



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



STRATEGIJA PRIMENE TRANSFUZIJE KRVI U LEČENJU AKUTNOG KRVARENJA IZ GORNJIH PARTIJA GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

prof. dr Svetlana Vojvodić

prof. dr Aleksandar Savić

Kandidat:

dr Dušan Grujić

Novi Sad, 2021. godina

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Душан Грујић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф, др Светлана Војводић, ванредни професор, Катедра за интерну медицину, ужа научна област интерна медицина-трансфузиологија, Медицински факултет Нови Сад, Универзитета у Новом Саду. Проф. Др Александар Савић, редовни професор, Катедра за интерну медицину, ужа научна област интерна медицина-хематологија, Медицински факултет Нови Сад, Универзитета у Новом Саду.
Наслов рада:	Стратегија примене трансфузије крви у лечењу акутног крварења из горњих партија гастроинтестиналног тракта
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница <u>139</u> Поглавља <u>8</u> Референци <u>211</u> Табела <u>37</u> Слика <u>2</u> Графикона <u>8</u> Прилога <u>1</u>
Научна област:	Медицинске науке
Ужа научна област (научна дисциплина):	Интерна медицина; Гастроентерологија
Кључне речи / предметна одредница:	гастроинтестинално крварење; трансфузија крви; трансфузија еритроцита; рецидив; процена ризика; гастроинтестинална ендоскопија; исход лечења; пептички улкус
Резиме на језику рада:	Акутно крварење из горњих партија гастроинтестиналног тракта, које се најчешће јавља као компликација пептичке улкусне болести, је ургентно стање повезано са високим морбидитетом и морталитетом. Без обзира на значајна побољшања у терапији и начину збрињавања оболелих, ерадикацији Хеликобактер пилори инфекције, морталитет није значајно опао у последњих 50 година. Старији пацијенти као и особе са узрапредовалим хроничним болестима подносе крварење значајно теже, те су и изложени већем ризику од смртог исхода. За правилну тријажу пацијената са акутним горњим гастроинтестиналним крварењем употребљавају се бодовни системи попут Glasgow-Blatchford скорa и Rockall преендоскопског скорa за процену ризика од лошег клиничког тока болести. Трансфузија еритроцитних крвних продуката представља вид алогене трансплантације ткива која је повезана са одређеним ризиком. Код хемодинамски стабилних пацијената са крварењем из

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штапане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штапаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

	<p>горњих партија гастроинтестиналног тракта оптималну граничну вредност хематокрита, код које је индикована трансфузија еритроцита, потребно је пажљивије дефинисати. Сматра се да рестриктивна трансфузијска стратегија значајно смањује морталитет и морбидитет код пацијента са крварењем из горњих партија гастроинтестиналног тракта.</p> <p>Методологија: Испитивањем је обухваћено 339 болесника, оба пола, старости 18 година и старијих. Ретроспективно, од 01.01.2015. до 31.12.2016. су анализирани болесници хоспитализовани због акутног невариксног крварења из горњих партија гастроинтестиналног тракта у Одељењу ургентне интерне медицине Клиничког Центра Војводине. Проспективно су испитани болесници који су из истог разлога хоспитализовани од 01.01.2017 до 31.06. 2017. Подаци који су били од значаја за иницијану епизоду крварења, укључујући и наредних 30 дана лечења, су прикупљени из историја болести и картона пацијената. Потом су болесници подељени у групу ургентне ендоскопије, код које је начињена езофагогастроуденоскопија унутар 12 часова од пријема и групу ране ендоскопије која је начињена након више од 12 часова од пријема. Потом је група ургентне ендоскопије подељена у групу рестриктивне стратегије примене трансфузије (без трансфузије или трансфузија када је вредност хемоглобина у крви, износила 70 г/Л или ниже) и либералне (трансфузија када је вредност хемоглобина у крви, износила више од 70 г/Л). Упоредили смо ендоскопске, клиничке параметре и исход лечења између ових група болесника.</p> <p>Резултати: На нашем узорку доказали смо да је либерална стратегија примене трансфузије еритроцита (примењена трансфузија када је вредност хемоглобина у крви већа од 70 г/Л) у поређењу са рестриктивном стратегијом (примењена трансфузија када је вредност хемоглобина у крви мања од 70 г/Л) повезана са чешћим откривањем активног крварења током ендоскопије ($p=0,010$). Вероватноћа откривања Forrest I a i I b лезија је већа у групи либералне него у групи рестриктивне стратегије примене трансфузије (3,935 пута). Није било значајних разлика у учесталости рецидива крварења, морталитету или потреби за хирушком интервенцијом са циљем збрињавања крварења између оних са ургентном и ендоскопијом која је начињена након 12 часова од пријема. Старији болесници, са већим бројем коморбидитета и нижом концентрацијом хемоглобина у крви на пријему, су у просеку најдуже чекали на ендоскопски преглед. Вредност количника урее (изражене у ммол/Л) и концентрације хемоглобина у крви (изражене у г/дл) је боља у предвиђању потребе за применом трансфузије крви код болесника са акутним горњим неваричеалним крварењем у поређењу са Glasgow-Blatchford скором.</p> <p>Закључили смо да рестриктивна стратегија примене трансфузије еритроцита повољно утиче на клинички ток акутног горњег ГИ крварења. Гранична вредност концентрације хемоглобина у крви, код које је индикована трансфузија еритроцита, код болесника са акутним горњим ГИ крварењем, требало би да буде значајно нижа од оне сада устаљене у нашој клиничкој пракси.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	24.10.2017
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан:

	Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Dušan Grujić
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. Svetlana Vojvodić, MD, PhD, associate professor, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad Prof. Aleksandar Savić, MD, PhD, full professor, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad
Thesis title:	Red Blood Cell Transfusion Strategy in the Treatment of Acute Bleeding from the Upper Parts of the Gastrointestinal Tract
Language of text (script):	Serbian language (<u>latin</u>)
Physical description:	Number of: Pages <u>139</u> Chapters <u>8</u> References <u>211</u> Tables <u>37</u> Illustrations <u>2</u> Graphs <u>8</u> Appendices <u>1</u>
Scientific field:	Medical sciences
Scientific subfield (scientific discipline):	Internal medicine; Gastroenterology
Subject, Key words:	Gastrointestinal Hemorrhage; Blood Transfusion; Erythrocyte Transfusion; Recurrence; Risk Assessment; Endoscopy, Gastrointestinal; Treatment Outcome; Peptic Ulcer
Abstract in English language:	Acute bleeding from the upper parts of the gastrointestinal tract, which most often occurs as a complication of peptic ulcer disease, is an urgent condition associated with high morbidity and mortality. Despite significant improvements in therapy and the patient care, as well as the eradication of <i>Helicobacter pylori</i> infection, mortality has not decreased significantly in the last 50 years. Elderly patients, as well as patients with late stages of chronic diseases, have a significantly reduced tolerability towards bleeding and are thus at higher risk of death. In order to properly triage patients with acute upper gastrointestinal bleeding, scoring systems such as the Glasgow-Blatchford score and the Rockall preendoscopic score are used to assess the risk of poor clinical course of the disease. Transfusion of erythrocyte blood products represents a type of allogenic tissue transplantation, which is associated with a certain risk. In hemodynamically stable patients with acute upper gastrointestinal bleeding, the optimal limit value of hematocrit, in which erythrocyte transfusion is indicated, needs to be defined more carefully. A restrictive transfusion strategy is considered to have significantly reduced

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

	<p>mortality and morbidity in s patients with upper gastrointestinal bleeding.</p> <p>Methodology: The study included 339 patients, male and female, aged 18 years and older. Retrospective analysis was performed, and included patients who were admitted in the period of 01.01.2015. to 31.12.2016. to the Department of Emergency Internal Medicine, Clinical Center of Vojvodina, due to acute non-varicose bleeding from the upper lobes of the gastrointestinal tract. Patients who were hospitalized for the same reason from 01.01.2017 to 31.06.2017 were prospectively examined. Data that were relevant to the initial bleeding episode, including the following 30 days of treatment, were collected from medical histories and patient records. The patients were afterwards split into two groups: first on being emergency endoscopy group, in which an esophagogastroduodenoscopy was performed within 12 hours of admission, and the second one being the early endoscopy group, which was performed more than 12 hours after admission. The emergency endoscopy group was then further divided into a group of restrictive transfusion strategies (no transfusion or transfusion when the hemoglobin value in the blood was 70 g / L or lower) and liberal (transfusion when the hemoglobin value in the blood was more than 70 g / L).). We compared endoscopic, clinical parameters and treatment outcome between these groups of patients.</p> <p>Results: Our study demonstrated that the liberal strategy of erythrocyte transfusion (applied transfusion when the value of hemoglobin in the blood is greater than 70 g / L) compared to the restrictive strategy (applied transfusion when the value of hemoglobin in the blood is less than 70 g / L)) is associated with more frequent detection of active bleeding during endoscopy (p = 0.010). The probability of detecting Forrest I a and I b lesions is higher in the group of liberal than in the group of restrictive transfusion application strategies (3,935 times). There were no statistically significant differences in the frequency of bleeding recurrence, mortality, or the need for surgical intervention to manage bleeding between those with emergency endoscopy and endoscopy performed 12 hours after admission. Elderly patients, who have a greater number of comorbidities and a lower concentration of hemoglobin in the blood at admission, waited on average the longest for an endoscopic examination. The value of urea quotient (expressed in mmol / L) and hemoglobin concentration in blood (expressed in g / dl) is better in predicting the need for blood transfusion in patients with acute upper nonvariceal hemorrhage compared to the Glasgow-Blatchford score.</p> <p>We concluded that the restrictive strategy of erythrocyte transfusion has a favorable effect on the clinical course of acute upper GI bleeding. The cut-off value of hemoglobin concentration in the blood, in which erythrocyte transfusion is indicated, in patients with acute upper GI bleeding, should be significantly lower than the one established and used today in our clinical practice.</p>
Accepted on Scientific Board on:	10/24/2017
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member:
Note:	

Zahvaljujem se svojim mentorima, prof. dr Svetlani Vojvodić i prof. dr Aleksandru Saviću, koji su me strpljivo usmeravali tokom izrade doktorske disertacije.

Zahvaljujem se svim članovima komisije, a posebno doc. dr Željki Savić za motivaciju i korisne sugestije.

Hvala mojoj porodici koja mi je uvek najveća podrška.

Mom sinu Milošu

SADRŽAJ:

1.	UVOD.....	1
1.1	AKUTNO KRVARENJE IZ GORNJIH PARTIJAGASTROINTESTINALNOG TRAKTA.....	1
1.1.1	Definicija, incidenca, prezentacija i podela akutnog krvarenja iz gornjih partija GI trakta	2
1.1.2	Uzroci akutnog nevariksnog krvarenja iz gornjih partija GI trakta	5
1.1.3	Postavljanje dijagnoze krvarenja iz gornjih partija GI trakta	24
1.1.4	Terapija krvarenja iz gornjih partija GI trakta	25
1.1.5	Procena težine krvarenja i ugroženosti bolesnika sa krvarenjem iz gornjih partija GI trakta	26
1.2	TERAPIJSKA PRIMENA TRANSFUZIJA ERITROCITNIH KRVNIH PRODUKATA KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM KRVARENJEM IZ GASTROINTESTINALNOG TRAKTA	30
1.2.1	Indikacije za terapiju transfuzijom eritrocitnih krvnih produkata	30
1.2.2	Vrste eritrocitnih krvnih produkata.....	32
1.2.3	Neželjeni efekti transfuzije krvi.....	34
1.2.4	Primena transfuzije krvi kod akutnog GI krvarenja.....	36
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	40
2.1	RADNA HIPOTEZA	40
2.2	CILJEVI RADA	41
3.	MATERIJAL I METODE:	42
3.1	TIP STUDIJE I KARAKTERISTIKE UZORKA	42
3.1.1	Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka	42
3.1.2	Izračunavanje indeksa komorbiditeta.....	44

3.1.3	Primenjeni endoskopski dijagnostički modalitet i principiklasifikacije krvarećih lezija 45	45
3.2	PRIMENA TRANSFUZIJE DERIVATA CRVENIH KRVNIH ČELIJA.....	46
3.3	SELEKCIJA ISPITANIKA	48
3.3.1	Kriterijumi za uključivanje u studiju:.....	48
3.3.2	Kriterijumi za isključivanje iz studije:	50
3.4	PRIMENJENE STATISTIČKE METODE	51
3.4.1	Deskriptivne statističke metode.....	51
3.4.2	Metode za testiranje statističkih hipoteza i ispitivanje zavisnosti.....	51
4.	REZULTATI.....	53
4.1	OSNOVNE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA	53
4.1.1	Polna i starosna struktura bolesnika	54
4.1.2	Pridružene bolesti i faktori rizika za akutno gornje nevariksnokrvarenje kod bolesnika	55
4.1.3	Korelacija između posmatranih karakteristika bolesnika.....	57
4.1.4	Karakteristike bolesnika u odnosu na kliničku prezentaciju	66
4.1.5	Karakteristike bolesnika u odnosu na vrstu endoskopski otkrivene	68
4.1.6	Karakteristike bolesnika u odnosu na Forrest klasifikacijuendoskopski otkrivne lezije	73
4.1.7	Karakteristike bolesnika u odnosu na vrstu primenjeneendoskopske terapije	78
4.2	UTICAJ STRATEGIJE PRIMENE TRANSFUZIJE KRVI NAPOSMATRANE PARAMETARE KOD BOLESNIKA.....	81
4.3	UTICAJ PROTEKLOG VREMENA DO ENDOSKOPIJE NAPOSMATRANE PARAMETARE KOD BOLESNIKA	87
4.3.1	Korelacija vremena proteklog do endoskopije i osnovnihkarakteristika bolesnika	89

4. 4. POREĐENJA KOLIČNIKA UREE I HEMOGLOBINA U KRVI I GBS U ODNOSU NA PREDIKCIJU POTREBE ZA TRANSFUZIJOM KRVI KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM NEVARIKSNIM GI KRVARENJEM	94
5. DISKUSIJA	98
6. ZAKLJUČCI.....	117
7. LITERATURA	119
8. LISTA SKRAĆENICA	138

1. UVOD

1.1 AKUTNO KRVARENJE IZ GORNJIH PARTIJA GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

Akutno krvarenje iz gornjih partija gastrointestinalnog (GI) trakta, koje se najčešće javlja kao komplikacija peptičke ulkusne bolesti, je urgentno stanje povezano sa visokim morbiditetom i mortalitetom.

Životna prevalenca peptičkog ulkusa iznosi od 5-10 % (1). Ulkusna bolest je povezana sa još uvek sa čestim komplikacijama, koje se javljaju u 10-20 % slučajeva (2). Krvarenje, kao najčešća komplikacija peptičkog ulkusa, predstavlja značajan zdravstveni i socijalno-ekonomski problem.

Incidenca i prevalenca peptičkog ulkusa je opala tokom prethodnih godina (3, 4). Pretpostavlja se da se broj obolelih od peptičke ulkusne bolesti smanjuje zahvaljujući, pre svega, sve češćoj eradikaciji *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), opadajućoj prevalenci *H. pylori* infekcije i povećanoj upotrebi lekova koji smanjuju lučenje hlorovodonične kiseline (5-7). Istovremeno upotreba acetilsalicilne kiseline (ASK), nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i drugih ulcerogenih lekova je u stalnom porastu. Iz ovih razloga je moguće da je pad ukupnog broja obolelih od peptičkog ulkusa ne prati i odgovarajuće smanjenje učestalosti komplikacija peptičkog ulkusa poput krvarenja ili perforacije.

Međutim, upravo poznavanje najznačajnijih faktora rizika za nastanak peptičkog ulkusa i komplikacija ove bolesti, na prvom mestu krvarenja, dovelo je do stalnog iznalaženja novih preventivnih i terapijskih protokola (8, 9).

Bez obzira na značajna poboljšanja u terapiji i nezi obolelih, mortalitet u prvih 30 dana od pojave akutnog gornjeg GI krvarenja, prema studijama sprovedenim u Aziji, Sjedinjenim Američkim Državama i Evropi, nije značajno opao i iznosi od 5 do 12% (2).

Mortalitetu od krvarenja iz peptičkog ulkusa gastroduodenuma značajno doprinose komorbiditeti prisutni kod ovih bolesnika (10).

Napredak u oblasti dijagnostike i lečenja peptičke ulkusne bolesti, koji podrazumeva i stalno usavršavanje endoskopskih metoda uspostavljanja hemostaze, nije se odrazio na smanjenje broja hospitalizacija zbog krvarenja iz gornjih partija GI trakta, kao posledice peptičke ulkusne bolesti (11-13). Danas je peptička ulkusna bolest sve češće bolest starije populacije, stariji pacijenti kao i osobe sa uznapredovalim hroničnim bolestima podnose krvarenje značajno teže, te su i izloženi većem riziku od smrtnog ishoda (14). Još jedan od problema ogleda se i u ograničenom pristupu savremenim metodama lečenja, koje su često ograničene na urbane centre. U ruralnim područjima teže je ostvariti pregled specijaliste i teže se dolazi do pravovremene terapijske procedure, poput terapijske endoskopije (15).

Iz ovih razloga krvarenje iz gornjih partija GI trakta, i dalje, predstavlja značajno urgentno medicinsko stanje povezano sa visokim stopama morbiditeta, mortaliteta i značajnim troškovima lečenja (16-18).

1.1.1 Definicija, incidenca, prezentacija i podela akutnog krvarenja iz gornjih partija gi trakta

Akutno krvarenje iz gornjih partija GI trakta predstavlja vidljivi gubitak krvi iz GI trakta proksimalno od papile Vateri, preciznije od gornjeg ezofagealnog sfinktera do Treizovog ligamenta, anatomske granice koja označava prelaz dvanaestopalačnog creva u jejunum. Ovo krvarenje je vrlo čest razlog hospitalizacije pacijenata. Ukupna godišnja incidenca gornjeg GI krvarenja, od svih uzroka, u razvijenim zemljama 90–108/100,000 stanovnika (19-21).

U razvijenim zemljama incidenca akutnog gornjeg GI krvarenja je u blagom opadanju. Godišnja incidenca hospitalizacija zbog akutnog gornjeg GI krvarenja opala je sa 81 na 67 slučajeva na 100,000 stanovnika u periodu od 2002 do 2012. (22). Ovaj trend blagog opadanja incidence se može objasniti činjenicom da je akutno gornje GI krvarenje najčešće komplikacija peptičke ulkusne bolesti a da je poslednjih decenija postignut značajan uspeh u prevenciji i lečenju ulkusa, međutim kao što je ranije pomenuto, gornje GI krvarenje je i dalje povezano sa značajnim mortalitetom.

Krvarenje distalno od Treiz ligamenta ranije se definisalo kao donje GI krvarenje. Po novoj nomenklaturi donje gastrointestinalno krvarenje se javlja distalno od ileocekalne valvule i uključuje krvarenje iz kolona, rektuma i analnog kanala, dok se srednje gastrointestinalno krvarenje (eng. *Middle gastrointestinal bleeding*, skr. MGIB), koje je po učestalosti retko i često je intermitentno, kada se naziva obskurnim krvarenjem, javlja u tankom crevu. Donje gastrointestinalno krvarenje je po učestalosti znatno ređe od gornjeg i njegova godišnja incidenca je 20–27 /100,000 stanovnika (23).

Bez obzira na mesto krvarenja, kliničke manifestacije zavise od brzine i količine izgubljene krvi. Mnogi pacijenti imaju minimalni gubitak koji može proći samo sa osećajem nelagodnosti ili bolova u trbuhu a krvarenje se ne može otkriti sve dok ne dovede do značajnog pada koncentracije hemoglobina u krvi. Uobičajeno, gornja GI krvarenja se manifestuju hematemezom (povraćanjem sveže krvi ili sadržaja poput „taloga od kafe”) ili crnom stolicom, melenom. Želudačna kiselina, vrlo brzo, pretvara hemoglobin iz krvi u hematin, koji je tamno braon boje, zbog čega krv koju pacijent povraća poprima izgled taloga od kafe. Kada pacijent povraća crvenu krv, to je znak da zbog brzine i količine krvarenja ili proksimalne lokalizacije krv nije bila u kontaktu sa želudačnom kiselinom.

Često se krvarenje manifestuje i pojavom oba znaka istovremeno, sa ili bez hemodinamskih promena praćenih vrtoglavicom, sinkopom ili hipovolemijskim šokom. Masivno krvarenje iz gornjih partija GI trakta može se manifestovati i pojavom svetlo crvenog, rektalnog krvarenja, hematohezijom, koja je karakteristična za akutno donje GI krvarenje. Iz tog razloga, na akutno gornje GI krvarenje treba posumnjati kod hemodinamski nestabilnog pacijenta koji se javlja zbog hematohezije.

Krvarenje iz gornjih partija GI trakta deli se na dva, etiološki i klinički, različita entiteta varikсно i nevarikсно akutno gornje GI krvarenje. Ove dve vrste gornjeg GI krvarenja značajno se razlikuju po epidemiologiji, patogenezi, kliničkom toku, terapiji i mortalitetu.

U grupi nevariksnog krvarenja najčešći uzroci su ulkusna bolesti želuca i duodenuma, erozivni gastritis, erozivni duodenitis, ezofagitis i drugi uzroci. Ova vrstu krvarenja uvek je posledica lezije mukoze gornjeg GI trakta koja posledično dovodi do pojave krvarenja. Varikсно krvarenje je uvek posledica portne hipertenzije. Ezofagealni variksi su drugi najčešći uzrok krvarenja iz gornjih partija GI trakta i uzrok su krvarenja u 5-14% slučajeva (24, 25). Varikсно krvarenje je dokazano povezano sa najvećim mortalitetom koji se kreće od 11 do čak 50% u različitim studijama (26, 27).

Varikoziteti jednjaka ili želuca prisutni su kod oko 50% pacijenta sa cirozom jetre, i kod 85% onih sa dekompenzovanom cirozom (28). Krvarenje iz varikoziteta jednjaka ima učestalost od 10-12 % godišnje kod pacijenata sa cirozom i zavisi od težine bolesti jetre, veličine varikoziteta, i prisustva stigmata rizičnih za krvarenje (29). Motalitet od variksnog krvarenja u prvih šest nedelja iznosi od 15-25% (30).

Povišen krvni pritisak u sistemu vene porte dovodi do proširenja a kasnije i rupture submukoznih venskih varikoziteta jednjaka, želuca ili ređe dvanaestopalačnog creva. Bolesnici sa variksnim krvarenjem najčešće imaju cirozu jetre usled alkoholne bolesti jetre ili virusnog hepatitisa sa posledičnom portnom hipertenzijom (24). Međutim varikсно krvarenje javlja se i kod ciroze jetre druge etiologije, kao i kod necirotične portne hipertenzije.

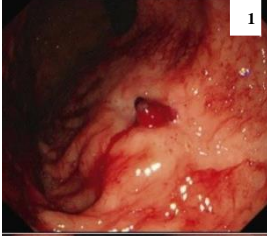
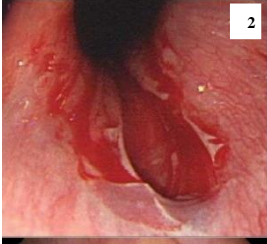

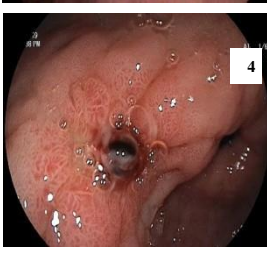
Varikсно krvarenje je specifično po svojoj etiologiji, kliničkoj slici, terapijskim modalitetima i visokoj stopi mortaliteta. Iako u oko 50% slučajeva krvarenje iz ezofagealnih variksa prestaje spontano, u oko 80% slučajeva, u narednih 6 meseci, će se javiti ponovna epizoda krvarenja (31). U slučaju krvarenja iz varikoziteta jednjaka, prvo se započinje sa medikamentoznom terapijom infuzijom oktreotida uz antibiotsku profilksu i terapiju u cilju prevenciju portne encefalopatije, a potom se sprovodi endoskopska ligacija varikoziteta ili endoskopska skleroterapija (25).

1.1.2 Uzroci akutnog nevariksnog krvarenja iz gornjih partija GI trakta

U većini slučajeva (80-90%), krvarenje iz gornjih partija GI trakta je nevariksne prirode i jedno je od najčešćih kliničkih stanja sa kojim se gastroenterolozi i endoskopisti sreću u svakodnevnoj kliničkoj praksi (32). Ovo krvarenje mogu uzrokovati različita patološka stanja kojima je zajedničko da stvaranjem površinskih ili dubljih lezija mukoze gornjeg GI trakta posledično dovode do pojave krvarenja.

Akutno nevariksno krvarenje iz gornjih partija GI trakta je čest razlog za hospitalizaciju u SAD sa godišnjom incidencom od 66,7/100,000 stanovnika (22). Najčešći uzroci ovog krvarenja je peptička ulkusna bolest želuca i duodenuma, gastroduodenalne erozije, Mallory-Weiss rascep i refluks ezofagitis. Ovi uzroci su odgovorni za više od 80% slučajeva krvarenja. Drugi manje česti uzroci su tumori gornjeg GI trakta, vaskularne lezije poput angiodisplazija, gastričnih vaskularnih ektazija (eng. *Gastric Antral Vascular Ectasia*, skr. GAVE) i Dieulafoy lezija .

Slika broj 1. Najčešće lezije sluznice gornjeg GI trakta odgovorne za srednje teško i teško akutno nevarikсно GI krvarenje

	<p>1 Endoskopski prikaz Dieulafoy lezije prečnika 0,5 cm u blizini male krivne želuca</p>
	<p>2 Endoskopski prikaz Mallory-Weiss rascepa.</p>
	<p>3 Endoskopski prikaz angiodisplazije duodenuma.</p>
	<p>4 Endoskopski prikaz manjeg ulkusa antruma želuca sa fiksiranim koagulumom u dnu ulkusa.</p>

Izvor: 1. Lai Y. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 2. Na S. *Gastroenterology Research and Practice*. 2017; 3. Zajjari Y. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*.

U vrlo retkim slučajevima uzrok gornjeg GI krvarenja mogu biti i aortoenterična fistula, ruptura aneurizme celijačne ili gornje mezenterične arterije, Kronova bolest, vaskulitis gornjeg GI trakta, hronični pankreatitis, Crest sindrom i drugi uzroci (33).

U našoj zemlji najčešći uzrok akutnog gornjeg GI krvarenja je peptički ulkus kod preko polovine hospitalizovanih bolesnika, dok su erozivni gastritis, ezofagitis, Mallory Weiss rascep, varikoziteti jednjaka i tumori gornjeg GI trakta bili uzrok krvarenja znatno ređe (34, 35).

U SAD peptički ulkus želuca ili duodenuma bio je uzrok 47,1% slučajeva hospitalizacija zbog akutnog gornjeg GI krvarenja, erozivni gastritis 18,1%, ezofagitis 15,2%, Mallory Weiss rascep 6,9 %, angiodisplazije sluznice 6,2%, tumori gornjeg GI trakta 3,7%, ezofagealni varikoziteti 1,8% i Dieulafoy lezije u 1,5% slučajeva (22).

Erozivni gastritis, kojeg karakterišu erozije sluznice želuca, je uzrok akutnog krvarenja kod 16-23% pacijenata, ali je veoma retko (do 3%) uzrok obilnog i po život opasnog krvarenja (34). Izuzetak su pacijenti sa teškom, često jatrogenom, koagulopatijom. Refluks ezofagitis, gde se krvarenje javlja iz mukoznih prekida sluznice srednje ili distalne trećine jednjaka kao posledica gastroezofagealnog refluksa, takođe može dovesti do manifesnog akutnog krvarenja ali je ono najčešće blago po obimu i samoograničavajuće. Iz tog razloga većina pacijenata sa krvarenjem zbog erozivnog gastritisa ili refluks ezofagitisa ne zahteva terapijske intervencije poput uspostavljanja endoskopske hemostaze ili transfuziju krvi.

1.1.2.1 ULKUSNA BOLEST

1.1.2.1.1 Definicija i incidenca ulkusne bolesti

Peptički ulkus je oboljenje gastrointestinalnog trakta koje odlikuje oštećenje, defekt mukoze gastrointestinalnog trakta usled dejstva pepsina i želudačne kiseline koje doseže do submukoze. Oštećenje mukoze kod peptičkog ulkusa uvek se proteže dublje od lamine muskularis mukoze. Lezije mukoze koje se ne protežu do ove dubine se nazivaju erozijama. Po svom kliničkom toku ulkus može spontano zarasti čak i bez terapije, dok se u drugim slučajevima može komplikovati nastankom krvarenja ili perforacijom.

Ulkus se obično javlja u regiji želuca i proksimalnog duodenuma, ređe nastaje u distalnom segmentu jednjaka i distalnom duodenumu ili jejunumu gde može nastati u slučajevima netretiranih hipersekretornih stanja poput Zollinger-Ellison-ovog sindroma, u slučaju postojanja hijatalne hernije (Cameron ulkusi) ili u slučajevima postojanja ektopične želudačne mukoze poput Mekelovog divertikuluma.

Smatra se da godišnja incidenca peptičke ulkusne bolesti iznosi oko 100/100 000 stanovnika (2). Incidenca ulkusne bolesti zavisi od zastupljenosti *H. pylori* infekcije u populaciji i razlikuje se u različitim zemljama. U poslednje vreme incidenca ulkusne bolesti u svetu opada, verovatno kao rezultat učestalije primene inhibitora protonske pumpe i smanjenja učestalosti infekcije uzročnikom *Helicobacter pylori* (36). Prevalenca peptičkog ulkusa takođe opada tokom prethodnih godina (3, 36, 37).

Godišnja prevalenca peptičkog ulkusa, prema izveštajima lekara, iznosi od 0,1 do 1,5 %, dok se na osnovu podataka o hospitalizovanim pacijentima ona kreće od 0,1 do 0,19 % (5).

Uprkos opadanju incidence, kao i napretku u terapiji, krvarenje zbog peptičkog ulkusa predstavlja i dalje kliničko stanje povezano sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Ova činjenica, u prvom redu, može se pripisati povećanoj upotrebi acetil salicilne kiseline i NSAIL, kao i povećanom broju starijih ljudi u opštoj populaciji mnogih zemalja (2).

1.1.2.1.2 Etiologija i patogeneza ulkusne bolesti

Uzročnike nastanka ulkusne bolesti možemo podeliti u dve grupe. Grupu uzročnika koji su u najvećem broju slučajeva uzrok ulkusne bolesti i grupu uzročnika koji su retko uzrok razvoja ulkusne bolesti. Dva uzroka koja su u najvećem broju slučajeva odgovorni za nastanak ulkusa su infekcija bakterijom *H. pylori* i primena NSAIL. Međutim samo mali broj pacijenata koji imaju infekciju ili uzimaju NSAIL će razviti ulkusnu bolest.

Prevalenca *H. pylori* u razvijenom svetu naglo opada, najverovatnije zbog boljih socioekonomskih i higijenskih uslova i težeg prenošenja infekcije u dečijem uzrastu. U mnogim delovima SAD upotreba NSAIL postala je vodeći uzročnik ulkusne bolesti. I u zemljama južne evrope i Japanu, gde je stopa prevalencije *H. pylori* kod bolesnika sa duodenalnim ali i gastričnim ulkusom iznosila više od 90% primetan je pad prevalencije, posebno kod mlađih osoba (38). Sa padom prevalencije *H. pylori* i sve opreznijom uprebom NSAIL raste udeo ulkusa kod kojih je uzrok bolesti nepoznat.

Pacijenti koji su *H. pylori* negativni, ne uzimaju NSAIL ili ASK čine oko petine svih bolesnika sa ulkusom (39).

Britanskim istraživanjem etioloških faktora peptičkog ulkusa utvrđeno je 12% ulkusa koji nisu bili povezani sa *H.pylori* infekcijom i/ili upotrebom NSAIL-a, dok je preko polovine bolesnika (57%) koristilo NSAIL i bilo inficirano sa *H. pylori*. *H.pylori* infekcija ustanovljena je kod 66% bolesnika sa duodenalnim ulkusom i 47% sa ulkusom želuca (40).

U retke uzročnike ulkusne bolesti spada primena drugih ulcerogenih lekova koji ne pripadaju grupi NSAIL. Sa stvaranjem ulkusa povezana je upotreba visokih doza paracetamola, kortikosteroida kod hospitalizovanih pacijenata, sirolimusa, nekih citostatika. I drugi lekovi poput SSRI (selektivni inhibitori preuzimanja serotonina) i bifosfonati su najverovatnije povezani sa stvaranjem ulkusa prema nekim studijama ali još uvek ne postoji dovoljno dokaza da bi se to sa sigurnošću tvrdilo (41, 42).

Hipersekretorna stanja koja dovode do prekomernog lučenja želudačne kiseline poput gastrinoma ili Zollinger-Elisonov sindroma, rezultuju formiranjem multiplih gastroduodenalnih, jejunalnih ili ezofagealnih ulkusa, kao i sistemska mastocitoza, karcinoidni sindrom i mijeloproliferativni sindromi. Zatim maligne bolesti, karcinom želuca, Kronova bolest, sarkoidoza. Mnoga druga stanja povezuju se sa povećanim rizikom za nastanak ulkusne bolesti poput infekcije citomegalovirusom, ciroze jetre, hronična insuficijencija bubrega i drugih hroničnih bolesti.

Posebnu etiološku celinu čine stres ulkusi, koji se javljaju obično kod kritično obolelih, kao posledica komorbiditeta, multiorganske insuficijencije, primene mehaničke ventilacije pluća, opekotine na velikim regijama tela (Curling-ov ulkus) ili povreda glave (Cushing-ov ulkus) (43). Dominantni uzroci nastanka peptičkog ulkusa predstavljaju infekcija *H. pylori* i upotreba ASK i NSAIL. Gastroduodenalne erozije ili stres ulkusi mogu nastati u stanjima nakon velikih operativnih zahvata, zbog hipovolemije koja dovodi do splahnjične hipoperfuzije. Ova vrsta ulkusa može biti asimptomatska, a isto tako može dovesti do krvarenja ili perforacije (44).

Lezije mukoze gornjeg GI trakta mogu se pronaći kod i do 90% bolesnika hospitalizovanih u jedinicama intenzivne terapije (JIT) (45). Incidenca akutnog gornjeg GI krvarenja, kod pacijenata u JIT, iznosi od 0,6 do 8,5 procenata. U novijim istraživanjima incidenca GI krvarenja, kod ovih bolesnika je u opadanju, pre svega zbog ranog započinjanja enteralne nutricije kod kritično obolelih koja sprečava stvaranje ulceracija mukoze gornjeg GI trakta.

Menjaju se i stavovi vezani za rutinsku primenu profilaktičke terapije lekovima koji smanjuju lučenje želudačne kiseline kod bolesnika u JIT. U randomizovanom prospektivnom istraživanju koja je obuhvatila bolesnike hospitalizovane u JIT, grupa mehanički ventiliranih bolesnika koja je primala profilaktičku terapiju pantoprazolom, nije se razlikovala u mortalitetu od grupe koja je primala placebo. Uočen je trend smanjenja učestlosti infektivnih komplikacija, poput *Clostridium difficile* infekcije i bolničke pneumonije kod bolesnika u placebo grupi (46).

Smatra se da je rizik od infekcije povišen zbog poništavanja zaštitne uloge želudačne kiseline u borbi protiv patogenih bakterija. Potrebno je sprovesti istraživanje na većem obimu pacijenata koje bi pokazalo da li je potrebno prekinuti sa profilaktičkom

terapijom inhibitorom protonске pumpe, kod bolesnika u JIT koji su kandidati za enteralnu nutriticiju, jer do sada sprovedena istraživanja sugerišu da ovi lekovi ne smanjuju rizik od pojave GI krvarenja i mortaliteta kod ovih bolesnika.

1.1.2.1.2.1 *HELICOBACTER PYLORI*

H. Pylori je gram negativna, humana patogena bakterije spiralnog oblika koja nastanjuje sluznicu želuca i duodenuma. Infekcija ovom bakterijom je česta i veruje se da je oko polovine svetske populacije inficirano. Prevalenca infekcije povezana je sa higijenskim i socioekonomskim stanjem i razlikuje se u različitim državama.

U razvijenim zemljama prevalenca je niža, pa je tako, od 30 do 40% populacije u SAD inficirano (47). Ne postoje podaci o prevalenci infekcije u Republici Srbiji dok ona u susednoj Republici Hrvatskoj iznosi 60,4% (48, 49).

Većina inficiranih bakterijom ima hroničnu upalu sluznice bez simptoma (50). Ova bakterija uvek izaziva aktivni gastritis koji može dovesti do peptičke ulkusne bolesti, atrofičnog gastritisa, adenokarcinoma želuca i limfoma limfnog tkiva mukoze (eng. *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*, skr. MALT). H. Pylori je prisutan kod 95% pacijenata sa duodenalnim ulkusom i kod 70% onih sa gastričnim ulkusom(51). Eradikacija H. Pylori vodi ka izlečenju gastritisa i može sprečiti njegove komplikacije ili recidiv bolesti (52).

Testiranje i lečenje H. pylori infekcije savetuje se kod pacijenata sa aktivnim ulkusom, ranije lečenim ulkusom, dispepsijom i MALT limfomom (53)

Brojni su mehanizmi kojima H. Pylori štetno utiče na gastričnu mukožu. Prilikom inicijalne infekcije, javlja se period hipogastrinemije i redukcije lučenja želudačne kiseline. U sledećoj fazi alkalna sredina, koju formira H. Pylori, ima inhibitorno dejstvo na antralne D ćelije, što dalje dovodi do umanjene sekrecije somatostatina, koji sprečava inhibisanje sekrecije gastrina od strane antralnih G ćelija, što dovodi do hipergastrinemije, hiperplazije parijetalnih ćelija i povećanog lučenja želudačne kiseline.

Kada je lučenje želudačne kiseline u želucu očuvano, H. pylori inficira uglavnom sluznicu antruma želuca, gde je pH želudačne sekrecije nešto viši. Ukoliko zbog atrofičnog

gastritisa ili primene inhibitora protonske pumpe dodje do razvoja hipohloridije, *H. pylori* će se proširiti i na korpus želuca i dodatno produbiti hipohloridiju i pogoršati inflamaciju (54).

Duodenalne ulceracije su, iz tog razloga, češće kod pacijenata dominatno antralnim bakterijskim gastritisom, gde hipergastrinemija vodi do povećanja kiselosti u duodenumu.

Kod duodenalnih ulkusa, metaplazija duodenalne mukoze dovodi do stvaranja područja ektopične gastrične mukoze, što omogućava kolonizaciju i duodenuma od strane *H. Pylori*. Dalje ovaj proces dovodi do smanjenja oslobađanja bikarbonata koje je stimulirano od strane želudačne kiseline, čime se stvaraju uslovi za znatno češće javljanje duodenalnog ulkusa koji se kod ovakvih pacijenata javlja i do 50 puta češće (55).

Povećan rizik za nastanak ulkusa može se delom objasniti i sposobnošću *H. Pylori* da blokira oslobađanje sekretina iz mukoznih ćelija duodenuma (56). Dejstvo sekretina ogleda se u podizanju pH duodenalne sekrecije, kroz usporavanje pražnjenja želuca, redukovanje sekrecije želudačne kiseline, i stimulacijom sekrecije žuči, mukusa i pankreasnih sokova koji imaju alkalni pH. Celokupan process dovodi do acidifikacije duodenalnog sadržaja. Pored navedenih mehanizama, *H. Pylori* proizvodi toksine, oslobađa citokine (posebno interleukin IL-8) i aktivira inflamatorne ćelije koje dalje doprinose oslobađanju medijatora inflamacije (57).

Metaanalizom iz 2002 godine utvrđeno je da je duodenalni ulkus blisko povezan sa *H. pylori* infekcijom za razliku od ukusa želuca (58). U praksi, kada se lekari sreću sa duodenalnim ulkusom uvek je neophodno utvrditi *H. pylori* status kod pacijenta i sprovesti eradikacionu terapiju u slučaju dokazane infekcije.

Pokazano je da pacijenti sa infekcijom *H. pylori* imaju povišen nivo gastrina u mirovanju i nakon stimulacije obrokom kao i sniženu produkciju gastričnog mukusa i isto tako smanjenu produkciju bikarbonata na nivou duodenalne mukoze, što su sve predisponirajući faktori za nastanak ulkusne bolesti. Eradikacija *H. pylori* dovodi do smanjene stope recidiva ulkusa sa 67% na 6% i sa 59% na 4% kod pacijenata sa duodenalnim, odnosno gastričnim ulkusom (59).

Definicija, načini dijagnostike i terapijske smernice *H. pylori* infekcije jasno su definisane Maastricht konsenzusom (52).

1.1.2.1.2.2 NSAIL

Drugi najčešći uzročnik peptičke ulkusne bolesti je upotreba lekova iz grupe NSAIL. Primena NSAIL predstavlja najčešći uzročnik razvoja peptičkog ulkusa kod pacijenata bez infekcije *H. pylori* i sa obzirom na stalni trend pada prevalencije ove infekcije u razvijenim zemljama postaje vodeći uzrok komplikacija ulkusne bolesti (60).

NSAIL izazivaju dispeptičke smetnje kod i do 40% pacijenta koji ih koriste, dok se teže komplikacije poput krvarenja, perforacije ulkusa ili gastroduodenalne opstrukcije javljaju nešto ređe i često bez prethodnih simptoma (61). Prevalencija krvarenja iz peptičkog ulkusa kod pacijenta koji u dužem periodu uzimaju NSAIL iznosi od 20-30% (62).

Patogeneza oštećenja mukoze GI trakt ovim lekovima je multifaktorijalno (63). Topikalni efekat NSAIL izaziva inicijalno mukozne erozije, direktno svojim hemijskim dejstvom slabih liposolubilnih organskih kiselina. Oni rastvaraju fosfolipide membrane, narušavaju mukoznu barijeru i provociraju površinske lezije mukoze. To omogućava prodor ovih molekula u ćelije, gde takođe izazivaju toksični efekat i aktiviraju apoptozu (63).

Uporedo sa tim NSAIL deluju sistemski i dovode do inhibicije ciklooksigenaze, inhibišući formiranje prostaglandina i umanjuju njihov protektivni efekat. Umanjuje se zaštitni efekat mukoze želuca odnosno stimulisanje sekrecije mukusa i bikarbonata, te proliferacije ćelija i poboljšanje prokrvljenosti mukoze.

Put ciklooksigenaze (eng. *Cyclo-oxygenase*, skr. COX) je deo lanca sinteze prostaglandina i tromboksana od arahidonske kiseline. Postoje dva izoenzima ciklooksigenaze koji učestvuju u sintezi prostaglandina COX-1 u većoj meri i COX-2 u manjoj meri. Prostaglandini su proinflamatorni signalni molekuli, a oni koji nastaju uz pomoć COX-1 su najvažniji u zaštiti želudačne sluznice. NSAIL inhibišu COX izoenzime a time i stvaranje prostaglandina reverzibilno, dok ASK inhibiše COX izoenzime ireverzibilno (64).

Prostaglandini regulišu protektivne faktore poput očuvanja hidrofobnog bikarbonatnog mukoznog sloja na površini sluznice, promovišu ćelijsko obnavljanje,

remodelovanje i adekvatnu prokrvljenost. Na ovaj način oni pomažu da se homeostaza sluznice očuva.

Istovremeno prisustvo *H. pylori* produbljuje i povećava verovatnoću štetnog uticaja primene NSAIL (65). Rizik na godišnjem nivou za nastanak komplikacija ulkusne bolesti opasnih po život je 1 do 4 % kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji NSAIL, stariji pacijenti su pod najvećim rizikom (66). Perforacija ulkusa kao jedna od težih komplikacija u oko polovini slučajeva javlja se zbog upotrebe NSAIL i to najčešće kod starijih bolesnika koji uzimaju aspirin /ili druge NSAIL zbog kardiovaskularnih oboljenja ili artropatije.

Osim starije dobi, ostali faktori rizika za nastanak ulkusne bolesti povezane sa primenom NSAIL kao i komplikacije ulkusne bolesti, su ranija istorija ulkusa ili gastrointestinalna krvarenja, kortikosteroidna ili antikoagulantna terapija, oštećenja drugih vitalnih organa (43). Inhibitori protonске pumpe i minimalizuju štetni efekat NSAIL koji dovodi do nastanka ulkusne bolesti i isto tako smanjuje stopu rekurencije ulkusa izazvanog primenom NSAIL.

1.1.2.1.3 Komplikacije ulkusne bolesti

Ukoliko se napredovanje peptičke ulkusne bolesti ne zaustavi, mogu se javiti ozbiljne komplikacije poput krvarenja, perforacije, penetracije, opstrukcije izlaznog trakta želuca.

Krvarenje iz gornjeg GI trakta najčešća je komplikacija peptičke ulkusne bolesti, i čini 73% ukupnih komplikacija, perforacija čini 9%, a opstrukcija izlaznog trakta želuca 3% (13).

Godišnja incidenca peptičke ulkusne bolesti iznosi 100/100 000 stanovnika, dok je incidenca komplikacija ulkusne bolesti 70/100 000 stanovnika godišnje. Incidenca krvarenja iz peptičkog ulkusa iznosi 19.4–57.0 na 100,000 stanovnika, a stopa incidence perforacije od 3.8–14 na 100,000 stanovnika, na godišnjem nivou (2).

U poslednjoj deceniji ustanovljen je pad broja komplikacija peptičkog ulkusa, sa manje od 30 slučajeva komplikacija ulkusne bolesti na 100 000 stanovnika godišnje (67, 68).

Opadanje incidence krvarenja i perforacije peptičkog ulkusa je konstantno i verovatno se može dovesti u vezu sa opadanjem prevalencije *H.pylori* infekcije (13, 67, 69).

U periodu sve češćih slučajeva eradikacije *H. pylori* kod hroničnih korisnika koji uzimaju NSAIL kao i dostupnosti gastroprotektivnih lekova poput inhibitora protonske pumpe i cox-2 inhibitora očekuje se dalje smanjenje incidence komplikovane peptičke ulkusne bolesti.

Upotreba NSAIL je dokazano najznačajniji faktor koji utiče na težinu i stopu komplikacija ulkusne bolesti, posebno kod starijih pacijenata, sa procenjenim relativnim rizikom od nastanka komplikacija 5,3 (95% CI 4.5-6.2). Rizik varira zavisno od korišćenog leka, ustanovljeno je da je najniži za aceclofenac i diclofenac a čak četiri puta viši za ketorolac. Rizik od komplikacija raste sa povećanjem doze NSAIL-a i sa istovremenom upotrebom aspirina. (70).

Primarna i sekundarna prevencija komplikacija ulkusne bolesti sprovodi se primenom inhibitora protonske pumpe kod rizičnih pacijenata. Ustanovljeno je značajno opadanje stope komplikacija peptičkog ulkusa nakon uvođenja ovih lekova u upotrebu. Uzrok ovog smanjenja je zapravo multifaktorijalan i osim uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju, uključuje i smanjenje pušenja, racionalniju upotrebu NSAIL, kao i opadanje učestalosti *H. pylori* infekcije (71).

Infekcija *H. pylori* takođe je faktor rizika za komplikovanu ulkusnu bolest. Ona značajno povećava rizik od krvarenja iz duodenalnog ulkusa ali ne i iz gastričnih ulkusa (72).

Navedene mere primarne i sekundarne prevencije komplikacija ulkusne bolesti, kao i savremena terapija ovih stanja dovela je do bolje prognoze kod ovih bolesnika. Isključivo hirušku terapiju zaustavljanja upornog i recidivirajućeg krvarenja iz peptičkog ulkusa zamenila je manje invazivna endoskopska terapija.

Savremena terapija krvarenja iz peptičkog ulkusa podrazumeva resuscitaciju infuzijom kristaloidnih rastvora, radi nadoknade volumena krvi, transfuziju krvi ukoliko je

to indikovano. Odmah po prijemu potrebno je uključiti u terapiju i blokator protonske pumpe i to u visokoj dozi (80 mg inicijalno a potom 8 mg kontinuirane infuzije pantoprazola na sat).

Radi postavljanja dijagnoze i zaustavljanja krvarenja indikovana je rana endoskopija, u prva 24 h od prijema i eventualno endoskopska hemostaza ako su prisutne endoskopski vidljive stigmatе skorašnjeg krvarenja ili aktivno krvarenje. U slučaju da se ponavljanim endoskopskim intrevencijama ne uspe zbrinuti krvarenje, posebno kod hemodinamski nestabilnih pacijenata, indikovana je selektivna angiografija sa ciljem zaustavljanja krvarenja ili hiruška intrevencija.

Uz sve prednosti rane ezofagogastroduodenoskopije kod akutnog gornjeg GI krvarenja, ona ima i svoje nedostatke i nije uvek povezana sa boljim ishodom lečenja (73, 74). Ovo se može objasniti činjenicom da pacijenti često sa brojnim komorbiditetima nisu često optimalno hemodinamski pripremljeni za pregled, da je endoskopija u kratkom vremenskom roku od prijema, često otežana zbog prisustva hrane, sveže krvi i koaguluma u lumenu želuca dok istovremeno postoji veća potreba i za primenom endoskopske hemostaze koja može biti povezana sa komplikacijama. Istovremeno predugo odlaganje endoskopije, takođe dovodi do porasta mortaliteta od akutnog gornjeg GI krvarenja.

Komplikacije peptičkog ulkusa imaju visoku stopu mortaliteta, a mortalitet se povećava sa starošću, delom usled povećanja broja pridruženih bolesti među starijom populacijom (69, 75). Mortalitet od komplikacija ulkusne bolesti je, na primer, čak deset puta veći nego od akutnog apendicitisa ili akutnog holecistitisa. Kod pacijenta sa krvarenjem većina fatalnih ishoda je posledica narušene kardiopulmonalne funkcije a ne samog krvarenja.

Kod pacijenata sa perforacijom mortalitet nakon hiruškog zbrinjavanja ove komplikacije je visok, jedan od svaka tri pacijenta koja su operisana zbog perforacije umire (76). Pacijenti starije životne dobi, oni sa komorbiditetima i postoperativnim komplikacijama imaju veći rizik od smrtnog ishoda.

Kod bolesnika sa krvarenjem iz peptičkog ulkusa većina smrtnih ishoda (80%) povezana je sa otkazivanjem organa, srčanom i respiratornom insuficijencijom ili uznapredovalim malignitetom (77).

1.1.2.1.4 Faktori rizika za krvarenje iz peptičkog ulkusa

Otkriće H. pylori usmerilo je mnoga istraživanja ka patogenetskoj povezanosti H. pylori i peptičke ulkusne bolesti (78.). Brojna istraživanja pokazala su povezanost između infekcije H. pylori i pojave krvarenja iz peptičkog ulkusa (72, 79, 80). Procenjen rizik za nastanak krvarenja iz PU u prisustvu H.pylori infekcije je 1,79-5,98 (58, 72).

Konsenzusom na svetskom nivou došlo se do preporuka za obaveznom eradikacijom H. pylori kod pacijenata koji boluju od peptičke ulkusne bolesti (81-84)

Rizik od peptičkog ulkusa dodatno je povišen kod pacijenta koji istovremeno imaju infekciju H. pylori i koriste NSAIL u poređenju sa onima koji samo uzimaju NSAIL a H. pylori su negativni (58). U slučajevima kada je infekcija H. pylori održana sa upotrebom NSAIL, rizik od pojave krvarenja iz ulkusa veći je u poređenju sa slučajevima izolovanog prisustva gore navedenih faktora rizika (2). Eradikacija H. pylori infekcije pre započinjanja terapije NSAIL smanjuje učestalost pojave peptičkog ulkusa (85).

Rizik od komplikacija ulkusne bolesti povišeni četiri puta kod pacijenata koji koriste NSAIL. Istovremena upotreba NSAIL ili ASK sa antikoagulantnom terapijom, kortikosteroidima i selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina povećava rizik za gornje GI krvarenje (86).

Stariji pacijenti imaju veći rizik od komplikacija zbog toksičnog dejstva NSAIL na mukozu želuca i duodenuma. Ovo je verovatno posledica smanjene otpornosti sluznice ali takođe može biti povezano sa smanjenom bubrežnom funkcijom i sniženim klirensom kreatinina što dovodi viših nivoa leka u plazmi pacijenta (87).

Između ostalih faktora koji doprinose razvoju komplikacija ulkusne bolesti navodi se i konzumiranje alkohola i cigareta. Psihološki stres povećava incidencu peptičkog ulkusa kod pacijenata, delom i zbog uticaja stresa na druge faktore rizika poput pušenja, konzumacije alkohola i nedostatak fizičke aktivnosti (88).

Potvrđena je povezanost između pušenja preko 15 g duvana dnevno (jedna cigareta u proseku sadrži jedan gram duvana) i rizika za nastanak perforacije peptičkog ulkusa (89).

Utvrđeno je postojanje veze između pušenja i pojave hemoragije kao komplikacije ulkusne bolesti (90, 91). U odnosu na demografske karakteristike ističe se uticaj muškog pol i starosne dobi kao faktora rizika za nastanak krvarenja iz peptičkog ulkusa, međutim podaci su oprečni (91, 92).

Konzumacija 28-41 alkoholnih pića nedeljno, kao i više od toga smatra se povezanim sa krvarenjem iz peptičkog ulkusa, međutim podaci su takođe oprečni (89, 90). Značajnim faktorom rizika smatra se veličina ulkusa preko 1 cm (91).

1.1.2.1.5 Stopa mortaliteta kod krvarenja iz peptičkog ulkusa

Krvarenje iz peptičkog ulkusa jedna je od najozbiljnijih komplikacija sa održavanjem visoke stope smrtnosti među pacijentima, koja može da isnosi i do 10%.

Prema petogodišnjoj observacionoj studiji sprovedenoj u susednoj Hrvatskoj mortalitet unutar 30 dana je iznosio 4,6% kod pacijenta sa ulkusnom želuca ili duodenuma (93). Stopa mortaliteta kod krvarenja može biti i manja (1,7-6,2%), ali je uvek povezana sa starijom životnom dobi (>65 godina) i prisustvom komorbiditeta kao što su sepsa, maligne bolesti, ishemijske bolesti srca (94, 95). Utvrđeno je da oko 80% od ukupnog broja preminulih bolesnika, umire iz razloga koji nisu direktno povezani sa krvarenjem (96).

Osim toga, nakon što prežive epizodu akutnog krvarenja, pacijenti mogu biti pod rizikom za dugoročno povišen mortalitet iz razloga koji nisu povezani sa samom ulkusnom bolešću. Prospektivnom studijom dokazano je da su pacijenti, koji su preživeli epizodu ulkusnog krvarenja imali, dugoročno, značajno viši mortalitet (15.8%; 155 od 978) u poređenju sa opštem populacijom (3.9%, 193 od 5000) (RR, 2.1; 95% CI, 1.7–2.6) (97).

Nije sasvim sigurno zbog kojih faktora ulkusno krvarenje može da dovede do porasta mortaliteta dugoročno. Peptički ulkus može biti i pokazatelj narušenog opšteg zdravlja pacijenta, a ne pravi uzrok dugoročno povišenog mortaliteta. Pacijenti sa peptičkim ulkusom često imaju velik broj komorbiditeta (koji ponekad nisu dijagnostifikovani u trenutku krvarenja).

1.1.2.1.6 Faktori rizika za povišeni mortalitet od ulkusne bolesti

U dostupnim istraživanjima, najčešće se kao faktor koji doprinosi povećanoj stopi mortaliteta kod obolelih od ulkusne bolesti navodi starija životna dob. Ovo se odnosi na pacijente stare 60 i više godina (69, 98-100). Prisustvo pridruženih bolesti takođe je povezano sa povišenom stopom mortaliteta nakon krvarenja i perforacije ulkusa. Ustanovljeno je da je mortalitet od gornjeg GI krvarenja bio znatno veći među pacijentima koji su bolovali od težeg kardiomiopatskog oboljenja (101).

Velika studija sprovedena u Ujedinjenom Kraljevstvu koja je analizirala mortalitet kod pacijenta sa gornjim GI krvarenjem, utvrdila je da je oko polovine pacijenata sa krvarenjem imalo značajne komorbiditete. Ishemijska bolest srca bila je zastupljena kod čak petine pacijenata, dok je jedna trećina pacijenata uzimala aspirin, klopidogrel ili varfarin (77).

Mortalitet kod gornjeg GI krvarenja, gotovo uvek je posledica narušenog rada drugih organskih sistema, i vrlo često je povezan sa kardiorespiratornim komplikacijama.

Stariji pacijenti, a pogotovo oni sa višestrukim komorbiditetima znatno teže podnose gubitak krvi od mlađih inače zdravih pacijenata.

Posledice kardiovaskularnih komplikacije nakon privremenog ukidanja antiagregacioni ili antikoagulantne terapije mogu biti fatalne i rizik za pacijente u ovim situacijama često prevazilazi rizik od akutnog krvarenja. Prekid antiagregacione terapije, prema studiji Sung i saradnika pokazao je značajna skok mortaliteta u prvih 8 nedelja nakon epizode akutnog krvarenja zbog peptičkog ulkusa (77).

Nespecifični komorbiditet značajno je povezan sa povećanom stopom mortaliteta nakon krvarenja ili perforacijom peptičkog ulkusa (102). Prethodno nepostojanje ulkusne

bolesti takođe se smatra riziko faktorom koji može doprineti povećanoj stopi smrtnosti nakon krvarenja. Takođe, pacijenti koji su prethodno bolovali od ulkusne bolesti imaju manji rizik za mortalitet nakon hemoragije u poređenju sa pacijentima bez prethodnog ulkusnog oboljenja (103). Dokazano je takođe, da je šokno stanje povezano sa povećanjem mortaliteta kod pacijenata sa krvarenjem iz peptičkog ulkusa, kao i odlaganje tretmana kod bolesnika sa akutnim krvarenjem ili perforacijom (104-106).

1.1.2.1.7 Stopa recidiva krvarenja kod peptičke ulkusne bolesti

Komplikacija ulkusa, u smislu ponovne pojave krvarenja iz ulkusa javljaju se čak u nekim slučajevima i kod trećine pacijenata, a najrizičniji period je upravo vreme neposredno nakon nastanka inicijalne epizode krvarenja iz ulkusa.

Stopa recidivnog krvarenja u istraživanjima kretala se od 0% do 31 % (107).

Dva istraživanja, koja su ispitivala stopu pojave ponovnog krvarenja u period od 7 do 30 dana nakon inicijalnog krvarenja, pokazala su da se ponovno krvarenje u 90% slučajeva javilo unutar prvih sedam dana (108, 109).

Pacijenti bez prethodne dijagnoze peptičkog ulkusa imaju veći rizik od smrti u odnosu na pacijente kod kojih je prethodno dijagnostikovana peptička ulkusna bolest (103). Ova činjenica može se delom objasniti preventivnim merama koje se sprovode kod pacijenata sa prethodnom istorijom peptičke ulkusne bolesti, poput eradikacije infekcije H. pylori, terapije inhibitorima protonske pumpe, izbegavanje primene acetil-salicilne kiseline (aspirina) i NSAIL. Isto tako, veća je verovatnoća da ova se grupa pacijenata ranije javlja lekaru, te se ranije započne lečenje (2). Uprkos činjenici da primena aspirina ili NSAIL predstavlja rizik za nastanak ponovnog krvarenja iz peptičkog ulkusa, što samo po sebi nosi uvećan rizik za smrtni ishod, pokazalo se da je stopa mortaliteta nakon komplikacije peptičkog ulkusa ista bez obzira na primenu aspirina ili NSAIL. Ovo sugeriše da veliki

broj smrtnih slučajeva nakon hemoragije ili perforacije peptičkog ulkusa zapravo nastaje zbog pridruženih oboljenja nego usled samog krvarenja.

Preporuka je da pacijenti, sa prethodnom pojavom komplikacija peptičke ulkusne bolesti, kada god je moguće, trebaju eliminisati faktore rizika za nastanak komplikacija. Ovo uključuje eradikaciju *H. pylori* i opreznu upotrebu aspirina i NSAIL uz gastroprotekciju i inhibitorom protonske pumpe kada god je moguće.

Pacijenti sa idiopatskim peptičkim ulkusom koji nemaju infekciju *H.pylori* kao i pacijenti kod kojih je neophodna dugotrajna primena NSAIL ili aspirina trebaju dobiti kontinuirano profilaktičnu terapiju inhibitorima protonske pumpe (2).

Prema istraživanju sprovedenom u SAD, nije opao broj bolničkih prijema usled komplikacija peptičke ulkusne bolesti, uprkos smanjenju učestalosti javljanja *H. pylori* kao i povećanju stope eradikacije *H. pylori* (110). Isto tako, eradikacija *H. pylori* može umanjiti stopu javljanja ponovnog krvarenja iz ulkusa kod pacijanata koji kontinuirano uzimaju niske doze aspirina (111). Eliminisanje pojedinačnih faktora rizika može umanjiti štetan efekat drugog nezavisnog faktora za nastanak krvarenja iz peptičkog ulkusa (112).

H. pylori infekcija je nezavisan faktor rizika za nastanak krvarenja iz duodenalnog ulkusa. Gastrični ulkusi kod pacijenata sa infekcijom *H. pylori* u kombinaciji sa starijom životnom dobi i upotrebom NSAIL ili ASK uvećavaju imaju povećan rizik za akutno krvarenje. Eradikacija *H. pylori* može umanjiti rizik od nastanka ponovnog krvarenja kod peptičkog ulkusa i povezanih komplikacija. Broj hospitalizovanih pacijenata zbog pojave krvarenja iz peptičkog ulkusa nije se smanjio uprkos eradikaciji *H. pylori* infekcije.

Udružena upotreba NSAIL, starija životna dob, i prisustvo pridruženih bolesti trenutno se smatraju rizikom faktorima za nastanak krvarenja iz gornjih partija GI trakta (112). Iako je zapaženo opadanje incidence peptičke ulkusne bolesti, krvarenje iz peptičkog ulkusa ostaje jedno od najznačajnijih kliničkih stanja u svim delovima sveta (96). Navedena istraživanja ukazuju takođe na povećan udeo epizoda krvarenja koja se povezuju sa primenom aspirina i nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL).

Stopa smrtnosti povezana sa krvarenjem iz peptičkog ulkusa iznosi 5-10 %, uprkos napretku u oblastima konzervativnog tretmana lekovima i endoskopskog lečenja ovog kliničkog stanja (103, 108, 109).

Endoskopska terapija, uz upotrebu inhibitora protonske pumpe, može prevenirati epizode ponovnog krvarenja iz ulkusa, dovesti do smanjene potrebe za ponovnim endoskopskim intervencijama i umanjiti neophodno hiruško zbrinjavanje što sve dovodi do smanjenja stope mortaliteta. Ipak još uvek u ovoj grupi pacijenata ostaje značajan procenat pacijenata kod kojih se ipak javi ponovno krvarenje, što se delom može objasniti činjenicom da je krvarenje iz peptičkog ulkusa u prvom redu kliničko stanje koje pogađa stariju populaciju, sa preko 60% pacijenata starijih od 60, a oko 20% starijih od 80 godina (113, 114).

Zbrinjavanje starijih bolesnika sa krvarenjem iz peptičkog ulkusa predstavlja jedan od najvećih izazova, sa obzirom da ova grupa pacijenata ima veći broj pridruženih bolesti, češće upotrebljavaju aspirin i NSAID i teže tolerišu hemodinamsku nestabilnost (96).

1.1.2.2 MALLORY - WEISSOV SINDROM

Mallory-Weiss rascepi javljaju se u distalnom kraju jednjaka blizu gastroezofagealnog spoja kao posledica napinjanja ili povraćanja. Rascep mukoze i submukoze, ponekad sve do mišićnog sloja, nastaje usled produženog povraćanja. Ovi rascepi uključuju krvarenje bilo iz venskog ili iz arterijskog pleksusa. Bolest se najčešće prezentuje hematemezom, obično kraće vreme nakon snažnog povraćanja ili kao melena, u slučajevima kada je krvarenje obilnije.

Pacijenti sa ovim kliničkim stanjem često anamnestički navode ekscesivnu upotrebu alkohola (115). Većina rascepa kod pacijenata, bez prisutne portne hipertenzije zaceli spontano unutar 48 h, te je dovoljan samo konzervativni tretman. Manje uobičajeni su slučajevi pojave nekontrolisanog ili ponovnog krvarenja kada je neophodno zbrinjavanje endoskopskom intervencijom poput mehaničke hemostaze, termalne koagulacije, angiografije sa selektivnom embolizacijom ili hirurģijom (116).

Iako većina pacijenata koji krvare zbog Mallory-Weiss rascepa ne zahteva terapijsku intervenciju osim nadoknade volumena krvi, klinički tok ovog sindroma je nepredvidiv i ponekad može imati i fatalan ishod. Prospektivnom studijom koja je

analizirala 281 bolesnika hospitalizovanih zbog akutnog gornjeg GI krvarenja izazvanog Mallory-Weiss rascepom, ukupan mortalitet unutar 30 dana od prijema je iznosio 5,3% i nije se značajno razlikovao od mortaliteta u kod krvarenja zbog peptičkog ulkusa (93).

1.1.2.3 DIEULAFOYLEZIJA

Dieulafoy oboljenje predstavlja krvarenje iz većeg aberantnog krvnog suda unutar mukoze, kao posledica rascepa mukoze, usled direktnog mehaničkog pritiska i posedične erozije sluznice. Prvi slučaj opisan je 1884, a kasnije 1898 još bolje definisan od strane Dieulafoy-a (117).

Zbog dugog asimptomatskog toka bolesti, sve do pojave masivnog krvarenja, i teškog endoskopskog uočavanja predstavlja dijagnostički i terapijski izazov.

Ovaj klinički entitet retko je uzročnik GI krvarenja, u 0,3-7% slučajeva akutne hemoragije, i najčešće se javlja na sluznici male krvine želuca (118). Faktori koji dodatno utiču na nastanak ovog tipa krvarenja predstavljaju hronični gastrični ulkus, konzumiranje alkohola i upotreba NSAIL (117). Obično klinička slika podrazumeva pojavu masivne hematemeze ili melene kod pacijenata koji obično nemaju istoriju krvarenja iz GI trakta. Sa obzirom na to da se radi o arterijskom krvarenju, često dolazi do značajnog krvarenja što utiče i na krajnji ishod bolesti.

Endoskopska terapija mehaničku hemostazu hemoklipsima, termalnom koagulacijom ili ligiranje gamicama (eng. *band ligation*) pokazala se kao najefikasniji vid zbrinjavanja ovakvog tipa GI krvarenja (118). U poslednje vreme primena endoskopije pomoću video kapsule opisuje se kao efikasno sredstvo u dijagnostici ovog oboljenja (119).

1.1.3 Postavljanje dijagnoze krvarenja iz gornjih partija GI trakta

Gastrointestinalno krvarenje je jedno od najčešćih problema sa kojim se gastroenterolozi sreću u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Uprkos tome, postavljanje tačne dijagnoze često može biti jedan od najkompleksnijih zadataka u savremenoj medicini. Uspešna dijagnostika i odabir adekvatnog terapijskog tretmana GI krvarenja zahteva multidisciplinarni pristup koji podrazumeva angažovanje lekara različitih specijalnosti.

Krvarenje iz gornjih partija GI trakta najčešće se prezentuje hematemezom ili melenom. Klinička slika krvarenja iz gornjih partija GI trakta zavisi od jačine krvarenja. Gubitak krvi u količini od 100 ml dnevno može biti asimptomatski, dok se gubitak od 500 ml na dan manifestuje sistemskim odgovorom, tahikardijom i hipotenzijom. Oko 75% pacijenata sa GI krvarenjem, iz gornjih partija GI trakta, predstavlja asimptomatske slučajeve ili pacijente sa blažom kliničkom slikom koji se mogu zbrinuti konzervativnim lečenjem, kod retkih niskorizičnih pacijenata čak i u ambulatnim uslovima, dok 25% pacijenata zahteva hitno zbrinjavanje ili primenu mera resustitucije (120).

Kada se sumnja na akutno krvarenje, potrebna je konsultacija gastroenterologa, a u slučaju masivnog krvarenja i specijaliste interventne radiologije kao i specijalista hiruških grana, kako bi se odabrao adekvatan terapijski tretman. Ključna dijagnostička metoda za postavljanje dijagnoze i otkrivanja uzroka akutnog gornjeg GI krvarenja je ezofago-gastro-duodenoskopija. Pored ove dijagnostičke i trepijske metode, u dijagnostici izroka krvarenja od pomoći može biti i kompjuterizovana tomografija sa angiografijom, selektivna angiografija i scintigrafija.

Sa obzirom da je neophodan multidisciplinarni pristup u procesima dijagnostike i odabira terapije GI krvarenja, svakako je poželjno doći do jedinstvenih stavova među specijalistima o načinu zbrinjavanja pacijenata sa GI krvarenjem.

Uprkos savremenoj dijagnostici i terapiji krvarenje iz gastrointestinalnog trakta značajno participira u broju hospitalizacija i hospitalnom mortalitetu (23, 121). Klinička slika GI krvarenja kreće se od asimptomatskog stanja, pacijenata sa blagim simptomima koji zahtevaju samo konzervativno lečenje, do stanja kritično obolelog kojima je neophodno hitno zbrinjavanje.

1.1.4 Terapija krvarenja iz gornjih partija GI trakta

Kod bolesnika sa akutnim gornjim nevarksnim krvarenjem, pre svega je inicijalno bitno postići hemodinamsku stabilizaciju sa brzom i adekvatnom nadoknadom ekstracelularne tečnosti. Lekove koji suprimiraju lučenje želudačne kiseline je potrebno što pre uključiti u terapiju. Ovi lekovi smanjuju direktno oštećenje tkiva od strane želudačne kiseline a istovremeno sprečavaju da ova kiselina inhibiše koagulaciju. Preporuka je da se započne sa infuzijom inhibitora protonske pumpe, najčešći pantoprazola u dozi od 8 mg/h.

Od svih dijagnostičkih i terapijskih procedura inicijalna metoda izbora je gornja GI endoskopija sa primenom endoskopske hemostaze, zbog značajne dijagnostičke prednosti i niskog morbiditeta povezanog sa ovom vrstom terapije. Endoskopska hemostaza najčešće se postiže kombinovanim metodom, mehaničkom hemostazom postavljanjem hemoklipsa na ledirani krvni sud uz injekcionu metodu (injekcija razblaženog adrenalina u okolinu krvnog suda) koja omogućava da se krvarenje privremeno kontroliše i na taj način olakšava vizualizacija lezije. Injekcija adrenalina doprinosi i održavanju hemostaze nakon aplikacije hemoklipsa. Termokoagulaciona metoda toplotnom sondom (eng. *heater probe*), argon plazmom ili koagulacionim kleštima je takođe efikasna ali nosi sa sobom rizik od odložene perforacije. Poslednjih godina u upotrebi je i hemostatski sprej, kao pomoćna metoda u slučajevima kada se na drugi način ne može zaustaviti krvarenje.

Termokoagulaciona metoda je jednako efikasna kao i mehanička metoda hemostaze hemoklipsom. Kombinovana terapija koja podrazumeva i injekciju razblaženog adrenalina, uz neku od gore pomenutih hemostatski metoda, superiorna u odnosu na hemostazu postignutu samo se injekcijom razblaženog adrenalina (122).

Endovaskularne i hiruške procedure primenjuje se u slučajevima kada se endoskopskim procedurama ne uspe zbrinuti krvarenje, sa obzirom na veći morbiditet i mortalitet povezan sa primenom ovih terapijskih procedura (123).

1.1.5 Procena težine krvarenja i ugroženosti bolesnika sa krvarenjem iz gornjih partija GI trakta

Pravovremena procena težine krvarenja, važna je za adekvatnu trijažu pacijenata. Ona omogućava prepoznavanje onih kojima je potrebna urgentna ezofagogastroduodenoskopija, prepoznavanje onih koji imaju povišen rizik od lošeg ishoda krvarenja i povišen rizik za recidivirajuće krvarenje. U tu svrhu se koriste različiti bodovni sistemi za procenu rizika kod krvarećeg bolesnika.

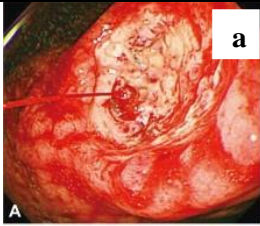
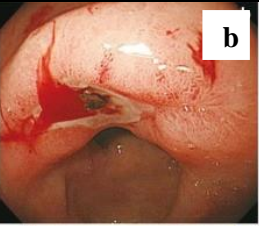




Bodovni sistemi imaju zadatak da nam pomoći grupisanja podataka o prezentaciji i faktorima rizika za loš ishod bolesti omoguće pravovremenu i adekvatnu intervenciju kod rizičnih pacijenata.

Pacijenti sa akutnim gornjim gastrointestinalnom krvarenjem se obično hospitalizuju u odeljenje, jedinice poluintenzivne ili intenzivne nege radi sprovođenja dijagnostike i adekvatne terapije. Težina klinički slike može varirati od blagog pa sve do po život ugrožavajućeg krvarenja (124).

Glavni cilj bodovnih sistema je da se pacijenti razdvoje u dve grupe visoko rizičnu i nisko rizičnu. Bodovni sistemi su razvijeni se različitim ciljevima, da procene mortalitet, potrebu intervencijom ili transfuzijom krvi. Neki od njih koriste samo kliničke podatke dok je za druge neophodno poznavanje i endoskopskog nalaza.

Posebno je velik značaj Forrest-ove klasifikacije kod nevariksnog krvarenja, kojom se pri inicijalnoj endoskopiji ocenjuje aktivnost krvarenja i rizik za pojavu recidiva bez primenjene endoskopske terapije (125). Lezije visokorizične za recidiv krvarenja su: aktivno pulsirajuće ili slivajuće krvarenje (Forrest I a i I b), vidljiv ogoljen krvni sud (Forrest II a) i fiksiran koagulum na leziji sluznice (Forrest II b). Ulkusne lezije sa čistom bazom, bilo da su sa pigmentnim tačkama Forrest II c ili potpuno prekrivene fibrinom Forrest III, imaju izrazito nizak rizik od pojave recidiva krvarenja te ovi bolesnici mogu, u nekom slučajevima, nastaviti lečenje i ambulatno.

Slika broj 2. Forrest klasifikacija lezija sluznice kod akutnog gornjeg GI krvarenja

			a - Forrest Ia: Krvarenje u mlazu
			b - Forrest Ib: Slivajuće krvarenje
			c - Forrest IIa: Vidljivi krvni sud koji ne krvari
			d - Forrest IIb: Adherentan koagulum
			e - Forrest IIc: Hemosiderinska tačka
			f - Forrest III: Čista baza ulkusa

Izvor: Kim SY, et al. Management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Clin Endosc 2012;

Nakon detaljnog endskopskog pregleda sluznice gornjih partija GI trakta i identifikacije lezije odgovorne za krvarenje, samo kod bolesnika koji imaju lezije koje aktivno krvare, ili su visokorizične za recidiv krvarenja, je indikovano načiniti endoskopsku hemostazu (32). Najčešće se uz infiltraciju okoline ulkusa rastvorom adrenalina koristi mehanička metoda postavljanja hemoklipsa ili termička koagulacija. Ponavljanje endoskopije indikovano je u slučaju kada lekar nije siguran da je hemostaza adekvatno uspostavljena, kod visoko rizičnih lezija i svakako u slučaju pojave recidiva krvarenja.

Tabela 1. Forrest klasifikacija krvarenja iz peptičkog ulkusa sa prevalencom i rizikom od recidiva krvarenja (126, 127).

Forrest klasifikacija	Prevalenca	Incidenca recidiva krvarenja bez endoskopske terapije	Incidenca recidiva krvarenja nakon endoskopske terapije
<u>Tip I:</u> Aktivno krvarenje			
<u>Ia:</u> Krvarenje u mlazu	8%	55%	24%
<u>Ib:</u> Slivajuće krvarenje	19%		19%
<u>Tip II:</u> Nedavno krvarenje			
<u>Ila:</u> Vidljivi krvni sud koji ne krvari	20%	43%	20%
<u>Ilb:</u> Adherentan koagulum	14%	22%	17%
<u>Ilc:</u> Hemosiderinska tačka	14%	10%	9%
<u>Tip III:</u> Lezija bez krvarenja			
<u>III</u> Čista baza ulkusa	26%	5%	1%

1.1.5.1 BODOVNI SISTEMI ZA STRATIFIKACIJU RIZIKA KOD GORNJEG NEVARIKSNOG GASTROINTESTINALNOG KRVARENJA

Kod pacijenata sa akutnim gornjim gastrointestinalnim krvarenjem u upotrebi je veći broj bodovnih sistema za procenu rizika koji mogu da se izračunaju pre endoskopije ili nakon uvida u endoskopski nalaz. Ovi bodovni sistemi imaju za cilj predviđanje kliničkog toka bolesti. Primenom ovih skorova na vreme se mogu identifikovati pacijenti koji zahtevaju intenzivan monitoring i terapiju. ovde su od posebne koristi pre endoskopski bodovni sistemi. Istovremeno pacijenti koji imaju nizak rizik od lošeg ishoda bolesti mogu da budu zbrinuti ambulantno. Najčešće su u upotrebi tri pre endoskopska bodovna sistema: pre endoskopski Rockall bodovni sistem, Glasgow-Blatchford bodovni sistem (eng. *Glasgow-Blatchford Score*, skr. GBS) i AIMS65 bodovni sistem koji analizira sledeće karakteristike pacijenta: serumski albumin (A); izmenjeni mentalni status (M); internacionalni normalizovani količnik INR (I); sistolni pritisak (S); i godine starosti (65 ili više) (128-130).

Pokazatelji GBS koji ukazuju na veći rizik za neophodnost primene transfuzije krvi ili intervencije su: povišena vrednost uree u krvi, niske vrednosti hemoglobina u krvi i sistolnog krvnog pritiska, arterijski puls viši od 100 otkucaja u minuti, prezentovanje bolesti melenom, prezentovanje bolesti sinkopom, hronična ili akutna jetrena bolest i srčana insuficijencija (128). Pacijenti sa niskim GBS, pre svega oni kod kojih je skor nula, mogu u nekim slučajevima biti bezbedno lečeni i ambulantno (131). Rezultat GBS viši od sedam ukazuje na visoku verovatnoću da će se tokom hospitalizacije primeniti transfuzija krvi ili endoskopska intervencija, te se kod ovih bolesnika obavezno preporučuje endoskopija u prva 24 časa od prijema. Oni koji imaju GBS veći od 12, prema Bryant-u, trebali bi biti pregledani endoskopski unutar 12 časova od prijema (132).

Rockall i saradnici su osmislili bodovni sistem koji koristi kliničke kriterijume (stariju životnu dob, prisustvo komorbiditeta, hemoragijski šok) i endoskopski nalaz (dijagnoza i prisustvo stigmata skorašnjeg krvarenja) za uspešno predviđanje mortaliteta kod pacijenta sa gornjim GI krvarenjem (133). AIMS65 je novi, jednostavniji, dovoljno precizan, neendoskopski skor koji se može primeniti rano nakon prijema pacijenta sa gornjim GI krvarenjem. Varijabile koje čine ovaj skor su: vrednost albumina u serumu manja od 30 g/L, internacionalni normalizovani odnos (INR) veći od 1,5, izmenjen

mentalni status, sistolni krvni pritisak manji od 90 mm živinog stuba i godine starosti preko 65. AIMS65 rezultat ≥ 2 predviđa visok mortalitet (130). Često je u odsustvu hematemeze, pre endoskopskog pregleda, nemoguće predvideti da li pacijent krvari iz gornjih ili donjih partija GI trakta.

Crna stolica, mlađa životna dob i odnos uree i kreatinina veći od 0,33 (kreatinin je izražen u $\mu\text{mol/L}$), ukazuju na izvor krvarenja u gornjim partijama GI trakta (134). Povišene vrednosti uree u serumu najvećim su delom posledica resorpcije proteina krvi u digestivnom traktu, pre svega u tankom crevu. Prerenalna bubrežna insuficijencija često je udružena sa hipovolemijom i u akutnom krvarenju dovodi do porasta vrednosti uree i poremećaja odnosa uree i kreatinina.

1.2 TERAPIJSKA PRIMENA TRANSFUZIJA ERITROCITNIH KRVNIH PRODUKATA KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM KRVARENJEM IZ GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

1.2.1 Indikacije za terapiju transfuzijom eritrocitnih krvnih produkata

Terapija transfuzijom eritrocitnih krvnih produkata (EKP) ima za cilj da pacijentu obezbedi terapijske benefite uz istovremeno izbegavanje rizika od neželjenih efekata transfuzije.

Transfuzija EKP spada u standardan metod korekcije anemije duže od 100 godina unazad. Primena transfuzije eritrocitnih krvnih produkata veoma je učestala, sa oko 85 miliona transfundovanih jedinica godišnje na nivou celog sveta (135). Najšire rasprostranjena granica nivoa hemoglobina za iniciranje primene transfuzije je 100 g/L ili pad hematokrita na vrednost od $<30\%$ (136-138).

Ovo se smatra liberalnom strategijom primene transfuzija pri čemu se indikuje davanje transfuzija i kod pacijenata sa oskudnim simptomima ili sa odsustvom simptoma,

kako bi se održao nivo hemoglobina od 100 g/L. Nekoliko studija je ukazalo na moguće nedostatke ovakve liberalne strategije primene transfuzija, između ostalog i u slučajevima korekcije anemije usled aktivnog krvarenja iz GI trakta (139).

Postoji veliki broj dokaza da suzdržavanje od primene transfuzije eritrocitnih krvnih produkata kod pacijenata sa anemijom sve dok ne razviju simptome anemije ili im se koncentracija hemoglobina u krvi ne snizi na vrednosti između 70 i 80 grama na litar, nije povezano sa većim mortalitetom u poređenju sa liberalnom strategijom primene transfuzije. Kliničke manifestacije anemije variraju zavisno od kompenzatorne promene volumena krvi, minutnog volumena srca. Često hroničnu anemiju pacijenti dobro tolerišu zbog kompenzatorne ekspanzije intravaskularnog volumena plazme, povećanog minutnog volumena srca, vazodilatacije, smanjenje viskoznosti krvi i povećanja 2,3 difosfoglicerata u eritrocitima (140). Veći broj kliničkih studija poredio je restriktivnu sa liberalnom strategijom primene transfuzije eritrocitnih krvnih produkata.

Postoji veći broj vodiča za primenu transfuzija. Najpriznatiji je vodič izdat od strane the American Association of Blood Banks (AABB) (141).

Preporuke AABB podrazumevaju:

- restriktivnu primenu transfuzija (prag nivoa hemoglobina 70-80 g/L) kod hospitalizovanih, stabilnih pacijenata
- restriktivnu primenu transfuzija kod pacijenata sa priruženim kardiovaskularnim oboljenjem
- razmotriti transfuziju kod pacijenata sa simptomima ili nivoom hemoglobina ≤ 80 g/L
- nema preporuka za nivo praga za restriktivnu ili liberalnu primenu transfuzije kod hospitalizovanih, hemodinamski stabilnih pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom.
- odluke u vezi primene transfuzija donose se u skladu sa simptomima i nivoom vrednosti koncentracije hemoglobina u krvi.

Ove preporuke korisne su kao vodič za primenu transfuzija u svakodnevnoj kliničkoj praksi ali mogu se pogrešno preimenjivati kod pacijenata van preporučenih grupacija. Često dolazi i do pogrešnog tumačenja preporuka da je liberalna strategija primene transfuzije uvek štetna.

U slučajevima pojave krvarenja iz GI trakta preporučuje se restriktivna strategija primene transfuzija (prag nivoa hemoglobina 70 g/L) kod hemodinamski stabilnih pacijenata, bez simptoma anemije. Veća stopa mortaliteta, pojave ponovnog krvarenja, nužnost primene ponovnih zahvata i češća pojava srčanih i plućnih komplikacija povezana je sa primenom veće količine transfundovanih jedinica (142).

1.2.2 Vrste eritrocitnih krvnih produkata

Postoji nekoliko tipova eritrocitnih krvnih produkata, od kojih je svaki namenjen primeni u posebnim slučajevima kako bi se pojava štetnih efekata transfuzije eritrocita svela na minimum. Većina ovih slučajeva podrazumeva pacijente sa komorbiditetima, imunokompromitovanim stanjima ili pacijente koji su prethodno već primali veći broj jedinica transfuzije.

Postoje sledeći tipovi derivata crvenih krvnih ćelija:

Cela krv. Jedna jedinica, ili doza cele krvi sadrži približno 510 ml, od čega je 63 ml konzervans, a ostatak, oko 450 ml, je krv. Ova komponenta krvi je retko dostupna i veoma retko indikovana u terapiji, jer davanjem cele krvi bolesniku kome su potrebni samo eritrociti, izlažemo ga riziku od preopterećenja cirkulacije, kao i nastanka neželjenih reakcija, koje uzrokuju konstituenti plazme. Dodatno, nepotrebno se troši plazma, koja se može upotrebiti u terapiji drugog bolesnika, kome je potrebna. Cela krv nije najbolji izbor za one bolesnike koji krvare zbog nedostatka faktora koagulacije ili trombocita, s obzirom

da se u toku skladištenja snižava koncentracija činilaca koagulacije, a trombociti gube svoju funkciju.

Cela krv se najviše koristi kod akutnog hemoragijskog šoka u inicijalnoj fazi zbrinjavanja, za eksangvinotransfuziju, zamenu krvi novorođenoj deci, za ekstrakorporalni krvotok ili pri operacijama na otvorenom srcu.

Deleukocitovani (filtrirani) eritrociti imaju redukovani broj leukocita i trombocita. Transfuzijom ovog eritrocitnog krvnog produkta, kod primaoca se snižava rizik od aloimunizacije na antigene glavnog lokusa tkivne podudarnosti (HLA antigeni), prenošenja virusa (CMV i drugih), imunosupresije i posttransfuziona bolest kalema protiv domaćina (GvHD). Ovakav tip krvnog produkta sadrži manji broj belih krvnih ćelija (manje od 5×10^6) koji se postiže primenom filtera za redukciju broja leukocita (143).

Isprani eritrociti. Ovaj tip krvnog derivata primenjuje se kako bi se smanjila mogućnost pojave alergijskih reakcija kod pacijenta sa deficijencijom imunoglobulina A kao u slučajvima prethodne pojave izraženih reakcija na krvne produkte koja se nije mogla prevenirati primenom antihistaminika i kortikosteroida. Procesom centrifugiranja sepiše se 98-99% konstituenata plazme, čime se značajno umanjuje prisustvo antigena u plazmi i na membrani eritrocita. Primenom ovog eritrocitnog krvnog produkta često se ne dostiže željeni porast nivoa hemoglobina, obzirom na gubitak 10-20% ćelija tokom procesa (143).

Deplazmatisani ili koncentrovani eritrociti se pripremaju iz jedinice cele krvi, centrifugovanjem i odvajanjem plazme. Hematokrit ovog derivata iznosi oko 0,65.

Resuspendovani eritrociti se odlikuju većim volumenom, sa manjom koncentracijom eritrocita u odnosu na deplazmatisane eritrocite. Kod ovog eritrocitnog krvnog produkta je plazma gotovo u potpunosti odstranjena i zamenjena rastvorom sa aditivima koji produžavaju terapijsku upotrebu derivata eritrocita.

1.2.3 Neželjeni efekti transfuzije krvi

Transfuzija eritrocitnih krvnih produkta može povećati dopremanje kiseonika (oksidaciju tkiva), uvećati ćelijsku masu i može kupirati simptome anemije. Sa druge strane primena transfuzije eritrocitnih krvnih produkta potencijalno nosi i neke neželjene efekte poput pojave preopterećenosti tečnostima, groznice, imunomodulacije, hipotermije, disfunkcije vitalnih organa, nastanak koagulopatije (144). Transfuzija eritrocitnih krvnih produkta predstavlja vid privremene alogene transplantacije tkiva koja nosi određeni rizik. Pacijenti i lekari svakako su zabrinuti najčešće u vezi prenosa infekcija putem transfuzija ili pojave reakcija na transfuziju.

Komplikacije povezane sa transfuzijom eritrocita mogu biti rane: Akutna hemolizna reakcija (trenutna ili odložena), febrilna nehemolizna reakcija, alergijske reakcije na proteine krvi, sa transfuzijom udruženo akutno oštećenje pluća, reakcije uzrokovane bakterijskom kontaminacijom. Najčešće kasne komplikacije povezane sa transfuzijom eritrocita su: transmisija transfuzijom prenosivih markera infekcije. Virusne infekcije koje se najčešće mogu preneti putem krvnih produkata su hepatitis (A, B, C), HIV, CMV. Mogu se preneti i bakterijske infekcije (*Treponema pallidum*, *Salmonella*), kao i parazitarne infekcije (malarija, *Toxoplasma*). U kasne komplikacije spada i imuna senzitivizacija na Rh D antigen kao i bolest grafta protiv domćina (eng. *Graft vs Host Disease*, skr. GvHD). Ovi štetni efekti transfuzije, kada se jave, značajno mogu uticati na morbiditet i mortalitet pacijenata (136, 145, 146).

Od neželjenih efekata transfuzije najučestalija je pojava alergijske reakcije sa učestalosti pojave u 1 slučaju od 333 transfundovane jedinice eritrocitnih krvnih produkata. Pojava anafilaktičke reakcije zabeležena je u 1 na 20000 transfundovanih jedinica. Pojava febrilne hemolitičke reakcije zapaža se kod primene 1 na svakih 100–500 transfundovanih jedinica. Ostale neželjene reakcije na primenu transfuzije eritrocitnih krvnih produkata podrazumevaju: Pojavu bakterijske infekcije kao komplikacije primene transfuzije eritrocitnih krvnih produkata koja se može očekivati u 1 na 250,000 transfundovanih jedinica. Zabeležena je pojava akutne hemolitičke reakcije u 1 na svakih 250,000–600,000 transfundovanih jedinica. Akutna lezija pluća povezan sa transfuzijom (eng. *Transfusion Related Lung Injury*, skr. TRALI) može se javiti u 1 na 5000–150,000 transfundovanih

jedinica. Bolest grafta protiv domćina, GvHD, kao posledica primene transfuzije javlja se u 1 na 100–1000 transfundovanih jedinica u grupi onkoloških pacijenata.

Preopterećenost tečnošću ili cirkulatorno preopterećenje nakon transfuzije eritrocitnih krvnih produkata jedna je od najčešćih komplikacija koja se sreće u kliničkoj praksi. Stopa pojave preopterećenosti tečnostima (eng. *Transfusion Associated Circulatory Overload*, skr. TACO), kao posledica primene transfuzije, varira i zavisi od prisustva pridruženih bolesti, a kreće se od 1–8 na 100 transfundovanih jedinica. Kardijalne komplikacije, pre svega pogoršanje u smislu srčane insuficijencije i plućnog edema, javljaju se češće kada je strategija primene transfuzija liberalnija, što podrazumeva primenu krvnih produkata kada je nivo hemoglobina viši od 70 g/L. Veća učestalost kardijalnih komplikacija jednim delom je povezana sa opterećenjem cirkulatornog volumena kod ovih pacijenta.

Gubitak i promene u funkciji eritrocita koje se događaju tokom čuvanja krvi dovode do različitih poremećaja njene funkcije nakon transfuzije. Za vreme čuvanja krvi smanjuje se količina ATP-a u ćeliji, membrana ćelije gubi na svojoj stabilnosti, sklonost ka adheziji za endotel se povećava. Za vreme čuvanja jedinica krvi, eritrociti gube na svojoj elastičnosti i sposobnosti da se deformišu, zbog čega se nakon transfuzije mogu očekivati mikro okluzije u kapilarnoj mreži (13). Uz to pH krvi opada, koncentracija laktata i kalijum raste, dok se glukoza troši. Hemolizom se nakupljaju gvožđe i slobodan hemoglobin. Eritrociti su označeni kao važno skladište sfingozin-1-fosfata (S1P), regulatora endotelene propustljivosti. Njihova sposobnost da nadoknade S1P u plazmi opada kod skladištene krvi, koja se koristi za transfuziju.

I druga neželjena dejstva kao što su imunomodulacija i senzibilizacija na krvnogrupne antigene, povezana sa transfuzijom mogu biti odgovorna za povećanje mortaliteta kod krvarećih bolesnika (147-151).

Pored prenosa transfuzijom prenosivih uzročnika infekcija, jedan od značajnih problema koji se vezuje za primenu transfuzija je pojava reakcije na transfuziju, odnosno imunomodulacije povezane sa primenom transfuzije (engl. *Transfusion Related Immunomodulation*, skr. TRIM). TRIM podrazumeva reakciju na unešene strane antigene transfuzijom eritrocitnih krvnih produkata. Reakcija podrazumeva procese modifikacije T ćelija, limfocitnog odgovora, funkcije natural killer cell, produkcije citokina. Ovi procesi

moгу uticati na pojavu značajnih neželjenih efekata kao posledica ransfundovanja eritrocitnih krvnih produkata, u smislu pojave čestih infekcija i maligniteta (147). U jednom istraživanju kod grupe kritično obolelih pacijenata, sa primenom transfuzije nađen je znatno veći procenat nazokomnijalnih infekcija u 24,3% slučajeva, za razliku od grupe koja nije dobijala krvne derivate, gde je zabeležena stopa infekcije od 10,2% (152).

1.2.4 Primena transfuzije krvi kod akutnog GI krvarenja

Transfuzije eritrocitnih krvnih produkata i plazme se često primenjuju u lečenju akutnog GI krvarenja. Istraživanje o upotrebi krvnih produkata u Engleskoj u periodu od 1999. do 2004. godine, ukazalo je na ukupno smanjenje upotrebe transfuzija eritrocita ali i istovremeno smanjenje udela hiruških bolesnika koji su koristili ovu terapiju. Pacijenti sa GI krvarenjem upotrebili su 13,8% od ukupnog broja jedinica krvi (153). Transfuzija krvi može spasiti život pacijentu koji nekontrolisano krvari, međutim, u najvećem broju slučajeva GI krvarenje nije toliko teško. Smatra se da su potencijalno štetni efekti transfuzije povezani sa njenim negativnim uticajem na hemostazu. U studiji Long-a pokazano je da transfuzija krvi može da umanja odgovor splahničke vazokonstrikcije koja se javlja u hipovolemiji, poveća protok krvi u splahničkoj cirkulaciji što otežava formiranje krvnog ugruška (139). Masivna transfuzija krvi takođe može da prouzrokuje poremećaje sistema koagulacije. Posebno je rizična primena transfuzije kod pacijenata sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom. Transfuzija dovodi do povećanja portnog krvnog pritiska, za vreme aktivnog GI krvarenja, na koje se delimično može uticati Somatostatinom (154).

U literaturi nailazimo na različite podatke u vezi primene transfuzije kod bolesnika sa akutnim krvarenjem iz gornjih partija GI trakta kao i kod kritično obolelih uopšte. Za kritično obolele od sepse, akutnog GI krvarenja, traume i bolesnike podvrgnute težim hiruškim intervencijama, ranije je uobičajena granica za primenu transfuzije bila koncentracija od 100 g/L hemoglobina u krvi ili vrednost hematokrita padne ispod 30% (136, 137). Savremeni vodiči dobre kliničke prakse savetuju restriktivnu primenu transfuzije kod hospitalizovanih bolesnika, kada vrednost hemoglobina padne na 70-80 g/L (18). Evropsko udruženje gastrointestinalne endoskopije preporučuje da u treapiji akutnog

gornjeg nevariksnog GI krvarenja, ciljana koncentracija hemoglobina treba da iznose od 70 do 90 g/L, a da se ovo može umereno povećati kod pacijenata sa ishemijskom kardiomiopatijom (155).

Za varikсно krvarenje, klinički vodič u Ujedinjenom kraljevstvu preporučuje ciljane vrednosti hemoglobina od 70–80 g/L kod hemodinamski stabilnih pacijenta (156). Baveno VI konsenzus preporučuje da kod variksnog krvarenja ciljana vrednost koncentracije hemoglobina u krvi, kod primene transfuzije preparata eritrocita iznosi 70–80 g/L (157).

Treba naglasiti da je neophodna evaluacija primene krvnih produkata kod svakog bolesnika ponaosob, uzimajući u obzir kliničke okolnosti. Kod hemodinamski stabilnih pacijenata sa krvarenjem iz gornjih partija GI trakta, koji ne krvare aktivno, donju granicu hematokrita kada je indikovana transfuzija eritrocita potrebno je pažljivije definisati.

Evropsko udruženje gastroenterologa (eng. *The European Society of Gastrointestinal Endoscopy*, skr. ESGE), nakon ovih saznanja, preporučuje restriktivnu strategiju promene transfuzije krvi (155). Preporuka korejskog udruženja gastroenterologa, vezana za primenu transfuzije eritrocitnih krvnih produkata kod pacijenata sa nevarikoznim krvarenjem iz gornjih partija GI trakta, je da cilj terapije treba da bude postizanje nivoa koncentracije hemoglobina u opsegu od 70 do 90 g/L nakon transfuzije. Kod pacijenata sa komorbiditetima, nivo hemoglobina koji se želi dostići primenom transfuzije može se menjati zavisno od procene kliničara.

Neka istraživanja ukazovala su na moguć uticaj prekomerne primene transfuzije na porast incidence ponovnih epizoda (recidiva krvarenja), potrebna za ponavljanjem ezofagogastroduodenoskopije i porast stope mortaliteta. (158).

Efekat transfuzije eritrocitnih krvnih produkata zavisi i od nivoa hemoglobina pacijenata sa krvarenjem iz GI trakta na prijemu u bolnicu. U slučajevima kada se transfuzija primeni kod krvarećih pacijenata sa nižim vrednostima hematokrita, rizik od smrtnog ishoda je značajno manji nego kada se umerena ili blaga posthemoragisjka anemija leči transfuzijom krvi. Rizik za nastanak ponovnog krvarenja takođe se povećava kod primene transfuzije (159, 160).

Sva ova istraživanja ukazuju na činjenicu da davanje suviše velikih količina eritrocitnih krvnih produkata može imati negativan uticaj na ishod lečenja pacijenata sa krvarenjem iz gornjih partija GI trakta.

U poslednjih pet decenija mortalitet kod akutnog krvarenja iz gornjih partija GI trakta nije opadao uprkos novim endoskopskim metodama, uvođenju novih lekova i boljoj nezi ovih bolesnika. Kako populacija u mnogim zemljama postaje sve starija, prisustvo komorbiditeta se povećava, većina bolesnika umire zbog pogoršanja svoje hronične bolesti, a ne zbog samog krvarenja. Iz ovog razloga upravo promena strategije primene transfuzije krvi u lečenju bolesnika sa krvarenjem iz gornjih partija GI trakta može značajno uticati na smanjenje mortaliteta.

Najsigurnija i optimalna strategija primene transfuzije krvi kod bolesnika kojima ne pretila iskrvarenje i dalje je nedovoljno jasna. Na osnovu metaanalize randomizovanih kontrolisanih studija zaključeno je da restriktivna transfuzijska strategija značajno smanjuje mortalitet kod pacijenta sa krvarenjem iz gornjih partija GI trakta. Ovi rezultati se mogu objasniti redom pojavom recidiva krvarenja kod ovih pacijenta ali i manjim brojem neželjenih ili štetnih dejstava transfuzije eritrocita.

Primena transfuzija krvi može dovesti do povećanog splahnhičnog protoka i pritiska što može poremetiti prirodni odgovor na krvarenje kroz smanjeni spanhnični protok, te posedičnu vazokonstrikciju, što može dalje uticati na inhibiciju formiranja krvnih ugrušaka (161, 162). Takođe neka istraživnja ukazala su na moguću pojavu poremećaja koagulacije kao posledica primene transfuzije (137, 163). Takođe u grupi pacijenata sa liberalnijom strategijom indikovanja transfuzije zabeležena je manja stopa ponovnog krvarenja i pojave nepoželjnijeg toka i ishoda bolesti (154, 164).

Obzirom na dostupne rezultate izvedene su zvanične preporuke za primenu transfuzione nadoknade sa postizanjem ciljanog nivoa hemoglobina od 70–90 g/L, nakon transfuzija, za pacijente sa krvarenjem iz gornih partija GI trakta, nevarikoznog tipa (155).

Neka istraživanja sugerišu da restriktivna primena transfuzije sa ciljanim nivoom hemoglobina ispod 80 g/L, u slučaju pacijenata sa pridruženim oboljenjima poput kardiovaskularnih bolesti, može dovesti do pogoršanja pridružene bolesti.

Iz navedenog razloga zvanične preporuke za zbrinjavanje pacijenta sa komorbiditetima podrazumevaju individualni pristup određivanju adekvatnog nivoa hemoglobina koji bi se trebalo dostići primenom transfuzija, koji podrazumeva procenu stanja od strane kliničara za svakog pacijenta ponaosob (162).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1 RADNA HIPOTEZA

1. Liberalna strategija primene transfuzije krvi (primena kada je vrednost hemoglobina u krvi veća od 70 g/L) pre urgentne endoskopije (u prvih 12 časova od prijema) povećava učestalost endoskopski otkrivenih lezija visoko rizičnih za recidiv krvarenja i učestalost recidiva krvarenja.

2. Urgentna endoskopija (u prvih 12 časova od prijema), kod pacijenata sa akutnim krvarenjem iz gornjih partija GI trakta, značajno smanjuje potrebu za primenom transfuzije krvi i smanjuje mortalitet unutar 30 dana u poređenju sa endoskopijom koja je načinjena nakon najmanje 12 časova od prijema.

3. Količnik vrednosti uree u serumu i koncentracije hemoglobina u krvi, na prijemu, jednako je precizan u predviđanju potrebe za transfuzijom krvi u poređenju sa Glasgow-Blatchford bodovnim sistemom.

2.2 CILJEVI RADA

1. Utvrditi da li je liberalna strategija primene transfuzije krvi (primena kada je vrednost hemoglobina u krvi veća od 70 g/L), pre urgentne endoskopije (u prvih 12 časova od prijema), povezana sa većom učestalosti endoskopski otkrivenih, za recidiv krvarenja visoko rizičnih, lezija i većom učestalosti recidiva krvarenja.
2. Utvrditi da li urgentna endoskopija (u prvih 12 časova od prijema) smanjuje potrebu za primenom transfuzije krvi i da li smanjuje mortalitet unutar 30 dana, u odnosu na endoskopiju koja je načinjena nakon najmanje 12 časova od prijema.
3. Utvrditi koliko precizno, količnik vrednosti uree u serumu i koncentracije hemoglobina u krvi na prijemu, predviđa potrebu za transfuzijom krvi u poređenju sa Glasgow-Blatchford bodovnim sistemom kod krvarenja iz gornjih partija GI trakta.

3. MATERIJAL I METODE:

3.1 TIP STUDIJE I KARAKTERISTIKE UZORKA

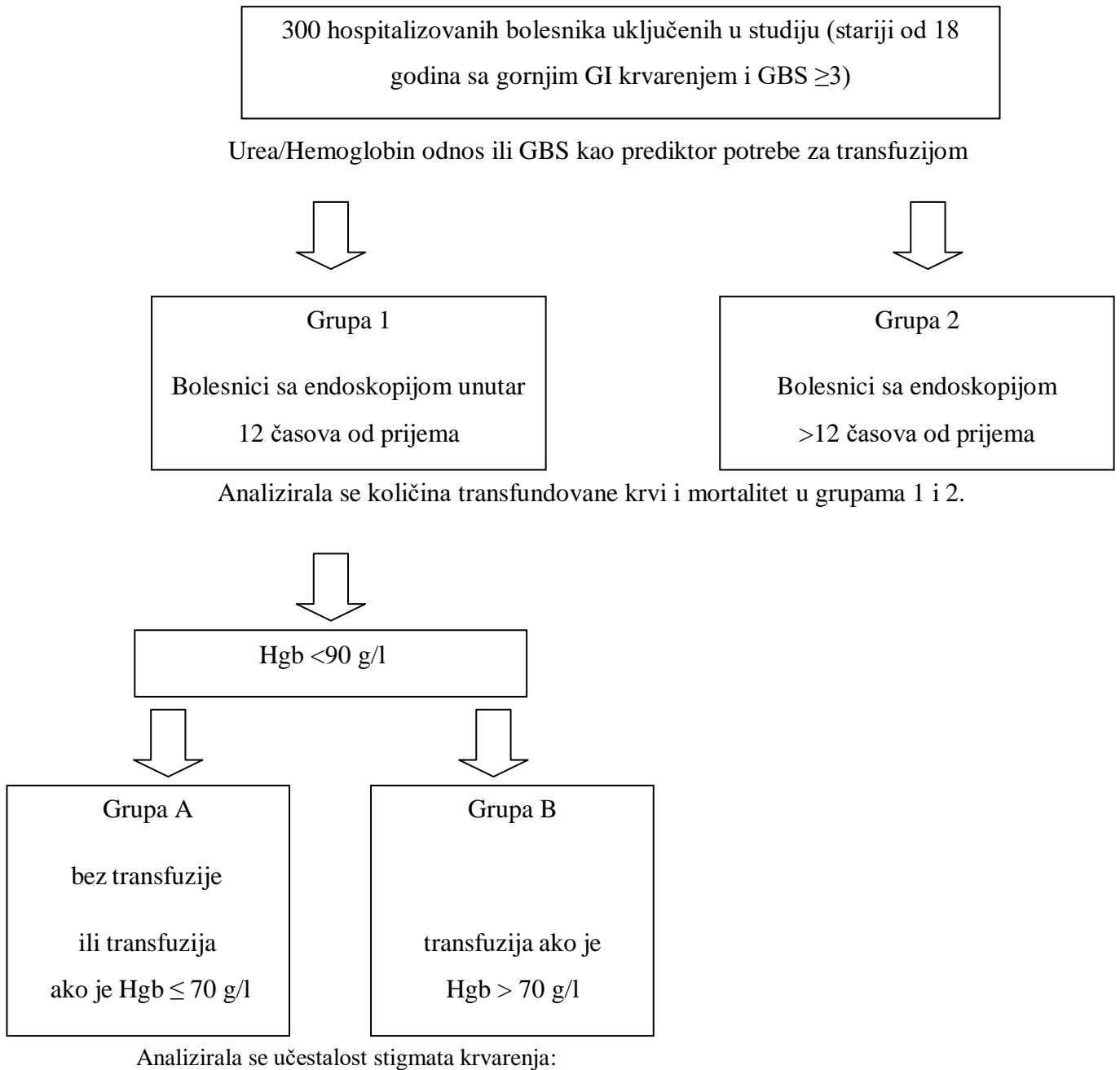
3.1.1 Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

Ispitivanjem je obuhvaćeno 339 bolesnika, oba pola, uzrasta od 18 godina i stariji. Retrospektivno, od 01.01.2015. do 31.12.2016. su analizirani bolesnici hospitalizovani zbog akutnog nevariksnog krvarenja iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta u Odeljenju urgentne interne medicine Kliničkog Centra Vojvodine. Prospektivno su ispitani bolesnici koji su iz istog razloga hospitalizovani od 01.01.2017 do 31.06. 2017. Podaci koji su bili od značaja za inicijanu epizodu krvarenja i u narednih 30 dana su prikupljeni iz istorija bolesti pacijenata.

Potom su ovi bolesnici, koji pripadaju ukupnom uzorku, podeljeni u dve grupe. Prva grupa obuhvata one kod kojih je načinjena ezofago-gastro-duodenoskopija (EGDS) unutar 12 časova od prijema, a druga one kod kojih je načinjena EGDS u periodu dužem od 12 časova od prijema.

U grupi bolesnika kod kojih je EGDS načinjena u prvih 12 sati od prijema izdvojeni su oni koji su imali evidentiranu najnižu vrednost koncentracije hemoglobina u krvi ispod 90 g/L. Ovi bolesnici su potom razvrstani u dve nove grupe. Prva grupa, koju odlikuje restriktivna strategija primene transfuzije, obuhvata one kod kojih je granica koncentracije hemoglobina u krvi, na osnovu koje je indikovana transfuzija, iznosila 70 g/L ili niže. U ovu grupu su svrstani i bolesnici kojima nije ordinirana transfuzija pre endoskopije. Druga grupa, koju odlikuje liberalna strategija primene transfuzije, obihvata bolesnike kod kojih je granica koncentracije hemoglobina u krvi kada je indikovana transfuzija iznosila više od 70 g/L. Grupe su formirane u skladu sa sledećim algoritmom:

Grafikon broj 1. Algoritam formiranja grupa bolesnika.



Forrest Ia, Ib, IIa i učestalost recidiva krvarenja u grupama A i B

3.1.2 Izračunavanje indeksa komorbiditeta

Za svakog bolesnika se pored godina starosti, anamnestičkog podatka o upotrebi nesteroidnih anitinflamatornih lekova i oralne antiokagulantne terapije, na osnovu anamnestičkih podataka prikupljenih iz istorije bolesti izračunavao i Charlson indeks komorbiditeta (tabela 1).

Tabela broj 1. Charlson indeks komorbiditeta

Stanje	Definicija	Broj bodova
Infarkt miokarda (IM)	Istorija sigurnog ili verovatnog IM (EKG promene)	1
Kongestivna srčana slabost	Noćna ili dispnea u naporu, reaguje na digitalis ili	1
Periferna vaskularna bolest	Klaudikacije ili istorija bajpas zbog hronične	1
Raniji cerebrovaskularni	Istorija CVI ili TIA sa ili bez sekvela	1
Demencija	Hronični kognitivni deficit	1
HOBP	-	1
Bolest vezivnog tkiva	-	1
Peptički ulkus	Istorija ranijeg lečenja peptičkog ulkusa sa ili bez	1
Blaga bolest jetre	Hronični hepatitis ili ciroza bez portne hipertenzije	1
Srednja i teška bolest jetre	Ciroza sa portnom hipertenzijom	3
Srednja i teška bolest bubrega	Kreatinin više od 270 umol/L	2
Nekomplikovani dijabetes	-	1
Dijabetes sa oštećenjem	-	2
Lokalizovan solidan tumor	-	2
Metastatski solidan tumor	-	6
Leukemija	-	2
Limfom	-	2
Hemiplegija	-	2
AIDS	-	6
Plus jedan bod za svaku dekadu sa 50 i više godina života do maksimalno 4 boda.		

HOBP - hronična obstruktivna bolest pluća, AIDS - sindrom stečene imunodeficijencije (eng. acquired immune deficiency syndrome; skr. AIDS), IM- infarkt miokarda, CVI - cerebrovaskularni inzult TIA - tranzitorni ishemički atak

3.1.3 Primenjeni endoskopski dijagnostički modalitet i principi klasifikacije krvarećih lezija

Na osnovu podataka iz istorije bolesti bolesnici su svrstani u četiri grupe koje su odgovarale sledećim kliničkim prezentacijama bolesti:

1. Hematemeza - bolesnici su dali anamnestički podatak o hematemezi tj. povraćanju krvi, do 48 časova pre prijema, povraćanju sadržaja poput "taloga od kafe" ili je na prijemu bolesnik povratio isti sadržaj (dobijeni su krv ili sadržaj poput "taloga od kafe" na nazogastričnu sukciju).
2. Melena - bolesnici su dali anamnestički podatak o crnoj, katranastoj stolici što je lekar na prijemu potvrdio digitorektalnim pregledom.
3. Melena + hematemeza - kod bolesnika je dobijen anamnestički podatak o hematemezi i meleni, do 48 časova pre prijema i koja je potvrđena digitorektalnim pregledom ili je na prijemu bolesnik imao hematemezu i melenu.
4. Hematohezija - bolesnici su davali anamnestički podatak o krvavoj, bordo stolici, što je lekar na prijemu potvrdio digitorektalnim pregledom.

Svim bolesnicima je tokom hospitalizacije načinjena EGDS. Izračunato je vreme koje je proteklo od prijema pacijenta do načinjene endoskopske procedure. Uvidom u nalaz EGDS, indentifikovane su osobe iz obe grupe kod kojih su uočene endoskopski vidljive lezije sluznice (stigmati) visoko rizične za recidiv krvarenja. Po Forrestovoj klasifikaciji ove lezije su: aktivno pulsirajuće ili slivajuće krvarenje (Forrest I a i I b), vidljiv krvni sud (Forrest II a) i fiksiran koagulum na leziji sluznice (Forrest II b) (slika 1).

Kod onih bolesnika koji su imali aktivno krvarenje ili lezije visoko rizične a recidiv krvarenja primenjena je endoskopska hemostaza. Injekcijom razblaženog adrenalina u koncentraciji (1:10 000) u blizinu lediranog krvnog suda. Takođe kod određenog broja bolesnika primenjena je i mehanička hemostaza aplikovanjem hemoklipsa na krvni sud. Za potrebe mehaničke endoskopske hemostaze su korišćeni Olympus QuickClip Pro hemoklipsevi.

Kasnije se poredila učestalost recidiva krvarenja (pojava sveže hematemeze/melene uz hemodinamsku nestabilnost ili pad koncentracije hemoglobina za više od 20 grama/litru tokom 24 časa.) za vreme trajanja hospitalizacije i učestalost endoskopski otkrivenih, za recidiv krvarenja visoko rizičnih lezija u obe grupe.

Recidiv krvarenja definisali smo kao ponovno povraćaje sveže krvi ili hematiniziranog sadržaja, melena ili hematemeza i melena zajedno sa hemodinamskom nestabilnošću ili padom koncentracije hemoglobina za 20 g/l nakon što je inicijalno krvarenje uspešno zbrinuto zajedno sa endoskopskom treapijom.

3.2 PRIMENA TRANSFUZIJE DERIVATA CRVENIH KRVNIH ĆELIJA

Kod svih bolesnika po prijemu je nakon resucitacije kristaloidnim rastvorima započeta terapija kontinuirnom intravenskom infuzijom inhibitora protonske pumpe pantoprazol-om u dozi od 8 miligrama na čas. Kod susptitucije anemije primenjivala se transfuzija resuspendovanih eritrocita, danas najčešće dostupanog i korišćenog preparata eritrocita. Iz ovog preparata je plazma uklonjena a eritrociti su resuspendovani u specijalnom hranljivom rastvoru OAS (Optimalna aditivna solucija). Korišćen konzervans je SAGM (saline, adenin, glukoza, manitol).

Količina krvi koja se eksfunduje od davaoca u jednoj seansi označava se kao jedinica Svaka transfundovana jedinica eritrocita kod odrasle osobe (telesna masa oko 75 kg) povećá koncentraciju hemoglobina u krvi za oko 10 g/L, a Hct za oko 3%. Zapremina jedne jednice derivata je oko 300 ml, u njoj nema plazme, a hematokrit je 0,50 do 0,70.

Svaka jedinica resuspendovanih eritrocita sadži rastvor antikoagulans (citrát i druge aditivne supstance koje održavaju energetski kapacitet eritrocita). Ovaj rastvor obezbeđuju preživljavanje minimum 70% transfundovanih eritrocita u cirkulaciji primaoca i posle 24 sata od transfuzije.

3.3 SELEKCIJA ISPITANIKA

3.3.1 Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- bolesnici uzrasta od 18 godina i stariji
- podatak o hematemezi (krv na nazogastričnu sondu ili povraćanje krvi, povraćanju sadržaja poput taloga od kafe) i/ili meleni do 48 časova pre prijema
- bolesnici koji imaju $GBS \geq 3$ (tabela 2)

Tabela broj 2. Glasgow Blatchford skor kod akutnog krvarenja iz gornjih partija GI trakta

Markeri rizika na prijemu	Broj bodova
Urea u krvi (mmol/L)	
6.5–8	2
8–10	3
10–25	4
>25	6
Hgb (g/L) za muškarce	
120–130	1
100–120	3
<100	6
Hgb (g/L) za žene	
100–120	1
<100	6
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	
100–109	1
90–99	2
<90	3
Drugi markeri	
Puls \geq 100/min	1
Prezentovanje melenom	1
Prezentovanje sinkopom	2
Bolest jetre*	2
Srčana insuficijencija**	2
* Ranije dijagnostifikovana hronična bolest ili klinički / laboratorijski dokaz hronične ili akutne bolesti jetre	
** Ranije dijagnostifikovana hronična bolest ili klinički / ehokardiografski dokaz srčane insuficijencije	
Glasgow Blatchford vs Rockall scores for upper GI bleeding. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 470–475 471	

Hgb- hemoglobin

3.3.2 Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- hemodinamski nestabilni bolesnici
- bolesnici sa akutnim krvarenja iz donjih partija gastrointestinalnog trakta
- svi bolesnici sa dijagnostikovanim cerebrovaskularnim inzultom ili infarktom miokarda u poslednjih 6 meseci
- bolesnici sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (jačina glomerulske filtracije MDRD -pGFR< 30 ml/min/1,73 m²)
- bolesnici sa variksnim krvarenjem i portnom hipertenzijom
- bolesnici sa krvarenjem iz malignih tumora gornjih partija GI trakta
- bolesnici kojima je načinjena resekcija ezofago-gastro-duodenuma u poslednjih 6 meseci
- bolesnici premešteni iz drugih ustanova
- bolesnici koji su primili transfuziju krvi u prethodnih 60 dana

3.4 PRIMENJENE STATISTIČKE METODE

Za sve testove rađene u radu korišćen je programski paket JASP i SPSS 26.0, grafici su pravljani pomoću programa JASP, SPSS 26.0 i Microsoft Office Excel 2016.

3.4.1 Deskriptivne statističke metode

U radu su, od deskriptivnih statističkih metoda, korišćene mere centralne tendencije i mere varijabiliteta. Standard za mere centralne tendencije je izračunavanje aritmetičke sredine, minimuma, maksimuma, raspona vrednosti. Od mera varijabiliteta je korišćeno izračunavanje standardnih devijacija i variansi.

3.4.2 Metode za testiranje statističkih hipoteza i ispitivanje zavisnosti

Od testova za testiranje hipoteza korišćeni su parametarski testovi, z-test i ANOVA testovi. Osnovni uslovi za primenu ovih testova su poznata varijansa osnovnog skupa podataka tj. normalna raspodela podataka, a ukoliko osnovni skup nema normalnu raspodelu, uzorci moraju biti veći od 30 jedinica, kako bi se izbegla mogućnost pogrešnog tumačenja rezultata. Kako uslov o normalnosti raspodele podataka nije bio ispunjen, u radu su morali biti korišćeni neparametrijski testovi.

Od neparametrijskih testova u radu su korišćeni susu χ^2 test, Fišerov test, Mann-Whitney U test i Kruskal-Wallis test. Osnovna razlika u odnosu na parametrijske testove je u tome što se testira medijana, a ne aritmetička sredina (kod t-testa) ili standardna devijacija (kod ANOVA testova).

U ispitivanju oblika zavisnosti je korišćena regresiona analiza, koja pokazuje oblik povezanosti pomoću regresione linije. Za izražavanje regresione linije upotrebljava se jednačina regresije

$$y = a + b \cdot x$$

gde je y - zavisno promenljiva, x – nezavisno promenljiva, a – regresiona konstanta i b – koeficijent regresije. Regresiona konstanta i koeficijent regresije se određuju pomoću metoda najmanjih kvadrata.

Koeficijent proste linearne regresije predstavlja kovarijansu izraženu u jedinicama standardnih devijacija obe promenljive i pogodniji je za procenu od same kovarijanse. Naziva se još i Pearson-ov koeficijent ili Spearman-ov koeficijent (neparametrijski ekvivalent Pearson-ovom. Ovaj koeficijent smo koristili zbog nedostatka ispunjenosti uslova za normalnu distribuciju pri Pearson-ovom).

4. REZULTATI

4.1 OSNOVNE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA

U periodu istraživanja od 01.01.2015. do 30.06.2017. obuhvaćeno je ukupno 339 ispitanika, hospitalizovanih zbog akutnog, nevariksnog krvarenja iz gornjih partija GI trakta, kod kojih je Glasgow-Blatchford skor (GBS) na prijemu bio najmanje 3.

Od ukupno 339 ispitanika, u posmatranom vremenskom intervalu od 30 dana nakon početka hospitalizacije, je umrlo 16 (4,7%) bolesnika, dok je njih 323 preživelo.

Kod ukupno 15 bolesnika sa recidivom krvarenja sprovedeno je hiruško lečenje u istoj hospitalizaciji. Kod 3 bolesnika čije se lečenje završilo smrtnim ishodom, recidiv krvarenja je prethodno zbrinut hiruškom intervencijom. Broj bolesnika kod kojih se tokom hospitalizacije javio recidiv krvarenja ili koji su zbrinuti hiruškom intervencijom i broj umrlih prikazani su u tabeli broj 3.

Tabela broj 3. Ishod lečenja kod bolesnika

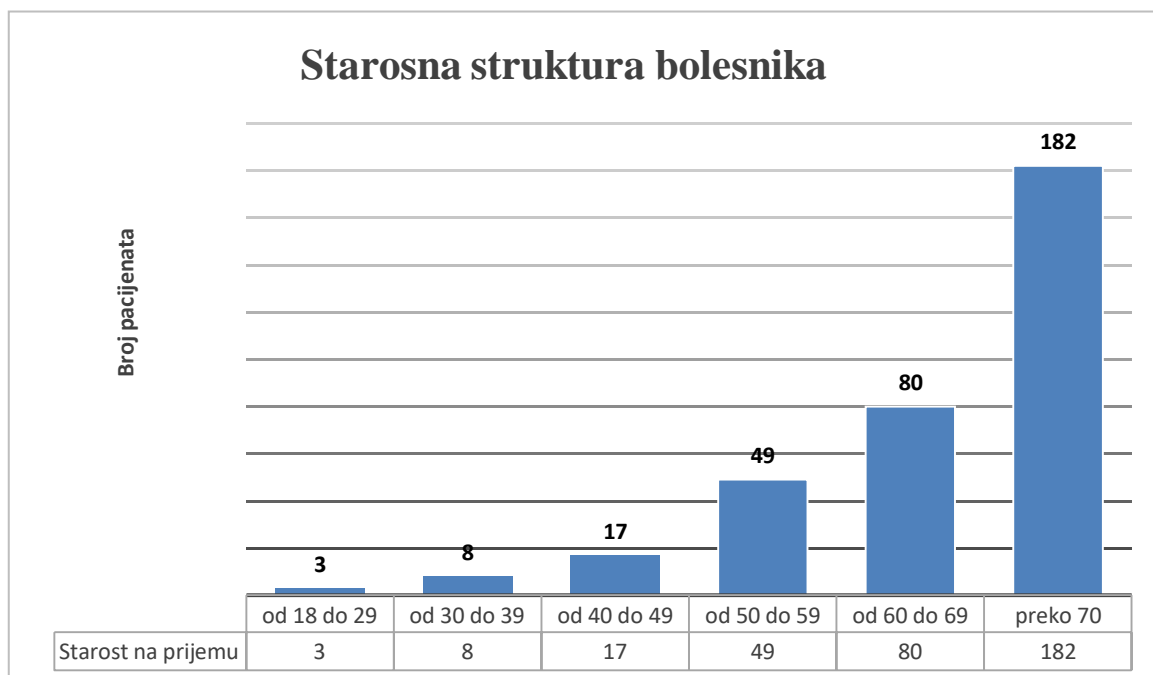
<i>(n=339)</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Ukupan broj bolesnika	339	100
Recidiv krvarenja	23	6,8
Hiruško zbrinjavanje recidiva krvarenja	15	4,4
Smrtni ishod	16	4,7

4.1.1 Polna i starosna struktura bolesnika

Među obuhvaćenim bolesnicima, sa akutnim gornjim nevariksnim krvarenjem, bilo je 61% muškaraca i 39% žena.

Prosečna starost ispitivanih bolesnika iznosila je 69,3 godine, dok je medijana iznosila 71 godinu starosti. Najmlađi bolesnik imao je 26 godina, a najstariji 94 godine (SD=13,3). Distribucija bolesnika prema starosti po kategorijama prikazuje da je najveći broj bolesnika bio stariji od 70 godina (53,6%). Procenat bolesnika starijih od 60 godina iznosi 77,2% (Grafikon br. 2).

Grafikon broj 2. Starosna struktura bolesnika



4.1.2 Pridružene bolesti i faktori rizika za akutno gornje nevariksnokrvarenje kod bolesnika

Upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova, kao faktora povišenog rizika za akutno gornje GI krvarenje, evidentirana je kod 84 bolesnika (24,8%). U ukupnom uzorku 26 bolesnika (7,7%) je uzimalo oralnu antikoagulatnu terapiju (OAKT) antagonist vitamina K, pre hospitalizacije.

Hipotenziju, vrednost sistolnog krvnog pritiska manju od 90 mmHg na prijemu imalo je 10,3% bolesnika, vrednost krvnog pritiska između 90 i 100 mmHg 7,4%, a između 100 i 110 17,7% i viši od 110 mmHg, 64,6 % bolesnika. Anamnestički podatak o gubitku svesti, sinkopi, pred prijem u bolnicu imalo je 56 od 339 bolesnika (15,9 %).

Ukupno 194 (57,2%), od 339 ukupno uključenih bolesnika (sa GBS 3 ili većim), bilo je hemodinamski stabilno na prijemu (puls<100 otkucaja u minuti i sistoli krvni pritisak >100 mmHg), dok je 145 (42,8%) bolesnika bilo hemodinamski nestabilno.

Vrednost Charlson indeksa komorbiditeta, koja zavisi od broja, težine komorbiditeta i godina života bolesnika u proseku je iznosila 3,4 (SD=13,3). Osnovne karakteristike ispitivanih bolesnika prikazane su u tabeli broj 4.

Tabela broj 4. Osnovne karakteristike ispitivanih bolesnika

(n=339)	aritmetička sredina	mediana	SD	raspon	min	max
Starost	69,3	71	13,30	68	26	94
CCI	3,4	4	1,888	10	0	10
GBS	10,5	11	3,341	17	3	19
Broj transfuzija	1,6	1	2,166	29	0	29
Hgb na prijemu (g/L)	85,8	83	24,09	131	23	154

CCI - Charlson comorbidity index ; GBS - Glasgow-Blatchford score; Hgb-koncentracija hemoglobina

Od posmatranih parametara (starost na prijemu, Charlson indeks komorbiditeta CCI, Glasgow-Blatchford skor GBS, broj transfuzija, urea, kreatinin i koncentracija hemoglobina na prijemu), većina je pokazala da nema normalnu raspodelu podataka, što je dokazano upotrebom Shapiro – Wilk testa normalnosti. Zbog toga su u daljoj obradi podataka upotrebljavane neparametrijske metode (Spearman koeficijent korelacije, Mann-Whitney U test, Wilcoxon signed-rank test).

4.1.3 Korelacija između posmatranih karakteristika bolesnika

Na osnovu vrednosti Spearman-ovog koeficijenta korelacije (r) između vrednosti Charlson comorbidity index (CCI) i upotrebe oralne antikoagulantne terapije, utvrđena je mala pozitivna povezanost. Veći indeks komorbiditeta povezan je sa češćom upotrebom OAKT. Navedena povezanost je statistički značajna ($p < 0,001$) (Tabela 5).

Tabela broj 5 – Korelacija Charlson comorbidity index (CCI) sa OAKT, visinom krvnog pritiska na prijemu i starosti

<i>n = 339</i>	<i>CCI vs. OAKT</i>	<i>CCI vs. starost</i>
R-Spearman koeficijent korelacije	0,196; $p < 0,001$ ***	0,804; $p < 0,001$ ***
KD - Koeficijent determinacije (%)	3,8%	64,6%
Opis korelacije	mala pozitivna	velika pozitivna

*** označava statistički značajnu korelaciju za $p < 0,001$, ** označava isto za $p < 0,01$ i * označava isto za $p < 0,05$

Ispitivanjem korelacije između Charlson comorbidity index (CCI) i starosti, određivanjem Spearman-ovog koeficijenta korelacije, dobijena je velika pozitivna korelacija, odnosno direktna povezanost između Charlson comorbidity index (CCI) i starosti (veći indeks komorbiditeta kod starijih bolesnika), povezanost je statistički značajna ($p < 0,001$) (Tabela 5).

Tabela broj 6 – Korelacija godina starosti bolesnika i OAKT

<i>n</i> = 339	<i>starost vs. OAKT</i>
R - Spearman koeficijent korelacije	0,145; $p = 0,008^{**}$
KD - Koeficijent determinacije (%)	2,1%
Opis korelacije	mala, pozitivna

*** označava statistički značajnu korelaciju za $p < 0,001$, ** označava isto za $p < 0,01$ i * označava isto za $p < 0,05$

Na osnovu vrednosti Spearman-ovog koeficijenta korelacije (r) između starost tj. godina života bolesnika i upotrebe oralne antikoagulantne terapije utvrđena je mala pozitivna povezanost. Veća životna dob povezana je sa češćom upotrebom OAKT. Navedena povezanost je statistički značajna ($p=0,008$) (Tabela 6).

Tabela broj 7 – Korelacija Glasgow - Blatchford scor (GBS) sa visinom krvnog pritiska na prijemu, starost bolesnika i Charlson comorbidity index (CCI)

<i>n</i> = 339	<i>GBS vs. visina krvnog pritiska na prijemu</i>	<i>GBS vs starost</i>	<i>GBS vs CCI</i>
R - Spearman koeficijent korelacije	-0,467; $p < .001$	0,175; $p = 0,001^{**}$	0,203; $p < .001$
KD - Koeficijent determinacije (%)	21,8%	3,1%	4,1%
Opis korelacije	srednja, negativna	mala, pozitivna	mala, pozitivna

*** označava statistički značajnu korelaciju za $p < 0,001$, ** označava isto za $p < 0,01$ i * označava isto za $p < 0,05$

Na osnovu vrednosti Spearman-ovog koeficijenta korelacije (r) između vrednosti Glasgow - Blatchford skora (GBS) i visinom krvnog pritiska na prijemu utvrđena je srednja negativna povezanost. Veći GBS povezan je sanižim vrednostima krvnog pritiska. Navedena povezanost je statistički značajna ($p < 0,001$) (Tabela 7).

Ispitivanjem korelacije između Glasgow - Blatchford skora (GBS) i starosti, određivanjem Spearman-ovog koeficijenta korelacije, dobijena je mala pozitivna korelacija, odnosno direktna povezanost između GBS i starosti (veći GBS kod starijih bolesnika), povezanost je statistički značajna ($p = 0,001$) (Tabela 7).

Ispitivanjem korelacije između Glasgow - Blatchford skora (GBS) i Charlson comorbidity index (CCI), određivanjem Spearman-ovog koeficijenta korelacije, dobijena je mala pozitivna korelacija, odnosno direktna povezanost između GBS i CCI (veći GBS povezan je sa većim indeksom komorbiditeta kod bolesnika), povezanost je statistički značajna ($p < 0,001$) (Tabela 7).

Tabela broj 8 – Korelacija Br. transfuzija sa visinom krvnog pritiska na prijemu, Charlson comorbidity index (CCI) i Glasgow - Blatchford skor (GBS)

<i>n</i> = 339	<i>Broj transfuzija vs. visina krvnog pritiska na prijemu</i>	<i>Broj transfuzija vs CCI</i>	<i>Broj transfuzija vs GBS</i>
R - Spearman koeficijent korelacije	-0,272; $p < .001$	0,143; $p = 0,009^{**}$	0,564; $p < .001$
KD Koeficijent determinacije (%)	7,4%	2%	31,8%
Opis korelacije	mala, negativna	mala, pozitivna	velika, pozitivna

*** označava statistički značajnu korelaciju za $p < 0,001$, ** označava isto za $p < 0,01$ i * označava isto za $p < 0,05$

Na osnovu vrednosti Spearman-ovog koeficijenta korelacije (r) između broja primljenih transfuzija tokom hospitalizacije i visine krvnog pritiska na prijemu utvrđena je mala negativna povezanost. Veći broj transfuzija povezan je sa nižim vrednostima krvnog pritiska na prijemu. Navedena povezanost je statistički značajna ($p < 0,001$) (Tabela 8).

Ispitivanjem korelacije između broja primljenih transfuzija tokom hospitalizacije i Charlson comorbidity index (CCI), određivanjem Spearman-ovog koeficijenta korelacije, dobijena je mala pozitivna korelacija, odnosno direktna povezanost između broja primljenih jedinica transfuzije krvi i CCI (veći broj transfuzija kod bolesnika sa komorbiditetima), povezanost je statistički značajna ($p = 0,009$) (Tabela 8).

Ispitivanjem korelacije između broja primljenih transfuzija tokom hospitalizacije i Glasgow - Blatchford skora (GBS), određivanjem Spearman-ovog koeficijenta korelacije, dobijena je velika pozitivna korelacija, odnosno direktna povezanost između broja primljenih transfuzija tokom hospitalizacije i GBS (veći broj transfuzija povezan je sa većim GBS kod bolesnika), povezanost je statistički značajna ($p < 0,001$) (Tabela 8).

Tabela broj 9 – Korelacija učestalosti recidiva krvarenja i rizika od recidiva krvarenja na osnovu Forrest klasifikacije, visine krvnog pritiska na prijemu, Glasgow - Blatchford scor (GBS) i broja transfuzija

<i>n = 339</i>	<i>Broj recidiva vs rizik od recidiva na osnovu Forrest klasifikacije</i>	<i>Broj recidiva vs visina krvnog pritiska na prijemu</i>	<i>Broj recidiva vs GBS</i>	<i>Broj recidiva vs broj transfuzija</i>
Spearman's koeficijent korelacije	0,171	-0,155	0,151	0,279***
p	0,002**	0,004**	0,005**	< .001
KD - Koeficijent determinacije (%)	2,9	2,4	2,3	7,8
Opis korelacije	mala, pozitivna	mala, negativna	mala, pozitivna	mala, pozitivna

*** označava statistički značajnu korelaciju za $p < 0,001$, ** označava isto za $p < 0,01$ i * označava isto za $p < 0,05$

Na osnovu vrednosti Spearman-ovog koeficijenta korelacije (r) između učestalosti recidiva krvarenja i veličine rizika od recidiva krvarenja na osnovu Forrest klasifikacije utvrđena je mala pozitivna povezanost. Recidiv je češći kod onih bolesnika koji imaju veći rizik od recidiva krvarenja na osnovu Forrest klasifikacije. Navedena povezanost je statistički značajna ($p= 0,002$) (Tabela 9).

Ispitivanjem korelacije između recidiva krvarenja i visine krvnog pritiska na prijemu, određivanjem Spearman-ovog koeficijenta korelacije, dobijena je mala pozitivna korelacija, povezanost je statistički značajna ($p = 0,004$) (Tabela 9).

Ispitivanjem korelacije između recidiva krvarenja i Glasgow - Blatchford skora (GBS), kao i između recidiva krvarenja i broja primljenih transfuzija, određivanjem Spearman-ovog koeficijenta korelacije, dobijena je mala pozitivna korelacija, odnosno direktna povezanost između recidiva i broja primljenih transfuzija tokom hospitalizacije ($p < 0,001$) i GBS ($p < 0,005$) (Tabela 9).

Tabela broj 10 – Korelacija učestalosti hirurške intervencije i visine krvnog pritiska na prijemu, Glasgow - Blatchford scor (GBS), br. transfuzija i recidiva krvarenja.

<i>n = 339</i>	<i>Hirurška intervencija vs. visina krvnog pritiska na prijemu</i>	<i>Hirurška intervencija vs. GBS</i>	<i>Hirurška intervencija vs broj transfuzija.</i>	<i>Hirurška intervencija vs. recidiv</i>
Spearman's koeficijent korelacije	-0,266***	0,183***	0,240***	0,683***
p	< .001	< .001	< .001	< .001
KD - Koeficijent determinacije (%)	7,1	3,3	5,8	46,6
Opis korelacije	mala, negativna	mala, pozitivna	mala, pozitivna	velika, pozitivna

*** označava statistički zanačnu korelaciju za $p < 0,001$, ** označava isto za $p < 0,01$ i * označava isto za $p < 0,05$

Ispitivanjem korelacije između učestalosti hiruške intrevencije sa svrhom zbrinjavanja krvarenja i visine krvnog pritiska na prijemu, određivanjem Spearman-ovog koeficijenta korelacije, dobijena je mala pozitivna korelacija, povezanost je statistički značajna ($p < 0,001$) (Tabela 10).

Ispitivanjem korelacije između učestalosti hiruške intrevencije i Glasgow - Blatchford skora (GBS), kao i između učestalosti hiruške intervencije i broja primljenih transfuzija, određivanjem Spearman-ovog koeficijenta korelacije, dobijene je mala pozitivna korelacija ($p < 0,001$) (Tabela 10).

Ispitivanjem korelacije između učestalosti hiruške intervencije i učestalosti recidiva određivanjem Spearman-ovog koeficijenta korelacije, dobijene je velika pozitivna korelacija. ($p < 0,001$) (Tabela 10).

Tabela broj 11–Korelacija učestalosti smrtnog ishoda i rizika od recidiva krvarenja na osnovu Forrest klasifikacije, visine krvnog pritiska na prijemu, starosti, Charlson comorbidity index (CCI), Glasgow - Blatchford scor (GBS), broja transfuzija, recidiva i hirurške intervencije.

<i>n</i> = 339	<i>Smrtni ishod vs Forrest klasa</i>	<i>Smrtni ishod vs visina krvnog pritiska</i>	<i>Smrtni ishod vs starost</i>	<i>Smrtni i ishod vs CCI</i>	<i>Smrtni i ishod vs GBS</i>	<i>Smrtni ishod vs br. transfuzija</i>	<i>Smrtni ishod vs recidiv</i>	<i>Smrtni ishod vs hirurška intervencija</i>
Spearman's koeficijent korelacije	0,107	-0,119	0,162*	0,169	0,144	0,112*	0,272	0,155**
p	0,048	0,028	0,003	0,002	0,008	0,039	< .001	0,004
KD - Koeficijent determinacije (%)	1,1	1,4	2,6	2,9	2,1	1,3	7,4	2,4
Opis korelacije	mala, pozit.	mala, negat.	mala, pozit.	mala, pozit.	mala, pozit.	mala, pozitivna	mala, pozit.	mala, pozitivna

*** označava statistički značajnu korelaciju za $p < 0,001$, ** označava isto za $p < 0,01$ i * označava isto za $p < 0,05$

Ispitivanjem korelacije između učestalosti smrtnog ishoda i rizika od recidiva krvarenja na osnovu Forrest klasifikacije ($p = 0,048$), starosti ($p = 0,003$), Charlson comorbidity index (CCI) ($p=0,002$), Glasgow - Blatchford scor (GBS) ($p = 0,008$), broja

transfuzija ($p=0,039$), recidiva ($p < 0,001$) i hirurške intervencije, određivanjem Spearmanovog koeficijenta korelacije, dobijena je mala pozitivna korelacija, povezanost je statistički značajna ($p = 0,004$). Ispitivanjem korelacije između učestalosti smrtnog ishoda i visine krvnog pritiska na prijemu dobijena je mala negativna korelacija ($p = 0,028$) (Tabela 11).

4.1.4 Karakteristike bolesnika u odnosu na kliničku prezentaciju

Najveći broj bolesnika, obuhvaćen ovim istraživanjem, se javio lekaru zbog melene (59,8%), zatim hematemeze (31,5%), melene i hematemeze koje su se javile zajedno (4,7%), dok se hematohezija, kao simptom akutnog gornjeg nevaricalnog krvarenja, najređe javljala (3,8%). Distribucija prema kliničkim prezentacijama bolesti prikazana je grafikonom broj 3.

Grafikon broj 3. Klinička prezentacija bolesnika

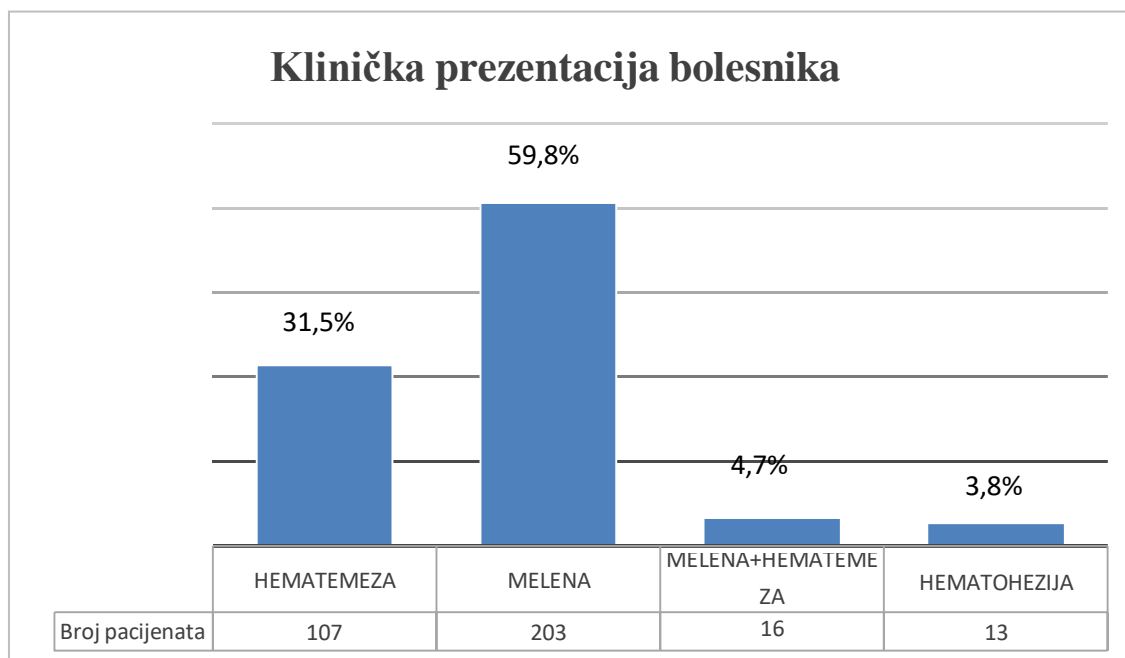


Tabela broj 12. Karakteristike bolesnika u odnosu na kliničku prezentaciju

<i>n</i> = 339		<i>Hematemeza</i>	<i>Melena</i>	<i>Melena i hematemeza</i>	<i>Hematohezija</i>
Ukupan broj bolesnika		107 (31,6%)	203(59,9%)	16 (4,7%)	13 (3,8%)
Starost		68,9	69,4	63,9	77,1
	SD	14,607	12,405	15,775	9,853
CCI		3,551	3,419	2,25	4,231
	SD	2,066	1,793	1,732	1,481
GBS		9,682	10,916	10,25	10,923
	SD	3,771	3,108	2,236	2,842
Urea		16,108	16,268	15,619	15,231
	SD	6,996	8,23	6,549	5,22
Broj transfuzija		1,7	1,5	1,4	3,4
	SD	1,879	1,447	1,088	7,773
Hgb na prijemu		85,841	85,286	89,188	89,077
	SD	28,4	22,011	23,575	18,746

CCI - Charlson comorbidity index ; *GBS* - Glasgow-Blatchford score; *Hgb*-koncentracija hemoglobina

Za posmatrane parametre (starost na prijemu, Charlson indeks komorbiditeta CCI, Glasgow-Blatchford skor GBS, broj transfuzija, urea, kreatinin i koncentracija hemoglobina na prijemu), u zavisnosti od kliničke prezentacije (hematemeza, melena, melena+hematemeza i hematohezija) nisu uočene značajne razlike (tabela 12).

Tabela broj 13. Karakteristike bolesnika u odnosu na kliničku prezentaciju

<i>n = 339</i>	<i>Hematemeza</i>	<i>Melena</i>	<i>Melena i hematemeza</i>	<i>Hematohezija</i>
Recidiv	9 (8,4%)	12 (5,9%)	1 (6,3%)	1 (7,7%)
Hiruška intervencija	8 (7,5%)	6 (3%)	0 (0%)	1 (7,7%)
Smrtni ishod	7 (6,5%)	7 (3,5%)	0 (0%)	2 (15,4%)

Za posmatrane parametre učestalost recidiva krvarenja, učestalost hiruške intervencije sa ciljem zbrinjavanja krvarenja, i učestalosti smrtnog ishoda u zavisnosti od kliničke prezentacije (hematemeza, melena, melena+hematemeza i hematohezija) nisu uočene značajne razlike (tabela 13).

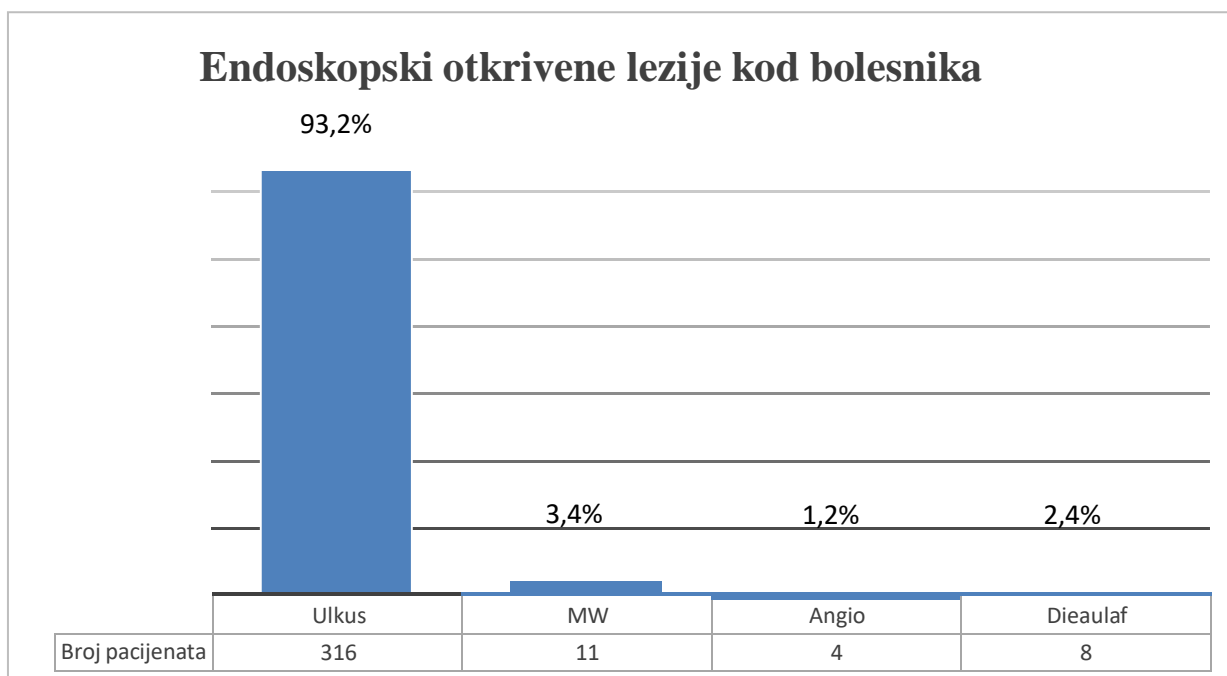
4.1.5 Karakteristike bolesnika u odnosu na vrstu endoskopski otkrivene lezije

Kod najvećeg broja bolesnika, obuhvaćenim ovim istraživanjem, endoskopskim pregledom je otkriven peptički ulkus (93,2%), zatim Mallory Weiss rascep (3,4%), Dieulafoy lezija (2,4%), dok se angiodisplazija (1,2%), kao lezija odgovorna za akutno krvarenje, najređe javljala (3,8%).

Od ukupno 316 bolesnika sa peptičkim ulkusom 77 (24,3%) je koristilo NSAIL.

Distribucija prema vrsti endoskopski otkrivene lezije kod bolesnika prikazana je grafikonom broj 4.

Grafikon broj 4. Distribucija vrsta endoskopski otkrivene lezije kod bolesnika



Ulkus-peptički ulkus, MW- Mallory Weiss rascep, Angio-angiodisplazije, Dieaulafoy- Dieulafoy lezija

Tabela broj 14. Karakteristike bolesnika u odnosu na vrstu endoskopski otkrivene lezije

<i>n</i> = 339		<i>Peptički ulkus</i>	<i>Mallory Weiss rascep</i>	<i>Angiodisplazije</i>	<i>Dieulafoy lezija</i>
Ukupan broj		316 (93,2%)	11 (3,4%)	4 (1,2%)	8 (2,4%)
Starost		69,4	62,2	74,8	73,8
	SD	13,343	14,324	6,5	10,471
CCI		3,44	2,818	4	3,875
	SD	1,894	2,359	1,414	0,991
GBS		10,636	7,091	10,5	9,625
	SD	3,618	3,618	2,38	3,543
Urea		16,142	14,573	14,375	19,413
	SD	7,67	8,413	5,615	7,948
Broj transfuzija		1,7	1,2	0,8	1,6
	SD	2,177	2,562	0,957	1,598
Hgb na prijemu		84,927	110,636	83,75	86,75
	SD	23,641	25,453	32,139	22,714

CCI - Charlson comorbidity index; *GBS* - Glasgow-Blatchford score; *Hgb*-koncentracija hemoglobina

Karakteristike bolesnika u odnosu na vrstu endoskopski otkrivene lezije prikazane su tabelom broj 14.

Za većinu posmatranih parametara (starost na prijemu, Charlson indeks komorbiditeta CCI, Glasgow-Blatchford skor GBS, broj transfuzija, urea, kreatinin i koncentracija hemoglobina na prijemu), u zavisnosti od vrste endoskopski otkrivene lezije (peptički ulkus, Mallory Weiss rascep, angiodisplazije, Dieaulafoy lezija), nisu uočene značajne razlike, osim za koncentraciju hemoglobina na prijemu, što je dokazano upotrebom Kruskal-Wallis testa ($p=0,014$).

Tabela broj 15. Ispitivanje statističke značajnosti razlika vrednosti koncentracije hemoglobina na prijemu kod uporednog poređenja vrsta endoskopski otkrivenih lezije - upoređivanje dva međusobno nezavisna uzorka

<i>Uzorak 1 - uzorak 2</i>	<i>Standardna greška</i>	<i>Standardizovana vrednost statističkog testa</i>	<i>Statistička značajnost (p)</i>
Angio-Ulkus	49,304	0,256	0,798
Angio-Dieulaf	60,007	-0,304	0,761
Angio-MW	57,214	1,922	0,055
Ulkus-Dieulaf	35,081	-0,161	0,872
Ulkus-MW	30,055	-3,240	0,001
Dieulaf-MW	45,532	2,015	0,044

Ulkus - peptički ulkus, MW - Mallory Weiss rascep, Angio - angiodisplazije, Dieaulafoy - Dieaulafoy lezija

Kod uporednog poređenja vrsta endoskopski otkrivenih lezija (peptički ulkus, Mallory Weiss rascep, angiodisplazije, Dieulafoy lezija) za vrednost koncentracije hemoglobina (Hgb) na prijemu, dokazano je da je ona bila značajno veća kod bolesnika sa Mallory Weiss rascepom (110,63) u odnosu na bolesnike sa Dieulafoy lezijom (86,75) i ulkusom (84,92) (Tabela 15).

Tabela broj 16. Karakteristike bolesnika u odnosu na kliničku prezentaciju

<i>n = 339</i>	<i>Peptički ulkus</i>	<i>Mallory Weiss rascep</i>	<i>Angiodisplazije</i>	<i>Dieulafoy lezija</i>
Recidiv%	20 (6,3%)	1 (9,1%)	0 (0%)	2 (25%)
Hiruška intervencija%	15 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Smrtni ishod%	13 (4,11%)	1 (9,1%)	0 (0%)	2 (25%)

Za posmatrane parametre učestalost recidiva krvarenja, učestalost hiruške intervencije sa ciljem zbrinjavanja krvarenja, i učestalosti smrtnog u zavisnosti od vrste endoskopski otkrivene lezije (peptički ulkus, Mallory Weiss rascep, angiodisplazije, Dieulafoy lezija) nisu uočene značajne razlike (tabela 16).

4.1.6 Karakteristike bolesnika u odnosu na Forrest klasifikaciju endoskopski otkrivne lezije

Kod najvećeg broja bolesnika, obuhvaćenim ovim istraživanjem, endoskopskim pregledom je krvareća lezija klasifikovana kao Forrest III (27,4%), Forrest II a (26,5%), Forrest II b (15,4%), Forrest I b (15%), Forrest II c (11,8%), dok se lezija najređe klasifikovala kategorijom Forrest I a (3,8%). Distribucija prema Forrest klasifikaciji endoskopski otkrivne lezije kod bolesnika prikazana je grafikonom 5.

Grafikon broj 5. Forrest klasifikacija endoskopski otkrivne lezije kod bolesnika

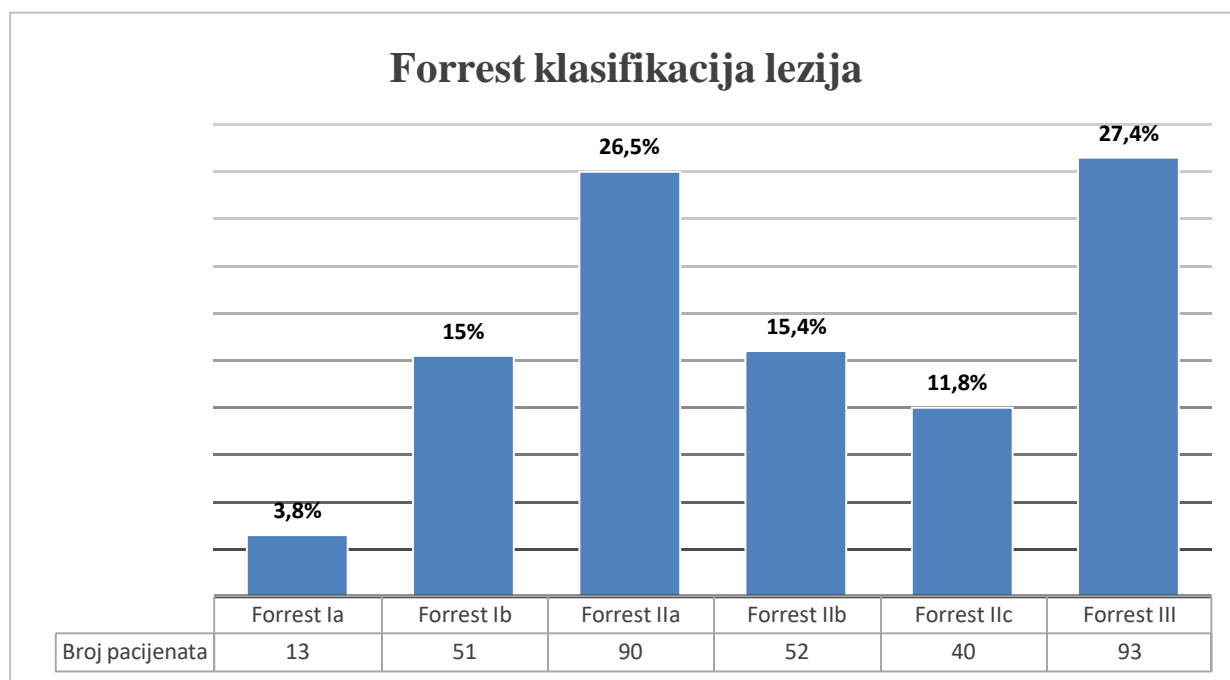


Tabela broj 17. Karakteristike bolesnika u odnosu na Forrest klasifikaciju endoskopski otkrivene lezije

<i>n</i> = 339		<i>F-Ia</i>	<i>F-Ib</i>	<i>F-IIa</i>	<i>F-IIb</i>	<i>F-IIc</i>	<i>F-III</i>
Ukupan broj		13 (3,8%)	51 (15%)	90 (26,5%)	52 (15,4%)	40(11,8%)	93(27,4%)
Starost		73,1	67,5	68,2	69,3	75	68,3
	SD	11,729	13,648	13,401	14,235	13,101	12,363
CCI		3,769	3,627	3,289	3,577	4,125	3,054
	SD	1,691	2,172	1,88	1,872	2,078	1,597
GBS		9,846	10,431	11,4	11,154	11,3	10
	SD	4,079	3,64	3,204	3,775	2,633	3,11
Urea		18,277	16,141	15,8	16,713	18,183	14,997
	SD	5,54	6,041	6,224	6,745	9,155	9,495
Broj transfuzija		1,8	1,7	1,7	1,8	2	1,3
	SD	1,676	1,635	3,284	1,702	1,954	1,233
Hgb na prijemu		88,538	85,686	88,411	84,327	74,825	88,462
	SD	22,232	27,28	23,665	26,738	20,905	21,745

F-III- Forrest III, F-IIc- Forrest IIc, F-IIb- Forrest II b, F- IIa- Forrest II a, F- Ib- Forres I b i F-Ia- Forrest Ia; CCI - Charlson comorbidity index; GBS - Glasgow-Blatchford score; Hgb-koncentracija hemoglobin.

Karakteristike bolesnika u odnosu na Forrest klasifikaciju endoskopski otkrivene lezije prikazane su tabelom broj 17.

Za većinu posmatranih parametara (starost na prijemu, Charlson indeks komorbiditeta CCI, Glasgow-Blatchford skor GBS, broj transfuzija, urea, kreatinin i koncentracija hemoglobina na prijemu), u zavisnosti Forrest klase endoskopski otkrivene lezije (Forrest III, Forrest II c, Forrest II b, Forrest II a, Forrest I b i Forrest Ia), nisu uočene značajne razlike, osim za vrednost koncentracije uree u serumu, što je dokazano upotrebom Kruskal-Wallis testa ($p=0,031$).

Tabela broj 18. Ispitivanje statističke značajnosti razlika vrednosti koncentracije uree u serumu kod Forrest klasa endoskopski otkrivenih lezija - upoređivanje 2 međusobno nezavisna uzorka

<i>Uzorak 1 - uzorak 2</i>	<i>Standardna greška testa</i>	<i>Standardizovana vrednost statističkog testa</i>	<i>Statistička značajnost (p)</i>
III-IIa	14,491	-1,663	0,096
III-Ib	17,076	-1,795	0,073
III-IIb	16,970	-2,143	0,032
III-IIc	18,530	-2,704	0,007
III-Ia	29,018	-2,406	0,016
IIa-Ib	17,176	-0,382	0,702
IIa-IIb	17,071	0,719	0,472
IIa-IIc	18,623	1,397	0,162
IIa-Ia	29,077	-1,573	0,116
Ib-IIb	19,314	0,295	0,768
Ib-IIc	20,698	0,940	0,347
Ib-Ia	30,448	-1,287	0,198
IIb-IIc	20,611	0,667	0,505
IIb-Ia	30,389	-1,101	0,271
IIc-Ia	31,287	-0,630	0,529

III- Forrest III, IIc- Forrest II c, II b- Forrest II b, II a- Forrest II a, I b- Forres I b i I a- Forrest Ia

Kod uporednog poređenja Forrest klasa endoskopski otkrivenih lezija lezije (Forrest III, Forrest II c, Forrest II b, Forrest II a, Forrest I b i Forrest Ia) za vrednost koncentracije uree u serumu, dokazano je da je ona bila značajno manja kod bolesnika sa Forrest III lezijom (14,99) u odnosu na bolesnike sa Forrest I a (18,27), Forrest II b (16,71) i Forrest II c (18,18) (tabela 18).

Tabela broj 19. Karakteristike bolesnika u odnosu na kliničku prezentaciju

<i>n = 339</i>	<i>F-Ia</i>	<i>F-Ib</i>	<i>F-IIa</i>	<i>F-IIb</i>	<i>F-IIc</i>	<i>F-III</i>
Recidiv%	3 (23,1%)	4 (7,8%)	9 (10%)	5 (9,6%)	2 (5%)	0 (0%)
Hiruška intervencija%	0 (0%)	2 (3,9%)	7 (7,8%)	3 (5,8%)	2 (5%)	1 (1,1%)
Smrtni ishod%	3 (23,1%)	1 (2%)	5 (5,6%)	6 (11,5%)	0 (0%)	1 (1,1%)

F-III- Forrest III, F-IIc- Forrest II c, F-II b- Forrest II b, F-II a- Forrest II a, F-I b- Forrest I b i F-I a- Forrest Ia

Za posmatrane parametre učestalost recidiva krvarenja, učestalost hiruške intervencije sa ciljem zbrinjavanja krvarenja, i učestalosti smrtnog u zavisnosti Forrest klase endoskopski otkrivene lezije (Forrest III, Forrest II c, Forrest II b, Forrest II a, Forrest I b i Forrest Ia), nisu uočene značajne razlike (tabela 19).

4.1.7 Karakteristike bolesnika u odnosu na vrstu primenjene endoskopske terapije

Kod najvećeg broja bolesnika, obuhvaćenim ovim istraživanjem, u toku endoskopskog pregleda nije primenjena endoskopska hemostaza (61,1%), injekcija razblaženog adrenalina+hemoklips primenjena je značajno ređe (23%), dok se samo injekcija razblaženog adrenalina, kao endoskopska terapija akutnog gornjeg nevaricalnog krvarenja, najređe primenjivala (15,9%). Distribucija prema vrsti primenjene endoskopske terapije prikazana je grafikonom 6.

Grafikon broj 6. Vrste primenjene endoskopske terapije kod bolesnika

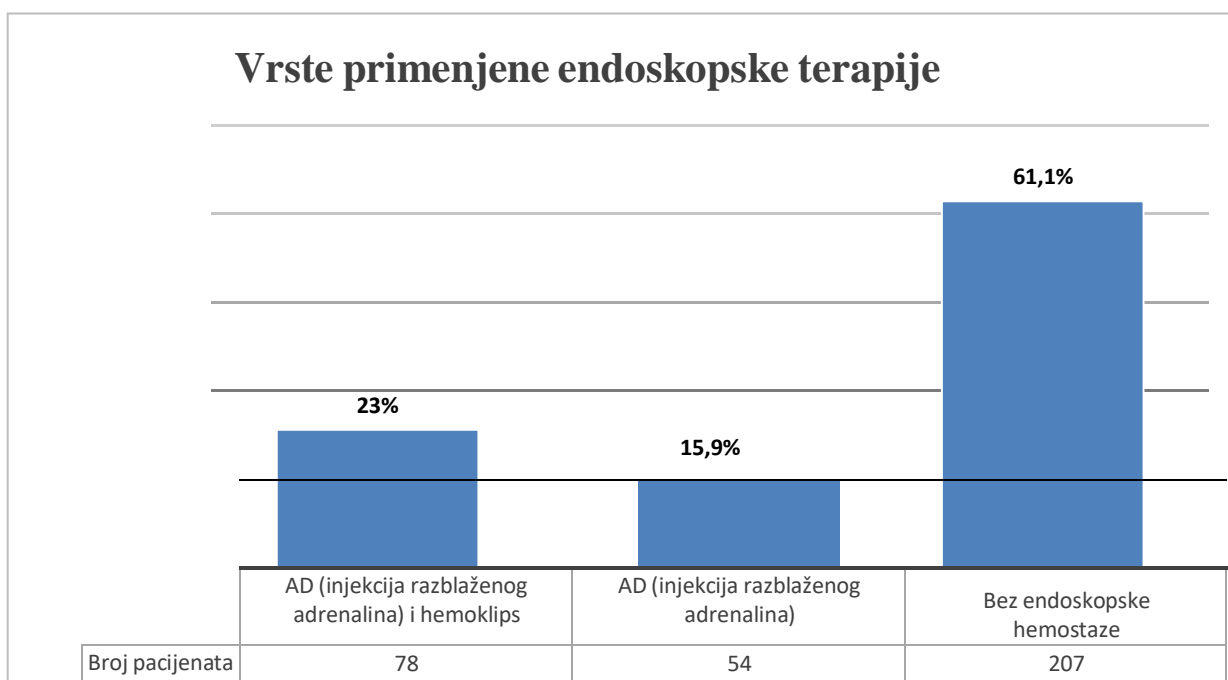


Tabela broj 20. Karakteristike bolesnika u odnosu na vrstu primenjene endoskopske terapije

<i>n</i> = 339		<i>AD + HK</i>	<i>AD</i>	<i>Bez hemostaze</i>
Ukupan broj		78 (23%)	54 (15,9%)	207 (61,1%)
Starost		68,4	66,8	70,3
	SD	13,579	12,191	13,434
CCI		3,551	3,259	3,44
	SD	2,093	1,944	1,797
GBS		10,41	10,5	10,527
	SD	3,533	3,501	3,215
Urea		15,678	16,917	16,123
	SD	5,965	7,026	8,388
Broj transfuzija		1,923	2,037	1,44
	SD	3,429	1,962	1,483
Hgb na prijemu		84,859	86,074	86,068
	SD	23,55	28,073	23,289

AD - injekcija razblaženog adrenalina; *HK* - hemoklips; *Hgb*- hemoglobin; *CCI* - Charlson comorbidity index; *GBS* - Glasgow-Blatchford score; *Hgb*-koncentracija hemoglobina

Karakteristike bolesnika u odnosu na vrstu primenjene endoskopske terapije prikazane su tabelom broj 20. Za posmatrane parametre (starost na prijemu, Charlson indeks komorbiditeta CCI, Glasgow-Blatchford skor GBS, broj transfuzija, urea, i koncentracija hemoglobina na prijemu), u zavisnosti od vrste primenjene endoskopske terapije (injekcija razblaženog adrenalina+hemoklips, injekcija razblaženog adrenalina, bez endoskopske hemostaze) nisu uočene značajne razlike.

Tabela broj 21. Karakteristike bolesnika u odnosu na kliničku prezentaciju

<i>n</i> = 339	<i>AD + HK</i>	<i>AD</i>	<i>Bez hemostaze</i>
Recidiv%	7 (9%)	6 (11,1%)	10 (4,8%)
Hiruška intervencija%	2 (2,6%)	3 (5,6%)	10 (4,8%)
Smrtni ishod%	5 (6,4%)	6 (11,1%)	5 (2,4%)

AD - injekcija razblaženog adrenalina; HK - hemoklips; Hgb- hemoglobin

Za posmatrane parametre učestalost recidiva krvarenja, učestalost hiruške intervencije sa ciljem zbrinjavanja krvarenja, i učestalosti smrtnog u zavisnosti od vrste primenjene endoskopske terapije (injekcija razblaženog adrenalina+hemoklips, injekcija razblaženog adrenalina, bez endoskopske hemostaze), nisu uočene značajne razlike (tabela 21).

4.2 UTICAJ STRATEGIJE PRIMENE TRANSFUZIJE KRVI NA POSMATRANE PARAMETARE KOD BOLESNIKA

Od ukupno 195 pacijenata kod kojih je načinjena urgentna endoskopija (unutar 12 časova od prijema), 57 je ispunilo uslove za kategorizaciju u grupu A. To je grupa bolesnika sa restriktivnom primenom transfuzije krvi, kojoj pripadaju bolesnici koji nisu primili transfuziju, ili su je primili ako je hemoglobina u krvi bio manji od 70 g/l. Njih 51 ispunilo je uslove za klasifikaciju u grupu B, grupu bolesnika sa liberalnom primenom transfuzije, kod kojih je primenjena transfuzija kada je vrednost hemoglobina u krvi bila veća od 70 g/L. Osnovne karakteristike posmatranih parametara kod bolesnika u obe grupe prikazane su tabelama 22 i 23.

Tabela broj 22. Osnovne karakteristike posmatranih parametara kod bolesnika u grupi restriktivne strategije primene transfuzije

PODGRUPA A (n=57)	aritmetička sredina	mediana	SD	raspon	min	max
Starost	67,9	70	14,46	63	26	89
CCI	3,4	3	1,75	7	0	7
GBS	12,5	12	2,22	13	6	19
Broj transfuzija	2,6	2	1,37	8	0	8
Hgb na prijemu (g/L)	64,7	63	14,60	66	23	89

CCI - Charlson comorbidity index; GBS - Glasgow-Blatchford score; Hgb- koncentracija hemoglobina

Tabela broj 23. Osnovne karakteristike posmatranih parametara kod bolesnika u grupi liberalne strategije primene transfuzije

PODGRUPA B (n=51)	<i>aritmetička sredina</i>	<i>mediana</i>	<i>SD</i>	<i>raspon</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
Starost	71,7	75	11,8	54	34	88
CCI	3,5	4	1,75	9	0	9
GBS	11,7	12	2,23	10	7	17
Broj transfuzija	1,8	2	1,19	5	0	5
Hgb na prijemu (g/L)	77,8	77	5,11	18	71	89

CCI - Charlson comorbidity index; GBS - Glasgow-Blatchford score; Hgb-koncentracija hemoglobina

Primenom MANN-WHITNEY U TEST-a nije utvrđena statistički značajna razlika u vrednostima većine posmatranih parametara, kod bolesnika kod kojih je primena transfuzije eritrocita bila liberalna (grupa B - oni kod kojih je primenjena transfuzija kada je vrednost hemoglobina u krvi veća od 70 g/L) u poređenju sa restriktivnom grupom (grupa A - oni koji nisu primili transfuziju, ili su je primili ako je hemoglobina u krvi bio manji od 70 g/l.) Ove dve grupe razlikovale su se značajano samo u odnosu na broj primljenih transfuzija ($F= 972,5$; $p=0,002$) i koncentraciju hemoglobina Hgb na prijemu. (Tabela 24).

Tabela broj 24. Uticaj strategije primene krvi na posmatrane parametare kod bolesnika

<i>Mann-Whitney U test – poređenje podgrupe A i B</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
OAKT	1380,0	0,214
Visina krvnog pritiska na prijemu	1221,5	0,120
Starost	1242,0	0,193
CCI	1388,0	0,682
GBS	1388,0	0,136
Broj transfuzija	972,5	0,002
Urea	1335,0	0,466
Hgb prijemu (g/L)	706,5	0,000

OAKT - oralna antikoagulantna terapija; Hgb- hemoglobin; CCI - Charlson comorbidity index; GBS - Glasgow-Blatchford score; Hgb-koncentracija hemoglobina

Broj bolesnika sa recidivom krvarenja, broj onih kod kojih je krvarenje zbrinuto hiruškom intrevencijom i broj umrlih bolesnika u obe grupe prikazane su tabelama 25 i 26.

Tabela broj 25. Ishod lečenja kod bolesnika u grupi restriktivne strategije primene transfuzije

<i>PODGRUPA A (n=57; 29,2%)</i>	<i>broj bolesnika</i>	<i>broj bolesnika (%)</i>
Recidiv	4	7
Hiruška intrevencija	4	7
Smrtni ishod	2	3,5

Tabela broj 26. Ishod lečenja kod bolesnika u grupi liberalne strategije primene transfuzije

<i>PODGRUPA B (n=51; 26,1%)</i>	<i>broj bolesnika</i>	<i>broj bolesnika (%)</i>
Recidiv	6	11,8
Hiruška intrevencija	5	9,8
Smrtni ishod	5	9,8

Nije dokazana značajna razlika u učestalosti recidiva krvarenja (F 0,244; p=0,793), broju hiruških intrevencija (F 0,202; p=0,825) i broju umrlih (F 0,099; p=0,909), između restriktivne i liberalne grupe, kao što je pokazao Fišerov egzaktni jednorepi test (Tabela 27).

Tabela broj 27. Poređenje grupe restriktivne i liberalne primene transfuzije eritrocita u odnosu na ishod lečenja

<i>Fisher's Exact Test</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Recidiv	0,244	0,793
Hirurška intrevencija	0,202	0,825
Smrtni ishod	0,099	0,909

Obeležena ćelija predstavlja p za Fisher Exact test, one tailed - nema statističke značajnosti

Analizirali smo razlike između restriktivne grupe i liberalne grupe u odnosu na broj bolesnika koji su imali barem jedan od neželjenih događaja (recidiv krvarenja, hirurška intrevencija sa ciljem zbrinjavanja krvarenja ili smrtni ishod). Koristili smo Fisher test za testiranje hipoteza i nismo dobili statističku značajnost $F=0,089$, $p=0,162$.

Kod bolesnika kod kojih je načinjena urgentna endoskopija (u prvih 12 časova od prijema), između podgrupa A (restriktivne) i B (liberalne) pokazuju se statističke značajne razlike u odnosu na procenjeni rizik od recidiva krvarenja na osnovu Forrest klasifikacije endoskopski prikazane lezije. Distribucija bolesnika prema Forrest klasifikaciji u grupi A i B prikazana je tabelom (Tabela 28).

Tabela broj 28. Distribucija bolesnika prema Forrest klasifikaciji u grupi restriktivne (A) i liberalne strategije (B) primene transfuzije

<i>n = 339</i>	<i>Broj pacijenata u odnosu na Forrest klasifikaciju</i>					
Forrest klasa	Forrest III	Forrest IIc	Forrest IIb	Forrest IIa	Forrest Ib	Forrest Ia
Svi bolesnici (n=339)	n = 93 (27,4%)	n = 40 (11,8%)	n = 52 (15,4%)	n = 90 (26,5%)	n = 51 (15%)	n = 13 (3,8%)
Bolesnici u grupi A (n=57; 29,2%)	n = 12 (21%)	n = 8 (14%)	n = 16 (28,1%)	n = 16 (28,1%)	n = 3 (5,3%)	n = 2 (3,5%)
Bolesnici u grupi B (n=51; 26,1%)	n = 13 (25,5%)	n = 4 (7,8%)	n = 8 (15,7%)	n = 12 (23,5%)	n = 8 (15,7%)	n = 6 (11,8%)

Pa tako kada posmatramo učestalost endoskopski otkrivenog aktivnog krvarenja (klase Forrest I a i I b), vidimo da je restriktivna grupa A imala 5 bolesnika (8,8%) bolesnika, što je manje nego liberalna grupa B 14 (27,5% bolesnika), i ova razlika je statistički značajna. Ovo je dokazano primenom su χ^2 testa (F 6,478^a; p=0,010). Verovatnoća pojavljivanja Forrest I a+I b klasa (Odds Ratio), je veća u grupi B nego u grupi A i važi da je 3,935 puta je veća za podgrupu B nego za grupu A.

Tabela broj 29. Poređenje učestalosti endoskopski otkrivenog aktivnog krvarenja u grupi restriktivne (A) i liberalne (B) strategije primene transfuzije

<i>Pearson Chi-Square</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Prisutnost Forrest Ia+Ib klase vs pripadnost grupi A ili B - Crosstabulation	6,478	0,010
Prisutnost Forrest Ia+Ib+IIa+IIb klase vs pripadnost grupi A ili B - Crosstabulation	0,037	0,505

p<0,05 za χ^2 test i jeste statistički značajna

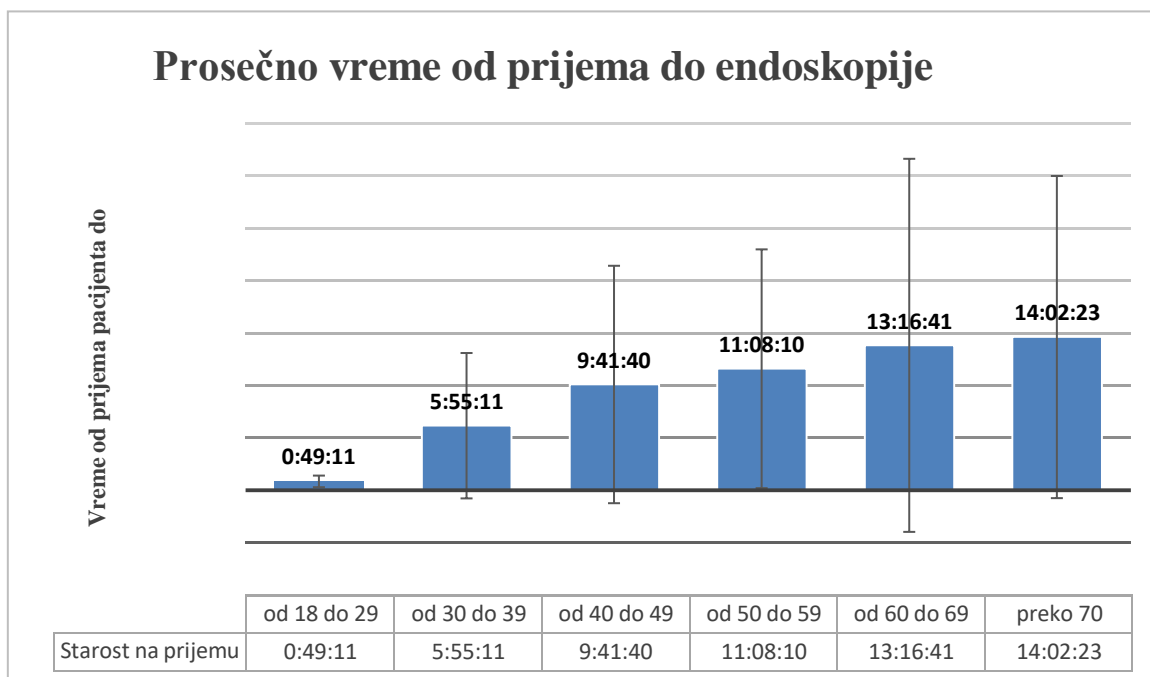
Kada se posmatraju učestalost endoskopski otkrivenih lezija rizičnih za recidiv krvarenja (klase Forrest Ia, Forrest Ib, Forrest IIa i Forrest IIb zajedno), vidimo da je restriktivna grupa A imala 64,9% bolesnika sa navednim lezijama na endoskopiji, a liberalna grupa B (66,7% bolesnika), i ove razlike nisu bile statistički značajne (F 0,037; p=0,505) (tabela 29).

4.3 UTICAJ PROTEKLOG VREMENA DO ENDOSKOPIJE NA POSMATRANE PARAMETARE KOD BOLESNIKA

Vreme proteklo od prijema bolesnika do endoskopskog pregleda, ezofago-gastro-duodenoskopije, značajno je variralo u našem uzorku. Prosečno vreme proteklo od prijema do ezofago-gastro-duodenoskopije u ukupnom uzorku iznosilo je 12 časova 54 minuta i 49 sekundi (SD 14 časova 34 minuta i 18 sekundi). Minimalno vreme iznosilo je 4 minuta 18 sekundi, a maksimalno 139 časova 50 minuta i 45 sekundi.

Distribucija vremena proteklog do endoskopije, u odnosu na starosne kategorije, prikazana je grafikonom broj 7.

Grafikon broj 7. Vreme proteklo od prijema do ezofago-gastro-duodenoskopije, u odnosu na starosne kategorije, u časovima, minutama i sekundama



Bolesnici u starosnoj dobi višoj od 70 godina, čekali su duže na endoskopski pregled od mlađih bolesnika. Tako su ovi bolesnici čekali u proseku 2,37 puta duže od onih u strosnoj dobi od 30 do 39 godina i čak 17,18 puta duže od onih koji su bili mlađi od 30 godina.

4.3.1 Korelacija vremena proteklog do endoskopije i osnovnih karakteristika bolesnika

Na osnovu vrednosti Spearman-ovog koeficijenta korelacije (r) između vremena proteklog do endoskopije, starosti, Charlson indeksa komorbiditeta utvrđena je mala pozitivna povezanost. Vreme do endoskopije je bilo duže kod starijih bolesnika sa višim indeksom komorbiditeta. Između vremena proteklog do endoskopije i koncentracije hemoglobina na prijemu utvrđena je mala negativna povezanost. Vreme do endoskopije je bilo duže kod onih bolesnika sa nižim koncentracijama hemoglobina u krvi (Tabela 30). Sve navedene korelacije su pokazale statističku značajnost (oznaka **u tabeli).

Tabela 30. Korelacija vremena proteklog do endoskopije i osnovnih karakteristika bolesnika

<i>n</i> = 339	<i>Broj sati do endoskopije vs starost</i>	<i>Broj sati do endoskopije vs Charson comorbidity index</i>	<i>Broj sati do endoskopije vs Hgb na prijemu</i>
R - Spearman koeficijent korelacije	0,146**; p= 0,007	0,188**; p= 0,000	-0,144**; p= 0,008
KD - Koeficijent determinacije (%)	2.1%	3.5%	2.1%
Opis korelacije	mala, pozitivna	mala, pozitivna	mala, negativna

*** označava statistički značajnu korelaciju za $p < 0,001$, ** označava isto za $p < 0,01$ i * označava isto za $p < 0,05$

Na osnovu vremena proteklog od prijema do endoskopskog pregleda bolesnici su podeljeni u dve grupe. Od ukupno 339 bolesnika, 195 bolesnika je ispunilo uslove za kategorizaciju u grupu 1 sa urgentnom endoskopijom (unutar 12 časova od prijema), dok je njih 144 ispunilo uslove za klasifikaciju u grupu 2, kod kojih je načinjena endoskopija nakon najmanje 12 časova od prijema. Osnovne karakteristike posmatranih parametara kod bolesnika u grupa prikazane su tabelama 31 i 32.

Tabela broj 31. Osnovne karakteristike posmatranih parametara kod bolesnika u grupi urgentne endoskopije (do 12 h od prijema)

GRUPA 1 (n=195)	aritmetička sredina	mediana	SD	raspon	min	max
Starost	67.9	69	14.154	64	26	93
CCI	3.2	3	1.815	9	0	9
GBS	10,2	11	3.442	17	2	19
Broj transfuzija	1.4	1	1.559	8	0	8
Hgb na prijemu (g/L)	89.2	85	24.636	131	23	154

*CCI - Charlson comorbidity index; GBS - Glasgow-Blatchford score; Hgb-
koncentracija hemoglobina*

Tabela broj 32. Osnovne karakteristike posmatranih parametara kod bolesnika u grupi endoskopije koja je načinjena nakon više od 12 časova od prijema.

GRUPA 2 (n=144)	<i>aritmetička sredina</i>	<i>mediana</i>	<i>SD</i>	<i>raspon</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
Starost	71.2	72	11.859	61	33	94
CCI	3.8	4	1.938	10	0	10
GBS	10,9	11	3.157	17	2	19
Broj transfuzija	1.9	2	2.761	29	0	29
Hgb na prijemu (g/L)	81.2	80	22.634	104	28	132

CCI - Charlson comorbidity index; GBS - Glasgow-Blatchford score; Hgb-koncentracija hemoglobina

Uvrđivale su se razlike u odnosu na posmatrane parametre (starost na prijemu, Charlson indeks komorbiditeta CCI, Glasgow-Blatchford skor GBS, broj transfuzija, urea i koncentracija hemoglobina na prijemu) primenom MANN-WHITNEYU TEST-a (Tabela 33).

Tabela broj 33. Uticaj vremena proteklogod prijema do ezofago-gastro-duodenoskopijena posmatrane parametare kod bolesnika

<i>Mann-Whitney U grupe 1 i 2</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
OAKT	12861.0	0,004
Visina krvnog pritiska na prijemu	13566.0	0,532
Starost	12423.5	0,070
CCI	11696.5	0,008
GBS	12471.5	0,077
Broj transfuzija	11924.5	0,014
Urea (mmol/L)	13910,0	0,884
Hgb na prijemu (g/L)	11598.0	0,006

OAKT - oralna antikoagulantna terapija; CCI - Charlson comorbidity index; GBS - Glasgow-Blatchford score; Hgb-koncentracija hemoglobina

Mann – Whitney U test između grupe 1 i grupe 2 pokazuje postojanje statistički značajnih razlika za parametar OAKT ($F = 12681$; $p = 0,004^{**}$) što je potvrđuje i Fišerov ekzaktni jednorepi test ($F=8,248$; $p=0,004$). Vrednost Charlson indeksa komorbiditeta pokazuje postojanje statistički značajnih razlika pomoću Mann – Whitney U testa između grupe 1 i grupe 2 ($F = 11696,5$; $p= 0,008^{**}$), kao i parametar broj primljenih transfuzija ($F= 11924,5$; $p=0,014$) i koncentracija hemoglobina Hgb na prijemu ($F= 11598$; $p=0,006$).

Broj bolesnika sa recidivom krvarenja, broj onih kod kojih je krvarenje zbrinuto hiruškom intervencijom i broj umrlih bolesnika u obe grupe prikazane su tabelama 34 i 35.

Tabela broj 34. Ishod lečenja kod bolesnika u grupi urgentne endoskopije (do 12 h od prijema).

GRUPA 1 (n=195; 57,5%)	Broj bolesnika	Broj bolesnika (%)
Recidiv	13	6,7
Hiruška intrevencija	9	4,6
Smrtni ishod	9	4,6

Tabela broj 35. Ishod lečenja kod bolesnika u grupi endoskopije koja je načinjena nakon više od 12 časova od prijema.

GRUPA 2 (n=144; 42,5%)	Broj bolesnika	Broj bolesnika (%)
Recidiv	10	6,9
Hiruška intrevencija	6	4,2
Smrtni ishod	7	4,9

Nije dokazana značajna razlika u učestalosti recidiva krvarenja (F 0,411; $p=0,673$), broju hiruških intrevencija (F 0,167; $p=0,850$) i broju umrlih (F 0,195; $p=0,827$), grupe urgentne i odložene endoskopije, kao što je pokazao Fišerov ekzaktni jednorepi test (Tabela 36).

Tabela broj 36. Poređenje grupe urgentne i endoskopije koja je načinjena nakon više od 12 časova od prijema u odnosu na ishod lečenja.

<i>Fisher's Exact Test</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Recidiv	0,411	0,673
Hiruška intrevencija	0,167	0,850
Smrtni ishod	0,195	0,827

Obeležena ćelija predstavlja p za Fisher Exact test, one tailed - nema statističke značajnosti

4. 4. POREĐENJA KOLIČNIKA UREE I HEMOGLOBINA U KRVI I GBS U ODNOSU NA PREDIKCIJU POTREBE ZA TRANSFUZIJOM KRVI KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM NEVARIKSNIM GI KRVARENJEM

Prosečna vrednosti količnika uree (izražene u mmol/L) i koncentracije hemoglobina u krvi (izraženog u g/dL) kod ispitivanih bolesnika iznosila je 2,10. Najniža vrednost iznosi 0,26, a najviša 7,98 (SD=1,33).

Na osnovu vrednosti Spearman-ovog koeficijenta korelacije (r) između količnika uree (izražene u mmol/L) i koncentracije hemoglobina u krvi (izraženog u g/dL) i broja primenjenih jedinica eritrocita kod bolesnika u toku hospitalizacije, utvrđena je srednja pozitivna povezanost. Takođe između vrednosti Glasgow-Blatchford skora i broja primenjenih jedinica eritrocita, utvrđena je velika pozitivna povezanost (tabela 37). Obe korelacije pokazuju statističku značajnost ($p < 0,001$ tj. Oznaka *** u tabeli).

Tabela broj 37. Korelacija broja primljenih transfuzija, sa količnikom uree i hemoglobina u krvi i Glasgow - Blatchford scor (GBS) kod bolesnika.

<i>n</i> = 339	<i>Broj transfuzija vs Urea/Hgb</i>	<i>Broj transfuzija vs GBS</i>
R - Spearman koeficijent korelacije	0,486; $p < .001$	0,564; $p < .001$
KD - Koeficijent determinacije (%)	24%	31,8%
Opis korelacije	velika, pozitivna	velika, pozitivna

*** označava statistički značajnu korelaciju za $p < 0,001$, ** označava isto za $p < 0,01$ i * označava isto za $p < 0,05$

Rađena je i višestruka regresijska analiza za predviđanje zavisnosti broja transfuzija od Glasgow-Blatchford skor-a (GBS) i Urea/Hgb parametra. Oba parametra predviđaju broj transfuzija sa statističkom značajnošću $F(2,336) = 31,297$ tj. oba parametra statistički značajno utiču na broj transfuzija.

Koeficijent višestruke regresije je $R=0,396$, dok je koeficijent determinacije $R^2=0,157=15,7\%$.

Korelacijski parametar za oba parametra u odnosu na broj transfuzija je ispod 0,5 i obe korelacije pokazuju statističku značajnost, što ukazuje na to da je višestruka korelacijska analiza odgovarajuća vrsta analize za potencijalni model.

Oba parametra, i GBS i Urea/Hgb, su pokazala statistički značajan uticaj na broj transfuzija i potencijalni model regresione analize je:

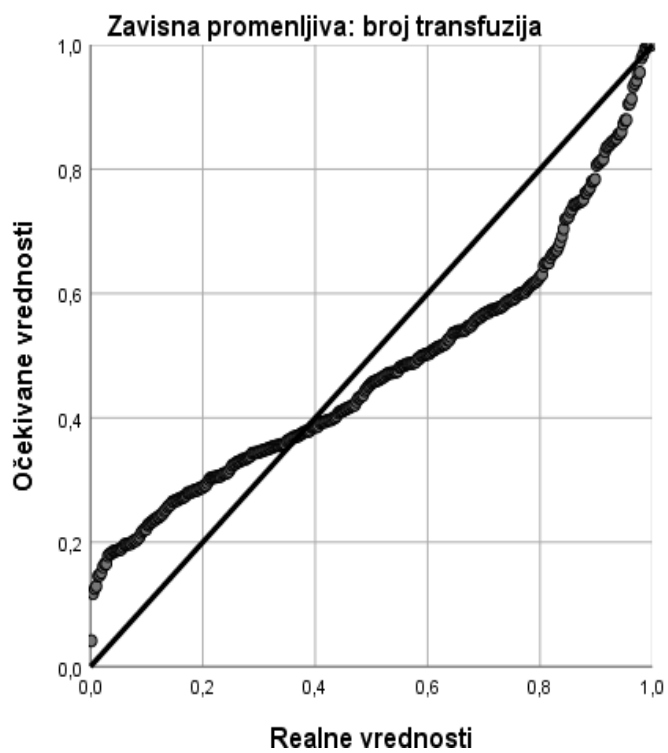
$$\text{Broj transfuzija} = -0,663 + (0,156 * \text{Glasgow Blatchford skor}) + (0,318 * \text{Urea/Hgb})$$

S obzirom na veličinu koeficijenata, reklo bi se da količnik vrednosti koncentracije uree u serumu, na prijemu, izražene u mmol/L i koncentracije hemoglobina u krvi na prijemu izražene u g/dL (Urea/Hgb) više utiče na ukupna broj primljenih transfuzija krvi od Blatchford skora.

Ove rezultate potrebno uzeti sa rezervom pošto linearni model regresione analize ima određenih odstupanja u raspršenosti podataka (grafikon 8).

Grafikon broj 8. Grafički prikaz odstupanje podataka od linearnog modela regresione analize.

Normalna P-P reprezentacija regresije sa standardizovanim ostatkom



5. DISKUSIJA

Akutno gornje gastrointestinalno krvarenje predstavlja često, potencijalno životno ugrožavajuće, stanje koje zahteva hitno lečenje. Velika većina epizoda krvarenja je nevariksnog porekla, i pre svega je posledica peptičke ulkusne bolesti, a godišnja incidenca iznosi od oko 40 do 150 epizoda krvarenja na 100,000 osoba (19, 21, 165).

Postignut je značajan napredak u lečenju bolesnika sa akutnim gornjim nevariksnim gastrointestinalnim krvarenjem tokom poslednjih decenija, međutim, zbog starije životne dobi i komorbiditeta, danas mnogi bolesnici imaju povišen rizik od lošeg ishoda krvarenja.

Među obuhvaćenim bolesnicima, u ovom istraživanju, bilo je više muškaraca (61%), dok je prosečna starost ispitivanih bolesnika iznosila 69,3 godine, sa medijanom od 71 godine starosti. Distribucija bolesnika prema starosti, po kategorijama, prikazuje da je najveći broj bolesnika bio stariji od 70 godina (53,6%), što je u skladu sa drugim objavljenim multicentričnim opservacionim istraživanjima (17, 166, 167).

Učestalost hospitalizacije zbog akutnog gornjeg GI krvarenja je čak 30 puta veća u devetoj deceniji života, nego u trećoj deceniji i posledica je, između ostalog, češće upotrebe ulcerogenih lekova, hronične bubrežne insuficijencije, imobilizacije, gastroezofagealnog refluksa i ezofagitisa koji je značajan uzrok krvarenja u starijoj životnoj dobi. Zastupljenost bolesnika, starijih od 60 godina, među pacijentima sa akutnim gornjim GI krvarenjem se povećao od 46.1% 1987 godine do 63,2% u 2001 godini (121, 168).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je 77,2% bolesnika obuhvaćenih istraživanjem bilo starije od 60 godina, što se može objasniti činjenicom da su uključeni samo oni pacijenti koji su imali klinički značajno krvarenje (GBS najmanje 3). Mladi bolesnici, koji su hospitalizovani zbog anamnestičkog podatka o trivijalnoj hematemezi, često kao posledica Mallory Weiss rascepa, najčešće nisu ispunjavali kriterijume za uključanje u studiju.

Upotreba aspirina i drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova, kao faktora povišenog rizika za akutno gornje GI krvarenje, evidentirana je kod 24,8% bolesnika u ukupnom uzorku, što ukazuje da je upotreba ovih lekova značajan faktor rizika za nastanak krvarenja kod ulkusne bolesti u našoj populaciji.

Prema istraživanju Rollhauser i saradnika preko polovine pacijenta sa gornjim nevariksnim krvarenjem koristilo je NSAIL što se može objasniti verovatno nižom incidencom *H. pylori* infekcije u poređenju sa našom populacijom (169). Na osnovu podataka iz registara objavljenih u Ujedinjenom kraljevstvu broj hospitalizovanih bolesnika sa gornjim GI krvarenjem koji su uzimali NSAIL je iznosio 44.2% (17). U drugoj studiji sprovedenoj u Italiji samo 26,6% pacijenta je uzimalo najmanje jedan ulcerogeni lek (170).

Među našim ispitanicima hospitalizovanim zbog peptičkog ulkusa 77/316 (24,3%) je koristilo NSAIL. Prema drugom istraživanju sprovedenom u Ujedinjenom kraljevstvu od ukupnog broja pacijenata sa ulkusom 57% je koristilo NSAIL što je značajno više u poređenju sa našim rezultatima i može se objasniti pre svega višom prevalencom *H. pylori* infekcije kod naše populacije (40).

Prevalenca upotrebe nesteroidnih antiinflamatornih i drugih ulcerogenih lekova kao i prevalenca *H. pylori* infekcije, u najvećoj meri, utiče na broj hospitalizacija zbog akutnog nevariksnog GI krvarenja. U razvijenim zemljama zapaža se blagi trend smanjenja broja hospitalizacija zbog akutnog nevariksnog gornjeg GI krvarenja, pa je tako u Sjedinjenim Američkim Državama, za period između 2001 i 2009 godine, potvrđeno značajno smanjenje incidence hospitalizacija zbog GI krvarenja iz peptičkog ulkusa (48.7–32.1/100,000) (171).

Ovo smanjenje u najvećoj meri je posledica upotrebe eradikacione terapije *H. pylori* infekcije, kod pacijenata sa ulkusnom bolesti i sve češćom pravilnom preventivnom gastroprotekcijom, primenom inhibitora protonske pumpe kod pacijenata na dvojnjoj antiagregacionoj terapiji, antikoagulatnoj terapiji i pacijenta koji uzimaju aspirin i nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL).

Pored NSAIL i ASK oralna antikoagulatna terapija (OAKT) igra značajnu ulogu u etiologiji GI krvarenja pogotovo ako se lekovi uzimaju zajedno. Obično se akutno gornje krvarenje javlja kod onih starijih bolesnika kod kojih je OAKT uvedena u poslednjih godinu dana i vrednosti protrombinskog vremena su iznad terapijskog opsega. Značajan broj bolesnika, obuhvaćen našim istraživanjem (7,7%) je uzimao oralnu antikoagulatnu terapiju antagonist vitamina K, pre hospitalizacije.

Prema objavljenim istraživanjima udeo pacijenata hospitalizovanih zbog akutnog gornjeg GI krvarenja u Italiji i Ujedinjenom kraljevstvu koji su uzimali antikoagulatnu terapiju je vrlo sličan i iznosio je 11.7% i 13.2% što je nešto više nego u našem istraživanju (17, 172).

Bolesnici koji su obuhvaćeni našim istraživanjem bili su pretežno starije životne dobi i većina njih je imala pridružene bolesti. Vrednost Charlson indeksa komorbiditeta (eng. *Charlson comorbidity index*, skr. CCI), koja zavisi od broja, težine komorbiditeta i godina života bolesnika, bila je visoka, i u proseku je iznosila 3,4 (SD=13,3).

Prilikom utvrđivanja povezanosti između CCI i posmatranih karakteristika bolesnika na prijemu, statistički značajna, pozitivna korelacija ustanovljena je za upotrebu oralne antikoagulantne terapije, i godine starosti kod bolesnika. Takođe, utvrđena je i mala pozitivna korelacija između CCI vrednosti Glasgow-Blatchford skora (GBS), koncentracije uree u serumu, kao i broja primljenih jedinica transfuzije krvi. Utvrđena je mala negativna korelacija između vrednosti CCI i koncentracije hemoglobina u krvi bolesnika na prijemu. Bolesnici sa većim brojem komorbiditeta imali su niže vrednosti koncentracije hemoglobina u krvi na prijemu, što se može objasniti starijom životnom dobi, češćom upotrebom OAKT i najverovatnije težim krvarenjem kod ovih bolesnika.

U našem istraživanju utvrđena je i pozitivna povezanost vrednosti CCI i verovatnoće od smrtnog ishoda lečenja nevariksnog akutnog gornjeg GI krvarenja. Među umrlim bolesnicima pridružene bolesti bile su češće zastupljene. Ovi rezultati su u saglasnosti sa podacima iz literature.

CCI je bodovni sistem koji može biti koristan u lečenju mnogih bolesti, ipak malo je objavljenih istraživanja koja analiziraju upotrebu ovog bodovnog sistema kod pacijanata sa akutnim gornjim gastrointestinalnim krvarenjem.

Prema studiji sprovedenoj 2013 godine u Poljskoj koja je obuhvatila 482 bolesnika, hospitalizovanih zbog akutnog nevariksnog GI krvarenja prosečne starosti 62.7 ± 15.6 godina, rizik od smrtnog ishoda je rastao kod pacijenata sa višim CCI i većom starosnom dobi (173).

U poljskoj studiji pacijenti su imali srednju vrednost CCI 4,3 što je više nego u našem uzorku gde je CCI prosečno iznosio 3,4 a prosečna starosna dob $69,3 \pm 13,3$ godina.

Retrospektivnom studijom koja je sprovedena 2020 godine u Japanu pokazano je da CCI i modifikovani CCI koreliraju sa lošim ishodom lečenja akutnog gornjeg GI krvarenja. Originalni CCI bodovni sistem ($p=0,001$; OR 1,505; 95% CI 1,187–1,908) i modifikovani CCI ($p=0,0002$; OR 1.674; 95% CI 1.280–2.188) bili su uporedivi sa sa GBS ($p = 0,004$; OR 1,347; 95% CI 1,099–1,651) i AIM65 bodovnim sistemom ($p = 0,0004$; OR 3,327; 95% CI 1,702–6,503) u predviđanju rizika od smrtnog ishoda kod bolesnika sa akutim nevariksnim gornjim GI krvarenjem (174).

Prema istraživanju Crooks C. i saradnika druge pridružene bolesti, obuhvaćene prilagođenim Charlson indeksom komorbiditeta koji isključuje gastrointestinalni komorbiditet, su bile snažno povezane sa gornjim nevariksnim GI krvarenjem. Pa je tako prilagođeni količnik šanse OR za pojedinačni komorbiditet iznosio 1.43 (95% CCI, 1.35–1.52), a za multipli ili teški komorbiditet 2.26 (95% CCI, 2.14–2.38) (175).

Ovi rezultati pokazuju da je komorbiditet još jedan važan faktor rizika za akutno gornje GI krvarenje, uz upotrebu NSAIL, upotrebu antikoagulatne terapije i H. pylori infekciju, što pokazuje i naše istraživanje. Iz ovih razloga incidenca gornjeg nevariksnog GI krvarenja ostaje visoka, posebno kod osoba starije životne dobi (175).

U pogledu primene transfuzije eritrocita kod bolesnika sa akutnim nevariksnim gornjim GI krvarenjem, sprovedeno istraživanje pokazuje da broj primljenih jedinica transfuzije eritrocita pozitivno korelira i sa CCI, te je utvrđeno da je primenjeni broj transfuzija kodbolesnika sa komorbiditetima bio veći.

U narednom delu ovog istraživanja analizirali smo povezanost vrednosti GBS i posmatranih karakteristika bolesnika na prijemu. Utvrđena je statistički značajna, negativna, korelacija GBS sa visinom krvnog pritiska kod bolesnika na prijemu, gde je veća vrednost GBS bila povezana sa nižim vrednostima krvnog pritiska, zatim direktna povezanost između GBS i starosti bolesnika.

Dobijena je direktna povezanost između GBS i CCI, gde su više vrednosti GBS bile povezane sa većim indeksom komorbiditeta na ispitivanom uzorku.

Ovi rezultati su očekivani i proističu iz činjenice da se oba bodovna sistema koriste za predikciju mortaliteta kao i da se za njihovo izračunavanje koriste navedene karakteristike bolesnika poput starosti ili visine krvnog pritiska na prijemu.

Hitna transfuzija krvi je neophodna kada nagli gubitak krvi smanji perfuzija i oksigenaciju tkiva, međutim većina pacijenata sa akutnim gornjim GI krvarenjem ima blago ili umereno teško krvarenje bez hemodinamske nestabilnosti.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da 194 (57,2%) od 339 uključениh bolesnika bilo hemodinamski stabilno na prijemu (puls<100 otkucaja u minuti i sistoli krvni pritisak >100 mmHg). U naše istraživanje su bili uključeni samo bolesnici hospitalizovani zbog klinički značajnog krvarenja sa GBS najmanje 3, što može objasniti nešto višu zastupljenost hemodinamski nestabilnih bolesnika u poređenju sa podacima iz literature. Ukoliko bi se istraživanje proširilo na sve bolesnike hospitalizovane zbog akutnog gornjeg GI krvarenja, broj hemodinamski stabilnih bolesnika bio bi značajno viši.

Prema istraživanju sprovedenom u Kanadi, 68,4% bolesnika hospitalizovanih zbog akutnog nevariksnog GI krvarenja je bilo hemodinamski stabilno na prijemu (176).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da postoji statistički značajna, jaka povezanost između broja primljenih transfuzija i GBS, veći broj transfuzija bio je potrebniji kod bolesnika sa većim GBS. Mala pozitivna povezanost utvrđena je i između GBS i recidiva krvarenja, GBS i hiruške intervencije sa ciljem zbrinjavanja krvarenja i GBS i smrtnog ishoda lečenja.

Ovi rezultati su u skladu sa većim brojem drugih istraživanja i potvrđuju da GBS bodovni sistem dobro predviđa potrebu za intervencijom poput transfuzije krvi, rizik od recidiva krvarenja i mortaliteta kod bolesnika sa akutnim gornjim nevariksnim GI krvarenjem (132, 177-179).

Najčešći uzrok krvarenja u našem istraživanju bio je peptički ulkus (93,2%), zatim Mallory Weiss rascep (3.4%), Dieulafoy lezija (2.4%), dok se angiodisplazija, kao lezija odgovorna za akutno krvarenje, najređe javljala (1.2%). Ovi rezultati delimično odgovaraju podacima iz literature. Iz našeg istraživanja isključeni su bolesnici sa jatrogenim uzrokom krvarenja iz gornjeg GI trakta kao i oni sa tumorskim krvarenjem.

Peptički ulkus i dalje je najčešći uzrok gornjeg gastrointestinalnog krvarenja u Sjedinjenim Američki Državama i odgovoran je za 50–75% slučajeva gornjeg nevariksnog GI krvarenja uključujući duodenalni ulkus, gastrični ulkus i erozivni ezofagitis (120). Incidenca MalloryWeiss rascepa kod pacijenata sa gornjim GI krvarenjem iznosi oko 4% do 8%. Vaskularne lezije poput Dieulafoy lezija i angiodisplazija odgovorne su ukupno za oko 2% do 8% slučajeva krvarenja, koje se često manifestuje teškom kliničkom slikom (27).

Rezultati sprovedenog istraživanja su pokazali da je ukusna bolest najznačajniji uzrok akutnog gornjeg nevariksnog GI krvarenja. Treba napomenuti da su iz našeg istraživanja isključeni bolesnici sa krvarenjem zbog tumora i te je zbog toga učestalost ukusne bolesti našem uzroku nešto veća.

Takođe, manja je zastupljenost MalloryWeiss rascepa, kao uzroka krvarenja u poređenju sa drugim istraživanjima, što se može objasniti činjenicom da rascep distalnog jednjaka najčešće odlikuje samoograničavajuće, manje obilno krvarenje. Ovde treba napomenuti da su u sprovedenom istraživanju evaluirani samo hospitalizovani pacijenti sa značajnim krvarenjem (GBS najmanje tri).

Prema studiji I. Jovanović i saradnika sprovedenoj u Srbiji, dva najčešća uzroka akutnog gornjeg GI krvarenja, kod bolesnika podvrgnutih endoskopskom pregledu, bili su duodenalni ulkus kod 33% i erozivni gastritis kod 26% bolesnika (34).

Prema drugom istraživanju Tufegdzic, M. i saradnika sprovedenom od 2002 do 2012, u našoj zemlji u ustanovi koja zbrinjava pacijente sa akutnim gornjim GI krvarenjem, peptički ulkus želuca ili duodenuma bio je uzrok 57,6% slučajeva hospitalizacija zbog akutnog gornjeg GI krvarenja, erozivni gastritis 6,8 %, ezofagitis 4,2%, Mallory Weiss rascep 5,8%, tumori gornjeg GI trakta 6,8%, ezofagealni varikoziteti 6,8% i ostali uzroci u 11,5% slučajeva (35).

Na ispitivanom uzorku utvrdili smo da se koncentracija hemoglobina na prijemu (Hgb) značajno razlikovala u zavisnosti od tipa endoskopski dijagnostifikovane lezije kao uzročnika krvarenja iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta.

Najviša koncentracija hemoglobina na prijemu, registrovana je kod bolesnika sa Mallory Weiss rascepom i iznosila je 110,63 g/L. Vrednost koncentracije hemoglobina na prijemu, u našem istraživanju, bila je značajno veća kod bolesnika sa Mallory Weiss rascepom u odnosu na bolesnike sa Dieulafoy lezijom i ulkusom. Ovakav rezultat se može objasniti činjenicom da je krvarenje iz rascepa sluznice ezofagogastričnog prelaza najčešće samoograničavajuće i ne zahteva primenu endoskopske terapije, a recidivi krvarenja nisu česti. Većina pacijenata sa Mallory-Weiss rascepom ima povoljan ishod bolesti, te oko 90 procenata slučajeva, bolest zahteva samo konzervativni tretman (180, 181).

Primenom Forrest sistema klasifikacije, najveći broj lezija u našem istraživanju klasifikovan je kao Forrest III lezija (27.4%), zatim, nešto manji broj, kao Forrest II a (26.5%).

Analizom korelacije GBS sa Forrest sistemom klasifikovanja krvarećih lezija, rezultati ovog istraživanja u skladu su sa rezultatima istraživanja od strane Yang H. i saradnika koji su utvrdili postojanje najviše vrednosti GBS u grupi bolesnika sa Forrest II a tipom krvarećih lezija, uz prezentovane značajno više vrednosti GBS u ovoj grupi bolesnika u poređenju sa bolesnicima sa lezijom tipa Forrest I b/II c/III ($p < 0,05$) (182).

Rezultati našeg istraživanja, takođe su potvrdili postojanje najviše vrednosti GBS u grupi bolesnika sa Forrest II a tipom krvarećih lezija (11,4) u odnosu na ostale tipove lezija, s tim što nije potvrđena statistička značajnost ovih razlika. Istovremeno utvrđeno je postojanje velike pozitivne korelacije između veličine rizika koji krvareća lezija nosi po

Forrest kalsifikaciji i nivoa endoskopske terapije koja je primenjena (bez hemostaze, injekcija razblaženog adrenalina ili injekcija adrenalina zajedno sa mehaničkom hemostazom pomoću hemoklipsa).

Na ispitivanom uzorku dobijena je ukupna stopa recidiva krvarenja od 6,8%. Najviša stopa recidiva krvarenja utvrđena je u grupi pacijenata sa Forrest I a tipom lezija, a iznosila je 23,1%, u poređenju sa bolesnicima sa tipom lezija Forrest I b, II a, II b, II c I i Forrest III. Dokazana je i pozitivna korelacija manjeg stepena između učestalosti recidiva krvarenja i veličine rizika za recidiv na osnovu Forest klasifikacije.

Rezultati su u skladu sa rezultatima istraživanja od strane Yang H. i saradnika, koji su pokazali ukupnu stopu recidiva od 4,08% i takođe najvišu stopu recidiva u grupi I a.

U drugim istraživanjima stope recidiva krvarenja bile su i znatno veće, kod pacijenata sa komorbiditetom, pa su tako Gralnek i saradnici objavili stopu pojave ponovnog krvarenja iz peptičkog ulkusa kod 31% slučajeva u roku od 30 dana od inicijalne epizode krvarenja (183). Cheng i saradnici objavili su stopu od 37,5 % slučajeva ponovnog krvarenja u roku od 28 dana od početne hemoragije, kod pacijenata sa jednom ili više pridruženih bolesti. U istoj studiji utvrđena je stopa od samo 5% slučajeva ponovnog nastanka krvarenja kod pacijenata bez komorbiditeta (184).

Na ispitivanom uzorku pokazano je da se vrednost koncentracije uree u serumu kod bolesnika na prijemu značajno razlikovala kod bolesnika u odnosu na kasnije, endoskopski kategorizovanu Forrest klasu krvareće lezije. Najniža vrednost koncentracije uree u serumu (14,99 mmol/l), zabeležena je kod Forrest III lezija, a najviša (18,27 mmol/l), kod Forrest Ia lezija. Ovim istraživanjem dokazano je da je vrednost koncentracije uree u serumu bila značajno niža kod bolesnika sa Forrest III lezijom u odnosu na bolesnike sa lezijama koje su povezane sa višim rizikom od recidiva krvarenja, Forrest Ia, Forrest IIb i Forrest IIc.

Navedeno se može objasniti činjenicom da je kod bolesnika sa Forrest III lezijama obično prošlo više vremena od trenutka krvarenja do prijema, često i po nekoliko dana. Sa druge strane rizične lezije koje su verifikovane na endoskopiji su upravo dokaz skorašnjeg a ponekad i aktivnog krvarenja. Iz ovog razloga bolesnici Forrest III lezijom su bolje

rehidrirani, a i sama količina proteina krvi u crevnom sadržaju je kod ovih bolesnika na prijemu je manja što takođe utiče na koncentraciju uree u serumu.

Utvrđena je mala značajna pozitivna korelacija između učestalosti recidiva krvarenja i veličine rizika koji krvareća lezija nosi po Forrest kalsifikaciji. Očekivano, rizik od recidiva bio je veći kod rizičnih lezija po Forrest klasifikaciji. Najveći rizik su imali pacijenti sa Forrest klasom I a-II b, dok je rizik bio manji kod lezija Forrest II c i Forrest III. Ovi rezultati u skladu su sa podacima iz drugih istraživanja (126, 127, 185).

Prema prospektivnom istraživanju sprovedenom 2013 godine u Holandiji Forrest klasifikacija je i dalje korisna u predikciji recidiva krvarenja bez obzira na izmenjenu etiologiju ulkusne bolesti i nove terapijske modalitete koji su u lečenju akutnog gornjeg GI krvarenja uvedeni u poslednjih 40 godina. Pacijenti sa Forest I a ukusom su imali značajno viši rizik od recidiva krvarenja u poređenju sa pacijentima sa Forrest III lezijama. Rizik od recidiva krvarenja kod Forrest I b II a i II b ulceracija je bio sličan (186).

U pomenutoj studiji mortalitet nije bio povezan sa Forrest klasifikacijom, većina pacijenata je preminula zbog uzroka koji nisu povezani direktno sa gastrointestinalnim krvarenjem. Među preminulim pacijentima najviše je bilo onih sa lezijama Forrest I b (5.5%) i Forest III (4,7%).

U našem istraživanju utvrđena je takođe mala pozitivna korelacija između učestalosti smrtnog ishoda i veličine rizika na osnovu Forrest klasifikacije.

U našem uzorku incidenca recidiva krvarenja u prvih 30 dana, iznosila je 6,8% što je niže u poređenju sa drugim istraživanjima (187, 188).

U Italijanskoj Prometeo studiji, incidenca ranog recidiva krvarenja iznosila je 5,4% (189). Niske stope recidiva krvarenja u našem istraživanju mogu se objasniti sa visokom učestalošću ranih endoskopskih pregleda. Prosečno vreme proteklo od prijema do ezofago-gastro-duodenoskopije u ukupnom uzorku iznosilo je 12 časova 54 minuta.

U nacionalnim registrima drugih zemalja zabeleženo je da se samo 70% endoskopija načini u prvih 24 časa od prijema (167, 187). Kako je rana endoskopija povezana sa boljim kliničkim ishodom, naše istraživanje može ukazati na značaj rane endoskopije za sprečavanje pojave recidiva akutnog nevaricalnog gornjeg GI krvarenja.

Rizik od mortaliteta, dužina bolničkog lečenja povećavaju se sa pojavom recidiva krvarenja. U literaturi se mogu pronaći dokazi da je učestalost recidiva krvarenja smanjena na ispod 10% i u velikoj meri se recidiv javlja kod starijih pacijenta sa komorbiditetima i drugim faktorima rizika (96, 129).

Analizirali smo i uticaj različitih karakteristika bolesnika na pojavu recidiva krvarenja. Veličina rizika od recidiva krvarenja na osnovu Forest klasifikacije može biti pouzdan prediktor pojave recidiva obzirom da je utvrđena statistički značajna korelacija, u smislu pozitivne korelacije manjeg stepena, između učestalosti recidiva krvarenja i veličine rizika za recidiv na osnovu Forest klasifikacije. Pokazano je da je recidiv češći kod bolesnika sa procenjenim većim rizikom od recidiva krvarenja na osnovu Forest klasifikacije.

Pokazana je mala pozitivna korelacija između učestalosti recidiva krvarenja i ukupnog broja primljenih transfuzija tokom hospitalizacije u ispitivanom uzorku ($p < 0.01$). Ovi rezultati su očekivani, jer bolesnici koji su imali recidiv krvarenja obično su krvarili duže vreme i izgubili veću količinu krvi u poređenju sa ostalim bolesnicima. Istovremeno i primena transfuzije krvi pre pojave recidiva krvarenja doprinosi povećanju rizika od recidiva krvarenja.

U studiji Restellini i saradnika stopa recidiva krvarenja kod pacijenata koji su primili transfuziju u prvih 24 časa od prijema, iznosila je 23,6%, dok je kod pacijenta koji nisu transfundovani bila 11,3% ($p < 0,001$) (176).

Karakteristike pacijenta koje su u navedenoj studiji signifikatno povezane sa recidivnom krvarenja su između ostalih bile i hemodinamska nestabilnost i prisutnost stigmata visoko rizičnih za recidiva krvarenja na endoskopskom pregledu, što je takođe potvrđeno i našim istraživanjem.

Takođe, u ispitivanom uzorku, utvrdili smo pozitivnu korelaciju između učestalosti recidiva krvarenja i GBS, što govori u prilog pouzdanosti GBS kao prediktora kliničkog ishoda kod hospitalizovanih bolesnika sa akutnim gornjim gastrointestinalnim krvarenjem.

U slučaju ispitivanja korelacije učestalosti hiruške intervencije, sa ciljem zbrinjavanja krvarenja, i GBS utvrđeno je postojanje pozitivne korelacije, te je kod bolesnika sa većim GBS utvrđena češća potreba za hiruškim zbrinjavanjem krvarenja. Kod bolesnika sa hiruškim zbrinjavanjem utvrđena je češća pojava recidiva krvarenja, obzirom da je utvrđena značajna pozitivna koreacija između učestalosti hiruških intervencija i recidiva krvarenja.

Prema dostupnim podacima, ukupan mortalitet od gornjeg gastrointestinalnog krvarenja je dva do tri puta veći u poređenju sa donjim gastrointestinalnim krvarenjem. Mortalitet se nije smanjio poslednjih decenija, uprkos sve češćoj eradikaciji *Helicobacter pylori* infekcije i racionalnijoj upotrebi NSAIL. On ostaje konstantan i iznosi 6 do 10% procenata, zahvaljujući starijoj životnoj dobi bolesnika i češćim komorbiditetima (190-192).

Smrtni ishod kao posledica akutnog nevariksnog gornjeg gastrointestinalnog krvarenja je u našem istraživanju bio redak. Od ukupno 339 ispitanika, u posmatranom vremenskom intervalu od 30 dana nakon početka hospitalizacije, umrlo je 16 (4,7%) bolesnika. Stopa mortaliteta bi bila još niža da je istraživanje obuhvatilo i hospitalizovane bolesnike sa Glasgow Blachford skorom manjim od tri. Slična stopa mortaliteta utvrđena je i analizom registara u Sjedinjenim Američkim Državama (22, 171, 193).

Sa druge strane, velikim observacionim studijama u Evropi, utvrđena je veća stopa mortaliteta kod ovih bolesnika, koja se kretala oko 10%. Razlog za više stope mortaliteta u ovim istraživanjima mogu biti posledica prakse da se pacijenti sa akutnim GI krvarenjem i niskim rizikom od lošeg ishoda krvarenja ambulantno zbrinjavaju (17, 194).

Prema studiji Crooks C. i saradnika mortalitet unutar 28 dana nakon gornjeg GI krvarenja u Ujedinjenom Kraljevstvu smanjio se sa 14,7 % u 1999. godini na 13,1% u 2007. godini (195). Stopa mortaliteta kod akutnog nevariksnog gornjeg GI krvarenja u

studiji Yong Jae Han i saradnika, iznosila je 3.2 % u prvih 30 dana, što je nešto niže nego u našem istraživanju (196).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su veću učestalost smrtnog ishoda kod bolesnika starije životne dobi, kod bolesnika sa većim CCI, većim GBS, zatim kod bolesnika koji su primili veći broj jedinica transfuzije eritrocita kao i kod bolesnika koji su zahtevali hiruško zbrinjavanje.

Rezultati su u skladu sa rezultatima prospektivne studije od strane Park WH i saradnika, koji su pokazali da su preminuli bolesnici sa nevarikoznim krvarenjem iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta bili starije životne dobi i da je pokazana veća verovatnoća prisustva jedne ili više pridružene bolesti u ovoj grupi bolesnika (197).

Verovatnoća od smrtnog ishoda tokom hospitalizacije zbog akutnog nevarikoznog GI krvarenja, zavisi značajno od komorbiditeta bolesnika. Metaanaliza koja je obuhvatila 16 studija pokazala je da je mortalitet od akutnog krvarenja bio značajno veći kod pacijenta sa pridruženim bolestima (198).

Slično tome Bozkurt S i saradnici, u svom istraživanju, dokazali su veće vrednosti GBS u grupi bolesnika sa smrtnim ishodom u poređenju sa bolesnicima koji su izlečeni ($p = 0,001$) (178). U prospektivnoj studiji sprovedenoj u jednom od najboljih centara za zbrinjavanje krvarenja u Hong Kongu, ukupan mortalitet zbog krvarenja iz peptičkog ulkusa iznosio je 6,2%. Istraživači su utvrdili da je oko 80% preminulih bolesnika umrlo iz razloga koji nisu direktno bili povezani sa krvarenjem (96).

Nevarikozno gornje GI krvarenje je danas pre svega bolest starijih. Istovremeno ova populacija ima veći broj komorbiditeta, češće koriste aspirin i NSAIL i teže podnose hemodinamske poremećaje. Podaci iz literature pokazuju da većina smrti koje su povezane sa krvarenjem iz ulkusa nisu direktno posledica samog krvarenja već su posledica multiorganskog popuštanja, kardiopulmonalnih stanja ili terminalnog stadijuma maligne bolesti (199). Kod ovih bolesnika čak i samoograničavajuće, krvarenje manjeg obima može pokrenuti ubrzani proces otkazivanja organa i smrti.

U pogledu uticaja strategije primene transfuzije krvi na lečenje akutnog gornjeg nevariksnog gastrointestinalnog krvarenja, u sprovedenom istraživanju, utvrđeno je da je liberalna strategija primene transfuzije eritrocita (primenjena transfuzija kada je vrednost koncentracije hemoglobina u krvi veća od 70 g/L) u poređenju sa restriktivnom strategijom (primenjena transfuzija kada je vrednost hemoglobina u krvi manja od 70 g/l), povezana sa većom učestalosti lezija koje su aktivno krvarile tokom ezofagogastroduodenoskopije (Forrest I a iI b klasa).

Razlozi zbog kojih transfuzija krvi pogoršava ishod lečenja kod nekih pacijenta sa krvarenjem i dalje ostaje nedovoljno razjašnjena. Smatra se da transfuzija dovodi do povećanja portnog i sistemskog krvnog pritiska i na taj način podstiče dalje krvarenje. Uz to drugi faktori poput antigen posredovanog imunog oštećenja, smanjenja imunog odgovora, poremećaja koagulacije i funkcije eritrocita koji su skladišteni takođe doprinose tom pogoršanju.

Naravno transfuzija krvi je često neophodna i kod brzog obilnog krvarenja nedvosmisleno spašava život bolesnika. Iz ovog razloga je često zahtevno pravilno identifikovati bolesnike kod kojih je neophodno u kratkom vremenskom roku primeniti transfuziju krvi i izdvojiti ih iz grupe onih koji bi imali benefit zbog uzdržavanja od primene ove terapije (200).

Prvobitno uspešno lečenje naglog gubitka krvi usled traume, komplikacija tokom porođaja i hiruških intervencija, nakon uvođenja alogene transfuzije krvi u kliničku praksu početkom dvadestog veka, dovelo je do primene transfuzije krvi često neracionalno, kao posledice straha od održavanja anemije bilo kog uzroka. Ovakav nekritički pristup primeni transfuzije bio je baziran i na logičnoj pretpostavci da se korekcijom anemije poboljšava loša perfuzija i oksigenacija tkiva i organa čime se sprečava njihova disfunkcija i time smanjuje mortalitet.

Vrednosti koncentracije hemoglobina u krvi od 80-100 g/L su okvirno usvojene kao granične za primenu transfuzije kod pacijenta sa anemijom. Ove vrednosti su prvi put predložene u članku iz 1942 godine i odnosile su se na lečenje hiruških bolesnika ali su prihvaćene, bez adekvatnih dokaza, kao optimalne i za lečenje drugih bolesti sve do početka ovog veka (201, 202).

Širenje virusnih zaraznih bolesti, koje se prenose krvlju, dovelo je do ponovnog preispitivanja bezbednosti primene krvnih produkata i posledičnog usvajanja opreznije upotrebe transfuzije krvi u lečenju hiruških i nehiruških bolesti.

Polazeći od pretpostavke da bi restriktivna primena transfuzija mogla koristiti pre svega starijim pacijentima sa komorbiditetima, Hebert i saradnici su 1999. godine sproveli istraživanje kojim su dokazali da ne postoje razlike u mortalitet između liberalne i restriktivne strategije primene transfuzije (136).

Preporuka AABB iz 2012 godine, je da se kod stabilnih hospitalizovanih pacijenata primenjuje restriktivna strategija transfuzije krvi, sa ciljem postizanja koncentracije hemoglobina od 70 do 80 g/L. Kod pacijenata sa kardiovaskularnim komorbiditetom železna granica koncentracije hemoglobina u krvi može biti i veća (141).

Pritom, nesumnjivo je da restriktivni pristup primeni transfuzije donosi značajne ekonomske i druge prednosti jer smanjuje potrebu za transfuzijom krvi do koje nije uvek lako doći.

Klinički vodiči imaju važno mesto u procesu donošenja terapijskih odluka u dijagnostici i terapiji, ali mogu biti i opasni ako se koriste neselektivno. Često se ove preporuke primene i na one pacijente koji se nalaze iz van grupe onih kojoj su namenjeni, što može biti opasno (141).

Verovatnoća otkrivanja aktivnog krvarenja na endoskopiji je u sprovedenom istraživanju 3,935 puta, veća u grupi liberalne strategije primene transfuzije, u poređenju sa restriktivnom grupom. Potrebno bi bilo dodatno ispitati ovu povezanost na većem uzorku bolesnika multicentričnom randomizovanom kontrolisanom studijom. Ovi podaci mogu pomoći da se u budućnosti unaprede lokalni vodiči kliničke prakse zbrinjavanja akutnog gastrointestinalnog krvarenja.

Slične analize, koje bi poredile učestalost otkrivanja lezija na endoskopiji visoko rizičnih za recidiv krvarenja, nisu rađene ranije, ali je u studiji Villanueva i saradnika dokazano da je liberalna strategija primene transfuzije krvi bila povezana sa većom učestalošću recidiva krvarenja i nešto većim mortalitetom u poređenju sa restriktivnom strategijom (154).

Poređene su dve grupe pacijenata hospitalizovanih zbog akutnog krvarenja iz gornjih partija GI trakta. Prvu grupu činilo je 461 pacijenata, koji su primili transfuziju kada je vrednost hemoglobina pala ispod 70 g/L (restriktivna grupa) u poređenju sa grupom od 460 pacijenata kod kojih je donja granica za primenu transfuzije bila 90 g/L (liberalna grupa). Neočekivano, restriktivna grupa imala je niži mortalitet (5% naspram 9%; $p = 0,02$) u prvih šest nedelja. Takođe, u grupi u kojoj se transfuzija primenjivala ređe, bilo je manje recidiva krvarenja (10% naspram 16%, $p=0,01$).

Najveća razlika u preživljavanju zabeležena je kod pacijenata sa varikozitetima jednjaka i cirozom jetre, dok su pacijenti sa krvarenjem iz peptičkog ulkusa u restriktivnoj grupi imali manji procenat recidiva krvarenja i manji broj hiruških intervencija u cilju zbrinjavanja krvarenja (154).

U pomenutoj Španskoj studiji bilo je određenih specifičnosti koje se moraju uzeti u obzir kada se donose zaključci o pravoj granici za primenu transfuzije kod pacijenata sa akutnim gornjim GI krvarenjem. Velik udeo pacijenta imao je cirozu jetre i varikozno krvarenje, dok zastupljenost varikoznog krvarenja u drugim evropskim centrima koji zbrinjavaju krvarenje, iznosi oko 10 % od ukupnog broja pacijenata sa gornjim GI krvarenjem (203). Zatim iz ovog istraživanja su isključeni pacijenti sa težim komorbiditetom što može da utiče na mortalitet u različitim grupama.

Druga velika studija, Jairath-a i saradnika, rađena u Velikoj Britaniji, poredila je randomizovane pacijente kod kojih je granica za primenu transfuzije bila 80 g/L u restriktivnoj grupi sa onom od 100 g/L u liberalnoj grupi i nije pokazala značajne razlike u ishodu lečenja (164). Načinjena je i metaanaliza u istraživanju Wang-a i saradnika koja je obuhvatila četiri studije gde je zaključeno da su restriktivne grupe imale manji mortalitet, kraće trajanje hospitalizacije uz značajno manju količinu transfundovane krvi (142).

U TRIGGER randomizovanoj prospektivnoj multicentričnoj studiji koja je obuhvatila 936 pacijenata sa akutnim gornjim GI krvarenjem, granica za primenu transfuzije eritrocita u restriktivnoj grupi bila je viša nego u našem istraživanju i iznosila je 80 g/L. Dok je ista granica u grupi liberalne primene transfuzije krvi iznosila 100 g/L. Istraživači nisu pronašli razlike u kliničkom ishodu između grupe liberalne i restriktivne strategije (164), nije bilo statistički značajne razlike ni u broju primljenih jedinica transfuzije eritrocita između grupa.

Meta-analiza, objavljena 2012. godine koja je analizirala 19 kliničkih studija o uticaju transfuzije krvi kod kritično obolelih, pacijenata sa krvarenjem tokom operativnog lečenja i onih sa akutnim GI krvarenjem, pokazala je da je primena restriktivne strategije transfuzije povezana sa sličnim 30 dnevnim mortalitetom, i čak manjim intrahospitalnim mortalitetom u poređenju sa liberalnom strategijom. Ovom meta-analizom bili su obuhvaćeni čak i stariji pacijenti sa faktorima rizika za kardiovaskularnu bolest (204).

U našem uzorku ove dve strategije primene transfuzije krvi nisu se značajno razlikovale po učestalosti recidiva krvarenja ($p=0,793$). Takođe nije bilo razlika ni u mortalitetu ili potrebi za hiruškom intervencijom sa ciljem zbrinjavanja krvarenja.

Kada smo posmatrali da li su se restriktivna grupa i liberalna grupa razlikovale u odnosu na broj bolesnika koji su imali barem jedan od neželjenih događaja (recidiv krvarenja, hiruruška intrevencija sa ciljem zbrinjavanja krvarenja ili smrtni ishod) nismo utvrdili statistički značajnu razliku.

Neka istraživanja ukazvala su na moguć uticaj prekomerne primene transfuzije na porast incidence ponovnih epizoda (recidiva krvarenja) i/ili na porast stope mortaliteta. Restellini i saradnici objavili su da se rizik od ponovne pojave krvarenja povećava za čak 80% ukoliko se tranfuzija primenjivala unutar prvih 24 h (176). Fabricius i saradnici u svom istraživanju pokazali su da se rizik za ponovnu endoskopiju povećava, povećava se rizik od hiruške intervencije sa ciljem zbrinjavanja krvarenja kao i rizik od nastupanja smrtnog ishoda unutar 30 dana, sa primenom transfuzije eritrocita (158).

U velikoj retrospektivnoj opservacionoj studiji sprovedenoj u Tajlandu, koja je uključila 59,188 pacijenata sa akutnim gornjim GI krvarenjem, rana transfuzija krvi u prva 24 h od prijema bila je povezana sa značajno većim mortalitetom, i verovatnoćom pojave recidiva krvarenja. Najveći benefit prilikom uzdržavanja od primene transfuzije krvi imali su pacijenti sa uznapredovalom cirozom jetre i portnom hipertenzijom (205).

Mana naše opservacione studije kao i pomenute retrorspektivne studije je mogućnost postojanja pristrasnosti ili sistemske greške koja se sastoji u tome da su pacijenti koji su tokom lečenja dobijali veći broj transfuzija bili istovremeno i teže bolesni na samom prijemu ili imali značajnije krvarenje a samim tim i veći rizik od recidiva krvarenja i smrtnog ishoda bolesti.

Činjenica sa nisu utvrđene razlike u grupi restriktivne i liberalne strategije primene transfuzije se može objasniti činjenicom da je naša studija opservaciona i da je broj pacijenata sa recidivom krvarenja, hiruškom intrevencijom i broj umrlih bio mali. Istovremeno bolesnici sa restriktivna strategijom primene transfuzije eritrocita primili su, ukupno tokom hospitalizacije, veći broj jedinica transfuzije krvi u poređenju sa liberalnom grupom, što se može objasniti značajno nižim prosečnim vrednostima koncentracijom hemoglobina na prijemu u ovoj grupi bolesnika.

Bez obzira na ove manjkavosti možemo zaključiti, na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja, da restriktivna strategija primene transfuzije krvi nije povezana sa većim brojem recidiva krvarenja ili većim mortalitetom unutar 30 dana kod bolesnika sa nevariksnim gornjim GI krvarenjem u poređenju sa liberalnom strategijom i da kod većine ovih bolesnika treba da bude favorizovana. Ovo su preporuke i vodećih vodiča za zbrinjavanje akutnog gornjeg GI krvarenja, pa tako ESGE preporučuje restriktivnu strategiju promene transfuzije krvi (sa ciljnom koncentracijom hemoglobina 70-90 g/L) nakon uspostavljanja hemostaze kod pacijenta sa akutnim gornjim GI krvarenjem (155).

Analizirali smo i povezanost proteklog vremena od prijema do endoskopije i osnovnih karakteristika bolesnika kao i ishoda lečenja kod ovih bolesnika. Stariji bolesnici, oni sa većim brojem komorbiditeta i nižom koncentracijom hemoglobina u krvi su u proseku najduže čekali na endoskopski pregled. Navedeno se može objasniti potrebom da se stariji bolesnici adekvatno pripreme za često invazivnu i ponekad dužu po trajanju ezofago-gastro-duodenoskopiju.

U istraživanju Mohammed El-Dallal i saradnika rana endoskopija, u prvih 24 h od prijema kod gerijatrijskih bolesnika, starijih od 65 godina, bila je povezana sa većim mortalitetom i međubolničkim transferom (206).

Bolesnici koji su imali izraženu anemiju prvo su supstituisani transfuzijom krvi a potom je načinjen endoskopski pregled, što je verovatno uticalo na duže vreme proteklo od prijema do endoskopije kod ovih bolesnika.

U sprovedenom istraživanju u grupi urgentne endoskopije (unutar 12 časova od prijema) ređe su bili zastupljeni bolesnici na oralnoj antikoagulatnoj terapiji u poređenju sa grupom endoskopije koja je načinjena nakon više od 12 časova od prijema ($p=0,004$).

Klinička praksa da se prvo izvrši korekcija jatrogene hipoprotrrombinemije pre sprovođenja ezofago-gastro-duodenoskopije i eventualne endoskopske terapije, može objasniti ovakav rezultat.

Takođe urgentna endoskopija bila je povezana sa ređom primenom transfuzije krvi u poređenju sa grupom endoskopije koja je načinjena nakon najmanje 12 časova od prijema, ali je istovremeno grupa bolesnika sa urgentnom endoskopijom imala značajno veću koncentraciju hemoglobina u krvi na prijemu od bolesnika u grupi endoskopije koja je načinjena nakon najmanje 12 časova od prijema.

Ovo se može objasniti kliničkom praksom da se teška anemija kod krvarećih bolesnika obično susptituiše pre endoskopskog pregleda. Često je u situaciji kada je indikovana transfuzija krvi endoskopski pregled odlagan za ono vreme koje je bilo potrebno za supstituciju anemije.

Stopa recidiva krvarenja, hiruškog zbrinjavanja krvarenja i mortaliteta nije se razlikovala između grupe urgentne i endoskopije koja je načinjena nakon najmanje 12 časova od prijema.

I u istraživanju James Y.W. Lau i saradnika urgentna endoskopija načinjena u prvih 6 sati od prijema u poređenju sa endoskopijom načinjenom od 6 do 24 h od prijema nije bila povezana sa manjom stopom morataliteta (207).

Ni druge studije nisu uspele da dokažu da urgentna endoskopija, koja se načini u prvih 12 sati od prijema smanjuje mortalitet i rizik od recidiva krvarenja u poređenju sa endoskopije koja je načinjena nakon najmanje 12 časova od prijema (208).

Istraživanje Shaheen A i saradnika pokazalo je da se bolesnici koji se zbog akutog gornjeg GI krvarenja hospitalizuju tokom vikenda, u centrima koji nemaju dostupnu 24 časovni tim za endoskopiju imaju veći mortalitet za vreme hospitalizacije od pacijenata hospitalizovanih tokom radnih dana.

U drugoj studiji sprovedenoj u Hong Kongu dokazano je da, kada je endoskopija bila dostupna unutar 24 časa od prijema, nema razlike u mortalitetu od akutnog gornjeg GI krvarenja između pacijenata hospitalizovanih tokom praznika i onih hospitalizovanih tokom radne nedelje.

Glasgow–Blatchford skor je kao bodovni sistem superiorniji od preendoskopskog

Rockall skora u identifikaciji bolesnika koji zahtevaju endoskopsku intrevenciju. Glasgow–Blatchford skor (GBS) na prijemu je superiorniji od Rockall skora i AIMS65 skora u predikciji potrebe za transfuzijom deplazmatisanih eritrocita (179, 209).

Prema retrospektivnom istraživanju Dong H. i saradnika Glasgow–Blatchford skor i pre endoskopski Rockall skora jednako su precizni u predviđanju potrebe za primenom masivne transfuzije kod hemodinamski nestabilnih pacijenta sa gornjim GI krvarenjem.

Između ostalih varijabli i koncentracija uree u serumu i hemoglobina na prijemu učestvuju u izračunavanju Glasgow–Blatchford skora.

Visoke vrednosti uree u serumu su od ranije dobro poznat laboratorijski znak akutnog gornjeg GI krvarenja, zbog prerrenalne azotemije udružene sa naglom resorpcijom proteina krvi u crevima (210). Takođe, količnik vrednosti uree i kreatinina u plazmi na prijemu je vrlo precizan parametar koji pomaže u razlikovanju gornjeg od donjeg akutnog GI krvarenja (211).

U sprovedenom istraživanju pretpostavili smo da je količnik uree i hemoglobina kod bolesnika na prijemu jednako dobar u predikciji potrebe za primenom transfuzije krvi u poređenju sa Glasgow–Blatchford skorom.

Iz našeg istraživanja, pritom, isključeni su bolesnici koji su imali brubrežnu insuficijenciju sa procenjenom jačinom glomerulske filtracije manjom od 30 ml/min/1,73 m².

Sa obzirom na veličinu koeficijenata, regresione analize, prema našem istraživanju reklo bi se da količnik uree i hemoglobina više utiče na broj primenjenih jedinica transfuzija tokom hospitalizacije od GBS. Ove rezultate potrebno je uzeti sa rezervom pošto linearni model regresione analize ima određenih odstupanja u raspršenosti podataka.

Potrebno bi bilo izvesti dodatna istraživanja na još većem uzorku da bi sa sigurnošću mogli zaključiti da je količnik uree i hemoglobina u serumu superiorniji od GBS u predikciji potrebe za primenom transfuzije krvi kod bolesnika sa akutnim nevariksnim gornjim GI krvarenjem.

6. ZAKLJUČCI

1. U pogledu uticaja strategije primene transfuzije krvi na lečenje akutnog gornjeg nevariksnog gastrointestinalnog krvarenja utvrđeno je da:

- Liberalna strategija primene transfuzije eritrocita (primenjena transfuzija kada je vrednost hemoglobina u krvi veća od 70 g/L) u poređenju sa restriktivnom strategijom (primenjena transfuzija kada je vrednost hemoglobina u krvi manja od 70 g/l), povezana je sa češćim otkrivanjem aktivnog krvarenja tokom endoskopije.
- Dve strategije primene transfuzije eritrocita nisu se značajno razlikovale po učestalosti recidiva krvarenja, mortalitetu ili potrebi za hiruškom intervencijom kod bolesnika sa ciljem zbrinjavanja krvarenja.

2. U pogledu uticaja vremena proteklog od prijema do endoskopskog pregleda na lečenje akutnog gornjeg nevariksnog gastrointestinalnog krvarenja kod bolesnika utvrđeno je da:

- Stariji bolesnici sa većim brojem komorbiditeta i nižom koncentracijom hemoglobina u krvi su u proseku najduže čekali na endoskopski pregled.
- Bolesnici kod kojih je načinjena urgentna endoskopija (u prvih 12 časova od prijema) primili su značajno manji broj jedinica preparata eritrocita tokom hospitalizacije, ali su na prijemu imali i značajno veću koncentraciju hemoglobina u krvi u odnosu na bolesnike kod kojih je endoskopija načinjena nakon najmanje 12 časova od prijema

- Nije bilo značajnih razlika u učestalosti recidiva krvarenja, mortalitetu ili potrebi za hiruškom intervencijom sa ciljem zbrinjavanja krvarenja između onih sa urgentnom i endoskopijom koja je načinjena nakon najmanje 12 časova od prijema.

3. Poređenjem količnika uree i hemoglobina u krvi i Glasgow-blatchford skora u odnosu na predikciju potrebe za transfuzijom krvi kod bolesnika sa akutnim nevariksnim gastrointerstinalnim krvarenjem utvrđeno je da:

- Više vrednosti količnika uree (izražene u mmol/L) i koncentracije hemoglobina u krvi (izraženog u g/dL), kao i više vrednost Glasgow-Blatchford skora povezane su sa većom potrebom za primenom transfuzije krvi kod ispitivanih bolesnika.
- Vrednost količnika uree (izražene u mmol/L) i koncentracije hemoglobina u krvi (izraženog u g/dL) je bolja u predviđanju potrebe za primenom transfuzije krvi kod bolesnika sa akutnim gornjim nevariksnim krvarenjem u poređenju sa Glasgow-Blatchford skorom.

7. LITERATURA

1. Tarasconi A, Coccolini F, Biffi WL, Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World journal of emergency surgery* : WJES. 2020;15:3.
2. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011;84(2):102-13.
3. Xia B, Xia HH, Ma CW, Wong KW, Fung FM, Hui CK, et al. Trends in the prevalence of peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection in family physician-referred uninvestigated dyspeptic patients in Hong Kong. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;22(3):243-9.
4. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(5):945-53.
5. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;29(9):938-46.
6. Trawick EP, Yachinski PS. Management of non-variceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: controversies and areas of uncertainty. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(11):1159-65.
7. Suo BJ, Zhou LY, Ding SG, Guo CJ, Gu F, Zheng YA. [Analysis of etiological and related factors responsible for acute gastrointestinal hemorrhage]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2011;91(25):1757-61.
8. Kamada T, Satoh K, Itoh T, Ito M, Iwamoto J, Okimoto T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *Journal of gastroenterology*. 2021;56(4):303-22.
9. Joo MK, Park CH, Kim JS, Park JM, Ahn JY, Lee BE, et al. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. *Gut and liver*. 2020;14(6):707-26.
10. Malmi H, Kautiainen H, Virta LJ, Färkkilä MA. Increased short- and long-term mortality in 8146 hospitalised peptic ulcer patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;44(3):234-45.
11. Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World journal of gastroenterology*.

2012;18(11):1202-7.

12. Ahsberg K, Ye W, Lu Y, Zheng Z, Staël von Holstein C. Hospitalisation of and mortality from bleeding peptic ulcer in Sweden: a nationwide time-trend analysis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(5):578-84.
13. Wang YR, Richter JE, Dempsey DT. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006. *Annals of surgery*. 2010;251(1):51-8.
14. Sung JJY, Tsoi KKF, Ma TKW, Yung M-Y, Lau JYW, Chiu PWY. Causes of Mortality in Patients With Peptic Ulcer Bleeding: A Prospective Cohort Study of 10,428 Cases. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2010;105(1):84-9.
15. Quan S, Frolkis A, Milne K, Molodecky N, Yang H, Dixon E, et al. Upper-gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer disease: incidence and outcomes. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(46):17568-77.
16. Sung JJY. Marshall and Warren Lecture 2009: Peptic Ulcer Bleeding: An expedition of 20 years from 1989–2009. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;25(2):229-33.
17. 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(10):1327-35.
18. Khamaysi I, Gralnek IM. Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) - initial evaluation and management. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2013;27(5):633-8.
19. Paspatis GA, Matrella E, Kapsoritakis A, Leontithis C, Papanikolaou N, Chlouverakis GJ, et al. An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2000;12(11):1215-20.
20. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, Bellina L, Rossi K, Groppo M, et al. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;70(2):212-24.
21. 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. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(2):128-33.

22. Wuerth BA, Rockey DC. Changing Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the Last Decade: A Nationwide Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1286-93.
23. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 1997;92(3):419-24.
24. Palmer K. Management of haematemesis and melaena. *Postgraduate medical journal*. 2004;80(945):399-404.
25. Jutabha R, Jensen DM. Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease. *The Medical clinics of North America*. 1996;80(5):1035-68.
26. van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2008;22(2):209-24.
27. Rotondano G. Epidemiology and Diagnosis of Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology clinics of North America*. 2014;43(4):643-63.
28. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointestinal endoscopy*. 2007;65(1):82-8.
29. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *The New England journal of medicine*. 1988;319(15):983-9.
30. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2017;65(1):310-35.
31. Smith RC. Sensitivity and specificity of the Manning criteria. *Gastroenterology*. 1992;102(5):1828-9.
32. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi K, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;75(6):1132-8.
33. Zhang W, Manda E, Qiu M. Unusual causes of upper gastrointestinal bleeding: Review of Chinese literature. *Intractable & rare diseases research*. 2012;1(1):18-22.
34. Jovanović IP, D.; Đuranović, S.; Pavlović, A.; Mijalković, N.; Krstić, M. "Krvarenje iz gornjih delova digestivnog trakta - petogodišnje iskustvo.". *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2008;136: 116-21.

35. Tufegdzic M, Panic N, Boccia S, Malerba S, Bulajic M, La Vecchia C, et al. The weekend effect in patients hospitalized for upper gastrointestinal bleeding: a single-center 10-year experience. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;26(7):715-20.
36. Kang JY, Tinto A, Higham J, Majeed A. Peptic ulceration in general practice in England and Wales 1994-98: period prevalence and drug management. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(6):1067-74.
37. WONG SN, SOLLANO JD, CHAN MM, CARPIO RE, TADY CS, ISMAEL AE, et al. Changing trends in peptic ulcer prevalence in a tertiary care setting in the Philippines: A seven-year study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005;20(4):628-32.
38. Pérez-Aisa MA, Del Pino D, Siles M, Lanás A. Clinical trends in ulcer diagnosis in a population with high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;21(1):65-72.
39. Charpignon C, Lesgourgues B, Pariente A, Nahon S, Pelaquier A, Gatineau-Sailliant G, et al. Peptic ulcer disease: one in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(8):946-54.
40. Musumba C, Jorgensen A, Sutton L, Van Eker D, Moorcroft J, Hopkins M, et al. The relative contribution of NSAIDs and *Helicobacter pylori* to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(1):48-56.
41. de Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(7):795-803.
42. Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ, Leung S, Sareen J. Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(6):1475-82.
43. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *Journal of clinical gastroenterology*. 1997;24(1):2-17.
44. Ziegler AB. The role of proton pump inhibitors in acute stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients. *Dimensions of critical care nursing : DCCN*. 2005;24(3):109-14; quiz 15-6.
45. Eddleston JM, Pearson RC, Holland J, Tooth JA, Vohra A, Doran BH. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill adult patients treated with

either sucralfate or placebo. *Critical care medicine*. 1994;22(12):1949-54.

46. Alhazzani W, Guyatt G, Alshahrani M, Deane AM, Marshall JC, Hall R, et al. Withholding Pantoprazole for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients: A Pilot Randomized Clinical Trial and Meta-Analysis. *Critical care medicine*. 2017;45(7):1121-9.

47. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(8):1808-25.

48. Babus V, Presecki V, Katicić M, Balića M, Zorić I, Kronja L, et al. [Distribution of *Helicobacter pylori* infection in the adult population of Croatia]. *Lijecnicki vjesnik*. 1997;119(5-6):139-42.

49. Spurnić AR, Bukumirić Z, Jevtović D, Brmbolić B, Pekmezović T, Salemović D, et al. *Helicobacter pylori* infection rates in dyspeptic Serbian HIV-infected patients compared to HIV-negative controls. *PloS one*. 2021;16(3):e0248041.

50. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.

51. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;4(4):Cd003840.

52. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.

53. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(3):728-38.

54. Guevara B, Cogdill AG. *Helicobacter pylori*: A Review of Current Diagnostic and Management Strategies. *Dig Dis Sci*. 2020;65(7):1917-31.

55. Harbison SP, Dempsey DT. Peptic ulcer disease. *Current problems in surgery*. 2005;42(6):346-454.

56. Love JW. Peptic ulceration may be a hormonal deficiency disease. *Medical hypotheses*. 2008;70(6):1103-7.

57. Stewart DA, Roger. Peptic ulcers and their complications. *Surgery (Oxford)*. 2011;29.

58. 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* (London, England). 2002;359(9300):14-22.

59. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology*. 1996;110(4):1244-52.

60. Bytzer P, Teglbjaerg PS. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics, and prognosis--results from a randomized trial with 2-year follow-up. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(5):1409-16.

61. Hirschowitz BI. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *The Gastroenterologist*. 1994;2(3):207-23.

62. McCarthy DM. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced ulcers: management by traditional therapies. *Gastroenterology*. 1989;96(2 Pt 2 Suppl):662-74.

63. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-14.

64. Wallace JL, Vong L. NSAID-induced gastrointestinal damage and the design of GI-sparing NSAIDs. *Current opinion in investigational drugs* (London, England : 2000). 2008;9(11):1151-6.

65. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. *American family physician*. 2007;76(7):1005-12.

66. Graham DY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and ulcers: where we stand. *The American journal of gastroenterology*. 1996;91(10):2080-6.

67. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Quintero E, Perez-Aisa MA, et al. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(5):585-91.

68. Malmi H, Kautiainen H, Virta LJ, Färkkilä N, Koskenpato J, Färkkilä MA. Incidence and complications of peptic ulcer disease requiring hospitalisation have markedly decreased in Finland. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(5):496-506.

69. Hermansson M, Staël von Holstein C, Zilling T. Peptic ulcer perforation before and after the introduction of H₂-receptor blockers and proton pump inhibitors. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;32(6):523-9.

70. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-

oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55(12):1731-8.

71. Hermansson M, Ekedahl A, Ranstam J, Zilling T. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002. *BMC gastroenterology*. 2009;9:25.

72. Santolaria S, Lanas A, Benito R, Pérez-Aisa M, Montoro M, Sainz R. Helicobacter pylori infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1999;13(11):1511-8.

73. Kumar NL, Cohen AJ, Naylor J, Claggett BL, Saltzman JR. Timing of upper endoscopy influences outcomes in patients with acute nonvariceal upper GI bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*. 2017;85(5):945-52.e1.

74. Alexandrino G, Domingues TD, Carvalho R, Costa MN, Lourenço LC, Reis J. Endoscopy Timing in Patients with Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clinical endoscopy*. 2019;52(1):47-52.

75. Cappell MS. A study of the syndrome of simultaneous acute upper gastrointestinal bleeding and myocardial infarction in 36 patients. *The American journal of gastroenterology*. 1995;90(9):1444-9.

76. Thorsen K, Søreide JA, Søreide K. Long-Term Mortality in Patients Operated for Perforated Peptic Ulcer: Factors Limiting Longevity are Dominated by Older Age, Comorbidity Burden and Severe Postoperative Complications. *World journal of surgery*. 2017;41(2):410-8.

77. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2010;152(1):1-9.

78. Kuyvenhoven JP, Veenendaal RA, Vandenbroucke JP. Peptic ulcer bleeding: interaction between non-steroidal anti-inflammatory drugs, Helicobacter pylori infection, and the ABO blood group system. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1999;34(11):1082-6.

79. Labenz J, Peitz U, Köhl H, Kaiser J, Malfertheiner P, Hackelsberger A, et al. Helicobacter pylori increases the risk of peptic ulcer bleeding: a case-control study. *Italian journal of gastroenterology and hepatology*. 1999;31(2):110-5.

80. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet (London, England)*. 1984;1(8390):1311-5.

81. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH

Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. *Jama*. 1994;272(1):65-9.

82. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M, et al. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1997;9(1):1-2.

83. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13(1):1-12.

84. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(2):167-80.

85. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9083):975-9.

86. Lanás Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(5):906-12.e2.

87. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8905):1075-8.

88. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(3):498-506.e1.

89. Andersen IB, Jørgensen T, Bonnevie O, Grønbaek M, Sørensen TI. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2000;11(4):434-9.

90. Imhof M, Ohmann C, Hartwig A, Thon KP, Hengels KJ, Röher HD. Which peptic ulcers bleed? Results of a case-control study. DUSUK Study Group. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;32(2):131-8.

91. Hsu PI, Lai KH, Tseng HH, Lin CK, Lo GH, Cheng JS, et al. Risk factors for presentation with bleeding in patients with Helicobacter pylori-related peptic ulcer diseases. *Journal of clinical gastroenterology*. 2000;30(4):386-91.

92. Okan A, Tankurt E, Aslan BU, Akpinar H, Simsek I, Gonen O. Relationship between non-steroidal anti-inflammatory drug use and Helicobacter pylori infection in bleeding or uncomplicated peptic ulcers: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(1):18-25.
93. Ljubičić N, Budimir I, Pavić T, Bišćanin A, Puljiz Z, Bratanić A, et al. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory-Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2014;49(4):458-64.
94. Mose H, Larsen M, Riis A, Johnsen SP, Thomsen RW, Sørensen HT. Thirty-day mortality after peptic ulcer bleeding in hospitalized patients receiving low-dose aspirin at time of admission. *The American journal of geriatric pharmacotherapy.* 2006;4(3):244-50.
95. Kubba AK, Choudari C, Rajgopal C, Ghosh S, Palmer KR. Reduced long-term survival following major peptic ulcer haemorrhage. *The British journal of surgery.* 1997;84(2):265-8.
96. Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, Yung MY, Lau JY, Chiu PW. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *The American journal of gastroenterology.* 2010;105(1):84-9.
97. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Hasselgren G, Johansson S, Wallander MA. Overall mortality among patients surviving an episode of peptic ulcer bleeding. *Journal of epidemiology and community health.* 2000;54(2):130-3.
98. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *The American journal of gastroenterology.* 2003;98(7):1494-9.
99. Al-Akeely MH, Alam MK, Al-Salamah SM, Abdu MA, Al-Teimi IN, Mohammed AA. Initial factors predicting rebleeding and death in bleeding peptic ulcer disease. *Saudi medical journal.* 2004;25(5):642-7.
100. Kocer B, Surmeli S, Solak C, Unal B, Bozkurt B, Yildirim O, et al. Factors affecting mortality and morbidity in patients with peptic ulcer perforation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(4):565-70.
101. Soplepmann J, Peetsalu A, Peetsalu M, Tein A, Juhola M. Peptic ulcer haemorrhage in Tartu County, Estonia: epidemiology and mortality risk factors. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 1997;32(12):1195-200.
102. Chan WH, Wong WK, Khin LW, Soo KC. Adverse operative risk factors for perforated peptic ulcer. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore.* 2000;29(2):164-7.

103. Hasselgren G, Carlsson J, Lind T, Schaffalitzky de Muckadell O, Lundell L. Risk factors for rebleeding and fatal outcome in elderly patients with acute peptic ulcer bleeding. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1998;10(8):667-72.
104. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Hasselgren G, Wallander MA, Johansson S. Comparison of mortality from peptic ulcer bleed between patients with or without peptic ulcer antecedents. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 1998;9(4):452-6.
105. Rajesh V, Chandra SS, Smile SR. Risk factors predicting operative mortality in perforated peptic ulcer disease. *Tropical gastroenterology : official journal of the Digestive Diseases Foundation*. 2003;24(3):148-50.
106. Chou NH, Mok KT, Chang HT, Liu SI, Tsai CC, Wang BW, et al. Risk factors of mortality in perforated peptic ulcer. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 2000;166(2):149-53.
107. Vergara M, Casellas F, Saperas E, de Torres I, Lopez J, Borruel N, et al. Helicobacter pylori eradication prevents recurrence from peptic ulcer haemorrhage. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2000;12(7):733-7.
108. Bini EJ, Cohen J. Endoscopic treatment compared with medical therapy for the prevention of recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003;58(5):707-14.
109. Chiu PW, Lam CY, Lee SW, Kwong KH, Lam SH, Lee DT, et al. Effect of scheduled second therapeutic endoscopy on peptic ulcer rebleeding: a prospective randomised trial. *Gut*. 2003;52(10):1403-7.
110. Manuel D, Cutler A, Goldstein J, Fennerty MB, Brown K. Decreasing prevalence combined with increasing eradication of Helicobacter pylori infection in the United States has not resulted in fewer hospital admissions for peptic ulcer disease-related complications. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(12):1423-7.
111. Chan FK, Ching JY, Suen BY, Tse YK, Wu JC, Sung JJ. Effects of Helicobacter pylori infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology*. 2013;144(3):528-35.
112. Huang TC, Lee CL. Diagnosis, treatment, and outcome in patients with bleeding peptic ulcers and Helicobacter pylori infections. *BioMed research international*. 2014;2014:658108.
113. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ (Clinical research ed)*. 1995;311(6999):222-6.

114. Ohmann C, Imhof M, Ruppert C, Janzik U, Vogt C, Frieling T, et al. Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005;40(8):914-20.
115. Segal WN, Cello JP. Hemorrhage in the upper gastrointestinal tract in the older patient. *The American journal of gastroenterology*. 1997;92(1):42-6.
116. Bharucha AE, Gostout CJ, Balm RK. Clinical and endoscopic risk factors in the Mallory-Weiss syndrome. *The American journal of gastroenterology*. 1997;92(5):805-8.
117. Lee EW, Laberge JM. Differential diagnosis of gastrointestinal bleeding. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2004;7(3):112-22.
118. Lee YT, Walmsley RS, Leong RW, Sung JJ. Dieulafoy's lesion. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003;58(2):236-43.
119. Tang SJ, Haber GB. Capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2004;14(1):87-100.
120. Fallah MA, Prakash C, Edmundowicz S. Acute gastrointestinal bleeding. *The Medical clinics of North America*. 2000;84(5):1183-208.
121. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 1995;90(2):206-10.
122. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(1):33-47; quiz 1-2.
123. Huang CS, Lichtenstein DR. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology clinics of North America*. 2003;32(4):1053-78.
124. Wang CH, Chen YW, Young YR, Yang CJ, Chen IC. A prospective comparison of 3 scoring systems in upper gastrointestinal bleeding. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(5):775-8.
125. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet (London, England)*. 1974;2(7877):394-7.
126. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *The New England journal of medicine*. 1994;331(11):717-27.
127. Guglielmi A, Ruzzenente A, Sandri M, Kind R, Lombardo F, Rodella L, et al. Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscopy*.

2002;34(10):778-86.

128. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9238):1318-21.

129. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Capurso L, Grossi E, Cestari R, et al. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNEED Score and Prospective Comparison with the Rockall Score. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(6):1284-91.

130. 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. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;74(6):1215-24.

131. Balachandran A, Phan V-A, Ow T, Lee L, Schoeman M, Nguyen N. 114 Upper Gastrointestinal Haemorrhage With Glasgow-Blatchford Score of 3 or Less Can Be Safely Managed in Outpatient Setting: Results of a Prospective Validating Study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;83:AB123.

132. Bryant RV, Kuo P, Williamson K, Yam C, Schoeman MN, Holloway RH, et al. Performance of the Glasgow-Blatchford score in predicting clinical outcomes and intervention in hospitalized patients with upper GI bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*. 2013;78(4):576-83.

133. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38(3):316-21.

134. Witting MD, Magder L, Heins AE, Mattu A, Granja CA, Baumgarten M. ED predictors of upper gastrointestinal tract bleeding in patients without hematemesis. *The American journal of emergency medicine*. 2006;24(3):280-5.

135. Takei T, Amin NA, Schmid G, Dhingra-Kumar N, Rugg D. Progress in global blood safety for HIV. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2009;52 Suppl 2:S127-31.

136. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *The New England journal of medicine*. 1999;340(6):409-17.

137. Blair SD, Janvrin SB, McCollum CN, Greenhalgh RM. Effect of early blood transfusion on gastrointestinal haemorrhage. *The British journal of surgery*. 1986;73(10):783-5.

138. McIntyre L, Hebert PC, Wells G, Fergusson D, Marshall J, Yetisir E, et al. Is a

restrictive transfusion strategy safe for resuscitated and critically ill trauma patients? *The Journal of trauma*. 2004;57(3):563-8; discussion 8.

139. Long B, Koyfman A. Red Blood Cell Transfusion in the Emergency Department. *The Journal of emergency medicine*. 2016;51(2):120-30.

140. Goodnough LT, Panigrahi AK. Blood Transfusion Therapy. *The Medical clinics of North America*. 2017;101(2):431-47.

141. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Annals of internal medicine*. 2012;157(1):49-58.

142. Wang J, Bao YX, Bai M, Zhang YG, Xu WD, Qi XS. Restrictive vs liberal transfusion for upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(40):6919-27.

143. Bianchi M, Vaglio S, Pupella S, Marano G, Facco G, Liumbruno GM, et al. Leucoreduction of blood components: an effective way to increase blood safety? *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2016;14(2):214-27.

144. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Critical care medicine*. 2009;37(12):3124-57.

145. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Critical care medicine*. 2004;32(1):39-52.

146. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *Jama*. 2002;288(12):1499-507.

147. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood reviews*. 2007;21(6):327-48.

148. Pineda AA, Taswell HF. Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: report of four cases and review of the literature. *Transfusion*. 1975;15(1):10-5.

149. Finlay HE, Cassorla L, Feiner J, Toy P. Designing and testing a computer-based screening system for transfusion-related acute lung injury. *American journal of clinical pathology*. 2005;124(4):601-9.

150. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, Looney MR, Gropper MA, Hubmayr R, et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood*. 2012;119(7):1757-67.

151. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hébert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion*. 2006;46(11):2014-27.
152. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *The New England journal of medicine*. 2008;358(12):1229-39.
153. Hearnshaw S, Travis S, Murphy M. The role of blood transfusion in the management of upper and lower intestinal tract bleeding. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2008;22(2):355-71.
154. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(1):11-21.
155. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):a1-46.
156. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. 2015;64(11):1680-704.
157. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of hepatology*. 2015;63(3):743-52.
158. Fabricius R, Svenningsen P, Hillingsø J, Svendsen LB, Sillesen M. Effect of Transfusion Strategy in Acute Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: A Nationwide Study of 5861 Hospital Admissions in Denmark. *World journal of surgery*. 2016;40(5):1129-36.
159. Subramaniam K, Spilsbury K, Ayonrinde OT, Latchmiah F, Mukhtar SA, Semmens JB, et al. Red blood cell transfusion is associated with further bleeding and fresh-frozen plasma with mortality in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Transfusion*. 2016;56(4):816-26.
160. Hajiagha Mohammadi AA, Reza Azizi M. Prognostic factors in patients with active non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Arab journal of gastroenterology : the official publication of the Pan-Arab Association of Gastroenterology*. 2019;20(1):23-7.
161. Roberts I, Evans P, Bunn F, Kwan I, Crowhurst E. Is the normalisation of blood pressure in bleeding trauma patients harmful? *Lancet (London, England)*. 2001;357(9253):385-7.
162. Duggan JM. Gastrointestinal Hemorrhage: Should We Transfuse Less? *Digestive*

Diseases and Sciences. 2009;54(8):1662-6.

163. Hearnshaw SA, Logan RF, Palmer KR, Card TR, Travis SP, Murphy MF. Outcomes following early red blood cell transfusion in acute upper gastrointestinal bleeding. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(2):215-24.

164. Jairath V, Kahan BC, Gray A, Doré CJ, Mora A, James MW, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9989):137-44.

165. Manning-Dimmitt LL, Dimmitt SG, Wilson GR. Diagnosis of gastrointestinal bleeding in adults. *American family physician*. 2005;71(7):1339-46.

166. Parente F, Anderloni A, Bargiggia S, Imbesi V, Trabucchi E, Baratti C, et al. Outcome of non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding in relation to the time of endoscopy and the experience of the endoscopist: a two-year survey. *World journal of gastroenterology*. 2005;11(45):7122-30.

167. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Capurso L, Pera A, Bianco MA, et al. Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(7):1639-47; quiz 48.

168. Thomopoulos KC, Vagenas KA, Vagianos CE, Margaritis VG, Blikas AP, Katsakoulis EC, et al. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004;16(2):177-82.

169. Rollhauser C, Fleischer DE. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 2004;36(1):52-8.

170. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Bianco MA, Grossi E, Rotondano G. Predicting mortality in patients with in-hospital nonvariceal upper GI bleeding: a prospective, multicenter database study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2014;79(5):741-9.e1.

171. Laine L, Yang H, Chang S-C, Datto C. Trends for Incidence of Hospitalization and Death Due to GI Complications in the United States From 2001 to 2009. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2012;107(8).

172. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, Bellina L, Rossi K, Groppo M, et al. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;70(2):212-24.

173. Wierzchowski P, Dabrowiecki S, Szczesny W, Szmytkowski J. Nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding - risk factors and the value of emergency endoscopy. *Archives of medical science : AMS*. 2013;9(5):843-8.

174. Kita S, Shirai Y, Yoshida T, Shiraishi K, Nakamura A, Kawano M, et al. Comparison of various risk scores for the prognosis of hemorrhagic upper gastrointestinal mucosal disorder. *International journal of emergency medicine*. 2020;13(1):41.
175. Crooks CJ, West J, Card TR. Comorbidities affect risk of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1384-93, 93.e1-2; quiz e18-9.
176. 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(3):316-22.
177. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;356:i6432.
178. Bozkurt S, Köse A, Arslan ED, Erdoğan S, Üçbilek E, Çevik İ, et al. Validity of modified early warning, Glasgow Blatchford, and pre-endoscopic Rockall scores in predicting prognosis of patients presenting to emergency department with upper gastrointestinal bleeding. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2015;23:109.
179. Robertson M, Majumdar A, Boyapati R, Chung W, Worland T, Terbah R, et al. Risk stratification in acute upper GI bleeding: comparison of the AIMS65 score with the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;83(6):1151-60.
180. Sugawa C, Benishek D, Walt AJ. Mallory-Weiss syndrome. A study of 224 patients. *American journal of surgery*. 1983;145(1):30-3.
181. Rawla P, Devasahayam J. Mallory Weiss Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

182. Yang H, Pan C, Liu Q, Wang Y, Liu Z, Cao X, et al. Correlation between the Glasgow-Blatchford score, shock index, and Forrest classification in patients with peptic ulcer bleeding. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(4):706-12.
183. Gralnek IM, Jensen DM, Gornbein J, Kovacs TO, Jutabha R, Freeman ML, et al. Clinical and economic outcomes of individuals with severe peptic ulcer hemorrhage and nonbleeding visible vessel: an analysis of two prospective clinical trials. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(11):2047-56.
184. Cheng HC, Chuang SA, Kao YH, Kao AW, Chuang CH, Sheu BS. Increased risk of rebleeding of peptic ulcer bleeding in patients with comorbid illness receiving omeprazole infusion. *Hepato-gastroenterology*. 2003;50(54):2270-3.

185. Adams DH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Gut. 2007;56(8):1175-.
186. de Groot NL, van Oijen MG, Kessels K, Hemmink M, Weusten BL, Timmer R, et al. Reassessment of the predictive value of the Forrest classification for peptic ulcer rebleeding and mortality: can classification be simplified? Endoscopy. 2014;46(1):46-52.
187. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. The American journal of gastroenterology. 2012;107(3):345-60; quiz 61.
188. Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Gregor J, Fedorak RN, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. The American journal of gastroenterology. 2004;99(7):1238-46.
189. Del Piano M, Bianco MA, Cipolletta L, Zambelli A, Chilovi F, Di Matteo G, et al. The "Prometeo" study: online collection of clinical data and outcome of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Journal of clinical gastroenterology. 2013;47(4):e33-7.
190. Ettore GC, Francioso G, Garribba AP, Fracella MR, Greco A, Farchi G. Helical CT angiography in gastrointestinal bleeding of obscure origin. AJR American journal of roentgenology. 1997;168(3):727-31.
191. Rupp T, Singh S, Waggenspack W. Gastrointestinal hemorrhage: The prehospital recognition, assessment & management of patients with a GI bleed. JEMS : a journal of emergency medical services. 2004;29(8):80-1, 3-95; quiz 6-7.
192. Conrad SA. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: causes and treatment modalities. Critical care medicine. 2002;30(6 Suppl):S365-8.
193. Abougergi MS, Travis AC, Saltzman JR. The in-hospital mortality rate for upper GI hemorrhage has decreased over 2 decades in the United States: a nationwide analysis. Gastrointestinal endoscopy. 2015;81(4):882-8.e1.
194. Nahon S, Hagège H, Latrive JP, Rosa I, Nalet B, Bour B, et al. Epidemiological and prognostic factors involved in upper gastrointestinal bleeding: results of a French prospective multicenter study. Endoscopy. 2012;44(11):998-1008.
195. Crooks C, Card T, West J. Reductions in 28-Day Mortality Following Hospital Admission for Upper Gastrointestinal Hemorrhage. Gastroenterology. 2011;141(1):62-70.
196. Han YJ, Cha JM, Park JH, Jeon JW, Shin HP, Joo KR, et al. Successful Endoscopic Hemostasis Is a Protective Factor for Rebleeding and Mortality in Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. Dig Dis Sci. 2016;61(7):2011-8.

197. Park HW, Jeon SW. Clinical Outcomes of Patients with Non-ulcer and Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Multicenter Study of Risk Prediction Using a Scoring System. *Dig Dis Sci*. 2018;63(12):3253-61.
198. Leontiadis GI, Molloy-Bland M, Moayyedi P, Howden CW. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(3):331-45; quiz 46.
199. Sostres C, Lanas A. Epidemiology and Demographics of Upper Gastrointestinal Bleeding: Prevalence, Incidence, and Mortality. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2011;21(4):567-81.
200. Shander A, Gross I, Hill S, Javidroozi M, Sledge S. A new perspective on best transfusion practices. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2013;11(2):193-202.
201. ADAMS RC, LUNDY JS. Anesthesia in Cases of Poor Surgical Risk: Some Suggestions for Decreasing the Risk. *Anesthesiology*. 1942;3(5):603-7.
202. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut*. 2002;51 Suppl 4(Suppl 4):iv1-6.
203. Klein LR, Money J, Maharaj K, Robinson A, Lai T, Driver BE. Identifying Emergency Department Patients at Low Risk for a Variceal Source of Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2017;24(11):1405-9.
204. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;4(4):Cd002042.
205. Chen YC, Hsiao CT, Lin LC, Hsiao KY, Hung MS. The association between red blood cell transfusion and outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Clinical and translational gastroenterology*. 2018;9(3):138.
206. El-Dallal M, Walradt TJ, Stein DJ, Khrucharoen U, Feuerstein JD. Pros and Cons of Performing Early Endoscopy in Geriatric Patients Admitted with Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Analysis of the US National Inpatient Database. *Dig Dis Sci*. 2021.
207. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, Chan HCH, Yip H-C, Chan SM, et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(14):1299-308.
208. Tsoi KKF, Ma TKW, Sung JJY. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: how urgent is it? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2009;6(8):463-9.

209. 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. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;71(7):1134-40.
210. Rockey DC. Gastrointestinal bleeding. In: Feldman M FL, Sleisenger MH, editor. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 211–48.
211. Snook JA, Holdstock GE, Bamforth J. Value of a simple biochemical ratio in distinguishing upper and lower sites of gastrointestinal haemorrhage. *Lancet (London, England)*. 1986;1(8489):1064-5.

8. LISTA SKRAĆENICA

AABB-American Association of Blood Banks

ASA PS- American Society of Anesthesiologists Physical Status classification system

ASK-acetilsalicilna kiselina

ATP-adenozin tri-fosfat

CCI-Charlson comorbidity index

CMV-Citomegalovirus

COX-ciklooksigenaza

CVI-cerebrovaskularni inzult

EGDS- ezofago-gastro-duodenoskopija

EKG-elektrokardiogram

EKP-eritrocitni krvni produkti

ESGE- Evropsko udruženje gastroenterologa (eng. The European Society of Gastrointestinal Endoscopy)

GAVE-gastrične vaskularne ektazije

GBS - Glasgow-Blatchford score

GI-gastrointestinalno

GVHD-bolest Kalema protiv domaćina (eng. Graft vs host disease)

H. pylori-Helicobacter pylori

Hgb-hemoglobin

HLA-antigen glavnog lokusa tkivne podudarnosti

HIV-virus humane imunodeficijencije

HOBP-hronična opstruktivna bolest pluća

IM-infarkt miokarda

JIT-jedinica intenzivne terapije

MALT-limfom limfnog tkiva mukoze (eng. mucosa associated lymphoid tissue).

MIGB-"srednje gastrointestinalno krvarenje" (eng. Middle gastrointestinal bleeding)

NSAIL-nesteroidni antiinflamatorni lekovi

OAKT-oralna antikoagulantna terapija

OAS-Optimalna aditivna solucija

SAD-Sjedinjene Američke države

SAGM (saline, adenin, glukoza, manitol).

S1P- sfingozin-1-fosfat

TACO- eng. Transfusion Associated Circulatory Overload

TIA-tranzitorni ishemijski atak

TRALI- Akutna lezija pluća povezana sa transfuzijom (eng. Transfusion Related Lung Injury)

TRIM-imunomoducije povezane sa primenom transfuzije (engl. Transfusion Related Immunomodulation)

Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укорицити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Стратегија примене трансфузије крви у лечењу акутног крварења из горњих партија гастроинтестиналног тракта
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
Клинички Центар Војводине
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије - Клиничка истраживања
1. Опис података
<p>1.1 Врста студије</p> <p>Докторска дисертација</p> <p>Истраживање је конципирано као опсервациона студија делом проспективна, делом ретроспективна и обухвата 339 болесника.</p> <p>1.2 Врсте података</p> <p>а) квантитативни б) квалитативни</p> <p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p>а) анкете, упитници, тестови б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи в) генотипови: навести врсту _____ г) административни подаци: навести врсту _____ д) узорци ткива: навести врсту узорци венске крви _____ ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____ е) текст, навести врсту литературни изводи _____ ж) мапа, навести врсту _____ з) остало: описати _____</p> <p>1.3 Формат података, употребљене скале, количина података</p> <p>1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:</p> <p>а) Ехсел фајл, датотека .xlsx б) SPSS фајл, датотека .sav в) PDF фајл, датотека .pdf д) Текст фајл, датотека .doc е) JPG фајл, датотека .jpg ф) Остало, датотека _____</p>

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- а) број варијабли **велики број**
б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **велики број**

1.3.3. Поновљена мерења

- а) да
б) **не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) временски размак између поновљених мера је _____
б) варијабле које се више пута мере односе се на _____
в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

- а) **Да**
б) **Не**

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

- а) експеримент, навести тип _____
б) корелационо истраживање, **опсервационо, делом проспективно, делом ретроспективно**
ц) анализа текста, навести тип _____
д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

- а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? _____
б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да **Не**
в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података _____

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података контролисан је применом различитих статистичких метода и поређењем са литературним подацима

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу је изведена поређењем добијених података са литературним подацима

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у **Репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду**.

3.1.2. URL адреса **<https://cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf>**

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- a) **Да**
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) **Не**

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.
Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **трајно**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**
Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да **Не**

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

28.03.2016. Етичка комисија Клиничког центра Војводине

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да **Не**

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) Подаци су анонимизирани
- ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) **јавно доступни**

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство - некомерцијално - без прераде (CC BY-NC-ND)

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Душан Грујић, dusan.grujic@kcv.rs

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Душан Грујић, dusan.grujic@kcv.rs

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Душан Грујић, dusan.grujic@kcv.rs