

# Novosti u terapiji nevaricealnog krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog trakta

---

**Madunić, Fran Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:945311>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-12**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Fran Ivan Madunić**

**Novosti u terapiji nevaricealnog krvarenja iz  
gornjeg gastrointestinalnog trakta**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, pod vodstvom doc. dr. sc. Nevena Baršića, dr. med. i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2021./2022.

## **Popis i objašnjenje kratica**

**APC** – Argon plazma koagulacija

**GBS** – Glasgow-Blatchford skala

**IPP** – inhibitori protonske pumpe

**KE** – koncentrat eritrocita

**MHF** – monopolarni hemostatski forceps

**MPEC** – multipolarne termalne sonde

**NVUGIB** – nevaricealno krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta

**OTSC** – „Over the scope“, endoskopske klipse

**TAE** – transkateterska angiografska embolizacija

**TTSC** – „Through the scope“, endoskopske klipse

**UGIB** – krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta

**VUGIB** – varicealno krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta

## Sadržaj:

Sažetak .....	
Summary.....	
1. Uvod .....	1
2. Pre-endoskopska obrada pacijenta .....	2
2.1. Stratifikacija rizika .....	2
2.2. Transfuzija .....	4
2.3. Medikamentna terapija .....	4
3. Endoskopija .....	5
3.1. Termalna terapija .....	5
3.1.1. Argon plazma koagulacija .....	6
3.1.2. Toplinske sonde .....	6
3.2. Injekcijska terapija .....	7
3.3. Mehanička terapija .....	8
3.2.1. Hemostatski prah .....	8
4. Post-endoskopska obrada pacijenta.....	9
4.1. Terapija inhibitorima protonske pumpe .....	9
4.2. „Second-look“ endoskopija .....	9
4.3. Rekurentno krvarenje .....	10
4.4. Transkateterska angiografska embolizacija i operativni zahvat .....	10
4.5. Helicobacter pylori .....	11
4.6. Antiagregacijska i antikoagulantna terapija .....	11
5. Zaključak .....	12
6. Literatura .....	13
Zahvale .....	21
Životopis.....	22

## Sažetak

### Novosti u terapiji nevaricealnog krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog trakta

Nevaricealno krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta spada u skupinu čestih hitnih stanja s visokim razinama mortaliteta i morbiditeta. Krvarenje se najčešće razvija u području jednjaka, želuca ili proksimalnog duodenuma, a prezentira se predominantno pojavom hematemeze, melene i/ili hematokezije u slučajevima masivnog krvarenja. Peptička ulkusna bolest nameće se kao glavni uzrok krvarenja, iako doživljava pad u incidenciji uslijed razvoja terapije eradikacije *Helicobacter pylori*. Liječenje je složeno i može se podijeliti u tri faze: pre-endoskopsku, endoskopsku i post-endoskopsku obradu pacijenta. U sklopu pre-endoskopske obrade, nakon stratifikacije rizika primjenom alata poput Glasgow-Blatchford skale, moguća je upotreba transfuzije koncentrata eritrocita za određene skupine pacijenata, kao i pre-endoskopska medikamentna terapija eritromicinom i inhibitorima protonske pumpe u visokim dozama. Vrijeme od prezentacije simptoma do početka zahvata endoskopije važan je faktor endoskopske obrade, koja kao takva ima svoju ne samo terapijsku već i dijagnostičku ulogu. Preporuke govore u prilog rane (<24h) endoskopije te, ovisno o etiologiji, pristupa se različitim modalitetima terapije koje uključuju injekcijsku, termalnu i mehaničku terapiju. Kao oblik injekcijske terapije najčešći odabir je upotreba epinefrina u kombinaciji s drugim modalitetima, dok su se ranije koristili i sklerozirajući agensi poput etanola. Upotrebom termalnih kontaktnih ili nek kontaktnih modaliteta terapije stvara se toplinski efekt koji dovodi do razvoja koagulacije proteina, edema, vazokonstrukcije i aktivacije koagulacijske kaskade indirektnim putem. U skupini termalnih modaliteta mogu se izdvojiti upotreba multipolarnih i termalnih sondi te argon plazma koagulacija. Mehaničku hemostazu moguće je uspostaviti upotrebom endoskopskih OTSC ili TTSC klipisa, omči za podvezivanje ili upotrebom hemostatskog praha kao novijeg rješenja s kratkotrajnim učinkom. Novim modelima prepoznavanja pacijenata visokog rizika nastoji se optimizirati postupak liječenja te smanjiti ekonomski trošak opsežne terapije, dok budućnost nosi usmjerenje ka personaliziranom pristupu u liječenju.

**Ključne riječi:** Nevaricealno krvarenje, Peptička ulkusna bolest, Stratifikacija rizika, Endoskopija, Hemostaza, Injekcijska terapija, Termalna terapija, Mehanička terapija

## Summary

### Current developments in therapy of non-variceal upper gastrointestinal bleeding

Non-variceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB) is a common emergency with a high rate of mortality and morbidity. Hemorrhage usually develops in the esophagus, stomach, or proximal duodenum while the presentation predominantly includes hematemesis, melena and hematochezia in the case of a massive bleeding. Peptic ulcer disease is regarded as the leading cause of hemorrhage, although the incidence is in decline due to the developments in the *Helicobacter pylori* eradication therapy. NVUGIB treatment is complex and can be divided into three stages: pre-endoscopy, endoscopy, post-endoscopy. During the pre-endoscopy stage, following the risk stratification using tools such as the Glasgow-Blatchford score, a red-blood cell transfusion can be considered with the specific groups of patients alongside with the pre-endoscopic use of erythromycin and high-dose PPI medication. Timing of the endoscopy is an important factor during the endoscopic stage. Endoscopy itself has both therapeutic and diagnostic role. The early form (<24h) of endoscopy is recommended while different etiologies require certain endoscopic modalities of treatment, which include thermal, injection and mechanical therapy. As a form of injection therapy, the most common choice is the use of epinephrine in combination with other modalities while a sclerosing agent, such as pure ethanol, has previously also been used. With the use of thermal contact or non-contact modalities, thermal effect is achieved, which causes protein coagulation, oedema, vasoconstriction and the activation of the coagulation cascade indirectly. Commonly used thermal modalities include multipolar and thermal probes alongside with the argon-plasma coagulation. Mechanical hemostasis can be achieved through the use of OTSC or TTSS endoscopic clips, band ligation devices and with hemostatic powder as a newer way of achieving temporary hemostasis. New models of accurate detection of high-risk patients offer the optimization of treatment with lower costs while the personalization of said treatment seems to be the way of the future.

**Key words:** Non-variceal bleeding, Peptic ulcer disease, Risk stratification, Endoscopy, Hemostasis, Injection therapy, Thermal therapy, Mechanical therapy





## 1. Uvod

Krvarenje u području gornjeg gastrointestinalnog sustava definira se kao svako krvarenje iznad Treitzovog ligamenta te time obuhvaća krvarenja u području jednjaka, želuca i proksimalnog duodenuma. Krvarenja nastala u tankome crijevu ispod razine Treitzovog ligamenta ili kolorektalno nazivamo srednjim i donjim krvarenjima gastrointestinalnog sustava (1). S obzirom na etiologiju, krvarenja iz područja gornjeg gastrointestinalnog sustava možemo dodatno podijeliti na ona varicealnog te nevaricealnog podrijetla. Uzrok varicealnog krvarenja gornjeg gastrointestinalnog sustava (VUGIB) leži u gastričnim ili ezofagealnim variksima koji su povezani s kroničnim bolestima jetre i portalnom hipertenzijom (2). U najvećoj mjeri nevaricealno krvarenje gornjeg gastrointestinalnog sustava (NVUGIB) uzrokovano je peptičkom ulkusnom bolešću, s udjelom od 36% (3). Zbog suvremene terapije inhibitorima protonske pumpe, incidencija se postupno smanjuje u korist drugih uzroka (4). Krvarenje je moguće i uslijed konzumacije nesteroidnih anti-inflamatornih lijekova (uključujući i aspirin u dozi  $\geq 500$  mg) i niskih doza aspirina (doze  $\leq 325$  mg) (2). Kao ostali potencijalni uzorci nastanka NVUGIB-a ističu se gastroduodenalne erozije, peptičke ezofagealne lezije poput ezofagitisa, vaskularne lezije poput Dieulafoy sindroma kojeg možemo opisati kao patološko stanje karakteristično po penetriranju podsluznice od strane tortuotične arterije abnormalne veličine, vaskularne ektazije (angiodisplazija), Mallory-Weiss sindrom, kojeg obilježavaju laceracije sluznice u području gastroezofagealnog spoja zbog rekurentnog povraćanja, a kao jedan od rjeđih uzroka NVUGIB-a navode se i neoplastične lezije (5),(6). Od svih akutnih krvarenja gornjeg gastrointestinalnog sustava na NVUGIB otpada 70% slučajeva, dok je godišnja incidencija 19.4 – 57.0 na 100,000 stanovnika (7). Terapija se može okvirno podijeliti na 3 faze, počevši od pre-endoskopske obrade, preko endoskopije, do post-endoskopske obrade pacijenta.

U ovom radu fokus je na terapiji bolesnika sa NVUGIB-om preporučenoj u najaktualnijim smjernicama i smjeru razvoja terapije u budućnosti. Radi se o čestom hitnom stanju raznovrsne etiologije, s postotkom mortaliteta od 3-10% (8), koji zahtijeva sistematičan i personaliziran pristup svakom pacijentu.

## 2. Pre-endoskopska obrada pacijenta

Kako Kate et al. navode u svojem radu iz 2022. godine o problematici akutnog nevaricealnog krvarenja, krvarenje iz područja gornjeg gastrointestinalnog sustava u pacijenata će se predominantno prezentirati pojavom hematemeze (povraćanje krvi) u kombinaciji s melenom (stolica crne boje) (9). Ukoliko je riječ o masivnom krvarenju, kao dodatna mogućnost postoji i nalaz hematokezije (prisustvo svježe krvi u stolici). Iako se radi o rijetkom simptomu, hematokezija upućuje na postojanje masivnog krvarenja. U sklopu uzimanja anamneze, nužno je prikupiti podatke o prijašnjim epizodama ovakvog tipa krvarenja ukoliko su zabilježene kod pacijenta te također podatke o terapiji te potencijalnom uzimanju nesteroidnih antireumatika, klopidogrela i varfarina. Bitno je obratiti pažnju i na podatak o prethodno dijagnosticiranoj infekciji bakterijom *Helicobacter pylori*, malignoj tvorbi, ostalim komorbiditetima te o povijesti operativnih zahvata kod bolesnika. Diferencijalno dijagnostički postoje drugi uzroci ovakve prezentacije krvarenja koje treba isključiti prije nego se postavi dijagnoza UGIB-a. Upravo zato, potrebno je provesti temeljiti fizikalni pregled te isključiti moguće krvarenje iz usne i nosne šupljine, ždrijela te respiratornog trakta. Prema smjernicama Europskog Društva za Gastrointestinalnu Endoskopiju (ESGE) iz 2021. godine, zbog mogućeg razvoja hipovolemijskog šoka s fatalnim ishodom uslijed manjka perfuzije tkiva i smanjene oksigeniranosti, na samom početku utvrđuje se postoje li znakovi hipovolemije te se procjenjuje opći hemodinamski status pacijenta (10). Ukoliko je narušen, nužna je volumna resuscitacija kristaloidnim otopinama poput fiziološke otopine ili Ringerovog laktata.

### 2.1. Stratifikacija rizika

U pre-endoskopskoj obradi, nakon obavezne procjene hemodinamskog stanja pacijenta i resuscitacije po potrebi, jedna od ključnih stavki jest stratifikacija rizika, prije svega koristeći Glasgow-Blatchford skalu (GBS) kao pomoć kliničaru u identifikaciji pacijenata niskog rizika. Glasgow-Blatchford skala uključuje niz parametara za procjenu stanja pacijenta kao što su razine ureje, hemoglobina, sistoličkog arterijskog tlaka, vrijednosti srčane frekvencije, prisutnost sinkope i melene, bolesti jetre ili srčanog zatajenja. Vrijednost zbroja na GBS skali  $\leq 1$  ukazuje nam da se radi o pacijentu niskog rizika te prema aktualnim smjernicama, kako od strane ESGE-a tako

i od strane American College of Gastroenterology (ACG), takvom pacijentu nije potrebna hospitalizacija, tj. rizik od krive procjene je prihvatljiv (10),(11). Zbog svoje visoke osjetljivosti od 99% kod vrijednosti od 0 do 1 (12),(13), GBS skala vrlo je učinkovita u prepoznavanju pacijenata niskog rizika od komplikacija krvarenja, s malim brojem lažnih negativnih nalaza, što se u ACG smjernicama razmatra i kroz ekonomski aspekt terapije (11). Uzme li se u obzir da se ovim postupkom dolazi do, možemo reći, vrlo pouzdane filtracije pacijenata kojima zaista treba bolnička skrb, upotreba GBS skale kao alata za kliničku procjenu rizika vrlo je korisna i u ekonomskom smislu, ako promatramo smanjenje potencijalnih bolničkih troškova pacijenata kojima skrb u konačnici nije bila potrebna (11). Uz GBS skalu moguće je korištenje i drugih skala kao alata u procjeni stanja pacijenta kao što su Rockall sustav ocjenjivanja, koji može biti pre-endoskopski i ukupni, te AIM 65 (10). Rockall sustav u obzir uzima pacijentovu dob, hemodinamski status preko podataka o sistoličkom arterijskom tlaku i frekvenciji srca, komorbiditetima te endoskopski vidljive znakove krvarenja te kao takav predstavlja dobar prediktivni alat u smislu procjene mortaliteta i rizika od ponovnog krvarenja (14). AIM65 skala korisna je u procjeni trajanja hospitalizacije, troškova bolničkog liječenja kao i bolničkog mortaliteta te kao i Rockall sustav uzima u obzir pacijentovu dob i vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka ali i razine serumskog albumina, protrombinsko vrijeme i mentalni status (15),(16),(17),(18). U kohortnoj studiji iz 2017.godine Stanley et al. za cilj su imali usporediti sposobnost predviđanja potrebe za intervencijom između najčešće klinički korištenih skala te je tako istraživanje uključivalo i GBS, Rockall sustav ocjenjivanja i AIM65 skalu (12). GBS je identificiran kao skala najrelevantnija za procjenu potreba za bolničkim liječenjem i intervencijom kod pacijenata te je prag zbroja na GBS skali  $< 1$  također prepoznat kao optimalan za procjenu rizika kod pacijenata s akutnim krvarenjem. Potraga za novim alatima u procjeni stanja pacijenata i najboljim terapijskim postupcima i dalje je u tijeku. Valja izdvojiti neke od novijih kao što je Nagoya University Score (N score) za procjenu potrebe endoskopskog liječenja (19),(20). N score uzima u obzir četiri faktora od čega tri kao pozitivne prediktore (sinkopa, urea nitrat u krvi (BUN) i omjer BUN/kreatinin) i antikoagulantnu terapiju kao negativni prediktor. Postoje istraživanja koja razmatraju korištenje neutrofilno-limfocitnog omjera za procjenu rizika i daljnje postupanje s pacijentom (53). Za potrebe procjene mortalitetnog rizika kod pacijenata s gastrointestinalnim krvarenjem na temelju prikupljenih podataka, razvijeni su modeli strojnog učenja (54).

## 2.2. Transfuzija

U ovoj fazi terapije razmatra se i transfuzija koncentrata eritrocita (KE) ukoliko pacijenti zadovoljavaju određene uvjete postavljene na temelju razine hemoglobina u krvi (11),(10). Prema ACG i ESGE smjernicama, preporučeno je restriktivan pristup transfuziji pri kojem je prag za transfuziju KE postavljen na  $<7\text{g/dL}$  za pacijente koji su okarakterizirani kao hemodinamski stabilni te  $<8\text{g/dL}$  ukoliko pacijent boluje od kardiovaskularnih bolesti (21),(22). Restriktivan pristup povezan je sa smanjenim mortalitetom i daljnjim krvarenjem te ima pozitivan utjecaj na ishod terapije (23).

## 2.3. Medikamentna terapija

ACG smjernice kao sastavnice pre-endoskopske medikamentne terapije navode eritromicin i IPP terapiju (11). Eritromicin (250 mg, 20-90min prije endoskopskog zahvata) kao prokinetički agens doprinosi boljoj vizualizaciji prilikom endoskopskog zahvata poticanjem distalnog pomaka ugruška. Korištenje eritromicina u navedenoj dozi može imati i druge pozitivne učinke kao što su skraćenje trajanja hospitalizacije i smanjena potreba za ponovnom endoskopijom. IPP se može uključiti u pre-endoskopsku terapiju u visokim dozama, kako bi se pokušalo utjecati na smanjenje potrebe za endoskopskim zahvatom, ali ne smije biti razlog odgodi potrebnog endoskopskog zahvata (22),(10). Upravljanje antitrombotskom terapijom, ukoliko je pacijent prima, također je od velike važnosti u ovoj početnoj fazi terapije pacijenta (11),(10). Prema ESGE smjernicama, prilikom uzimanja monoterapije aspirina niskih doza kao primarne profilakse, uzimanje se može prekinuti i nastaviti nakon ponovljene kliničke procjene (10). Ukoliko se radi o terapiji u svrhu sekundarne profilakse, preporuka je da se terapija niskih doza aspirina ne prekida. Ako ipak dođe do prekida terapije, ona se mora nastaviti u roku od tri do pet dana. Prilikom uzimanja dvostruke antitrombotske terapije, prekid aspirina se ne preporučuje, što nije slučaj s drugim antitrombotskim agensom, koji se nakon prekida ponovno uključuje u terapiju unutar pet dana.

### **3. Endoskopija**

U sklopu endoskopske obrade, vremenski interval od početka simptoma pacijenta do izvođenja zahvata važan je faktor u liječenju te u tom pogledu endoskopija može biti hitna (<12 sati), rana (<24 sata) i odgođena (>24 sata) (10). Kod pacijenata s krvarenjem prouzrokovanim peptičkim ulkusom potrebno je na temelju Forrest klasifikacije utvrditi stupanj rizika, jer upravo kod pacijenata s aktivnim krvarenjem i neaktivnim krvarenjem praćenim vidljivom krvnom žilom postoji snažna preporuka za endoskopsko liječenje (10),(11). S obzirom na subjektivnu narav opisivanja patoloških pojava, Forrest klasifikacija služi za standardizaciju opisa karakteristika peptičkih ulkusa (24). Za pacijente kojima su određeni visoko rizični znakovi krvarenja (Fla, Flb i FIIa stupnjevi prema Forrest klasifikaciji), endoskopska hemostaza smatra se mnogo učinkovitijom terapijom u odnosu na farmakološku (25),(26). Upravo s mogućnošću boljeg uvida i vizualizacije izvora krvarenja, provođenjem endoskopskog zahvata ujedno se potvrđuje radna dijagnoza, čineći tako ulogu endoskopije ne samo terapijskom već i dijagnostičkom. Novije mogućnosti vizualizacije poput upotrebe Doppler endoskopske sonde za prikaz prokrvljenosti, nude potencijalno još bolje ishode liječenja u budućnosti (52),(55). Za postizanje hemostaze endoskopskim putem postoje različiti modaliteti koje okvirno možemo prema kategorijama podijeliti na postupke termalne koagulacije, injekcijsku terapiju te postupke mehaničke hemostaze korištenjem endoskopskih klipsa, omči te hemostatskog praha (27),(28),(8).

#### **3.1. Termalna terapija**

Uređaji za provođenje termalne terapije mogu se podijeliti na kontaktne i nekontaktne (10). Termalne sonde kao oblik kontaktnog termalnog uređaja provode toplinu u direktnom kontaktu s tkivom, dok multipolarne sonde (MPEC) ostvaruju toplinski učinak indirektno prolaskom toka električne struje. Monopolarni hemostatski forceps (MHF) također spada u skupinu kontaktnih uređaja, dok se nekontaktnim oblikom terapije smatra upotreba argon plazma koagulacije (APC). Toplinski efekt postignut korištenjem termalnih modaliteta terapije dovodi do koagulacije proteina, edema, vazokonstrikcije i pokretanja koagulacijske kaskade indirektnim putem. Za postizanje

hemostaze termalnim putem, Kovacs i sur. izdvajaju tri najpoznatije terapije, pa tako navode korištenje MPEC-a, termalnih sondi te argon plazma koagulacije (APC) (29). Pri dodiru sonde s tkivom nastaje toplinski efekt na podležee tkivo i krvne žile djelovanjem električne struje. Posebnost MPEC-a je u postojanju dvije ili više elektroda, između kojih protječe tok električne struje pri samom vrhu sonde. Time se smanjuje rizik za dubinsko oštećenje i perforaciju zbog pretežito površinskog djelovanja. Korištenjem sondi promjera od 3.4 mm u kombinaciji s pritiskom na mjesto krvarenja, postiže se koaktivna koagulacija podležee krvne žile. Pritisak dovodi do privremenog prekida krvotoka, nakon čega termalni učinak omogućava zatvaranje oštećenih krvnih žila. Ukoliko se koriste postavke niže energije tijekom dužeg djelovanja (5-10 sekundi), koaktivnom koagulacijom mogu se postići učinci koji prodiru dublje u tkivo (30).

#### 3.1.1. Argon plazma koagulacija

Argon plazma koagulacija spada u nekontaktne oblike termalne terapije (10). Metoda koristi monopolarnu izmjeničnu struju visoke frekvencije, koja se bez kontakta s podlogom prenosi do ciljanog tkiva. Kroz ionizirani argon, elektroni prolaze put od sonde do tkiva gdje se ostvaruje površinski koagulacijski učinak. S obzirom na to da je djelovanje pretežito površinsko, metoda se smatra neadekvatnom za kvalitetno saniranje krvarenja većih krvnih žila u podležecem tkivu (31). Unatoč tome, Laine et al. u svojoj randomiziranoj kontrolnoj studiji iz 2009. godine navode kako se konačni učinak APC-a može usporediti s onim postignutim primjenom kontaktne termalne terapije ili sklerozirajućeg agensa poput polidokanola (25).

#### 3.1.2. Toplinske sonde

Uporabom toplinske sonde omogućen je prijenos toplinske energije u više smjerova, kako tangencijalno tako i perpendikularno, dok njena teflonska obloga onemogućava priljublivanje za tkivo (29). Sama primjena uključuje pritisak sonde na mjesto krvarenja uz otpuštanje 4-5 impulsa energije koja iznosi 25 – 30J po impulsu (ukupno 125-150J) za svaku zonu tamponade (30). Kate et al. navode termalnu ablaciju kao

jednu od najučinkovitijih metoda za postizanje hemostaze (9). Upotrebom toplinske sonde postiže se termički učinak kojim endoskopičar utječe na tijek krvarenja, zaustavljajući ga uz sprječavanje ponovnog krvarenja. Kao moguću negativnu stranu postupka može se izdvojiti nepreciznost u smislu stradavanja okolnog tkiva uslijed lateralnog termičkog učinka nastalog djelovanjem sonde, koje prodire u tkivo do većih dubina od terapijski propisanih. Za veću operativnu preciznost moguće je razmotriti korištenje monopolarnog hemostatskog forcepsa (MHF), koji s manjim promjerom sonde omogućava veću mobilnost i bolju učinkovitost u slučaju zahtjevne lokalizacije ulkusa. Zbog povećanja razine sigurnosti, MHF-om se uz pomoć kontinuiranog vala (čija voltaža ne prelazi vrijednost od 200 V), izbjegava efekt karbonizacije i rezanje tkiva, pritom ostvarujući čistu koagulaciju (32). Negativna strana ove metode je potencijalno smanjen koagulacijski učinak uslijed kontakta s krvi, ugruškom ili vodom u području između vrha forcepsa i mjesta krvarenja (10). Kate et al. kao glavni nedostatak ove metode vide ekonomski trošak, koji se u ovom trenutku smatra značajnim i ograničavajućim za širu primjenu (9). Pri razmatranju učinkovitosti MHF-a, valja napomenuti da su Toka et al. u svojem istraživanju uspoređivali postizanje početne hemostaze prilikom korištenja endoskopskih klipsa u usporedbi s MHF-om, pri čemu je potonja metoda postigla učinak od 98% u usporedbi s 80% postignutih uporabom klipsa (33).

### **3.2. Injekcijska terapija**

U sklopu injekcijske terapije, ESGE i ACG smjernice preporučuju injekciju epinefrina (1:10000) u području baze ulkusa za postizanje privremene hemostaze prilikom krvarenja zbog peptičke ulkusne bolesti (10),(11),(9). Nadalje, smjernice savjetuju protiv korištenja injekcijske terapije epinefrinom kao monoterapije za krvarenje uzrokovano peptičkim ulkusom, već se preporučuje upotreba u kombinaciji s drugim terapijskim opcijama u sklopu tzv. kombinirane terapije (10),(11),(22),(34). Razlog leži u povećanom broju slučajeva ponovnog krvarenja nakon primjene injekcijske monoterapije (27),(28),(8). S obzirom na učinak privremene hemostaze, injekcijska terapija pomaže u kontroli krvarenja te poboljšava učinak ostalih modaliteta (9). Postupak injekcije čistim etanolom, koji djeluje kao sklerozirajući agens, utječe na smanjenje mortaliteta i daljnjeg krvarenja te se također našao na popisu mogućih modaliteta terapije u sklopu ACG smjernica (11),(25). Alkohol kao sklerozirajući

faktor uzrokuje nekrozu tkiva te ga to čini potencijalnim uzrokom krvarenja, ulceracije te u konačnici perforacije, stoga je potreban oprez pri primjeni u vidu poštivanja granice od 1 mL maksimalne doze unosa u injekcijskom postupku (29). U većini centara danas je skleroterapija postala opsolentna, te se preferira kombinacija infiltracije okoline ulkusa otopinom adrenalina uz termokoagulaciju toplinskom sondom.

### **3.3. Mehanička terapija**

Od mehaničkih postupaka hemostaze valja izdvojiti upotrebu endoskopskih klipisa te omči za podvezivanje krvnih žila za sanaciju krvarenja iz peptičkog ulkusa (29). Endoskopske klipse utječu na zaustavljanje krvarenja te pružaju mogućnost bržeg cijeljenja, dok im učinak može biti usporediv s kirurškom ligacijom (29). „Through-the-scope“ (TTSC) endoskopske klipse svojom učinkovitošću mogu se usporediti po pitanju smanjenja ponovnih epizoda krvarenja s termokoagulacijom (35). Osim u slučajevima prevelikog promjera krvne žile (>2mm), metoda endoskopskih klipisa može biti ograničena i složenom lokalizacijom krvareće lezije, ukoliko se radi o području duodenuma ili male želučane krivine (29). U takvim slučajevima složene lokalizacije, termokoagulacija je preferirani izbor terapije (9). Neuspjela endoskopska sanacija krvarenja jedan je od neželjenih ali vrlo mogućih ishoda terapije. Kao rješenje za problem rekurentnog krvarenja, pojavljuje se novija metoda „Over-the-scope“ endoskopskih klipisa, koja se u istraživanju Schmidt et al. iz 2018. pokazala kao superiorna metoda u odnosu na TTSC (36).

#### **3.2.1. Hemostatski prah**

Nekontaktni modalitet koji pokazuje obećavajuće rezultate jest upotreba hemostatskog praha za postizanje mehaničke hemostaze kod pacijenata sa NVUGIB-om (37),(38),(39). Do hemostaze dolazi nakon doticaja praha s vlažnom podlogom, čime nastaje mehanička barijera koja dovodi do smanjenja krvarenja (38),(39). Postignuti učinak ipak nije dugotrajan te prestaje nakon 24 sata u slučaju Hemospraya®/ TC-325 (Cook medical, Winston-Salem, North Carolina, SAD), što ga čini dobrim kratkotrajnim ali ne i dugotrajnim rješenjem za sanaciju lezija visokog



rizika prema Forrest klasifikaciji (40). ESGE smjernice definiraju perzistentno krvarenje kao „aktivno krvarenje refraktno na standardne hemostatske modalitete“ te u slučaju takvog tipa krvarenja preporučuju upravo topički hemostatski sprej kao jedno od mogućih privremenih rješenja (10). Prema ACG smjernicama TC-325 se također preporučuje u svrhu privremene sanacije, nakon koje je potrebna upotreba drugih, konačnih modaliteta terapije (11),(27),(22).

#### **4. Post-endoskopska obrada pacijenta**

##### **4.1. Terapija inhibitorima protonske pumpe**

Antisekretorna terapija jedno je od glavnih obilježja post-endoskopske skrbi u pacijenata s NVUGIB-om. Preporučuje se propisivanje kontinuirane ili intermitentne trodnevne terapije IPP u visokim dozama (11). Kontinuirana visokodozna IPP terapija podrazumijeva korištenje IPP nakon endoskopskog zahvata, prvo u visokim dozama (intravenski bolus 80mg) a potom postupnom infuzijom od 8mg/sat (11). Time se djeluje na smanjenje mortaliteta i stope ponovljenog krvarenja (34),(22). Kao alternativno rješenje moguće je odrediti intermitentnu visokodoznu IPP terapiju intravenski ili oralno dva do četiri puta dnevno (11).

##### **4.2. „Second-look“ endoskopija**

Prethodno praktcirana ponovljena endoskopija ili „second look“ endoskopija više nije preporučena kao postupak u terapiji pacijenta sa NVUGIB-om (10). Radi se o postupku endoskopskog zahvata provedenog rutinski u 24 sata od inicijalne endoskopije (34). Prema istraživanjima, „second look“ endoskopija nije pokazala prednost u liječenju pacijenata s krvarenjem uzorkovanim peptičkim ulkusom te je dovedena u pitanje potreba za provođenjem takvog zahvata (41),(42). Nadalje, ovaj postupak prema Park et al. ne samo da ne doprinosi pozitivnom ishodu liječenja već također pokazuje i kontraproduktivne učinke, u vidu povećanja stope ponovnog krvarenja unutar 30 dana od provedenog zahvata (42). „Second look“ endoskopija preporučuje se kod visokorizičnih pacijenata čija je inicijalna endoskopija ponudila slabiju vizualizaciju i endoskopičar ne smatra da je zahvat dao puni uvid u situaciju. Također se preporučuje i u slučajevima kada je na inicijalnoj endoskopiji utvrđeno

aktivno krvarenje te ukoliko postoji procjena da adekvatna hemostaza nije postignuta (10).

#### 4.3. Rekurentno krvarenje

Prilikom kliničke obrade pacijenata sa NVUGIB-om potrebno je jasno razlikovati perzistentno od rekurentnog krvarenja. Kako je već prije navedeno, perzistentno krvarenje definira se kao „aktivno krvarenje refraktorno na standardne hemostatske modalitete“ dok je rekurentno krvarenje okarakterizirano kao „krvarenje koje se javlja nakon uspješnog inicijalnog endoskopskog zahvata“ (10). U svrhu pravovremenog prepoznavanja rekurentnog krvarenja, potrebno je uočiti kliničke znakove vrlo često udružene s ovim tipom krvarenja, koji se javljaju nakon prethodno postignute normalizacije relevantnih parametara (10). Pojava hematemeze nakon inicijalne endoskopije, rekurentne hipotenzije i tahikardije, pojava melene te pad razine hemoglobina za  $\geq 2$  g/dL unatoč prethodnoj stabilizaciji, govore u prilog postojanja rekurentnog krvarenja kod pacijenta (34),(22),(27). Nakon utvrđenog rekurentnog krvarenja, preporučuje se pristupanje ponovnom endoskopskom zahvatu s obzirom na bolji ishod liječenja u odnosu na klasični operativni zahvat (43).

#### 4.4. Transkateterska angiografska embolizacija i operativni zahvat

Transkateterska angiografska embolizacija (TAE) jedna je od terapijskih mogućnosti koja se može razmotriti u slučajevima refraktornog krvarenja nakon neuspješne endoskopske intervencije umjesto operativnog zahvata ili ako isti nije dostupan (10),(9). Ukoliko pacijent nije uspješno hemodinamski stabiliziran a endoskopski hemostatski zahvat nije uspio iz drugog pokušaja, pacijent se smatra kandidatom za operativni zahvat (44). Uspješnost resuscitacije može se promatrati kroz broj jedinica krvi koje je pacijent primio transfuzijom, čime se broj veći od 10 jedinica u mlađih pacijenata ili 6 jedinica u starijih, smatra neuspješnom resuscitacijom i operativni zahvat je izgledna opcija za daljnje postupanje (44). Glavni cilj operativnog zahvata svakako je zaustavljanje krvarenja, dok sama tehnika ovisi o lokalizaciji ulkusa u slučaju bolesti peptičkog ulkusa, njegovoj veličini te se kao značajan faktor nameće i hemodinamska stabilnost pacijenta (9).

#### 4.5. Helicobacter pylori

Prema ESGE smjernicama, detekcija *H.Pylori* kod pacijenata s akutnim krvarenjem preporučuje se već pri prvom endoskopskom zahvatu, u svrhu što ranijeg utvrđivanja prisustva bakterije i početka adekvatne antibiotske terapije (10). U prilog ranijeg započinjanja terapije govori istraživanje Chang et al. iz 2015.godine, čiji rezultati pokazuju veću razinu rizika re-hospitalizacije kod pacijenata čija je terapija eradikacije započela 120 dana i kasnije od postavljanja dijagnoze (45). Radi se o kasnom započinjanju terapije koje je dovelo do više re-hospitalizacija uslijed komplikacija u usporedbi s pacijentima koji su terapiju počeli primati prije 120. dana. Štoviše, odgoda početka terapije od samo 8-30 dana može povećati rizik komplikacija (46). Prisutnost *H.Pylori* prilikom testiranja može ostati neprepoznata prilikom dobivanja lažno negativnog rezultata te samim time pacijent ostaje uskraćen za prijeko potrebnu terapiju eradikacije. U pokušaju izbjegavanja takvog scenarija, preporučuje se ponoviti testiranje unutar 4 tjedna od inicijalnog testiranja (47).

#### 4.6. Antiagregacijska i antikoagulantna terapija

Kardiovaskularnim bolesnicima s propisanom dvojnou antiagregacijskom terapijom, zbog povećane opasnosti od gastrointestinalnog krvarenja, na snazi je snažna preporuka za paralelno uzimanje inhibitora protonske pumpe (10). Korištenje IPP lijekova zajedno s dvojnou antiagregacijskom terapijom smanjuje rizik od ponovnog krvarenja kod pacijenata s aktivnim krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta u anamnezi (34),(48),(49),(50). Pacijentima s preegzistirajućim lezijama, korištenje antikoagulantne terapije povećava rizik od krvarenja (10). Uzimanje IPP profilakse stoga se preporučuje svim pacijentima kojima neophodna antikoagulantna terapija i uzimanje nesteroidnih antireumatika može pogoršati zdravstveno stanje i dovesti do krvarenja (51). Samo upravljanje antikoagulantnom terapijom kod pacijenata s NVUGIB-om predstavlja svojevrsan izazov, koji podrazumijeva donošenje kliničke odluke na temelju vrijednosti dobivenih na CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i HAS-BLED skali te procjeni ravnoteže između rizika ponovnog krvarenja ili trombotskog događaja (10). Iako samo vrijeme početka ponovnog uzimanja antikoagulantne terapije nije jasno određeno, ESGE smjernice preporučuju početak terapije unutar 7 dana od krvarenja

ili nedugo nakon, dok je kod pacijenata procijenjenog visokog trombotskog rizika terapiju potrebno uvesti u najkraćem mogućem roku (10).

## **5. Zaključak**

Zbog povezanosti sa značajnim mortalitetom i morbiditetom, udruženim s činjenicom da se radi o čestoj patologiji visokog stupnja hitnosti, nevaricealno krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta klinički je entitet koji iziskuje posebnu pažnju i pravovremeno donošenje bitnih kliničkih odluka. Terapija ovakvog tipa krvarenja vrlo je složena te uključuje kompleksno liječenje pacijenata po fazama. S obzirom na kompleksnost, brojnost i raznovrsnost postupaka uključenih u terapiju, s ekonomskog gledišta može se zaključiti da liječenje pacijenata sa NVUGIB-om predstavlja signifikantan financijski trošak. Budućnost razvoja terapije svakako nosi nove oblike optimizacije postupaka terapije s ciljem implementacije protokola koji pružaju maksimalnu zdravstvenu zaštitu pacijenata uz manje financijsko opterećenje sustava. Nastavno na problem ekonomskog troška, njegovom smanjenju svakako bi pridonio razvoj novih metoda stratifikacije rizika za prepoznavanje visokorizičnih pacijenata, kojima je zaista potrebna sveobuhvatna bolnička obrada. Pronalazak novih indikatora i skala za prepoznavanje takvih kliničkih slučajeva je u tijeku, poput istraživanja o upotrebi N-scorea ili korištenja neutrofilno-limfocitnog omjera za procjenu rizika. Novi tehnološki trendovi, kao što je razvoj umjetne inteligencije, nude mnoštvo novih mogućnosti u brojnim sferama ljudskog djelovanja pa tako i u području medicine. Razvijeni su modeli strojnog učenja kojima se na temelju prikupljenih podataka procjenjuje mortalitetni rizik kod pacijenata s gastrointestinalnim krvarenjem, čineći ih vrlo vrijednim kliničkim alatom za donošenje odluka i određivanje terapije. Delikatno upravljanje antitrombocitnom i antikoagulantnom terapijom kod pacijenata sa NVUGIB-om također je područje koje može imati velike koristi od upotrebe strojnog učenja za utvrđivanje razina prihvatljivog rizika kod specifičnih skupina pacijenata. Napredak u samoj tehnologiji endoskopskih zahvata u vidu novih, naprednijih instrumenata kao i novih mogućnosti vizualizacije poput upotrebe Doppler endoskopske sonde za prikaz prokrvljenosti, nudi potencijalno još bolje ishode liječenja u budućnosti. Svaki pacijent svojom, vrlo često jedinstvenom anamnezom, čini zaseban izazov te su suradnja s pacijentom i individualan pristup temelji personalizirane terapije pacijenta sa NVUGIB-om kojoj

treba težiti. Pristup je to koji jamči temeljito razmatranje jedinstvenih potreba svakog pacijenta, s obzirom na njihove karakteristike, te odabir optimalnog oblika terapije u svrhu pozitivnog ishoda liječenja.

## 6. Literatura

1. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Vol. 390, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. p. 613–24.
2. Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, Fujishiro M, Scheiman JM, Gralnek IM, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Prim.* 2018 Apr 19;4.
3. Hearnshaw SA, Logan RFA, Lowe D, Travis SPL, Murphy MF, Palmer KR. Use of endoscopy for management of acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: results of a nationwide audit. *Gut.* 2010 Aug ;59(8):1022–9.
4. Alruzug IM, Aldarsouny TA, Semaan T, Aldaher MK, AlMustafa A, Azzam N, et al. Time trends of causes of upper gastrointestinal bleeding and endoscopic findings. *Saudi J Gastroenterol.* 2021 Jan 1;27(1):28.
5. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014 Dec 1 ;43(4):643–63.
6. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol.* 2013 Apr;48(4):439–47.

7. Bai Y, Li ZS. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding (2015, Nanchang, China). *J Dig Dis*. 2016 Feb 1;17(2):79–87.
8. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Oct 1;47(10):a1–46.
9. Kate V, Sureshkumar S, Gurushankari B, Kalayarasan R. Acute Upper Non-variceal and Lower Gastrointestinal Bleeding. *J Gastrointest Surg*. 2022 Apr 1;26(4).
10. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. Vol. 53, *Endoscopy*. Georg Thieme Verlag; 2021. p. 300–32.
11. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2021 May 1;116(5):899–917.
12. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ*. 2017 Jan 4;356.
13. Kim H seok, Peng FB, Gomez Cifuentes JD. Regarding: Shung et al: Validation of a Machine Learning Model That Outperforms Clinical Risk Scoring Systems for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology*. 2020 Jun 1;158(8):2308–9.

14. Bozkurt MA, Peker KD, Unsal MG, Yirgin H, Kahraman İ, Aliş H. The Importance of Rockall Scoring System for Upper Gastrointestinal Bleeding in Long-Term Follow-Up. *Indian J Surg.* 2017 Jun 1;79(3):188.
15. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2011 Dec;74(6):1215–24.
16. Hyett BH, Abougergi MS, Charpentier JP, Kumar NL, Brozovic S, Claggett BL, et al. The AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2013 Apr;77(4):551–7.
17. Nakamura S, Matsumoto T, Sugimori H, Esaki M, Kitazono T, Hashizume M. Emergency endoscopy for acute gastrointestinal bleeding: prognostic value of endoscopic hemostasis and the AIMS65 score in Japanese patients. *Dig Endosc.* 2014;26(3):369–76.
18. Gaduputi V, Abdulsamad M, Tariq H, Rafeeq A, Abbas N, Kumbum K, et al. Prognostic Value of AIMS65 Score in Cirrhotic Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014.
19. Ito N, Funasaka K, Furukawa K, Kakushima N, Hirose T, Muroi K, et al. A novel scoring system to predict therapeutic intervention for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Intern Emerg Med.* 2022 Mar 1;17(2):423–30.
20. Ito N, Funasaka K, Fujiyoshi T, Furukawa K, Kakushima N, Furune S, et al. Modified N score is helpful for identifying patients who need endoscopic intervention among those with black stools without hematemesis. *Dig Endosc.* 2022 May 24

21. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA* [Internet]. 2016 Nov 15;316(19):2025–35.
22. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Guideline recommendations from the international consensus group. *Ann Intern Med*. 2019 Dec 3;171(11):805–22.
23. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012 Mar;107(3):345–60.
24. Forrest JAH, Finlayson NDC, Shearman DJC. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* (London, England). 1974 Aug 17;2(7877):394–7.
25. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jan;7(1):33–47.
26. 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 Apr;69(4):786–99.
27. Sung JJY, Chiu PWY, Chan FKL, Lau JYW, Goh KL, Ho LHY, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut*. 2018;67(10):1757–68.
28. Mullady DK, Wang AY, Waschke KA. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Therapies for Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020 Sep 1;159(3):1120–8.



29. Kovacs TOG, Jensen DM. ENDOSCOPIC THERAPY OF SEVERE ULCER BLEEDING. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011 Oct;21(4):681–96.
30. Jensen DM, Machicado GA. Endoscopic Hemostasis of Ulcer Hemorrhage with Injection, Thermal, and Combination Methods. *Tech Gastrointest Endosc.* 2005 Jul 1;7(3):124–31.
31. Kovacs TOG, Jensen DM. Recent advances in the endoscopic diagnosis and therapy of upper gastrointestinal, small intestinal, and colonic bleeding. *Med Clin North Am.* 2002 Nov;86(6):1319–56.
32. Fujishiro M, Abe N, Endo M, Kawahara Y, Shimoda R, Nagata S, et al. Retrospective multicenter study concerning electrocautery forceps with soft coagulation for nonmalignant gastroduodenal ulcer bleeding in Japan. *Dig Endosc.* 2010 Jul;22 Suppl 1(SUPPL. 1).
33. Toka B, Eminler AT, Karacaer C, Uslan MI, Koksas AS, Parlak E. Comparison of monopolar hemostatic forceps with soft coagulation versus hemoclip for peptic ulcer bleeding: a randomized trial (with video). *Gastrointest Endosc.* 2019 Apr 1;89(4):792–802.
34. Oakland K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019 Oct 1;42–43.
35. Sung JJY, Tsoi KKF, Lai LH, Wu JCY, Lau JYW. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut.* 2007 Oct;56(10):1364–72.
36. Schmidt A, Gölder S, Goetz M, Meining A, Lau J, von Delius S, et al. Over-the-Scope Clips Are More Effective Than Standard Endoscopic Therapy for Patients With Recurrent Bleeding of Peptic Ulcers. *Gastroenterology.* 2018 Sep 1 ;155(3):674-686.e6.

37. Thayalasekaran S, Dixon S, Mundre P, Bhandari P, Longcroft-Wheaton G. PTH-054A Hemospray use in the management of upper gastrointestinal haemorrhage: a 2-year experience across 2 teaching hospitals in the north and south of England. *Gut*. 2017 Jul 1;66(Suppl 2):A232–A232.
38. Haddara S, Jacques J, Leclaire S, Branche J, Leblanc S, Le Baleur Y, et al. A novel hemostatic powder for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter study (the “GRAPHE” registry). *Endoscopy*. 2016 Dec 1;48(12):1084–95.
39. Sinha R, Lockman KA, Church NI, Plevris JN, Hayes PC. The use of hemostatic spray as an adjunct to conventional hemostatic measures in high-risk nonvariceal upper GI bleeding (with video). *Gastrointest Endosc*. 2016 Dec 1;84(6):900-906.e3.
40. Chen YI, Barkun AN. Hemostatic Powders in Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Jul 1;25(3):535–52.
41. Chiu PWY, Joeng HKM, Choi CLY, Tsoi KKF, Kwong KH, Lam SH, et al. High-dose omeprazole infusion compared with scheduled second-look endoscopy for prevention of peptic ulcer rebleeding: a randomized controlled trial. *Endoscopy* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Jun 23];48(8):717–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27275859/>
42. Park SJ, Park H, Lee YC, Choi CH, Jeon TJ, Park JC, et al. Effect of scheduled second-look endoscopy on peptic ulcer bleeding: a prospective randomized multicenter trial. *Gastrointest Endosc*. 2018 Feb 1;87(2):457–65.
43. Lau JYW, Sung JJY, Lam YH, Chan ACW, Ng EKW, Lee DWH, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med*. 1999;340(10):765–7.

44. Kim JS, Kim B-W, Kim DH, Park CH, Lee H, Joo MK, et al. Guidelines for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gut Liver*. 2020 Sep 15;14(5):560–70.
45. Chang SS, Hu HY. Helicobacter pylori Eradication within 120 Days Is Associated with Decreased Complicated Recurrent Peptic Ulcers in Peptic Ulcer Bleeding Patients. *Gut Liver*. 2015 May 1;9(3):346–52.
46. Sverdén E, Brusselaers N, Wahlin K, Lagergren J. Time latencies of Helicobacter pylori eradication after peptic ulcer and risk of recurrent ulcer, ulcer adverse events, and gastric cancer: a population-based cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2018 Aug 1;88(2):242-250.e1.
47. Sánchez-Delgado J, Gené E, Suárez D, García-Iglesias P, Brullet E, Gallach M, et al. Has H. pylori prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):398–405.
48. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollón F, Forné M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102(3):507–15.
49. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008 Oct 28;118(18):1894–909.
50. Kwok CS, Nijjar RS, Loke YK. Effects of proton pump inhibitors on adverse gastrointestinal events in patients receiving clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2011;34(1):47–57.

51. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Reduced Risk of Warfarin-Related Serious Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology*. 2016 Dec 1;151(6):1105-1112.e10.
52. Sung JJY, Laine L, Kuipers EJ, Barkun AN. Towards personalised management for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut*. 2021 May 1;70(5):818–24.
53. R D, B T, M A, Y K, A K, M H G, et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio predict mortality in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2022;28(5).
54. Deshmukh F, Merchant SS. Explainable Machine Learning Model for Predicting GI Bleed Mortality in the Intensive Care Unit. *Am J Gastroenterol*. 2020 Oct 1;115(10):1657–68.
55. Jensen DM, Kovacs TOG, Ohning G V., Ghassemi K, Machicado GA, Dulai GS, et al. Doppler Endoscopic Probe Monitoring of Blood Flow Improves Risk Stratification and Outcomes of Patients With Severe Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastroenterology*. 2017 May 1;152(6):1310-1318.e1.

## **Zahvale**

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Nevenu Baršiću na stručnim savjetima, susretljivosti i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Mojim roditeljima, Heidi i Marijanu, upućujem veliko hvala na godinama podrške, odricanja i razumijevanja na mom putu stjecanja liječničkog zvanja. Bratu Luki, sestri Franciski i baki Franciski zahvaljujem se na bezrezervnoj potpori tijekom svih ovih godina.

Mojoj Lini hvala na svakoj riječi podrške i što mi je uljepšala godine studija te bila uz mene u svim bitnim trenucima.

Veliko hvala i mojim kolegama i prijateljima na prijeko potrebnoj potpori, savjetima i lijepoj riječi.

## **Životopis**

Rođen sam u Zagrebu 22.8.1994.godine. Uz pohađanje osnovne škole Antuna Gustava Matoša, koju završavam s odličnim uspjehom uz posebnu nagradu škole, bavim se glazbom te započinjem svoje glazbeno obrazovanje u Glazbenoj školi Pavla Markovca u Zagrebu. 2009. godine osvajam „Oskar znanja“ za prvo mjesto na državnom natjecanju u kategoriji „Komorna glazba“ te upisujem matematičko-informatički smjer 15. Gimnazije u Zagrebu. 2013. godine, nakon brojnih nacionalnih i međunarodnih priznanja u pojedinačnoj i grupnoj kategoriji glasovirskih natjecanja, završavam srednju glazbenu školu uz stjecanje zvanja glazbenik-klavirist. Iste godine upisujem i Medicinski fakultet u Zagrebu dok glazbeno djelovanje nastavljam u okviru zbora medicinskog fakulteta „Lege artis“, u kojem aktivno sudjelujem kao dugogodišnji član. 2017. godine, u sklopu proslave 100 godina Medicinskog fakulteta u Zagrebu, dodijeljena mi je „Posebna dekanova nagrada za društveno korisni doprinos Medicinskom fakultetu“. U ljeto 2020. godine sudjelujem u projektu European Social Fonda pod nazivom „EXPPAND Summer school of clinical nutrition and diet therapy“ te u vrijeme pandemije COVID-19 volontiram u pozivnom centru Škole narodnog zdravlja Andrija Štampar. 2021. godine, nakon pohađanja „Emergency medical summer school“ u Zadru, stječem ILS (Immediate Life Support) certifikat.