

Analiza čimbenika koji utječu na recidive krvarenja i smrtnost bolesnika s krvarenjem iz peptičkog vrieda

Bratanić, Andre

Doctoral thesis / Disertacija

2013

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:410767>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-31**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Andre Bratanić, dr.med.

**ANALIZA ČIMBENIKA KOJI UTJEČU NA RECIDIVE
KRVARENJA I SMRTNOST U BOLESNIKA S KRVARENJEM
IZ PEPTIČKOG VRIJEDA**

Doktorska disertacija

Split

2013

Rad je izrađen u:
Kliničkom bolničkom centru Split
Klinici za unutarnje bolesti
Kliničkom zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju

Voditelj rada: Andre Bratanić, dr.med.
Klinički zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
KBC Split, Split

Mentor: prof.dr.sc. Neven Ljubičić, dr.med.
Klinički zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
KBC «Sestre milosrdnice», Zagreb

KAZALO

	Stranica
1. Uvod	6
1.1. Peptički vried	6
1.1.1. Definicija peptičkog vrieda	6
1.1.2. Patofiziologija peptičkog vrieda	6
1.1.3. Epidemiologija peptičkog vrieda	9
1.1.4. Komplikacije peptičkog vrieda	14
1.2. Krvareći peptički vried	16
1.2.1. Epidemiološki čimbenici krvarećeg vrieda	16
1.2.2. Endoskopija u krvarenju iz peptičkog vrieda	19
1.2.3. Procjena rizika krvarećeg peptičkog vrieda	19
1.3. Liječenje peptičkog vrieda	22
1.3.1. Farmakološko liječenje	23
1.3.2. Endosopsko liječenje	25
1.3.2.1. Injekcijske metode	25
1.3.2.2. Termalne metode	26
1.3.2.3. Mehaničke metode	27
1.3.2.4. Usporedba endoskopske monoterapije i kombinirane terapije	27
1.3.3. Kirurško liječenje	28
1.3.4. Prognoza krvarećeg peptičkog vrieda nakon endoskopske hemostaze	29
2. Ciljevi istraživanja	29
2.1. Opći ciljevi istraživanja	29
2.2. Specifični ciljevi istraživanja	30
3. Hipoteze	30
4. Ustroj istraživanja	31
5. Metode i ispitanici	31
5.1. Ispitanici	31
5.2. Postupci	32
5.3. Statistička obrada podataka	35
6. Rezultati	35
7. Rasprava	51
8. Zaključci	59

9. Sažetak	61
10. Abstract	62
11. Popis literature	63
12. Životopis	79

Popis oznaka i kratica

Na-K ATP-aza- natrijsko kalijaska adenzin trifosfataza

H₂- histamin 2

NSAR- nesteroidni antireumatici

COX-1- ciklooksigenaza 1

COX-2- ciklooksigenaza 2

ASK- acetilsalicilna kiselina

H.pylori- Helicobacter pylori

IPP- inhibitori protonske crpke

ASA- American Society of Anesthesiologists

INR- international normalized ratio

Hgb- hemoglobin

1. UVOD

1.1. PEPTIČKI VRIJED

1.1.1. Definicija peptičkog vrijeda

Peptički vrijed je defekt gastrointestinalne sluznice nastao oštećenjem epitelnih stanica kiselinom i pepsinom iz lumena.¹ Obično se, kada govorimo o peptičkoj ulkusnoj bolesti, podrazumijeva zbivanje u području želuca i dvanaesnika, ali peptički vrijed se može pojaviti u bilo kojem dijelu gastrointestinalnog sustava koji je u dovoljnoj mjeri izložen djelovanju kiseline i pepsina, npr. u jednjaku u gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti ili u Meckelovom divertikulu u distalnom ileumu.

Histološki se radi o nekrotičnom defektu sluznice koji prodire kroz mišićni sloj sluznice (muscularis mucosae) u submukozu. Ukoliko je defekt plići i ne prodire kroz mišićni sloj sluznice, govorimo o erozijama. Ipak, to histološko utvrđivanje nema veću kliničku važnost obzirom da se vrijed dijagnosticira i procjenjuje ponajprije makroskopski (endoskopski).

1.1.2. Patofiziologija peptičkog vrijeda

Za pravilan proces probave hrane neophodno je lučenje kiseline u želudcu. Želudčani kiseli medij potreban je za aktivaciju enzima pepsinogena, tj. njegovo pretvaranje u pepsin.

Stimulacija želudčane sekrecije odvija se u nekoliko faza: cefaličnoj fazi, koja sudjeluje sa oko 10%, gastričnoj fazi, koja sudjeluje sa oko 2/3, intestinalnoj (putem lučenja crijevnih peptida), te bazičnoj fazi (između obroka).

U stjenci želuca nalazi se više vrsta stanica iz kojih se vrši lučenje tvari važnih za probavu:

- 1) mukozne stanice, koje luče uglavnom sluz i nešto pepsinogena,
- 2) peptičke (glavne) stanice koje luče pepsinogen,
- 3) parijetalne stanice koje luče vodikove ione.

U parijetalnim stanicama se iz citoplazme u lumen želudca izlučuju ioni vodika preko tzv. protonske crpke. Temelji se na enzimu H⁺/K⁺ ATP-azi, koja za svaki ion izlučenoga vodika iz lumena resorbira jedan ion kalija, a luči se i jedan ion klora.² Ta crpka je toliko snažna da se u lumenu želudca postiže koncentracija vodikovih iona i do 3 milijuna puta veća od one u serumu.

Na parijetalnim stanicama, na strani okrenutoj krvi nalazi se više vrsta receptora: muskarinski (kolinergični), gastrinski, histaminski (H₂), prostaglandinski i somatostatinski. Poticaj na lučenje želudčane kiseline zbiva se stimulacijom muskarinskih, gastrinskih, histaminskih, a blokiranjem prostaglandinskih i somatostatinskih receptora.³

Stimulacija i kontrola sekrecije iz spomenutih žlijezda u želudcu provodi se živčanim i hormonskim putem.

- 1) **Živčani put.** Stimulacija se provodi preko parasimpatičkih niti, putem nervus vagusa. Tim načinom pretežno se stimulira lučenje pepsinogena, a manje kiseline. Ta je stimulacija kratkotrajna. Nervus vagus dodatno stimulira još i lučenje hormona gastrina.
- 2) **Hormonski put.** Ključni hormon je gastrin, koji se sintetizira u gastrinskim stanicama (G stanicama) želudčanog antruma. On stimulira pretežno lučenje vodikovih iona, a manje pepsinogena, a stimulacija traje nekoliko sati. Podražaj za lučenje gastrina nastaje djelovanjem sekretagoga (dijelovi hrane, bjelančevine, alkohol, kofein) na G stanice hormonskim putem preko histamina, to jest njegovom stimulacijom H₂ receptora na gastričnim stanicama, kao i već spomenutom živčanom stimulacijom preko nervus vagusa.

Iz prethodno navedenog jasno je da je sluznica želudca kontinuirano izložena učincima kiseline i pepsina. Međutim, postoji nekoliko karakteristika same sluznice koji uvjetuju da unatoč izrazito kiselom mediju u lumenu želudca, sluznica ostane intaktna. To su:

- 1) Pre-epitelijalni obrambeni mehanizmi.

Sastoje se prvenstveno od sloja sluzi i tekućine bogate bikarbonatima.^{4,5} I sluz i bikarbonate luče epitelne želudčane stanice. Glikoproteini iz sluzi tvore fizičku barijeru prolasku pepsina, a bikarbonati neutraliziraju kiselinu. Također, fosfolipidi iz sluzi tvore hidrofobni sloj koji ne dozvoljava prolaz kiselinu.⁶ Navedeni mehanizmi mogu na površini epitelnih stanica održavati neutralni pH unatoč izrazito niskom pH-u u lumenu želudca.⁷ Čak i

kada se dogodi oštećenje sluznice kiselinom i pepsinom, naglo se pojača lučenje sluzi i fibrina, što dovodi do stvaranja protektivnog sloja na mjestu lezije i sprječavanja daljnjeg širenja (produbljivanja) lezije.⁸

2) Epitelijalni obrambeni mehanizmi.

Ukoliko kiselina i pepsin svladaju pre-epitelijalne obrambene mehanizme, tada apikalna stanična membrana, kao i čvrste međustanične veze među stanicama sluznice, preveniraju difuziju H⁺ iona u sluznicu.⁹ Pored toga, višak H⁺ iona koji uspiju ući u stanice, izbacuju se putem ionskih izmjenjivača Na⁺/H⁺ i Cl⁻/HCO₃⁻ (ionskih crpki) na bazolateralnoj strani membrane.¹⁰ Sličan sustav kotransportera (Na⁺/HCO₃⁻) postoji i u epitelnim stanicama dvanaesnika koji regulira unutarstanični pH.¹¹ Ako ti mehanizmi ne uspiju riješiti problem, te kiselina i pepsin uzrokuju ozljedu sluznice, nastali mukozni defekt se može brzo zatvoriti migracijom zdravih mukoznih stanica iz područja žlijezdanog vrata na mjesto oštećenja, a proces je reguliran faktorima rasta.¹²

3) Post-epitelijalni obrambeni mehanizmi.

Uredan dotok krvi koji u području sluznice želuca osigurava dostatne količine energije i supstrata predstavlja taj obrambeni mehanizam. Ključan je za održavanje staničnog integriteta funkcioniranje ostalih obrambenih mehanizama; produkciju sluzi i sekreciju bikarbonata kao i odstranjivanje kiseline koja prođe kroz defekt.

U zdravom organizmu, u normalnim uvjetima, sekrecija vodikovih iona i pepsina je u ravnoteži s obrambenim mehanizmima koji osiguravaju integritet sluznice želuca. Prevaga na bilo koju stranu dovodi do poremećaja homeostaze ovog sustava što u konačnici može dovesti do peptičkog vrijeda.

Rezultati provedenih studija sugeriraju da je u bolesnika s vrijedom dvanaesnika prisutno povećano lučenje kiseline (hiperaciditet). Tako je u tih bolesnika prilikom obdukcije nađena veća masa želučanih parijetalnih stanica.¹³ Također je u takvih bolesnika utvrđeno značajno veće maksimalno lučenje kiseline kao i duže trajanje lučenja kiseline nakon stimulacije obrokom.¹⁴ Uz to, značajno je viša i bazalna i noćna sekrecija kiseline, što posebno može doprinijeti razvoju vrijeda budući da nema puferirajućeg učinka hrane u lumenu.^{15,16}

Utvrđeno je da je i razina pepsinogena I (koji se luči u glavnim i mukoznim stanicama želuca) povišena u više od polovice bolesnika s vrijedom dvanaesnika.¹⁷ Neke su studije

ukazale i na poremećaj vagalnog utjecaja kao mogućeg razloga za nastanak duodenalnog vrieda.^{18,19} Također je uočeno i značajno brže pražnjenje želudca u tih bolesnika kao i smanjenu sekreciju bikarbonata u proksimalnom dvanaesniku.^{20,21}

U patogenezi želudčanog vrieda ulogu u narušavanje ravnoteže između obrambenih i agresivnih čimbenika ima perzistirajuća upala (gastritis). Područje fundusa i korpusa želudca obloženo je sluznicom čije stanice luče kiselinu (oksidni dio želudca), dok se u području antruma ona ne luči. Iako se većina vriedova se javlja u području gdje se ne luči kiselina, perzistentni gastritis može dovesti do atrofije i metaplazije sluznice oksidnog dijela, a posljedično i do peptičkog vrieda.²²

Stoga su osobine vrieda koji se javlja u oksidnom dijelu želudca (tip I želudčanog vrieda) hiposekrecija kiseline uz povećane razine pepsina (pepsinogen se luči u svim područjima želudca), dok je kod vrieda prepiloričnog dijela (tip III) ili istovremenog vrieda korpusa želudca i dvanaesnika (tip II) prisutna hipersekrecija kiseline uz povećane razine pepsina (kao i duodenalnom vriedu).

U patogenezi duodenalnog vrieda moramo spomenuti i koncept „krova koji prokišnjava“. Prema tom konceptu, u osnovi patogeneze je gastrična metaplazija dvanaesnika na kojoj infekcija s *Helicobacter pylori* dovodi do «prokapavanja» kiseline i pepsina kroz stijenku dvanaesnika.²³

1.1.3. Epidemiologija peptičkog vrieda

Procjenjuje se da je prevalencija ulkusne bolesti 5-10% u općoj populaciji.²⁴ Godišnja incidencija je 0.1-0.3%.²⁵ Tako se npr. u SAD-u godišnje javlja 500 000 novih slučajeva i 4 milijuna recidiva.²⁶ Incidencija raste s dobi kod oba vrieda, želudčanog i duodenalnog, s tim da se duodenalni javljaju dva desetljeća ranije od želudčanih.

Temeljem dostupnih radova, čini se da je do prije stotinjak godina peptički vried bio rijetka bolest.²⁷ Tijekom prve polovine 20.st. incidencija peptičkog vrieda izrazito je porasla.

Ipak, od 1960-ih godina taj trend prestaje, da bi se posljednjih desetljeća bilježila stagnacija ili pad incidencije uz smanjenje potrebe za hospitalizacijom, osobito za nekomplikirane slučajeve peptičkog vrieda. Također dolazi i do pada mortaliteta vezanog za vried.²⁸

Ipak, unatoč smanjenju stope incidencije peptičkog vrieda kao i stope smrtnosti zadnjih desetljeća, učestalost hospitalizacije i smrtnosti zbog komplikacija, prvenstveno krvarenja i perforacije ne smanjuju se, a u starijoj dobi čak su i u porastu.²⁹

Navedeni vremenski trendovi najbolje se uočavaju promatrajući učestalost i smrtnost zbog želučanog vrieda u određenim kohortama rođenja (grupa ljudi rođenih u isto doba, npr. godini). Tako se opaža da se vrhunac stope smrtnosti od želučanog vrieda javio u osoba rođenih 1870.g.-1890.g., dok je stopa smrtnosti od duodenalnog vrieda dosegla vrhunac dvadesetak godina kasnije.³⁰

Također se registrira trend smanjenja razlike učestalosti bolesti među spolovima (iako i dalje oboljeva više muškaraca, posebice ako se govori o duodenalnom vriedu).³¹

Sva navedena zapažanja ukazuju na vjerojatan utjecaj određenih egzogenih činitelja koji pridonose pojavi i razvoju peptičkog vrieda te njegovim manifestacijama i komplikacijama.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori (*H.pylori*) je gram-negativna, spiralna, flagelirana bakterija.³² Prilagođena je preživljavanju u želučanom mediju lučenjem ureaze i razgradnjom uree na amonijak. Time stvara vlastiti alkalni medij koji joj omogućava preživljenje u inače jako kiselom mediju želuca.³³ Spiralna struktura i flagele omogućuju joj prolaz kroz sloj sluzi a po prolasku se pričvršćuje na luminalnu stranu stanica želučane sluznice. Bakterija aktivno mijenja imunosni odgovor domaćina i podupire stanje ravnoteže između umnožavanja bakterije i obrambenog odgovora domaćina, čim se objašnjava postojanje dugotrajne, kronične upalne reakcije niskog intenziteta.

U praktički svih osoba inficiranih *H.pylori* prisutna je upala želuca (gastritis). Dugotrajnim perzistiranjem upale može doći do razvoja atrofičnog gastritisa i intestinalne metaplazije (a u konačnici moguće i karcinoma).²² Nasuprot tome, eradikacijom bakterije, povlači se i upala. Još prije dvadesetak godina, postavljena je teorija «krova koji prokišnjava» u nastanku duodenalnog peptičkog vrieda. Po njoj je u osnovi patogeneze intestinalna metaplazija dvanaesnika uslijed infekcije s *H.pylori* te oštećenje međustaničnih veza tako izmjenjene sluznice. Ta oštećenja propusna su za pepsin i kiselinu, koji dovode do razvoja vrieda.²³

Više od polovine cjelokupne ljudske populacije inficirano je s *H.pylori*, a najvjerojatniji put prijenosa je fekalno-oralni.³⁴ Inficiranost je obrnuto proporcionalna socioekonomskom statusu i raste s dobi. U zapadnim zemljama djeca su rijetko inficirana, dok

se maksimum inficiranosti od oko 50% dostiže tek iza 60.g. U zemljama u razvoju, većina djece je inficirana, a maksimum od oko 80% se postiže prije 50.g.³⁵ U našoj zemlji stopa prevalencije infekcije H.pylori u dobi između 20. i 70g. iznosi 60-68%.³⁶

Studije ukazuju na povezanost H.pylori s pojavom peptičkog vrieda. Nedvojbeno je dokazano da, dok je životna prevalencija peptičkog vrieda u općoj populaciji 5-10%, u populaciji inficiranoj s H.pylori je 10-20%. Također, godišnja incidencija peptičkog vrieda je između 0.1-0.3% u neinficiranoj populaciji, dok je u inficiranoj 1%.³⁷ Ranije studije sugerirale su da su skoro svi vriedovi (pogotovo duodenalni) povezani s H.pylori.²⁶ Ipak, kasnije studije su pokazale da je oko 80% pacijenata s vriedom dvanaesnika te oko 60% s vriedom želudca inficirano s H.pylori.³⁸ S druge strane, samo oko 20% inficiranih razvija tijekom života peptički vried. Također je nedvojbeno dokazano da eradikacija H.pylori u bolesnika s peptičkim vriedom dovodi do znatnog smanjenja stope recidiva.³⁹

Sve to ukazuje da je, unatoč nedvojbenoj povezanosti H.pylori s peptičkim vriedom, u inficiranih pojedinaca nastanak peptičkog vrieda ima znatno kompleksniju, još nedovoljno razjašnjenu patogenezu kao i postojanje višestrukih uzročnih čimbenika.⁴⁰

Nesteroidni antireumatici (NSAR)

Odavno je poznato da NSAR mogu pridonijeti nastanku peptičkog vrieda. Endoskopski je uočen vried do u čak 45% bolesnika koji kronično uzimaju NSAR.⁴¹ Većina bolesnika je ipak asimptomatska. Ali 1-4% bolesnika koji uzimaju NSAR duže od 1 godine razviju vried s ozbiljnim komplikacijama.⁴²

Patofiziološki gledano, učinak NSAR se može iskazivati na dva načina.

Topički učinak: obično je odgovoran za akutno zbivanje (pojava vrieda ili krvarenje). Obzirom da su NSAR slabe organske kiseline, u kiselom želudčanom mediju su neionizirani te brzo difundiraju kroz lipide membrane u citoplazmu stanica sluznice.⁴³ Tu se, pri neutralnom pH, ioniziraju te tako ostaju blokirani u stanici. Postizanjem visokih koncentracija NSAR lokalno u stanici, izražava se njihov učinak na blokiranje oksidativne fosforilacije što rezultira smanjenom produkcijom energije u mitohondrijima, a u konačnici kompromitacijom staničnog integriteta i povećanom propusnošću za kiselinu.⁴⁴ To za rezultat ima razvoj peptičkog vrieda.

Učinak na inhibiciju ciklooksigenaze (COX): COX je enzim koji sudjeluje u sintezi prostaglandina. Ona je u svojoj izoformi COX-1 prisutna u većini tkiva, uključujući i želudac. Izoforma COX-2 sudjeluje u upalnom odgovoru, te nije u značajnoj koncentraciji prisutna u želudcu.⁴⁵

NSAR reverzibilnom inhibicijom COX-1 snižavaju razinu prostaglandina u sluznici želuca i time remete mehanizme obrane sluznice, što dovodi do razvoja peptičkog vrieda. Iako NSAR djeluju inhibicijski na obje izoforme, postoje razlike u selektivnosti prema pojedinoj izoformi kod pojedinih NSAR- To može biti bitno pri izboru lijeka. Također je bitno da je inhibicijski učinak na COX ovisan o dozi, tako da će štetni učinci biti izraženiji pri višim dozama NSAR.

Pored ovih učinaka, uočeno je da se nakon primjene NSAR povećava sekrecija kiseline, smanjuje protok krvi u želudčanoj sluznici, smanjuje sekrecija sluzi i bikarbonata.^{46,47}

Nepovoljne manifestacije primjene NSAR na gastrointestinalnu sluznicu vjerojatno su rezultat kombinacije djelovanja pojedinih ili svih opisanih mehanizama.

Posebno je kompleksno razumijevanje vrieda u čijoj patogenezi sudjeluju i H.pylori i NSAR. Temeljem studija pokazalo se da svaki od navedenih čimbenika povećava rizik od ulkusne bolesti otprilike za dvadesetak puta, a ako su prisutna oba čimbenika, rizik je 60 puta veći. Rizik od krvarenja iz peptičkog vrieda je 1.8 puta veći uz infekciju s H.pylori, 4.9 puta veći uz uzimanje NSAR, a čak 6 puta veći ako su prisutna oba čimbenika.⁴⁸ Što se tiče koristi eradikacije H.pylori prije započinjanja terapije NSAR, studije se razlikuju iako se u gastroenterološkim smjernicama to preporuča.^{49,50}

Acetilsalicilna kiselina (ASK)

ASK putem acetilacije ireverzibilno inhibira enzim COX-1.⁵¹ Čak i male doze ASK (10mg/dan) suprimiraju sintezu želudčanih prostaglandina u dovoljnoj mjeri da nastane oštećenje sluznice, a sinteza se oporavlja tek nakon 5-8 dana.⁵²

Antikoagulantni lijekovi

Smatra da terapijska primjena antikoagulantnih lijekova može doprinijeti pojavi peptičkog vrieda te da povećava rizik krvarenja trostruko. Istovremena primjena antikoagulantnih lijekova i NSAR povećava rizik krvarenja 13 puta.⁵³

Kortikosteroidi

Još od početaka primjene kortikosteroida uočena je veća učestalost gastrointestinalnih smetnji u tih bolesnika. Čitav je niz kliničkih studija koje su pokušale utvrditi jesu li kortikosteroidi nezavisni uzročni čimbenik u nastanku peptičkog vrieda i one su potvrdile

povećan rizik kod istovremenog uzimanja kortikosteroida i NSAR. Ono što je nedvojbeno jest da sami kortikosteroidi značajno ne povećavaju rizik peptičkog vrieda.⁵⁴

Ranija anamneza peptičkog vrieda

Pokazalo se da je raniji peptički vried, nekomplicirani ili s razvijenim komplikacijama, epidemiološki značajan čimbenik koji uvjetuje ponovni nastanak vrieda. To je osobito izraženo kod vrieda povezanog s uzimanjem NSAR, gdje je rizik ponovne pojave povećan 2-4 puta.⁵⁵

Dob

Starija dob je također važan epidemiološki čimbenik u nastanku peptičkog vrieda. Iako nema točno određene dobne granice nakon koje bi se vried javljao učestalije, istraživanja pokazuju da učestalost raste linearno otprilike 4% za svaku godinu.⁵⁴ Također je moguće da dob nije samostalan čimbenik, već da je povezana s većom učestalošću težih, konkomitantnih bolesti, a također i učestalijom primjenom NSAR te većom inficiranošću s *H.pylori*.³⁴

Komorbiditet

Brojne teške i kronične bolesti su povezane s povećanom učestalošću peptičkog vrieda. Tako brojne studije već dugi niz godina ukazuju na povezanost kronične plućne bolesti i peptičkog vrieda s komplikacijama.⁵⁶ Bolesnici s jetrenom cirozom također pokazuju povećanu sklonost nastanku vrieda.⁵⁷ Kod kroničnog bubrežnog zatajenja, osobito terminalne faze, peptički vried te njegove komplikacije značajno su češće.⁵⁸ Iako kod svih navedenih kroničnih bolesti vjerojatnu ulogu imaju i obično starija dob pacijenata te gotovo redovito korištenje prije navedenih inkriminiranih lijekova, provedene studije su nedvojbeno pokazale da su to nezavisni čimbenici u nastanku peptičkog vrieda.

Genetska predispozicija

Odavno je uočeno da bi peptički vried, bar dijelom, mogao biti genetski uvjetovan; uočeno je da je češći u identičnih blizanaca te u pojedinim obiteljima. Temeljem studija sugerirano je više različitih genetskih markera (razina pepsinogena, prisutnost određenih antigena krvnih grupa, prisutnost određenih HLA podtipova).⁵⁹ Ipak, sugerirano je i da bi ti antigeni mogli pogodovati sklonosti infekciji *H.pylori* i time razvoju vrieda.

Emocionalni stres

Tijekom više desetljeća bilo općeprihvaćeno mišljenje da je emocionalni stres iznimno bitan čimbenik u nastanku peptičkog vrieda, a bila su potkrepljenja i nekim studijama u Drugom svjetskom ratu (utjecaj masovnih bombardiranja na učestalost perforacije peptičkog vrieda). Ipak, nakon novih saznanja o patogenezi vrieda, uključujući H.pylori, NSAR itd., sve se manje bavilo proučavanjem utjecaja stresa na peptički vried. U novije vrijeme, nakon ponovnog uočavanja te povezanosti pri nedavnim katastrofama, ponovno se javljaju studije koje nedvojbeno potvrđuju jaki emocionalni stres kao uzročni čimbenik peptičkog vrieda.^{60,61}

Pušenje

Pušenje je čimbenik rizika kako za nastanak peptičkog vrieda tako i za razvoj njegovih komplikacija.⁶² Uz to, ono usporava cijeljenje vrieda. Utvrđeno je da je u pušača smanjena koncentracija prostaglandina u želučanoj i duodenalnoj sluznici.⁶³ Ono također smanjuje produkciju bikarbonata u duodenalnoj sluznici te povećava aciditet u želucu.⁶⁴

Alkohol

Unatoč široko prisutnom uvjerenju da konzumiranje alkohola pogoduje nastanku peptičkog vrieda, nema nedvosmislenih dokaza za to. Provedene studije nisu potvrdile alkohol kao nezavisni čimbenik u nastanku vrieda.^{65,66} To se ne odnosi na bolesnike s alkoholnom jetrenom cirozom, koja predstavlja, kako je već navedeno, nezavisni epidemiološki čimbenik za nastanak vrieda.

Prehrambene navike

Pojedine vrste hrane, npr. začinjena, paprena jela kao i napitci, npr. kava u mnogih, pa tako i ulkusnih pacijenta, izazivaju dispeptičke tegobe, te ih se iz tih razloga tradicionalno smatra čimbenicima rizika u nastanku peptičkog vrieda. Unatoč tome, nema epidemioloških studija koje bi nedvojbeno dokazale utjecaj takve prehrane na nastanak vrieda.⁶⁷

1.1.4. Komplikacije peptičkog vrieda

Krvarenje

Ako peptička lezija svojim širenjem u stijenci želuca ošteti stijenku krvne žile, može doći do krvarenja čija jačina ovisi o veličini i vrsti same žile kao i veličini peptičke lezije.

Krvarenje u gastrointestinalnom sustavu se klinički može manifestirati kao hematemeza (povraćanje svježe krvi ili hematiniziranog sadržaja), melena (crna, katranasta stolica zbog prisutva hematinizirane krvi) ili hematokezija (prisustvo svježe krvi u stolici).⁶⁸ Pored toga, može se manifestirati kao okultno (bez vidljivih, kliničkih, znakova krvarenja) ili opskurno (uz evidentne znakove krvarenja ali se uzrok ne može ustanoviti standardnim pretragama) krvarenje.

Uzrok krvarenja može biti lociran u gornjem dijelu probavnog sustava i to se događa u oko 80% svih gastrointestinalnih krvarenja (područje iznad Treitzovog ligamenta: jednjak, želudac, dvanaesnik), dok je u oko 20% slučajeva uzrok u donjem dijelu (područje ispod Treitzovog ligamenta: preostali dio tankog te debelo crijevo).

Incidencija krvarenja iz gornjeg probavnog sustava je 50-100 na 100 000 stanovnika godišnje, a stopa hospitalizacija je oko 100 na 100 000 svih hospitalizacija, dok se smrtnost prema različitim studijama kreće od 5-15%.^{69,70}

Perforacija

Slobodna perforacija želudčanog ili duodenalnog vrijeda u peritonealnu šupljinu je teška, životno opasna komplikacija.⁷¹ Češće se javlja u starijih pacijenata. Povezana je s uzimanjem NSAR i ASK (što dijelom objašnjava i češću pojavnost u starijim dobnim skupinama koje ih više koriste). Pušenje je također značajno povezano s pojavom ove komplikacije, i u mlađim dobnim skupinama predstavlja značajniji rizik od uzimanja NSAR. Također je bitno da čak do 25% pacijenata s perforacijom vrijeda nema raniju anamnezu vrijeda.⁷²

Perforacija se kod duodenalnog vrijeda najčešće javlja na prednjoj stijenci bulbusa, dok je kod želudčanog vrijeda perforacija najčešća u području male krivine.

Klinički gledano, slika se razvija u stri stadija. Prvo se javlja nagla, jaka abdominalna bol, obično praćena hipotenzijom, što traje nekoliko minuta do nekoliko sati. U podlozi je nagli izlazak kiselog želudčanog sadržaja u peritonealanu šupljinu, a intenzitet tegoba ovisi o veličini perforacije i količini izašle tekućine. Potom slijedi latentni period, u kojem se bol smanjuje, a stanje pacijenta poboljšava, vjerojatno zbog razrjeđivanja izašlog kiselog sadržaja tekućinom koja se secernira iz oštećenih tkiva. Unatoč prividnom poboljšanju, mogu se uočiti znakovi peritonitisa, te je važno klinički tada ih ne zanemariti već posumnjati na perforaciju. Ako nisu poduzete adekvatne terapijske mjere, slijedi faza jasnog peritonitisa sa znacima sustavne upale te u konačnici smrtnim ishodom.⁷³

Penetracija

Kada nakon perforacije kroz stijenku želuca ili dvanaesnika, peptička lezija ne izbije u slobodnu peritonealnu šupljinu već u neki priležeći organ, govorimo o penetraciji.

Duodenalni ulkus tako može penetrirati kroz stražnju stijenku u pankreas, a želučani u lijevi jetreni režanj.^{74,75} Rijetko mogu tim načinom nastati i fistule, npr. koledohoduodenalna ili gastrokolična.

Klinička slika penetracije se karakterizira pojačanjem intenziteta i trajanja simptoma tipičnih za peptički vrijed, a mogu se širiti i u leđa te više ne popuštaju na uzimanje hrane ili lijekova. Ranija literatura sugerira da se penetracija mogla naći u 20% vriedova pri operaciji, međutim u svježijoj literaturi nemamo takvih podataka, vjerojatno zbog napredovanja dijagnostike i ranijeg utvrđivanja samog vrieda i komplikacija te ranijeg liječenja.⁷⁶

Opstrukcija

Opstrukcija prolazu iz želuca može se javiti pri peptičkom vriedu antruma, pilorusa ili dvanaesnika, a uzrok joj može biti edem područja oko aktivnog vrieda ili cikatrizacija nakon preboljenog vrieda. Do prije nekoliko desetljeća, peptički vrijed je bio jedan od najčešćih uzroka opstrukcije izlaza iz želuca, da bi se kasnije, zbog adekvatnijeg liječenja, to promijenilo te su malignomi sada glavni uzrok opstrukcije.⁷⁷

Inače, simptomi opstrukcije izlaza iz želuca su bol u epigastriju, mučnina, osjećaj napuhnutosti, rano zasićenje jelom, povraćanje ubrzo nakon jela, a u težim slučajevima gubitak težine i dehidracija.

1.2. KRVAREĆI PEPTIČKI VRIJED

1.2.1. Epidemiološki čimbenici krvarećeg vrieda

Oko polovice svih krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava je iz peptičkog vrieda (želudčanog ili duodenalnog).⁷⁸ Ostali, manje česti uzroci su: erozivni ili hemoragični gastritis (također često povezan s primjenom ASK ili NSAR), varikoziteti jednjaka, sindrom Mallory-Weiss, tumori i arterio-venske malformacije itd.

Vrijed koji je smješten na maloj krivini želuca te vrijed smješten na posteroinferiornoj stjenci bulbusa dvanaesnika najčešće krvare, vjerojatno zbog anatomske položaja krvnih žila tih područja. Krvarenje kao komplikacija peptičkog vrieda, javlja se u

oko 25% slučajeva. Ipak, većina tih krvarenja je samoograničavajuća, spontano prestaje te zahtjeva samo suportivnu terapiju. Ali, s druge strane, krvarenje može biti i izuzetno obilno, životno ugrožavajuće te zahtijevati intenzivno i specifično liječenje.

Tijekom posljednjih desetljeća evidentno je da se stopa smrtnosti kao i broj hospitalizacija zbog peptičkog vrieda općenito smanjila (smrtnost 6-7 te oko 150 hospitalizacija na 100 000 stanovnika).⁷⁹ Razlozi tome su pojava novih lijekova te metoda i smjernica liječenja kao i bolje upoznavanje epidemiologije i rizičnih faktora za peptičku bolest. Temeljem toga, moglo se očekivati da se na isti način smanje i stope smrtnosti i hospitalizacija zbog krvarenja kao komplikacije vrieda. Međutim, te stope se ne smanjuju, sa stopom smrtnosti kod krvarećeg vrieda oko 10% te 40-60 hospitalizacija na 100 000, a među starijom populacijom stope čak i rastu.²⁹ Objavljeni rezultati studije provedene u dva centra u Hrvatskoj, u Splitu i Zagrebu, također su pokazali da se incidencija krvarećeg vrieda tijekom petogodišnjeg razdoblja nije značajno promijenila, a također ni smrtnost, dok je udio starijih bolesnika porastao.⁸⁰

Mogući razlozi su u epidemiološkim čimbenicima, sličnim ili istim onima koji sudjeluju u nastanku nekompliciranog peptičkog vrieda, a koji predstavljaju rizik i za krvarenje.⁸¹

Komorbiditeti i dob

Starija dob i s njom povezana učestalija prisutnost komorbiditeta, predisponirajući su čimbenici nastanka peptičkog vrieda i krvarenja.⁸² Neke su studije čak pokazale kako su kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti nezavisni čimbenik u krvarenju iz peptičkog vrieda.⁸³ Kao što je ranije navedeno, kronične plućne bolesti, ciroza jetre, kronično bubrežno zatajenje povezani su s peptičkim vriedom. Čak i sama duža hospitalizacija može biti čimbenik rizika za krvareći vried. Javlja se pri dugim hospitalizacijama u bolesnika s teškim komorbiditetima, češći je duodenalni vried, prati ga lošiji ishod i smrtnost od preko 30%, a ti pacijenti obično nemaju anamnezu ranijeg peptičkog vrieda, infekcije s H.pylori ili uzimanja NSAR.⁸⁴ Inače, u starijoj je dobi znatno učestalija i primjena lijekova, pa tako i onih rizičnih za nastanak vrieda (NSAR, ASK, antikoagulancije), što može pridonijeti riziku krvarenja.⁸²

H.pylori

Iako je nedvojbeno dokazan značaj infekcije H.pylori u nastanku peptičkog vrieda, njezina uloga u krvarenju je dvojbeno. Naime, više studija sugerira da infekcija H.pylori povećava rizik krvarenja u vriedu uzrokovanom NSAR te da eradikacija bakterije smanjuje

kako rizik za nastanak takvog vrieda tako i krvarenja.⁸⁵ S druge strane, neke su studije potvrdile nižu stopu infekcije H.pylori u krvarećem nego u nekomplikiranom vriedu.⁸⁶ To je pogotovo izraženo kod starijih pacijenata što moguće govori u prilog dominantnijoj ulozi nekih drugih čimbenika, prvenstveno NSAR i komorbiditeta, u nastanku krvarenja. Ipak, preporučuje se provođenje eradikacije H.pylori kako bi se smanjio rizik recidiva krvarenja.⁸⁷

Acetilsalicilna kiselina i nesteroidni antireumatici

ASK i NSAR su među najvažnijim čimbenicima rizika i nedvojbeno je dokazana veća incidencija kako nekomplikiranog peptičkog vrieda tako i krvarenja iz vrieda pri njihovom uzimanju.⁸⁸ Takav njihov učinak temelji se na inhibiciji cikooksigenaze i smanjenju produkcije prostaglandina koji imaju zaštitnu funkciju stijenke želudca i dvanaesnika. Uz to, inhibicijski djeluju i na funkciju trombocita što sprječava zaustavljanje krvarenja. Studije pokazuju da češće uzrokuju želučani nego duodenalni vried. Također je pokazano da je rizik krvarenja različit za različite NSAR te da je rizik ovisan o dozi.⁸⁹

Mnogi drugi faktori doprinose učinku NSAR na krvarenje, a neke studije ukazale su da su starija dob, anamneza vrieda, anamneza krvarenja iz vrieda te srčana bolest nezavisni čimbenici u NSAR-uzrokovanom krvarenju iz vrieda, dok takva uloga H.pylori nije nedvojbeno dokazana.

Antikoagulantni lijekovi

Terapijska antikoagluancija povećava rizik krvarenja iz peptičkog vrieda za tri puta, s incidencijom od 10.2 / 100 000 godišnje. Ukoliko se usporedo koriste i NSAR, relativni rizik je čak 13 puta veći nego u osoba koji ne koriste nijedan od tih lijekova.⁵³

Alkohol

Ulogu konzumacije alkohola u nastanku krvarenja iz peptičkog vrieda donekle je teško odrediti, jer mnogi od takvih konzumenata imaju jetrenu cirozu, koja je, kako je već spomenuto, nezavisni čimbenik u nastanku vrieda. Ipak, temeljem dostupnih studija, čini se da je rizik krvarećeg peptičkog vrieda veći u pacijenata koji kronično prekomjerno konzumiraju alkohol te da rizik raste s prosječnom količinom konzumiranog alkohola.⁹⁰

1.2.2. Endoskopija u krvarenju iz peptičkog vrieda

U dijagnosticiranju krvarećeg peptičkog vrieda te predviđanju kliničkog ishoda, uz navedene epidemiološke i kliničke čimbenike, endoskopija predstavlja temeljnu metodu. Nezaobilazna je ne samo pri utvrđivanju postojanja samog vrieda, već njome utvrđujemo prisustvo znakova aktualnog ili nedavnog krvarenja.⁹¹ Davno je uočeno da prisustvo određenih osobina vrieda te znakova (stigmata) krvarenja može utjecati na rizik krvarenja iz vrieda te klinički tijek bolesti.⁹² Tako temeljem endoskopskog nalaza, te uz kombiniranje drugih kliničkih i epidemioloških karakteristika, možemo provesti stratifikaciju rizika, a u tu svrhu se služimo i različitim modelima.⁹³ Ovisno o endoskopskom nalazu i stratifikaciji rizika, odlučujemo se za terapijski protokol.⁹⁴ Ako postoji aktivno krvarenje, endoskopija nam omogućava provođenje lokalne terapije i u većini slučajeva, zaustavljanje krvarenja.

Korisnost endoskopskog nalaza u predviđanju kliničkog ishoda krvarećeg vrieda je nedvojbeno potvrđena, iako se mogu pojaviti teškoće obzirom na vrijeme endoskopiranja (izgled lezije se kontinuirano mijenja) te opis i interpretaciju nalaza.⁹⁵

1.2.3. Procjena rizika krvarećeg peptičkog vrieda

Proučavajući peptički vried i njegove komplikacije, s kliničkog aspekta od posebnog je interesa bila procjena kliničkog tijeka i ishoda bolesti te iz toga proizlazeće potrebe za hospitalizacijom ili određenom vrstom liječenja.

Uzimajući u obzir ranije spomenute kliničke karakteristike, razvijeni su modeli procjene rizika sa klasifikacijama i bodovnim sustavima koje se mogu primjenjivati u kliničkoj praksi. Jedna od češće primjenjivanih je Glasgow- Blatchfordova skala (tablica 1).

Tablica 1. Glasgow- Blatchford skala.

Vrijednosti pri prijemu		Bodovi
Urea mmol/l	≥6.5 -7.9	2
	8-9.9	3
	10-24.9	4
	≥25	6
Hemoglobin g/l (m)	≥120 -130	1
	100-119	3
	<100	6
Hemoglobin g/l (ž)	≥100-120	1
	<100	6
Sistolički arterijski tlak mmHg	100-109	1
	90-99	2
	<90	3
Ostali znakovi	Puls ≥100	1
	Melena	1
	Sinkopa	2
	Jetrena bolest	2
	Srčano zatajenje	2

Prednost joj je jednostavnost, a primjenjiva je i u izvanbolničkim uvjetima odnosno pri prijemu bolesnika, a provedene studije ukazuju na barem podjednaku korisnost u usporedbi s drugim modelima.⁹⁶ Temelji se na kliničko-laboratorijskim pokazateljima. Za određivanje predikcije nije nužna endoskopija. Temeljem nje moguće je procijeniti težinu gornjeg gastrointestinalnog krvarenja i potrebu za hospitalizacijom.⁹⁷ Tako je zbroj od 6 i više bodova povezan s rizikom potrebne intervencije većim od 50%, dok su bolesnici sa zbrojem nižim od 2 niskog rizika i ne zahtijevaju bolničko liječenje.⁹⁸

S druge strane, uspoređivanjem endoskopskih osobina vrijeda s kliničkim tijekom i ishodom bolesti razvili su se drugi modeli procjene rizika. Jedan od klinički najprimjenjivanih je klasifikacija po Forrestu (tablica 2), kojom se predviđa rizik krvarenja obzirom na karakteristike same lezije, u uporabi je već duže vrijeme.^{99,100}

Tablica 2. Klasifikacija krvarećeg vrijeda po Forrestu.

Forrest klasa	Tip lezije	Rizik krvarenja
IA	Arterijsko krvarenje u mlazu	100%
IB	Krvarenje kuljanjem (eng. <i>oozing</i>)	55% (17 - 100%)
IIA	Vidljiva krvna žila	43% (8-81%)
IIB	Adherentni ugrušak	22% (14 - 36%)
IIC	Hematinizirano dno vrijeda	10% (0 - 13%)
III	Bijelo dno vrijeda	5% (0 - 10%)

Temeljem uočenih stopa rizika, formirale su se i smjernice za provođenje terapije u pojedinim klasama. Obzirom na visok rizik krvarenja u klasama I i IIA smjernice nedvojbeno predviđaju primjenu endoskopske i konzervativne terapije, dok u klasama II C i III sugeriraju samo konzervativnu terapiju. Bolesnici s vrijedom klase III, obzirom na nizak rizik krvarenja, ne moraju biti hospitalno liječeni.¹⁰¹ Dvojbeno su mišljenja vezana za klasu IIB, s ugruškom koji priliježe vrijedu i nije vidljivo samo dno vrijeda. Daljnja istraživanja su pokazala da se, nakon ispiranja i odstranjenja ugruška uočava: aktivno krvarenje (klasa I) u 15% slučajeva, vidljiva žila (klasa IIA) u 13%, i dalje prisutan ugrušak (klasa IIB) u 57% , hematinizirano dno (klasa IIC) u 11%, te čista baza ulkusa(klasa III) u samo 2% slučajeva. Stoga većina autora smatra opravdanim u toj klasi primijeniti i endoskopsku terapiju pored konzervativne.^{102,103}

U težnji da se dobiju što bolji prognostički modeli kliničkog ishoda peptičkog vrijeda, uzimani su u obzir kombinirani epidemiološki, klinički i endoskopski čimbenici, već ranije spomenuti kao čimbenici rizika. Takvim kombiniranjem razvijeni su modeli koji su nešto kompleksniji, ali i vrlo korisni u predviđanju kliničkog ishoda, odnosno potrebnog terapijskog pristupa. Jedan od takvih predikcijskih sustava je i Rockall skala (tablica 3), temeljem koje procjenjujemo mogućnost nepoželjnog kliničkog ishoda za pojedinog bolesnika.^{104,105}

Tablica 3. Rockall skala.

Varijabla	0	1	2	3
Dob	<60	60- 79	>80	
Šok	Nema	Puls>100 Sist.RR>100	Sist.RR<100	
Komorbiditet			Srčano zatajenje, ishem.srč. bolest	Bubrežno zatajenje, zatajenje jetre, metastatski karcinom
Dijagnoza	Sindrom Mallory- Weiss	Ostale dijagnoze	GI malignom	
GI krvarenje	Nema		Krvarenje, ugrušak, vidljiva krvnažila	

Zbroj bodova manji od 3 povezan je s dobrom prognozom, dok zbroj veći od 8 predviđa visoki rizik smrtnosti za bolesnika. Iako postoji i pre-endoskopska (klinička) inačica te skale, njezina je vrijednost upravo u uzimanju u obzir kako kliničkih, tako i endoskopskih čimbenika.¹⁰⁶

Uzimajući u obzir sve prije navedene epidemiološke i kliničke čimbenike, te koristeći opisane sustave procjene rizika te kliničkog ishoda u bolesnika s peptičkim vriedom, možemo bolje procijeniti status i terapijske potrebe bolesnika i odlučiti se za provođenje prikladnih terapijskih mjera.¹⁰⁷

1.3. LIJEČENJE PEPTIČKOG VRIJEDA

Iako je peptički vried prisutan kao značajno česta i teška bolest već više od stoljeća, tijekom većine tog razdoblja liječen je dijetetskim mjerama i odmorom, ciljajući na glavne patofiziološke mehanizme nastanka peptičke bolesti prema tadašnjem prevladavajućem uvjerenju, tj.na higijensko-prehrambene čimbenike i stres.

1.3.1. Farmakološko liječenje

Antacidi

Antacidi su u upotrebi više desetljeća,. Mehanizam njihovog djelovanja je, budući da sadrže baze, neutralizacija suviška već stvorene kiseline te povisivanje kiselog pH u želudcu.¹⁰⁸ Danas se rijetko primjenjuju zbog pojave novih, učinkovitijih antiulkusnih lijekova.

Blokatori H₂ receptora

Ti lijekovi blokiraju histaminske receptore tipa 2 na gastričnim žlijezdama, čija stimulacija histaminom potiče pojačanu proizvodnju vodikovih iona. U primjeni su od kraja 70-ih godina prošlog stoljeća, a njihovom pojavom se terapija usmjerava na smanjenje lučenja kiseline.¹⁰⁹

Uz navedene, sporednu ulogu u liječenju peptičkog vrieda imaju još i citoprotektivni lijekovi koji stvaraju zaštitni pokrov na površini vrieda, kao i analozi prostaglandina E koji putem inhibicije cAMP smanjuje sekreciju kiseline

Inhibitori protonske crpke (IPP)

Najpotentniji su i danas najšire primjenjivani antiulkusni lijekovi.¹¹⁰ U kliničkoj su primjeni od druge polovine 1980-ih godina (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, esomeprazol). U inaktivnom obliku, kakav se primjenjuje, to su lipofilne, slabe baze, koje prolaze membranu parijetalne stanice i ulaze u kanaliće parijetalne stanice želuca. U tom se kiselom okolišu protoniziraju, te dobivaju aktivirani, sulfonamidni oblik, koji se kovalentno veže na enzim H⁺/K⁺ ATP-azu (protonska crpka), čime ga ireverzibilno inhibiraju i onemogućuje daljnju sekreciju vodikovih iona, smanjuju lučenje kiseline za 99%. Djeluju samo na aktivne protonske crpke, pa im je učinak bolji ako se uzmu pred obrok. Pokazali su se značajno učinkovitijim od blokatora H₂ receptora.¹¹¹ Postižu cijeljenje vrieda u preko 95% slučajeva. Koriste se uz dvojni antibiotsku terapiju u eradikaciji H.pylori (trojna eradikacijska terapija). Također spadaju u vrlo sigurne lijekove koji se dobro podnose, s vrlo malo nuspojava (uglavnom blagih).¹¹²

U liječenju krvarećeg peptičkog vrieda IPP pokazuju najveću učinkovitost; smanjuju učestalost recidiva krvarenja i potrebu za kirurškim liječenjem.¹¹³ Značajno su učinkovitiji od drugih lijekova, prvenstveno blokatora H₂ receptora.¹¹⁴ Mehanizam njihovog učinka je vjerojatno olakšavanje agregacije trombocita i intenzivnije stvaranje ugruška pri višem pH.¹¹⁵

Temeljem tih spoznaja, već duže vrijeme postoji konsenzus glede terapije krvarećeg peptičkog vrieda.¹¹⁶

Pored toga što su učinkoviti u liječenju nekompliciranog vrieda, dokazano je da kod visokorizičnog krvarećeg vrieda (Forrest klasa I-IIB) primjena IPP uz endoskopsku terapiju smanjuje stopu smrtnosti. U tom se slučaju IPP primjenjuju intravenski u visokim dozama (80mg bolus a potom 8mg/sat tijekom 72 sata). Niže doze također smanjuju stopu recidiva krvarenja ali ne i smrtnost.¹¹⁶ Peroralna primjena IPP, kako se vidi iz nekoliko studija, nije djelotvorna kao parenteralna.¹¹⁷ Nadalje, primjena IPP prije izvođenja endoskopije rezultira manjom potrebom za endoskopskom terapijom, ali ne smanjuje značajno smrtnost kao ni potrebu za kirurškim liječenjem.¹¹⁸ Ipak, ako se IPP primjenjuju prije endoskopije, to nipošto ne smije odlagati izvođenje endoskopije.

Kod krvarećeg vrieda nižeg rizika (Forest klasa IIC-III) preporučena je peroralna terapija IPP.

Liječenje infekcije H.pylori

Otkriće povezanosti infekcije s H.pylori s peptičkim vriedom sredinom 1980-ih godina, dovela je do značajne promjene u liječenju vrieda. Naime, u bolesnika sa želudčanim vriedom H.pylori je prisutna u 70% slučajeva, a u duodenalnom vriedu čak u 90% slučajeva. Ranije je godišnja stopa recidiva peptičkog vrieda dosegala 80%. Nadalje, liječenje infekcije H.pylori dovodi ne samo do cijeljenja vrieda, već i do značajnog smanjenja stope recidiva.¹¹⁹ Stoga se prilikom dijagnosticiranja vrieda preporuča testiranje na H.pylori te u slučaju pozitivnog nalaza, eradikacijska terapija po utvrđenom protokolu.

Ustezanje ASK, NSAR, antikoagulantne terapije

Kada se ustegne (pravilno indicirana) antiagregacijska ili antikoagulacijska terapija, rizik tromboembolizma poraste skoro dvostruko, što je osobito bitno kod kardiovaskularnih bolesti (tromboza koronarnih arterija, stentovi i dr.).¹²⁰ Istraživanja su pokazala da pacijenti s krvarećim peptičkim vriedom koji su na terapiji niskim dozama ASK, i ako tu terapiju ne prekidamo, nakon provedene endoskopske terapije i visokih doza intravenskog IPP, imaju manju stopu smrtnosti i neznajni porast recidiva krvarenja.¹²¹ Stoga se ustezanje tih lijekova preporuča tijekom 24 sata, dok se krvarenje ne zaustavi a stanje stabilizira, a potom se opet primjenjuje. U daljnjem liječenju, ukoliko postoji trajna potreba za ASK ili NSAR, preporuča se dugotrajna terapija IPP radi prevencije recidiva krvarenja.¹²²

1.3.2. Endoskopsko liječenje

Iako nema točno određenih vremenskih smjernica o provođenju endoskopije (dijagnostičke i terapijske) kod bolesnika sa znakovima krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog sustava, većina studija je pokazala da bi ih trebalo podvrći endoskopiji unutar 24 sata od prijema, jer se pokazalo da se time snižava učestalost recidiva krvarenja, potreba za kirurškim liječenjem te trajanje hospitalizacije.¹²³ U slučaju procijene ozbiljnijeg krvarenja, endoskopija unutar prvih 12 sati od prijema vjerojatno smanjuje potrebne količine transfundirane krvi i trajanje hospitalizacije.¹²⁴

Endoskopija u kraćem vremenu, u prvih 6-8 sati od prijema, međutim, ne poboljšava klinički ishod a povećava opasnost zahvata uslijed loše vidljivosti te mogućnosti aspiracije.¹²⁴

Ukoliko se pak cirkulacijska stabilizacija ne može postići unatoč primjenjenim mjerama, od vitalne je važnosti odmah pokušati provesti endoskopiju.

Endoskopska terapija je indicirana u liječenju visokorizičnog krvarećeg peptičkog vrieda, tj, Forrest klase I-IIB.¹²⁵ Uz to što se njome postiže primarna hemostaza, endoskopska terapija kod vrieda Forrest klase I-IIA rezultira i smanjenom stopom recidiva krvarenja, kirurškog liječenja i smrtnosti.¹¹⁶ Što se tiče vrieda klase IIB, tj vrieda s adherentnim ugruškom, dokazi ponešto dvojbeni; studije ukazuju da tu primjena endoskopske terapije smanjuje recidiv krvarenja i potrebu kirurškog liječenja, ali ne smanjuje smrtnost.¹²⁶ Stoga se ipak u tim slučajevima preporuča endoskopska terapija.

U primjeni je više vrsta endoskopske terapije za liječenje krvarećeg peptičkog vrieda:

1.3.2.1. Injekcijske metode

Injiciranje otopine adrenalina

U većini slučajeva krvarećeg peptičkog vrieda primjenjuje se otopina adrenalina 1:10 000 kao metoda prvog izbora.¹²⁵ Pogodna je jer brzo postiže hemostazu te omogućava vizualizaciju mjesta krvarenja. Hemostaza se temelji kako na vazokonstriksijskom učinku adrenalina, tako i na samom mehaničkom pritisku injiciranog volumena otopine na krvnu žilu, čime se zaustavlja istjecanje krvi a potom i tromboza žile. Slijedom toga, neke studije pokazale su značajno manju stopu recidiva krvarenja ukoliko se primjeni veći volumen

injecirane otopine.¹²⁷ Međutim u studiji s ujednačenim uključenjem bolesnika (ista Forrest klasa) ta se razlika nije pokazala značajnom.¹²⁸ U svakom slučaju se preporuča primjena barem 10ml otopine adrenalina neovisno o postignutoj hemostazi. Primjena količine veće od 30 ml mogla bi imati veći rizik komplikacija (perforacija, bol u truhu).¹²⁹ Iako je najčešće primjenjivana metoda za postizanje inicijalne hemostaze, rezultati meta-analiza sugeriraju da je za postizanje definitivne hemostaze potrebno primijeniti još jednu dodatnu endoskopsku metodu.¹³⁰

Injeciranje sklerozirajućih sredstava

Sklerozirajuća sredstva, npr. polidokanol i etanol, u primjeni su za postizanje hemostaze. Međutim, nakon što se pokazalo da mogu izazvati značajne nekroze, a dostupna su nam adekvatnija hemostatska sredstva, primjena sklerozansa više nije preporučljiva.¹³¹

Injeciranje cianoakrilata

Cianoakrilat se rijetko koristi u liječenju krvarećeg peptičkog vrieda. Prema nekim rezultatima smanjuje recidiv krvarenja kod aktivnog arterijskog krvarenja.¹³² Međutim, zbog mogućih embolijskih komplikacija, njegova upotreba dolazi u obzir samo u rijetkim situacijama.

Injeciranje fibrinskog ljepila

Iako je fibrinsko ljepilo (fibrinskog i trombinskog porijekla iz plazme) učinkovito u zaustavljanju krvarenja iz peptičkog vrieda, prema dostupnim podacima, nema značajne prednosti pred drugim hemostatskim metodama.¹³³ Uz to postoji i potencijalna opasnost od alergijske reakcije te prijenosa virusa.

1.3.2.2. Termalne metode

Termalne metode dijele se na nekontaktne i kontaktne.

Nekontaktne metode

Podrazumjevaju lasersku fotokoagulaciju, koja je zbog nepraktičnosti i ograničenog efekta još rijetko u upotrebi te koagulaciju argon plazmom koja se primjenjuje u liječenju krvarećeg peptičkog vrieda. Ipak, njena učinkovitost je ograničena, vjerojatno slabim dubinskim

učinkom i koagulacijom nedostatnom za hemostazu. Provedene studije su relativno rijetke i ne ukazuju na prednost argon plazme u odnosu na druge hemostatske metode.¹³⁴

Kontaktne metode

Ove metode uključuju primjenu toplinske elektrode ili multipolarne elektrokoagulacije. Izvode se tako da se na krvareću krvnu žilu primjeni stalan mehanički pritisak, a toplina koja se provodi na to mjesto izaziva koagulaciju i time hemostazu. Obje vrste su podjednako učinkovite u usporedbi s ostalim hemostatskim metodama, a imaju prednost na slabije dostupnim lokacijama.^{135,136}

1.3.2.3. Mehaničke metode (Hemoklipse)

Cilj primjene te metode je postizanje mehaničke hemostaze. Posebno su pogodne u situaciji kada je vidljiva krvareća krvna žila. Međutim, primjena te metode je tehnički zahtjevnija, zahtjeva i iskustvo endoskopičara, a nepogodna je i za određene lokalizacije vrijeda, npr. na posteriornoj stijenci bulbusa dvanaesnika. Što se tiče efikasnosti ove metode glede stopa primarne hemostaze, recidiva krvarenja, kirurškog liječenja i smrtnosti, iako postoje studije s različitim rezultatima, čini se da samostalno primijenjena mehanička metoda nema bitne prednosti pred ostalim hemostatskim metodama.^{137,138}

1.3.2.4. Usporedba endoskopske monoterapije i kombinirane terapije

Primjenom farmakoterapijskih i endoskopskih metoda liječenja postignuto je smanjenje stope hospitalizacija i poboljšanje kliničkog ishoda u bolesnika s peptičkim vrijedom, međutim, smrtnost kod krvarećeg vrijeda je i dalja oko 10% a stopa recidivnog krvarenja nakon primarne hemostaze do čak 25%.

Stoga su provedene brojne studije kao i metaanalize koje su pokušale utvrditi je li pojedina endoskopska metoda učinkovitija od drugih glede navedenih kliničkih ishoda, te postiže li se kombinacijom endoskopskih metoda veća učinkovitost.

Rezultati tih studija su raznoliki i ponekad kontradiktorni, što se pripisuje heterogenosti studija.

Primjena adrenalinske otopine kao monoterapije dovodi do stope recidiva krvarenja ispod 20%. Prema većini studija dodavanjem još jedne endoskopske metode moguće je

smanjiti stopu recidiva krvarenja, potrebe kirurškog liječenja i smrtnosti.¹³⁰ Međutim, temeljem meta-analiza pokazalo se da u studijama koje su koristile kontrolnu endoskopiju s eventualnom ponovljenom terapijom (second look endoscopy + retreatment) nema prednosti kombinirane terapije pred monoterapijom otopinom adrenalina glede promatranih ishoda.¹³⁹

Slično su pokazale i usporedbe monoterapije termalnom metodom s kombiniranom terapijom, gdje su neke studije ukazale na podjednaku učinkovitost, dok su druge utvrdile prednost kombiniranih endoskopskih metoda.¹²⁵

Što se tiče usporedbe mehaničkih kopči (hemoklipse) kao monoterapije s kombinacijom endoskopskih metoda, postoji tek mali broj relevantnih studija. Neke od njih ukazuju da bi monoterapija hemoklipsama mogla biti podjednako učinkovita kao i kombinirana terapija.^{140,125}

S obzirom na sve navedeno kao i spomenute nedorečenosti, trenutne preporuke za terapiju visokorizičnog krvarećeg peptičkog vrieda su primjena kombinacije endoskopskih metoda (najčešće injiciranje otopine adrenalina uz još jednu dodatnu metodu) uz parenteralnu primjenu visokih doza IPP.¹²⁵

1.3.3. Kirurško liječenje

Kada se endoskopskom terapijom ne uspije postići hemostaza, indicirano je hitno kirurško liječenje.

U slučaju vrieda želuca primjenjuje se prešivanje (sutura) vrieda uz uzimanje materijala za PHD (osim ako se radi o vriedu uzrokovanom s NSAR).

U slučaju vrieda dvanaesnika bez anamneze peptičkog vrieda primjenjuje se prešivanje vrieda te ako je neophodno, piloroplastika.

Bolesnici s duodenalnim vriedom, anamnezom peptičkog vrieda te mogućom pilorobulbostenozom, liječe se prešivanjem vrieda i piloroplastikom te stražnjom trunkalnom i prednjom intraparijetalnom vagotomijom (po Tayloru).

Rijetko je potrebno napraviti resekciju želuca (u slučaju «kissing»vrieda, kaloznog, velikog vrieda s penetracijom u glavu pankreasa). U tom slučaju radi se resekcija 2/3 želuca s antrektomijom i gastro-jejunalna anastomoza po Roux en Y.

Razlika u smrtnosti između metoda koje uključuju prešivanje ili resekciju želuca nije značajna, dok je recidiv krvarenja prema nekim studijama nešto manji kod gastrektomije.^{141,142}

1.3.4. Prognoza krvarećeg peptičkog vrieda nakon endoskopske hemostaze

Tijekom zadnjih desetljeća, a osobito nakon novih epidemioloških i etioloških saznanja o peptičkom vriedu, usuglašene su smjernice za njegovo liječenje u kojima je prisutno i endoskopsko hemostatsko liječenje. To je doprinijelo znatnom poboljšanju, vidljivom kako u smanjenju smrtnosti, tako i u smanjenoj stopi hospitalizacija zbog nekompliciranog vrieda.

Međutim, što se tiče krvarećeg peptičkog vrieda, unatoč navedenih napredaka u liječenju, perzistira jednaka učestalost hospitalizacije, stopa recidivnog krvarenja nakon adekvatno provedene terapije iznosi 10-25%, a smrtnost 3-10%.^{143,144,145} Neka istraživanja pokazuju da su te stope i znatno više u neselektiranih bolesnika.¹⁴⁶

Iz navedenih razloga pažnja mnogih recentnih studija je usmjerena na utvrđivanje mogućih čimbenika koji su odgovorni za ove pojave. Neke od tih studija ukazale su na moguću povezanost endoskopskih parametara vrieda s recidivom krvarenja i smrtnošću.¹⁴⁵ Druge su ukazale na značajnu povezanost kliničkih parametara i stope recidiva krvarenja.¹⁴⁷ Nekoliko recentnih studija utvrdilo je značajnu povezanost različitih endoskopskih, ali i epidemioloških i kliničkih čimbenika sa učestalošću recidiva krvarenja i smrtnosti u bolesnika s krvarećim peptičkim vriedom.^{80,148}

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. OPĆI

- 1) Analizirati pojavnost krvarećeg vrieda u razdoblju od pet godina.
- 2) Analizirati učestalost recidiva krvarenja i smrtnost kod peptičkog vrieda.

2.2. SPECIFIČNI

- 1) Analizirati čimbenike koji utječu na recidiv krvarenja u bolesnika s krvarenjem iz vrieda želuca ili dvanaesnika.
- 2) Analizirati čimbenike koji utječu na smrtnost u bolesnika s krvarenjem iz vrieda želuca ili dvanaesnika.
- 3) Analizirati čimbenike koji utječu na recidiv krvarenja i smrtnost nakon endoskopske terapije.
- 4) Analizirati udio bolesnika koji su operirani te čimbenike koji utječu na smrtnost.

2. HIPOTEZE

- 1) Incidencija krvarenja iz peptičkog vrieda ne snižava se unatoč napretku i adekvatnoj primjeni terapije.
- 2) Udio krvarećeg vrieda dvanaesnika se smanjuje, a želuca povećava.
- 3) Udio žena u krvarećem peptičkom vriedu se povećava.
- 4) Čitav niz parametara značajno utječu na recidiv krvarenja, ali i sveukupnu smrtnost bolesnika s krvarenjem iz vrieda .
- 5) Pretpostavljamo da su stope smrtnosti i recidiva krvarenja nakon kombinirane endoskopske hemostaze manje od stopa nakon svake pojedinačne metode.

4. USTROJ ISTRAŽIVANJA

U svrhu provjere navedenih hipoteza, provedena je analiza kliničke baze podataka za razdoblje od pet godina za sve bolesnike hospitalizirane radi krvarećeg peptičkog vrijeda u KBC Split. Analizirani su hospitalizirani bolesnici zbog znakova krvarenja iz probavnog sustava u razdoblju od 01.01.2007.g. do 31.12.2011.g.

Istražili smo pojavnost krvarećeg vrijeda u Splitsko- dalmatinskoj županiji kao i tendenciju pojavnosti tijekom petogodišnjeg razdoblja.

Istražili smo povezanost epidemioloških, endoskopskih i kliničkih čimbenika sa smrtnošću bolesnika s krvarećim vrijedom.

Također smo istražili smrtnost i učestalost recidiva krvarenja u bolesnika s visokorizičnim krvarećim vrijedom nakon postizanja endoskopske hemostaze te nakon pojedine vrste hemostaze.

Promatrani rezultati bili su 30-dnevna smrtnost i recidiv krvarenja nakon postignute endoskopske hemostaze ili nakon operacijskog zahvata.

Mjere ishoda bile su koeficijenti korelacije između pojedinih istraživanih čimbenika i smrtnosti, odnosno recidiva krvarenja nakon endoskopske hemostaze. Mjere ishoda bile su također koeficijenti korelacije između pojedinih hemostatskih metoda metoda i smrtnosti, odnosno recidiva krvarenja.

5. METODE I ISPITANICI

5.1. ISPITANICI

Ovo istraživanje je provedeno u KBC Split, kojemu gravitira oko 460 000 stanovnika Splitsko- dalmatinske županije. Za uključenje su razmatrani svi bolesnici koji su se susljedno od 1.siječnja 2007.g. do 31.12.2011.g. javljali zbog krvarenja iz gornjeg probavnog sustava.

Ti bolesnici su primljeni u Jedinicu intenzivnog liječenja Kliničkog odjela gastroenterologije. Ako je isti bolesnik više puta hospitaliziran za vrijeme istraživanja, računali smo samo prvu hospitalizaciju. Sumnja na krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava postavljena je ako su bile prisutne hematemeza, melena ili hematohezijska, ili ako je dobiven krvav nazogastrični aspirat. U svih takvih bolesnika, unutar 4 sata od prijema napravljena je gastrointestinalna endoskopija. Bolesnici u kojih je hitnom endoskopijom utvrđen želudčani ili duodenalni vried uključeni su u studiju.

Bolesnici u kojih je utvrđeno krvarenje iz drugih izvora (vried anastomoze, erozivni gastritis, vericealno krvarenje, Mallory-Weiss sindrom) nisu uključeni u studiju.

5.2. POSTUPCI

Kod svih uključenih u studiju obvezno je napravljena ezofagogastroduodenoskopija unutar 4 sata od prijema. Pretragu je napravio gastroenterolog Intenzivne jedinice Odjela gastroenterologije KBC Split (u provedbu je bilo uključeno ukupno 11 gastroenterologa). Za izvođenje pretrage korišteni su endoskopski aparati Olympus GIF Q145 i GIF Q180.

Kod endoskopski utvrđenog visokorizičnog peptičkog vrieda (Forrest klasa IA, IB, IIA ili IIB), obvezno je napravljena endoskopska hemostaza: postavljanjem metalne kopče na vried, tzv. »clipping» (Olympus, Model No HX-610-135L), injiciranjem otopine adrenalina u koncentraciji 1:10000 (proizvođač Sanofi Aventis, ampule od 1ml) u rubove i okolinu vrieda (korištenjem igala Olympus, Model No NM-400U-0323), ili kombinacijom obiju metoda. Primjena navedenih metoda se provodila do postizanja hemostaze, o čemu ovisi broj kopči kao i količina otopine adrenalina. Vrstu hemostaze odabirao je gastroenterolog prema procjeni kliničkog stanja bolesnika, položaja i izgleda vrieda u trenutku provođenja hemostaze.

Svi bolesnici u kojih je primjenjena endoskopska terapija, kao i oni s vriedom u kojih nije primjenjena endoskopska hemostaza, liječeni su inhibitorom protonske crpke. Dobijali su: 80 mg pantoprazola i.v. (u bolusu), potom 40 mg i.v. svakih 8 sati tijekom najmanje 48 sati, a potom peroralno 40 mg dnevno, ili 80 mg esomeprasola i.v.(u bolusu), potom 40 mg i.v. svakih 8 sati tijekom najmanje 48 sati, a potom peroralno 40 mg dnevno.

U slučaju recidiva krvarenja, bila je obvezna ponovna endoskopska hemostaza (vrstu hemostaze odabirao je gastroenterolog).

U slučaju neuspjeha endoskopskog zaustavljanja krvarenja (bilo inicijalnog ili ponovljenog), bolesnik je liječen kirurški.

Promatrani rezultati bili su smrtnost svih bolesnika liječenih zbog krvarećeg vrieda, te recidiv krvarenja i smrtnost nakon postignute endoskopske hemostaze u visokorizičnom krvarećem vriedu, a tijekom hospitalnog boravka (minimalno trajanje hospitalizacije za krvareći vried je 72 sata). Testirane su razlike u mjerama ishoda između skupina bolesnika liječenih različitim metodama hemostaze (injiciranje otopine adrenalina, metalne kopče, obje metode).

Svim bolesnicima utvrđeni su anamnestički slijedeći parametri (utvrdio ih je gastroenterolog):

- dob,
- spol,
- konzumiranje alkohola (prosječno > 20g tjedno),
- pušenje,
- ranija anamneza peptičkog vrieda ili krvarećeg peptičkog vrieda,
- komorbiditet,
- primjena ASK-e,
- primjena NSAR-a,
- primjena varfarina,
- primjena kortikosteroida
- primjena IPP.

Primjena navedenih lijekova je utvrđena kao pozitivna ukoliko su primjenjivani tijekom minimalno dva tjedna pred hospitalizaciju.

Svim bolesnicima određeni su slijedeći klinički i laboratorijski parametri prisutni pri prijemu:

- prisutnost znakova gastrointestinalnog krvarenja (hematemeza, melena, hematohezija)
- prisutnost šoka,
- vrijednosti arterijskog tlaka,
- bodovi prema procjeni Američkog anesteziološkog društva (ASA),

- bodovi Rockall zbroja,
- vrijednost hemoglobina,
- inficiranost s *H. pylori*.

Navedene kliničke vrijednosti (znakove krvarenja, šoka, RR, ASA zbroj, Rockall zbroj) odredio je gastroenterolog. Kompletna krvna slika i hemoglobin su se određivali na hematološkom brojaču Cell Dyn 3700 tvrtke Abbott. Inficiranost s *H. pylori* utvrđivao se pomoću testa Pronto dry.

Svim bolesnicima određeni su sljedeći endoskopski parametri prisutni pri inicijalnoj endoskopiji:

- lokalizacija vrijeda (želudac, dvanaesnik),
- veličina vrijeda (<10mm, 10-15mm, >15mm),
- Forrest klasa vrijeda,
- vrsta primjenjene endoskopske hemostaze (injiciranje adrenalina, metalne kopče ili oboje metode).

Navedene parametre odredio je gastroenterolog koji je provodio endoskopiju.

Za sve bolesnike određeno je vrijeme od početka simptoma do dolaska u bolnicu («time to door») te vrijeme od početka simptoma do endoskopije («time to endoscopy»).

Svim bolesnicima je određena i količina transfundirane krvi tijekom liječenja (ukoliko su je primali), kao i trajanje hospitalizacije.

Promatrano je postoji li značajna korelacija između pojedinih čimbenika i promatranih rezultata (smrtnosti među svim uključenim bolesnicima te smrtnosti i recidiva krvarenja u bolesnika nakon endoskopske hemostaze).

5.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Svi podaci su prikazani kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija. Normalnost raspodjele testirana je Kolmogorov-Smirnov testom. Neparametrijski podaci prikazani su kao medijan uz raspon. Mogući prediktivni faktori recidiva krvarenja i smrtnosti analizirani su Pearsonovim X^2 testom za neparametrijske vrijednosti a Studentovim t testom za parametrijske vrijednosti. Vrijednost $p < 0.05$ smatrala se statistički značajnom. Za statističku obradu podataka poslužio je kompjuterski program SPSS za Windows, verzija 17.0.

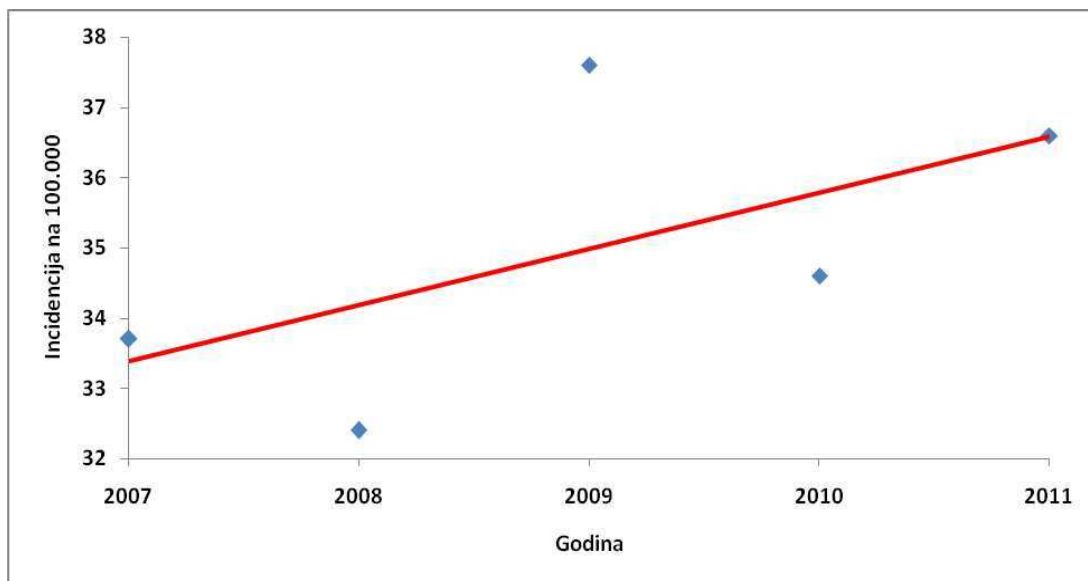
6. REZULTATI

U razdoblju od 01.01.2007.g. do 31.12.2011.g. u Jedinicu intenzivne njege Kliničkog odjela gastroenterologije KBC Split, primljena su zbog krvarenja iz peptičkog vrieda ukupno 804 bolesnika (Tablica 4).

Tablica 4. Incidencija krvarećeg vrieda u KBC Split (referentan broj stanovnika koji gravitira bolnici je 460 000).

Godina	KBC Split	
	broj ulkusa	na 100 000
2007.	155	33.7
2008.	149	32.4
2009.	173	37.6
2010.	159	34.6
2011.	168	36.6
2007. – 2011.	804	35.0

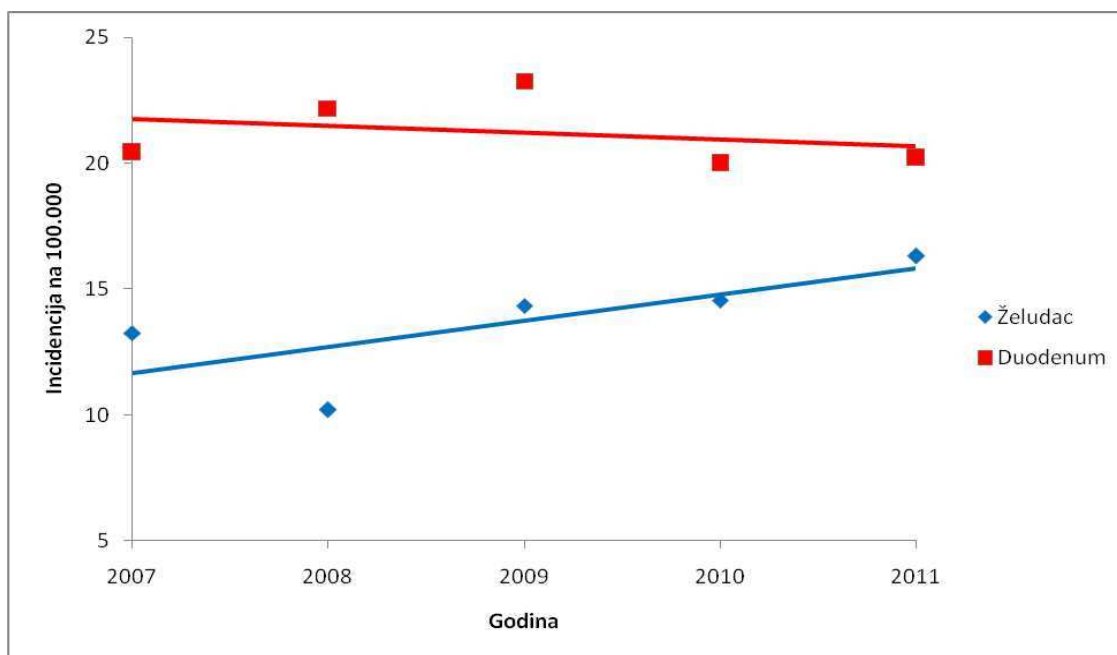
Broj krvarećih vriedova se tijekom petogodišnjeg razdoblja povećavao za prosječno 0.76 na 100 000 stanovnika, što nije statistički značajno ($p=0.296$). Navedeni vremenski trend je vidljiv i u grafičkom prikazu (slika 1).



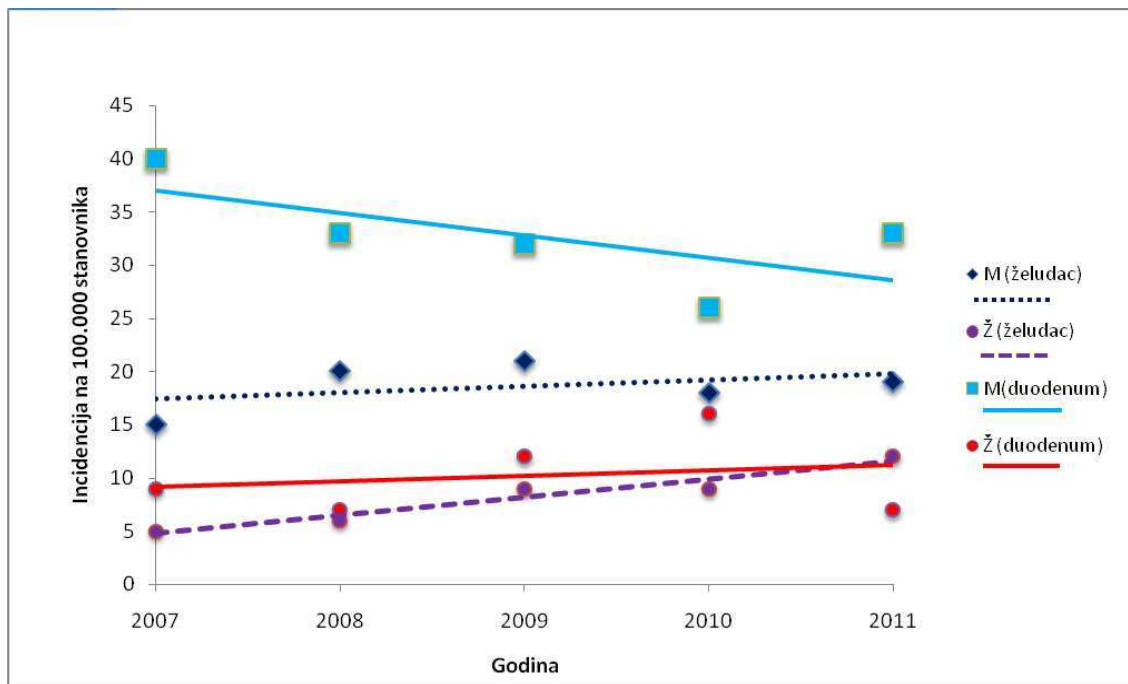
Slika 1. Kretanje incidencije krvarećeg vrieda tijekom petogodišnjeg razdoblja.

Prosječna dob bila je 66.08 ± 14.5 (22-99) godina. Muškaraca je bilo 560 (69.7%), a žena 244 (30.3%).

Inicijalnim endoskopskim pregledom potvrđeno je da je kod njih bio prisutan peptički vried. Lokalizacija vrieda bila je: u želudcu u 318 (39.6%) bolesnika, a u dvanaesniku u 486 (60.4%) bolesnika (slika 2). Incidenca prema spolu i lokalizaciji prikazana je na slici 3.



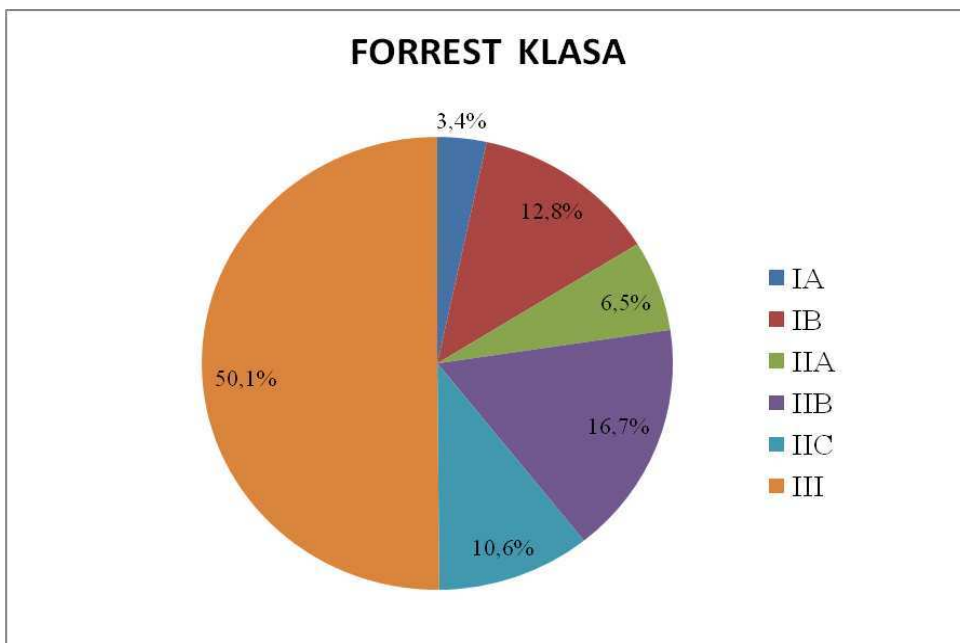
Slika 2. Lokalizacija krvarećeg vrieda tijekom petogodišnjeg razdoblja.



Slika 3. Incidencija krvarećeg vrieda prema spolu i lokalizaciji tijekom petogodišnjeg razdoblja.

Klasifikacijom dijagnosticiranih vriedova prema Forrestu utvrđeno je da: Forrest IA ima 27 (3.4%), Forrest IB- 103 (12.8%), Forrest IIA- 52 (6.5%), Forrest IIB- 134 (16.7%), Forrest IIC- 85 (10.6%), Forrest III- 403 (50.1%) bolesnika (slika 4).

Dakle, 60.7% bolesnika bilo je s Forrest IIC i III klasom vrieda koje ne smatramo visokorizičnim te nisu zahtijevali primjenu endoskopske hemostatske terapije, već samo konzervativnu terapiju.



Slika 4. Raspodjela krvarećeg vrijeda prema Forrest klasifikaciji.

Veličina vrijeda je u 314 (39.1%) bolesnika bila ispod 10 mm, u 284 (35.3%) 10-15 mm, dok je u 206 (25.5%) bila veća od 15 mm.

Od karakterističnih simptoma gastrointestinalnog krvarenja utvrđeno je da je melena bila prisutna u 640 (79.6%), hematemeza u 280 (34.8%), a hematohezija u 33 (4.1%) bolesnika.

Prosječna vrijednost hemoglobina pri prijemu bila je 93.92 ± 25.99 (29 - 181) g/l, vrijednost hematokrita 0.28 ± 0.12 (0.09 - 0.30), vrijednost INR 1.16 ± 0.69 .

Prosječna vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka pri prijemu bila je 118.45 ± 13.4 (85 do 160) mmHg, a vrijednost dijastoličkog arterijskog tlaka 76.36 ± 8.96 (50 - 105) mmHg.

Među svim bolesnicima pri prijemu ih je 12 (1.5%) bilo u stanju šoka.

Transfuzija krvi primjenjena je u 525 bolesnika (65.3%), a prosječna transfundirana količina krvi je bila 920 ml (140-5460 ml).

Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 7.3 ± 4.15 dan (1 - 27 dana). Kirurško liječenje bilo je potrebno u 27 (3.4%) bolesnika. Od ukupnog broja, umrlo je 40 (5.0%) bolesnika.

Anamnestički podaci pokazali su da je od ukupnog broja bolesnika NSAR koristilo 177 (22.0%), ASK 187 (23.3%), antikoagulantnu terapiju 50 (6.2%).

Pušača je bilo 126 (15.7%), alkohol je konzumiralo 118 (14.7%).

Infekcija s *H. pylori* testirana je u 188 (23.4%) bolesnika tijekom hospitalizacije, i u 71 od njih (37.7%) je potvrđena.

Prikazane su kliničke i anamnestičke osobine bolesnika s krvarećim vrijedom (tablica 5), kao i endoskopske karakteristike te klinički ishod u tih bolesnika (tablica 6).

Tablica 5. Kliničke i anamnestičke osobine bolesnika s krvarećim vrijedom.

Broj bolesnika (%)	804 (100%)
Dob	
< 65 godina	343 (42.7 %)
65 – 80 godina	310 (38.6 %)
> 80 godina	151 (18.8 %)
Spol	
Muškarci	560 (69.7 %)
Žene	244 (30.3 %)
Klinička prezentacija	
Melena	640 (79.6%)
Hematemiza	280 (34.8%)
Hematohezija	33 (4.1%)
RR sistol. (mmHg)	118.5 ± 13.4
RR dijastol. (mmHg)	76.4 ± 8.96
Šok	12 (1.5 %)
Rockall zbroj	
Niski (0-3)	503 (62.6 %)

Srednji (4-7)	289 (35.9 %)
Visoki (8-9)	12 (1.5 %)
Hgb g/l	94 ± 25.99
ASA	
klasa I	275 (34.2 %)
klasa II	338 (42.0 %)
klasa III-IV	191 (23.8 %)
Lijekovi	
NSAR	177 (22.0 %)
ASK	188 (23.4 %)
varfarin	50 (6.2 %)
Alkohol	118 (14.7 %)
Pušenje	126 (15.7 %)
Anamneza peptičkog vrieda	263 (32.7 %)
Anamneza krvarenja iz vrieda	178 (22.1 %)
Helicobacter pylori- testirano	188 (23.4%)
Helicobacter pylori- pozitivno	71 (37.7%)

Tablica 6. Endoskopske osobine i klinički ishod kod bolesnika s krvarećim vriedom.

Broj bolesnika (%)	804 (100%)
Lokalizacija	
želudac	318 (39.6 %)
duodenum	486 (60.4 %)
Veličina	
<15 mm	598 (74.4 %)
≥ 15 mm	206 (25.6 %)
Perm. (endoskopska) hemostaza	777 (96.6 %)
Kirurško liječenje	27 (3.4 %)
Transfuzija	525 (65.3 %)
Prosječno transfund. (ml)	920 (140 – 5460)
Hospitalizacija (dani)	6 (1 – 27)
Smrtnost	40 (5.0%)

Statističkom analizom utvrđena je značajna povezanost smrtnosti ovih bolesnika sa starijom dobi, nižim vrijednostima hemoglobina, te nižim vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka. Također je utvrđena statistički značajna povezanost smrtnosti ovih bolesnika sa veličinom vrijeda, višom Forrest klasom vrijeda, te prisustvom šoka i višim ASA i Rockall zbrojem (Tablica 7.).

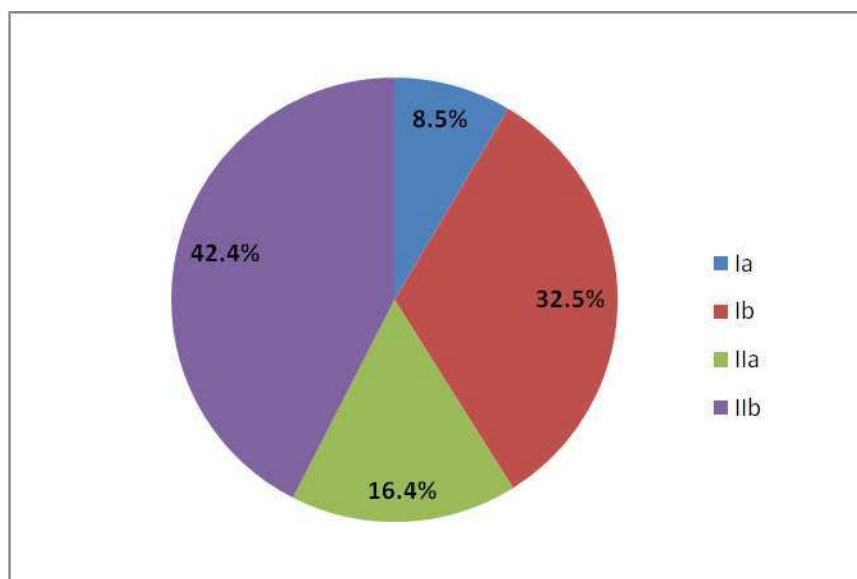
Tablica 7. Univarijantna analiza čimbenika koji utječu na smrtnost bolesnika s krvarećim vrijedom.

		Odds ratio	95% CI		p
Spol	Muškarci	0.969	0.797	1.18	0.765
	Žene	1.08	0.646	1.808	
Dob	>80	5.689	2.289	14.138	<0.001
	65-80	2.785	1.139	6.809	0.025
Pušenje		0.423	0.128	1.392	0.145
Alkohol		0.458	0.139	1.509	0.188
NSAR		0.929	0.391	2.205	0.867
ASK		0.595	0.239	1.481	0.264
Antikoag. terapija		1.125	0.326	3.881	0.852
Hematemeza		1.008	0.518	1.963	0.981
Hematohezija		1.984	0.579	6.8	0.267
Melena		1.026	0.464	2.271	0.949
Anamneza ulkusa		0.421	0.184	0.965	0.035
Anamneza gastritisa		0.59	0.206	1.689	0.321
H.pylori		0.592	0.524	0.669	0.014
Lokalizacija vrijeda	Duodenum	1.059	0.806	1.39	0.671
	Želudac	0.921	0.635	1.335	
Veličina vrijeda	≥15 mm	3.635	1.684	7.847	0.001
Forrest klasa		4.832	1.473	15.854	0.009
Šok		32.2	9.704	106.84	<0.001
Pridružene bolesti		2.174	0.988	4.784	0.048

ASA	≥4	12.837	4.661	35.355	<0.001
Rockall zbroj	Visoki (≥8)	40.917	11.511	145.44	<0.001
	Umjereni (4-7)	3.371	1.643	6.919	0.001
RR sist.(mmHg)	<100	11.151	3.866	32.18	<0.001
RR dijast.(mmHg)	<60	8.344	2.463	28.267	0.001
Hgb (g/l)	<80	5.963	1.378	25.805	0.017

Temeljem inicijalnog endoskopskog nalaza, napravljenog po prijemu, u 316 visokorizičnih bolesnika (klasa IA, IB, IIA, IIB po Forrest-u) indicirana je i primjenjena endoskopska hemostaza (uz farmakološko i ostalo potporno liječenje).

Po Forrestovoj klasifikaciji vrijeda, od ukupnog broja tih bolesnika bilo je: Forrest klase IA- 27 (8.5%), Forrest klase IB- 103 (32.5%), Forrest klase IIA- 52 (16.4%), Forrest klase IIB 134 (42.4%) bolesnika (slika 5).



Slika 5. Raspodjela visokorizičnog krvarećeg vrijeda prema Forrest klasifikaciji.

Lokalizacija vrijeda bila je: u želudcu u 120 (38.0%) bolesnika, a u dvanaesniku u 196 (62.0%) bolesnika.

Veličina vrijeda u tih bolesnika bila je: ispod 15 mm u 217 (68.7%), te veća od 15 mm u 99 (31.3%) bolesnika.

Od ukupno 316 bolesnika, 211 (66.8%) su bili muškarci, a 105 (33.2%) žene, a prosječna dob bolesnika bila je 65.2 ± 13.7 godina.

Melenom se prezentiralo 251 (79.4%) bolesnika, hematemezom 116 (36.7%), a hematohezijom njih 18 (5.7%).

Prosječna vrijednost hemoglobina u tih bolesnika pri prijemu bila je 94.8 ± 24.78 g/l, hematokrita 0.28 ± 0.07 , a INR 1.23 ± 0.84 .

Prosječna vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka pri prijemu bila je 115.7 ± 12.0 mmHg, a dijastoličkog 74.2 ± 8.5 mmHg.

Od ukupnog broja tih bolesnika, njih 8 (2.5%) je pri prijemu bilo u stanju šoka.

Vrijednosti ASA i Rockall zbrojeva bile su:

Tablica 8. ASA zbroj u bolesnika s visokorizičnim krvarećim vrijedom.

ASA zbroj	n	%
1	102	32.3
2	139	44.0
3	60	19.0
4	15	4.7
ukupno	316	100.0

Tablica 9. Rockall zbroj u bolesnika s visokorizičnih krvarećim vrijedom.

Rockall zbroj	n	%
Niski (≤ 3)	105	33.2
Srednji (4-7)	200	63.3
Visoki (≥ 8)	11	3.5
Ukupno	316	100.0

NSAR je među tim bolesnicima uzimalo 62 (19.6%), ASK je uzimalo 63 (19.9%), antikoagulantne lijekove 23 (7.3%), a kortikosterodnu terapiju 4 (1.3%).

Pušača je među njima bilo 56 (17.8%), dok je alkohol konzumiralo 45 (14.2%).

Od ukupnog broja, 112 (35.4%) je imalo raniju anamnezu peptičkog vrieda, 81 (25.6%) je krvarilo iz vrieda, a daljnjih 54 (17.1%) je imalo raniju anamnezu gastritisa ili gastroduodenitisa.

Na infekciju s *H. pylori* je od ukupnog broja bolesnika s visokorizičnim krvarećim vriedom testirano je 74 (23.4%). Od njih je pozitivno bilo 26 (35.1%), a negativno 48 (64.9%)

Na prethodnoj terapiji s IPP bilo je 24 (7.6%) bolesnika.

Po indiciranju endoskopske hemostatske terapije, primjenjeno je injiciranje otopine adrenalina u 198 bolesnika (62.7%). U 49 bolesnika (15.6%), uz injiciranje otopine adrenalina postavljene su i mehaničke kopče. U 4 (1.3%) bolesnika postavljene su mehaničke kopče kao jedina hemostatska metoda.

Prosječno vrijeme od početka krvarenja do hemostaze bilo je 32.3 (2-360) sati.

Transfuzija krvi bila je potrebna u 229 (72.5%) bolesnika, a prosječna količina transfundirane krvi bila je 1230.5 (140 – 5460) ml.

U 207 bolesnika (65.6%) ponovljena je endoskopija («second look endoscopy»). Recidiv krvarenja utvrđen je u 46 (14.6%) bolesnika, a u 35 (11.1%) ponovljenom endoskopskom terapijom je postignuta konačna hemostaza.

Kirurško liječenje bilo je potrebno u 17 (5.4%) bolesnika. Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 7.6 ± 4.2 dana (1- 27 dana). Ukupno je umrlo 22 bolesnika (7.0%); 19 bolesnika liječenih endoskopskom hemostazom (6.0% liječenih endoskopski) i 3 bolesnika liječena kirurški nakon neuspješne endoskopske hemostaze (17.7% operiranih).

Tablica 10. Kliničke i anamnestičke osobine bolesnika s visokorizičnim krvarećim vriedom.

Broj bolesnika (%)	316 (100%)
Dob	
< 65 godina	138 (43.7 %)
65 – 80 godina	129 (40.8 %)
> 80 godina	49 (15.5 %)
Spol	
Muškarci	211 (66.8 %)
Žene	105 (33.2 %)
Klinička prezentacija	
Melena	251 (79.4%)
Hematemeza	116 (36.7%)
Hematohezija	18 (5.7%)
RR sistol. (mmHg)	115.7±12.0
RR dijastol.(mmHg)	74.2±8.5
Šok	8 (2.5 %)
Rockall zbroj	
Niski (0-3)	105 (33.2 %)
Srednji (4-7)	200 (63.3 %)
Visoki (8-9)	11 (3.5 %)
Hgb (g/l)	94.8±24.78
ASA	
klasa I	102 (32,3 %)
klasa II	139 (44.0 %)
klasa III-IV	75 (23.7 %)
Lijekovi	
NSAR	62 (19.6 %)
ASK	63 (19.9 %)
varfarin	23 (7.3 %)
Alkohol	45 (14.2 %)
Pušenje	56 (17.8 %)
Anamneza peptičkog vrieda	112 (35.4 %)
Anamneza krvarenja iz vrieda	81 (25.6 %)
Helicobacter pylori- testirano	74 (23.4%)
Helicobacter pylori- pozitivno	26 (35.1%)

Tablica 11. Endoskopske osobine i klinički ishod kod bolesnika s visokorizičnim krvarećim vrijedom.

Broj bolesnika (%)	316 (100%)
Lokalizacija	
želudac	120 (38.0 %)
duodenum	196 (62.0 %)
Veličina	
< 15 mm	217 (68.7 %)
≥ 15 mm	99 (31.3 %)
Vrsta hemostaze	
injec.otop.adrenalina	249 (78.9%)
meh.kopče (Hemoklipse)	62 (19.5%)
adrenalin+meh.kopče	5 (1.6%)
“Second look”endoskopija	207 (65.6%)
Perm. (endoskopska) hemostaza	251 (79.4 %)
Recidiv krvarenja	46 (14.6%)
Konačna endoskopska hemostaza	35 (11.1%)
Kirurško liječenje	17 (5.4 %)
Transfuzija	229 (72.9 %)
Prosječno transfund. (ml)	1230.5 (140 – 5460)
t početak krv.-hemostaza (sati)	32.3 (2-360)
Hospitalizacija (dani)	7.6 (1 – 27)
Smrtnost	22 (7.0%)

Statističkom analizom utvrđena je veća smrtnost u bolesnika s vrijedom više klase po Forrestu, većim vrijedom, prisutnim šokom, višim ASA i Rockall zbrojem, nižim vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka te nižim vrijednostima hemoglobina pri prijemu.

S druge strane, nije nađena statistički značajna povezanost između smrtnosti i lokalizacije vrijeda, prisustva melene, hematemeze, hematohezije pri prijemu, ranijeg korištenja NSAR, ASK, antikoagulantne terapije, kortikosteroida, infekcije H. pylori, dobi i spola bolesnika, pušenja, konzumacije alkohola, ranije anamneze peptičkog vrijeda sa ili bez krvarenja kao i primjene IPP.

Vrijeme od početka krvarenja do hemostaze također se nije pokazalo značajno povezanim sa smrtnošću ovih bolesnika.

Smrtnost nije bila statistički značajno različita između bolesnika kod kojih je hemostaza postignuta primjenom otopine adrenalina, onih u kojih su primjenjene mehaničke kopče (klipse) ili kombinacija ovih metoda (adrenalin+klipse).

Bolesnici koji su zahtjevali kirurško liječenje imali su statistički značajno veću smrtnost od bolesnika u kojih je provedena endoskopska hemostaza.

Tablica 12. Univarijantna analiza čimbenika koji utječu na smrtnost bolesnika s visokorizičnim krvarećim vrijedom nakon endoskopske hemostaze.

		Odds ratio	95% CI		p
Spol	Muškarci	0.883	0.68	1.147	0.419
	Žene	1.41	0.582	3.416	
Dob	>80	3.323	0.903	12.228	0.071
	65-80	1.665	0.527	5.262	0.385
Pušenje		0.246	0.032	1.895	0.146
Alkohol		1.171	0.322	4.26	0.811
NSAR		1.172	0.385	3.562	0.78
ASK		0.406	0.087	1.895	0.251
Antikoag. terapija		0	0		0.998
IPP		2.24	0.59	8.43	0.202
Hematemiza		0.722	0.249	2.096	0.547
Hematohezija		2.523	0.515	12.368	0.239
Melena		1.297	0.361	4.664	0.689
Anamneza ulkusa		0.312	0.088	1.108	0.059
Anamneza krvarenja		0.54	0.151	1.927	0.036
H.pylori		0.618	0.502	0.761	0.087

Lokalizacija vrijeda	Duodenum	1.097	0.717	1.679	0.652
	Želudac	0.879	0.512	1.509	
Veličina vrijeda	≥15 mm	14.576	1.856	114.46	0.011
Forrest klasa		4.832	1.473	15.854	0.009
Šok		29.0	2.494	337.18	<0.001
Pridružene bolesti		2.565	0.721	9.123	0.133
ASA	≥4	16.458	3.305	81.967	0.001
Rockall zbroj	Visoki (≥8)	9.736	2.929	32.36	<0.001
RR sist.(mmHg)	<100	0.904	0.86	0.949	<0.001
RR dijast.(mmHg)	<60	0.899	0.845	0.956	0.001
Hgb	<80	0.965	2.929	32.36	0.001
Tip hemostaze	adrenalin	0.959	0.772	1.191	0.726
	adrenalin+klipsa	1.205	0.416	3.496	
Kirurgija		4.036	1.016	16.037	0.033
t (početak krvarenja-hemostaza)		0.991	0.972	1.009	0.317

Recidiv krvarenja nakon endoskopske hemostaze javio se u 46 (14.6%) bolesnika.

Statističkom analizom utvrđeno je da je recidiv krvarenja značajno češći u bolesnika s prisustvom šoka, nižim vrijednostima hemoglobina, te sistoličkog i dijastoličkog tlaka pri prijemu. Postoji također značajna povezanost recidivnog krvarenja i veličine te Forrest klase vrijeda. Utvrđena je i značajna povezanost između prethodne primjene IPP i recidiva krvarenja.

Nije utvrđena statistički značajna razlika između recidiva krvarenja nakon endoskopske hemostaze i dobi ili spola bolesnika, kao ni lokalizacije vrijeda, ASA zbroja pri prijemu, prezentacije melenom, hematemezom ili hematohezijom. Nije nađena značajna povezanost recidivnog krvarenja sa prethodnom primjenom NSAR, ASK, antikoagulancija, kortikosteroida. Ranija anamneza peptičkog krvarećeg ili nekrvarećeg vrijeda, kao ni navika pušenja i konzumacija alkohola također nisu bili povezani s recidivom krvarenja.

Vrsta endoskopske hemostatske metode (adrenalin, klipse ili adrenalin+klipse) koja je primijenjena nije bila značajno povezana s recidivom krvarenja, kao ni vrijeme proteklo od početka krvarenja do hemostaze.

Iskustvo endoskopičara (kraće ili duže od 10 godina rada u endoskopiji) nije bilo značajno povezano s učestalošću recidiva krvarenja nakon endoskopske hemostaze.

Tablica 13. Univarijantna analiza čimbenika koji utječu na recidiv krvarenja visokorizičnog krvarećeg vrijeda nakon endoskopske hemostaze.

		Odds ratio	95% CI		p
Spol	Muškarci	0.934	0.749	1.165	0.567
	Žene	1.184	0.654	2.144	
Dob	>80	1.462	0.511	4.18	0.479
	65-80	0.511	0.537	2.641	0.666
Pušenje		1.449	0.609	3.447	0.399
Alkohol		1.616	0.646	4.04	0.301
NSAR		1.019	0.417	2.492	0.967
ASK		0.428	0.139	1.318	0.139
Antikoag. terapija		0.594	0.128	2.764	0.507
IPP		3.474	1.3	9.28	0.017
Hematemeza		2.145	1.033	4.453	0.038
Hematohezija		3.081	0.893	10.63	0.062
Melena		0.559	0.248	1.26	0.171
Anamneza ulkusa		1.039	0.494	2.188	0.919
Anamneza krvarenja		1.646	0.764	3.548	0.2
H.pylori		0.34	0.037	3.121	0.321
Lokalizacija vrijeda	Duodenum	1.394	0.809	2.404	0.198
	Želudac	0.836	0.655	1.066	
Veličina vrijeda	≥15 mm	10.01	2.225	45.022	0.003
Forrest klasa		2.1	0.719	6.132	0.175

Šok		13.5	1.19	153.19	0.007
Pridružene bolesti		1.192	0.541	2.626	0.663
ASA	≥4	2.16	0.507	9.202	0.298
Rockall zbroj		1.956	0.943	4.058	0.072
RR sist.(mmHg)	<100	0.941	0.909	0.974	<0.001
RR dijast.(mmHg)	<60	0.936	0.895	0.98	0.004
Hgb	<80	8.105	1.019	64.46	0.048
Tip hemostaze	adrenalin	1.020	0.844	1.232	0.832
	adrenalin+klipsa	0.925	0.454	1.844	
t (početak krvarenja-hemostaza)		0.991	0.978	1.005	0.212
Iskustvo endoskopičara (<10 g.)		0.417	0.142	1.416	0.135

U bolesnika liječenih na Klinici za kirurgiju (17 bolesnika), primjenjene su sljedeće vrste operacijskih zahvata:

1) Resekcija želudca u 6 bolesnika (gastrektomija s Roux en Y gastro-enteroanastomozom u 5 te antrektomija s obostranom vagotomijom (Harkins II) u 1 bolesnika. Prosječna dob ovih bolesnika bila je > 65godina (66.2).

2) Prešivanje vrijeda u 7 bolesnika. Prosječna dob ovih bolesnika bila je manja od 65 godina (61.4).

3) Dvoje bolesnika nije operirano (izliječeno je konzervativno)

4) Dvoje bolesnika liječeno je kirurški zbog drugih dijagnoza (fascitis potkoljenice, hematoma noge), dok je hemostaza prethodno napravljena endoskopski.

Uzroci smrti bili su:

1) među bolesnicima liječenim kirurški:

- Hemoragijski šok- 1 bolesnik
- Srčano zatajenje- 1 bolesnik
- Septički šok 1 bolesnik

(Među kirurški liječenim bolesnicima umrlo je dvoje bolesnika liječeno resekcijom želuca zbog vrijeda želuca te jedan bolesnik liječen prešivanjem vrijeda dvanaesnika.)

2) među bolesnicima liječenim endoskopski:

- Hemoragijski šok-	6 bolesnika
- Srčano zatajenje-	6 bolesnika
- Cerebrovaskularni inzult-	3 bolesnika
- Infarkt miokarda-	1 bolesnik
- Septički šok-	1 bolesnik
- Jetreno zatajenje-	1 bolesnik
- Globalno respiracijsko zatajenje-	1 bolesnik

7. RASPRAVA

Naše istraživanje osmišljeno je i provedeno s ciljem analiziranja pojavnosti krvarećeg peptičkog vrieda i analize smrtnosti od krvarenja tijekom petogodišnjeg razdoblja. Također se analizirao utjecaj različitih epidemioloških, kliničkih i terapijskih čimbenika na pojavnost i smrtnost od krvarećeg peptičkog vrieda. Posebno je analizirana uspješnost endoskopske terapije visokorizičnog krvarećeg vrieda te epidemiološki, klinički i terapijski čimbenici koji dovode do recidiva krvarenja i smrtnosti kod visokorizičnog krvarećeg vrieda nakon endoskopske terapije.

Istraživanje je obuhvaćalo analizu baze podataka tijekom petogodišnjeg razdoblja. U njega je uključeno ukupno 804 bolesnika s krvarećim peptičkim vriedom. Učestalost krvarećeg peptičkog vrieda na području Splitsko-Dalmatinske županije je 35 / 100 000 stanovnika, što odgovara većini epidemioloških istraživanja iz drugih područja.^{24,25,26} Međutim, obzirom da se u našoj ustanovi povremeno hospitaliziraju i bolesnici iz sujednih dviju županije (osobito s kompliciranijim krvarenjima koja se ne mogu sanirati u tamošnjim općim bolnicama), moguće je da je incidencija i nešto manja.²⁹ Analiza kretanja incidencije tijekom petogodišnjeg razdoblja pokazala je manji godišnji porast koji nije statistički značajan.⁸⁰

Obzirom na lokalizaciju vrieda, podaci iz većine provedenih studija pokazuju da je

duodenalni vrijed češći, ali su dobivene stope različite, od tek nešto češćeg do višestruko veće učestalosti duodenalnog vrijeda.^{27,29,30} U našem istraživanju, peptički vrijed je u 60.4% bolesnika bio lociran u dvanaesniku dok je u 39.6% bolesnika bio u želudcu (u 5.6% na kardiji, 14.9% u korpusu te u 19.1% u antrumu). Analiza vremenskog trenda incidencije krvarećeg vrijeda pojedine lokalizacije pokazala nam je da tijekom petogodišnjeg razdoblja udio vrijeda želudca u ukupnom broju krvarećeg vrijeda raste dok udio vrijeda dvanaesnika opada.

Muškaraca je bilo 560, a žena 244; taj se omjer donekle uklapa u epidemiološke trendove zadnjih desetljeća.^{27,28} Naime, pokazano je da se ranije razlike između muškaraca i žena 2-3:1 kod želudčanog vrijeda ili do čak 10:1 kod duodenalnog, bitno smanjuju.³¹ Naši podaci u osnovi slijede te trendove. Vremenski trend kretanja incidencija pokazao je da se udio žena u krvarećem vrijedu, kako želudca tako i dvanaesnika, povećava, dok se udio muškaraca smanjuje (dvanaesnik) ili perzistira (želudac). Ipak, kada se analizira prediktivnost spola, on se nije pokazao kao nezavisni prediktivni čimbenik smrtnosti kod peptičkog vrijeda.

Bolesnici su bili u dobi od 22 do čak 99 godina, a prosječna dob je bila 66.1 godine. Moglo se očekivati da od krvarećeg vrijeda boluju i mladi bolesnici, obzirom na pretpostavljene i proučavane uzročne i epidemiološke čimbenike kao što su lijekovi (npr. NSAR), infekcija s *Helicobacter pylori*, prehrambene i druge navike (pušenje, alkohol).³⁴ To se pokazalo točnim u ovom istraživanju, jer je dio bolesnika bio mlađe dobi (najmlađi u dobi 22 godine). Međutim, više bolesnika je ipak pripadalo starijim dobnim skupinama, a i prosječna starost od 66.1 godine ukazuje da su krvarenju sklonije starije osobe.⁸⁰ Glavni razlog je u većoj prisutnosti drugih bolesti (komorbiditeta), kako probavnog tako i ostalih sustava, za što je dokazano da su nezavisni prediktivni čimbenik za nastanak krvarećeg vrijeda.^{56,57,58, 83} Uz komorbiditet, ali i uz samu stariju dob, povezana je i povećana potrošnja lijekova, a među njima su i NSAR, ASK, antikoagulancije, koji također mogu dovesti do krvarenja iz vrijeda.^{34,54,81,82} Stopa inficiranosti s *Helicobacter pylori* također raste s dobi, te je u svim sredinama (zemljama) veća u starijih osoba.^{35,36} Iz svih navedenih razloga, starija dob doprinosi smrtnosti od krvarećeg peptičkog vrijeda.

Klinički se krvareći vrijed prezentirao melenom u 79.6% bolesnika, što je inače njegova najčešća prezentacija, hematohezija je bila prisutna u 34.8% (uz melenu), u slučajevima kada je količina hematiniziranog sadržaja u želudcu veća, te je prisutan nagon na

povraćanje, a u 4.2% bolesnika javlja se hematohezija, što objašnjavamo jačim krvarenjem te bržim prolazom još svježije, nepotpuno hematinizane krvi kroz probavni sustav.^{68,69} Bez obzira na važnost navedenih kliničkih prezentacija krvarećeg vrijeda kao prihvaćenih pokazatelja težine kliničke slike te jačine i brzine krvarenja, one se nisu pokazale kao prediktori smrtnosti.⁷⁰

Istraživanje je, s druge strane, pokazalo da su veličina vrijeda kao i Forrest klasa nezavisni prediktori opće smrtnosti u bolesnika s peptičkim vrijedom. U većem su vrijedu češće prisutni znakovi (stigmata) krvarenja koji označavaju višu Forrest klasu. Ona predstavlja veći rizik krvarenja iz tog vrijeda, ono teže spontano prestaje, a češće zahtjeva endoskopsko ili kirurško liječenje. Poslijedično nastaje veći gubitak krvi, hemodinamska nestabilnost, što za krajnju poslijedicu ima veću smrtnost. Također je vidljivo da je većina (60.7%) bolesnika imala vrijed klase IIC i III, uz koje je povezana mala vjerojatnost krvarenja te ne zahtijevaju endoskopsku terapiju. To objašnjava i davno zapažanje kako je većina krvarenja iz gornjeg probavnog sustava samoograničavajuća i spontano prestaje.

Kumulativna smrtnost među bolesnicima s krvarećim peptičkim vrijedom tijekom promatranog petogodišnjeg razdoblja je bila 5.0%.

Kao najznačajniji prediktori kliničkog ishoda i smrtnosti u bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom pokazali su se klinički i laboratorijski parametri vezani uz trenutno hemodinamsko stanje bolesnika, koje je uzrokovano samim vrijedom (krvarenjem), ali i komorbiditetima. Tako su značajni prediktori smrtnosti vrijednost hemoglobina, sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka, te prisutnost šoka. Oni su direktna poslijedica iskrvarenja, ali ukoliko su prisutne bolesti drugih organskih sustava (kardiovaskularnog, respiracijskog, malignomi itd.), daleko brže će doći do iscrpljenja kompenzacijskih mehanizama i razvoja šoka te poslijedično smrtnosti. Kako je ranije detaljno opisano, neki od tih utjecaja su uključeni u sustave bodovanja kao što su ASA i Rockall (score). U našem istraživanju oba su se navedena sustava bodovanja pokazali prediktorima smrtnosti u bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom, što nedvojbeno pokazuje utjecaj komorbiditeta i općeg stanja bolesnika te dobi na smrtnost tih bolesnika.⁸⁷

U istraživanju je također kao nezavisni prediktor smrtnosti dokazana infekcija s *Helicobacter pylori*. Međutim se mora naglasiti da je na infekciju testiran mali broj bolesnika u studiji (23.4%) što je, moguće, utjecalo na rezultat. Dosad je, naime, nedvojbeno dokazan utjecaj infekcije s *H.pylori* na razvoj peptičkog vrijeda.⁸⁹ Međutim, prema nekim podacima,

stopa infekcije je niža u krvarećim nego nekomplificiranim vrijedovima, osobito u starijih bolesnika.⁹² U nekim novijim studijama pokazano je da je upravo među neinficiranim bolesnicima smrtnost od krvarećeg vrijeda veća, osobito kod vrijeda povezanog s uzimanjem NSAR, što se objašnjava utjecajem *H.pylori* na pojačanu sekreciju prostaglandina u sluznici želuca.⁸⁰ Međutim jedna novija meta- analiza je ukazala da je stopa infekcije s *H.pylori* i u krvarećem vrijedu znatno viša nego što se pokazivalo u dosadašnjim rezultatima, te da se približava stopi u nekrvarećeg vrijeda.¹⁴⁹ Ona je pokazala da je razlog te dosada utvrđivane niže stope infekcije u kasnijem dijagnostičkom testiranju infekcije (i do nekoliko tjedana nakon epizode krvarenja). Stoga bi važnost ovog prediktora smrtnosti trebalo potvrditi daljnjim istraživanjem, osobito zato što se, kako će kasnije biti pokazano, i u našoj analizi kod visokorizičnog vrijeda, infekcija s *H. pylori* nije pokazala prediktorom kako smrtnosti tako ni recidiva krvarenja.

Iako se temeljem mnogih provedenih studija smatraju rizičnim čimbenicima za nastanak kako nekomplificiranog tako i krvarećeg peptičkog vrijeda, NSAR i ASK kao i antikoagulantni lijekovi se u našoj studiji nisu pokazali prediktorima smrtnosti.⁹⁴ Slično je i s pušenjem i konzumacijom alkohola koji imaju nedvojbenu ulogu u nastanku mnogih komorbiditeta, a prema nekim studijama utječu i na pojavu krvarećeg peptičkog vrijeda, međutim u našoj se studiji nisu pokazali nezavisnim prediktorima smrtnosti u tih pacijenata.

Po provedenom inicijalnom endoskopskom pregledu bolesnika uključenih u našu studiju, kod 316 bolesnika (39.3%) utvrđen je vrijed Forrest klase IA, IB, IIA ili IIB, koji se, kako je navedeno u uvodu, smatraju visokorizičnim za krvarenje, te prema važećim smjernicama zahtijevaju endoskopsko hemostatsko liječenje.¹³⁶

Kod tih smo bolesnika, nakon provedene endoskopske terapije (uz farmakološku terapiju istovjetnu onoj kod peptičkog vrijeda Forrest klasa IIC i III) i zaustavljanja krvarenja, analizirali smrtnost te recidiv krvarenja. Također smo odredili prediktivnost epidemioloških, kliničkih i endoskopskih čimbenika za smrtnost i recidiv krvarenja.

Od ukupno 316 bolesnika s visokorizičnim vrijedom, muškaraca je bilo 211 (66.8%) a žena 105 (33.2%). Dakle, omjer među spolovima je gotovo jednak kao i kod krvarećeg vrijeda općenito; muškarci su češće krvarili, ali spol se nije pokazao prediktivnim čimbenikom za smrtnost kao ni za recidiv krvarenja visokorizičnog krvarećeg vrijeda.

Prosječna dob ovih bolesnika bila je 65.2 godine, dok je kod krvarećeg vrijeda svih Forrest klasa bila 66.1 godina, što nam govori da sam razvoj rizičnijeg vrijeda ne ovisi o dobi bolesnika. Međutim, smrtnost od visokorizičnog vrijeda je veća u starijih bolesnika (prosječna dob umrlih je 71.1, a preživjelih 64.7 godina). To objašnjavamo većim komorbiditetom, slabijim kompenzacijskim mehanizmima krvarenja, te češćim korištenjem lijekova, što je sve češće u starijih bolesnika. Ta povezanost dobi i smrtnosti ipak ne dostiže statističku značajnost. Što se tiče recidiva krvarenja nakon endoskopske hemostaze, on nije značajno povezan s dobi bolesnika.

Bolesnici s visokorizičnim krvarećim vrijedom su se prezentirali melenom, hematemezom ili hematohezijom sličnom učestalosti kao i kod vrijeda svih klasa. Nijedan od tih kliničkih znakova nije se pokazao prediktorom smrtnosti kao ni recidiva krvarenja kod visokorizičnog vrijeda.

Lokalizacija visokorizičnog krvarećeg vrijeda je bila češća u dvanaesniku (62.0%) nego u želudcu, kao i u analizi vrijeda svih klasa. Lokalizacija vrijeda nije bila prediktor smrtnosti kao ni recidiva krvarenja u tih bolesnika. To nam govori i da je endoskopska hemostatska terapija tijekom nekoliko desetljeća primjene dosegla zadovoljavajuću razinu te da se rutinski uspješno primjenjuje. Naime, obzirom da su pojedine lokalizacije problematičnije za njezinu primjenu, očekivala bi se manja učinkovitost na nekim lokalizacijama.

Istraživanje je pokazalo da je veličina vrijeda izrazito povezana kako sa smrtnošću, tako i s recidivom krvarenja nakon endoskopske hemostaze u visokorizičnom krvarećem vrijedu. Iako veličina vrijeda nije uključena u ranije opisane skale procjene kliničkog ishoda krvarećeg vrijeda¹¹³ u ovoj se studiji, kao i u još nekim nedavnim studijama⁸⁰ pokazala izrazitim prediktorom te bi je trebalo uzimati u obzir kod takvih procjena.

Što se tiče Forrest klasifikacije, po njoj su bolesnici već stratificirani, te više klase imaju veći rizik krvarenja (Forrest IA, IB, IIA, IIB).^{99,100} Sama Forrest klasifikacija se i temelji na riziku ponavljanja krvarenja (naravno, bez primjenjene endoskopske hemostatske terapije), a ona je dijelom uključena i u Rockall skalu.^{104,105} Ipak smo analizirali prediktivnost ovih viših klasa vrijeda za smrtnost i recidiv među ovim bolesnicima. Rezultati su pokazali da je viša Forrest klasa u ovoj grupi bolesnika prediktor smrtnosti, dok nije značajan prediktor recidiva krvarenja nakon endoskopske hemostaze. To nam samo potvrđuje aktualnost Forrest

klasifikacije i važnost smjernica temeljenih na njoj kao i još otvorenih pitanja npr. pitanja primjene endoskopske terapije u vrijedu Forrest klase IIC.^{102,103}

Osim endoskopskih, u ranijim opažanjima i istraživanjima su evaluirani parametri hemodinamske (ne)stabilnosti i kliničkog stanja bolesnika, a neki su i prihvaćeni kao prediktori kliničkog ishoda krvarećeg vrijeda.^{96,97,98} U našem istraživanju, stanje šoka te niže vrijednosti sitoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka i hemoglobina kao pokazatelji iskrvarenja jasni su prediktori smrtnosti u ovih bolesnika. Taj se značaj kliničkog stanja bolesnika očituje i u vrijednostima ASA i Rockall zbroja koji su također prediktori smrtnosti. Smrtnost je viša u starijih bolesnika, kako se i očekuje, obzirom da je dob uključena u navedene predikcijske skale (Rockall) a nosi i češće komorbiditete koji facilitiraju razvoj hemodinamske nestabilnosti; međutim ta povezanost dobi i smrtnosti nije dostigla statističku značajnost.

Navedeni parametri hemodinamske nestabilnosti: šok, niže vrijednosti arterijskog tlaka, hemoglobina, prediktori su i recidiva krvarenja nakon endoskopske hemostaze, dok se dob pacijenta nije pokazala značajno povezanom s recidivom.

Treba spomenuti još jedan važan čimbenik u zbrinjavanju krvarećeg vrijeda endoskopskom hemostazom, a to je vrijeme proteklo od početka krvarenja do hemostaze.^{116,124} U našem istraživanju ono se nije pokazalo prediktorom smrtnosti kao ni recidiva krvarenja nakon zaustavljanja krvarenja. Postoje određene poteškoće koje se odnose na određivanje ovog vremena, budući se temelje na anamnestičkim podacima samog bolesnika, te je određivanje ponekad nesigurno, osobito ako se krvarenje razvijalo sporije, bez razvoja dramatične kliničke slike. Ipak, po javljanju pacijenta, endoskopija (te endoskopska hemostaza ukoliko je indicirana) je u našem istraživanju napravljena unutar 4 sata. Rezultati drugih provedenih studija sugeriraju inicijalnu endoskopiju unutar 12 sati, dok ranija endoskopija ne smanjuje značajno smrtnost i recidiv krvarenja, a neki rezultati upućuju čak i na povećani rizik uslijed lošije preglednosti.^{80,124,135} Naravno, u slučaju progredirajuće hemodinamske nestabilnosti, endoskopiju je potrebno napraviti bez odlaganja.¹²³ Stoga je način organizacije endoskopskog liječenja primijenjen u našoj studiji adekvatan, a poboljšanje je moguće u predhospitalnom segmentu (prepoznavanje simptoma od strane bolesnika i liječnika primarne zdravstvene zaštite).

Iako su primjena NSAR i ASK dobro poznati čimbenici u nastanku peptičkog vrieda, nakon provedene endoskopske hemostaze nisu se pokazali prediktorima smrtnosti niti recidiva krvarenja.^{42,48,88,89} Isto tako, primjena antikoagulantne terapije koja nosi višestruko povećani rizik krvarenja iz vrieda te primjena kortikosteroida, nisu se pokazali prediktorima smrtnosti ni recidiva krvarenja.^{53,54}

Zanimljivo je da je prethodna primjena IPP bila prediktor recidiva krvarenja nakon endoskopske hemostaze. Moglo bi se očekivati da IPP svojom zaštitnom ulogom na stijenku želuca preveniraju kako razvoj krvarećeg vrieda tako i recidiva krvarenja.^{111,113} Taj naizgled paradoksalni rezultat mogao bi govoriti naprotiv za ranije postojanje želučane patologije zbog čega su IPP korišteni te eventualno ublažili simptome i odgodili prepoznavanje krvarećeg vrieda.⁵⁵ S druge strane pak, ranija anamneza peptičkog vrieda, krvarećeg ili nekompliciranog, nije bila prediktor smrtnosti niti recidiva krvarenja nakon endoskopske terapije.

Infekcija s *H.pylori* se u našoj studiji nije pokazala prediktorom smrtnosti niti recidiva krvarenja nakon endoskopske hemostaze. Odavno je nedvojbeno dokazana uloga infekcije s *H.pylori* u nastanku peptičkog vrieda.^{48,89} Neke provedene studije su međutim kasnije utvrdile da je stopa infekcije niža u krvarećem nego u nekrvarećem vriedu, sugerirajući njenu protektivnu ulogu putem pojačane sekrecije prostaglandina u želudčanoj sluznici, što osobito dolazi do izražaja kod vrieda uzrokovanog s NSAR.^{80,92} Međutim, nedavna metaanaliza pokazuje da je mogući razlog spomenute niže stope infekcije u kasnom dijagnostičkom testiranju (i do 4 tjedna nakon epizode krvarenja), te ako se to uspije izbjeći, stopa infekcije približava se onoj u nekrvarećem vriedu.¹⁴⁹

U svrhu endoskopske hemostaze se primjenjuju različite metode liječenja. S obzirom na to da je endoskopska hemostaza pridonijela znatnom smanjenju smrtnosti od krvarećeg vrieda, mnoge studije pokušavaju odrediti optimalnu vrstu ili kombinaciju endoskopskih metoda, a u cilju daljnjeg smanjenja smrtnosti i recidiva krvarenja nakon hemostaze.^{125,130.}

Najprimjenjenija metoda je injiciranje otopine adrenalina, zbog svoje učinkovitosti i jednostavnosti primjene.^{125,127,128} Postoje pojedine studije koje sugeriraju da, ako se nakon endoskopske hemostaze otopinom adrenalina primjenjuje kontrolna endoskopija s eventualnom ponovljenom terapijom, navedena monoterapija bi mogla biti dostatna i nema prednosti kombinirane terapije pred monoterapijom adrenalinom.^{80,148} Ipak, zaključci većine

studija pokazuju da se dodavanjem još jedne metode (uz adrenalin) smanjuje smrtnost, recidiv krvarenja i potreba kirurškog liječenja.^{125,130,147}

Nadalje, postoji malen broj studija koje su uspoređivale učinkovitost monoterapije mehaničkim klipsama (hemoklipse) s kombiniranom terapijom, a neke od njih ukazuju da bi monoterapija hemoklipsama mogla biti podjednako učinkovita kao i kombinirana terapija.^{137,138,140}

S obzirom na navedene nedorečenosti te da sadašnje smjernice sugeriraju kombinaciju endoskopskih metoda, u našem smo istraživanju usporedili stopu smrtnosti i recidiva krvarenja nakon primjene monoterapije injiciranjem otopine adrenalina, kombinacijom adrenalina i postavljanja hemoklipsi te monoterapije hemoklipsama. Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnosti ili recidivu krvarenja između bolesnika u kojih je primjenjena hemostaza adrenalinom i onih u kojih je postignuta kombinacijom adrenalina i hemoklipsi. Što se tiče monoterapije hemoklipsama, također nije nađeno statistički značajne razlike.

Ipak, potreban je oprez u interpretiranju ovih rezultata, s obzirom na mali broj bolesnika u pojedinim grupama te je moguća statistička pogreška tipa II.

Kirurško liječenje bilo je potrebno u 5.4% bolesnika s visokorizičnim krvarećim vrijedom, i to samo u slučaju kada endoskopski nije bilo moguće postići hemostazu. U slučaju kirurškog liječenja, smrtnost je statistički značajno veća nego kod primijenjenog endoskopskog liječenja. Ograničenje ovih rezultata je, svakako, u malom uzorku (ukupno troje umrlih među operiranim bolesnicima s visokorizičnim vrijedom). Ali i pored toga, uočljiva je velika razlika u smrtnosti između bolesnika liječenih konzervativno i endoskopski i onih koji su liječeni kirurški; stoga postoji potreba za posebno dizajniranim većim studijama koje bi razjasnile tu problematiku. Ipak, analizom uzroka smrti kod kirurški liječenih bolesnika, utvrdilo se je da je samo krvarenje rijetko uzrok smrti, a znatno češće je to komorbiditet. Iz toga zaključujemo da su i u toj skupini bolesnika važni prediktori smrtnosti starija dob i komorbiditet.

8. ZAKLJUČCI

Incidencija krvarećeg vrieda na području Splitsko-dalmatinske županije se ne snižava unatoč suvremenoj i brznoj dijagnostici i velikoj dostupnosti terapije poput primjene inhibitora protonske crpke i eradikacije H.pylori.

Udio želučanog vrieda u krvarećem vriedu tijekom petogodišnjeg razdoblja je bio u porastu, dok je udio duodenalnog vrieda bio u padu.

Udio žena među bolesnicima od krvarećeg vrieda, kako želučanog, tako i duodenalnog, se povećava.

Smrtnost od krvarećeg vrieda se također ne smanjuje unatoč suvremenoj i brznoj dijagnostici i velikoj dostupnosti terapije poput primjene inhibitora protonske crpke i eradikacije H.pylori.

Prediktivni čimbenici smrtnosti kod bolesnika s krvarećim vriedom su: veličina vrieda, viša Forrest klasa vrieda, veći Rockall zbroj, viša klasa ASA, stanje šoka, niže vrijednosti arterijskog tlaka i hemoglobina, te starija dob bolesnika.

Prediktivni čimbenici smrtnosti kod bolesnika nakon provedene endoskopske hemostaze visokorizičnog krvarećeg vrieda su: veličina i Forrest klasa vrieda, veći Rockall zbroj, viša ASA klasa, stanje šoka te niže vrijednosti arterijskog tlaka i hemoglobina kao i potreba za kirurškim liječenjem.

Čimbenici koji utječu na recidiv krvarenja nakon provedene endoskopske hemostaze visokorizičnog krvarećeg vrieda su: veličina vrieda, viša Forrest klasa, niže vrijednosti arterijskog tlaka i hemoglobina te stanje šoka.

Kirurško liječenje krvarećeg vrieda potrebno je primjeniti samo u slučaju neuspjeha endoskopske hemostatske terapije. Smrtnost kod kirurškog liječenja veća je od smrtnosti kod endoskopske terapije, a uzrok smrti je tada najčešće komorbiditet.

Zaključno, možemo reći da je važnost i znanstveni doprinos našeg istraživanja u određivanju incidencije krvarećeg vrieda u našoj populaciji koja do sada nije bila poznata, kao i određivanju vremenskog trenda kretanja te incidencije. Iako su poznati uzroci recidiva

gastrointestinalnog krvarenja nakon endoskopske hemostaze, ovdje se prvi put govori samo o peptičkom vriedu te analizira samo krvareći vried.

Detaljno je analizirana smrtnost na velikom broju bolesnika koji su krvarili iz vrieda.

Nadalje, identificirani su epidemiološki i klinički prediktori smrtnosti u bolesnika s krvarećim vriedom, kao i prediktori recidiva krvarenja nakon endoskopske hemostaze. Važnost njihova poznavanja je u mogućnosti njihova uzimanja u obzir kako u primarnoj i sekundarnoj prevenciji krvarećeg vrieda, tako i u određivanju terapijskog pristupa krvarećem vriedu.

Uzevši u obzir incidenciju i prevalenciju krvarećeg peptičkog vrieda, njegove komplikacije, neželjne ishode, kao i troškove lječenja, ova saznanja bi mogla imati znatne medicinske ali i ekonomske posljedice, kako za pacijente tako i za zdravstveni sustav.

9. SAŽETAK

Krvareći peptički vried predstavlja značajan javnozdravstveni i klinički problem. Posljednjih nekoliko desetljeća primjenjuju se novi terapijski pristupci, kako farmakološki tako i endoskopski, koji su doprinijeli smanjenju stope hospitalizacije kao i poboljšanju kliničkog ishoda te smanjenju smrtnosti od peptičkog vrieda općenito. Međutim, stope smrtnosti i recidiva krvarenja kod krvarećeg vrieda perzistiraju, te njihovo daljnje smanjenje predstavlja izazov za kliničare. U našem istraživanju analizirali smo pojavnost i smrtnost od krvarećeg peptičkog vrieda, te smrtnost i recidiv krvarenja nakon endoskopske hemostaze kod visokorizičnog krvarećeg vrieda (Forrest klase IA, IB, IIA i IIB) u petogodišnjem razdoblju na području koje gravitira KBC Split (područje Splitsko- dalmatinske županije). Analizirali smo također utjecaj epidemioloških, kliničkih i endoskopskih čimbenika na klinički ishod (smrtnost i recidiv krvarenja) nakon endoskopske hemostaze, kao i utjecaj vrste endoskopske terapije na navedene ishode.

Temeljem provedene studije zaključili smo da su čimbenici vezani uz vried: veličina vrieda, viša Forrest klasa te duže vrijeme od početka krvarenja, prediktori lošijeg kliničkog ishoda nakon endoskopske hemostaze krvarećeg vrieda. Također su se prediktorima lošijeg ishoda pokazali parametri koji ukazuju na prisustvo šoka, izraženu anemiju i hipotenziju kao i viši ASA i Rockall zbroj.

Navedene prediktore rizika bitno je detektirati kod bolesnika s krvarećim vriedom, što nam omogućava stratifikaciju rizičnih bolesnika, te provođenje adekvatne terapije i pojačanog nadzora u svrhu smanjenja stope smrtnosti i recidiva krvarenja kod tih bolesnika.

Potrebno je napraviti ranu endoskopiju po detektiranju simptoma krvarenja kako bi se dijagnosticiralo vried, stratificiralo rizik krvarenja te po potrebi provela endoskopska hemostatska terapija.

U slučaju neuspjeha endoskopske terapije, indicirano je kirurško liječenje.

10. ABSTRACT

Bleeding peptic ulcer represents a considerable public-health and clinical issue. Decreased hospitalization rate and more favorable clinical outcome in peptic ulcer patients has been registered lately. However, mortality and rebleeding rates in bleeding peptic ulcer persist and their further reduction is a challenge for clinicians. In this study, we analysed incidence and mortality rate of bleeding peptic ulcer, as well as mortality and rebleeding rate after endoscopic hemostasis in high-risk bleeding ulcer during five-year period in Split-dalmatian county region. We also analysed influence of epidemiologic, clinical and endoscopic factors on clinical outcome after endoscopic hemostasis, as well as benefit of particular endoscopic hemostatic therapy for clinical outcome.

We found that factors: ulcer size, higher Forrest class, longer time to hemostasis are predictors of less favorable clinical outcome after endoscopic hemostasis of bleeding ulcer. Haemodynamic parameters such as presence of shock, severe anaemia, hypotension as well as higher ASA and Rockall scores proved also to be predictors of mortality and rebleeding after endoscopic hemostasis.

It is of utmost importance to detect the forementioned predictors in patients with bleeding peptic ulcer in order to stratify risk in these patients.

Early endoscopy is warranted in these patients in order to diagnose peptic ulcer, to stratify the bleeding risk and achieve endoscopic haemostasis if necessary.

If permanent haemostasis is not achieved by endoscopic therapy, surgery is indicated.

11. POPIS LITERATURE

1. Yeomans ND, Naesdal J. Systematic review: ulcer definition in NSAID ulcer prevention trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:465-72.
2. Asano S, Morii M, Takeguchi N. Molecular and cellular regulation of the gastric proton pump. *Biol Pharm Bull* 2004;27:1-12.
3. Lewin MJ. Cellular mechanisms and inhibitors of gastric acid secretion. *Drugs Today* 1999;35:743-52.
4. Flemstrom G, Garner A. Gastroduodenal HCO₃ transport: Characteristics and proposed role in acidity regulation and mucosal protection. *Am J Physiol* 1983;242:G183-93.
5. Allen A, Garner A. Mucus and bicarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection. *Gut* 1990;21:249-62.
6. Scheiman JM, Kraus ER, Boland CR. Regulation of canine gastric mucin synthesis and phospholipid secretion by acid secretagogues. *Gastroenterology* 1992;103:1842-50.
7. Quigley EMM, Turnberg LA. pH of the microclimate lining human gastric and duodenal mucosa in vivo. Studies in control subjects and in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 1987;92:1876-84.
8. Wallace JL, McKnight GW. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat. A high-pH microenvironment dissipated by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and endothelin. *Gastroenterology* 1990;99:295-304.
9. Chen MC, Chang A, Buhl T, Tanner M, Soll AH. Apical acidification induces paracellular injury in canine gastric mucosal monolayers. *Am J Physiol* 1994;267:G1012-20.
10. Kaneko K, Guth PH, Kaunitz JD. N⁺/K⁺ exchange regulates intracellular pH of rat gastric surface cells in vivo. *Pflugers Arch* 1992;421:322-8.

-
11. Isenberg JI, Ljungstrom M, Safsten B, Flemstrom G. Proximal duodenal enterocyte transport: Evidence for Na⁺/H⁺ and Cl⁻/HCO₃⁻ exchange and NaHCO₃ cotransport. *Am J Physiol* 1993;265:G677-85.
 12. Kato K, Chen MC, Nguyen M, Lehmann FS, Podolsky DK, Soll AH. Effects of growth factors and trefoil peptides on migration and replication in primary oxyntic cultures. *Am J Physiol* 1999;276:G1105-16.
 13. Cox AJ. Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer. *Arch Pathol* 1952;54:407-22.
 14. Blair AJ 3rd, Feldman M, Barnett C, Walsh JH, Richardson CT. Detailed comparison of basal and food-stimulated gastric acid secretion rates and serum gastrin concentrations in duodenal ulcer patients and normal subjects. *J Clin Invest* 1987;79:582-7.
 15. Malagelada JR, Longstreth GF, Deering TB, Summerskill WH, Go VL. Gastric secretion and emptying after ordinary meals in duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1997;73:989-94.
 16. Feldman M, Richardson CT. Total 24-hour gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer: Comparison with normal subjects and effects of cimetidine and parietal cell vagotomy. *Gastroenterology* 1986;90:540-4.
 17. Samloff IM, Stemmermann GN, Neilbrun LK, Nomura A. Elevated serum pepsinogen I and II levels differ as risk factors for duodenal ulcer and gastric ulcer. *Gastroenterology* 1986;90:570-6.
 18. Kirkpatrick PM Jr, Hirschowitz BI. Duodenal ulcer with unexplained marked basal gastric acid hypersecretion. *Gastroenterology* 1980;79:4-10.
 19. Feldman M, Richardson CT, Fordtran JS. Effect of sham feeding on gastric acid secretion in healthy subjects and duodenal ulcer patients: Evidence for increased basal vagal tone in some ulcer patients. *Gastroenterology* 1980;79:796-800.

-
20. Lam SK, Isenberg JI, Grossman MI, Lane WH, Hogan DL. Rapid gastric emptying in duodenal ulcer patients. *Dig Dis Sci* 1982;27:598-604.
 21. Isenberg JI, Selling JA, Hogan DL, Koss MA. Impaired proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in patients with duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1987;316:374-9.
 22. Stemmermann GN. Intestinal metaplasia of the stomach. A status report. *Cancer* 1994;74:556-64.
 23. Goodwin CS. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori*, and the „leaking roof“ concept. *Lancet* 1988;2:1467-9.
 24. Kurata JH. Ulcer epidemiology. An overview and proposed research framework. *Gastroenterology* 1989;96:569-80.
 25. Rosenstock SJ, Jorgensen T. Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish County- a prospective cohort study. *Gut* 1995;36:819-24.
 26. Munnangi S, Sonnenberg A. Time trends of physician visits and treatment patterns of peptic ulcer disease in the United States. *Arch Intern Med* 1997;157:1489- 94.
 27. Jennings D. Perforated peptic ulcer. Changes in age-incidence and sex-distribution in the last 150 years. *Lancet* 1940;1:395.
 28. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998;43:327-33.
 29. Bardhan KD, Williamson M, Royston C, Lyon C. Admission rates for peptic ulcer in the trent region, UK, 1972-2000. changing pattern, a changing disease? *Dig Liver Dis* 2004;36:577-88.
 30. Westbrooke JI, Rushworth RL. The epidemiology of peptic ulcer mortality 1952-1989: A birth-cohort analysis. *Int J Epidemiol* 1993;22:1085-92.

-
31. Lam SK. Differences in peptic ulcer between East and West. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:41-52.
32. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:5-19.
33. Mobley HL, Cortesia MJ, Rosenthal LE, Jones BD. Characterisation of urease from *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1988;26:831-6.
34. The EUROGAST Study Group: Epidemiology of, and risk for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993;34:1672-6.
35. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994;89:S116-28.
36. Babus V, Presecki V, Katicić M, Balića M, Zorić I, Kronja L i sur. Distribution of *Helicobacter pylori* infection in the adult population of Croatia. *Lijec Vjesn* 1997;119:139-42.
37. Rosenstock SJ, Jorgensen T, Bonnevie O, Andersen LP. Does *Helicobacter pylori* infection explain all socioeconomic differences in peptic ulcer incidence? Genetic and psychosocial markers for incident peptic ulcer disease in a large cohort of Danish adults. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:823-9.
38. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1834-40.
39. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A review. *Gastroenterology* 1996;110:1244-52.
40. Graham DY. Changing patterns of peptic ulcer, gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*: a unifying hypothesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:571-2.

-
41. Hawkey C, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E i sur. Comparison of the effect of rofecoxib, ibuprofen and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000;43:370-7.
42. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001;120:594-606.
43. Whittle BJ. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:301-13.
44. Somasundaram S, Sigthorsson G, Simpson RJ, Watts J, Jacob M, Tavares IA i sur. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-gastroenteropathy in the rat. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;14:639-50.
45. Wight NJ, Gottesdiener K, Garlick NM, Atherton CT, Novak S, Gertz BJ i sur. Rofecoxib, a COX-2 inhibitor, does not inhibit gastric mucosal prostaglandin production. *Gastroenterology* 2001;120:867-73.
46. Taha AS, Angerson W, Nakshabendi I, Beekman H, Morran C, Sturrock RD i sur. Gastric and duodenal mucosal blood flow in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs, influence of age, smoking, ulceration and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;7:41-5.
47. Akiba Y, Guth PH, Engel E, Nastaskin I, Kaunitz JD. Dynamic regulation of mucus gel thickness in rat duodenum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G437-47.
48. Huang JQ, Sirdhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: A meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.

-
49. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T i sur.. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: A randomized trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
50. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2037-46.
51. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury. *Gastroenterology* 1999;117:17-25.
52. Feldman M, Shewmake K, Cryer B. Time course inhibition of gastric and platelet COX activity by acetylsalicylic acid in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G1113-20.
53. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin M. Concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemirrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665-70.
54. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994;236:619-32.
55. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl* 1999;56:18-24.
56. Huang KW, Luo JC, Leu HB, Lin HC, Lee FY, Chan Wl i sur. Chronic opstructive pulmonary disease: an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:796-802.
57. Luo JC, Leu HB, Hou MC, Huang CC, Lin HC, Lee FY i sur. Cirrhotic patients at increased risk ofr peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:542-50.

-
58. Luo JC, Leu HB, Huang KW, Huang CC, Hou MC, Lin HC i sur. Incidence of bleeding from gastroduodenal ulcers in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *CMAJ* 2011;183:E1345-51.
59. Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Genetic markers for peptic ulcer. A study of 3387 men aged 54 to 74 years: The Copenhagen Male Study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:16-21.
60. Feldman M. Mental stress and peptic ulcers: An earthshaking association. *Am J Gastroenterol* 1998;93:291-2.
61. Aoyama N, Kinoshita Y, Fujimoto S. Peptic ulcers after the Hanshin-Awaji earthquake: Increased incidence of bleeding gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998;93:311-6.
62. Andersen IB, Jørgensen, T, Bonnevie O, Grønbaek MN, Sørensen TI. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology* 2000;11:434-9.
63. Cryer B, Lee E, Feldman M. Factors influencing gastroduodenal mucosal prostaglandin concentrations: Roles of smoking and aging. *Ann Intern Med* 1992;116:636-40.
64. Ainsworth MA, Hogan DL, Koss MA, Isenberg JI. Cigarette smoking inhibits acid-stimulated duodenal mucosal bicarbonate secretion. *Ann Intern Med* 1993;119:882- 6.
65. Somerville KW, Faulkner G, Langman MJS. Risk factors for non-steroidal drug-associated upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:645-9.
66. Weil J, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RF i sur. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interaction with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31.
67. Kato I, Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH. A prospective study of gastric and duodenal ulcer and its relation to smoking, alcohol and diet. *Am J Epidemiol* 1992;135:521-30.

-
68. Wara P, Stodkilde H. Bleeding pattern before admission as guideline for emergency endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:72-80.
69. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: A population- based study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:206-10.
70. van Leerdam E. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;209-24.
71. Laine L, Yang H, Chang SC, Datto C. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1190-5.
72. Asefa Z, Geyesus A. Perforated peptic ulcer disease in Zewditu hospital. *Ethio Med J* 2012;50:145-51.
73. Moller MH, Adamsen S, Wojdemann M, Moller AM. Perforated peptic ulcer: how to improve outcome? *Scand J Gastroenterol* 2009;44:15-22.
74. Fujihara S, Mori H, Nishiyama N, Kobara H, Masaki T. Giant gastric ulcer penetrating into the pancreas. *Arab J Gastroenterol* 2012;13:158-60.
75. Novacek G, Geppert A, Kramer L, Wrba F, Herbst F, Schima W i sur. Liver penetration by a duodenal ulcer in young woman. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:56-60.
76. Norris JR, Haubrich WS. The incidence and clinical features of penetration in peptic ulceration. *JAMA* 1961;178:386-9.
77. Appasani S, Kochhar S, Nagi B, Gupta V, Kochhar R. Benign gastric outlet obstruction- spectrum and managment. *Trop Gastroenterol* 2011;32:259-66.

-
78. van Leerdaam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB i sur. Acute upper GI bleeding:did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1494-9.
79. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Farrar JT, Strom BL. Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: Relationship to sales of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acid suppression medications. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2540-9.
80. Ljubicic N, Puljiz Z, Budimir I, Biscanin A, Bratanic A, Pavic T i sur. The influence of etiologic factors on clinical outcome in patients with peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 2012;DOI 10.1007/s10620-012-2273-6.
81. Sostres C, Lanas A. Epidemiology and demographics of upper gastrointestinal bleeding: prevalence, incidence, and mortality. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:567-81.
82. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly. Risk factors and preventing strategy. *Drugs Aging* 2007;24:815-28.
83. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreno S, Guardia J i sur. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-9.
84. Terdiman JP, Ostroff JW. Gastrointestinal bleeding in the hospitalized patient: A case-control study to assess risk factors, causes, and outcome. *Am J Med* 1998;104:349-54.
85. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411–18.
86. Okan A, Tankurt E, Aslan BU, Akpınar 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;18:18–25.

-
87. Manguso F, Riccio E, de Nucci G, Aiezza ML, Amato G, Degl'Innocenti L i sur. Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcer patients after non-steroidal antiinflammatory drug consumption. *World J Gastroenterol* 2011;17:4509-16.
88. Sorensen HT, Mellekjaer L, Blot WJ, Nielsen GL, Steffensen FH, McLaughlin JK i sur. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218-24.
89. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK i sur. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
90. Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE, Laszlo A, Sheehan JE, Koff RS i sur. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3189-96.
91. Lau JY, Chung SC, Leung JW, Lo KK, Yung MY, Li AK. The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers. A sequential endoscopic study. *Endoscopy* 1998;30:513-8.
92. Brearley S, Morris DL, Hawker PC, Dykes PW, Keighley MR. Prediction of mortality at endoscopy in bleeding peptic ulcer disease. *Endoscopy* 1985;17:173-4.
93. Chiu PW, Ng EK. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:215-30.
94. Chiu PW. Bleeding peptic ulcer: the current management. *Dig Endosc* 2010;22:S19-21.
95. Laine L, Freeman M, Cohen H. Lack of uniformity in evaluation of endoscopic prognostic features of bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 1994;40:411-7.

-
96. Chandra S, Hess EP, Agarwal D, Nestler DM, Montori VM, Song LM i sur. External validation of the Glasgow-Blatchford Bleeding score and the Rockall score in the US setting. *Am J Emerg Med* 2012;30:673-9.
97. Chen IC, Hung MS, Chiu TF, Chen JC, Hsiao CT. Risk scoring system to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med* 2007;25:774-9.
98. Schiefer M, Aquarius M, Leffers P, Stassen P, van Deursen C, Oosteburg L i sur. Predictive validity of the Glasgow Blatchford Bleeding score in an unselected emergency department population in continental Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:382-7.
99. Heldwein W, Schreiner J, Pedrazzoli J, Lehnert P. Is the Forrest classification a usefull tool for planning endoscopic therapy of bleeding peptic ulcers? *Endoscopy* 1989;21:258-62.
100. Zaragoza AM, Tenias JM, Llorente MJ, Alborch A. Prognostic factors in gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer: construction of a predictive model. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:786-90.
101. Gisbert JP, Legido L, Castel I, Trapero M, Cantero J, Mate J i sur. Risk assesment and outpatient management in bleeding peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:129-34.
102. Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, Machicado GA, Gealnek IM, Savides TJ i sur. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent reccurent ulcer haemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002;123:407-13.
103. Adamsen S, Bendix J, Kallehave F, Moesgaard F, Nilsson T, Wille-Jorgensen P. Clinical practice and evidence in endoscopic treatment of bleeding peptic gastroduodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 2007;43:318-23.
104. Bessa X, O'Callaghan E, Balleste B, Nieto M, Seoane A, Panades A i sur. Applicability of the Rockall score in patients undergoing endoscopic therapy for upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 2006;38:12-7.

-
105. Soncini M, Triossi O, Leo P, Magni G, Bertele AM, Grasso T i sur. Management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage before and after the adoption of the Rockall score, in the Italian Gastroenterology Units. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:543-7.
106. Tham TC, James C, Kelly M. Predicting outcome of acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage without endoscopy using the clinical Rockall Score. *Postgrad Med J* 2006;82:757-9.
107. Atkinson RJ, Hurlstone DP. Usefulness of prognostic indices in upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:233-42.
108. Konturek SJ. New aspects of clinical pharmacology of antacids. *J Physiol Pharmacol* 1993;44:5-21.
109. Feldman M. Suppression of acid secretion in peptic ulcer disease. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:S1-6.
110. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, Barton P, Delaney B, Howden CW i sur. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess.* 2007;11:1-164.
111. Sanders SW. Pathogenesis and treatment of acute peptic disorders: comparison of proton pump inhibitors with other antiulcer agents. *Clin Ther* 1996;18:2-34.
112. Vakil N. Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? *Drugs* 2012;72:437-45.
113. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. WITHDRAWN: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002094.

-
114. Gisbert JP, Gonzales L, Calvet X, Rogue M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: A meta-analysis of their efficacy in treating bleeding ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:917-26.
115. Green FW, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor to prolonged gastrointestinal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978;74:38-43.
116. Barkun A, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M i sur. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-13.
117. Bajaj JS, Dua KS, Hanson K, Presberg K. Prospective, randomized trial comparing effect of oral versus intravenous pantoprazole on rebleeding after nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007;52:2190-4.
118. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D i sur. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005415.
119. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003840.
120. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F i sur. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-74.
121. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW i sur. Continuation of low dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
122. Hsiao FY, Tsai YW, Huang WF, Wen YW, Chen PF, Chang PY i sur. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention

of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. *Clin Ther* 2009;31:2038-47.

123. Trawick EP, Yachimski PS. Management of non-variceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: controversies and areas of uncertainty. *World J Gastroenterol* 2012;18:1159-65.

124. Laursen SB, Schaffalitzky de Muckadell OB. The optimal timing for gastroscopy in severe ulcer bleeding is not determined. *Ugeskr Laeger* 2011;173:1130-4.

125. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc* 2009;69:786-99.

126. Kahl CJ, Jensen DM, Sung JJ, Bleau BL, Jung HK, Eckert G i sur. Endoscopic Therapy Versus Medical Therapy for Bleeding Peptic Ulcer with Adherent Clot: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:855-82.

127. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. A prospective, randomized trial of large- versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2002;55:615-9.

128. Ljubicic N, Budimir I, Biscanin A, Nikolic M, Supanc V, Hrabar D i sur. Endoclips vs large or small-volume epinephrine in peptic ulcer recurrent bleeding. *World J Gastroenterol*. 2012;18: 2219-24.

129. Liou TC, Lin SC, Wang HY, Chang WH. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3108-13.

130. Vergara M, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005584.

131. Levy J, Khakoo S, Barton R, Vicary R. Fatal injection sclerotherapy of a bleeding peptic ulcer(letter). *Lancet* 1991;337:504.

-
132. Lee KJ, Kim JH, Hahm KB, Cho SW, Park YS. Randomized trial of N-butyl-2-cyanoacrylate compared with injection of hypertonic saline-epinephrine in the endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 2000;32:505-11.
133. Song SY, Chung JB, Moon YM, Kang JK, Park IS. Comparison of the hemostatic effect of endoscopic injection with fibrin glue and hypertonic saline-epinephrine for peptic ulcer bleeding: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 1997;29:827-33.
134. Havanond C, Havanond P. WITHDRAWN: Argon plasma coagulation therapy for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003791.
135. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. A prospective, randomized trial of endoscopic endoclip versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2250-4.
136. Cipolletta L, Bianco MA, Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Vingiani AM i sur. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2001;53:147-51.
137. Sung JY, Tsoi KF, Lai LH, Wu JCY, Lau JY. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007;56:1364-73.
138. Yuan Y, Wang C, Hunt RH. Endoscopic clipping for acute non-variceal upper-GI bleeding: a meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2008;68:339-51.
139. Andriulli A, Merla A, Bossa F, Gentile M, Biscaglia G, Caruso N. How evidence-based are current guidelines for managing patients with peptic ulcer bleeding. *World J Gastrointest Surg* 2010;2:9-13.
140. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in endoscopic treatment of high-risk ulcer bleeding: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:279-89.

-
141. Millat B, Hay JM, Valleur P, Fingerhut A, Fagniez PL. Emergency surgical treatment for bleeding duodenal ulcer: oversewing plus vagotomy versus gastric resection, a controlled randomized trial. French Associations for Surgical Research. *World J Surg* 1993;17:568-73.
142. Hunt PS, McIntyre RL. Choice of emergency operative procedure for bleeding duodenal ulcer. *Br J Surg* 1990;77:1004-6.
143. Liu NJ, Lee CS, Tang JH, Cheng T, HChu YY, Sung KF i sur. Outcomes of bleeding peptic ulcers: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:340-7.
144. Chiu PW, Ng EK, Cheung FK, Chan FK, Leung WK, Wu JC i sur. Predicting mortality in patients with bleeding peptic ulcers after therapeutic endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:311-6.
145. Cheng CL, Lin CH, Kuo CJ, Sung KF, Lee CS, Liu NJ i sur. Predictors of rebleeding and mortality in patients with high-risk bleeding peptic ulcers. *Dig Dis Sci* 2010;55:2577-83.
146. Fein F, Weber A, Koch S, Festou N, Dupont-Gossard AC, Cervoni JP i sur. The prognosis of patients having received optimal therapy for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding might be worse in daily practice than in randomized clinical trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:361-7.
147. Hu ML, Wu KL, Chiu KW, Chiu YC, Chou YP, Tai WC i sur. Predictors of rebleeding after initial hemostasis with epinephrine injection in high-risk ulcers. *World J Gastroenterol* 2010;16:5490-5.
148. Bratanic A, Puljiz Z, Ljubicic N, Caric T, Jelcic I, Puljiz M i sur. Predictive factors of rebleeding and mortality following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Hepatogastroenterology* 2012;60:DOI 10.5754/hge11838.
149. Sanchez-Delgado J, Gene E, Suarez D, Garcia-Iglesias P, Brullet E, Gallach M i sur. Has *H. pylori* prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression. *Am J Gastroenterol* 2011;106:398-405.

12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Splitu 22. rujna 1973.godine. Nakon završene osnovne i srednje škole, Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu- Studij u Splitu upisao sam 1991. godine po 6-godišnjem programu. Diplomirao sam 1998.godine. Nakon diplomiranja proveo sam pripravnički staž u KBC Split u trajanju godine dana, a državni ispit sam položio 2000.godine. U razdoblju 2001.-2003.g.radio sam kao liječnik Hitne pomoći Doma zdravlja Makarska.

Od 2004.godine zaposlen sam u KBC Split, gdje sam specijalizirao Internu medicinu u razdoblju 2004.-2008.godine. U rujnu 2008.g.položio sam specijalistički ispit, te od tada radim na Kliničkom odjelu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Split. Od lipnja 2011.godine na subspecijalizaciji sam iz gastroenterologije i hepatologije u trajanju dvije godine.

Poslijediplomski znanstveni studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu („Temeljne i kliničke medicinske znanosti“ – smjer „Klinička medicina“) upisao sam akademske godine 2004/2005. te ga s uspjehom završio.

Od 2009.godine asistent sam na Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu te redovito sudjelujem u nastavi i radu sa studentima.

Kao autor i koautor sudjelovao sam u izradi i objavljivanju više znanstvenih članaka:

1. Bratanic A, Kokic S, Hozo I, Barisic I, Kokic V. Long-term therapy with proton pump inhibitors is associated with decreased bone density. *Med Hypotheses* 2009;72:608-9.
2. Puljiz Z, Stimac D, Kovac D, Puljiz M, Bratanic A, Kovacic V i sur. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in patients with elevated alanine aminotransferase activity. *Coll Antropol* 2010;34 Suppl 1:33-7.
3. Bonacin D, Fabijanic D, Radic M, Puljiz Z, Bratanic A, Hozo I i sur. Gastroesophageal reflux disease and pulmonary function: a potential role of the dead space extension. *Med Sci Monit* 2012;18:CR271-5.
4. Bratanic A, Puljiz Z, Ljubcic N, Caric T, Jelcic I, Puljiz M i sur. Predictive factors of rebleeding and mortality following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Hepatogastroenterology* 2012;60: 60:112-17.
5. Ljubcic N, Puljiz Z, Budimir I, Biscanin A, Bratanic A i sur. The influence of etiologic factors on clinical outcome in patients with peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 2012;57:3195-204.
6. Puljiz Z, Petricevic M, Bratanic A, Barisic I, Puljiz M, Karin Z. An unusually large liver lipoma. *Med Glas* 2012;9:411-4.