- originalni rad -

ZINNEROV SKOR U PROCENI RIZIKA OD KRVARENJA IZ AKUTNE MUKOZNE LEZIJE KOD KRITIČNO OBOLELIH HIRURŠKIH PACIJENATA

Nataša PETROVIĆ¹, Zlatibor LONČAR², Miodrag MILENOVIĆ¹, Ivan STOIMIROV¹, Marija MILENKOVIĆ¹, Dušan JOVANOVIĆ², Ana ŠIJACKI², ARSENJEVIĆ Vladimir²

¹ Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija;

² Klinika za hirurgiju, Urgentni centar, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Sažetak

Uvod Kritično oboleli pacijenti nose veliki rizik od krvarenja iz akutne mukozne lezije (AML) ili gastričnog/duodenalnog ulkusa. Povišen gastrični aciditet i sniženje potentnosti mukozne barijere su verovatni uzrok nastajanja mukozne lezije. Što je aciditet duže niži od 4, to je rizik od krvarenja veći. Faktori rizika za nastanak lezije su: sepsa, opekotine, trauma, uključujući neurotraumu, mehanička ventilacija duža od 48 sati, koagulopatija, ranija krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, multiorganska disfunkcija, hipotenzija/šok. Zinner i saradnici definisali su skor koji indikuje rizik od krvarenja iz AML za pacijente u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL). Opšte je poznato da postoji dobra korelacija između težine bolesti (determinisane APACHE II I SIRS skorom, npr) i rizika od krvarenja AML. Nadalje, što je boravak u jedinici intenzivne nege duži, veća je mogućnost pojave krvarenja. Oko 20% ovih pacijenata doživi klinički manifestno krvarenje. Mali broj zahteva operativno lečenje, ali smrtnost u grupi operisanih dostiže i 80%. **Cilj ove studije** je evaluacija korelacije Zinner skora i krvarenja iz AML kod teško povređenih i kritično obolelih. **Metodologija** Ispitivanjem su obuhvaćena 954 teško povređena i kritično obolela pacijenta, od kojih su 124 imala klinički manifestno krvarenje iz AML i ulkusa. Ovo su pacijenti primljeni u desetogodišnjem periodu u jedinicu hirurške intenzivne nege Klinike za urgentnu hirurgiju Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije. **Rezultati** Incidenca krvarenja je relativno niska i ono nastaje obično posle sedam dana provedenih u JIL. Svi pacijenti su dobijali profilaksu. Trinaest bolesnika zahtevalo je operativno lečenje i svi su pripadali grupi kritično obolelih. Ukupni mortalitet među njima je iznosio 54%, a uzroci smrti su bili multifaktorijski. Svi pacijenti koji su imali klinički značajno krvarenje bili su u grupi sa visokim Zinner skorom. **Zaključak** Zinner skor se pokazao kao dobar prediktor za krvarenja iz AML kod teško povređenih i kritično obolelih u JIL.

Ključne reči: akutna mukozna lezija, teško povređeni, kritično oboleli, gastrointestinalna hemoragija, Zinner skor

Uvod

Akutnu ulceraciju želuca ili duodenuma, prvi put je opisao Swan J i sar. 1823 god. kod pacijenata sa opekotinama. Stres ulkus se javlja približno u 70-90% kritičnih bolesnika [1]. Prezentuje se kao višestruke,

male erozije ili površne, hemoragične zone u predelu tela želuca. Krvarenje se javlja iz površinih kapilara i može biti teško za kontrolu zbog difuzne prirode. Klinički manifestno krvarenje koje zahteva transfuziju krvi i krvnih sistema, endoskopsku ili hiruršku intervenciju javlja se u 6-10%

kritično obolelih, kako je utvrđeno meta analizom sedamdestih godina 20. veka. Kod ovih pacijenata mortalitet se kreće od 42-50%.

Karakteristike kritično obolelih odnosno povređenih su: akutno, životno ugrožavajuće oboljenje, hemodinamska nestabilnost, izražen, snažan, sistemski inflamatorni odgovor (SIRS), visok stepen oksidativnog stresa, oštećenje više organa (MOF) i izražen katabolizam i hipermetabolizam.

Faktori rizika za nastanak gastrointestinalnog krvavljenja iz stresom izazvane akutne mukozne lezije su [2-4]: arteficialna ventilacija duža od 48 h, koagulopatija, šok (hemoragijski, kardiogeni, anafilaktički), signifikantna hipotenzija, sepsa, dugotrajno prisustvo nazogastrične sonde i izostanak peroralnog unosa, akutna hepatična insuficijencija, hronična renalna insuficijencija, politrauma, teška povreda glave, opekotine preko 30% telesne površine, hronični alkoholizam, dugotrajne i opsežne hirurške intervencije, terapija kortikosteroidima i nekim anti-koagulantima, transplantacija organa, multiorganska disfunkcija, primena glikokortikoida i antikoagulantne terapije. Drugi faktori koje treba uzeti u obzir su: upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAID), alkoholna gastropatija.

Stresom izazvana mukozna bolest AML obuhvata dva tipa mukoznih oštećenja: stresom izazvano difuzno površno oštećenje (gastritis) i diskretni sistem ulkus, oštećenje koje penetrira submukozu najčešće u korpusu i fundusu želuca. Primena profilakse kod ovih pacijenata ima za cilj podizanje Ph iznad 4 [5].

Različiti stepeni supresije želudačne kiselosti prouzrokuju različiti efekat. Pe-

psin se inaktivise pri Ph od 4.5, povećanje Ph na 5.0 kompletno inaktivise pepsin [6]. Kiselost preko 6.5 drži pepsin inaktivnim i održava normalnu koagulaciju krvi. Rezultati više kontrolisanih, randomizovanih studija ukazuju da je Ph od 3.5 dovoljan. U profilaksi se koriste H2 antagonisti i inhibitori protonске pumpe [7].

Zinner-ov skor

Zinner je sa saradnicima razradio skor koji definiše rizik od krvarenja za bolesnike u jedinicama intenzivne nege. Ovaj skor pomaže identifikaciju grupe kritičnih bolesnika za nastajanje stresom izazvane krvavaće mukozne lezije, kao i bolji odabir profilaktičkog agensa za pojedinačne bolesnike, kao i za grupe.

Po ovom skor u buduće se devet organskih sistema. Najniža vrednost skora je nula, a najviša devet. Viši skorovi su povezani sa većim rizikom od krvarenja, naročito ako se ne preduzmu odgovarajuće profilaktičke mere [7].

U septičkom šoku cirkulatorni kolaps dovodi do smanjenja splanhničkog krvnog protoka i ishemičkih promena u sluznici digestivnog trakta. Eksperimentalne i kliničke studije su pokazale da se lezije mukoze gastrointestinalnog trakta javljaju još za vreme ranog stadijuma cirkularnog kolapsa. U toku neuroendokrinog odgovora na hipovolemiju, gastrični protok je smanjen i to najviše u fundusu i korpusu želuca, dok je antrum pošteđen [7,8]. Rane histološke promene su edem mukoze sa kapilarnom stazom i ekstravazacijom. U kapilarima mukoze stvaraju se agregati trombocita, dok je uglavnom u žlezdanim ćelijama prisutna dilatacija mitohondrija. Sa progresijom hipoksije, ove promene postaju još uočljivije i pojavljuju se muko-

zna krvarenja. U kasnijem stadijumu stvaraju se polja nekroze [9,10].

Cilj rada

Ciljevi ove studije su da utvrdi: korelaciju anatomskih i patofizioloških skorova i Zinner skora kod teško povređenih (Injury severity score > 16) pacijenata; broj teško povređenih i kritično obolelih bolesnika koji imaju rizik za krvavljenje iz stres ulkusa; odnos klinički značajnih krvarenja iz akutne mukozne lezije i broja bolesnika sa rizikom za krvavljenje, po Zinner-ovom skor

Materijal i metode

Studija je izvedena u Centru za Urgentnu hirurgiju Urgentnog centra KCS za period od 2007. do 2016. god. U studiju su ušli svi teško povređeni sa ISS > 16, a kao model kritično obolelih uzeti su pacijenti sa akutnim nekrotičnim pankreatitisom (ANP), ukupno 954 bolesnika.

Profilaksa je definisana kao davanje dve ili više doza antagonista H₂ receptora ili PPI. U studiji je praćen pol, uzrast, prijemna dijagnoza, operacije, APACHE II skor, Glasgow koma skala, Zinnerov skor, broj jedinica krvi koje je pacijent dobio. Dnevno su praćeni pokazatelji sepse, bubrežna i jetrena funkcija, gasne analize i koagulacioni status (broj trombocita, protrombinsko vreme i parcijalno tromboplastinsko vreme), dinamika peroralnog unosa. Takođe je praćeno vreme mehaničke ventilacije, kao i stepen plućnog oštećenja. Uzeti su u obzir i dati lekovi (vazopresori, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, kortikosteroidi).

Zinnerov skor (Illness Severity Index Score) koristi se za indentifikaciju pacijenata sa rizikom za krvarenje iz gornjeg intestinalnog trakta. Autori su Johns Hopkins iz Baltimore City hospital [12].

Tabela 1. Parametri za skorovanje rizika za krvavljenje iz gastrointestinalnog trakta*

SISTEMI I PARAMETRI	Kriterijum
Respiratorni	Asistirana mehanička ventilacija > 24 sata ili dokumentovana respiratorna insuficijencija ili pneumonija
Šok	Hipotenzija sa sistolnim pritiskom < 90 mm Hg iz bilo kog razloga, ili potreba za vazopresorima
Sepsa	Dokumentovana sistemska infekcija i pozitivna hemokultura
Kardijalni	Kongestivna srčana slabost, ili miokardni infarkt ili signifikantna aritmija, koja zahteva upotrebu antiaritmika
Renalni	Akutna renalna insuficijencija (kreatinin > 3 mg/dL, ili BUN > 50 mg/dL)
Centralni nervni sistem	Poremećen mentalni status zbog definisanog neurološkog uzroka ili koma
Upotreba steroida	hidrokortizon acetat ili ekvivalent > 250 mg dnevno
Koagulopatija	Broj trombocita < 50,000 u μ L, ili protrombinsko vreme < 30% od onoga u kontrolnoj grupi
Jetra	bilirubin > 5 mg/dL, ili dokumentovan hepatitis

*NICE Clinical Guidelines, No. 141. National Clinical Guideline Centre (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2012.

Uključena populacija su odrasli kritično oboleli pacijenti. Zinner skor je pogodan za identifikaciju bolesnika koji spadaju u određene grupe rizika za krvavljenje iz akutnih mukoznih lezija gornjih partija digestivnog trakta. Prati se devet parametara: plućna funkcija (mehanička ventilacija >24 sata, ili dokumentovana respiratorna insuficijencija ili pneumonija); šok (hipotenzija – sistolni pritisak <90 mm Hg iz bilo kog razloga, ili potreba za vazopresivnim lekovima); sepsa (doku-

mentovana sistemska infekcija i pozitivna hemokultura); srčana funkcija, renalna funkcija, funkcija CNS (neurološka deteriorizacija, izmenjeno stanje svesti koje nije postojalo pre postojećeg ataka ili koma); upotreba steroida i antikoagulanata, koagulopatija (trombociti <50.000 microL ili protrombinsko vreme < 30% od onog u kontrolnoj grupi, tj. od referentnih vrednosti); funkcija jetre (bilirubin >5 mg/dl ili dokumentovan hepatitis). Minimalni skor je 0, a maksimalni 9 [8,13].

Tabela 2. Procena rizika od krvarenja iz AML u odnosu na Zinner-ov skor*

Skor indeks	Procenat krvarenja
0 - 2	11%
3 - 6	34%
7 - 9	50%

*NICE Clinical Guidelines, No. 141. National Clinical Guideline Centre (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2012.

Rezultati

Tabela 3. Karakteristike ispitivanih bolesnika

KARAKTERISTIKE	BROJ I %	
Uzrast	47± 25	
Pol m/ž	572/382	61%/39%
Primarna dijagnoza		
Udružena trauma	758	79%
Teška trauma CNS	382	40%
Sepsa	482	50.5%
ANP	196	20.6%
Udružene bolesti	354	37.4%
Operacije	575	60.2%
Jedna	287	30%
Više	147	15.5%
Reintervencije	141	14.7%
APACHE II skor	20±11	
ISS skor	20±2	
Dužina boravka u JIN	18±7	
Mortalitet	216	22.5%

Tabela 4. Rizik od krvarenja iz stres ulkusa po Zinneru

Skor	ANP		Teška trauma		ukupno	
0-2	47	24%	217	28.6%	261	27.3%*
3-6	55	28%	258	29.3%	313	33%*
7-9	94	48%	283	40.1%	377	39.7%*
ukupno	196		758		954	

*međugrupna razlika $p=0,083$ **Tabela 5.** Krvarenje iz stres ulkusa, po Zinneru

Skor	ANP		Teška trauma		Ukupan mortalitet	
0-2	8	9.5%	5	5.95%	2	2.4%
3-6	12	14.3%	10	11.9%	4	4.8%
7-9	28	33.3%	21	25%	23	27.3%*
ukupno	48	57.1%	36	42%	29	34.5%

Tabela 6. Faktori rizika za bolesnike koji su krvarili iz stres ulkusa

Faktor rizika	Teška trauma		ANP		ukupno	
Artefijelna ventilacija	20	23.8%	32	38.1%	76	90.5%
Koagulopatija	18	21.4%	40*	47.6%	67	79.7%
Hipotenzija	29	34.5%	34	40.4%	58	69%
Sepsa	21*	25%	44*	52.3%	65	77.3%
Hepato-renalna insuficijencija	19	22.6%	28	33.3%	47	56%
Izostanak peroralnog unosa	28*	33.3%	48*	57%	76	90.5%
Antikoagulantna terapija	34	40.4%	44	52.3%	78	92.8%

* $p<0,05$ **Grafikon 1.** Korelacija ISS, SIRS i APACHE II sa Zinner skorom

Tabela 7. Faktori rizika kod bolesnika sa klinički značajnim krvarenjem

FAKTOR	Simple regresion		Multiple regresion	
	Odds ratio	P value	Odds ratio	P value
ARI i ALI				
Koagulopatija	25.5	<0.001	15.6	<0.001
Hipotenzija	9.5	0.03	4.3	<0.001
Sepsa	5.5	<0.001	3.7	0.08
Hepatalna insuficijencija	7.3	<0.03	2.0	0.17
Renalna insuficijencija	6.5	<0.001	1.6	0.27
Enteralna nutricija	4.6	<0.001	1.6	0.26
Antikoagulantna terapija	3.8	<0.001	1.0	0.99
MODS	3.7	<0.001	1.5	<0.001

Grafikon 2. ROC kriva za Zinner score

Diskusija

Traumatizovano tkivo aktivira koagulacioni sistem stvarajući mikrotromboze, oslobađajući iz traumatizovanog tkiva humoralne produkte tromboksan, prostaglandine, prostacikline, komplemente kinina. Zatim, dolazi do lezija zahvaćenog parenhimatoznog organa (pluća, bubrezi, jetra), što smanjuje njihovu funkcionalnu sposobnost.

Gastrointestinalni trakt u toku šoka izložen je ishemiji. Ishemično crevo gubi zaštitnu moć barijere na mukozi i omogu-

ćava prodor bakterija i toksina ka portnom sistemu i jetri ili preko limfatika translokacijom bakterija. Ovo je nađeno i kod velikih opekotina. Gastrička i salivarna sekrecija se smanjuju, smanjuje se sekrecija hlorovodonične kiseline u želucu, ali ishemična sluzokoža želuca može da nekrotiše stvarajući stresne gastrične ulceracije koje postaju izvor naknadnog krvarenja [11]. Glavna komplikacija odnosno faktor rizika koji je doveo do visoko statistički značajnog mortaliteta bila je sepsa udružena sa dugotrajnom mehaničkom

ventilacijom. Ovaj podatak odgovara rezultatima dobijenim u drugim studijama [14]. Podaci dobijeni u ovoj studiji ukazuju da profilaksa smanjuje broj bolesnika koji krvare iz stres ulkusa, ali da ne utiču na mortalitet kod bolesnika kod kojih se krvarenje već manifestovalo, bez obzira na profilaksu.

Zaključak

Zinnerov skor predstavlja dobru i visoko senzitivnu objektivizaciju procene rizika od krvarenja iz akutne mukozne lezije kod teško povređenih i kritično obolelih [15]. Vrednosti Zinner skora u korelaciji sa vrednostima APACHE II skora predstavljaju dobru osnovu za odabir profilaktičkih sredstava, njihovu primenu tokom boravka u jedinici intenzivne nege i uvođenje kombinovane terapije.

Literatura

1. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med* 2002; 30 Suppl 1: 351-355.
2. Feldman M: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002: 587-603
3. Yoshida M, Ishikawa H, Wakabayashi G, Kitajima M. Arteriovenous shunting blood flow is intravitaly observed in the stomach after thermal injury in rats. *Keio J Med* 2002; 51 (4): 193-200.
4. Yardley JH, Hendrix TR: Textbook of Gastroenterology. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 2001: 1456-93.

5. Metz DC. Preventing the Gastrointestinal Consequences of Stress-Related Mucosal Disease. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(1):11-18. Medline
6. Neligan P. Stress ulcer prophylaxis in critical care. *Supportive care.CCM Tutorials.* Decembar, 2006. Medline
7. Šijački AD, Popović N, Karamarković A, Stefanović BD i sar. Faktori rizika od krvavljenja iz stres ulkusa kod teško povređenih i kritično obolelih. *Acta chirurgica Iugoslavica*, 2007;54(1): 77-81.
8. Zinner MJ, Zuidema GD, et al. The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. *Surgery, Gynecology & Obstetrics.* 1981; 153: 214-220 (listed on page 215).
9. Knaus WA, Draper EA, et al. APACHE II; A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine* 1985.
10. Joynt G. Prevention and management of stress ulcers in the ICU. Septembar, 2003. Medline
11. Cross CE, Halliwell B, Allen A: Antioxidant protection: a function of tracheobronchial and gastrointestinal mucus. *Lancet.* 1984; 1: 328-330.
12. Plzak G, Nikolić T, Bijelović m, Nenić S i sar. Sistemi skorovanja u jedinici intenzivne terapije. *Pneumon* 41, 2004
13. Yardley JH, Hendrix TR: Textbook of Gastroenterology. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 2001: 1456-93.
14. Fink MP. Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma and sepsis. *Crit Care Med.* 1991; 19: 627-631
15. Wallace JL. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Baillieres-Best-Pract-Res-Clin-Gastroenterol.* 2000; 14(1):147-59.

Kontakt adresa:

Nataša Petrović

Centar za anesteziologiju i reanimatologiju
KCS Srbije, Beograd

Rad primljen: 04.10.2018.

Prihvaćen: 15.12.2018.

- original article -

ZINNER'S SCORE FOR ACUTE MUCOUS LESION BLEEDING RISK ASSESSMENT IN CRITICALLY ILL SURGICAL PATIENT

*Nataša PETROVIĆ¹, Zlatibor LONČAR², Miodrag MILENOVIĆ¹, STOIMIROV Ivan¹,
MILENKOVIĆ Marija¹, Dušan JOVANOVIĆ², Ana ŠIJAČKI², ARSENJEVIĆ Vladimir²*

¹Center for anesthesiology and reanimatology, Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Emergency Surgery, Emergency center, Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Abstract

Introduction Critically ill patients are at risk of GI hemorrhage from acute mucosal lesion or primarily gastric or duodenal ulcers. Increased gastric acidity and a decrease in gastric mucosal barrier is believed to be the cause. The longer the gastric pH remains below 4 the greater the risk of hemorrhage. Patients most at risk include critically ill (sepsis, burn, trauma including neuro-trauma) patients requiring >48 hours of mechanical ventilation, patients with a coagulopathy, prior history of GI hemorrhage, organ dysfunction (renal, hepatic, cardiac), or with hypotension/shock. Zinner et al defined an Illness Severity Index Score for patients in the Intensive Care Unit (ICU). This can help identify a patient at risk for upper gastrointestinal hemorrhage and who may benefit from interventions to reduce that risk. Overall, we know that there is a good relationship between severity of illness (as determined by, for example, Apache II scores, SIRS score) and incidence of ulceration. Moreover, the longer a patient is in ICU, the more likely they are to have a GI bleeding. As many as 20% of patients may develop clinical GI hemorrhage and if surgery is required mortality can approach 80%. **The aim** of our study was to evaluate the relationship between Zinner score and bleeding from SRMD in severe trauma and critically ill patients. **Methodology** The series included 954 patients with severe trauma and critical illnesses, 124 among them with acute bleeding stress ulcers of the stomach and duodenum seen at the Intensive care unit of Clinic for Emergency Surgery, Emergency center, Clinical center of Belgrade, during a 10-year period. **Results** The incidence of bleeding is low and bleeding develops usually after 7 days of Intensive care unit stay. All of patients received prophylaxis. Thirteen patients underwent operation for control of massive bleeding that was unresponsive to intensive medical therapy. All ulcers were superficial and occurred during clinically stressful circumstances. Overall operative mortality was 54%, and this rate seemed to be related to multiple factors acting together. All patients with clinical significant bleeding were in the group of high Zinner score. **Conclusion** Zinner score appears to be a good predictor of bleeding in patients with severe trauma and critical illnesses in Intensive care units.

Key words: acute mucosal lesion, severe trauma, critical illness, gastrointestinal haemorrhage, Zinner score