

Ocjena potrebe za ranom endoskopskom intervencijom u bolesnika s akutnim krvarenjem iz gornjega dijela probavne cijevi

Iveković, Hrvoje

Doctoral thesis / Disertacija

2014

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:105:619250>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

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





Središnja medicinska knjižnica

Iveković, Hrvoje (2014) *Ocjena potrebe za ranom endoskopskom intervencijom u bolesnika s akutnim krvarenjem iz gornjega dijela probavne cijevi*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/2183>

University of Zagreb Medical School Repository

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

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Hrvoje Iveković

**Ocjena potrebe za ranom
endoskopskom intervencijom u
bolesnika s akutnim krvarenjem iz
gornjega dijela probavne cijevi**

DISERTACIJA



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Hrvoje Iveković

**Ocjena potrebe za ranom
endoskopskom intervencijom u
bolesnika s akutnim krvarenjem iz
gornjeg dijela probavne cijevi**

DISERTACIJA

Zagreb, 2014.

Doktorski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Rajka Ostojića, kome sam neizmjereno zahvalan na stručnoj pomoći prilikom izrade disertacije.

Zahvalan sam i prof. dr. sc. Nadanu Rustemoviću, kao voditelju, te svim liječnicima i sestrama Odjela interventne gastroenterologije pri Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju na svesrdnoj pomoći i razumijevanju prilikom pisanja ove doktorske radnje.

POPIS KRATICA

AIMS65 – prediktivni model (albumin, INR, mental status, sistolički tlak i dob iznad 65 god)

ANTICO – antikoagulantna terapija

APC – koagulacija argonskom plazmom („*argon plasma coagulation*“)

ASA – American Society of Anesthesiology

ASK – acetilsalicilna kiselina

AUC – površina ispod krivulje („*area under curve*“), standardizirana mjera učinka

BB - beta blokatori

C - koeficijent kontingencije dvaju varijabli s više od dvije kateogrije, dani kao standardizirane veličina učinaka samo za statistički značajno povezane varijable;

CaB - blokatori kalcijevih kanala

EGDS – ezofagogastroduodenoskopija

Er – serumska vrijednost eritrocita

GGIK – gornje gastrointestinalno krvarenje

Hb – hemoglobin

Htc – serumska vrijednost hematokrita

H2RA - antagonisti histamiskih-2 receptora

IPP – inhibitori protonske pumpe

Ir - interkvartilni raspon

KBC – Klinički bolnički centar

KS – kortikosteroidi

L – serumska vrijednost leukocita

Me -medijan

MWS – Mallory Weiss sindrom

NND – broj bolesnika potrebnih za dijagnozu, („*number needed to diagnose*“), mjera dijagnostičke točnosti instrumenta

NSAR – nesteroidni antireumatici (nonsteroidal antirheumatics)

NV-GGIK – nevaricealno gornje gastrointestinalno krvarenje

OR– omjer rizika („*odds ratio*“)

P - razina statističke značajnosti, odnosno vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

PNED - Progetto Nazionale Emorragia Digestiva

RR- vrijednost art tlaka prema Riva-Rocchiju u mm Hg

ROC –krivulja za određivanje kritične vrijednosti dijagnostičkog testa („*receiver operating characteristics*“)

V-GGIK – varicealno gornje gastrointestinalno krvarenje

Trc – serumska vrijednost trombocita

ϕ - phi koeficijent korelacije dvaju binarnih varijabli

χ^2 - chi-kvadrat

95%CI – 95%-tni interval pouzdanosti („*confidence interval*“)

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA	1
1.1. Gornje gastrointestinalno krvarenje (GGIK) – osnovni pojmovi i veličina problema..	1
1.2. Etiologija i epidemiologija GGIK-a	2
1.3. Uloga endoskopije kod bolesnika s GGIK-om	5
1.4. Farmakološko liječenje bolesnika s GGIK-om	6
1.5. Osobitosti i liječenje V-GGIK-a	9
1.6. Čimbenici rizika GGIK-a	12
1.7. Prediktivni modeli neželjenih ishoda kod bolesnika s GGIK-om	14
1.8. Svrha rada.....	19
2. HIPOTEZA	21
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	22
3.1. Opći cilj istraživanja.....	22
3.2. Specifični ciljevi ispitivanja	22
4. MATERIJAL I METODE.....	23
4.1. Ispitanici	23
4.2. Postupci	24
4.3. Statistička obrada podataka	25
5. REZULTATI.....	27
5.1. Kreiranje prediktivnog modela potrebe za ranom endoskopskom intervencijom.....	27
5.1.1. Opis derivacijske kohorte	27
5.1.3. Izrada ljestvice za predikciju potrebe za ranom endoskopskom intervencijom ..	33
5.1.4. Provjera dijagnostičke valjanosti modela te usporedba s postojećim modelima rizika	33

5.2. Provjera dijagnostičke valjanosti modela te usporedba s postojećim modelima rizika (interna validacija).....	38
5.2.1. Opis interne validacijske kohorte	38
5.2.2. Ocjena potrebe za endoskopskom intervencijom kod ispitanika interne validacijske kohorte.....	40
5.2.3. Provjera dijagnostičke valjanosti ljestvice predikcije na uzorku iz 2012. godine i usporedba s postojećim modelima.....	41
5.3. Provjera dijagnostičke valjanosti modela i usporedba s postojećim modelima rizika na vanjskom uzorku pacijenata (eksterna validacija)	42
5.3.1. Opis eksterne validacijske kohorte	42
5.3.2. Dijagnostička valjanost ljestvice predikcije potrebe za endoskopskom intervencijom na uzorku koprivničkih i virovitičkih pacijenata	44
5.4. Kreiranje prediktivnog modela neželjenih ishoda kod bolesnika s GGIK-om	46
5.4.1. Definicija neželjenih ishoda	46
5.4.2. Izrada prediktivnog modela neželjenih ishoda kod bolesnika s GGIK-om	47
Tablica 25. Povezanost pojedinih prediktora s pojavom perzistentnog krvarenja	49
Tablica 27. Povezanost pojedinih prediktora i smrtnog ishoda.....	51
5.4.3. Provjera dijagnostičke valjanosti modela neželjenih događaja u bolesnika s GGIK-om	57
5.4.4. Usporedba prediktivnih modela neželjenih ishoda kod bolesnika s GGIK-om s postojećim modelima rizika	67
5.4.5. Interna validacija prediktivnih modela neželjenih ishoda kod bolesnika s GGIK-om	70
5.4.6. Eksterna validacija prediktivnog modela neželjenih ishoda kod bolesnika s GGIK-om	74
6. RASPRAVA.....	79
7. ZAKLJUČAK	86
8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU.....	87
9. SHORT SUMMARY	88
10. POPIS LITERATURE	89
11. ŽIVOTOPIS	103

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Gornje gastrointestinalno krvarenje (GGIK) – osnovni pojmovi i veličina problema

Krvarenje iz gastrointestinalnog trakta označava pojavu krvi u probavnoj cijevi. Bolesnici se klinički prezentiraju povraćanjem krvi (hematemeza), crnom stolicom (melenom) ili okultnim krvarenjem. Obzirom na dijagnostičko-terapijski pristup kod ovih bolesnika, probavnu cijev načelno dijelimo na dva dijela: gornji dio probavne cijevi koji se proteže od usta do Treitzovog ligamenta (ligamentum suspensorii duodeni) i donji, od Treitzovog ligamenta do anusa.

Krvarenje iz gornjeg dijela probavne cijevi (gornje gastrointestinalno krvarenje, GGIK) sukladno terapijskom pristupu dijelimo na varicealna (varicealno gornje gastrointestinalno krvarenje, V-GGIK), i nevaricealna - izvorište kojih nisu varikoziteti jednjaka, želudca i dvanaesnika (NV-GGIK).

Prema nastupu simptoma krvarenje iz probavne cijevi može se podijeliti na akutno i kronično. Akutno krvarenje je dogovorno definirano kao pojava svježe ili tamnosmeđe (kestenaste) krvi i koje ne traje dulje od 3 dana. Ovo krvarenje može biti u rasponu od blagog krvarenja do stanja karakteriziranog hemodinamskom nestabilnošću, anemijom i/ili potrebom za nadoknadom krvi. Kronično krvarenje označava krvarenje koje traje dulje od 3 dana, i obično se manifestira sideropeničnom anemijom, okultnim krvarenjem u stolici ili oskudnom pojavom krvi iz rektuma.

NV-GGIK je čest razlog hospitalizacija. **(1-3)** Uglavnom se radi o bolesnicima starije životne dobi koje prati značajan morbiditet. **(4-6)** Pojava krvarenja bitno utječe na pogoršanje postojećeg zdravstvenog stanja ovih bolesnika, što zajedno s mogućim negativnim ishodima

liječenja - poput ponovnog krvarenja - utječe na njihov mortalitet. **(7)** Smještaj i liječenje ovih bolesnika u jednicama intenzivnog liječenja iziskuje značajne troškove u bolničkim sustavima razvijenih zemalja. Primjerice u Sjedinjenim Američkim Državama, 400.000 hospitalizacija godišnje se odnosi na bolesnike s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi, **(8)** uz prosječni trošak od 20.405 US\$ godišnje po pacijentu. **(9)** Sve navedeno u konačnici čini nevaricealna krvarenja značajnim zdravstvenim problemom današnjice.

1.2. Etiologija i epidemiologija GGIK-a

Etiologija GGIK-a je različita i nalazi se u rasponu od blagih sluzničkih oštećenja – erozija - - jednjaka, želuca i dvanaesnika, do sluzničkih ili rijede podsluzničkih malignoma gornjeg dijela probavne cijevi.

Tablica 1. Najčešći izvori NV-GGIK i njihova raspodjela

Izvorište	Raspodjela (%)
Peptički vried dvanaesnika	24,3
Želučane erozije	23,4
Peptički vried želuca	21,3
Varikoziteti jednjaka	10,3
Mallory-Weiss rascjep	7,2
Ezofagitis	6,3
Erozije dvanaesnika	5,8
Neoplazme	2,9
Razno	10,3

Najčešći uzroci NV-GGIK-a, zajedno s pripadajućom distribucijom prikazani su u **Tablici 1**. Krvarenja u sklopu peptičke bolesti želuca i dvanaesnika čine 50-75% svih krvarenja iz gornjeg dijela probavne cijevi, potom sljede varikoziteti jednjaka, Malory-Weiss rascjep kardije i refluksni ezofagitis s otprilike istim proporcijama od 10-15%. **(1, 10)** Slična distribucija izvorišta GGIK-a zabilježena je i u našoj sredini. **(11)** Tako je Depolova sa suradnicima analizirala frekvenciju GGIK-a tijekom deset godina. Na uzorku od 5955 krvarećih bolesnika najčešća izvorišta krvarenja bila su želučani i duodenalni vrijed (61% slučajeva), gastroduodenalne erozije (15,4%) te varikoziteti jednjaka (5,7%).**(11)**

Prema dostupnim podacima, tijekom zadnjih dekada prošloga stoljeća, incidencija NV-GGIK-a u Sjedinjenim Američkim Državama bila je 160 bolesnika na 100.000 stanovnika godišnje. **(12)** U sustavu bolničke zaštite godišnje se 400.000 hospitalizacija odnosi na bolesnike s NV-GGIK-om.**(13)** U Europi incidencija iznosi između 47-60 bolesnika na 100.000 stanovnika godišnje. **(4, 14)** Mortalitet ovih bolesnika kreće se između 5-10%, s time da je mortalitet veći u starijim dobnim skupinama radi prisutnog komorbiditeta. **(6, 7)**

Napredak u endoskopskim metodama liječenja GGIK-a, primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) prije i nakon endoskopske terapije, te u eradikacija *Helicobacter pylori* infekcije, doprinjeli su je smanjenju incidencije nevaricalnih krvarenja.**(3, 15)** Nekoliko ispitivanja analiziralo je vremenske trendove u incidenciji i ishodima bolesnika s GGIK-om. Wang sa suradnicima, ispitao je podatke o hospitalizacijama i ishodima kod bolesnika s krvarenjem iz peptičkog vrijeda u periodu 1993 – 2006. godine. **(16)** Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je u navedenom periodu došlo do dramatičnog smanjenja hospitalizacija za 30%. Unutarbolnička smrtnost ovih bolesnika također se smanjila na manje od 5%. Zaključak

ispitivanja bio je da je u podlozi smanjenja promjena paradigme liječenja GGIK-a, što uključuje ranu endoskopsku hemostazu, primjenu inhibitora protonske pumpe (IPP) prije i nakon endoskopske terapije, te endoskopske ponovne hemostaze u slučajevima, gdje je primarna intervencija bila nesupješna, čime se izbjegava kirurško liječenje.(16)

Hermansson je proveo slično ispitivanje na uzorku bolesnika s peptičkom bolesti želuca i dvanaesnika u periodu od 1974-2002- godine, (17) Proučavanjem bolničkih registara, ispitivači su također uočili značajno smanjenje incidencije GGIK-a, što pripisuju mogućoj eradikaciji *Helicobacter pylori* infekcije u kohorti ispitanika mlađe životne dobi, te povremenim uzimanjem acidosupresivnih lijekova.

Prospektivnim kohortnim praćenjem dvije skupine bolesnika u Italiji (587 bolesnika tijekom 1983-1985 godine, te 539 bolesnika tijekom 2002-2004) također je uočeno značajno smanjenje incidencije GGIK-a za čak 35,5%. K tomu, došlo je značajnog smanjenja pojavnosti ponovnog krvarenja (s 32,5% na 7,4%), i potrebe za kirurškim liječenjem ovih bolesnika (s 10,2% na 2,0%). Međutim, promatrajući karakteristike bolesnika, uočen je značajan porast u prosječnoj dobi ispitanika, preatećem komorbiditetu, korištenju nesteroidnih protuupalnih lijekova (nonsteroidal antireumatics, NSAR), te pojavnosti GGIK-a u hospitaliziranih bolesnika. Ovo je u skladu s drugim ispitivanjem koje je potvrdilo da se incidencija krvarenja iz peptičkog vrieda povećava sukladno dobi. Tako krvarenja iz peptičkog vrieda predstavljaju 68% svih krvarenja u bolesnika starijih od 60 godina. (18) Ishod liječenja GGIK-a kod bolesnika, uprkos suvremenim mjerama liječenja, uglavnom je povezan s pratećim komorbiditetom.

Obzirom na navedeno, može se zaključiti da, uprkos značajnom smanjenju pojavnosti GGIK-a, povećanje životne dobi i prisutan komorbiditet, predstavlja značajan izazov u daljem poboljšanju kliničkih ishoda u ovih bolesnika.

1.3. Uloga endoskopije kod bolesnika s GGIK-om

Endoskopska hemostaza predstavlja okosnicu liječenja bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi. **(19)** Nedvojebno je dokazano da rana endoskopija (učinjena unutar 24h od pojave simptoma krvarenja) povezana s kraćim trajanjem hospitalizacije **(20-27)**, smanjenom potrebom za transfuzijskim liječenjem **(28, 29)**, te kirurškim liječenjem kod starijih bolesnika. **(30)**

Zajedno s inicijalnom resuscitacijom i hemodinamskom stabilizacijom, gornja endoskopija (ezofagogastroduodenoskopija, EGDS), predstavlja važan dijagnostičko-terapijski postupak kod bolesnika sa krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi. U ovom kontekstu, EGDS objedinjuje tri uloge: a) dijagnostičku kojom otkrivamo izvorište krvarenja, da li je krvarenje aktivno ili ne, te postoji li rizik ponovnog krvarenja; b) intervencijsku gdje se primjenjuju metode endoskopske hemostaze u slučaju aktivnog krvarenja ili kod lezija s visokim rizikom ponovnog krvarenja, te c) trijažnu, gdje se temeljem nalaza endoskopije odlučuje o daljnjem postupku s bolesnikom (otpust iz bolnice, hospitalizacija na otvorenom odjelu ili u jedinici intenzivnog liječenja). **(19)**

Rana EGDS (koju definiramo kao endoskopiju izvedenu unutar 24 sata od pojave simptoma) je *conditio sine qua non* adekvatnog liječenja bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela

probavne cijevi. Pokazalo se da rana EGDS smanjuje broj potrebnih transfuzija i duljinu hospitalizacije, čime se optimizira korištenje zdravstvenih resursa. **(10, 19, 27, 31, 32)**

Danas su za postizanje endoskopske hemostaze dostupne brojne metode koje imaju podjednak učinak **(Tablica 2).****(33-38)** Bez obzira koja se od metoda koristi, za uspjeh endoskopske hemostaze nužno je poštovati opće principe. Bolesnik mora biti natašte 6 sati nakon konzumiranja krute hrane, odnosno 4 sata nakon konzumiranja tekuće hrane. Sve krvne ugruške iz želuca treba dobro ukloniti ili isprati. Prema nekim ispitivanjima eritromicin primjenjen intravenski u dozi od 250 mg 20-40 minuta prije endoskopije ubrzava motilitet želuca čime se postiže bolja vizualizacija. **(39-41)**

Kako je ranije istaknuto, kvačice, termalne metode i injekcijska terapija imaju podjednaku učinkovitost u postizanju hemostaze, pa sam odabir metode ovisi o lokalnoj raspoloživosti, preferencijama i ekspertizi endoskopičara. Međutim, ovdje treba istaknuti da je monoterapija adrenalinom inferiornija u odnosu na druge monoterapije ili kombinaciju više metoda. **(19, 27, 37, 38)** Stoga se prema recentnim smjernicama primjena adrenalina kao monoterapije, smatra suboptimalnom u endoskopskoj hemostazi krvarećih lezija gornjeg dijela probavne cijevi. **(19)**

1.4. Farmakološko liječenje bolesnika s GGIK-om

U kiselom okruženju poremećena je agregacija trombocita, stoga su i ugrušci koji se formiraju na površini peptičkog vrieda nestabilni. Za postizanje stabilne hemostaze u želucu, potrebno je gotovo u potpunosti zaustaviti stvaranje kiseline. **(10)** Inhibicija stvaranja želučane kiseline antagonistima H₂ receptora pokazala se suboptimalnom u kontekstu krvarenja iz gornjeg dijela probavne cijevi.

Liječenje inhibitorima protonske pumpe (IPP) – primjenjenih intravenski u dozi od 80 mg u bolusu, potom 8 mg/sat na perfuzor - smanjuje pojavu ponovnog krvarenja, potrebu za kirurškim liječenjem i smrtnost. **(42-47)** U bolesnika kod kojih je postignuta uspješna endoskopska hemostaza, intravenska primjena IPP-a tijekom 3 dana je učinkovita i financijski prihvatljiva strategija liječenja. **(48-53)**

Unatoč nedvojbenoj korisnosti primjene IPP-a, neka pitanja još su otvorena poput trenutka i načina primjene, te mogućih štetnih ishoda. Prema nekim ispitivanjima, primjena IPP-a prije endoskopije pokazala se korisnom u nizu kliničkih parametara.**(52, 54, 55)** Međutim, recentna meta-analiza pokazala je da ovakva primjena IPP-a kod bolesnika s nevaricealnim krvarenjem smanjuje proporciju lezija visokog rizika, bez učinka na zdravstvene ishode, prvenstveno pojavu ponovnog krvarenja, potrebu za kirurgijom ili smrtnost. **(54)**

Pored navedenog, izgleda da učinkovitost primjene IPP-a ne ovisi o primjeni tzv. nižih doza (intravenskih bolusa) ili viših doza (kontinuirano intravenski u infuziji) ili pak peroralno. Naime, nedavno provedenom meta-analizom 22 randomizirana klinička ispitivanja viših ili nižih doza IPP-a u kontekstu NV-GGIK-a nije se našlo značajne razlike u kliničkim ishodima, poput smrtnosti, pojave ponovnog krvarenja i potrebe za endoskopskom intervencijom, potrebe za kirurškim liječenjem, duljini bolničkog liječenja, potrebi za transfuzijskim liječenjem i drugim nuspojavama liječenja. **(56)** Wu sa suradnicima također je analizirao ishode liječenja bolesnika s NV-GGIK-om visokim ili niskim intravenskim dozama IPP-a, te pokazao da nema razlike u smrtnosti, pojave ponovnog krvarenja ili potrebe za kirurškim liječenjem, neovisno radi li se o ispitivanjima provedenim u Aziji ili Europi. **(57)** Slični zaključci mogu se povući i kada se analiziraju rezultati ispitivanja s primjenom peroralnih doza IPP-a kod bolesnika s NV-GGIK-om. **(58-60)**

Tablica 2. Endoskopske metode za zaustavljanje krvarenja iz gornjeg dijela probavne cijevi, zajedno s dostupnim agensima, pricipima hemostaze i mogućnostima primjene.

Metoda	Agens	Princip hemostaze	Primjena
Injekcijska terapija	<ul style="list-style-type: none"> - adrenalin - hipertonične otopine - polidokanol/alkohol - fibrinsko ljepilo - cijanoakrilat 	kombinacija hidrostatskog pritiska, edema tkiva, vazokonstriksijskih i inflamatornih promjena	samostalno (izuzev adrenalina) ili u kombinaciji s drugim metodama
Termalna terapija	<ul style="list-style-type: none"> – toplinska sonda, – elektrokoagulacija – mikrovalna koagulacija – koagulacija argon-plazmom 	<ul style="list-style-type: none"> – nekontaktna (koagulacija) – kontaktna (kombinacija koagulacije i apozicijskog pritiska) 	samostalno ili u kombinaciji s drugim metodama
Mehanička terapija	<ul style="list-style-type: none"> – Hemostatske kvačice – Kontaktna termalna terapija 	<ul style="list-style-type: none"> – imitiranje kiruških postupaka hemostaze – mehaničko hvatanje krvnih žila 	– samostalno i/ili u kombinaciji s drugim metodama

Na kraju, postoje ispitivanja koja povezuju primjenu IPP-a s povećanom učestalošću hospitalnih infekcija uzrokovanih *Clostridiumom difficile*. **(61-63)** Međutim, u kontekstu nevaricealnih krvarenja, korisnost njihove primjene nadmašuje moguće rizike, te sukladno tomu danas predstavljaju standard liječenja bolesnika s nevaricalnim krvarenjem.

1.5. Osobitosti i liječenje V-GGIK-a

V-GGIK nastaje kao posljedica povišenog portalnog tlaka i predstavlja neželjenu, često i dramatičnu komplikaciju ciroze jetre. **(64)** Klinički se manifestira krvarenjem iz varikoziteta jednjaka, želudca ili rijeđe dvanaesnika. V-GGIK dovodi do pogoršanja funkcije jetre i može pokrenuti razvoj komplikacija ciroze, kao što su bakterijske infekcije, hepatička encefalopatija i hepatorenalni sindrom.

Kliničkim ispitivanjima potvrđeno je da je vrijednost hepatalnog venskog gradijenta veća od 10 mmHg potrebna za razvoj varikoziteta, a za nastup V-GGIK-a navedna razilka mora biti veća od 12 mmHg. **(65, 66)** Sam incijalni moment varicealnog krvarenja sastoji se od ruptуре variksa, pri čemu je glavni čimbenik rupturenepovećana napetost stijenke variksa, koja ovisi o intravaricealnome tlaku, tlaku u lumenu jednjaka, promjeru varikoziteta i debljini njegove stijenke **(66)** Obratno, ako se navedeni tlak značajno smanji (>20% od bazalne vrijednosti), dolazi do značajnog smanjenja rizika od V-GGIK-a, kao i veličine variksa. **(66)**

EGDS predstavlja nezaobilaznu sastavnicu kliničke obrade bolesnika s cirozom jetre. Ova pretraga je nužna kako bi se procijenilo postoje li varikoziteti i koje su veličine. **(67, 68)** Prema rezultatima endoskopskih serija, gotovo 50% bolesnika s novodijagnosticiranom cirozom jetre ima prisutne varikozitete; **(69, 70)** godišnje se stvaraju novi varikoziteti ili se pogoršavaju postojeći u 7% bolesnika; **(71, 72)** a V-GGIK kao prva manifestacija dekompenzirane ciroze jetre javlja se u 12% bolesnika svake godine. **(73)**

Vjerojatnost V-GGIK-a varira, ali se može odrediti prema kliničkim, endoskopskim i hemodinamskim parametrima. Ni jedan od laboratorijskih ili kliničkih parametara nije

dovoljno pouzdan kao predskazatelj postojanja varikoziteta. **(74)** Rizik V-GGIK-a povećava se ako postoji loša funkcija jetre (Child-Pugh status C) ili ako postoje stanovitne endoskopske stigmatične na varikozima, poput crvenih znakova. **(68, 75)** Prognostička vrijednost ovih parametara kombinirana je u indeksu Sjevernotalijanskog endoskopskog kluba. **(75)** Ipak, ovaj indeks ima suboptimalnu osjetljivost (74%) i specifičnost (64%), pa u kliničkoj praksi nije poželjno zaključivati na temelju tog indeksa.

Konsumacija alkohola također predstavlja čimbenik rizika za V-GGIK. Kod bolesnika velikim varikozitetima ili u kojih varikoziteti imaju crvene znakove, kumulativna stopa V-GGIK-a bila je 57% u grupi ispitanika koji su kontinuirano konzumirali alkohol, u odnosu na 35% kod ispitanika koji su apstinirali. **(76)** 6-tjedna stopa smrtnosti zbog V-GGIK-a iznosi 15 do 20%, dok kod onih bolesnika s lošijom vrijednosti funkcije jetre (Child-Pugh stadij 3), stopa smrtnosti se penje i iznosi do 30%. **(77-79)** Ovo navodi da je kod bolesnika s V-GGIK-om od ključne važnosti pravodobna endoskopska hemostaza i prevencija ponovnog krvarenja.

Ciljevi liječenja bolesnika s V-GGIK-om uključuju: a) korekciju hipovolemije; b) endoskopsku hemostazu; c) prevenciju ponovnog krvarenja; d) prevenciju komplikacija povezanih s V-GGIK-om, i d) prevenciju pogoršanja jetrene funkcije. **(64)**

Za razliku od bolesnika s NV-GGIK-om, prilikom obrade bolesnika s V-GGIK-om pažnju treba obratiti na činjenicu da agresivna resuscitacija (transfuzija krvnih pripravaka, nadoknada tekućine) može zapravo pogoršati krvarenje radi povećanog intravaskularnog volumena i posljedičnog povišenja portalnog tlaka. Osim pogoršanja akutnog krvarenja, ovo može dovesti do daljnjih komplikacija poput edema pluća i novonastalog ascitesa kod bolesnika u

kojih je postignuta endoskopska hemostaza. Obzirom na navedeno, preporučuje se da razina hemoglobina u krvi ne prelazi granicu od 100 g/L, vrijednosti sistoličkog tlaka treba održavati od 90-100 mmHg, a puls manje od 100 otkucaja u minuti. **(67, 80)**

Primjena splahničkih vazokonstriktora predstavlja standard farmakološkog liječenja bolesnika s V-GGIK-om, i danas se u tu svrhu koriste vazopresin ili njegov analog terlipresin, te somatostatin ili njegov analog oktreotid. **(80-82)** Ovi lijekovi kontrahiraju vaskularni sustav splahničkog bazena, čime se smanjuje prtok krvi i tlak u portalnoj veni, što doprinosi postizanju hemostaze. U našoj zemlji koristimo analog somatostatina – oktreotid. Radi se o oktapeptidu s četiri aminokieslinska lanca strukturno sličnih somatostatinu. Međutim, za razliku od somatostatina, oktreotid ima dulji poluživot (1 do 2 sata), pa je stabilniji za primjenu u intravenskoj kontinuiranoj infuziji (0,025 do 0,05 mg/min).

Pored splahničkih vazokonstriktora, profilaktička primjena antibiotika kod bolesnika s cirozom jetre i akutnim V-GGIK-om, također predstavlja standard liječenja. Naime, bakterijske infekcije dokumentirane su u 35 do 66% ovih bolesnika, i same po sebi predstavljaju rizik smrtnosti ili ponovog krvarenja. **(83, 84)** Profilaktička primjena antibiotika može povećati stopu preživljenja i primjenjuje se odmah, praktički po prispjeću bolesnika u bolnicu. Ako nije moguća oralna primjena (npr norfloksacin 2x400 mg), antibiotike je nužno dati intravenski (npr 1gr ceftriaksona) tijekom 3 do 7 dana.

Jednako kao u bolesnika s NV-GGIK-om, endoskopska hemostaza predstavlja okosnicu liječenja bolesnika s varicealnim krvarenjem. Poželjno je endoskopski zahvat učiniti što prije, po mogućnosti do 12h po prispjeću u bolnicu, a kašnjenje intervencije više od 15h povezano je sa značajnim povećanjem smrtnosti. **(67, 85)** Ovisno o mjestu krvarenja (jednjak, želudac)

moguće je primjeniti različite metode hemostaze, koje uključuju ligaciju varikoziteta gunicama ili injekcijsku sklerozacijsku terapiju primjenom polidokanola (odnosno kod varikoziteta želuca primjenom histoakrila). Obje metode imaju podjednaku stopu tehničke uspješnosti u postizanju hemostaze kod krvarećih varikoziteta jednjaka, ali treba naglasiti da postoji značajno veća stopa smrtnosti i komplikacija prilikom primjene sklerozansa. **(86, 87)** Stoga se danas ne preporučuje primjena sklerozansa kao prva linija endoskopske hemostaze kod bolesnika s krvarenjem iz varikoziteta jednjaka. **(64, 68, 81)**

1.6. Čimbenici rizika GGIK-a

U uvodu je istaknuta činjenica da endoskopski pregled predstavlja standard obrade bolesnika s GGIK-om. Međutim, izvođenje endoskopije unutar 24 sata od pojave simptoma kod bolesnika s GGIK-om cijevi povezano je sa stanovitim naporima u organizaciji zdravstvene službe i pripadajućim troškovima koje takva služba iziskuje **(88, 89)** Stoga postoje različiti pokušaji u određivanju valjanih kombinacija različitih pre-endoskopskih, endoskopskih i post-endoskopskih procedura u svrhu optimizacije troškova u zdravstvenoj skrbi ovih pacijenata.

U tom smislu, procjena težine krvarenja, odnosno ocjena rizika za razvoj neželjenih ishoda etablirala se kao dominantan pre-endoskopski koncept i u kontekstu krvarenja iz gornjeg dijela probavne cijevi, objedinjuje kliničke, laboratorijske i endoskopske parametre koji upućuju na mogućnost (rizik) ponovne pojave krvarenja i/ili smrtnosti.

Načelno, temeljem kliničkih, laboratorijskih i endoskopskih nalaza, bolesnici s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi dijele se na one niskog i visokog rizika za nastanak neželjenih ishoda.**(19)** Bolesnici niskog rizika mogu biti otpušteni kući, dok je one s visokim rizikom moguće brzo identificirati i liječiti, čime se smanjuje mortalitet i morbiditet.**(20)** Klinički

predskazatelji povećanog rizika za ponovnu pojavu krvarenja ili mortalitet uključuju dob stariju od 65 godina; pojavu melene; pojavu svježe krvi u povraćenom sadržaju ili na nazogastričnoj sondi ili prilikom digitorektalnog pregleda; hemodinamsku nestabilnost prilikom prijema; pristustvo komorbiditeta ili loše opće stanje prilikom prijema; nisku inicijalnu razinu hemoglobina i potrebu za transfuzijskim liječenjem; prisustvo sepse; i povećanu razinu ureje, kreatinina ili serumskih aminotransferaza. **(19, 90-94)**

Predskazatelji neželjenih ishoda u bolesnika s GGIK-om bili su predmet ispitivanja i domaćih istraživača. **(95-97)** Tako je Bratanić sa suradnicima pokušao ustanoviti predskazatelje ponovnog krvarenja i smrtnosti nakon endoskopske hemostaze. **(95)** Na uzorku od 804 ispitanika s GGIK-om tijekom petogodišnjeg perioda praćenja, kod 251 ispitanika učinjena je endoskopska hemostaza. U ovoj skupini ispitanika, njih 34 (13,5%) imalo je epizodu ponovnog krvarenja, dok je kirurško liječenje bilo indicirano u 14 bolesnika (5,6%). Ukupna smrtnost bila je 7,2%. Među analiziranim parametrima, teška anemija (hb<50 g/L), hipotenzija, pristustvo šoka, niski Rockallov zbroj, veličina vrijeda i vrijeme do hemostaze bili su predskazatelji ponovnog krvarenja i smrtnosti. **(95)** Ljubičić sa suradnicima je analizirao etiološke čimbenike i pokušao dokučiti predskazatelje ponovnog krvarenja i smrtnosti na uzorku od 1530 ispitanika hospitaliziranih radi krvarećeg vrijeda želuca i dvanaesnika. **(96)** Kao predskazatelji smrtnosti u oboj grupi ispitanika bili su starija životna dob (>65 god), prisutan komorbiditet, odsustvo Helicobacter infekcije i pojava ponovnog krvarenja. **(96)** Slični rezultati dobiveni su ispitivanjem čimbenika smrtnosti kod bolesnika s krvarećim Mallory-Weiss sindromom (MWS) u usporedbi s krvarećim peptičkim vrijedom. **(97)** Na uzorku od 281 bolesnika, 30-dnevna smrtnost kod bolesnika bila je 5,3%, a kod

bolesnika s peptičkim vriedom 4,6%, i bila je povezana s pratećim komorbiditetom (ASA status 3-4) i starijom životnom dobi (>65 god). **(97)**

Ostali klinički predskazatelji pojave ponovnog krvarenja i smrtnosti kod bolesnika s GGIK-om uključuju kronični alkoholizam, aktivnu malignu bolest ili nepovoljne sociološke ili obiteljske čimbenike, **(98)** te Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) zbroj 11 ili veći. **(99)** Endoskopski predskazatelji visokog rizika za rekrvarenje i smrtnost uključuju aktivno krvarenje (posebno arterijsko u odnosu na vensko krvarenje), vidljivu krvnu žilu ili koagulum, veličinu vrieda (veći od 2 cm) i njegovu poziciju (stražnja stijenka duodenuma), te tip lezije (vried, variks, malignom). **(100-102)**

1.7. Prediktivni modeli neželjenih ishoda kod bolesnika s GGIK-om

Temeljem ovih predskazatelja, formulirani su brojni modeli za predikciju rizika kod bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi, među kojima su Blatchfordov **(103)** i Rockallov zbroj **(104)** zadovoljavaju metodološke standarde kvalitete i validirani su u brojnim zemljama. **(93)**

Blatchfordov zbroj prikazan je na **Tablici 3** i uključuje slijedeće varijable: inicijalnu razinu hemoglobina, ureje, vrijednosti tlaka i pulsa, prisustvo sinkope ili melene, te jetrenog ili kardijalnog zatajenja. **(103)** Svakoj vrijednosti varijabli pridružuje se brojčana vrijednost, a ukupna vrijednost zbroja veća od 1 upućuje na bolesnike visokog rizika.

Tablica 3. Bodovanje u Blatchford sustavu

Pokazatelj rizika	Bodovi	Pokazatelj rizika	Bodovi
Ureja(mg/dl)		Puls $\geq 100/\text{min}$	1
$\geq 6.5 < 8.0$	2	Melena	1
$\geq 8.0 < 10.0$	3	Sinkopa	2
$\geq 10.0 < 25.0$	4	Bolest jetre	2
≥ 25	6	Zatajenje srca	2
Hemoglobin–muškarci(g/dl)		0 bodova – Nizak rizik za pojavu neželjenih ishoda. Otpuštanje iz bolnice. >0 bodova – Visok rizik za pojavu neželjenih ishoda. Potreba za intervencijom u obliku endoskopije, transfuzije ili kirurške intervencije.	
$\geq 12.0 < 13.0$	1		
$\geq 10.0 < 12.0$	3		
Hemoglobin–žene(g/dl)			
$\geq 10.0 < 12.0$	1		
< 10.0	6		
Sistolički tlak (mm Hg)			
100–109	1		
90–99	2		
< 90	3		

Rockallov zbroj sastoji se od klinčkog dijela (preendoskopski Rockallov zbroj) koji uključuje dob bolesnika, vrijednosti tlaka i pulsa, prisustvo komorbiditeta, te endoskopskog dijela koji koristi endoskopske stigme visokog rizika prema Forrestovoj klasifikaciji (kompletni Rockallov zbroj). **(104)** Bodovanje prema Rockallovom sustavu prikazano je na **Tablici 4**, a endoskopske stigme i pridruženi rizici ponovnog krvarenja na **Tablici 5** i **Slici 1**.

Jednako kao kod Blatchfordovog zbroja, i ovdje se svakoj vrijednosti varijable pridružuje brojčana vrijednost, a ukupna vrijednost zbroja veća od 2 upućuje na bolesnike visokog rizika. Također, evidentno je da za razliku od Blatchfordovog zbroja, kompletni Rockallov zbroj zahtjeva izvođenje rane endoskopije kod svih bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi.

Tablica 4. Bodovanje prema Rockallovom sustavu.

Pokazatelji rizika- klinički	Bodovi	Pokazatelji rizika-endoskopski	Bodovi
<u>Dob</u> <60g. ≥60g. <80g. ≥80g.	0 1 2	<u>Znakovi nedavnog krvarenja</u> Nema znakova nedavnog krvarenja Krv u gornjem dijelu probavne cijevi, vidljivi ugrušak ili krvna žila	0 2
<u>Komorbiditet</u> Nema komorbiditeta Kongestivno zatajenje srca, ishemijska bolest srca, drugi ozbiljni komorbiditeti Zatajenje srca, zatajenje bubrega, diseminirani malignitet	0 1 2	<u>Endoskopska dijagnoza</u> Nema lezije ili Mallory-Weiss lezija Peptički ulkus ili erozivni gastritis Malignitet gornjeg dijela probavne cijevi	0 1 2
<u>Šok</u> Nema šoka (Krvni tlak ≥ 100 mm Hg, puls <100/min) Tahikardija (Krvni tlak ≥ 100 mm Hg, puls ≥100/min) Šok (Krvni tlak < 100 mm Hg)	0 1 2	Klinički zbroj > 0 ili ukupni zbroj > 2 pokazatelji su visokog rizika neželjenih ishoda	

Klinička vrijednost Blathfordovog zbroja sastoji se u tome da točno detektira pacijente niskog rizika, pogodne za ambulantnu obradu. **(94)** Također, ispitivanja su pokazala da je ovaj zbroj superiorniji u detekciji bolesnika niskog rizika u odnosu na preendoskopski i kompletni Rokallov zbroj. **(94, 105, 106)** S druge strane Rockallov zbroj preciznije je identificirao bolesnike niskog rizika u odnosu na druge prediktivne modele poput Baylor College i Cedars–Sinai Medical Center zbrojeve. **(25, 107, 108)**

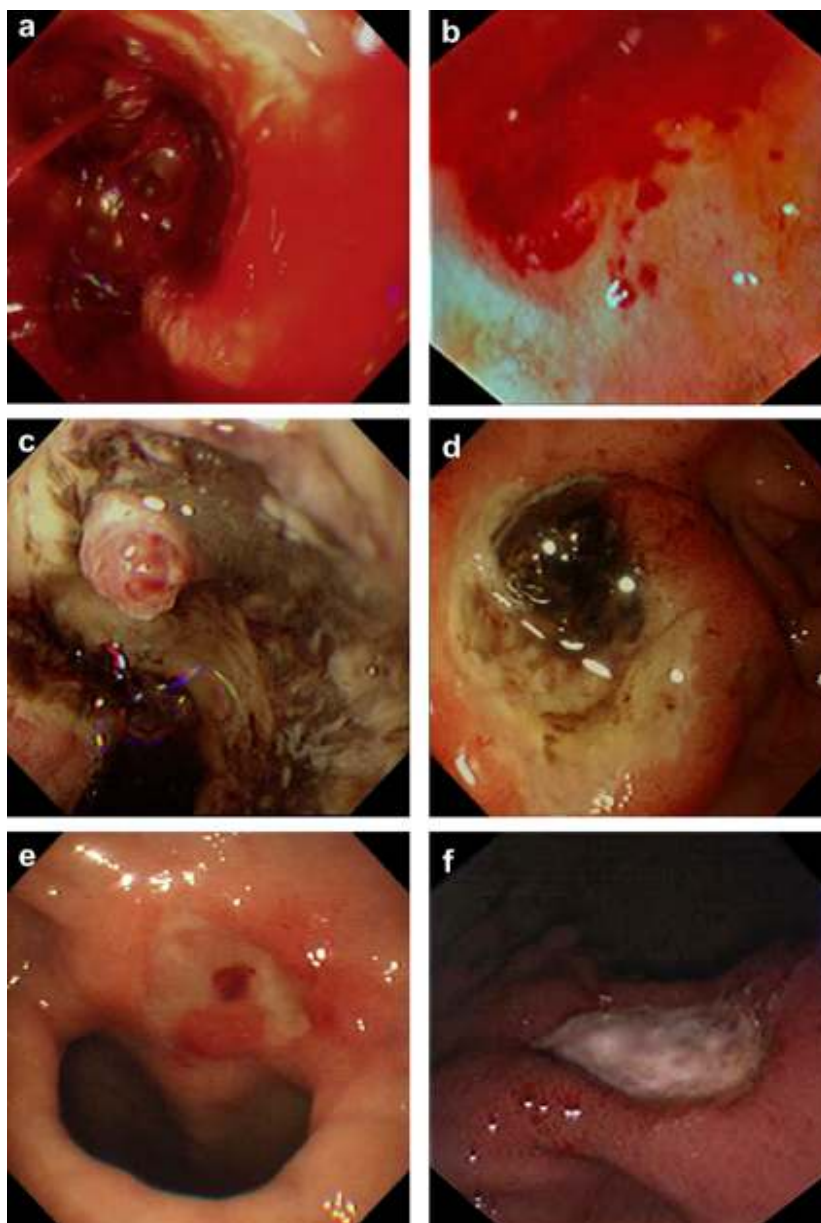
Tablica 5. Endoskopska ocjena rizika kod bolesnika s krvarećim peptičkim vrijedom (vidi Sliku 1.)

ENDOSKOPSKA OBILJEŽJA VISOKOG RIZIKA		
Stupanj	Obilježje	Rizik ponovnog krvarenja
Ia	arterijsko krvarenje u mlazu (slika 2a)	85-100%
Ib	slijevajuće krvarenje (slika 2b)	
IIa	vidljiva krvna žila (slika 2c)	40-50%
IIb	formirani ugrušak (slika 2d)	
ENDOSKOPSKA OBILJEŽJA NISKOGRIZIKA		
Stupanj	Obilježje	Rizik ponovnog krvarenja
IIc	hematizirano dno (slika 2e)	5%
III	fibrinsko dno (slika 2f)	0-5%

Primjena Rockallovog zbroja validirana je u brojnim zemljama i pokazano je da ovaj model bolje predviđa smrtnost u odnosu na ponovnu pojavu krvarenja. (94, 108-111) Konačno, korištenje Rockallovog zbroja pomaže u preciznijoj dijagnostici bolesnika s GGIK-om

(značajno manje nedefiniranih uzroka krvarenja i više otkrivenih peptičkih vriedova) i kraćem trajanju hospitalizacije. (112)

Slika 1. Forrestova klasifikacija krvarećih vriedova: a) krvarenje u mlazu; b) slijevajuće krvarenje; c) ogoljela krvna žila; d) ugrušak; e) hematinska točka i e) dno vrieda prekriveno fibrinom.



Međutim, postoje i stanovite manjkavosti Blatchfordovog i Rockallovog zbroja vezano za njihovu primjenu u svakodnevnoj praksi. Blatchfordov zbroj inicijalno je dizajniran za ocjenu potrebe za bilo kakvom intervencijom odnosno liječenjem, neovisno o tome radi li se endoskopskom, kirurškom zahvatu ili potrebi za transfuzijskim liječenjem. **(103)** Ovako postavljen ishod utječe na veliku osjetljivost Blatchfordova zbroja i njegovu nisku specifičnost, odnosno veliki broj lažno pozitivnih bolesnika. **(113, 114)** K tomu, vrijednost Blatchfordovog zbroja >1 ima izrazito nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost u ocjeni potrebe za intervencijom **(115)** Iako je definirana vrijednost Blatchfordovog zbroja od 0 za bolesnike niskog rizika, proporcija ovih bolesnika čini tek 5-15% ukupne populacije bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi. **(104-106, 115-117)** Konačno, oba zbroja stvorena su koncem 90-tih godina prošlog stoljeća, i kao takvi ne mogu se odnositi na značajne epidemiološke promjene koje su se desile u populaciji bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi- poput eradiciranja *Helicobacter pylori* infekcije **(118-120)** povećanog korištenja nesteroidnih antireumatika, te antiagregate i antikoagulate terapije, **(7, 14, 35, 121)** niti uzimaju u obzir napredak u endoskopskim metodama hemostaze. **(27, 93, 122, 123)**

1.8. Svrha rada

Obzirom na utvrđene manjkavosti postojećih prediktivnih modela, te značajan ekonomski teret organiziranja zdravstvene službe u svrhu zbrinjavanja bolesnika s GGIK-om, predlaže se ispitivanje u svrhu izrade prediktivnog modela koji bi imao specifičnu vrijednost u ocjeni rane endoskopske intervencije u ovoj populaciji bolesnika.

Obzirom da do sada u Republici Hrvatskoj nije rađeno ovakvo ispitivanje, ovaj model omogućio bi promjenu paradigme od „što prije to bolje“ do pravovremenog endoskopskog zahvata, uz optimalno i financijski odgovorno korištenje zdravstvene zaštite, te očuvanje kvalitete liječenja ove populacije bolesnika.

2. HIPOTEZA

Analizom postojećih kliničkih i laboratorijskih parametara moguće je kreirati prediktivni model koji ima vrijednost u ocjeni potrebe rane endoskopske intervencije u bolesnika koji se prezentiraju znakovima akutnog krvarenja iz gornjeg dijela probavne cijevi.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1. Opći cilj istraživanja

Opći cilj istraživanja bio je stvoriti prediktivni model za ocjenu potrebe rane endoskopske intervencije u bolesnika s akutnim krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi.

3.2. Specifični ciljevi ispitivanja

Specifični ciljevi istraživanja bili su:

- 3.2.1. Određivanje i analiza međusobne povezanosti pretkliničkih, kliničkih i laboratorijskih podataka u bolesnika s akutnim krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi s ciljem kreiranja prediktivnog modela potrebitosti rane endoskopske intervencije;
- 3.2.2. Određivanje i analiza međusobne povezanosti pretkliničkih, kliničkih i laboratorijskih podataka s ciljem kreiranja prediktivnog modela neželjenih ishoda u bolesnika s akutnim krvarenjem iz gornjeg dijela;
- 3.2.3. Usporedba novostvorenog modela s postojećim prediktivnim modelima neželjenih ishoda kod bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi;
- 3.2.4. Interna validacija novostvorenog prediktivnog modela u populaciji bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi; i
- 3.2.5. Eksterna validacija novostvorenog prediktivnog modela u populaciji bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi

4. MATERIJAL I METODE

4.1. Ispitanici

Ispitanike ovog ispitivanja činili su bolesnici s GGIK-om, podatci kojih su retrospektivno dobiveni iz Registra bolesnika s GGIK-om pri Odjelu intervencijske gastroenterologije, Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju KBC Zagreb. Radi se o Registru u kojem se od 2007. godine na prospektivan način unose podatci o bolesnicima s GGIK-om obrađenim u Centru za hitna stanja KBC Zagreb.

Set podataka za svakog bolesnika u Registru uključivao je:

- 4.1.1. anamnestičke podatke: dob, spol, prateće bolesti (kardiovaskularne, dijabetes, malignomi, bolesti lokomotornog sustava, bubrežne bolesti), vrsta dosadašnje medikamentozne terapije, (uzimanje NSAR, antikoagulacija, inhibitora protonske pumpe, antagonista histaminskih receptora, blokatora kalicjevih kanala);
- 4.1.2. fizikalni status pri prijemu (prisutnost hematemeze, hematohezije, melene, anemije, sinkope, vrijednosti arterijskog tlaka i pulsa);
- 4.1.3. laboratorijske parametre (vrijednosti hemoglobina, hematokrita, leukocita, glukoze, ureje, kreatinina, trombocita, protrombinskog vremena);
- 4.1.4. endoskopski nalaz (etiologija i lokacija krvarenja, veličina lezije, da li je krvarenje aktivno ili ne, prisutnost stigmi visokog rizika kod krvarenja iz peptičkog ulkusa, vrsta i uspješnost primjenjene endoskopske hemostaze); i
- 4.1.5. kliničke ishode liječenja: količina transfundiranih eritrocita, trajanju hospitalizacije, prisutnosti komplikacija (rekrvaranje ili potreba za kirurškim zahvatom), te smrtnost.

Derivacijsku kohortu za kreiranje modela sačinjavali su ispitanici liječeni zbog GGIK-a u vremenskom periodu od 2010-2011. godine. Validacijska kohorta prediktivnog modela uključivala je dvije populacije ispitanika: internu i eksternu. Internu validacijsku kohortu činili su ispitanici liječeni 2012. godine na KBC Zagreb. Eksternu validacijsku kohortu činili

su ispitanici s GGIK-om hospitalizirani tijekom 2012. godine, podaci kojih su dobiveni iz vanjskih ustanova (OB Koprivnica i OB Virovitica).

U ispitivanje nisu biti uključeni bolesnici mladi od 18 godina, i oni koji nemaju potpisani standardni informirani pristanak.

4.2. Postupci

Prema standardnom protokolu u KBC Zagreb, endoskopija se izvodi u roku 24h po prijemu bolesnika u hitnu službu, ili neposredno nakon resuscitacije kod bolesnika s masivnim krvarenjem, uz potpisani informirani pristanak.

Endoskopski zahvati rade se bez anestezije, uz hemodinamski monitoring (pulsni oksimetar) i u slučaju potrebe nadoknadom kisika na nazalni kateter. Endoskopije su izvodili liječnici specijalizanti interne medicine, specijalisti interne medicine i specijalisti interne medicine s užom specijalizacijom iz gastroenterologije i hepatologije. Svi liječnici, neovisno o stupnju izobrazbe, bili su educirani za izvođenje endoskopske hemostaze. Procedure su rađene standardnim gastroskopom uz asistenciju posebno educiranih timova sestara i tehničara. Metode endoskopske hemostaze sastojale su se od primjene injekcijske (adrenalin u razrjeđenju od 1:10.000, polidokanol, histoakril, fibrinsko ljepilo), termičke (koagulacija argonskom plazmom) i mehaničke terapije (kvačice i gumiligature). U slučaju uspjeha endoskopske hemostaze, bolesnici su hospitalizirani u stacionaru Odjela intervencijske gastroenterologije KBC Zagreb.

Adjuvantna farmakoterapija kod hospitaliziranih bolesnika s GGIK-om ovisila je o kliničkoj slici krvarenja i uključivala je primjenu inhibitora protonske pumpe intravenski u visokoj, odnosno standardnoj dozi kod bolesnika s NV GGIK-om, odnosno primjenu analoga somatostatina i antibiotika širokog spektra kod bolesnika s varicealnim krvarenjem

U slučaju neuspjeha incijalne endoskopske hemostaze, ista je ponovljena u roku od 48h, a ako nije postignuta endoskopska kontrola krvarenja, ispitanici su bili upućeni na kirurško liječenje.

4.3. Statistička obrada podataka

Potrebna veličina uzorka izračunata je uz slijedeće pretpostavke: željena statistička snaga od 80%, dakle vjerojatnost pogreške tip II, $\beta < 0,2$. Razina pouzdanosti određena je na 95%, dakle vjerojatnost pogreške tip I, odnosno vjerojatnost lažno pozitivnih rezultata ili pogrešnog odbacivanja točne nulte hipoteze, multivarijatnu logističku regresiju (dvokračni test) $P < 0,05$. Za izradu prediktivnog sklopa, omjer izgleda pojedinog prediktora u multivarijantnoj logističkoj regresiji, koji možemo smatrati klinički značajnim određen je na 2,0 na temelju ranije provedenih istraživanja. (99) Budući da su svi prediktori, kao i kriterij, dihotomne varijable, korištene su maksimalne varijacije raspodjela kriterija i prediktora, te je uzeta pretpostavka da je do 40% varijance prediktora objašnjeno povezanošću s ostalim prediktorima. Pod tim pretpostavkama potrebna veličina završnog uzorka bolesnika procijenjena je na $n=453$. Radi očekivanog udjela podataka koji će nedostajati radi nepravilno popunjenih protokola ili pogrešaka u mjerenju, inicijalno potrebna veličina pojedine skupine procijenjena je na $n=470$ sudionika. Obzirom da se radi o retrospektivnom ispitivanju, koristit će se „*intention-to-treat*“ analiza, odnosno u kreiranje modela biti će uključeni i zapisi bolesnika s nedostajućim varijablama.

Normalnost raspodjela varijabli izraženih na intervalnoj mjernoj ljestvici provjeravana je Kolmogorov Smirnov testom. S obzirom da je za sve varijable utvrđeno da postoje statistički značajna odstupanja raspodjele od teorijski očekivane normalne raspodjele, isključivo su korišteni neparametrijski testovi i pripadajuće mjere centralne tendencije i raspršenja – medijan i interkvartilno raspršenje.

Statistička značajnost povezanosti dviju binarnih, provjeravana je Fisherovim egzaktnim testom, dok je statistička značajnost povezanosti dvije varijable s više od dvije kategorije provjeravana hi-kvadrat testom. Uz Fisherov egzaktni test i hi-kvadrat test kao standardizirana mjera veličine učinka dan Pfi koeficijent korelacije.

Kod utvrđivanja statističke značajnosti povezanosti dvije kontinuirane varijable korišten je Spearmanov ρ koeficijent korelacije ranga.

U analizi razlika srednjih vrijednosti (medijana) na kontinuiranoj varijabli između dvije nezavisne kategorije nominalne varijable upotrebljavan je Mann-Whitney U test. Kao standardizirana mjera veličine učinka uz Mann-Whitney U test naveden je AUC izračunat prema formuli: $U/(m*n)$ gdje je U rezultat Mann-Whitney testa, a m i n su veličine dva uzorka.

Logistička regresijska analiza korištena je za predviđanje dihotomnog ishoda na temelju prediktorskih varijabli (kategorijalne ili kontinuirane).

Za izradu ljestvice najprije je univarijatno provjeravana povezanost pojedinih prediktora s dihotomnim ishodom, Nakon toga su svi prediktori koji su s ishodom bili statistički značajno povezani (u univarijatnoj analizi) na razini rizika $P \leq 0,200$ uvršteni u multivarijatnu stupnjevitu logističku regresiju. Provedene su dvije multivarijatne stupnjevite logističke analize, metodom eliminacije unaprijed i metodom eliminacije unatrag. Prediktori koji su se pokazali statistički značajno povezanim s ishodom na razini rizika $P \leq 0,05$ u obje multivarijatne stupnjevite analize (metodom eliminacije unaprijed i unatrag) uvrštene su u konačnu multivarijatnu logističku regresiju (metoda enter) pomoću koje je izgrađen prediktivni model za pojedini ishod, kao i konačna ljestvica predikcije.

ROC krivuljama određene su vrijednosti konstruirane ljestvice kod kojih su osjetljivost za pojavu neželjenog ishoda bila maksimalna (100%). U analizi dijagnostičke vrijednosti ljestvice predikcije izračunati su osjetljivost i specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrijednost, pozitivni i negativni omjeri izgleda, ukupna točnost predikcije te pre i post-test izgledi za pojavu pojedinog neželjenog ishoda, vjerojatnost pojave neželjenog ishoda nakon pozitivnog testa te apsolutni i relativni doprinosi testa predikciji pojave neželjenog ishoda. Nakon toga su dobiveni rezultati dijagnostičke vrijednosti uspoređeni s rezultatima drugih dviju ljestvica: Blatchford i predendoskopska Rockall ljestvica. Kao granicu neinferiornosti ljestvice predikcije u odnosu na druge dvije ljestvice odredili smo na 10%.

Razina statističke značajnosti određena je na $p < 0.05$. U svim slučajevima upotrebljavani su dvokračni (engl. two-tail) testovi statističke značajnosti.

U statističkoj obradi podataka korišteni su programi STATISTICA 6.1 (StatSoft), i SPSS 12.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

5. REZULTATI

5.1. Kreiranje prediktivnog modela potrebe za ranom endoskopskom intervencijom

5.1.1. Opis derivacijske kohorte

U derivacijsku kohortu bilo je uključeno 549 bolesnika, u kojih je obavljen endoskopski pregled u razdoblju od 2007. do prosinca 2011. godine, u KBC Zagreb. Preendoskopski podatci ispitanika derivacijske kohorte prikazani su u **Tablici 6**. Ukupno je bilo 348/549 (63,4%) sudionika muškog spola te 201/549 (36,6%) ženskog spola. Medijan dobi sudionika iznosio je 68 godina (interkvartilni raspon: 57-78). Dobivena je statistički značajna razlika u dobi između sudionika muškog i ženskog spola (Mann Whitney $U=25072,5$, $Z=-5,170$, $p<0,001$, $AUC=0,37$) pri čemu su žene u prosjeku bile starije od muškaraca. Medijan dobi sudionika muškog spola iznosio je 66 godina (interkvartilni raspon: 55 - 75), dok je medijan dobi sudionica iznosio 75 godina (interkvartilni raspon: 62-81).

Kod 466/549 (84,9%) sudionika zabilježen je prateći komorbiditet ori čemu nije bilo razlike u prevalenciji pratećih bolesti između muškaraca i žena (Fisherov egzaktni test, $p=0,301$). Najčešće su zabilježene bolesti kardiovaskularnog sustava ($n=243$, 45%)

Prethodno krvarenje zabilježeno je kod ukupno 169/559 (30,7%) sudionika. Nije dobivena statistički značajna razlika u prevalenciji prethodnog krvarenja između sudionika muškog i ženskog spola (Fisherov egzaktni test, $p=0,245$). Također nije dobivena statistički značajna razlika u dobi između sudionika kod kojih je, odnosno nije zabilježeno prethodno krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava (Mann-Whitney U test, $p=0,591$).

Ukupno je 447/549 (81,4%) sudionika uzimalo neku terapiju prilikom sudjelovanja u istraživanju. Najčešća klasa lijekova koju su sudionici uzimali bili su beta blokatori 120/549 (21,9%). Otprilike podjednak broj sudionika uzimao je nesteroidne antireumatike i acetilsalicilnu kiselinu.

Od 549 pacijenta za koje su zabilježeni podatci, njih 85/549 (15,5%) konzumira alkohol, dok su njih 74/549 (13,5%) bili pušači..

Najčešća klinička prezentacija bila je melena kod 388/549 (70,8%) i hematemeza kod 164/549 ispitanika (29,9%)

Tablica 6. Preendoskopski podatci ispitanika derivacijske kohorte (n=549)

	n (%)
Dob (medijan; IQR)	68 (57-78)
Muški spol	348 (63,4)
Bolnički pacijent	114 (20,8)
Anamneza prethodnog GGIK-a	169 (30,7)
Konzumira alkohol	85 (15,5)
Pušač	74 (13,5)
Prisutan komorbiditet	466 (84,9)
Tlak pri prijemu (medijan; IQR)	120 (110-140)
Puls pri prijemu (medijan; IQR)	96 (84-110)
Klinička prezentacija:	
hematemeza	164 (29,9)
melena	388 (70,8)
sinkopa	29 (7,9)
anemija	45 (7,3)
hematohezija	18 (3,1)

Pacijentima je izmjeren i sistolički tlak te je medijan tlaka iznosio 120 (interkvartilni raspon:110-140), pri čemu nije dobivena statistički značajna razlika u sistoličkom tlaku u odnosu na spol sudionika. Također, nije dobivena statistički značajna povezanost dobi i tlaka pacijenata (Spearmanov $\rho=-0,012$, $p=0,788$). Pacijente smo prema tlaku podijelili u dvije grupe: one čiji je sistolički tlak niži od 100 mm/Hg te na one kojima je tlak bio viši od 100 mm/Hg. Ukupno je 74/549 (13,5%) pacijenata imalo tlak niži od 100 mm/Hg. Nije dobivena statistički značajna razlika između muškaraca i žena u prevalenciji tlaka nižeg od 100 mm/Hg

(Fisherov egzaktni test, $p=0,897$). Dobivena je statistički značajna razlika u dobi između sudionika koji su imali tlak niži od 100 mm/Hg i onih čiji je tlak bio viši od 100 mm/Hg (Mann Whitney $U=13836,5$, $Z=-2,585$, $p=0,011$, $AUC=0,41$), pri čemu su pacijenti koji su imali tlak niži od 100 mm/Hg u prosjeku bili stariji od onih kojima je tlak bio viši od 100 mm/Hg.

Endoskopski podatci vezani za ispitanike derivacijske kohorte prikazani su u **Tablici 7**. Aktivno krvarenje prilikom endoskopskog pregleda zabilježeno je kod 159/549 (29,0%) sudionika. Nije dobivena statistički značajna razlika u prevalenciji krvarenja prema spolu (Fisherov egzaktni test, $p=0,282$). Također, nije dobivena statistički značajna razlika u dobi sudionika u odnosu na aktivno krvarenje prilikom endoskopskog pregleda (Mann Whitney test, $p=0,512$).

Endoskopska lezija primijećena je kod 439/549 (90,0%) sudionika. Kod gotovo dvije trećine ispitanika je zabilježen ulkus 291/439 (66,2%), krvarenje na terenu erozivnog gastritisa i refluksnog ezofagitisa zabilježeno je u 58/439 (13,2%), krvarenje iz varikoziteta u 43/439 bolesnika (9,7), dok su ostali tipovi endoskopske lezije (Dieulafoyeval lezija, Mallory-Weiss rječep kardije, angiodisplazije) zabilježeni kod 10,7% sudionika.

Što se tiče lokacije, lezije su najčešće zabilježene na antrumu 143/439 (32,6%) te bulbusu 165/439 (37,5%). Najmanje lezija zabilježeno je na fundusu 31/439 (7,1%) te postbulbarnom dijelu duodenuma 29/439 (6,6%).

U derivacijskoj kohorti ispitanika, prilikom endoskopskog pregleda učinjeno je ukupno 212 intervencija, pri čemu je najčešće korišten adrenalin (122/549, 22,3%), hemostatske kvačice (119/549, 19,8%), te sklerozansi (75/549, 13,7%). Ostale metode endoskopske hemostaze (gumiligature, koagulacija argonskom plazmom, cijanoakrilat, fibrin) primjenjene su u 17/549 slučajeva (3,0%).

Tablica 7. Endoskopski podaci ispitanika derivacijske kohorte (n=549)

	n (%)
Aktivno krvarenje tijekom pregleda	159 (30,0)
Lezija - pronađena	439 (80,0)
ulkus	291 (66,2)
variks	43 (9,7)
erozija	30 (8,2)
reflux oesophagitis	28 (7,7)
neoplazija	17 (4,6)
dieulafoy	15 (4,1)
MW	15 (4,1)
angiodisplazija	6 (1,6)
Lokacija lezije	
jednjak	103 (18,8)
kardija	27 (7,8)
fundus	31 (7,1)
korpus	65 (11,9)
antrum	143 (32,6)
bulbus	165 (37,5)
duodenum	29 (2,6)
Endoskopska hemostaza	212 (38,8)
Adrenalin	122 (22,3)
Kvačica	119 (21,8)
Polidokanol	75 (13,7)
ostalo(APC, fibrin, histoakril,ligature)	16 (2,9)

5.1.2. Predskazatelji potrebe za ranom endoskopskom intervencijom i izrada modela

U **Tablici 8** prikazani su prediktori koji su s endoskopskom intervencijom bili povezani na razini rizika $P < 0,2$. Prisutnost hematemeze, razina hematokrita i razina ureje pokazali su se statistički značajno povezanima s potrebom za endoskopskom intervencijom, na razini rizika $P < 0,05$, u obje stupnjevite multivarijatne analize (eliminacija unaprijed i unatrag), te su uvršteni u multivarijatnu logističku regresiju (**Tablica 9**).

Tablica 8. Povezanost pojedinih prediktora s potrebom za ranom endoskopskom intervencijom

		Rana endoskopska intervencija			OR	95% CI	
		da		ne			ukupno
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Izvor	vanjski	159	(36,7)	274	(63,3)	433 (100,0)	
	bolnički	52	(46,8)	59	(53,2)	111	(100,0)
Jetrene bolesti	ne	177	(36,4)	309	(63,6)	486 (100,0)	
	da	30	(57,7)	22	(42,3)	52	(100,0)
Malignom	da	33	(32,7)	68	(67,3)	101 (100,0)	
	ne	174	(39,8)	263	(60,2)	437	(100,0)
Alkohol	ne	166	(38,1)	270	(61,9)	436 (100,0)	
	da	41	(48,2)	44	(51,8)	85	(100,0)
ANTICO	ne	173	(37,4)	289	(62,6)	462 (100,0)	
	da	39	(45,9)	46	(54,1)	85	(100,0)
Hematemeza	ne	133	(34,7)	250	(65,3)	383 (100,0)	
	da	79	(48,5)	84	(51,5)	163	(100,0)
Sinkopa	ne	196	(38,0)	320	(62,0)	516 (100,0)	
	da	16	(53,3)	14	(46,7)	30	(100,0)
Anemija	ne	205	(40,5)	301	(59,5)	506 (100,0)	
	da	7	(17,5)	33	(82,5)	40	(100,0)
Hematohezija	ne	209	(39,4)	321	(60,6)	530 (100,0)	
	da	3	(18,8)	13	(81,3)	16	(100,0)
Hemoglobin	normalno	ili	18 (24,0)	57 (76,0)	75 (100,0)		
	povišeno sniženo		193 (41,2)	276 (58,8)	469	(100,0)	
Hematokrit	normalno	ili	17 (25,0)	51 (75,0)	68 (100,0)		
	povišeno sniženo		190 (43,9)	243 (56,1)	433	(100,0)	
Trombociti	normalno	ili	156 (37,4)	261 (62,6)	417 (100,0)		
	povišeno sniženo		53 (44,9)	65 (55,1)	118	(100,0)	
Urea	normalno	ili	52 (26,9)	141 (73,1)	193 (100,0)		
	sniženo povišeno		153 (45,3)	185 (54,7)	338	(100,0)	

	Rana endoskopska intervencija							
	da		ne		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Puls (medijan; IQR)	93	(82-105)	90	(80-102)			1,011	(1,001-1,020)

Razina hematokrita u najvećoj mjeri povećava vjerojatnost potrebe za endoskopskom intervencijom. Bolesnici sa sniženom razinom hematokrita (<0,414 L/L) imali su 2,136 puta veće izgleda za endoskopskom intervencijom, u odnosu na sudionike s normalnom ili povećanom razinom hematokrita (OR = 2,136; 95% CI = 1,145-3,984). Nadalje, bolesnici kod kojih je bila prisutna hematemeza imali su 1,817 puta veće izgleda za endoskopskom intervencijom, u odnosu na sudionike kod kojih ista nije bila prisutna (OR = 1,817; 95% CI = 1,217-2,714), te su bolesnici s povišenom razinom ureje (>8,3 mmol/L) imali 1,830 puta veće izgleda za endoskopskom intervencijom, u odnosu na bolesnike s normalnom ili sniženom razinom (OR = 1,830; 95% CI = 1,219-2,748).

Tablica 9. Prediktivni model potrebe za ranom endoskopskom intervencijom

	Rana endoskopska intervencija							
	da		ne		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Hematemeza								
ne	133	(34,7)	250	(65,3)	383	(100,0)		
da	79	(48,5)	84	(51,5)	163	(100,0)	1,817	(1,217-2,714)
Hematokrit								
normalno ili povišeno	17	(25,0)	51	(75,0)	68	(100,0)		
sniženo	190	(43,9)	243	(56,1)	433	(100,0)	2,136	(1,145-3,984)
Urea								
normalno ili sniženo	52	(26,9)	141	(73,1)	193	(100,0)		
povišeno	153	(45,3)	185	(54,7)	338	(100,0)	1,830	(1,219-2,748)

5.1.3. Izrada ljestvice za predikciju potrebe za ranom endoskopskom intervencijom

Na temelju dobivenog prediktivnog modela izrađena je ljestvica za određivanje rizika potrebe za ranom endoskopskom intervencijom (**Tablica 10**). Broj bodova prediktora iz prediktivnog modela proporcionalan je njihovom omjeru izgleda za endoskopskom intervencijom. Ljestvica je tako konstruirana na temelju tri prediktora; prisutnost hematemeze, snižena razina hematokrita i povišena razina ureje, pri čemu svaki od prediktora donosi po jedan bod. Minimalni rezultat na ljestvici jest nula bodova, dok je maksimalni 3 boda. Distribucija rezultata statistički je značajno odstupala od normalne (Kolmogorov-Smirnov test, $P < 0,001$); medijan (interkvartilni raspon) rezultata iznosio je 2 (1-2).

Tablica 10. Rezultati na ljestvici predikcije potrebe za ranom endoskopskom intervencijom

	n	(%)
0	24	(4,9)
1	122	(24,8)
2	258	(52,4)
3	88	(17,9)
ukupno	492	(100,0)
<i>bez podataka</i>	57	<i>(10,4)</i>

Utvrđena je statistički značajna povezanost ljestvice predikcije potrebe za ranom endoskopskom intervencijom s Blatchford ljestvicom (Spearman rho =0,512; $P < 0,001$), te predendoskopskom Rockall ljestvicom (Spearman rho =0,331; $P < 0,001$). Utvrđena je i statistički značajna povezanost ljestvice predikcije s potrebom za endoskopskom intervencijom, te se sa svakim jediničnim povećanjem ljestvice, vjerojatnost rane endoskopske intervencije povećava 1,879 puta (OR = 1,879; 95% CI = 1,457-2,423).

5.1.4. Provjera dijagnostičke valjanosti modela te usporedba s postojećim modelima rizika

Pomoću ROC krivulja utvrđena je dijagnostička vrijednost ljestvice predikcije potrebe za endoskopskom intervencijom. Ukupna točnost predikcije (površina ispod ROC krivulje) na

temelju ljestvice predikcije iznosila je 0,618 ($P < 0,001$). Rezultati su uspoređeni s rezultatima drugih dviju ljestvica i prikazani su u **Tablici 11**. Ukupna točnost ljestvice predikcije potrebe za endoskopskom intervencijom približno je jednaka kao kod Blatchford ljestvice, a viša je u odnosu na preendoskopski Rockallov zbroj.

Na temelju ROC krivulja određena je optimalna točka (eng. cut-off) ljestvice predikcije (**Tablica 12**). Optimalna točka nije određena na temelju najveće ukupne točnosti, već na temelju osjetljivosti ljestvice, odnosno, na način da je osjetljivost najveća moguća. Nije postignuta maksimalna osjetljivost predikcije (100%), tj, u svim bodovnim skupinama, pa i kod bolesnika s rezultatom nula, bilo je onih s endoskopskom intervencijom.

Tablica 11. Testiranje statističke značajnosti dijagnostičke vrijednosti ljestvica potrebe za ranom endoskopskom intervencijom

	Površina ispod krivulje				
	Površina (ukupna točnost)	Standardna pogreška	P	95%-tni interval pouzdanost	
				Donja granica	Gornja granica
ljestvica predikcije	0,618	0,025	<0,001	0,569	0,668
Blatchford ljestvica	0,617	0,025	<0,001	0,568	0,665
preendo. Rockall ljestvica	0,541	0,025	0,108	0,492	0,591

Najviša vrijednost ljestvice pri kojoj je osjetljivost maksimalna iznosila je 0,5. Kao optimalna točka određena je vrijednost 1, budući da rezultat 0,5 nije moguć na ljestvici predikcije. Na temelju te nove referentne vrijednosti provedena je analiza dijagnostičke vrijednosti ljestvice predikcije potrebe za endoskopsku intervenciju (**Tablica 13**).

Tablica 12. Osjetljivost i specifičnost pri različitim vrijednostima ljestvice predikcije

rezultat na ljestvici predikcije	osjetljivost	specifičnost
-1,0	1,000	0,000
0,5	0,985	0,073
1,5	0,808	0,373
2,5	0,246	0,868
4,0	0,000	1,000

Tablica 13. Analiza dijagnostičke vrijednosti ljestvice predikcije potrebe za ranom endoskopskom intervencijom

		Rana endoskopska intervencija		
		Da	Ne	
Ljestvica predikcije	indikativna (≥ 1)	stvarno pozitivni 200/203	lažno pozitivni* 266/287	Pozitivna prediktivna vrijednost 43% (42%-43%)
	normalna (< 1)	lažno negativni [†] 3/203	stvarno negativni 21/287	Negativna prediktivna vrijednost 88% (67%-97%)
		Osjetljivost 99% (96%-100%) [‡]	Specifičnost 7% (6%-8%)	

* Pogreška tipa I (alpha); P vrijednost, odnosno razina statističke značajnosti; vjerojatnost da će nulta hipoteza biti odbačena kad u populaciji doista ne postoji razlika

[†] Pogreška tipa II (beta); vjerojatnost da će nulta hipoteza biti prihvaćena u slučaju kada u populaciji doista postoji razlika

[‡] U zagradama 95%-tni interval pouzdanosti

Prevalencija ili vjerojatnost potrebe za ranom endoskopskom intervencijom prije analize rezultata ljestvice predikcije: 41%

Pozitivni omjer izgleda (engl. likelihood ratio): 1,063 (95% CI: 1,018 - 1,084)

Negativni omjer izgleda (engl. likelihood ratio): 0,202 (95% CI: 0,048 - 0,695)

Ukupna točnost (engl. accuracy): 45% (95% CI: 43%-46%)

NND (engl. Number needed to diagnose): 17,126 (95%CI: 12,992 - 58,539)

Pre-test izgledi za ranu endoskopsku intervenciju: 0,71

Post-test izgledi za ranu endoskopsku intervenciju: 0,75

Vjerojatnost rane endoskopske intervencije nakon pozitivnog rezultata testa: 43%

Vjerojatnost zdravlja nakon negativnog rezultata testa: 88%

Apsolutni doprinos ljestvice predikcije predviđanju rane endoskopske intervencije: 2%

Relativni doprinos ljestvice predikcije predviđanju rane endoskopske intervencije: 4%

Između ljestvice predikcije i endoskopske intervencije utvrđena je statistički značajna povezanost ($\chi^2=8,703$; $ss=1$; $P=0,003$; $\phi=0,133$).

Osjetljivost ljestvice za predviđanje potrebe za endoskopskom intervencijom iznosila je 99% (95% CI :96%-100%), što znači da je 99% sudionika kod kojih je primijenjena endoskopska intervencija imalo i indikativan rezultat na ljestvici predikcije. Specifičnost je iznosila 7% (95% CI: 6%-8%) iz čega proizlazi da je kod 7% sudionika kod kojih nije bila primijenjena endoskopska intervencija, rezultat na ljestvici predikcije bio 0. Pozitivna prediktivna vrijednost iznosila je 43% (95% CI: 42%-43%), dok je negativna prediktivna vrijednost iznosila 88% (95% CI: 67%-97%). Drugim riječima, 43% sudionika koji su imali rezultat na ljestvici predikcije veći od 1, imali su i endoskopsku intervenciju, a 88% onih čiji je rezultat na ljestvici predikcije iznosio 0 nisu imali endoskopsku intervenciju. S obzirom na to da osjetljivost testa ovisi o prevalenciji u skupini ispitanih sudionika (41%), izračunati su i pozitivni i negativni omjeri izgleda. Pozitivni omjer izgleda iznosio je 1,063 (95% CI: 1,018 -

1,084). To znači da je od inicijalne vjerojatnosti za endoskopsku intervenciju od 41%, nakon izračuna ljestvice predikcije vjerojatnost povećana na 43%. To je predstavljalo apsolutno povećanje vjerojatnosti od 2%, odnosno relativno od 4% u odnosu na inicijalnu vjerojatnost izračunatu na temelju same prevalencije. Negativni omjer izgleda iznosio je 0,202 (95% CI: 0,048 - 0,695), a vjerojatnost zdravlja, odnosno odsustva endoskopske intervencije, nakon negativnog rezultata testa iznosila je 88%.

Dobiveni rezultati uspoređeni su s rezultatima Blatchford ljestvice te predendoskopske Rockall ljestvice, pri čemu su optimalne točke tih dviju ljestvica također određene prema maksimalnoj osjetljivosti testa. I za Blatchford ljestvicu i za predendoskopsku Rockall ljestvicu ta vrijednost je iznosila je 1 (**Tablica 14**).

Blatchford ljestvica rekodirana prema optimalnoj točki bila je statistički značajno povezana s potrebom za endoskopskom intervencijom ($\chi^2 = 4,160$; $ss=1$; $P = 0,041$; $\phi=0,090$), dok preendoskopska Rockall ljestvica nije bila statistički značajno povezana s potrebom za endoskopskom intervencijom ($\chi^2 = 3,697$; $ss=1$; $P = 0,054$).

Tablica 14. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica potrebe za ranom endoskopskom intervencijom

	<i>ljestvica predikcije</i>	<i>Blatchford ljestvica</i>	<i>pRockall ljestvica</i>
Osjetljivost	99% (96%-100%)	100% (98%-100%)	91% (87%-94%)
Specifičnost	7% (6%-8%)	3% (2%-3%)	15% (13%-17%)
Pozitivna prediktivna vrijednost	43% (42%-43%)	39% (39%-40%)	40% (38%-42%)
Negativna prediktivna vrijednost	88% (67%-97%)	91% (58%-100%)	72% (61%-82%)
Pozitivni omjer izgleda	1,063 (1,018 - 1,084)	1,027 (0,997 - 1,035)	1,067 (0,994 - 1,130)
Negativni omjer izgleda	0,202 (0,048 - 0,695)	0,158 (0,008 - 1,171)	0,618 (0,359 - 1,042)
Ukupna točnost	45% (43%-46%)	41% (39%-41%)	44% (41%-47%)

Kao i kod novokonstruirane ljestvice, kod preendoskopske Rockall ljestvice nije postignuta maksimalna osjetljivost (100%). Ukupna točnost novokonstruirane ljestvice predikcije potrebe za endoskopskom intervencijom podjednaka je kao kod Rockall ljestvice, a veća je u usporedbi s Blatchford ljestvicom. U slučaju u kojem za sve tri ljestvice rezultat 0 predstavlja neindikativan rezultat, a svaki iznad 0 predstavlja indikativan, osjetljivost nove ljestvice predikcije potrebe za endoskopskom intervencijom statistički je značajno veća od Rockall ljestvice. Specifičnost nove ljestvice veća je nego u slučaju Blatchford ljestvice i manja u odnosu na Rockall ljestvicu.

5.2. Provjera dijagnostičke valjanosti modela te usporedba s postojećim modelima rizika (interna validacija)

5.2.1. Opis interne validacijske kohorte

Za internu validaciju modela prikupljeni su podatci pacijenata nad kojima je u prvih 7 mjeseci 2012. godine obavljen endoskopski pregled u KBC-u Zagreb. Prikupljeni su podatci za ukupno 104 pacijenta, prosječne dobi 66 godina (raspon 55-75) godina. Ukupno je bilo 69 muških ispitanika (66%), i 75/104 (72%) vanjskih. Endoskopske karakteristike ove skupine ispitanika prikazane su u **Tablici 15**.

Ukupno je registrirano 98 krvrećih lezija, od od kojih se najčešće radilo o krvarenju iz vrijeda želuca ili dvanaesnika (57/104, 54,8%), erozija želuca ili jednjaka (19/104, 18,2%), rascjepa kardije (7/104, 6,7%), neoplazija gornjeg dijela probavne cijevi (7/104, 6,7%). Ostali uzroci krvarenja (varikoziteti, Dieulafojeva lezija i angiodisplazije) bili su prisutni u 12/104 ispitanika (11,7%).

Najčešće sjelo krvarenja u ovoj skupini bolesnika bio je antrum želuca (29/104, 27,9%), bulbus dvanaesnika (28/104, 27,8%) korpus želuca (17/104, 16,3%) i jednjak (12/104, 11,5%)

Tablica 15. Endoskopske karakteristike lezija i učinjene intervencije u internoj validacijskoj kohorti ispitanika. (n=104)

	n (%)
Aktivno krvarenje tijekom pregleda	41 (39,4)
Lezija	
pronađena	98 (99,4)
ulkus	57 (54,8)
variks	6 (5,8)
erozija	12 (11,5)
reflux oesophagitis	7 (6,7)
Dieulafoy	2 (1,9)
Malory -Weiss	7 (6,7)
angiodisplazija	4 (4,0)
neoplazija	7 (6,7)
Lokacija lezije	
jednjak	12 (11,5)
kardija	7 (6,7)
fundus	5 (4,8)
korpus	17 (16,3)
antrum	29 (27,9)
bulbus	28 (27,8)
postbulbarni duodenum	5 (4,8)

Tablica 16. Endoskopska intervencija na uzorku pacijenata iz 2012. godine. (n=104)

	n (%)
Endoskopska intervencija	
ne	49 (47,1)
da	55 (52,9)
ukupno	104 (100,0)
Vrsta zahvata	
bez intervencije	49 (47,1)
Adrenalin	41 (39,4)
Kvačice	39 (37,5)
Sklerozans	9 (8,7)
Cijanoakrilat	2 (1,9)
Gumiligatura	1 (1,0)
Fibrin	1 (1,0)
APC	1 (1,0)

Vrsta i broj endoskopskih intervencija učinjenih u ovoj skupini bolesnika prikazane su u **Tablici 16**. Endoskopska intervencija primjenjena je u 55 slučajeva (52,9%). Najčešće metode endoskopske hemostaze bili su adrenalin (41/104, 39,4%), hemostatske kvačice (39/104, 37,5%), te polidokanol (9/104, 8,7%). Ostale metode endoskopske hemostaze (histoakril, gumiligatura, fibrin, koagulacija argonskom plazmom) primjenjene su u 5/104 ispitanika (4,9%).

5.2.2. Ocjena potrebe za endoskopskom intervencijom kod ispitanika interne validacijske kohorte

Za svakog pacijenta iz 2012. godine izračunali smo njegov rezultat na ljestvici procjene koristeći već naveden algoritam za izračun rezultata ljestvice. Minimalni rezultat na ljestvici tako iznosi 0 bodova, dok je najviši mogući 3 boda. Dobiveni rezultati značajno su odstupali od normalne distribucije (Kolomogorov - Smirnov test, $P < 0,001$). Medijan (interkvartilni raspon) rezultata iznosio je 2 (1-2). Distribucija rezultata ljestvice predikcije na uzorku bolesnika iz 2012. godine prikazana je u **Tablici 17**.

Tablica 17. Rezultati ljestvice procjene na uzorku pacijenata iz 2012. godine.

	n (%)
0	2 (1,9)
1	25 (24,0)
2	55 (52,9)
3	22 (21,2)
ukupno	104 (100,0)

Utvrđena je statistički značajna povezanost ljestvice predikcije potrebe za ranom endoskopskom intervencijom s Blatchford ljestvicom (Spearman rho =0,472; $P < 0,001$), te predendoskopskom Rockall ljestvicom (Spearman rho =0,268; $P < 0,001$).

Utvrđena je i statistički značajna povezanost ljestvice predikcije s potrebom za endoskopskom intervencijom, te se sa svakim jediničnim povećanjem rezultata ljestvice, vjerojatnost za endoskopsku intervenciju povećava 1,806 puta (OR = 1,806; 95% CI = 1,029-3,169).

5.2.3. Provjera dijagnostičke valjanosti ljestvice predikcije na uzorku iz 2012. godine i usporedba s postojećim modelima

Korišten je već određeni način izračuna ljestvice procjene, kao i optimalna točka ranije definirana. Optimalna točka je vrijednost ljestvice pri kojoj je osjetljivost najveća moguća.

Nije utvrđena statistički značajna povezanost između ljestvice predikcije i endoskopske intervencije ($\chi^2=2,337$; $ss=1$; $P=0,126$). Blatchford ljestvica rekodirana prema optimalnoj točki također nije bila statistički značajno povezana s potrebom za endoskopskom intervencijom ($\chi^2 = 1,298$; $ss=1$; $P =0,255$), kao niti preendoskopska Rockall ljestvica ($\chi^2 = 1,240$; $ss=1$; $P =0,265$).

Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za ranu endoskopsku intervenciju na uzorku iz 2012. godine prikazana je na **Tablici 18**. Kod novokonstruirane ljestvice predikcije, postignuta je maksimalna osjetljivost (100%), dok kod Blatchford i Rockall ljestvice nije, odnosno, u svim bodovnim skupinama sudionika (i kod bolesnika čiji rezultat je iznosio nula) pojavili su se bolesnici s endoskopskom intervencijom.

Osjetljivost nove ljestvice predikcije nešto je veća u odnosu na Blatchford ljestvicu, i statistički značajno veća u odnosu na Rockall ljestvicu, dok je specifičnost nešto manja u usporedbi s Blatchford ljestvicom i statistički značajno manja u usporedbi s Rockall ljestvicom. Ukupna točnost podjednaka je kod sve tri ljestvice.

Tablica 18. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za ranu endoskopsku intervenciju na uzorku iz 2012. godine

	<i>ljestvica</i>	<i>Blatchford</i>	<i>pRockall</i>
	<i>predikcije</i>	<i>ljestvica</i>	<i>ljestvica</i>
Osjetljivost	100% (97% - 100%)	98% (94% - 100%)	91% (84% - 96%)
Specifičnost	4% (1% - 4%)	6% (2% - 8%)	16% (9% - 22%)
Pozitivna prediktivna vrijednost	55% (53% - 55%)	54% (52% - 55%)	55% (51% - 58%)
Negativna prediktivna vrijednost	100% (20% - 100%)	75% (22% - 99%)	62% (34% - 84%)
Pozitivni omjer izgleda	1,043 (0,979 - 1,043)	1,046 (0,961 - 1,087)	1,086 (0,925 - 1,241)
Negativni omjer izgleda	0,0 (0,0 - 3,500)	0,297 (0,012 - 3,108)	0,557 (0,165 - 1,767)
Ukupna točnost	55% (52% - 55%)	55% (51% - 57%)	56% (49% - 62%)

5.3. Provjera dijagnostičke valjanosti modela i usporedba s postojećim modelima rizika na vanjskom uzorku pacijenata (eksterna validacija)

Osim unutarnje valjanosti, na pacijentima iste bolnice, provedena je eksterna validacija ljestvice predikcije. U tu svrhu, prikupljeni su podatci iz dvije vanjske bolnice (Koprivnica i Virovitica)

5.3.1. Opis eksterne validacijske kohorte

Prikupljeni su podatci za 368 pacijenata. Pre endoskopski podatci ove skupine ispitanika prikazani su u **Tablici 19**. Medijan dobi u ovoj skupini bio je 67,5 godina (raspon 55-77 godina).

Tablica 19. Preendoskopske karakteristike ispitanika eksterne validacijske kohorte. (n=368)

	n (%)
Dob (medijan; IQR)	67,5 (55-77)
Muški spol	234 (63,6)
Bolnički pacijenti	86 (23,4)
Prethodno krvarenje	92 (25,0)
Alkohol	125 (33,9)
Pušenje	97 (26,2)
Prisutan komorbiditet	281 (76,4)
Tlak	
vise od 100	330 (89,7)
do 100	38 (10,3)
Puls (medijan; IQR)	96 (84-110)
Klinička prezentacija	
hematemeza	141 (38,3)
melena	266 (72,3)
sinkopa	29 (7,9)
anemija	45 (12,2)
hematohezija	1 (0,3)
entero	1 (0,3)

Muških ispitanika bilo je 63,6% (234/368). Aktivno krvarenje prilikom endoskopskog pregleda registrirano je u 19,4% slučajeva (68/368). Najčešće sijelo krvarenja bila je ulkusna bolest želudca i dvanaesnika (206/268, 56,3%), varikoziteti jednjaka (43/368, 11,7%), erozije jednjaka i dvanaesnika (58/368, 15,9%). Ostala sijela krvarenja (Dieulafojeva lezija, rascjep kardije, angiodisplazije i neoplazije gornjeg dijela probavne cijevi) registrirane su u 56/368 ispitanika (15,2%).

Broj i vrsta endoskopskih intervencija na uzorku virovitičkih i koprivničkih ispitanika prikazana je na Tablici 20. Endoskopska intervencija bila je učinjena u 155/368 ispitanika (42,1%). Najčešće se radilo o primjeni sklerozansa (72/368, 19,6%) i hemostatskih kvačica (43/368, 11,7%). Adrenalin je primjenjen u 18 (4,9%) a gumiligatura u 7 slučajeva (1,9%). Ovim ispitivanjem nije registrirana primjena argonske plazme, cijanoakrilata i fibrina kod ispitanika eksterne validacijske kohorte.

Tablica 20. Endoskopska intervencija na uzorku virovitičkih i koprivničkih pacijenata

	n	(%)
Endoskopska intervencija	155	(42,1)
Vrsta zahvata		
bez intervencije	213	(57,9)
Adrenalin	18	(4,9)
Kvačica	43	(11,7)
Gumiligatura	7	(1,9)
Sklerozans	72	(19,6)

5.3.2. Dijagnostička valjanost ljestvice predikcije potrebe za endoskopskom intervencijom na uzorku koprivničkih i virovitičkih pacijenata

Za svakog pacijenta izračunat je rezultat na ljestvici predikcije po već definiranoj formuli. Raspodjela rezultata ljestvice predikcije potrebe za endoskopskom intervencijom na uzorku eksterne validacijske kohorte prikazana je na **Tablici 21**. Distribucija rezultata statistički je značajno odstupala od normalne (Kolmogorov - Smirnov test, $P < 0,001$), te je medijan (interkvartilni raspon) iznosio 2 (1-2).

Utvrđena je statistički značajna povezanost ljestvice predikcije potrebe za ranom endoskopskom intervencijom s Blatchford ljestvicom (Spearman $\rho = 0,360$; $P < 0,001$), te predendoskopskom Rockall ljestvicom (Spearman $\rho = 0,140$; $P = 0,010$).

Nije utvrđena statistički značajna povezanost ljestvice predikcije s potrebom za endoskopskom intervencijom (OR = 1,274; 95% CI = 0,949-1,710).

Optimalne točke su određene na temelju osjetljivosti, odnosno optimalna točka je najviša vrijednost ljestvice na kojoj je osjetljivost najveća moguća. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za ranu endoskopsku intervenciju na uzorku koprivničkih i virovitičkih pacijenata prikazana je na **Tablici 22**.

Tablica 21. Rezultati ljestvice predikcije potrebe za endoskopskom intervencijom na uzorku virovitičkih i koprivničkih pacijenata

	n (%)
0	9 (2,7)
1	102 (30,1)
2	151 (44,5)
3	77 (22,7)
ukupno	339 (100,0)
<i>bez podataka</i>	29 (7,9)

Nije utvrđena statistički značajna povezanost između ljestvice predikcije i endoskopske intervencije ($\chi^2=0,123$; $ss=1$; $P=0,726$). Blatchford ljestvica rekodirana prema optimalnoj točki također nije bila statistički značajno povezana s potrebom za endoskopskom intervencijom ($\chi^2 = 2,452$; $ss=1$; $P =0,117$), kao niti preendoskopska Rockall ljestvica ($\chi^2 = 0,001$; $ss=1$; $P =0,978$).

Tablica 1. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za ranu endoskopsku intervenciju na uzorku koprivničkih i virovitičkih pacijenata

	<i>ljestvica</i> <i>predikcije</i>	<i>Blatchford</i> <i>ljestvica</i>	<i>pRockall</i> <i>ljestvica</i>
Osjetljivost	97% (94% - 99%)	100% (98% - 100%)	91% (86% - 94%)
Specifičnost	3% (1% - 4%)	2% (1% - 2%)	10% (7% - 12%)
Pozitivna prediktivna vrijednost	39% (38% - 40%)	38% (38% - 38%)	38% (36% - 39%)
Negativna prediktivna vrijednost	56% (23% - 85%)	100% (40% - 100%)	63% (45% - 78%)
Pozitivni omjer izgleda	0,993 (0,953 - 1,030)	1,020 (0,988 - 1,020)	1,001 (0,923 - 1,072)
Negativni omjer izgleda	1,260 (0,288 - 5,313)	0,0 (0,0 - 2,495)	0,990 (0,468 - 2,049)
Ukupna točnost	39% (37% - 41%)	39% (38% - 39%)	40% (37% - 43%)

Kod novokonstruirane ljestvice predikcije, kao niti kod Rockall ljestvice nije postignuta maksimalna osjetljivost, odnosno, u svim bodovnim skupinama sudionika (i kod bolesnika čiji rezultat je iznosio nula) pojavili su se bolesnici s endoskopskom intervencijom. Prema tome, osjetljivost nove ljestvice nešto je niža u odnosu na Blatchford ljestvicu, no viša u usporedbi s Rockall ljestvicom. Specifičnosti i ukupna točnost nove ljestvice približno su jednaki Blatchford ljestvici, dok su niži u usporedbi s Rockall ljestvicom.

5.4. Kreiranje prediktivnog modela neželjenih ishoda kod bolesnika s GGK-om

5.4.1. Definicija neželjenih ishoda

Definirana su dva glavna nepoželjna ishoda: perzistentno krvarenje i smrt. Perzistentno krvarenje je definirano kao aktivno krvarenje koje nije bilo zaustavljeno endoskopskim hemostatskim zahvatom ili aktivno krvarenje na koje nije bilo moguće endoskopski intervenirati, ili pojava ponovnog krvarenja nakon inicijalne endoskopske hemostaze.

Prevalencija neželjenih ishoda u derivacijskoj kohorti ispitanika prikazana je na **Tablici 23**.

Tablica 23. Prevalencija neželjenih ishoda kod ispitanika derivacijske kohorte

	n (%)
perzistentno krvarenje	
ne	522 (95,1)
da	27 (4,9)
total	549 (100,0)
smrt	
ne	502 (91,3)
da	47 (8,7)
total	549 (100,0)

Povezanost perzistentnog krvarenja i smrti prikazana je na **Tablici 24**. Smrtni ishod zabilježen je kod ukupno 8/27 (29,6%) sudionika koji su imali perzistentno krvarenje. Dobivena je statistički značajna povezanost perzistentnog krvarenja i smrtnog ishoda

(Fisherov egzaktni test, $p=0,001$, Phi koeficijent= $0,173$), pri čemu iznos standardizirane mjere učinka (Phi koeficijent) ukazuje na relativno slabu povezanost tih dvaju nepoželjnih ishoda.

Tablica 24. Povezanost perzistentnog krvarenja i smrti

	smrt		
	ne	da	ukupno
	n (%)	n (%)	n (%)
Perzistentno krvarenje			
ne	475 (92,6)	38 (7,4)	513 (100,0)
da	19 (70,4)	8 (29,6)	27 (100,0)

5.4.2. Izrada prediktivnog modela neželjenih ishoda kod bolesnika s GGIK-om

Za svaki nepoželjni ishod izrađen je prediktivni model. Povezanost pojedinih prediktora s nepoželjnim ishodom najprije je provjeravana univarijatnom logističkom regresijom. Svi prediktori koji su bili povezani s nepoželjnim ishodom na razini rizika od $p<0,2$ uvršteni su u dodatne multivarijatne stupnjevite logističke regresije. Korištene su dvije metode stupnjeite logističke regresije: metoda eliminacije unaprijed (eng. forward) te metoda eliminacije unatrag (eng. backward). Varijable koje su se obije analize (metodom eliminacije unaprijed i unatrag) pokazale statistički značajno povezanima s nepoželjnim ishodom uvrštene su u konačnu multivarijatnu logističku regresiju (metoda enter) pomoću koje je izrađen prediktivni sklop za nepoželjni ishod. Korišteni su samo prediktori, odnosno varijable koje opisuju pacijentovo stanje prije endoskopskog pregleda, drugim riječima rezultati endoskopskog pregleda nisu uzimani u obzir prilikom izrade prediktivnog modela. Korišteni su sljedeći prediktori: spol, dob, prethodna pojava krvarenja, izvor bolesnika (bolnički ili vanjski), konzumacija alkohola, pušenje, prateće bolesti, lijekovi koje sudionik uzima, klinička prezentacija, tlak, puls, laboratorijski nalazi.

5.4.2.1. Perzistentno krvarenje

Perzistentno krvarenje zabilježeno je kod 27 bolesnika. Najprije je serijom univarijatnih logističkih regresija provjeravana povezanost pojedinih prediktora s pojavom perzistentnog krvarenja. U **Tablici 25.** prikazani su rezultati prediktora koji su bili statistički značajno

povezani s pojavom perzistentnog krvarenja na razini $P < 0,2$, odnosno oni prediktori koji su kasnije uvršteni u multivarijatne stupnjevite logističke regresije. Ispitanici su prema dobi podijeljeni u dvije kategorije, na one do 69 godina i na one starije od 10 godina. Ta granica dobi određena je na temelju ROC krivulje. Također, ispitanici su prema pojedinim laboratorijskim parametrima podijeljeni na one čija je vrijednost parametra bila indikativna te na one čija vrijednost nije indicirala prisutnosti zdravstvenih tegoba.

Nakon prvotnih univarijatnih analiza, varijable koje s pojavom perzistentnog krvarenja bile povezane na razini rizika $P < 0,2$ uvrštene su u stupnjevitu multivarijatnu logističku regresiju, najprije metodom eliminacije unaprijed, a nakon toga i metodom eliminacije unatrag. Od prvotnih devet varijabli, prisutnost jetrenih bolesti, malignom te tlak bolesnika pokazali su se statistički značajno povezanima s pojavom perzistentnog krvarenja, na razini rizika $P < 0,05$ u obje stupnjevite, multivarijatne analize (eliminacijom unaprijed i u natrag). Te tri navede varijable uvrštene su u multivarijatnu logističku regresiju kako bi dobili konačni prediktivni model. Rezultati su prikazani u **Tablici 26**.

Rezultati pokazuju kako prisutnost jetrenih bolesti u najvećoj mjeri povećava vjerojatnost pojave perzistentnog krvarenja. Bolesnici s jetrenim bolestima imaju 8,272 puta veću vjerojatnost pojave trajnog krvarenja od bolesnika koji nemaju jetrene bolesti. Bolesnici kojima je dijagnosticiran malignom imaju 3,134 puta veću vjerojatnost za pojavom perzistentnog krvarenja od bolesnika bez malignoma. Također, bolesnici čiji je tlak niži od 100 mm/Hg imaju 3,261 puta veću vjerojatnost za pojavu perzistentnog krvarenja od bolesnika kojima je tlak viši od 100 mm/Hg.

Tablica 25. Povezanost pojedinih prediktora s pojavom perzistentnog krvarenja

	perzistentno krvarenje			OR	95% CI
	ne	da	ukupno		
	n (%)	n (%)	n (%)		
dob bolesnika					
do 69 godina	281 (96,6)	10 (3,4)	291 (100,0)		
stariji od 70	234 (93,6)	16 (6,4)	250 (100,0)	1,921	(0,856 - 4,314)
komorbiditeti					
bez komorbiditeta	82 (98,8)	1 (1,2)	83 (100,0)		
jedna prateća bolest	225 (95,3)	11 (4,7)	236 (100,0)	4,009	(0,51 - 31,538)
2 ili više	212 (93,4)	15 (6,6)	227 (100,0)	5,802	(0,754 - 44,63)
jetrene bolest					
ne	467 (96,3)	18 (3,7)	485 (100,0)		
da	43 (82,7)	9 (17,3)	52 (100,0)	5,430	(2,3 - 12,819)
malignom					
ne	419 (95,9)	18 (4,1)	437 (100,0)		
da	91 (91,0)	9 (9,0)	100 (100,0)	2,302	(1,002 - 5,288)
acetilsalicilna kiselina					
ne	421 (94,2)	26 (5,8)	447 (100,0)		
da	98 (99,0)	1 (1,0)	99 (100,0)	0,165	(0,022 - 1,232)
tlak					
više od 100 mm/Hg	445 (96,3)	17 (3,7)	462 (100,0)		
do 100 mm/Hg	66 (89,2)	8 (10,8)	74 (100,0)	3,173	(1,317 - 7,643)
Hemoglobin					
normalno ili povišeno	74 (98,7)	1 (1,3)	75 (100,0)		
sniženo	443 (94,7)	25 (5,3)	468 (100,0)	4,176	(0,557 - 31,288)
Hematokrit					
normalno ili povišeno	67 (98,5)	1 (1,5)	68 (100,0)		
sniženo	409 (94,5)	24 (5,5)	433 (100,0)	3,932	(0,532 - 29,568)
Glukoza					
normalno ili sniženo	201 (97,1)	6 (2,9)	207 (100,0)		
povišeno	292 (93,9)	19 (6,1)	311 (100,0)	2,18	(0,856 - 5,554)

Tablica 26. Prediktivni model perzistentnog krvarenja

	perzistentno krvarenje			OR	95% CI
	ne	da	ukupno		
	n (%)	n (%)	n (%)		
jetrene bolest					
ne	467 (96,3)	18 (3,7)	485 (100,0)	8,272	(3,213 - 21,179)
da	43 (82,7)	9 (17,3)	52 (100,0)		
malignom					
ne	419 (95,9)	18 (4,1)	437 (100,0)	3,134	(1,256 - 7,823)
da	91 (91,0)	9 (9,0)	100 (100,0)		
tlak					
više od 100 mm/Hg	445 (96,3)	17 (3,7)	462 (100,0)	3,261	(1,292 - 8,229)
do 100 mm/Hg	66 (89,2)	8 (10,8)	74 (100,0)		

5.4.2.2. Smrtni ishod

Prediktivni model smrtnog ishoda kod bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi izrađen je na isti način kao i prediktivni model perzistentnog krvarenja. Korištene su univarijatne logističke regresije, multivarijatne stupnjevite logističke regresije te konačna multivarijatna regresija s finalnim rezultatima prediktivnog modela. Od 37 prediktora njih 20 se pokazalo statistički značajno povezanima s smrtnim ishodom, na razini rizika $P < 0,2$. Ti prediktori, koji su i dalje korišteni u multivarijatnim analizama, prikazani su u **Tablici 27**.

Od navedenih varijabli koje su uvrštene u multivarijatne stupnjevite logističke regresije, statistički značajnima na razini rizika $P < 0,05$ u obje analize (eliminacijom unaprijed i unatrag) pokazale su se varijable: izvor bolesnika, malignom, lokomotorne bolesti, uzimanje inhibitora protonske pumpe te leukociti. Te varijable korištene za izradu konačnog prediktivnog modela. Iz konačnog prediktivnog modela smrtnog ishoda najprije je izbačena varijabla leukociti, budući da je nije bila statistički značajno povezana s smrtnim ishodom ($p=0,150$). Osim varijable leukociti, izbačena je i varijabla terapija inhibitorima protonske

pumpe, jer se također u multivarijantnoj analizi (metoda enter) nije pokazala statistički značajno povezanom s smrtnim ishodom (P=0,065). Konačni model prikazan je u **Tablici 28**.

Tablica 27. Povezanost pojedinih prediktora i smrtnog ishoda

		smrtni ishod			OR	95% CI			
		ne		da			ukupno		
		n	(%)	n			(%)	n	(%)
dob	do 69 godina	274	(94,8)	15	(5,2)	289 (100,0)			
	stariji od 70	217	(87,1)	32	(12,9)	249	(100,0)		
						2,694	(1,42 - 5,1)		
izvor	vanjski	406	(93,8)	27	(6,2)	433 (100,0)			
	bolnički	87	(81,3)	20	(18,7)	107	(100,0)		
						3,457	(1,85 - 6,44)		
komorbiditet	bez komorbiditeta	80	(97,6)	2	(2,4)	82 (100,0)			
	jedna prateća bolest	224	(94,9)	12	(5,1)	236	(100,0)		
	2 ili više	192	(85,3)	33	(14,7)	225	(100,0)		
						6,875	(1,61 - 29,34)		
kardiološke bolesti	ne	272	(92,8)	21	(7,2)	293 (100,0)			
	da	217	(89,7)	25	(10,3)	242	(100,0)		
						1,492	(0,813 - 2,74)		
dijabetes	ne	428	(92,0)	37	(8,0)	465 (100,0)			
	da	61	(87,1)	9	(12,9)	70	(100,0)		
						1,707	(0,78 - 3,71)		
malignom	ne	408	(93,4)	29	(6,6)	437 (100,0)			
	da	81	(82,7)	17	(17,3)	98	(100,0)		
						2,953	(1,55 - 5,63)		
renalne bolesti	ne	438	(92,4)	36	(7,6)	474 (100,0)			
	da	51	(83,6)	10	(16,4)	61	(100,0)		
						2,386	(1,12 - 5,10)		
lokomotorne bolesti	ne	433	(93,1)	32	(6,9)	465 (100,0)			
	da	56	(80,0)	14	(20,0)	70	(100,0)		
						3,383	(1,70 - 6,72)		
pušenje	ne	399	(90,7)	41	(9,3)	440 (100,0)			
	da	71	(95,9)	3	(4,1)	74	(100,0)		
						0,411	(0,12 - 1,36)		
PPI	ne	422	(92,7)	33	(7,3)	455 (100,0)			
	da	74	(84,1)	14	(15,9)	88	(100,0)		
						2,419	(1,26 - 4,74)		

melena	ne	138 (87,3)	20 (12,7)	158 (100,0)		
	da	357 (93,0)	27 (7,0)	384 (100,0)	0,522	(0,28 - 096)
tlak	viši od 100 mm/Hg	439 (95,0)	23 (5,0)	462 (100,0)		
	do 100 mm/Hg	49 (68,1)	23 (31,9)	72 (100,0)	8,959	(4,68 - 17,14)
hemoglobin	normalno/ povišeno	72 (97,3)	2 (2,7)	74 (100,0)		
	sniženo	423 (90,6)	44 (9,4)	467 (100,0)	3,745	(0,88 - 15,79)
leukociti	normalno/sniženo	284 (94,7)	16 (5,3)	300 (100,0)		
	povišeno	208 (87,8)	29 (12,2)	237 (100,0)	2,475	(1,31 - 4,67)
trombociti	normalno/ povišeno	388 (93,3)	28 (6,7)	416 (100,0)		
	sniženo	99 (85,3)	17 (14,7)	116 (100,0)	2,38	(1,25 - 4,52)
glukoza	normalno/sniženo	200 (96,2)	8 (3,8)	208 (100,0)		
	povišeno	273 (88,9)	34 (11,1)	307 (100,0)	3,114	(1,41 - 6,87)
urea	normalno/sniženo	187 (96,9)	6 (3,1)	193 (100,0)		
	povišeno	296 (88,4)	39 (11,6)	335 (100,0)	4,106	(1,71 - 9,88)
kreatinin	normalno/ povišeno	408 (90,7)	42 (9,3)	450 (100,0)		
	sniženo	74 (96,1)	3 (3,9)	77 (100,0)	0,394	(0,12 - 1,3)
PV	normalno/ povišeno	331 (94,0)	21 (6,0)	352 (100,0)		
	sniženo	113 (85,6)	19 (14,4)	132 (100,0)	2,650	(1,37 - 5,11)
	puls, median (IQR)	90 (80- 103,5)	101 (82- 110)		1,015	(1,0 - 1,03)

Od varijabli uključenih u konačni prediktivni model smrtnog ishoda, tlak niži od 100 mm/Hg u najvećoj mjeri povećava vjerojatnost smrtnog ishoda. Rezultati pokazuju kako bolesnici čiji je sistolički tlak niži od 100 mm/Hg imaju 8,546 puta veću vjerojatnost za smrtni ishod od bolesnika čiji je tlak viši od 100 mm/Hg. Bolnički pacijenti imaju 2,770 puta veću vjerojatnost za smrtni ishod od vanjskih bolesnika. Prisutnost malignoma ili lokomotornih

bolesti također povećavaju vjerojatnost za smrtni ishod, pri čemu prisutnost malignoma tu vjerojatnost povećava 3,024 puta, a lokomotorne bolesti 4,984 puta.

Tablica 28. Prediktivni model smrtnog ishoda

	smrtni ishod			OR	95% CI		
	ne		da			ukupno	
	n	(%)	n			(%)	n
izvor							
vanjski	406	(93,8)	27	(6,2)	433 (100,0)		
bolnički	87	(81,3)	20	(18,7)	107 (100,0)		
					2,770 (1,36 - 5,63)		
malignom							
ne	408	(93,4)	29	(6,6)	437 (100,0)		
da	81	(82,7)	17	(17,3)	98 (100,0)		
					3,024 (1,45 - 6,31)		
lokomotorne bolesti							
ne	433	(93,1)	32	(6,9)	465 (100,0)		
da	56	(80,0)	14	(20,0)	70 (100,0)		
					4,984 (2,20 - 11,30)		
tlak							
viši od 100 mm/Hg	439	(95,0)	23	(5,0)	462 (100,0)		
do 100 mm/Hg	49	(68,1)	23	(31,9)	72 (100,0)		
					8,546 (4,16 - 17,55)		

5.4.2.3. Izrada ljestvice za kumulativnu predikciju neželjenih ishoda

Na temelju preendoskopskih prediktora izradili smo ljestvicu za predikciju neželjenih ishoda, u našem slučaju to su ili smrtni ishod ili perzistentno krvarenje. Izrada ljestvice slijedila je način izrade pojedinih prediktivnih modela. Najprije je proveden niz univarijantnih testova povezanosti prediktora i pojave bilo kojeg nepoželjnog ishoda. Rezultati provedenih testova prikazani su u **Tablici 29**. Od 19 varijabli koje su uvrštene u stupnjevitu logističku regresiju, varijable dob, jetrene bolesti, malignom, tlak i leukociti su se pokazali statistički značajno povezanima s pojavom nepoželjnog ishoda u obje metode stupnjevite analize. Te varijable korištene su za izradu najprije prediktivnog modela, a potom i ljestvice za predikciju nepoželjnog ishoda.

Tablica 29. Povezanost pojedinih prediktora s pojavom bilo kojeg neželjenog ishoda

		nepoželjni ishod			OR	95% CI		
		ne		da			ukupno	
		n	(%)	n				(%)
dob	do 69 godina	271	(92,5)	22	(7,5)	293 (100,0)		
	stariji od 70	208	(82,9)	43	(17,1)	251 (100,0)	2,547 (1,47 - 4,39)	
upućeni	vanjski	391	(89,9)	44	(10,1)	435 (100,0)		
	bolnički	89	(80,2)	22	(19,8)	111 (100,0)	2,19 (1,25 - 3,85)	
komorbiditet	bez komorbiditeta	80	(96,4)	3	(3,6)	83 (100,0)		
	jedna prateća bolest	218	(91,2)	21	(8,8)	239 (100,0)	2,569 (0,75 - 8,85)	
	2 ili više	185	(81,5)	42	(18,5)	227 (100,0)	6,054 (1,82 - 20,11)	
jetrene bolesti	ne	436	(89,3)	52	(10,7)	488 (100,0)		
	da	39	(75,0)	13	(25,0)	52 (100,0)	2,795 (1,40 - 5,56)	
malignom	ne	397	(90,4)	42	(9,6)	439 (100,0)		
	da	78	(77,2)	23	(22,8)	101 (100,0)	2,787 (1,59 - 4,90)	
renalne bolesti	ne	426	(88,9)	53	(11,1)	479 (100,0)		
	da	49	(80,3)	12	(19,7)	61 (100,0)	1,968 (0,99 - 3,94)	
lokomotorne bolesti	ne	419	(89,3)	50	(10,7)	469 (100,0)		
	da	56	(78,9)	15	(21,1)	71 (100,0)	2,25 (1,18 - 4,26)	
ASK	ne	392	(87,1)	58	(12,9)	450 (100,0)		
	da	91	(91,9)	8	(8,1)	99 (100,0)	0,594 (0,27 - 1,29)	
PPI	ne	412	(89,6)	48	(10,4)	460 (100,0)		
	da	71	(79,8)	18	(20,2)	89 (100,0)	2,176 (1,20 - 3,96)	
tlak	>100 mm/Hg	428	(92,0)	37	(8,0)	465 (100,0)		
	<100 mm/Hg	47	(63,5)	27	(36,5)	74 (100,0)	6,645 (3,72 - 11,87)	
hemoglobin	normalno/povišeno	72	(96,0)	3	(4,0)	75 (100,0)		
	sniženo	409	(86,8)	62	(13,2)	471 (100,0)	3,638 (1,11 - 11,90)	
hematokrit	normalno/povišeno	63	(92,6)	5	(7,4)	68 (100,0)		
	sniženo	378	(86,9)	57	(13,1)	435 (100,0)	1,900 (0,73 - 4,92)	
leukociti	normalno/sniženo	274	(91,3)	26	(8,7)	300 (100,0)		
	povišeno	204	(84,3)	38	(15,7)	242 (100,0)	1,963 (1,15 - 3,34)	
trombociti	normalno/povišeno	377	(90,0)	42	(10,0)	419 (100,0)		
	sniženo	96	(81,4)	22	(18,6)	118 (100,0)	2,057 (1,17 - 3,61)	
glukoza	normalno/sniženo	195	(93,8)	13	(6,3)	208 (100,0)		
	povišeno	265	(84,9)	47	(15,1)	312 (100,0)	2,660 (1,40 - 5,05)	
urea	normalno/sniženo	183	(94,3)	11	(5,7)	194 (100,0)		
	povišeno	286	(84,4)	53	(15,6)	339 (100,0)	3,083 (1,57 - 6,06)	
PV	normalno/povišeno	320	(90,7)	33	(9,3)	353 (100,0)		
	sniženo	110	(80,9)	26	(19,1)	136 (100,0)	2,292 (1,31 - 4,00)	
puls, medijan (IQR)		90 (80 - 104)		100 (80 - 110)			1,013 (1,0 - 1,03)	

Jetrene bolesti i tlak niži od 100 mm/Hg otprilike podjednako povećavaju vjerojatnost pojave nepoželjnog ishoda. Točnije, bolesnici s jetrenim bolestima imaju 5,759 puta veću vjerojatnost za pojavom nepoželjnog ishoda, a tlak niži od 100 mm/Hg 5,426 puta.

Na **Tablici 30.** prikazan je prediktivni model nepoželjnog ishoda kod bolesnika s GGIK-om. Bolesnici stariji od 70 godina imaju 2,871 puta veću vjerojatnost za nepoželjnim ishodom od bolesnika mlađih od 70 godina. Malignom i povišeni leukociti također povećavaju vjerojatnost pojave nepoželjnih ishoda pri čemu bolesnici s malignim oboljenjem imaju 3,212 puta, a bolesnici s povišenim leukocitima 1,969 puta veću vjerojatnost za pojavu nepoželjnog ishoda, bilo perzistentnog krvarenja ili smrtnog ishoda.

Tablica 30. Prediktivni model nepoželjnog ishoda kod bolesnika s GGIK-om

	nepoželjni ishod							
	ne		da		ukupno		OR	95% CI
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
dob								
do 69 godina	271	(92,5)	22	(7,5)	293	(100,0)		
stariji od 70	208	(82,9)	43	(17,1)	251	(100,0)	2,871	(1,53 - 5,39)
jetrene bolesti								
ne	436	(89,3)	52	(10,7)	488	(100,0)		
da	39	(75,0)	13	(25,0)	52	(100,0)	5,759	(2,46 - 13,48)
malignom								
ne	397	(90,4)	42	(9,6)	439	(100,0)		
da	78	(77,2)	23	(22,8)	101	(100,0)	3,212	(1,70 - 6,06)
tlak								
više od 100 mm/Hg	428	(92,0)	37	(8,0)	465	(100,0)		
do 100 mm/Hg	47	(63,5)	27	(36,5)	74	(100,0)	5,426	(2,87 - 10,24)
leukociti								
normalno/sniženo	274	(91,3)	26	(8,7)	300	(100,0)		
povišeno	204	(84,3)	38	(15,7)	242	(100,0)	1,969	(1,08 - 3,60)

Na temelju dobivenog prediktivnog modela izrađena je ljestvica koja može pomoći liječnicima u svakodnevnoj kliničkoj praksi za određivanje rizika od pojave nepoželjnog ishoda. Ljestvica je konstruirana na način da svaki od prediktora iz prediktivnog modela nosi određen broj bodova, koji je proporcionalan njihovom omjeru izgleda za pojavu nepoželjnog ishoda.

Kako bi ljestvica bila što jednostavnija za izračun, pokušali smo smanjiti broj prediktora koji je čine, a da pritom ne umanjimo dijagnostičku valjanost same ljestvice. Odlučili smo iz konačne ljestvice izbaciti razinu leukocita iz nekoliko razloga. Kao prvo, time smo smanjili broj ulaznih prediktora, što je pojednostavilo sam izračun ljestvice. Drugo, izbacivanjem leukocita nije smanjena ukupna točnost ljestvice (eng. accuracy), štoviše, povećana je za 0,01. Također, izbacivanjem leukocita nije smanjena osjetljivost i specifičnost ljestvice, već je specifičnost porasla za 0,005. Izbacivanje bilo kojeg drugog prediktora značajno bi umanjilo dijagnostičku valjanost ljestvice.

Konačna ljestvica konstruirana je na temelju četiri prediktora, a to su prisutnost jetrenih bolesti, malignom, tlak i dob bolesnika, pri čemu prisutnost jetrenih bolesti, kao i tlak niži od 100 mm/Hg nose svaki po dva boda, dok dob viša od 70 godina i malignom svaki nose po jedan bod. Ukupni rezultat na ljestvici za pojedinog bolesnika nastaje zbrajanjem bodova. To znači da će bolesnik koji je stariji od 70 godina kao rezultat ljestvice imati jedan bod, dok će, primjerice, bolesnik koji je mlađi od 70 godina i ima jetrene bolesti i tlak niži od 100mm/Hg imati ukupno 4 boda. Minimalni rezultat na ljestvici iznosi nula bodova, dok je najviši mogući rezultat šest bodova.

Tablica 3. Rezultati na ljestvici predikcije nepoželjnih ishoda

	n (%)
0	181 (34,4)
1	192 (36,5)
2	81 (15,4)
3	54 (10,3)
4	17 (3,2)
5	1 (0,2)
ukupno	526 (100,0)

Distribucija rezultata na ljestvici predikcije nepoželjnih ishoda prikazana je na **Tablici 31**. Na našem uzorku bolesnika nije dobiven maksimalni raspon rezultata, već je najviši rezultat iznosio 5. Dobivena distribucija rezultata statistički je značajno odstupala od normalne distribucije (Kolmogorov-Smirnov test, $p < 0,001$). Medijan rezultata na ljestvici iznosio je 1, interkvartilni raspon: 0 - 2.

Provjerena je i povezanost ljestvice s već postojećim ljestvicama za predikciju neželjenih događaja, točnije s Blatchford ljestvicom te predendoskopskom Rockall ljestvicom. Dobivena je statistički značajna povezanost ljestvice predikcije s Blatchford ljestvicom (Spearman $Rho = 0,497$, $p < 0,001$) kao i s predendoskopskom Rockall ljestvicom (Spearman $Rho = 0,616$, $p < 0,001$). Također je dobivena statistički značajna povezanost ljestvice predikcije s pojavom nepoželjnih ishoda. Rezultati pokazuju kako jedinično povećanje ljestvice predikcije za 2,272 puta povećava vjerojatnost pojave perzistentnog krvarenja, za 2,550 puta povećava vjerojatnost smrtnog ishoda, dok 2,551 puta povećava pojavu barem jednog od nepoželjnih ishoda. Povezanost ljestvice predikcije i pojave nepoželjnih ishoda prikazana je na **Tablici 32**.

Tablica 42. Povezanost ljestvice predikcije i pojave nepoželjnih ishoda

	P	OR	95% CI
perzistentno krvarenje	<0,001	2,272	(1,625 - 3,172)
smrtni ishod	<0,001	2,550	(1,939 - 3,353)
bilo koji nepoželjni ishod	<0,001	2,551	(1,999 - 3,256)

5.4.3. Provjera dijagnostičke valjanosti modela neželjenih događaja u bolesnika s GGIK-om

5.4.3.1. Dijagnostička valjanost ljestvice predikcije perzistentnog krvarenja

Pomoću ROC krivulja utvrđena je dijagnostička vrijednost ljestvice predikcije kod perzistentnog krvarenja. Rezultati testiranja statističke značajnosti dijagnostičke vrijednosti ljestvice za perzistentno krvarenje prikazani su na **Tablici 33**.

Ukupna točnost predikcije pojave perzistentnog krvarenja (površina ispod ROC krivulje) na temelju ljestvice predikcije iznosila je 0,794 ($P < 0,001$). Dobiveni rezultati uspoređeni su s rezultatima drugih dviju ljestvica. Rezultati pokazuju kako je najveća ukupna točnost predikcije pojave perzistentnog krvarenja zabilježena kod ljestvice predikcije.

Tablica 5. Testiranje statističke značajnosti dijagnostičke vrijednosti ljestvice za perzistentno krvarenje

	Površina ispod krivulje			95%-tni interval pouzdanost	
	Površina (ukupna točnost)	Standardna pogreška	P	Donja granica	Gornja granica
ljestvica predikcije	0,794	0,036	<0,001	0,723	0,865
Blatchford ljestvica	0,623	0,054	0,034	0,518	0,729
Rockall ljestvica	0,699	0,043	<0,001	0,615	0,783

Na temelju ROC krivulja određena je optimalna točka (eng. cut-off) ljestvice predikcije. Optimalna točka određena je na način da je osjetljivost maksimalna, odnosno da svi bolesnici koji kod kojih se pojavilo perzistentno krvarenje budu prepoznati rizični. Time je zapravo smanjenja ukupna točnost predikcije, budući da će se smanjiti specifičnost ljestvice, odnosno bit će veći broj bolesnika koji će biti prepoznati kao rizični, iako to zapravo nisu. Distribucija osjetljivosti i specifičnosti ljestvice predikcije perizstentnog krvarenja prikazna je na **Tablici 34.**

Tablica 34. Osjetljivost i specifičnost pri različitim vrijednostima ljestvice predikcije

rezultat na ljestvici predikcije	osjetljivost	specifičnost
-1,00	1,000	0
,50	1,000	0,361
1,50	,750	0,729
2,50	,417	0,876
3,50	,083	0,968
4,50	,042	1
6,00	,000	1

Najviša vrijednost ljestvice pri kojoj je osjetljivost maksimalna iznosila je 0,5. Kao optimalna točka određena je vrijednost 1, budući da rezultat 0,5 nije moguć na ljestvici predikcije. Na temelju te nove referentne vrijednosti provedena je analiza dijagnostičke vrijednosti ljestvice predikcije za perzistentno krvarenje, rezultati koje su prikazani na **Tablici 35**.

Tablica 35 Analiza dijagnostičke vrijednosti ljestvice predikcije za perzistentno krvarenje

		Perzistentno krvarenje		
		Da	Ne	
Ljestvica predikcije	indikativna (≥ 1)	stvarno pozitivni 24/24	lažno pozitivni* 319/449	Pozitivna prediktivna vrijednost 7% (5,8%-7%)
	normalna (< 1)	lažno negativni [†] 0/24	stvarno negativni 180/449	Negativna prediktivna vrijednost 100% (83%-100%)
		Osjetljivost 100% (83%-100%) [‡]	Specifičnost 36% (35%-36%)	

* Pogreška tipa I (alpha); P vrijednost, odnosno razina statističke značajnosti; vjerojatnost da će nulta hipoteza biti odbačena kad u populaciji doista ne postoji razlika

[†]Pogreška tipa II (beta); vjerojatnost da će nulta hipoteza biti prihvaćena u slučaju kada u populaciji doista postoji razlika

[‡] U zagradama 95%-tni interval pouzdanosti

Prevalencija ili vjerojatnost za perzistentnim krvarenjem prije analize rezultata ljestvice predikcije: 5%

Pozitivni omjer izgleda (engl. likelihood ratio): 1,564 (95% CI: 1,285 - 1,564).

Negativni omjer izgleda (engl. likelihood ratio): 0,0 (95% CI: 0,0 - 0,478).

Ukupna točnost (engl. accuracy): 39% (95% CI: 37%-39%)

NND (engl. Number needed to diagnose): 14,29 (95%CI: 14,29 - 27,98)

Pre-test izgledi za perzistentno krvarenje: 0,05

Post-test izgledi za perzistentno krvarenje: 0,08

Vjerojatnost perzistentnog krvarenja nakon pozitivnog rezultata testa: 7%

Vjerojatnost zdravlja nakon negativnog rezultata testa: 100%

Apsolutni doprinos ljestvice predikcije predviđanju trajnog krvarenja: 2%

Relativni doprinos ljestvice predikcije predviđanju trajnog krvarenja: 56%

Između vrijednosti ljestvice predikcije i trajnog krvarenja utvrđena je statistički značajna povezanost ($\chi^2=13,20$; $ss=1$; $P<0,001$; $\phi=0,159$).

Osjetljivost ljestvice za predviđanje trajnog krvarenja iznosila je 100% (95% CI: 83% - 100%), što znači da su svi sudionici kod kojih je primijećeno perzistentno krvarenje imali i indikativan rezultat na ljestvici predikcije. Specifičnost je iznosila 36% (95% CI: 35%-36%) iz čega proizlazi da je kod 36% sudionika koji nisu imali perzistentno krvarenje rezultat na ljestvici predikcije bio 0. Pozitivna prediktivna vrijednost iznosila je 7% (95% CI: 5,8%-7%), dok je negativna prediktivna vrijednost iznosila 100% (95% CI: 83%-100%). Drugim riječima, 7% sudionika koji su imali rezultat na ljestvici predikcije veći od 1 imali su i perzistentno krvarenje, a 100% onih čiji je rezultat na ljestvici predikcije iznosio 0 nisu imali ni perzistentno krvarenje. S obzirom na to da osjetljivost testa ovisi o prevalenciji u skupini ispitanih sudionika (u ovom slučaju 5%), izračunati su i pozitivni i negativni omjeri izgleda kao stabilnije mjere, neovisne o prevalenciji prije testa. Pozitivni omjer izgleda iznosio je 1,564 (95% CI: 1,285 - 1,564). To znači da je od inicijalne vjerojatnosti za perzistentno krvarenje od 5%, nakon izračuna ljestvice predikcije vjerojatnost povećana na 7%. To je predstavljalo apsolutno povećanje vjerojatnosti od 2%, odnosno relativno od 56% u odnosu na inicijalnu vjerojatnost izračunatu na temelju same prevalencije. Negativni omjer izgleda iznosio je 0,0 (95% CI: 0,0 - 0,478), a vjerojatnost zdravlja, odnosno odsustva perzistentnog krvarenja, nakon negativnog rezultata testa iznosila je 100%.

5.4.3.2. Dijagnostička valjanost ljestvice predikcije smrtnog ishoda

Pomoću ROC krivulja utvrđena je dijagnostička vrijednost ljestvice predikcije za smrtno ishode. Ukupna točnost predikcije smrtnog ishoda (površina ispod ROC krivulje) na temelju

ljestvice predikcije iznosila je 0,793 ($P < 0,001$). Kao i za perzistentno krvarenje, dobiveni rezultati uspoređeni su s rezultatima drugih dviju ljestvica. Za razliku od perzistentnog krvarenja, najveću ukupnu točnost predikcije smrti imala je Rockall ljestvica. Rezultati testiranja statističke značajnosti ljestvica za smrtni ishod prikazano je na **Tablici 36**.

Tablica 36. Testiranje statističke značajnosti dijagnostičke vrijednosti ljestvica za smrtni ishod

	Površina ispod krivulje			95%-tni interval pouzdanost	
	Površina (ukupna točnost)	Standardna pogreška	P	Donja granica	Gornja granica
ljestvica predikcije	0,794	0,030	<0,001	0,733	0,853
Blatchford ljestvica	0,722	0,035	<0,001	0,653	0,791
predendo. Rockall ljestvica	0,864	0,027	<0,001	0,811	0,917

Kao i za perzistentno krvarenje, određena je optimalna točka ljestvice predikcije na temelju osjetljivosti ljestvice. Optimalna točka određena je na način da je osjetljivost maksimalna, odnosno da svi bolesnici sa smrtnim ishodom budu prepoznati kao rizični.

Tablica 37. Osjetljivost i specifičnost pri različitim vrijednostima ljestvice predikcije smrtnog ishoda

rezultat na ljestvici predikcije	osjetljivost	specifičnost
-1,00	1,000	0
,50	1,000	0,38
1,50	,644	0,748
2,50	,467	0,897
3,50	,156	0,981
4,50	,022	1
6,00	,000	1

Najviša vrijednost ljestvice pri kojoj je osjetljivost maksimalna iznosila je, kao i u slučaju perzistentnog krvarenja, 0,5. Kao optimalna točka određena je vrijednost 1, budući da rezultat 0,5 nije moguć na ljestvici predikcije. Na temelju te nove referentne vrijednosti provedena je analiza dijagnostičke vrijednosti ljestvice predikcije za smrtni ishod. Rezultati distribucije

osjetljivosti i specifičnosti pri različitim vrijednostima ljestvice predikcije smrtnog ishoda prikazani su na **Tablici 37**.

Na isti način određene su i optimalne točke Blatchford i preendoskopke Rockall ljestvice. Optimalna točka, u slučaju predikcije smrtnog ishoda, za Blatchford iznosila je 5, dok je optimalna točka preendoskopke Rockall ljestvice iznosila 1. Riječ je o višim vrijednostima u odnosu na optimalne točke predikcije perzistentnog krvarenja.

Tablica 38. Analiza dijagnostičke vrijednosti ljestvice predikcije smrtnog ishoda

		Smrtni ishod		
		Da	Ne	
ljestvica predikcije	indikativna (≥ 1)	stvarno pozitivni 45/45	lažno pozitivni* 295/476	Pozitivna prediktivna vrijednost 13% (12%-13%)
	normalna (< 1)	lažno negativni† 0/45	stvarno negativni 181/476	Negativna prediktivna vrijednost 100% (97%-100%)
		Osjetljivost 100% (90%-100%)‡	Specifičnost 38% (37%-38%)	

* Pogreška tipa I (alpha); P vrijednost, odnosno razina statističke značajnosti; vjerojatnost da će nulta hipoteza biti odbačena kad u populaciji doista ne postoji razlika

† Pogreška tipa II (beta); vjerojatnost da će nulta hipoteza biti prihvaćena u slučaju kada u populaciji doista postoji razlika

‡ U zagradama 95%-tni interval pouzdanosti

Prevalencija ili vjerojatnost za perzistentnim krvarenjem prije analize rezultata ljestvice predikcije: 9%

Pozitivni omjer izgleda (engl. likelihood ratio): 1,614 (95% CI: 1,428 - 1,614).

Negativni omjer izgleda (engl. likelihood ratio): 0,0 (95% CI: 0,0 - 0,257).

Ukupna točnost (engl. accuracy): 43% (95% CI: 42%-43%)

NND (engl. Number needed to diagnose): 7,556 (95%CI: 7,556 -10,421)

Pre-test izgledi za smrtni ishod: 0,10

Post-test izgledi za smrtni ishod: 0,16

Vjerojatnost smrtnog ishoda nakon pozitivnog rezultata testa: 13%

Vjerojatnost zdravlja nakon negativnog rezultata testa: 100%

Apsolutni doprinos ljestvice predikcije predviđanju trajnog krvarenja: 5%

Relativni doprinos ljestvice predikcije predviđanju trajnog krvarenja: 53%

Između vrijednosti ljestvice predikcije i trajnog krvarenja utvrđena je statistički značajna povezanost ($\chi^2=26,22$; $ss=1$; $P<0,001$; $\phi=0,224$).

Analiza dijagnostičke vrijednosti ljestvice predikcije smrtnog ishoda prikazana je na **Tablici 38**. Osjetljivost ljestvice za predviđanje smrtnog ishoda iznosila je 100% (95% CI: 90% - 100%), što znači da su svi sudionici sa smrtnim ishodom imali i indikativan rezultat na ljestvici predikcije. Specifičnost je iznosila 38% (95% CI: 37%-38%) iz čega proizlazi da je kod 38% sudionika bez smrtnog ishoda rezultat na ljestvici predikcije bio 0. Pozitivna prediktivna vrijednost iznosila je 13% (95% CI: 12%-13%), dok je negativna prediktivna vrijednost iznosila 100% (95% CI: 79%-100%). Drugim riječima, od svih bolesnika s indikativnim rezultatom na ljestvici, njih 13% nije preživjelo, dok niti jedan smrtni slučaj nije zabilježen među bolesnicima čiji je rezultat na ljestvici iznosio 0. S obzirom na to da osjetljivost testa ovisi o prevalenciji u skupini ispitanih sudionika (u ovom slučaju 9%), izračunati su i pozitivni i negativni omjeri izgleda kao stabilnije mjere, neovisne o prevalenciji prije testa. Pozitivni omjer izgleda iznosio je 1,614 (95% CI: 1,428 - 1,614). To znači da je od inicijalne vjerojatnosti za smrtni ishod od 10%, nakon izračuna ljestvice predikcije vjerojatnost povećana na 16%. To je predstavljalo apsolutno povećanje vjerojatnosti od 5%, odnosno relativno od 53% u odnosu na inicijalnu vjerojatnost izračunatu na temelju same prevalencije. Negativni omjer izgleda iznosio je 0,0 (95% CI: 0,0 - 0,257), a vjerojatnost preživljavanja nakon negativnog rezultata testa iznosila je 100%.

5.4.3.3. Dijagnostička valjanost ljestvice predikcije kumulativnih neželjenih ishoda

Pomoću ROC krivulja utvrđena je dijagnostička vrijednost ljestvice predikcije za kumulativne negativne ishode, odnosno za pojavu ili perzistentnog krvarenja ili smrti. Ukupna točnost predikcije smrtnog ishoda (površina ispod ROC krivulje) na temelju ljestvice predikcije iznosila je 0,802 ($P < 0,001$). Dobiveni rezultati uspoređeni su s rezultatima drugih dviju ljestvica prikazani su na **Tablici 39**. Ponovno, najveću ukupnu točnost predikcije imala je predendoskopska Rockall ljestvica.

Tablica 39. Testiranje statističke značajnosti dijagnostičke vrijednosti ljestvica za kumulativne nepoželjne ishode

	Površina ispod krivulje				
	Površina (ukupna točnost)	Standardna pogreška	P	95%-tni interval pouzdanost	
				Donja granica	Gornja granica
ljestvica predikcije	0,802	0,025	<0,001	0,752	0,851
Blatchford ljestvica	0,702	0,032	<0,001	0,639	0,766
predendo. Rockall ljestvica	0,810	0,027	<0,001	0,757	0,862

Kao i za svaki pojedini nepoželjni ishod, određena je optimalna točka ljestvice predikcije na temelju osjetljivosti ljestvice. Optimalna točka određena je na način da je osjetljivost maksimalna, odnosno da svi bolesnici sa bilo kojim nepoželjnim ishodom budu prepoznati kao rizični. Distribucija osjetljivosti i specifičnosti pri različitim vrijednostima ljestvice prikazana je na **Tablici 40**.

Tablica 40. Osjetljivost i specifičnost pri različitim vrijednostima ljestvice predikcije

rezultat na ljestvici predikcije	osjetljivost	specifičnost
-1	1	0
0,5	1	0,39
1,5	0,677	0,761
2,5	0,435	0,903
3,5	0,113	0,976
4,5	0,016	1
6	0	1

Najviša vrijednost ljestvice pri kojoj je osjetljivost maksimalna iznosila je, kao i u prethodna dva slučaja, 0,5. Kao optimalna točka određena je vrijednost 1, budući da rezultat 0,5 nije moguć na ljestvici predikcije. Na temelju te ove referentne vrijednosti provedena je analiza dijagnostičke vrijednosti ljestvice predikcije za primarne nepoželjne ishode, rezultati koje su prikazani u **Tablici 41**.

Određene su i optimalne točke Blatchford i preendoskopke Rockall ljestvice za primarne nepoželjne ishode. Optimalna točka, u slučaju predikcije pojave barem jednog nepoželjnog ishoda, za Blatchford iznosila je 2, dok je optimalna točka preendoskopke Rockall ljestvice iznosila 1. Riječ je o istim vrijednostima, koje su korištene u procjeni dijagnostičke vrijednosti tih ljestvica za perzistentno krvarenje.

Tablica 41. Analiza dijagnostičke vrijednosti ljestvice predikcije za primarne nepoželjne ishode

		Nepoželjni ishod		
		Da	Ne	
ljestvica predikcije	indikativna (≥ 1)	stvarno pozitivni 62/62	lažno pozitivni* 283/464	Pozitivna prediktivna vrijednost 18% (17%-18%)
	normalna (< 1)	lažno negativni [†] 0/62	stvarno negativni 181/464	Negativna prediktivna vrijednost 100% (98%-100%)
		Osjetljivost 100% (93%-100%) [‡]	Specifičnost 39% (38%-39%)	

* Pogreška tipa I (alpha); P vrijednost, odnosno razina statističke značajnosti; vjerojatnost da će nulta hipoteza biti odbačena kad u populaciji doista ne postoji razlika

[†]Pogreška tipa II (beta); vjerojatnost da će nulta hipoteza biti prihvaćena u slučaju kada u populaciji doista postoji razlika

[‡] U zagradama 95%-tni interval pouzdanosti

Prevalencija ili vjerojatnost za perzistentnim krvarenjem prije analize rezultata ljestvice predikcije: 12%

Pozitivni omjer izgleda (engl. likelihood ratio): 1,640 (95% CI: 1,500 - 1,640).

Negativni omjer izgleda (engl. likelihood ratio): 0,0 (95% CI: 0,0 - 0,186).

Ukupna točnost (engl. accuracy): 46% (95% CI: 45%-46%)

NND (engl. Number needed to diagnose): 5,565 (95%CI: 5,565 -7,004)

Pre-test izgledi za primarne nepoželjne ishode: 0,14

Post-test izgledi za primarne nepoželjne ishode: 0,22

Vjerojatnost pojave nepoželjnog ishoda nakon pozitivnog rezultata testa: 18%

Vjerojatnost zdravlja nakon negativnog rezultata testa: 100%

Apsolutni doprinos ljestvice predikcije predviđanju trajnog krvarenja: 6%

Relativni doprinos ljestvice predikcije predviđanju trajnog krvarenja: 52%

Između vrijednosti ljestvice predikcije i trajnog krvarenja utvrđena je statistički značajna povezanost ($\chi^2=36,874$; $ss=1$; $P<0,001$; $\phi=0,265$). Osjetljivost ljestvice za predviđanje pojave bar jednog nepoželjnog ishoda iznosila je 100% (95% CI: 93% -100%), što znači da su svi sudionici s primarnim nepoželjnim ishodom imali i indikativan rezultat na ljestvici predikcije. Specifičnost je iznosila 39% (95% CI: 38%-39%) iz čega proizlazi da je kod 39% sudionika bez nepoželjnog ishoda rezultat na ljestvici predikcije bio 0. Pozitivna prediktivna vrijednost iznosila je 18% (95% CI: 17%-18%), dok je negativna prediktivna vrijednost iznosila 100% (95% CI: 98%-100%). Drugim riječima, od svih bolesnika s indikativnim rezultatom na ljestvici, kod njih 18% zabilježen je primerni nepoželjni ishod, dok među bolesnicima čiji je rezultat na ljestvici iznosio 0 nije zabilježen niti jedan primarni nepoželjni ishod. S obzirom na to da osjetljivost testa ovisi o prevalenciji u skupini ispitanih sudionika (u ovom slučaju 12%), izračunati su i pozitivni i negativni omjeri izgleda kao stabilnije mjere, neovisne o prevalenciji prije testa. Pozitivni omjer izgleda iznosio je 1,640 (95% CI: 1,500 - 1,640). To znači da je od inicijalne vjerojatnosti za pojavu primarnog nepoželjnog ishoda od 14%, nakon izračuna ljestvice predikcije vjerojatnost povećana na 22%. To je predstavljalo apsolutno povećanje vjerojatnosti od 6%, odnosno relativno od 52% u odnosu na inicijalnu vjerojatnost izračunatu na temelju same prevalencije. Negativni omjer izgleda iznosio je 0,0 (95% CI: 0,0

- 0, 186), a vjerojatnost odsustva primarnih nepoželjnih ishoda nakon negativnog rezultata testa iznosila je 100%.

5.4.4. Usporedba prediktivnih modela neželjenih ishoda kod bolesnika s GGIK-om s postojećim modelima rizika

5.4.4.1. Usporedba prediktivnog modela perzistentnog krvarenja

Dobiveni rezultati uspoređeni su s rezultatima Blatchford ljestvice te predendoskopske Rockall ljestvice, pri čemu su optimalne točke tih dviju ljestvica također određene prema maksimalnoj osjetljivosti testa. Za Blatchford ljestvicu ta vrijednost je iznosila 2, dok je za te predendoskopsku Rockall ljestvicu ta vrijednost iznosila 1. Rezultati usporedbe dijagnostički vrijednosti ljestvica za perzistentno krvarenje prikazani su u **Tablici 42**.

Tablica 42. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za perzistentno krvarenje

	<i>ljestvica predikcije</i>	<i>Blatchford ljestvica</i>	<i>pRockall ljestvica</i>
Osjetljivost	100% (83% -100%)	100% (85% -100%)	100% (85% -100%)
Specifičnost	36% (35%-36%)	9% (8% - 9%)	13% (13% - 13%)
Pozitivna prediktivna vrijednost	7% (5,8%-7%)	6% (5% - 6%)	6% (5% - 6%)
Negativna prediktivna vrijednost	100% (83%-100%)	100% (91% - 100%)	100% (94% - 100%)
Pozitivni omjer izgleda	1,564 (1,285 - 1,564)	1,096 (0,922 - 1,096)	1,154 (0,973 - 1,154)
Negativni omjer izgleda	0,0 (0,0 - 0,478)	0,0 (0,0 - 1,903)	0,0 (0,0 - 1,187)
Ukupna točnost	39% (37%-39%)	13% (12% - 13%)	18% (16% - 18%)

Blatchford ljestvica, rekodirana prema optimalnoj točki, nije bila statistički značajno povezana s perzistentnim krvarenjem ($\chi^2=2,473$; ss=1; P=0,116), dok je Rockall ljestvica, također prekodirana na vrijednosti više i niže od optimalne točke, bila statistički značajno povezana s pojavom perzistentnog krvarenja ($\chi^2=4,122$; ss=1; P=0,042, $\phi=0,088$).

Sve ljestvice, zbog toga što im je optimalna točka određena na temelju maksimalne osjetljivosti, imaju slabu ukupnu točnost kao i pozitivnu prediktivnu valjanost i maksimalnu negativnu prediktivnu valjanost. Usprkos tome, ljestvica predikcije pokazala se superiornom, budući da je njezina ukupna točnost znatno viša i od Blatchford ljestvice i Rockall ljestvice. Superiornost ljestvice predikcije vidljiva je i u specifičnosti, odnosno ljestvica predikcije će 36% bolesnika koji nemaju indikativan rezultat prepoznati kao pacijente koji nemaju rizik za trajnim krvarenjem, dok će druge dvije ljestvice to učiniti za 9%, odnosno 13% bolesnika.

5.4.4.2. Usporedba prediktivnog modela smrtnog ishoda

Blatchford ljestvica, rekodirana na vrijednosti niže i više od 5, bila je statistički značajno povezana s smrtnim ishodom ($\chi^2=12,746$; $ss=1$; $P<0,001$, $\phi=0,157$), kao i preendoskopka Rockall ljestvica, također prekodirana na vrijednosti više i niže od optimalne točke ($\chi^2=16,752$; $ss=1$; $P<0,001$, $\phi=0,177$). Rezultati usporedbe dijagnostički vrijednosti ljestvica za smrtni ishod prikazani su u **Tablici 43**.

Tablica 43. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za smrtni ishod

	<i>ljestvica predikcije</i>	<i>Blatchford ljestvica</i>	<i>pRockall ljestvica</i>
Osjetljivost	100% (90% -100%)	100% (90% - 100%)	100% (91% -100%)
Specifičnost	38% (37%-38%)	23% (21% - 23%)	27% (26% - 27%)
Pozitivna prediktivna vrijednost	13% (12%-13%)	11% (10% - 11%)	12% (11% - 12%)
Negativna prediktivna vrijednost	100% (97%-100%)	100% (96%-100%)	100% (97%-100%)
Pozitivni omjer izgleda	1,614 (1,428 - 1,614)	1,290 (1,155 - 1,290)	1,368 (1,228 - 1,368)
Negativni omjer izgleda	0,0 (0,0 - 0, 257)	0,0 (0,0 - 0, 438)	0,0 (0,0 - 0, 351)
Ukupna točnost	43% (42%-43%)	29% (28% - 29%)	33% (32% - 33%)

Nalazimo sličnu situaciju kao i u dijagnostičkoj vrijednosti perzistentnog krvarenja, Ponovno, sve ljestvice imaju relativno slabu ukupnu točnost, kao i pozitivnu prediktivnu valjanost. No,

kod ljestvice predikcije ponovno nalazimo nešto veću i ukupnu točnost i specifičnost, što ukazuje na superiornost ljestvice predikcije nad drugim dvjema ljestvicama.

5.4.4.3. Usporedba prediktivnog modela neželjenih ishoda

Blatchford ljestvica, rekodirana na vrijednosti niže i više od 2, bila je statistički značajno povezana s pojavom nepoželjnih ishoda ($\chi^2=6,730$; $ss=1$; $P=0,009$, $\phi=0,114$), kao i preendoskopka Rockall ljestvica, također prekodirana na vrijednosti više i niže od optimalne točke ($\chi^2=10,570$; $ss=1$; $P=0,001$, $\phi=0,143$). Rezultati usporedbe dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za kumulativni nepoželjni ishod prikazani su u **Tablici 44**.

Nalazimo sličnu situaciju kao i u dijagnostičkoj vrijednosti perzistentnog krvarenja i smrtnog ishoda. Ponovno, sve ljestvice imaju relativno slabu ukupnu točnost, kao i pozitivnu prediktivnu valjanost. No, kod ljestvice predikcije ponovno nalazimo nešto veću i ukupnu točnost i specifičnost, što ukazuje na superiornost ljestvice predikcije nad drugim dvjema ljestvicama.

Tablica 44. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za kumulativni nepoželjni ishod

	<i>ljestvica predikcije</i>	<i>Blatchford ljestvica</i>	<i>pRockall ljestvica</i>
Osjetljivost	100% (93% -100%)	100% (94% -100%)	100% (94% -100%)
Specifičnost	39% (38%-39%)	10% (9% - 10%)	14% (13% - 14%)
Pozitivna prediktivna vrijednost	18% (17%-18%)	13% (13% - 13%)	14% (13% - 14%)
Negativna prediktivna vrijednost	100% (98%-100%)	100% (90%-100%)	100% (94%-100%)
Pozitivni omjer izgleda	1,640 (1,500 - 1,640)	1,107 (1,024 - 1,107)	1,163 (1,076 - 1,163)
Negativni omjer izgleda	0,0 (0,0 - 0, 186)	0,0 (0,0 - 0, 750)	0,0 (0,0 - 0, 494)
Ukupna točnost	46% (45%-46%)	21% (19% - 21%)	25% (23% - 25%)

5.4.5. Interna validacija prediktivnih modela neželjenih ishoda kod bolesnika s GGIK-om

5.4.5.1. Dijagnostička valjanost ljestvice predikcije za pojedini nepoželjni ishod kod ispitanika interne validacijske kohorte

Ljestvica procjene validirana je na dva načina. Najprije je učinjena interna validacija. Prikupljeni su podatci pacijenata nad kojima je u prvih 7 mjeseci 2012. godine obavljen endoskopski pregled u KBC-u Zagreb, dakle u istoj bolnici kao i pacijentima na čijim rezultatima je ljestvica procjene konstruirana. Prikupljeni su podatci za ukupno 104 pacijenta. Provjerili smo kakva je dijagnostička valjanost ljestvice procjene za pojedini nepoželjni ishod kod pacijenata koji su pregledani nakon pacijenata na čijim smo rezultatima konstruirali ljestvicu...

Tablica 45. Rezultati ljestvice procjene na uzorku pacijenata iz 2012. godine

	n	(%)
0	32	(30,8)
1	38	(36,5)
2	20	(19,2)
3	11	(10,6)
4	3	(2,9)
total	104	(100,0)

Za svakog pacijenta iz 2012. godine izračunali smo njegov rezultat na ljestvici procjene koristeći već naveden algoritam za izračun rezultata ljestvice. Rezultati ove analize prikazani su u **Tablici 45**. Minimalni rezultat na ljestvici tako iznosi 0 bodova, dok je najviši mogući 6 bodova.

Na ovom uzorku, pacijenata iz 2012. godine, nije postignut maksimalni mogući rezultat. Dobiveni rezultati značajno su odstupali od normalne distribucije (Kolomogorov - Smirnov test, $P < 0,001$). Medijan rezultata iznosio je 1, dok je interkvartilni raspon obuhvaćao vrijednosti od 0 do 2.

Logističkom regresijom provjerena je povezanost pojave pojedinog nepoželjnog ishoda i rezultata na ljestvici procjene. Dobivena je statistički značajna povezanosti rezultata na ljestvici predikcije i pojave nepoželjnih ishoda (**Tablica 46**). Jedinično povećanje rezultate ljestvice predikcije 2,640 puta povećava vjerojatnost od pojave perzistentnog krvarenja, 2,771 puta povećava vjerojatnost pojave smrti, dok 2,683 puta povećava vjerojatnost pojave bilo kojeg od ta dva nepoželjna ishoda.

Tablica 46. Povezanost rezultata ljestvice procjene i pojave pojedinih nepoželjnog ishoda na uzorku iz 2012. godine

	P	OR	95% CI
perzistentno krvarenje	0,020	2,640	(1,167 - 5,970)
smrtni ishod	0,002	2,771	(1,474 - 5,208)
bilo koji nepoželjni ishod	0,001	2,683	(1,507 - 4,778)

Također, provjerili smo na ovom novom uzorku povezanost ljestvice procjene s Blatchford i preendoskopkom Rockall ljestvicom. Dobivena je statistički značajna povezanost ljestvice predikcije i Blatchford ljestvice (Speramanov $Rho=0,396$, $P<0,001$), ako i s preendoskopkom Rockall ljestvicom (Speramanov $Rho=0,663$, $P<0,001$). Dobiveni iznosi Spearmanovog Rho koeficijenta korelacije ukazuju na to da je korelacija ljestvice predikcije i preendoskopke Rockall ljestvic nešto veća nego korelacija ljestvice predikcije i Blatchford ljestvice.

5.4.5.2. Dijagnostička valjanost ljestvice predikcije za perzistentno krvarenje na internoj validacijskoj kohorti

Korišten je već određeni način izračuna ljestvice procjene, kao i optimalne točke koje su definirane za u ranijem tekstu. Kao i do sada, optimalne točke su određene na temelju osjetljivosti, odnosno optimalna točka je najviša vrijednost ljestvice na kojoj je osjetljivost još uvijek 100%. Najprije smo provjerili dijagnostičku valjanost ljestvice procjene za perzistentno krvarenje te rezultate usporedili s Blatchford i preendoskopkom Rockall ljestvicom. Rezultati usporedbe dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za perzistentno krvarenje na uzorku ispitanika iz 2012. godine prikazani su na **Tablici 47**. Na ovom uzorku iz 2012. godine zabilježeno je ukupno 5/103 (4,9%) perzistentnih krvarenja.

Tablica 47. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za perzistentno krvarenje na uzorku iz 2012. godine

	<i>ljestvica predikcije</i>	<i>Blatchford ljestvica</i>	<i>pRockall ljestvica</i>
Osjetljivost	100% (48% - 100%)	100% (51% - 100%)	100% (49% - 100%)
Specifičnost	33% (30% - 33%)	7% (5% - 7%)	13% (11% - 13%)
Pozitivna prediktivna vrijednost	7% (3% - 7%)	5% (3% - 5%)	6% (3% - 6%)
Negativna prediktivna vrijednost	100% (92% - 100%)	100% (65% - 100%)	100% (80% - 100%)
Pozitivni omjer izgleda	1,485 (0,678 - 1,485)	1,077 (0,539 - 1,007)	1,153 (0,547 - 1,153)
Negativni omjer izgleda	0,0 (0,0 - 1,752)	0,0 (0,0 - 10,429)	0,0 (0,0 - 4,80)
Ukupna točnost	36% (31% - 36%)	12% (7% - 12%)	18% (13% - 18%)

5.4.5.3. Dijagnostička valjanost ljestvice predikcije smrtnog ishoda na internoj

validacijskoj kohorti

Provjerena je dijagnostička valjanost ljestvice predikcije, te uspoređena s dijagnostičkom valjanošću drugih dviju ljestvica, za smrtni ishod. Na ovom uzorku zabilježeno je ukupno 10/101 (9,9%) smrtnih slučajeva. Kao i u provjeri interne valjanosti ljestvice predikcije za perzistentno krvarenje, korištene su ranije definirani načini izračuna ljestvice te optimalne točke u kojima je osjetljivost jednaka 100%. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za smrtni ishod na uzorku ispitanika iz 2012. godine prikazana je na **Tablici 48.**

Kao i prilikom prvotne provjere dijagnostičke valjanosti ljestvica za predikciju perzistentnog krvarenja, na ovom uzorku ljestvica predikcije pokazala se superiornom drugim dvjema. Rezultati pokazuju kako je kod ljestvice predikcije zabilježena bolje specifičnost testa te ukupna točnost.

Tablica 48. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za smrtni ishod na uzorku iz 2012. godine

	<i>ljestvica predikcije</i>	<i>Blatchford ljestvica</i>	<i>pRockall ljestvica</i>
Osjetljivost	100% (68% - 100%)	100% (69% - 100%)	100% (68% - 100%)
Specifičnost	35% (32% - 35%)	17% (13% - 17%)	20% (16% - 20%)
Pozitivna prediktivna vrijednost	15% (10% - 15%)	12% (8% - 12%)	12% (8% - 12%)
Negativna prediktivna vrijednost	100% (90% - 100%)	100% (79% - 100%)	100% (82% - 100%)
Pozitivni omjer izgleda	1,542 (0,986 - 1,542)	1,197 (0,792 - 1,197)	1,247 (0,817 - 1,247)
Negativni omjer izgleda	0,0 (0,0 - 1,030)	0,0 (0,0 - 2,982)	0,0 (0,0 - 1,937)
Ukupna točnost	42% (35% - 42%)	25% (19% - 25%)	28% (22% - 28%)

5.4.5.4. Dijagnostička valjanost ljestvice predikcije neželjenih ishoda na internoj validacijskoj kohorti

Nepoželjni ishod definiran je kao pojava trajnog krvarenja ili smrtnog ishoda kod pacijenta. Ukupno je na uzorku iz 2012. godine zabilježeno 13/104 (12,5%) primarnih nepoželjnih ishoda. Provjerena je dijagnostička valjanost ljestvice predikcije, te uspoređena s dijagnostičkom valjanošću drugih dviju ljestvica. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za smrtni ishod na uzorku ispitanika iz 2012. godine prikazana je na **Tablici 49**.

Kao i u provjeri interne valjanosti ljestvice predikcije za perzistentno krvarenje i smrtni ishod, korištene su ranije definirani načini izračuna ljestvice te optimalne točke u kojima je osjetljivost jednaka 100%.

Tablica 49. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za primarne nepoželjne ishode na uzorku iz 2012. godine

	<i>ljestvica predikcije</i>	<i>Blatchford ljestvica</i>	<i>pRockall ljestvica</i>
Osjetljivost	100% (74% - 100%)	100% (78% - 100%)	100% (75% - 100%)
Specifičnost	35% (32% - 35%)	8% (5% - 8%)	14% (11% - 14%)
Pozitivna prediktivna vrijednost	18% (13% - 18%)	14% (11% - 14%)	14% (11% - 14%)
Negativna prediktivna vrijednost	100% (89% - 100%)	100% (60% - 100%)	100% (75% - 100%)
Pozitivni omjer izgleda	1,542 (1,073 - 1,542)	1,084 (0,820 - 1,084)	1,169 (0,847 - 1,169)
Negativni omjer izgleda	0,0 (0,0 - 0,841)	0,0 (0,0 - 4,721)	0,0 (0,0 - 2,254)
Ukupna točnost	43% (37% - 43%)	19% (14% - 19%)	25% (19% - 25%)

5.4.6. Eksterna validacija prediktivnog modela neželjenih ishoda kod bolesnika s GGIK-om

5.4.6.1. Povezanost rezultata ljestvice procjene i pojave pojedinih nepoželjnog ishoda na uzorku virovitičkih i kopriivničkih pacijenata

Osim unutarnje valjanosti, na pacijentima iste bolnice, provedena je eksterna validacija prediktivnog modela neželjenih ishoda. U tu svrhu, prikupljeni su podatci iz dva hrvatska bolnička centra: Koprivnica i Virovitica. Riječ je o manjim bolnicama kojima gravitiraju, osim stanovnici Virovitice i Koprivnice, stanovnici okolnih manjih mjesta. Prikupljeni su podatci za 368 pacijenata. Za svakog pacijenta izračunat je rezultat na ljestvici predikcije po već definiranoj formuli i prikazan na **Tablici 50**.

Kao i u na zagrebačkim uzorcima, distribucija rezultata značajno je odstupala od normalne (Kolomogorov - Smirnov test, $P < 0,001$), te je medijan iznosio 1, dok je interkvartilni raspon obuhvaćao vrijednosti od 0 do 2.

Tablica 50. Rezultati ljestvice predikcije na uzorku virovitičkih i koprivničkih pacijenata

	n	(%)
0	132	(36,0)
1	128	(34,9)
2	66	(18,0)
3	25	(6,8)
4	15	(4,1)
5	1	(,3)
ukupno	367	(100,0)

Provjerene je povezanost ljestvice predikcije s druge dvije ljestvice te je dobivena statistički značajna povezanost u oba slučaja (Blatchford: Spearmanov $Rho=0,299$, $P<0,001$; predendoskopski Rockall: Spearmanov $Rho=0,602$, $P<0,001$). Također, logističkim je regresijama provjerena povezanost ljestvice predikcije s pojavom nepoželjnih ishoda. Rezultati su prikazani u **Tablici 51.** i pokazuju kao ljestvica predikcije nije značajno povezana s perzistentnim krvarenjem, dok je značajno povezana sa smrtnim ishodom te primarnim nepoželjnim ishodom.

Tablica 51. Povezanost rezultata ljestvice procjene i pojave pojedinih nepoželjnog ishoda na uzorku virovitičkih i koprivničkih pacijenata

	P	OR	95% CI
perzistentno krvarenje	0,051	1,814	(0,998 - 3,279)
smrtni ishod	0,001	2,018	(1,343 - 3,032)
bilo koji nepoželjni ishod	<0,001	2,014	(1,417 - 2,862)

Rezultati pokazuju kako jedinično povećanje na ljestvici predikcije za 2,018 puta povećava vjerojatnost pojave smrtnog ishoda, dok za 2,014 puta povećava vjerojatnost pojave barem jednog nepoželjnog ishoda (ili smrtnog ishoda ili perzistentnog krvarenja).

5.4.6.2. Dijagnostička valjanost ljestvice predikcije za perzistentno krvarenje kod

ispitanika eksterne validacijske kohorte

Korišten je već određeni način izračuna ljestvice procjene, kao i optimalne točke koje su definirane za u ranijem tekstu. Kao i do sada, optimalne točke su određene na temelju osjetljivosti, odnosno optimalna točka je najviša vrijednost ljestvice na kojoj je osjetljivost još uvijek 100%. Najprije smo provjerili dijagnostičku valjanost ljestvice procjene za perzistentno krvarenje te rezultate usporedili s Blatchford i preendoskopkom Rockall ljestvicom. Rezultati ove analize prikazani su na **Tablici 52**. Na ovom uzorku koprivničkih i virovitičkih pacijenata zabilježeno je ukupno 7/333 (2,1%) perzistentnih krvarenja.

Nije postignuta maksimalna osjetljivost ljestvice predikcije, drugim riječima postoje sudionici koji su imali rezultat 0 na ljestvici predikcije, a istovremeno se kod njih pojavilo perzistentno krvarenje. Isti slučaj nalazimo i kod Rockallove ljestvice. S druge strane, ako pogledamo intervale pouzdanosti, primijetit ćemo da ljestvica predikcije nije inferiorna drugim dvjema ljestvicama, što se tiče osjetljivosti. Specifičnost, kao i ukupna točnost ljestvice predikcije je, kao i na uzorku i Zagreba, statistički značajno bolja od Blatchford i predendoskopske Rockall ljestvice.

Tablica 52. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za perzistentno krvarenje na uzorku koprivničkih i virovitičkih pacijenata

	<i>ljestvica predikcije</i>	<i>Blatchford ljestvica</i>	<i>pRockall ljestvica</i>
Osjetljivost	83% (37% - 99%)	100% (57% - 100%)	86% (43% - 99%)
Specifičnost	37% (36% - 37%)	9% (8% - 9%)	10% (9% - 10%)
Pozitivna prediktivna vrijednost	2% (1% - 3%)	2% (1% - 2%)	2% (1% - 2%)
Negativna prediktivna vrijednost	99% (97% - 100%)	100% (90% - 100%)	97% (88% - 100%)
Pozitivni omjer izgleda	1,312 (0,571 - 1,568)	1,105 (0,628 - 1,105)	0,947 (0,471 - 1,100)
Negativni omjer izgleda	0,457 (0,024 - 1,774)	0,0 (0,0 - 4,958)	1,502 (0,077 - 6,626)
Ukupna točnost	37% (36% - 38%)	11% (10% - 11%)	11% (9% - 12%)

5.4.6.3. Dijagnostička valjanost ljestvice predikcije smrtnog ishoda kod ispitanika

eksterne validacijske kohorte

Provjerena je dijagnostička valjanost ljestvice predikcije, te uspoređena s dijagnostičkom valjanošću drugih dviju ljestvica, za smrtni ishod. Rezultati ove analize prikazani su u **Tablici 53**. Na ovom uzorku zabilježeno je ukupno 14/368 (3,8%) smrtnih slučajeva.

Tablica 53. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za smrtni ishod na uzorku koprivničkih i virovitičkih pacijenata

	<i>ljestvica predikcije</i>	<i>Blatchford ljestvica</i>	<i>pRockall ljestvica</i>
Osjetljivost	86% (57% - 98%)	93% (65% - 100%)	79% (49% - 94%)
Specifičnost	37% (36% - 37%)	26% (25% - 26%)	37% (36% - 37%)
Pozitivna prediktivna vrijednost	5% (3% - 6%)	5% (3% - 5%)	5% (3% - 6%)
Negativna prediktivna vrijednost	99% (95% - 100%)	99% (95% - 100%)	97% (95% - 99%)
Pozitivni omjer izgleda	1,357 (0,882 - 1,555)	1,255 (0,863 - 1,351)	1,242 (0,766 - 1,504)
Negativni omjer izgleda	0,388 (0,068 - 1,213)	0,275 (0,014 - 1,412)	0,584 (0,154 - 1,424)
Ukupna točnost	39% (37% - 40%)	29% (26% - 29%)	38% (36% - 40%)

Ponovno nije postignuta maksimalna osjetljivost ljestvice predikcije, no s druge strane, niti druge dvije ljestvice nisu postigle maksimalnu osjetljivost. Ponovno, na temelju intervala pouzdanosti, možemo zaključiti da ljestvica predikcije nije inferiorna drugim dvjema ljestvicama u osjetljivosti, dok je po pitanju specifičnosti i ukupne točnosti superiorna nad Blatchford ljestvicom.

5.4.6.4. Dijagnostička valjanost ljestvice predikcije neželjenih ishoda kod ispitanika

eksterne validacijske kohorte

Primarni nepoželjni ishod definiran je kao pojava trajnog krvarenja ili smrtnog ishoda kod pacijenta. Ukupno je na uzorku koprivničkih i virovitičkih pacijenata zabilježeno 21/368 (5,7%) primarnih nepoželjnih ishoda. Provjerena je dijagnostička valjanost ljestvice predikcije, te uspoređena s dijagnostičkom valjanošću drugih dviju ljestvica. Rezultati ove analize prikazani su u **Tablici 54**.

Tablica 54. Usporedba dijagnostičkih vrijednosti ljestvica za primarne nepoželjne ishode na uzorku iz 2012. godine

	<i>ljestvica predikcije</i>	<i>Blatchford ljestvica</i>	<i>pRockall ljestvica</i>
Osjetljivost	85% (62% - 96%)	100% (82% - 100%)	95% (76% - 100%)
Specifičnost	37% (36% - 38%)	12% (11% - 12%)	10% (8% - 10%)
Pozitivna prediktivna vrijednost	7% (5% - 8%)	6% (5% - 6%)	6% (5% - 6%)
Negativna prediktivna vrijednost	98% (94% - 99%)	100% (91% - 100%)	97% (85% - 100%)
Pozitivni omjer izgleda	1,353 (0,963 - 1,544)	1,134 (0,917 - 1,134)	1,052 (0,826 - 1,106)
Negativni omjer izgleda	0,403 (0,105 - 1,066)	0,0 (0,0 - 1,692)	0,501 (0,025 - 2,914)
Ukupna točnost	40% (37% - 41%)	17% (15% - 17%)	14% (12% - 15%)

Ponovno nije postignuta maksimalna osjetljivost ljestvice predikcije. Na temelju intervala pouzdanosti, možemo zaključiti da ljestvica predikcije nije inferiorna drugim dvjema ljestvicama u osjetljivosti, dok je po pitanju specifičnosti i ukupne točnosti ponovno superiorna nad Blatchford i predendoskopskom Rockall ljestvicom.

6. RASPRAVA

Medicina temeljena na dokazima zauzima značajnu ulogu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U prilog tomu služi i činjenica razvoja većeg broja prediktivnih modela, čija je primjena etablirana i preporuča se sukladno kliničkim smjernicama. **(124)** Prediktivni model (eng. *prediction score*) – u širem kontekstu može se shvatiti kao ocjena rizika (*risk score*) ili potpora odlučivanju (*decision rule*) – predstavlja koristan alat za procjenu budućih ishoda u određenoj populaciji bolesnika, poput postavljanja moguće dijagnoze, odgovora na liječenje, ili prognoze bolesti. **(125)** Ova procjena uglavnom se temelji na stanovitim obrascima iz anamnestičkih podataka, nalaza fizikalne pretrage bolesnika ili slikovno-laboratorijskih pretrage, te odlikama samog patološkog procesa.

Dvije osnovne karakteristike idealnog prediktivnog modela čine jednostavnost primjene i preciznost u predviđanju klinički relevantnih ishoda. Načelno, dobar prediktivni model može informirati pacijente i liječnike o eventualnom riziku nastanka bolesti, a ako je bolest i/ili stanje već prisutno, model pomaže u donošenju odluka vezanih za probir i/ili liječenje bolesnika. **(126)** Primjerice u gastroenterologiji postoje modeli za predviđanje pogoršanja bolesti kod bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva i rizika nastanka hepatocelularnog karcinoma kod bolesnika s cirozom jetre. **(127)**

U kontekstu GGIK-a, karakteristike idealnog prediktivnog modela – pored ranije spomenute preciznosti i jednostavnosti primjene – uključuju i mogućnost ranog izračuna nakon što se bolesnik prezentirao kliničkom slikom GGIK-a, jednostavno inkorporiranje u dnevni raspored rada i primjenu putem računala. **(128)** Neki od prediktivnih modela uključuju nalaz endoskopije (npr. Rockallov zbroj) dok neki ne. (npr Blatchford). **(103, 104)**

Temeljno načelo prediktivnih modela vezanih za ishode GGIK-a, sastoji se u tome da se prepoznaju bolesnici niskog rizika za nastanak neželjenih događaja (ponovne pojave krvarenja ili smrti) u odnosu na one visokog rizika. Uz pretpostavku da je moguće precizno detektirati subpopulaciju bolesnika s GGIK-om i niskim rizikom nastanka neželjenih događaja, tada je moguće donjeti odluku da se ove bolesnike ne hospitalizira, odnosno da se endoskopija izvede elektivno. Suprotno tomu, bolesnike koji su se prezentirali simptomima

GGIK- a i imaju elemente visokog rizika, treba hospitalizirati, uz izvođenje endoskopskog i farmakološkog liječenja.

Iako postoji i trijažna uloga endoskopije, u razlučivanju bolesnika niskog i visokog rizika, specifičnije je pitanje kada treba izvesti endoskopski pregled, odnosno prepoznati populaciju koja će od navedenog zahvata imati najviše koristi. Stoga bi kreiranje prediktivnog modela za ocjenu potrebe rane endoskopske intervencije moglo ponuditi promjenu paradigme: umjesto postojeće „što prije to bolje“, prema “pravovremenoj” endoskopskoj intervenciji u bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi, uz optimalno i financijski odgovorno korištenje zdravstvene zaštite. **(88)**

Postoji nekoliko prediktivnih modela vezanih za ishode kod bolesnika s GGIK-om, od kojih su prije spomenuti Blatchfordov i Rockallov zbroj validirani u brojnim ispitivanjima. **(105, 108-110, 114, 116, 129-131)** Međutim, iako se prema kliničkim smjernicama, sugerira njihova primjena u ocjeni rizika kod bolesnika s GGIK-om, navedeni modeli nisu zaživjeli u rutinskoj kliničkoj praksi. Razlozi tomu mogu biti: komplicirano računanje velikog broja varijabli, manjak vremena koje treba posvetiti izračunu, interferencija s dnevnim dužnostima liječnika, i manjak dodane vrijednosti u kliničkom rasuđivanju u odnosu na iskustvo i intuiciju gastroenterologa. **(93)** U tom kontekstu, postoji ispitivanje da je kliničko rasuđivanje superiornije u odnosu na upotrebu prediktivnih modela u odnosu na prijem bolesnika s GGIK-om u jedinice intenzivnog liječenja. **(132)** Konačno, vrijednost i prihvaćanje upotrebe prediktivnih modela ovisi i o tome predviđa li model samo rizik, ili sugerira li kakvu odluku vezano za mogući rizik. Naime, oni modeli koji samo ocjenjuju rizik, bez preporuke za konkretne odluke, imaju manju šansu biti prihvaćeni od strane pružatelja zdravstvenih usluga. **(133)**

Temeljem provedenog ispitivanja, kreiran je jednostavan prediktivni model za ocjenu potrebitosti endoskopskog zahvata, a koji se sastoji od samo tri dihomotizirane varijable (prisutnost hematemeze – da/ne, snižene vrijednosti hematokrita – da/ne, i povišenih serumskih vrijednosti ureje – da/ne). Pored malog broja varijabli, vrijednost ovog modela sastoji se u jednostavnosti izračuna, tj. svakoj pozitivnoj vrijednosti varijable pridodaje se dihomotizirana vrijednost nula ili jedan, pri čemu je minimalni rezultat nula bodova, a maksimalni 3 boda. Na uzorku derivacijske kohorte, ovaj model ocjene za ranim

endoskopskim zahvatom, bio je statistički značajno povezan s prethodno validiranim modelima, tj. Blatchfordovom ljestvicom i predendoskopskom Rockall ljestvicom. Utvrđena je i statistički značajna povezanost modela s potrebom za endoskopskom intervencijom, u smislu da je jedinično povećanje bodova rezultiralo gotovo dvostrukim povećanjem šanse da je endoskopska intervencija nužna.

Pored statističke značajnosti, ispitali smo i dijagnostičku valjanost novonastalog modela ocjene potrebe za ranim endoskopskim zahvatom pomoću ROC krivulja. Ukupna točnost predviđanja endoskopskog zahvata iznosila je 0,618 i bila je približno jednaka kao kod Blatchford ljestvice, a viša je u odnosu na preendoskopski Rockallov zbroj.

Osjetljivost ljestvice za predviđanje potrebe za endoskopskom intervencijom iznosila je 99% što znači da je 99% a specifičnost 7%. U odnosu na Blatchfordov zbroj, ljestvica je bila približno osjetljiva (model 99% vs. Blatchford 100%), i imala je veću specifičnost (7% vs. 3%). U odnosu na preendoskopski Rockallov zbroj, ljestvica je bila osjetljivija (model 99% vs pRockall 91%), ali na račun gubitka specifičnosti (7% vs 15%).

Testiranje modela predikcije endoskopskog zahvata na internoj validacijskoj kohorti ponovno je ukazalo je na značajnu povezanost ljestvice predikcije potrebe za ranom endoskopskom intervencijom s Blatchford ljestvicom i predendoskopskom Rockall ljestvicom. Utvrđena je i statistički značajna povezanost ljestvice predikcije s potrebom za endoskopskom intervencijom, te se sa svakim jediničnim povećanjem rezultata ljestvice, vjerojatnost za endoskopsku intervenciju povećava 1,806 puta. Na uzorku ispitanika interne validacijske kohorte, osjetljivost nove ljestvice predikcije nešto je veća u odnosu na Blatchford ljestvicu (100% vs 98%), i statistički značajno veća u odnosu na Rockall ljestvicu (100% vs 91%), dok je specifičnost nešto manja u usporedbi s Blatchford ljestvicom (4% vs 6%) i statistički značajno manja u usporedbi s Rockall ljestvicom (4% vs 16%). Ukupna točnost bila je podjednaka za sva tri modela.

Konačno, model je testiran i na uzorku ispitanika eksterne validacijske kohorte. I na ovom uzorku ispitanika utvrđena je statistički značajna povezanost ljestvice predikcije potrebe za ranom endoskopskom intervencijom s Blatchford i predendoskopskom Rockall ljestvicom. U ovoj skupini ispitanika osjetljivost novostovrenog modela bila nešto je niža u odnosu na

Blatchford ljestvicu (97% vs 100%), no viša u usporedbi s Rockall ljestvicom (97% vs 91%). Specifičnosti i ukupna točnost novostvorenog modela (3% i 39%) približno su jednaki Blatchford ljestvici (2% i 39%) dok su niži u usporedbi s Rockall ljestvicom (10% i 40%).

Temeljem ovih rezultata može se zaključiti da je novostvoreni model - obizrom na manjih broj dihotomiziranih varijabli - jednostavniji za primjenu, uz dijagnostičke performanse predivđanja ranog endoskopskog zahvata koje nisu inferiornije u odnosu na postojeće validirane modele.

Manjkavosti novostvorenog modela predikcije rane endoskopske intervencije uključuju restrospektivni dizajn derivacijske kohorte, koji je uključivao ispitanike iz samo jedne ustanove. K tomu, radi se o ispitanicima koji su liječeni u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi koja služi i kao referentni centar za intervencijsku gastrointestinalnu endoskopiju, što može dovesti do otklona u populaciji ispitanika (*population bias*). Konačno, prilikom kreiranja modela u okviru derivacijske kohorte nije postignuta maksimalna osjetljivost testa, drugim riječima postojali su bolesnici u kojih je izvedena endoskopska hemostaza, a da ih model nije prepozao. Razlog tomu može biti taj da prilikom kreiranja modela nisu analizirane varijable poput iskustva endoskopičara u primjeni tehnika hemostaze, što može dovesti do varijacija među promatračima (*interobserver variability*).

Radi mogućeg otklona u populaciji ispitanika (*population bias*) rađena je i eksterna validacija modela u okviru koje je ukupna točnost modela značajno reducirana (-16%), što se opet može tumačiti varijacijama liječnika tercijarne i sekundarne zdravstvene zaštite u primjeni hemostatskih metoda.

Pored predviđanja rane endoskopske intervencije, sekundarni cilj ovog ispitivanja bio je kreiranje prediktivnog modela za ocjenu nastanka neželjenih događaja kod bolesnika s GGIK-om. Neželjeni događaji definirani su kao perzistentno krvarenje i/ili smrt, pri čemu je perzistentno krvarenje definirano surogat više događaja: krvarenje koje nije bilo moguće endoskopski sanirati ili pojava ponovnog krvarenja nakon prethodne endoskopske intervencije.

Na uzorku ispitanika derivacijske kohorte, varijable poput prisustva kronične jetrene bolesti, malignoma i hipotenzije pokazale su se kao značajni predskazatelji pojave perzistentnog

krvarenja, pri čemu su bolesnici s kroničnom jetrenom bolesti imali 8,272 puta veći rizik, bolesnici s malignomom 3,314 puta veći rizik a bolesnici s hipotenzijom 3,261 puta veći rizik u odnosu na ispitanike u kojih nisu registrirane navedene varijable. U kontekstu pojave smrti kao neželjenog ishoda, rezultati ispitivanja su pokazali da su bolesnici čiji je sistolički tlak bio niži od 100 mm/Hg imali 8,546 puta veću vjerojatnost za smrtni ishod od bolesnika čiji je tlak viši od 100 mm/Hg. Bolnički pacijenti imali su 2,770 puta veću vjerojatnost za smrtni ishod od vanjskih bolesnika. Prisutnost malignoma ili lokomotornih bolesti također povećavaju vjerojatnost za smrtni ishod, pri čemu prisutnost malignoma tu vjerojatnost povećava 3,024 puta, a lokomotorne bolesti 4,984 puta. Navedeni čimbenici rizika prepoznati su i u postojećoj literaturi. **(19)**

Modeli kreirani na temelju ovih predskazatelja pokazali su ukpnu točnost od 39% za perzistentno krvarenje i 43% za smrtni ishod, i nisu bili dijagnostički inferiorniji od postojećih validiranih modela neželjenih događaja kod bolesnika s GGIK-om.

Pored pored ispitivanja zasebnih predskazatelja, ispitano je predviđanje kumulativnih neželjenih događaja (pojava peristentnog krvarenja i/ili smrti) u bolesnika s GGIK-om, pri čemu je kreiran model temeljen na četiri varijable: dob 70 i više godina, prisustvo jetrene ili maligne bolesti, te hipotenzija. Na temelju ovih dihotomiziranih varijabli, kreirana je ljestvica predikcije s jednakim bodovanjem, kao što je učinjeno prilikom kreiranja modela ocjene rane endoskopske hemostaze, odnosno prisutstvo varijable vrijedi 1 bod, a neprisustvo 0 bodova. Dijagnostičke performanse novostvorene ljestvice predikcije neželjenih događaja, ponovno su uspoređene s Blatchfordovom i Rockallovom ljestvicom. U ovom kontekstu, novostvoreni model bio je superironiji u odnosu na postojeće modele jer je imao veću ukupnu točnost i specifičnost.

Prilikom ispitivanja na internoj validacijskoj kohorti, pediktivni modeli perizistenog krvarenja i pojave smrtnog ishoda, dobiveni rezultati ukazivali su na slabiju specifičnost i ukupnu točnost ljestvice predikcije, kao i ostalih ljestvica, u odnosu na derivacijski uzorak ispitanika. Tu činjenicu možemo objasniti možda time da je uzorak iz 2012. godine manji, a time je smanjena i statistička snaga testova. Unatoč tome, rezultati pokazuju kako je i na ovom uzorku ljestvica predikcije prema svim parametrima superiorna drugim dvjema ljestvicama, a poglavito u pitanju specifičnosti i ukupne točnosti.

I kod predikcije kumulativnih neželjenih ishoda, novostvoreni model kreiran na temelju četiri dihotomizirane varijable pokazao se superiornijim u odnosu na Blatchfordov i Rockallov zbroj. Kada uzmemo u obzir sve rezultate, možemo zaključiti kako smo pokazali dobru internu valjanost ljestvice predikcije. Ljestvica predikcije - kao i u prvotnoj provjeri dijagnostičke valjanosti na derivacijskoj kohorti ispitanika - i na ovom uzorku pacijenata iz 2012. godine pokazala u prvom redu specifičnijom i točnijom od drugih dviju ljestvica. Također, rezultati dijagnostičke valjanosti na ovom uzorku nisu značajno odstupali od rezultata koje smo dobili prilikom prvotne provjere dijagnostičke valjanosti na pacijentima koji su pregled obavili u periodu od 2007 - 2011. godine.

Slični rezultati za sva tri prediktivna modela (perzistentno krvarenje, smrtni ishod i kumulativni nepoželjni ishod) dobivena su i provjerom na uzorku ispitanika eksterne validacijske kohorte. Novostvoreni modeli predikcije nisu bili inferiorniji u dijagnostičkim performansama u odnosu na postojeće prediktivne modele, dok su vezano za specifičnost i točnost bili superiorniji. Međutim, kod svih novostvorenih modela nije postignuta maksimalna osjetljivost i ukupna točnost je bila relativno niža u odnosu na derivacijsku kohortu ispitanika, što se može objasniti relativno manjim brojem vanjskih ispitanika i manjim brojem neželjenih događaja, što je utjecalo na statističku snagu testova.

Pored navedenog, manjkavost provedenog ispitivanja sastoji se u tome da smo novostvorene modele predikcije neželjenih događaja konfrontirali samo s Blatchfordovim i Rockallovim zbrojem. Naime, ovi zbrojevi dizajnirani su samo za bolesnike s NV-GGIK-om, i moguće je da smo uključivanjem bolesnika s V-GGIK-om, smanjili specifičnost ovih modela, i time njihovu ukupnu prediktivnu vrijednost. Također, obzirom na prospektivni dizajn, u ispitivanje nismo uključili varijable poput albumina i vremena proteklog od prijema do endoskopske intervencije, a koje su važni prediktori neželjenih ishoda u recentno izrađenim modelima poput PNED-a i AIMS65. **(134, 135)** Retrospektivno skupljanje ovih parametara vjerojatno bi rezultiralo povećanim brojem nepotpunih zapisa i mogućim otklonom (biasom) u statističkom izračunu. Također, ranije je istaknuto da u ovom ispitivanju nisu analizirane varijable poput iskustva endoskopičara u primjeni tehnika hemostaze, što može dovesti do varijacija među promatračima (*interobserver variability*) u odnosu na ishod endoskopskog liječenja i pojavi neželjenih događaja. Konačno, ovim ispitivanjem nisu analizirani ishodi endoskopske prakse

u odnosu na stanovite vremenske obrasce, poput varijacija u ishodu dan - noć ili radni dan – vikend, što su također prepoznati rizični obrasci za nastanak neželjenih ishoda kod bolesnika s GGIK-om. **(136-141)**

Uključivanje navedenih varijabli moglo bi pomoći kalibraciji ovih modela i povećati njihovu prediktivnu vrijednost, što bi trebalo potvrditi budućim ispitivanjima na većem broju bolesnika. Pored navedenog, buduća ispitivanja trebalo bi fokusirati na učinak novostvorenih modela, gdje bi pored evaluacije kliničkih ishoda, valjalo ispitati i financijske implikacije primjene ovih modela u svakodnevnoj praksi.

7. ZAKLJUČAK

Uprkos napretku u endoskopskim metodama hemostaze, bolesnici s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi predstavljaju značajan javnozdravstveni problem. Endoskopska trijaža ovih bolesnika predstavlja značajno opterećenje zdravstvenog sustava s financijske i organizacijske strane. Stoga je opravdana potreba za promjenom paradigme u pristupu ovim bolesnicima, i pomaku od endoskopske prema kliničkoj trijaži. Ovakva trijaža ima cilj razlučiti bolesnike niskog ili visokog rizika u odnosu na potrebu endoskopskog zahvata, odnosno pojave neželjenih događaja poput perzistentnog krvarenja ili smrti.

Ovim ispitivanjem, prepoznate su karakteristike bolesnika koj upućuju na potrebu ranog endoskopskog zahvata sjedne strane, kao i rizik nastanka neželjenih događaja. Temeljem ovih karakteristika, kreirani su prediktivni modeli koji po svojim dijagnostičkim performansama nisu inferioniji u odnosu na postojeće validirane modele ocjene rizika kod bolesnika s GGIK-om.

Daljnja ispitivanja trebalo bi usmjeriti na kalibriranje ovih modela čime bi se poboljšala njihova prediktivna vrijednost. Također, pored prepoznavanja bolesnika visokog rizika, primjena ovih modela ima potencijal u unapređenju kvalitete i optimiziranju troškova zdravstvene zaštite, što bi trebalo provjeriti prospektivnim ispitivanjima na većem broj ispitanika.

8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Dosada su prepoznati brojni predskazatelji koji upućuju na rizik ponovne pojave krvarenja i smrtnosti kod bolesnika s GGIK-om. Temeljem ovih predskazatelja, formulirani su modeli za predikciju rizika, koji su međutim manjkavi u procjeni potrebe za ranim endoskopskim zahvatom.

Analiziranjem kliničkih i laboratorijskih parametara u derivacijskoj kohorti bolesnika s GGIK-om kreiran je jednostavan prediktivni model ocjene potrebe za ranom endoskopskom hemostazom temeljen na tri dihotomizirane varijable (prisutnost hematemeze, snižene vrijednosti hematokrita i povišene serumskih vrijednosti ureje). K tomu, kreirana su još tri modela predikcije neželjenih događaja u ovoj populaciji bolesnika (predviđanje pojave perzistentnog krvarenja, pojave smrti ili pojave bilo kojeg neželjenog događaja). Dijagnostička točnost ovih modela nije bila inferiornija u odnosu na ranije etablirane prediktivne modele neželjenih događaja kod bolesnika s GGIK-om (Blatchfordov i Rockallov zbroj).

Rezultati ovog ispitivanja govore u prilog promjene paradigme u pristupu bolesnicima s GGIK-om, odnosno pomaku od endoskopski bazirane trijaže prema kategorizaciji bolesnika u one visokog i niskog rizika za ranu endoskopsku hemostazu s jedne strane, te nastanak neželjenih događaja s druge strane.

Organizacijske i financijske reperkusije ove promjene paradigme u pristupu bolesnicima s GGIK-om, trebat će provjeriti budućim ispitivanjima na većem broj ispitanika.

Ključne riječi: gornji gastrointestinalni sustav, gastrointestinalno krvarenje, endoskopska hemostaza, prediktivna vrijednost testa, hitna stanja, ocjena rizika

9. SHORT SUMMARY

Previous research have indicated a number of predictors which have been subsequently formulated into the predictive models for assessing the treatment outcomes in the patients with acute UGIB. However, in terms of predicting the need for an early endoscopic procedure, these models perform less than optimal.

Based on analysis of clinical and laboratory data in our group of patients with UGIB, a simple predictive model for assessment of the need for an early endoscopic procedure was created, based on three dichotomised variables (haematemesis, lower hematocrit values and a raised serum urea levels). In terms of predicting the adverse outcomes, three more predictive models were created (risk of persistent bleeding, risk of death and risk of any adverse outcome). Diagnostic accuracy of these models was not inferior compared with the Blatchford and Rockall score.

Results of this study forster the pardigm shift in managing the patients with UGIB: from endoscopy-based triage, towards clinical-based with regard to the need for an early endoscopic intervention, as well as in assessing the risk of adverse outcomes.

Future studies are needed to evaluate both organisational and financial outcomes with regard to the pardigm shift in approach to the patients with UGIB.

Keywords: Upper Gastrointestinal Tract, Gastrointestinal Hemorrhage Endoscopic Hemostasis, Predictive Value of Tests, Risk Assessment, Emergencies

10. POPIS LITERATURE

1. Aabakken L. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 2005;37:195-200.
2. van Leerdam ME, Tytgat GN. Acute gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22:207-8.
3. Chiu PW, Sung JJ. Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26:425-8.
4. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:945-53.
5. Czernichow P, Hochain P, Nousbaum JB, Raymond JM, Rudelli A, Dupas JL, et al. Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:175-81.
6. Lim CH, Vani D, Shah SG, Everett SM, Rembacken BJ. The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: a prospective cohort study. *Endoscopy*. 2006;38:581-5.
7. Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Gregor J, Fedorak RN, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1238-46.
8. 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. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97:2540-9.
9. Cryer BL, Wilcox CM, Henk HJ, Zlateva G, Chen L, Zarotsky V. The economics of upper gastrointestinal bleeding in a US managed-care setting: a retrospective, claims-based analysis. *Journal of medical economics*. 2010;13:70-7.
10. Aabakken L. Current endoscopic and pharmacological therapy of peptic ulcer bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22:243-59.

11. Depolo A, Dobrila-Dintinjana R, Uravi M, Grbas H, Rubini M. Upper gastrointestinal bleeding - Review of our ten years results. *Zentralbl Chir.* 2001;126:772-6.
12. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:206-10.
13. 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.
14. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *The American journal of gastroenterology.* 2003;98:1494-9.
15. Sheasgreen C, Leontiadis GI. Recent advances on the management of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Gastroenterol.* 2013;26:191-7.
16. Wang YR, Richter JE, Dempsey DT. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006. *Ann Surg.* 2010;251:51-8.
17. Hermansson M, Ekedahl A, Ranstam J, Zilling T. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:25.
18. Ohmann C, Imhof M, Ruppert C, Janzik U, Vogt C, Frieling T, et al. Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:914-20.
19. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Annals of internal medicine.* 2010;152:101-13.
20. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Piscopo R. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:1-5.
21. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: is sooner better? A systematic review. *Arch Intern Med.* 2001;161:1393-404.

22. Hay JA, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt AG. Prospective evaluation of a clinical guideline recommending hospital length of stay in upper gastrointestinal tract hemorrhage. *Jama*. 1997;278:2151-6.
23. Jairath V, Kahan BC, Logan RF, Hearnshaw SA, Dore CJ, Travis SP, et al. Outcomes following acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in relation to time to endoscopy: results from a nationwide study. *Endoscopy*. 2012;44:723-30.
24. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *Lancet*. 1996;347:1138-40.
25. Hay JA, Lyubashevsky E, Elashoff J, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt AG. Upper gastrointestinal hemorrhage clinical--guideline determining the optimal hospital length of stay. *Am J Med*. 1996;100:313-22.
26. Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, Vigil H, Azari R, Melnikoff N, et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 1999;50:755-61.
27. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi K, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;75:1132-8.
28. Lin HJ, Wang K, Perng CL, Chua RT, Lee FY, Lee CH, et al. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding. A prospective randomized study. *Journal of clinical gastroenterology*. 1996;22:267-71.
29. Cooper GS, Chak A, Way LE, Hammar PJ, Harper DL, Rosenthal GE. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. *Gastrointestinal endoscopy*. 1999;49:145-52.
30. Cooper GS, Kou TD, Wong RC. Use and impact of early endoscopy in elderly patients with peptic ulcer hemorrhage: a population-based analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;70:229-35.
31. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med*. 2008;359:928-37.

32. Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2012;18:1202-7.
33. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:33-47; quiz 1-2.
34. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:279-89; quiz 469.
35. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, 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.
36. Yuan Y, Wang C, Hunt RH. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: a meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:339-51.
37. 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.
38. 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.
39. Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, Giostra E, Burckhardt B, Ory G, et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology.* 2002;123:17-23.
40. Coffin B, Pocard M, Panis Y, Riche F, Laine MJ, Bitoun A, et al. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:174-9.
41. Theivanayagam S, Lim RG, Cobell WJ, Gowda JT, Matteson ML, Choudhary A, et al. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol.* 2013;19:205-10.

42. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, Barton P, Delaney B, Howden CW, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess.* 2007;11:iii-iv, 1-164.
43. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med.* 2000;343:310-6.
44. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, Mossner J, Jensen DM, Stuart R, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:455-64.
45. Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Role of intravenous omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection: a prospective randomized comparative trial. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:500-5.
46. Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, et al. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:716-21.
47. Hsu PI, Lo GH, Lo CC, Lin CK, Chan HH, Wu CJ, et al. Intravenous pantoprazole versus ranitidine for prevention of rebleeding after endoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers. *World J Gastroenterol.* 2004;10:3666-9.
48. Barkun AN, Adam V, Sung JJ, Kuipers EJ, Mossner J, Jensen D, et al. Cost effectiveness of high-dose intravenous esomeprazole for peptic ulcer bleeding. *Pharmacoeconomics.* 2010;28:217-30.
49. Keating GM. Intravenous esomeprazole: a pharmacoeconomic profile of its use in the prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Pharmacoeconomics.* 2011;29:535-43.
50. Barkun AN, Herba K, Adam V, Kennedy W, Fallone CA, Bardou M. High-dose intravenous proton pump inhibition following endoscopic therapy in the acute management of patients with bleeding peptic ulcers in the USA and Canada: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:591-600.

51. Barkun AN, Herba K, Adam V, Kennedy W, Fallone CA, Bardou M. The cost-effectiveness of high-dose oral proton pump inhibition after endoscopy in the acute treatment of peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:195-202.
52. Tsoi KK, Lau JY, Sung JJ. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion before endoscopy for patients with upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:1056-63.
53. Lee KK, You JH, Wong IC, Kwong SK, Lau JY, Chan TY, et al. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:160-4.
54. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:Cd005415.
55. Keyvani L, Murthy S, Leeson S, Targownik LE. Pre-endoscopic proton pump inhibitor therapy reduces recurrent adverse gastrointestinal outcomes in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1247-55.
56. Neumann I, Letelier LM, Rada G, Claro JC, Martin J, Howden CW, et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:Cd007999.
57. Wu LC, Cao YF, Huang JH, Liao C, Gao F. High-dose vs low-dose proton pump inhibitors for upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2558-65.
58. Tsoi KK, Hirai HW, Sung JJ. Meta-analysis: comparison of oral vs. intravenous proton pump inhibitors in patients with peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:721-8.
59. Sung JJ, Suen BY, Wu JC, Lau JY, Ching JY, Lee VW, et al. Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1005-10.
60. Tsai JJ, Hsu YC, Perng CL, Lin HJ. Oral or intravenous proton pump inhibitor in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67:326-32.

61. Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2308-13.
62. Cunningham R, Dial S. Is over-use of proton pump inhibitors fuelling the current epidemic of Clostridium difficile-associated diarrhoea? *J Hosp Infect.* 2008;70:1-6.
63. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *Cmaj.* 2004;171:33-8.
64. Kim YD. Management of acute variceal bleeding. *Clin Endosc.* 2014;47:308-14.
65. Zhang C, Thabut D, Kamath PS, Shah VH. Oesophageal varices in cirrhotic patients: from variceal screening to primary prophylaxis of the first oesophageal variceal bleeding. *Liver Int.* 2011;31:108-19.
66. Paquet KJ. Causes and pathomechanisms of oesophageal varices development. *Med Sci Monit.* 2000;6:915-28.
67. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010;53:762-8.
68. Poza Cordon J, Froilan Torres C, Burgos Garcia A, Gea Rodriguez F, Suarez de Parga JM. Endoscopic management of esophageal varices. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4:312-22.
69. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:82-8.
70. Riggio O, Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Merkel C. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhotic patients. *Hepatology.* 2002;35:501-2.
71. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005;353:2254-61.
72. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2003;38:266-72.

73. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis.* 1999;19:475-505.
74. D'Amico G, Morabito A. Noninvasive markers of esophageal varices: another round, not the last. *Hepatology.* 2004;39:30-4.
75. NIEC. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med.* 1988;319:983-9.
76. Muntaner L, Altamirano JT, Augustin S, Gonzalez A, Esteban R, Guardia J, et al. High doses of beta-blockers and alcohol abstinence improve long-term rebleeding and mortality in cirrhotic patients after an acute variceal bleeding. *Liver Int.* 2010;30:1123-30.
77. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gomez C, Lopez-Balaguer JM, Gonzalez B, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol.* 2006;45:560-7.
78. Abraldes JG, Villanueva C, Banares R, Aracil C, Catalina MV, Garci APJC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol.* 2008;48:229-36.
79. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008;47:1604-14.
80. Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: diagnosis, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2013;19:5035-50.
81. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010;362:823-32.
82. Rockey DC. Pharmacologic therapy for gastrointestinal bleeding due to portal hypertension and esophageal varices. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;8:7-13.
83. Jepsen P. Comorbidity in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7223-30.
84. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet.* 1999;353:139-42.

85. Hsu YC, Chung CS, Tseng CH, Lin TL, Liou JM, Wu MS, et al. Delayed endoscopy as a risk factor for in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1294-9.
86. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med*. 1992;326:1527-32.
87. Svoboda P, Kantorova I, Ochmann J, Kozumplik L, Marsova J. A prospective randomized controlled trial of sclerotherapy vs ligation in the prophylactic treatment of high-risk esophageal varices. *Surg Endosc*. 1999;13:580-4.
88. Pedroto I, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T. Is timely endoscopy the answer for cost-effective management of acute upper gastrointestinal bleeding? *Endoscopy*. 2012;44:721-2.
89. Barkun AN. Emergency endoscopy cover: cost and benefits? *Gut*. 2010;59(8):1012-4.
90. Garcia-Iglesias P, Villoria A, Suarez D, Brullet E, Gallach M, Feu F, et al. Meta-analysis: predictors of rebleeding after endoscopic treatment for bleeding peptic ulcer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34:888-900.
91. Jensen DM. Ulcer: Prediction and prevention of peptic ulcer rebleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:7-8.
92. Das A, Wong RC. Prediction of outcome of acute GI hemorrhage: a review of risk scores and predictive models. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:85-93.
93. de Groot NL, Bosman JH, Siersema PD, van Oijen MG. Prediction scores in gastrointestinal bleeding: a systematic review and quantitative appraisal. *Endoscopy*. 2012;44:731-9.
94. Romagnuolo J, Barkun AN, Enns R, Armstrong D, Gregor J. Simple clinical predictors may obviate urgent endoscopy in selected patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med*. 2007;167:265-70.
95. Bratanic A, Puljiz Z, Ljubicicz N, Caric T, Jelicic I, Puljiz M, et al. Predictive factors of rebleeding and mortality following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Hepatogastroenterology*. 2013;60:112-7.

96. Ljubicic N, Puljiz Z, Budimir I, Biscanin A, Bratanic A, Pavic T, et al. The influence of etiologic factors on clinical outcome in patients with peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci.* 2012;57:3195-204.
97. Ljubicic N, Budimir I, Pavic T, Biscanin A, Puljiz Z, Bratanic A, et al. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory-Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:458-64.
98. Almela P, Benages A, Peiro S, Anon R, Perez MM, Pena A, et al. A risk score system for identification of patients with upper-GI bleeding suitable for outpatient management. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:772-81.
99. Imperiale TF, Dominitz JA, Provenzale DT, Boes LP, Rose CM, Bowers JC, et al. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med.* 2007;167:1291-6.
100. Lin HJ, Perng CL, Lee FY, Lee CH, Lee SD. Clinical courses and predictors for rebleeding in patients with peptic ulcers and non-bleeding visible vessels: a prospective study. *Gut.* 1994;35:1389-93.
101. Brullet E, Campo R, Calvet X, Coroleu D, Rivero E, Simo Deu J. Factors related to the failure of endoscopic injection therapy for bleeding gastric ulcer. *Gut.* 1996;39:155-8.
102. Villanueva C, Balanzo J, Espinos JC, Domenech JM, Sainz S, Call J, et al. Prediction of therapeutic failure in patients with bleeding peptic ulcer treated with endoscopic injection. *Dig Dis Sci.* 1993;38:2062-70.
103. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 2000;356:1318-21.
104. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996;38:316-21.
105. Chen IC, Hung MS, Chiu TF, Chen JC, Hsiao CT. Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Am J Emerg Med.* 2007;25:774-9.

106. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, Mowat C, Gaya DR, Thompson E, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet*. 2009;373:42-7.
107. Saeed ZA, Winchester CB, Michaletz PA, Woods KL, Graham DY. A scoring system to predict rebleeding after endoscopic therapy of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage, with a comparison of heat probe and ethanol injection. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:1842-9.
108. Camellini L, Merighi A, Pagnini C, Azzolini F, Guazzetti S, Scarcelli A, et al. Comparison of three different risk scoring systems in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2004;36:271-7.
109. Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, Rauws EA, Bartelsman JF, Meulen JH, et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut*. 1999;44:331-5.
110. Enns RA, Gagnon YM, Barkun AN, Armstrong D, Gregor JC, Fedorak RN. Validation of the Rockall scoring system for outcomes from non-variceal upper gastrointestinal bleeding in a Canadian setting. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7779-85.
111. Church NI, Dallal HJ, Masson J, Mowat NA, Johnston DA, Radin E, et al. Validity of the Rockall scoring system after endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:606-12.
112. Soncini M, Triossi O, Leo P, Magni G, Bertele AM, Grasso T, et al. 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.
113. Attar A, Sebbagh V, Vicaut E, Le Toumelin P, Bouhnik Y. Urgent endoscopy in severe non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage: does the Glasgow-Blatchford score help endoscopists? *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:1086-93.
114. Chandra S, Hess EP, Agarwal D, Nestler DM, Montori VM, Song LM, et al. External validation of the Glasgow-Blatchford Bleeding Score and the Rockall Score in the US setting. *The American journal of emergency medicine*. 2012;30:673-9.

115. Kuipers EJ. Endoscopy: Risk assessment in upper gastrointestinal bleeding. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2010;7:480-2.
116. Masaoka T, Suzuki H, Hori S, Aikawa N, Hibi T. Blatchford scoring system is a useful scoring system for detecting patients with upper gastrointestinal bleeding who do not need endoscopic intervention. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1404-8.
117. Gralnek IM, Dulai GS. Incremental value of upper endoscopy for triage of patients with acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:9-14.
118. Venerito M, Malfertheiner P. Interaction of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastric and duodenal ulcers. *Helicobacter*. 2010;15:239-50.
119. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28:939-42.
120. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56:772-81.
121. Ramsoekh D, van Leerdam ME, Rauws EA, Tytgat GN. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:859-64.
122. Aabakken L. Endoscopic haemostasis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22:899-927.
123. Stanley AJ. Update on risk scoring systems for patients with upper gastrointestinal haemorrhage. *World J Gastroenterol*. 2012;18:2739-44.
124. Toll DB, Janssen KJ, Vergouwe Y, Moons KGM, Moons KG. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review. *J Clin Epidemiol* 2008;61:1085-94.
125. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA*, 1997 Feb 12;277(6):488-94.
126. Waljee AK, Higgins PD, Singal AG. A primer on predictive models. *Clin Transl Gastroenterol*. 2014;5:e44.
127. Waljee AK, Joyce JC, Wang S, Saxena A, Hart M, Zhu J, Higgins PDR, et al. Algorithms outperform metabolite tests in predicting response of patients with

- inflammatory bowel disease to thiopurines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:143-50.
128. Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ* 2005, doi:10.1136/bmj.38398.500764.8F.
 129. Bryant RV, Kuo P, Williamson K, Yam C, Schoeman MN, Holloway RH, et al. Performance of the Glasgow-Blatchford score in predicting clinical outcomes and intervention in hospitalized patients with upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2013;78:576-83.
 130. Wang CH, Chen YW, Young YR, Yang CJ, Chen IC. A prospective comparison of 3 scoring systems in upper gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med.* 2013;31:775-8.
 131. Dicu D, Pop F, Ionescu D, Dicu T. Comparison of risk scoring systems in predicting clinical outcome at upper gastrointestinal bleeding patients in an emergency unit. *Am J Emerg Med.* 2013;31:94-9.
 132. Farooq FT, Lee MH, Das A, Dixit R, Wong RCK, Wong RC. Clinical triage decision vs risk scores in predicting the need for endotherapy in upper gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med,* 2012;30: 129-34.
 133. Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ*2009;338:b606. doi: 10.1136/bmj.b606
 134. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Capurso L, Grossi E, Cestari R, et al. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED Score and Prospective Comparison with the Rockall Score. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1284-91.
 135. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc,* 2011;74:1215-24.
 136. Dorn SD, Shah ND, Berg BP, Naessens JM. Effect of weekend hospital admission on gastrointestinal hemorrhage outcomes. *Dig Dis Sci.* 2010;55:1658-66.

137. Myers RP, Kaplan GG, Shaheen AM. The effect of weekend versus weekday admission on outcomes of esophageal variceal hemorrhage. *Can J Gastroenterol*. 2009;23:495-501.
138. Haas JM, Gundrum JD, Rathgaber SW. Comparison of time to endoscopy and outcome between weekend/weekday hospital admissions in patients with upper GI hemorrhage. *Wmj*. 2012;111:161-5.
139. de Groot NL, Bosman JH, Siersema PD, van Oijen MG, Bredenoord AJ. Admission time is associated with outcome of upper gastrointestinal bleeding: results of a multicentre prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:477-84.
140. Shaheen AA, Kaplan GG, Myers RP. Weekend versus weekday admission and mortality from gastrointestinal hemorrhage caused by peptic ulcer disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:303-10.
141. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K. Outcomes of weekend admissions for upper gastrointestinal hemorrhage: a nationwide analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:296-302e1.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 1968. godine, gdje sam završio osnovnu i srednju školu. Diplomirao sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1995.godine. Nakon diplomiranja proveo sam obvezni pripravnički staž u KB Jordanovac, a državni ispit sam položio 1997.godine. U razdoblju 1998-2000.g.radio sam kao liječnik obiteljske medicine u Domu zdravlja Vukovar, ambulanta Tovarnik. Specijalizirao sam internu medicinu na KBC Zagreb tijekom 2001-2004.g. Od 2006. zaposlen sam na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb. Užu specijalizaciju iz područja gastroenterologije i hepatologije završio sam 2010.g. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, završio sam stručni posljediplomski studij javnog zdravstva, te znanstveni posljediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“. Područje mog stručnog interesa obuhvaća dijagnostičku i intervencijsku gastrointestinalnu endoskopiju, te primjenu telemedicine u gastroenterologiji. Dobitnik sam stipendije Europskog Društva za gastrointestinalnu endoskopiju, i edukaciju sam proveo na Sveučilišnoj klinici St Luc u Briselu, Belgija. Također, imao sam prilike educirati se u Sveučilišnoj klinici Rickshospitalet u Oslu, Norveška, Sveučilišnoj Klinici „Otto Gurenicke“ u Magdeburgu, Njemačka, te na Europskom institutu za naprednu endoskopiju u Strassbourgu, Francuska. Autor sam u 17 članaka publiciranim u recenziranim domaćim i stranim stručnim časopisima, od kojih je njih 28 citirano u stručnoj literaturi. Služim kao recenzent u stručnih časopisa *BMC Gastroenterology*, *BMC Surgery*, *World Journal of Gastroenterology*, *Nigerian Journal of Clinical Practice*. Član sam Europskog i Američkog Društva za gastrointestinalnu endoskopiju, te član Upravnog odbora i predsjednik Sekcije za telemedicinu Hrvatskog Društva za gastroenterologiju.