zbroja i endoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja prijelomnice su približno jednake kao u izvornim člancima (48-51, 165, 167). Preendoskopski Rockallovog zbroj (uz prijelomnicu  $> 4$ ) bolji je od Glasgow Blatchfordovog zbroja (uz prijelomnicu  $> 12$ ) u predviđanju smrtnog ishoda kod krvarećeg vrijeda želuca i dvanaesnika. Preendoskopski Rockallov zbroj (uz prijelomnicu  $> 4$ ) bolji je od preendoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja (uz prijelomnicu  $> 8$ ) u predviđanju smrtnosti kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika. Glasgow Blatchfordovog zbroj bolji je u predviđanju recidiva krvarenja u odnosu na preendoskopski Rockallov zbroj, a preendoskopski Baylorov *bleeding* zbroj (uz prijelomnicu  $> 3$ ) bolji je u odnosu na preendoskopski Rockallov zbroj (uz prijelomnicu  $> 1$ ) u predviđanju recidiva krvarenja iz vrijeda želuca ili dvanaesnika. Rockallov zbroj i Baylorov *bleeding* zbroj obuhvaćaju komorbiditete i krvareći vrijed u mlazu kao glavne čimbenike koji utječu na recidiv krvarenja, a dobiveni su multivarijantnom logističkom regresijom (46, 48-51). Teški komorbiditeti čine u preendoskopskom Rockallovom zbroju polovicu bodova, a u punom Rockallovom zbroju teški komorbiditeti i krvarenje u mlazu čine oko 40% bodova (49). Umjereni i teški komorbiditeti čine jednu trećinu bodova preendoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja, a krvarenje u mlazu čini oko jedne petine bodova u Baylorovu *bleeding* zbroju (165, 166). Prema istraživanju Stanleyja i Lima, Glasgow Blatchfordov zbroj jednak je u predviđanju smrtnosti kod krvarenja iz gornjeg dijela probavnog trakta u odnosu na preendoskopski i potpuni Rockallov zbroj (54, 55, 92).

Rockallov zbroj primarno je razvijen radi predviđanja smrtnosti, a Glasgow Blatchfordov zbroj primarno je razvijen radi procjene potrebe za kliničkim intervencijama (46, 48-51). U Glasgow Blatchfordov zbroj ugrađana je koncentracija hemoglobina u krvi i ureja u serumu koji u maksimalnom iznosu čine oko polovice maksimalnog zbroja bodova, a koji nisu analizirani u Rockallovu zbroju i Baylorovu *bleeding* zbroju (49-51, 78). Multivarijantna logistička regresija pokazala je kod razvoja Rockallova zbroja da koncentracija hemoglobina u krvi nije neovisan predskazatelj smrtnosti (49). Serumska ureja dobar je biokemijski biljeg krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava jer brzo raste kod katabolizma hemoglobina koji je siromašan izoleucinom (48, 50, 51, 116, 168, 169). Najniža granica hemoglobina koja je indikacija za transfuziju krvi razlikuje se od centra do centra, u većini centara prihvaćena je donja granica Hb < 10 g/dl (117-119, 170). Iznenaduje činjenica da su Glasgow Blatchfordov zbroj i puni Rockallov zbroj jednaki u predviđanju potrebe za endoskopskim i kirurškim intervencijama iako puni Rockallov zbroj uključuje endoskopske dijagnoze i znakove svježeg krvarenja (38, 55, 171). Prema dosadašnjim istraživanjima Glasgow Blatchfordov zbroj bolji je u odnosu na preendoskopski Rockallov zbroj u procjeni bolesnika kojima je potrebno endoskopsko ili kirurško liječenje te transfuzijsko liječenje (48, 55, 117, 172). Prema nekim drugim recentim istraživanjima Glasgow Blatchfordov zbroj jednak je Rockallovom zbroju u predviđanju smrtnosti kod bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavnog sustava, a niskorizični su bolesnici s Glasgow Blatchfordovim zbrojem  $\leq 3$  (48, 55, 121). Prema recentnim retrospektivnim studijama kod samo 50% bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavnog trakta učinjena je gornja endoskopija unutar 24 sata zbog čega je potrebna što točnija preendoskopska procjena rizika (21, 55, 110, 132). Manjkavost Glasgow Blatchfordova zbroja je u njegovoj visokoj osjetljivosti (inicijalno je dizajniran za procjenu potrebe za bilo kakvom intervencijom odnosno liječenjem) i niskoj specifičnosti. Glasgow Blatchfordov zbroj ima nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost u ocjeni potrebe za intervencijom (46, 50, 51, 55, 108). Preendoskopski Rockallov zbroj rabi se u mnogim zdravstvenim ustanovama za identifikaciju bolesnika niskog rizika radi odluke o neprimanju u

bolnicu odnosno radi ranog otpusa iz bolnice (55, 111, 173). Rockallov zbroj najbolji je u predviđanju smrtnog ishoda kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika jer obuhvaća većinu čimbenika koji su se multivarijantnom logističkom regresijom pokazali značajni u predviđanju smrtnosti (dob, šok, umjereni i teški komorbiditeti, te endoskopske pokazatelje visokog rizika od recidiva krvarenja) koje također značajno povisuje rizik od smrtnog ishoda (48, 49, 55, 100, 101, 174). Preendoskopski Baylorov *bleeding* zbroj također obuhvaća dob, komorbiditet, karakteristike komorbiditeta, a endoskopski Baylorov *bleeding* zbroj obuhvaća endoskopske pokazatelje visokog rizika od recidiva krvarenja, a ne obuhvaća znakove šoka koji čine trećinu bodova preendoskopskog Rockallova zbroja i petinu bodova punog Rockallova zbroja (48, 49, 99, 100, 101).

Postendoskopski Rockallov zbroj bolji je u predviđanju smrtnosti u odnosu na postendoskopski Baylorov *bleeding* zbroj. Jedan od razloga mogao bi biti veći udio komorbiditeta u Rockallovu zbroju u odnosu na Baylorov *bleeding* zbroj (27,3% vs 20,8%) iako se maksimalan broj bodova koje nosi endoskopski dio zbrojeva bitnije ne razlikuje između Rockallova i Baylorova *bleeding* zbroja (36,4% vs 37,5%) (48, 49, 99, 101, 165-167). Udio dobi u maksimalnom zbroju bodova kod oba kompletna zbroja ne razlikuje se bitnije između Rockallova zbroja i Baylorova *bleeding* zbroja (18,2 vs 20,8%) (48, 49, 99, 165-167). Postendoskopski Baylorov *bleeding* zbroj (uz prijelomnicu >11) i postendoskopski Rockallov zbroj (uz prijelomnicu >4) ne razlikuju se u predviđanju recidiva krvarenja. Prema istraživanju Laursena i ostalih nije utvrđena značajna razlika u predviđanju recidiva krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava između Glasgow Blatchfordova zbroja, punog Rockallova zbroja i postendoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja (48). Sva tri zbroja imaju visoku osjetljivost i nisku specifičnost u predviđanju recidiva krvarenja i nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost kod svih krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava (48). Slične podatke objavili su talijanski i nizozemski istraživači koji su također dobili niske vrijednosti površine ispod ROC krivulje [(0,59-0,68) i 0,61] i koji su utvrdili da Rockallov zbroj nije zadovoljavajući u predviđanju recidiva krvarenja (48, 98, 100). Prema prospektivnoj studiji Kima i suradnika u Južnoj Koreji

visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost u predviđanju recidiva krvarenja ima Rockallov zbroj, ali je klasifikacija po Forrestu bolja u odnosu na Rockallov zbroj i Baylorov *bleeding* zbroj (101). Jedan od razloga je podjednaki udio bodova koji donosi glavni rizični čimbenik dobiven multivarijantnom logističkom regresijom za recidiv krvarenja kod Rockallova zbroja i Baylorova *bleeding* zbroja (18,2% vs 20,8 %), a to je krvarenje u mlazu (37, 48, 99, 101, 175-177). Također treba istaknuti značajnu razliku između endoskopičara u procjeni potrebe za endoskopskim liječenjem (osobito kod vrjedova s crnom ili crvenom točkom u dnu, adherentim ugruškom i stršećom krvnom žilom) gdje postoji značajna subjektivnost (136, 176-181). Prema podacima iz literature kod bolesnika s Glasgow Blatchfordovim zbrojem >7 veliki je rizik od recidiva krvarenja odnosno smrtnog ishoda zbog čega je indicirana urgentna gornja endoskopija ili kirurško liječenje (110). Recentna retrospektivna istraživanja Bryanta i suradnika upućuju na to da bi kod bolesnika s Glasgow Blatchfordovim zbrojem >7 trebalo učiniti gornju endoskopiju (unutar 24 sata od početka simptoma), a ranu gornju endoskopiju kod bolesnika s Glasgow Blatchfordovim zbrojem >12 (unutar 13 sati od početka simptoma) (38, 43, 110). Bolesnicima s intermedijarnim rizikom s Glasgow Blatchfordovim zbrojem od 4 do 7 trebalo bi učiniti gornju endoskopiju, a li ne nužno unutar prvih 24 sata od početka simptoma (110). Umrlo je manje od 2% niskorizičnih bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom, a recidiv krvarenja imalo je manje od jedne desetine niskorizičnih bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom prema Glasgow Blatchfordovom zbroju, Rockallovom zbroju i Baylorovu *bleeding* zbroju. Slične su podatke predstavili Laursen i suradnici (48). Značajne razlike između liječnika utvrđene su u indikaciji za transfuzijsko liječenje jer je prema nekim istraživanjima liječenje s transfuzijama povezano s većom stopom recidiva krvarenja i lošijim ishodom liječenja (38, 117-119, 170).

Prema podacima iz literature ovo je bilo prva studija u kojoj su analizirani samo bolesnici s krvarenjem iz vrijeda želuca ili dvanaesnika s procjenom rizika od recidiva

krvarenja odnosno smrtnosti. U procjeni visokog rizika od recidiva krvarenja iz vrijeda želuca ili dvanaesnika najbolji je Glasgow Blatchfordov zbroj s prijelomnicom  $>11$ , a u procjeni visokog rizika od smrtnog ishoda kod krvarećeg vrijeda iz želuca ili dvanaesnika najbolji je preendoskopski Rockallov zbroj s prijelomnicom  $>4$  odnosno endoskopski Rockallov zbroj s prijelomnicom  $>5$ . Na temelju toga postavlja se indikacija za ranu urgentnu gornju endoskopiju, odnosno za prijem u specijaliziranu jedinicu intenzivnog liječenja (intervencijska gastroenterologija ili u opću jedinicu intenzivnog liječenja) sa što ranijom primjenom mjera intenzivnog liječenja pa se tako u konačnici smanjuju troškovi liječenja i duljina bolničkog liječenja (182-194). Važnu ulogu u liječenju i prevenciji ponovne pojave peptičkog vrijeda želuca i dvanaesnika ima iskorjenjivanje infekcije s *H. pylori* i profilaktička primjena male doze blokatora vodikove pumpe kod bolesnika koji moraju trajno uzimati antiagregacijsku i antikoagulantnu terapiju (195-202). Također bi trebalo što je moguće rjeđe primjenjivati liječenje s transfuzijama jer je dokazana pozitivna korelacija između smrtnosti i liječenja s transfuzijama (203-205). Prema istraživanju Jukića, Hilla, Landersa i suradnika razlog bi mogao biti imunosupresivno djelovanje transfuzija, veća sklonost infekcijama i mogućnost razvoja ozljede pluća uvjetovane transfuzijama s razvojem adultnog respiratornog distres sindroma (190, 206, 207).

Ovo istraživanje bilo je ograničeno slijedećim čimbenicima: određen stupanj subjektivnosti u endoskopskoj klasifikaciji i mjerenju promjera vrijeda, raznolikost liječničkih timova koji su liječili bolesnike, bolesnici su praćeni u tridestodnevnom razdoblju, a istraživanje je provedeno u tercijarnom centru.

U budućim istraživanjima trebalo bi istražiti koji su optimalni preendoskopski i endoskopski zbrojevi u procjeni potrebe za transfuzijskim liječenjem, premještajem na kirurgiju i u procjeni duljine bolničkog liječenja kod bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom. Također bi trebalo usporediti neke recentno formirane dijagnostičke zbrojeve s Glasgow Blatchfordovim zbrojem i Rockallovim zbrojem te učiniti njihovu vanjsku validaciju kod varicealnog i

nevaricealnog krvarenja u predviđanju recidiva krvarenja, tridesetodnevne smrtnosti i smrtnosti u duljem vremenskom periodu (6, 12 i 24 mjeseci) s posebnim osvrtom na bolesnike koji su liječeni s transfuzijama.

## 7. ZAKLJUČCI

- Krvareći peptički vrijed čini 38,3% svih krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava, kod 52,3% bolesnika utvrđen je želučani vrijed, a kod 42,3% bolesnika utvrđen je vrijed dvanaesnika.
- Kumulativna incidencija krvarećeg peptičkog vrijeda u razdoblju od 01.01.2008. do 31.12.2012. iznosi 48,2/100000. Incidencija peptičkog vrijeda u petogodišnjem razdoblju pokazuje laganu tendenciju pada koja nije statistički značajna.
- Kumulativna incidencija krvarećeg vrijeda želuca u petogodišnjem razdoblju iznosi 26,7/100000, a kumulativna incidencija krvarećeg vrijeda dvanaesnika u petogodišnjem razdoblju iznosi 21,6/100000. Uočljiv je se lagani pad incidencije krvarećeg vrijeda želuca i dvanaesnika u petogodišnjem razdoblju koje nije statistički značajno.
- Krvareći vrijed želuca i dvanaesnika učestalije je kod osoba muškog spola.
- Prosječna dob bolesnika koji su krvarili iz vrijeda želuca ili dvanaesnika u petogodišnjem razdoblju iznosi 65,9 godina. Uočljiv je lagani porast prosječne dobi bolesnika koji su krvarili iz vrijeda želuca ili dvanaesnika ( od 64,3 godine u 2008. do 67,5 godina u 2012.).
- Analizom pridruženih komorbiditeta kod većine bolesnika utvrđeni su umjereni i teški komorbiditeti (ASA 3-4), posebice u bolesnika s krvarećim vrijedom želuca.
- Testiranje na *H. pylori* učinjeno je u dvije trećine bolesnika s krvarećim vrijedom želuca ili dvanaesnika, a od toga je u oko dvije petine bolesnika dokazana infekcija s *H. pylori* koja je učestalija kod vrijeda dvanaesnika.
- Većina je bolesnika s krvarećim vrijedom želuca ili dvanaesnika uzimalo je nesteroidne antireumatike, acetilsalicilnu kiselinu i antikoagulantne lijekove.

- Endoskopsko liječenje provedeno je u oko 90% bolesnika, najčešće je učinjena hemostaza s hemostatskim kopčama sama ili u kombinaciji s otopinom adrenalina.
- Veći je recidiv krvarenja registriran u bolesnika s krvarenjem iz vrijeda dvanaesnika u odnosu na recidiv krvarenja iz vrijeda želuca.
- Na kirurgiju je premješteno više bolesnika s krvarenjem iz vrijeda dvanaesnika u odnosu na bolesnike koji su krvarili iz vrijeda želuca.
- Nije utvrđena razlika u tridesetodnevnoj smrtnosti bolesnika s krvarećim vrijedom želuca i dvanaesnika, a veća smrtnost utvrđena je kod bolesnika koji su liječeni s transfuzijama.
- Multivarijantnom logističkom regresijom utvrđeni su čimbenici koji povisuju rizik od smrtnog ishoda kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika, a to su: šok, umjereni i teški komorbiditeti, vrijed promjerom  $\geq 2$  cm i recidivirajuće krvarenje.
- Multivarijantnom logističkom regresijom utvrđeni su čimbenici koji povisuju rizik od recidiva krvarenja kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika, a to su: šok, krvarenje iz vrijeda u mlazu, vrijed promjerom  $\geq 2$  cm, te koncentracija hemoglobina niža od 97g/l.
- Rockallov zbroj s prijelomnicom  $>4$  najbolji je u predviđanju smrtnog ishoda kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanesnikau odnosu na preostala dva preendoskopska zbroja.
- Postendoskopski Rockallov zbroj s prijelomnicom  $>5$  bolji je u odnosu na postendoskopski Baylorov *bleeding* zbroj s prijelomnicom  $>9$  u predviđanju smrtnog ishoda kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanesnika.
- Glasgow Blatchfordov zbroj s prijelomnicom  $>11$  najbolji je u predviđanju recidiva krvarenja u odnosu na preostala dva preendoskopska zbroja.



- Preendoskopski Rockallov zbroj s prijelomnicom  $>1$  bolji je od preendoskopskog Baylorova *bleeding* zbroja uz prijelomnicu  $>3$  u predviđanju recidiva krvarenja iz vrieda želuca ili dvanaesnika.
- Postendoskopski Baylorov *bleeding* zbroj s prijelomnicom  $>11$  i postendoskopski Rockallov zbroj s prijelomnicom  $>5$  ne razlikuju se u predviđanju recidiva krvarenja iz vrieda želuca ili dvanaesnika.

## 8.SAŽETAK

Krvarenje iz vrijeda želuca i dvanesnika predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Radi procjene ishoda liječenja formirani su dijagnostički zbrojevi na temelju kojih se može predvidjeti potreba za ranom gornjom endoskopijom koja smanjuje učestalost ponovnog krvarenja, trajanje hospitalizacije, potrebu za transfuzijom i kirurškim liječenjem te procijeniti ishod liječenja prije i nakon učinjene gornje endoskopije.

Cilj rada bio je odrediti incidenciju krvarećeg peptičkog vrijeda u zagrebačkoj regiji i prikazati čimbenke koji utječu na ishod liječenje bolesnika s krvarećim vrijedom želuca i dvanaesnika. Planirao sam odrediti optimalan preendoskopski i postendoskopski zbroj s odgovarajućim prijelomnicama u predviđanju smrtnosti i recidiva krvarenja iz peptičkog vrijeda uz odgovarajuće osjetljivost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost.

Istraživanje je provedeno na 796 bolesnika koji su liječeni na Internoj klinici KBC-a „Sestre milosrdnice“ u petogodišnjem razdoblju od 2008. do 2012.godine prilikom čega su rabljeni podatci iz registra bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavnog sustava pri Centru intervencijske gastroenterologije, Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju interne klinike KBC-a „Sestre milosrdnice“ prema čijoj hitnoj službi gravitira oko 350000 stanovnika. U studiju su bili uključeni samo bolesnici koji su krvarili iz vrijeda želuca ili dvanaesnika i nisu imali drugi izvor krvarenja. Ako je kod zahvata verificirano aktualno krvarenje ili znaci nedavnog krvarenja u nastavku je učinjena endoskopska hemostaza. Kod svih bolesnika kod prijema izračunati su preendoskopski dijagnostički zbrojevi, a nakon učinjene gornje endoskopije izračunati su ukupni dijagnostički zbrojevi koji obuhvaćaju preendoskopsku i postendoskopsku komponentu. Preendoskopski dijagnostički zbrojevi jesu: Glasgow Blatchfordov zbroj, Rockallov zbroj i Baylorov *bleeding* zbroj. Rockallov zbroj i Baylorov *bleeding* zbroj sadrže preendoskopsku i postendoskopsku komponentu.

Krvareći peptički vrijed čini 38,3% svih krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava, kod 52,3% bolesnika utvrđen je želučani vrijed, a kod 42,3% bolesnika utvrđen je vrijed

dvanaesnika, a ostatak su činili bolesnici s vrijedom želuca i dvanaesnika i vrijedom na gastroenteralnoj anastomozi. Kumulativna incidencija krvarećeg peptičkog vrijeda u petogodišnjem razdoblju iznosi 48,2/100000, a incidencija krvarećeg peptičkog pokazuje lagani pad koji nije statistički značajan. Prosječna dob bolesnika koji su krvarili iz vrijeda želuca ili dvanaesnika u petogodišnjem razdoblju iznosi 65,9 godina. Endoskopsko liječenje provedeno je u oko 95% bolesnika, najčešće je učinjena hemostaza s hemostatskim kopčama sama ili u kombinaciji s otopinom adrenalina. Veći recidiv krvarenja registriran je kod bolesnika s krvarenjem iz vrijeda dvanaesnika u odnosu na recidiv krvarenja iz vrijeda želuca. Na kirurgiju je premješteno više bolesnika s krvarenjem iz vrijeda dvanaesnika u odnosu na bolesnike koji su krvarili iz vrijeda želuca. Nije utvrđena razlika u tridesetodnevnoj smrtnosti između bolesnika koji su krvarili iz vrijeda želuca i bolesnika koji su krvarili iz vrijeda dvanaesnika. Infekcija s *H. pylori* dokazana je kod 41,4% bolesnika s krvarećim vrijedom želuca ili dvanaesnika, a ona je veća kod vrijeda dvanaesnika. Multivarijantnom logističkom regresijom utvrđeni su čimbenici koji povisuju rizik od recidiva krvarenja i od smrtnog ishoda kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika.

Usporedbom ROC krivulja preendoskopskih zbrojeva (Glasgow Blatchfordov zbroj, Rockallov zbroj i Baylorov *bleeding* zbroj) kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika utvrđeno je da je Rockallov zbroj najbolji u predviđanju smrtnosti. Postendoskopski Rockallov zbroj bolji je u odnosu na postendoskopski Baylorov *bleeding* zbroj u predviđanju smrtnog ishoda kod krvarećeg vrijeda želuca ili dvanaesnika. Glasgow Blatchfordov zbroj najbolji je u predviđanju recidiva krvarenja u odnosu na preostala dva preendoskopska zbroja.

## **9.SUMMARY**

### **Diagnostic scores as predictors of outcome in patients with bleeding gastric and duodenal ulcers**

The aim of this study was to determine the incidence of bleeding ulcers in Zagreb region and to identify the factors that influence the treatment outcomes of patients with bleeding gastric and duodenal ulcers.

Additional aim was to determine which is the optimal pre-endoscopy and post-endoscopy score with cut-offs that could predict rebleeding and lethal outcome with adequate accuracy.

The study included 796 patients treated at Internal medicine division of 'Sestre milosrdnice' University hospital in the 5-year period (2008-2012), which were identified using the registry of patients with upper gastrointestinal bleeding.

Peptic ulcer bleeding made up 38.3% of all bleedings from upper gastrointestinal tract, with 52.3% of patients having gastric ulcer and 42.3% duodenal ulcer (the rest were patients with ulcers of both stomach and duodenum or anastomotic ulcers).

By comparing the ROC curves of aforementioned preendoscopic scores, Rockall risk score turned out to be the best score for predicting lethal outcome. Postendoscopic Rockall score was better than postendoscopic Baylor bleeding score in predicting lethal outcome in patients with gastric or duodenal ulcer bleeding. Glasgow Blatchford score was the best in predicting rebleeding among the three preendoscopic scores.

**Ivan Budimir, 2014.**

## 10. LITERATURA

1. Pulanić R. Gastrointestinalno krvarenje. U: Vucelić B i sur. Gastroenterologija i hepatologija. 1. Izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2002: 190-228.
2. Savides J.T., Jensen M.D. Gastrointestinal bleeding. In: Slesinger and Fordtran's, eds. Gastrointestinal and liver disease. Vol. 9, Philadelphia: Saunders and Elsevier Inc., 2010:285-322.
3. Wu J.C.Y, Sung J. J.Y. Upper gastrointestinal bleeding diseases. In: Classen M., Tytgat G.N.J., Lightdale C.J. Gastroenterological Endoscopy. Vol.1, Stuttgart- New York: Thieme, 2002: 538-547.
4. Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2012 ;18:1202-7.
5. Sugiyama T, Nishikawa K, Komatsu Y i sur.. Attributable risk of H. pylori in peptic ulcer disease: does declining prevalence of infection in general population explain increasing frequency of non-H. pylori ulcers? *Dig Dis Sci.* 2001 ;46:307-10
6. van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22:209-24.
7. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA i sur.. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1494-9.
8. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E i sur.. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc.* 2009 ;70:212-24.
9. Klebl FH, Bregenzer N, Schöfer L i sur.. Comparison of inpatient and outpatient upper gastrointestinal haemorrhage. *Int J Colorectal Dis.* 2005 ;20:368-75.

10. Tsoi KK, Chiu PW, Chan FK, Ching JY, Lau JY, Sung JJ. The risk of peptic ulcer bleeding mortality in relation to hospital admission on holidays: a cohort study on 8,222 cases of peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:405-10.
11. Sadic J, Borgström A, Manjer J, Toth E, Lindell G. Bleeding peptic ulcer - time trends in incidence, treatment and mortality in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:392-8.
12. Marmo R, Del Piano M, Rotondano G i sur.. Mortality is similar to that of ulcer bleeding in high-risk patients with nonvariceal hemorrhage: a prospective database study in Italy. *Gastrointest Endosc*. 2012 ;75:263-72.
13. Ljubičić N, Puljiz Z, Budimir I i sur.. The influence of etiologic factors on clinical outcome in patients with peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci*. 2012;57:3195-204.
14. Ljubičić N, Budimir I, Pavić T i sur.. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory-Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:458-64.
15. Rácz I. Helicobacter pylori and ulcer disease. *Orv Hetil*. 1996;137:1459-67.
16. Mićunović N, Mihaljević S, Vcev A, Papa B, Prskalo M, Katici M. Duodenal ulcer and Helicobacter pylori infection. *Lijec Vjesn*. 2002;;48-52.
17. Henriksson AE, Edman AC, Nilsson I, Bergqvist D, Wadström T. Helicobacter pylori and the relation to other risk factors in patients with acute bleeding peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:1030-3.
18. Del Piano M, Bianco MA, Cipolletta L i sur.. The "Prometeo" study: online collection of clinical data and outcome of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:e33-7.

19. Czernichow P, Hochain P, Nousbaum JB i sur.. Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:175-81.
20. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut.* 2011 ;60:1327-35.
21. Duvnjak M, Virović L. Gastrointestinal complications in treatment with classical nonsteroidal antirheumatic agents. *Reumatizam.* 2002;49:24-5.
22. Pulanić R, Dubravčić D, Ostojić-Pulanić B, Vrhovac B. Variations in the risk of gastrointestinal hemorrhage with non-steroidal anti-inflammatory drugs and localization of lesions. *Acta Med Croatica.* 1998;52:91-8.
23. García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology.* 2007;132:498-506.
24. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B i sur. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 1;35:1127-46.
25. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet.* 2002;359:14-22.
26. García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation.* 2011 15;123:1108-15.

27. Shalev A, Zahger D, Novack i sur. Incidence, predictors and outcome of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2012 14;157:386-90.
28. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, Castillo D, Street RL Jr, Naik AD. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. *Circulation.* 2013 22;128:1869-77.
29. Ahmed A., Stanley AJ. Acute upper gastrointestinal bleeding in the elderly: aetiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging,*2012;29:933-40.
30. Thomopoulos KC, Mimidis KP, Theocharis GJ, Gatopoulou AG, Kartalis GN, Nikolopoulou VN. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol.* 2005 ;11:1365-8.
31. Bloom BJ, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on the risk of bleeding with dabigatran. *Am J Cardiol.* 2014 15;113:1066-74.
32. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol.*2012;107:345-60.
33. Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, Blatchford O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs - a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:285-9.
34. Štulhofer M. Akutno krvarenje iz probavnog sustava i portalna hipertenzija. U: Štulhofer M. i sur. *Kirurgija probavnog sustava.* 1. Izd., Zagreb: Medicinska naklada, 1999:215-251.



35. Milosavljevic T, Kostić-Milosavljević M, Jovanović I, Krstić M. Complications of peptic ulcer disease. *Dig Dis*. 2011;29:491-3.
36. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:945-53.
37. Ohmann C, Imhof M, Ruppert C i sur.. Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:914-20.
38. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ i sur.. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010;152:101–113.
39. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012 Mar;107:345-60.
40. Bardou M, Benhaberou-Brun D, Le Ray I, Barkun AN. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;10;9:97-104.
41. van Leerdam ME, Rauws EA, Geraedts AA, Tytgat GN. Management in peptic ulcer hemorrhage: a Dutch national inquiry. *Endoscopy*. 2000;32:935-42.
42. Rácz I, Szabó A, Csöndes M, Pécsi G, Goda M. Eradication of *Helicobacter pylori* has no effect on gastric acidity in duodenal ulcer patients-evaluation of 24-h pH monitoring. *J Physiol Paris*. 2001;95:469-75.
43. Lim LG, Ho KY, Chan YH i sur.. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 2011;43:300-6.

44. Barkun AN, Bardou M, Martel M, Gralnek IM, Sung JJ. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:1138-45.
45. Lim CH, Vani D, Shah SG, Everett SM, Rembacken BJ. The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: a prospective cohort study. *Endoscopy.* 2006;38:581-5.
46. Laursen SB, Jørgensen HS, Schaffalitzky de Muckadell OB; Danish Society of Gastroenterology and Hepatology. Management of bleeding gastroduodenal ulcers. *Dan Med J.* 2012 ;59:C4473.
47. Barkun A, Fallone CA, Chiba N i sur.. Nonvariceal Upper GI Bleeding Consensus Conference Group. A Canadian clinical practice algorithm for the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol.* 2004;18:605-9.
48. Laursen SB, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. The Glasgow Blatchford score is the most accurate assessment of patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1130-1135.
49. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996;38:316-21.
50. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper- haemorrhage gastrointestinal. *Lancet.* 2000;356:1318-21.
51. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. *BMJ.* 1997 ;315:510-4.
52. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet.* 1974;2:394-7.
53. Kuipers EJ. Endoscopy: Risk assessment in upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:480-2.

54. Almela P, Benages A, Peiró S i sur.. A risk score system for identification of patients with upper-GI bleeding suitable for outpatient management. *Gastrointest Endosc.* 2004 ;59:772-81.
55. Stanley AJ, Dalton HR, Blatchford O i sur.. Multicentre comparison of the Glasgow Blatchford and Rockall Scores in the prediction of clinical end-points after upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;470-475.
56. Lu Y, Loffroy R, Lau JY, Barkun A. Multidisciplinary management strategies for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Br J Surg.* 2014 Jan;101(1):e34-50.
57. Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet.* 2013; 8;381:2033-43.
58. Holster IL, Kuipers EJ. Update on the endoscopic management of peptic ulcer bleeding. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13:525-31.
59. Lau JY, Leung WK, Wu JC i sur.. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2007 ;19;356:1631-40.
60. Lanas A, Polo-Tomas M, García-Rodríguez LA i sur.. Effect of proton pump inhibitors on the outcomes of peptic ulcer bleeding: comparison of event rates in routine clinical practice and a clinical trial. *Scand J Gastroenterol.* 2013 ;48:285-94.
61. Andriulli A, Loperfido S, Focareta R i sur.. High- versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:3011-8.
62. Aabakken L. Current endoscopic and pharmacological therapy of peptic ulcer bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22:243-59.

63. Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, García-Rodríguez L i sur. Outcomes of peptic ulcer bleeding following treatment with proton pump inhibitors in routine clinical practice: 935 patients with high- or low-risk stigmata. *Scand J Gastroenterol*. 2014 Aug 21:1-10.
64. Ljubičić N, Bilić A, Roić D. Effect of ranitidine on duodenal ulcer healing in patients with cirrhosis of the liver: a preliminary report. *Alimentary Pharmacol Ther* 1993;2:49-53.
65. Ljubičić N, Bilić A. Redukcija sekrecije želučane kiseline i recidivi ulkusne bolesti. *Pharmaca* 1991;29:31-32.
66. Ljubovic N, Budimir I, Biscanin A i sur.. Endoclips vs large or small-volume epinephrine in peptic ulcer recurrent bleeding. *World J Gastroenterol*. 2012 ;18: 2219-24.
67. Ljubovic N, Supanc V, Vrsalovic M. Efficacy of endoscopic clipping for actively bleeding peptic ulcer: comparison with polidocanol injection therapy. *Hepatogastroenterology*. 2004 ;51:408-12.
68. Chernousov AF, Khororykh TV, Urzhumtseva GA, Urakova IaCh. Endoscopic hemostasis of erosive-ulcerous gastroduodenal bleeding with fibrin glue at critically ill patients. *Khirurgiia (Mosk)*. 2006;(8):17-20.
69. Cipolletta L, Bianco MA, Marmo R i sur.. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:147-51.
70. Sofia C, Portela F, Gregório C i sur. Endoscopic injection therapy vs. multipolar electrocoagulation vs. laser vs. injection + octreotide vs. injection + omeprazole in the treatment of bleeding peptic ulcers. A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology*. 2000;47:1332-6.

71. Pulanić R, Vucelić B, Rosandić M i sur.. Comparison of injection sclerotherapy and laser photocoagulation for bleeding peptic ulcers. *Endoscopy*. 1995;27:291-7.
72. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 ;7:33-47.
73. Bratanic A, Puljiz Z, Ljubicic N i sur.. Predictive Factors of Rebleeding and Mortality Following Endoscopic Hemostasis in Bleeding Peptic Ulcers. *Hepatogastroenterology*. 2012 18;60.doi: 10.5754/hge11838.
74. Theocharis GJ, Thomopoulos KC, Sakellaropoulos G, Katsakoulis E, Nikolopoulou V. Changing trends in the epidemiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding in a defined geographical area in Greece. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Feb;42:128-33.
75. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med*. 2008 ;359:928-37.
76. Kang JY, Elders A, Majeed A, Maxwell JD, Bardhan KD. Recent trends in hospital admissions and mortality rates for peptic ulcer in Scotland 1982-2002. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;2:65-79.
77. Hay JA, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt AG. Prospective evaluation of a clinical guideline recommending hospital length of stay in upper gastrointestinal tract hemorrhage. *JAMA*. 1997;278:2151-6.
78. Laursen SB. Treatment and prognosis in peptic ulcer bleeding. *Dan Med J*. 2014 Jan;61(1):B4797.
79. Barkun AN, Bhat M, Armstrong D i sur.. Effectiveness of disseminating consensus management recommendations for ulcer bleeding: a cluster randomized trial. *CMAJ*. 2013;19;185:E156-66.

80. Klebl FH, Schölmerich J. Therapy insight: Prophylaxis of stress-induced gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 Oct;4(10):562-70. Review.
81. Ramsoekh D, van Leerdam ME, Rauws EA, Tytgat GN. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:859-64.
82. Cipolletta L, Bianco MA, Salerno R i sur.. Improved characterization of visible vessels in bleeding ulcers by using magnification endoscopy: results of a pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:413-8.
83. Saeed ZA, Cole RA, Ramirez FC, Schneider FE, Hepps KS, Graham DY. Endoscopic retreatment after successful initial hemostasis prevents ulcer rebleeding: a prospective randomized trial. *Endoscopy*. 1996;28:288-94.
84. Szocs K, Kárász T, Saleh H i sur.. The value of routine second-look endoscopy in the management of acute gastroduodenal ulcer bleeding. *Orv Hetil*. 2009;150:1932-6.
85. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:62-7.
86. Longstreth GF, Feitelberg SP. Successful outpatient management of acute upper gastrointestinal hemorrhage: use of practice guidelines in a large patient series. *Gastrointest Endosc*. 1998 ;47:219-22.
87. Kohn A, Ancona C, Belleudi V i sur.; SEID Appropriateness Working Group. The impact of endoscopy and specialist care on 30-day mortality among patients with acute non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage: an Italian population-based study. *Dig Liver Dis*. 2010;42:629-34.

88. Cooper GS, Kou TD, Wong RC. Outpatient management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: unexpected mortality in Medicare beneficiaries. *Gastroenterology*. 2009;136:108-14.
89. Jairath V, Kahan BC, Logan RF i sur.. Outcomes following acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in relation to time to endoscopy: results from a nationwide study. *Endoscopy*. 2012 ;44:723-30.
90. van Leerdam ME, Tytgat GN. Acute gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22:207-8.
91. Marmo R, Koch M, Cipolletta L i sur.. Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2008 ;103:1639-47.
92. Lim LG, Ho KY, Chan YH i sur.. Glasgow Blatchford score as an effective triage tool for identifying patients with severe upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 2010;138:S1096..
93. Jairath V, Kahan BC, Stanworth SJ i sur.. Prevalence, management, and outcomes of patients with coagulopathy after acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United Kingdom. *Transfusion*. 2013;53:1069-76.
94. Jairath V, Martel M, Logan RF, Barkun AN. Why do mortality rates for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding differ around the world? A systematic review of cohort studies. *Can J Gastroenterol*. 2012;26:537-43. Review.
95. Chiu PW, Ng EK, Cheung FK i sur.. Predicting mortality in patients with bleeding peptic ulcers after therapeutic endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:311-6.
96. Müller T, Barkun AN, Martel M. Non-variceal upper GI bleeding in patients already hospitalized for another condition. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:330-9.

97. Hyett BH, Abougergi MS, Charpentier JP i sur.. The AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2013;77:551-7.
98. Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, Rauws EA, Bartelsman JF, Meulen JH, Tytgat GN. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut.* 1999;44:331-5.
99. Saeed ZA, Ramirez FC, Hepps KS, Cole RA, Graham DY. Prospective validation of the Baylor bleeding score for predicting the likelihood of rebleeding after endoscopic hemostasis of peptic ulcers. *Gastrointest Endosc.* 1995 Jun;41:561-5.
100. Camellini L, Merighi A, Pagnini C i sur.. Comparison of three different risk scoring systems in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis.* 2004 ;36:271-7.
101. Kim BJ, Park MK, Kim SJ i sur.. Comparison of scoring systems for the prediction of outcomes in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a prospective study. *Dig Dis Sci.* 2009;54:2523-9.
102. Masaoka T, Suzuki H, Hori S, Aikawa N, Hibi T. Blatchford scoring system is a useful scoring system for detecting patients with upper gastrointestinal bleeding who do not need endoscopic intervention. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1404-8.
103. Chen IC, Hung MS, Chiu TF, Chen JC, Hsiao CT. Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Am J Emerg Med.* 2007;25:774-9.
104. Chen IC, Hung MS, Chiu TF, Chen JC, Hsiao CT. Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Am J Emerg Med.* 2007;25:774-9.



105. Chandra S, Hess EP, Agarwal D i sur.. External validation of the Glasgow-Blatchford Bleeding Score and the Rockall Score in the US setting. *Am J Emerg Med.* 2012;30:673-9.
106. Restellini S, Kherad O, Jairath V, Martel M, Barkun AN. Red blood cell transfusion is associated with increased rebleeding in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:316-22.
107. Schiefer M, Aquarius M, Leffers P i sur.. Predictive validity of the Glasgow Blatchford Bleeding Score in an unselected emergency department population in continental Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:382-7.
108. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR i sur.. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet.* 2009 Jan 3;373:42-7.
109. Stephens JR, Hare NC, Warshow U i sur.. Management of minor upper gastrointestinal haemorrhage in the community using the Glasgow Blatchford Score. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Dec;21:1340-6.
110. Bryant RV, Kuo P, Williamson K i sur.. Performance of the Glasgow-Blatchford score in predicting clinical outcomes and intervention in hospitalized patients with upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(4):576-83.
111. Pang SH, Ching JY, Lau JY, Sung JJ, Graham DY, Chan FK. Comparing the Blatchford and pre-endoscopic Rockall score in predicting the need for endoscopic therapy in patients with upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:1134-40.
112. Reed B, Stanley AJ. Upper gastrointestinal bleeding: what's the score? *Scott Med J.* 2011;56:167-9.
113. Enns RA, Gagnon YM, Barkun AN, Armstrong D, Gregor JC, Fedorak RN; RUGBE Investigators Group. Validation of the Rockall scoring system for outcomes from non-variceal

upper gastrointestinal bleeding in a Canadian setting. *World J Gastroenterol.* 2006;28;12:7779-85.

114. Tham TC, James C, Kelly M. Predicting outcome of acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage without endoscopy using the clinical Rockall Score. *Postgrad Med J.* 2006;82(973):757-9.

115. Köksal Ö, Özeren G, Özdemir F, Armağan E, Aydın Ş, Ayyıldız T. Prospective validation of the GlasgowBlatchford scoring system in patients with upper gastrointestinal bleeding in the emergency department. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(5):448-55.

116. Olde Damink SW, Dejong CH, Deutz NE, van Berlo CL, Soeters PB. Upper gastrointestinal bleeding: an ammoniagenic and catabolic event due to the total absence of isoleucine in the haemoglobin molecule. *Med Hypotheses.* 1999;52:515-9.

117. Jairath V, Hearnshaw S, Brunskill SJ i sur.. Red cell transfusion for the management of upper gastrointestinal haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 ;8:CD006613.

118. Suehiro T, Yakeishi Y, Sakai F i sur.. Gastrointestinal bleeding and blood transfusion in the elderly in Japan. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(117):1480-3

119. Laursen SB. Treatment and prognosis in peptic ulcer bleeding. *Dan Med J.* 2014;61:B4797.

120. Wang CH, Chen YW, Young YR, Yang CJ, Chen IC. A prospective comparison of 3 scoring systems in upper gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med.* 2013;31:775-8.

121. Srirajakanthan R, Conn R, Bulwer C, Irving P. The Glasgow Blatchford scoring system enables accurate risk stratification of patients with upper gastrointestinal haemorrhage. *Int J Clin Pract.* 2010;64:868-74.

122. Cameron EA, Pratap JN, Sims TJ i sur.. Three-year prospective validation of a pre-endoscopic risk stratification in patients with acute upper-gastrointestinal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:497-501.
123. Cieniawski D, Kuźniar E, Winiarski M, Matłok M, Kostarczyk W, Pedziwiatr M. Prognostic value of the Rockall score in patients with acute nonvariceal bleeding from the upper gastrointestinal tract. *Przegl Lek.* 2013;70(1):1-5.
124. Dicu D, Pop F, Ionescu D, Dicu T. Comparison of risk scoring systems in predicting clinical outcome at upper gastrointestinal bleeding patients in an emergency unit. *Am J Emerg Med.* 2013;31(1):94-9.
125. Ondrejka P, Sugár I, Ráth Z, Faller J. The use of modified Baylor score in the prediction of rebleeding in peptic ulcer hemorrhage. *Acta Chir Hung.* 1997;36(1-4):270-3.
126. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(6):1215-24.
127. Di Fiore F, Lecleire S, Merle V i sur. Changes in characteristics and outcome of acute upper gastrointestinal haemorrhage: a comparison of epidemiology and practices between 1996 and 2000 in a multicentre French study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:641-7.
128. Post PN, Kuipers EJ, Meijer GA. Declining incidence of peptic ulcer but not of its complications: a nation-wide study in The Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1587-93.
129. Targownik LE, Al-Mamfud A. The prevalence of risk factors for gastrointestinal complications and use of gastroprotection among persons hospitalized for cardiovascular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:743-9.

130. Venerito M, Malfertheiner P. Interaction of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastric and duodenal ulcers. *Helicobacter*. 2010;15: 239-50.
131. Hay JA, Lyubashevsky E, Elashoff J, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt AG. Upper gastrointestinal hemorrhage clinical-guideline determining the optimal hospital length of stay. *Am J Med*. 1996;100:313-22.
132. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D i sur.. Use of endoscopy for management of acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: results of a nationwide audit. *Gut*. 2010; 59:1022-9.
133. Dubračić D, Pulanić R, Katičić M i sur.. Hemostasis and treatment of stress hemorrhage in the upper gastrointestinal tract of trauma patients. *Acta Med Austriaca*. 1993;20:127-30.
134. Maggio D, Barkun AN, Martel M i sur.. Predictors of early rebleeding after endoscopic therapy in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding secondary to high-risk lesions. *Can J Gastroenterol*. 2013;27:454-8.
135. Imperiale TF, Dornitz JA, Provenzale DT i sur.. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2007 ;167:1291-6.
136. American Society for Anesthesiology. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963;24:111.
137. Petz B. Osnovne statističke metode za nematematičare. 6. Izd., Zagreb: Slap, 2007.
138. Božikov J. Valjanost (dijagnostičkog) testa ROC analiza. Predavanja u okviru predmeta "Osobitosti kliničkih medicinskih istraživanja" doktorskog studija „Biomedicina i zdravstvo“. 2008.
139. van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(2):209-24.

140. Button LA, Roberts SE, Evans PA i sur.. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: a record link age study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:64-76.
141. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M i sur.. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 ;33:585-91.
142. Paspatis GA, Matrella E, Kapsoritakis A i sur.. An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Nov;12:1215-20.
143. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 1995 Feb;90:206-10.
144. Longstreth GF, Feitelberg SP. Successful outpatient management of acute upper gastrointestinal hemorrhage: use of practice guidelines in a large patient series. *Gastrointest Endosc.* 1998 ;47:219-22.
145. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Bianco MA i sur.. Predicting mortality in patients with in-hospital nonvariceal upper GI bleeding: a prospective, multicenter database study. *Gastrointest Endosc.* 2013; 9. pii: S0016-5107(13)02440-1.
146. Yavorski RT, Wong RK, Maydonovitch C, Battin LS, Furnia A, Amundson DE. Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:568-73.
147. Stanley AJ. Update on risk scoring systems for patients with upper gastrointestinal haemorrhage. *World J Gastroenterol.* 2012 ;18:2739-44.

148. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morain CA. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1166-70.
149. Rácz I, Kárász T, Lukács K i sur.. Management of peptic ulcer bleeding in different case volume work places: results of a nationwide inquiry in Hungary. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;956434. doi: 10.1155/2012/956434.
150. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:786-99.
151. Ljubičić N, Banić M, Brkić T. Clinical and epidemiological characteristics of bleeding duodenal ulcer patients with and without dyspepsia. *Acta med Croatica* 1994;48:175-178.
152. Loperfido S, Neri A. Blood transfusions in hemorrhage of the upper digestive tract. *Minerva Chir*. 1989 Oct 15;44(19):2073-6.
153. Targownik LE, Murthy S, Keyvani L, Leeson S. The role of rapid endoscopy for high-risk patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol*. 2007 ;21:425-9.
154. Banić M, Sutlić Z, Biocina B i sur.. Peptic ulcer disease in dyspeptic patients with ischemic heart disease: search and treat? *Z Gastroenterol*. 2005 ;43:581-6.
155. Lanas A, Aabakken L, Fonseca J i sur.. Clinical predictors of poor outcomes among patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Europe. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011;33:1225-33.
156. Rotondano G, Cipolletta L, Koch M i sur.. Predictors of favourable outcome in non-variceal upper gastrointestinal bleeding: Implications for early discharge? *Dig Liver Dis*. 2013;19. pii: S1590-8658(13)00650-6.

157. Roberts SE, Button LA, Williams JG. Prognosis following upper gastrointestinal bleeding. *PLoS One*. 2012;7:e49507.
158. Lanas A, Aabakken L, Fonseca J i sur.. Variability in the management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Europe: an observational study. *Adv Ther*. 2012;29:1026-36.
159. Post PN, Kuipers EJ, Meijer GA. Declining incidence of peptic ulcer but not of its complications: a nation-wide study in The Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 ;23:1587-93.
160. Paimela H, Paimela L, Myllykangas-Luosujärvi R i sur.. Current features of peptic ulcer disease in Finland: incidence of surgery, hospital admissions and mortality for the disease during the past twenty-five years. *Scand J Gastroenterol*. 2002 ;37:399-403.
161. Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK i sur.. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol*. 2010 ;105:84-9.
162. Khamaysi I, Gralnek IM. Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) - initial evaluation and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(5):633-8.
163. Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut*. 2002;50:460-4.
164. Tehocharis GJ, Arvanti V, Assimakopoulos SF i sur.. Acute upper gastrointestinal bleeding in octogenarians: clinical outcome and factors related to mortality. *World J Gastroenterol*, 2008;14:4047-53.
165. Ondrejka P, Sugar J, Rath Z, Faller J. The use of modified Baylor score in the prediction of rebleeding in peptic ulcer hemorrhage. *Postgrad Med J*. 2006; 82:757-759.

166. Spiegel BM, Ofman JJ, Woods K, Vakil NB. Minimizing recurrent peptic ulcer hemorrhage after endoscopic hemostasis: the cost-effectiveness of competing strategies. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:86-97.
167. Bravo Paredes EA, Guzman Rojas P, Gallegos Lopez RC i sur. The usefulness of the Baylor score in patients with upper gastrointestinal bleeding in a hospital in Lima, Peru. *Rev Gastroenterol Peru.* 2013;33:307-13.
168. Mailer C, Goldberg A, Harden RM i sur.. Diagnosis of upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 1965;2:784-9.
169. Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ i sur.. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding, clinical prognostic factors. *Gastrointestinal Endosc* 1981;27:80-93.
170. British Society of Gastroenterology endoscopic committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage guidelines. *Gut* 2002;51(SIV):1-6.
171. Scottish intercollegiate guidelines network. Management of Acute Upper and Lower GI Bleeding. SIGN Guideline No. 105, ISBN 978 1 905813 37 7, September 2008.
172. Hearnshaw SA, Logan RFA, Palmer KR i sur.. Outcomes following early blood cell transfusion in acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32: 215-24.
173. Chan JCH, Ayaru L. Analysis of risk scoring for the outpatient management of acute upper gastrointestinal bleeding. *Frontline Gastroenterol* 2011; 2: 19-25.
174. Marmo R, Koch M, Cipolletta L i sur.. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED Score and Prospective Comparison with the Rockall Score. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1284-91.
175. Gralnek IM. Outpatient management of low-risk nonvariceal upper GI hemorrhage. Are we ready to put evidence into practice? *Gastrointest Endosc* 2002;55:133-4.



176. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med.* 2008 ;359:928-37.
177. Gralnek IM. Gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2012;44:837-9.
178. van Leerdam ME, Rauws EA, Geraedts AA i sur.. The role of endoscopic Doppler US in patients with peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:677-84.
179. Terdiman JP. Update on upper gastrointestinal bleeding. Basing treatment decisions on patients' risk level. *Postgrad Med.* 1998 Jun;103(6):43-7, 51-2, 58-9 passim. Review.
180. Al Dhahab H, McNabb-Baltar J, Al-Taweel T, Barkun A. State-of-the-art management of acute bleeding peptic ulcer disease. *Saudi J Gastroenterol.* 2013 ;19:195-204.
181. Lu Y, Loffroy R, Lau JY, Barkun A. Multidisciplinary management strategies for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Br J Surg.* 2014 Jan;101(1):e34-50.
182. Alexander S, Nathan DM, Korman MG. Outcome of peptic ulcer bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:661.
183. Targownik LE, Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 ;4:1459-1466.
184. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G i sur.. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:1-5.
185. Barkun AN. Emergency endoscopy cover: cost and benefits? *Gut.* 2010;59:1012-4.
186. Lanas A, Polo-Tomas M, García-Rodríguez LA, i sur.. Effect of proton pump inhibitors on the outcomes of peptic ulcer bleeding: comparison of event rates in routine clinical practice and a clinical trial. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:285-94.

187. Bhat M, Larocque M, Amorim M i sur.. Prediction and prevention of upper gastrointestinal bleeding after cardiac surgery: a case control study. *Can J Gastroenterol.* 2012 ;26:340-4.
188. Lee JG, Turnipseed S, Romano PS i sur.. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 1999;50:755-61.
189. Jairath V, Barkun AN. Nonvariceal upper GI bleeding: it's not just about peptic ulcers. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:273-5.
190. Jukić M i sur.. *Intenzivna medicina.* Zagreb: Medicinska naklada, 2008.
191. Gomerčić Palčić M, Ljubičić N. Mini-loop ligation of a bleeding duodenal Dieulafoy's lesion. *World J Gastroenterol.* 2013;19:3505-7.
192. Budimir I, Nikolić M, Supanc V i sur.. Secondary arterio-enteric fistula: case report and review of the literature. *Acta Clin Croat.* 2012 ;51:79-82.
193. Ljubicić N. Efficacy of endoscopic clipping and long-term follow-up of bleeding Dieulafoy's lesions in the upper gastrointestinal tract. *Hepatogastroenterology.* 2006;53:224-7.
194. Buri L, Zullo A, Hassan C, Bersani G i sur.. Upper GI endoscopy in elderly patients: predictive factors of relevant endoscopic findings. *Intern Emerg Med.* 2013 ;8:141-6.
195. Leontiadis GI, Howden CW, Barkun AN. High-dose versus low-dose intravenous proton pump inhibitor treatment for bleeding peptic ulcers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 ;6:675.
196. Targownik LE, Thomson PA. Gastroprotective strategies among NSAID users: guidelines for appropriate use in chronic illness. *Can Fam Physician.* 2006;52:1100-5.

197. Targownik LE. Prescribing proton pump inhibitors with clopidogrel. *BMJ*. 2012 ;345:e4558.
198. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC i sur.. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28:939-42.
199. Fallone CA, Barkun AN, Szilagyi A i sur.. Prolonged treatment duration is required for successful *Helicobacter pylori* eradication with proton pump inhibitor triple therapy in Canada. *Can J Gastroenterol*. 2013;27:397-402.
200. Mamdani M, Warren L, Kopp A i sur.. Changes in rates of upper gastrointestinal hemorrhage after the introduction of cyclooxygenase-2 inhibitors in British Columbia and Ontario. *CMAJ*. 2006 ;175:1535-8.
201. Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. *Helicobacter pylori*: clinical management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28:608-14.
202. O'Connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP i sur.. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013. *Helicobacter*. 2013;18:58-65.
203. Koch CG, Li L, Duncan AI i sur. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1650-7.
204. Engoren M, Habib RH, Hadaway J i sur.. The effect on long-term survival of erythrocyte transfusion given for cardiac valve operations. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:95-100.
205. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N i sur. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:592-8.

206. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma*. 2003 ;54:908-14.

207. Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox IJ. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg*. 1996;82:187-204. Review

## 11. KRATAK ŽIVOTOPIS

Ivan Budimir rođen je 01.06.1964.g.. Osnovnu školu završio je u Kutjevu, a srednju školu završio je u Zagrebu.

Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, tijekom studija obavljao je dužnost demonstratora na nekoliko katedri.

Doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ završio je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Od 1999. do 2003. specijalizirao je internu medicinu u KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu, subspecijalistički ispit iz gastroenterologije i hepatologije položio je 2012..

Od završetka studija do druge polovice 2008., od kada je zaposlen na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a „Sestre milosrdnice“ radio je u DZ Trnje, DZ Požega, Bolnici za plućne bolesti i TBC Klenovnik i na internoj klinici KB Merkur.

Godine 2006. boravio je na usavršavanju iz pulmološke endoskopije na zavodu za plućne bolesti i alergiju KBC-a „Ljubljana“ pod mentorstvom prim. dr. sc. N. Triller.

Osim opće gastroenterološke problematike, poseban interes pokazuje za intervencijsku gastroenterologiju, ultrazvučnu dijagnostiku abdominalnih organa, uključujući i endoskopski ultrazvuk.

Autor je i koautor jednog zbornika radova, više od deset članaka i kongresnih priopćenja, od čega je 6 radova objavljeno u časopisima citiranim u *Current Contentsu*.

Član je Hrvatskog gastroenterološkog društva, Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog liječničkog katoličkog društva.

Sudionik je Domovinskog rata i akcije Oluja.

Oženjen je i otac je dvoje djece.