
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Factori predictivi de recidivă în hemoragiile digestive superioare

Doctorand: **Ioana Groza**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Monica Acalovschi**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	11
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Epidemiologie, etiologie și diagnostic în hemoragia digestivă superioară	15
1.1. Epidemiologia hemoragiei digestive superioare	15
1.2. Etiologia hemoragiei digestive superioare	17
1.2.1. Factori de gravitate	18
1.2.2. Populația aflată la risc	19
1.3. Diagnosticul hemoragiei digestive superioare	20
1.3.1. Endoscopia digestivă superioară	20
2. Tratamentul hemoragiei digestive superioare	23
2.1. Tratament medicamentos	23
2.2. Tratament endoscopic	25
2.3. Tratament chirurgical	25
3. Evoluție și prognostic	29
3.1. Recidiva hemoragiei digestive superioare	29
3.2. Scoruri de prognostic și recidivă în hemoragia digestivă superioară	31
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Obiective	39
2. Metodologie generală	41
3. Studiul 1 – Polimorfismul VKORC1-1639 G>A și riscul hemoragiei digestive superioare de cauză nevariceală	
3.1. Introducere	43
3.2. Obiective	44
3.3. Material și metodă	44
3.4. Rezultate	46
3.5. Discuții	49
3.6. Concluzii	52

4. Studiul 2 – Factori predictivi de recidivă în hemoragia digestivă superioară de cauză variceală la pacienții cu ciroză hepatică.	
4.1. Introducere	53
4.2. Obiective	54
4.3. Material și metodă	54
4.4. Rezultate	56
4.5. Discuții	68
4.6. Concluzii	69
5. Studiul 3 – Factori predictivi de recidivă în hemoragia digestivă superioară nevariceală	
5.1. Introducere	71
5.2. Obiective	72
5.3. Material și metodă	72
5.4. Rezultate	74
5.5. Discuții	90
5.6. Concluzii	93
6. Concluzii generale	95
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	97
REFERINȚE	99

Cuvinte cheie: hemoragia digestivă superioară, polimorfismul VKORC1, varice esofagiene, ciroza hepatică, resângerare, scorul Glasgow-Blatchford, scorul Rockall.

Introducere

Extravazarea sângelui în lumenul tubului digestiv superior, ca o consecință a unei boli cronice sau acute, definește hemoragia digestivă superioară (HDS). Aceasta se manifestă prin hematemeza, melena și/sau hematochezie. La acestea se asociază hipotensiune, tahicardie și amețea, manifestări clinice ce se instalează rapid în cazul unei pierderi mari de sânge.

Etiologia HDS este diversă. Există cauze esofagiene, gastrice, duodenale, însă există și hemoragii provenite din caile biliare (hemobilia), sau din ductul pancreatic (wirsungoragie). Deși procedurile de diagnostic, precum și tratamentul medical endoscopic și cel chirurgical sunt în mare progres, mortalitatea generală comparativ cu cea de acum 50 de ani nu este foarte mult redusă, după cum arată multe studii efectuate pe această temă. Acest lucru poate fi explicat de incidența în creștere a

ulcerului gastric hemoragic, precum și de asocierea acestuia cu consumul de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Se consideră că AINS sunt răspunzătoare de aproximativ 80% din HDS. La fel de importantă ca AINS este și vârsta pacientului și comorbiditățile asociate, deoarece pacientul cu HDS prezintă consecințe hemodinamice datorate hipovolemiei. Atunci când HDS este masivă se poate instala rapid șocul hemoragic. Evoluția pacientului poate fi spre insuficiență multiplă de organe, datorită hipoirigației de la nivelul cordului, rinichiului sau de la nivel cerebral. Un element esențial pentru pacientul cu HDS este efectuarea endoscopiei digestive superioare (EDS), aceasta având un rol diagnostic și terapeutic. Tratamentul HDS este combinat, medicamentos și endoscopic. Tratamentul endoscopic se efectuează în funcție de tipul hemoragiei, variceale sau nevariceale.

Stadiul actual al cunoașterii

„Stadiul actual al cunoașterii” este prima parte a acestei teze și aduce în prim plan cele mai importante date adunate din literatură în ceea ce privește epidemiologia, etiologia, diagnosticul, tratamentul și evoluția HDS. Tot în această primă parte sunt expuse și scorurile de prognostic și recidivă utilizate pentru cuantificarea riscului de resângere și deces.

Contribuția personală

Contribuția personală este cuprinsă în cele trei studii ce urmăresc factorii care influențează apariția resângerei la pacienții cu HDS.

Obiective generale:

1. Implicația polimorfismului VKORC1 -1639 G>A ca factor de risc independent pentru HDS nevariceală, la pacienții cu terapie concomitentă cu AINS sau doze mici de Aspirină.
2. Analizarea și identificarea factorilor predictivi de resângere în HDS de cauză variceală la pacienții cu ciroză hepatică.
3. Analizarea și identificarea factorilor predictivi de resângere în HDS nevariceală.
4. Evaluarea eficacității utilizării diverselor scoruri de prognostic pentru apariția resângerei.
6. Consecințele episodului de resângere.

Metodologie generală:

Teza cuprinde 3 studii clinice și de laborator efectuate în:

1. Departamentele de Gastroenterologie, Endoscopie și Chirurgie generală ale Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie Prof. Dr. Octavian Fodor, Cluj-Napoca, România.
2. Departamentul de Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie clinică al Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România.
3. Departamentul de Genetică al Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România.

Studiile au fost efectuate în perioada 2014-2016.

Primul studiu a fost realizat pentru a testa dacă prezența polimorfismului VKORC1-1639 G>A, poate fi un factor de risc independent pentru apariția HDS la pacienții fără tratament anticoagulant. Este un studiu observațional prospectiv. Analiza genetică s-a realizat în Departamentul de Genetică al Universității de Medicină și

Farmacie "Iuliu Hațieganu". Cel de-al doilea studiu se referă la identificarea factorilor de recidivă în HDS variceală la pacienții cu ciroză hepatică. Este un studiu observațional, prospectiv. Cel de-al treilea studiu se referă la analiza factorilor predictivi de resângere în HDS de cauză nonvariceală. Toate cele trei studii sunt unicentrice și au fost realizate în Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie Prof. Dr. Octavian Fodor.

Metode clinice. S-a realizat evaluarea clinică a pacienților, monitorizarea acestora și urmărirea apariției complicațiilor. Colectarea datelor s-a efectuat prin completarea unui chestionar. Prelucrarea, sortarea și analiza ulterioară acestora s-a efectuat pe baza datelor medicale din foaia de evoluție a pacienților incluși în studiu (EDS, ecografia abdominală).

Metode de laborator: studiul genetic s-a realizat după extracția ADN-ului din probele de sânge recoltate la pacienții la care s-a confirmat prezența HDS.

Metode endoscopice: EDS a fost efectuată la toți pacienții înrolați în studiu, de către medici gastroenterologi cu experiență în endoscopie diagnostică și terapeutică. Examinările endoscopice s-au efectuat cu echipament Olympus Exera 3.

Studiul 1

Polimorfismul VKORC1-1639 G>A și riscul hemoragiei digestive superioare de cauză nevariceală

Obiectivul studiului a fost de a stabili dacă prezența polimorfismului VKORC1 - 1639 G>A reprezintă un factor de risc independent pentru HDS, la pacienții tratați cu AINS sau doze mici de Aspirină, fără terapie concomitentă cu antagoniști ai vitaminei K.

Material și metodă. Au fost înrolați în studiu 163 de pacienți, care s-au adresat departamentului de primiri urgențe al unui centru terțiar (Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie Prof. Dr. Octavian Fodor, Cluj-Napoca) având HDS de cauză nevariceală, identificată prin examinare endoscopică. Studiul a fost realizat conform declarației de la Helsinki și a fost aprobat de comisia de etică.

S-au înregistrat următoarele date demografice: vârsta, sexul, zona de origine (urban/rural), consumul de alcool, fumatul, istoricul de HDS nevariceală; date despre medicația actuală: consumul de AINS, antiagregante plachetare sau inhibitori de pompă de protoni (IPP).

Pacienților, la care în urma efectuării EDS s-a pus în evidență o cauză nevariceală a sângerării le-au fost recoltate probe de sânge în vederea determinării polimorfismului genetic. S-au colectat probe de sânge venos (3 ml) într-un vacutainer care conține EDTA. ADN-ul a fost extras la Departamentul de Genetică al Universității de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca. Genotiparea pentru polimorfismul VKORC1 -1639 G>A a fost făcută folosind testul PCR-RFLP.

În paralel au fost evaluați 178 de pacienți, cazuri martor, cu vârstă și sex similar celor din grupul cu HDS. La cei 178 de pacienți a fost exclusă HDS, prin tușeul rectal și valoarea hemoglobinei care era în limite normale. Cazurile martor s-au adresat serviciului medical pentru diverse afecțiuni: gastrointestinale, metabolice sau cardiovasculare. Datele au fost obținute la prezentarea pacienților în serviciul de gardă.

Rezulate. S-au urmărit cele 2 loturi de pacienții, cei cu HDS comparativ cu cei fără hemoragie (cazurile martor). Mediana vârstei pacienților introduși în studiu a fost 65 vs 64 de ani, iar majoritatea subiecților au fost de gen masculin, fără a prezenta semnificație statistică. Prin compararea caracteristicilor subiecților incluși în cele 2 loturi s-a observat că prezența consumului de alcool, a tutunului și, respectiv istoricul de HDS au înregistrat diferențe cu semnificație statistică. Consumul de alcool, tutun și istoricul de HDS au fost mai fervent întâlnite în rândul celor cu HDS. În ceea ce privește consumul de AINS, doze mici de Aspirină sau IPP de la domiciliu al pacienților cu HDS, respectiv al pacienților din grupul martor există diferențe între grupuri, semnificație statistică având consumul de AINS care este mai frecvent la pacienții cu HDS.

Pentru a verifica relația independentă dintre variabile și HDS am construit mai multe modele predictive folosind regresia logistică binară. Diagnosticul de HDS a fost variabila dependentă, iar următoarele au fost introduse ca variabile independente: vârsta, genul, istoricul de HDS, fumatul, consumul de alcool, utilizarea unor medicamente (AINS sau doze reduse de Aspirină) și polimorfismul VKORC1 -1639 G>A. Genotipurile GG+GA au fost alese ca referință pentru polimorfismul VKORC1-1639 G>A, pentru compararea cu genotipul AA. Antecedentele de HDS, fumatul, consumul de alcool, utilizarea de AINS, dozele mici de Aspirină și genotipul AA, VKORC1 -1639 G>A au fost independent asociate cu un risc crescut de HDS.

A fost analizat și riscul de HDS la pacienții care prezentau genotipul AA și urmau tratament cu AINS sau doză redusă de Aspirină. Datorită numărului mare de pacienți care urmau tratament cu medicație care crește riscul de HDS, genotipul AA nu și-a păstrat statusul de factor de risc independent. Însă la subiecții la care erau prezente simultan terapia cu AINS/Aspirină și genotipul AA, s-a observat dublarea riscului de HDS față de cei care aveau doar tratament cu AINS/Aspirină.

Concluzia. Pacienții purtători ai genotipului VKORC1 - 1639 G>A AA, cu consum de doze mici de Aspirină sau AINS, prezintă risc mai crescut de HDS nevariceală.

Studiul 2

Factori predictivi de recidivă în hemoragia digestivă superioară de cauză variceală la pacienții cu ciroză hepatică

Obiectivul studiului de față este de a identifica principalii factori predictivi de recidivă în HDS, de cauză variceală, la pacienții cu ciroză hepatică.

Material și metodă. Studiul include 184 pacienți cu ciroză hepatică, care s-au adresat departamentului de primiri urgențe al Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie Prof Dr. „Octavian Fodor” Cluj-Napoca, pentru HDS de cauză variceală. Studiul a fost efectuat pe o perioadă de 26 luni, în perioada noiembrie 2012-ianuarie 2015. Pacienții au fost urmăriți timp de 6 săptămâni notându-se eșecul în controlul hemoragiei și apariția resângerării. Eșecul în controlul hemoragiei a fost definit ca episodul hemoragic acut apărut în primele 5 zile de la episodul inițial, iar resângerarea definită ca hemoragia apărută în intervalul 5 zile -6 săptămâni de la episodul hemoragic inițial.

Rezultate. Media vârstei pacienților înrolați în studiu a fost de: 58,87±11,97, și a predominat genul masculin [69%]. Eșecul în controlul sângerării a fost prezent la 17,9% dintre pacienți, iar dintre aceștia în primele 5 zile au decedat 48,5%.

Comparând pacienții cu eșec în controlul sângerării cu cei la care hemoragia a fost controlată, s-au observat următoarele: media vârstei ($61,42 \pm 10,41$ vs $58,43 \pm 12,22$), predominanța genului masculin (69,6% vs 68,8%), prezența ascitei (78,7% vs 75,8%), media scorului MELD ($19,64 \pm 7,79$ vs $17,22 \pm 5,91$), mediana albuminei serice (2,82 (2,4; 3,45) vs 3,3 (2,8; 3,5)), mediana creatininei (1,94 (1,51; 2,34) vs 1,62 (1,47; 1,92)), mediana INR-ului (1,94 (1,51; 2,34) vs 1,62 (1,47; 1,92)). Cu influență semnificativă în apariția eșecului au fost media scorului MELD, mediana INR-ului și mediana albuminei, iar dintre parametrii endoscopici urmăriti gradul varicelor esofagiene. Resângerarea la 6 săptămâni a apărut la 16,7% dintre pacienți. Resângerarea a fost semnificativ influențată de eșecul în controlul hemoragiei.

Comparând pacienții care au resângerat cu cei fără resângerare s-au obținut următoarele rezultate: vârsta medie ($58,8 \pm 15,7$ vs $58,8 \pm 11,4$), genul masculin (75% vs 66,42%), mediana INR-ului (1,97 (1,58; 2,22) vs 1,61 (1,46; 1,9)), valoarea albuminei serice ($3 \pm 0,6$ vs $3,1 \pm 0,56$), prezența hemoragiei active la examinarea inițială (17,8% vs 22,1%), media scorului MELD ($18,21 \pm 6,75$ vs $17,04 \pm 5,29$). Cu semnificație în resângerare a fost valoarea crescută a INR-ului.

Concluzii: Factorii predictivi pentru apariția eșecului în controlul sângerării la pacienții cu hemoragie variceală au fost: valoarea crescută a scorului MELD, nivelul seric scăzut al albuminei, valoarea crescută a INR-ului și gradul varicelor esofagiene. Pentru apariția resângerării în hemoragia variceală factorii predictivi sunt nivelul crescut al INR-ului și eșecul în controlul sângerării.

Studiul 3

Factori predictivi de recidivă în hemoragia digestivă superioară nevariceală

Obiectivul studiului a fost de a identifica principalii factorii predictivi de recidivă în HDS de cauză nevariceală.

Material si metodă. În studiu au fost înrolați 692 de pacienți care s-au adresat departamentului de primiri urgențe al Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie Prof Dr. „Octavian Fodor” Cluj-Napoca, pentru HDS de cauză nevariceală. Studiul a fost efectuat pe o perioadă de 26 luni, în perioada noiembrie 2012-ianuarie 2015. Pacienții au fost urmăriți pe perioada spitalizării, la 30 de zile, la 3 luni și apoi până la 3 ani, notându-se apariția resângerării. Resângerarea a fost stabilită prin apariția hematemezei, melenei, scăderea hemoglobinei, apariția șocului hemoragic, precum și necesitatea terapiei endoscopice. Resângerarea intraspitalicească a apărut la 8,5% dintre pacienți. Comparând pacienții cu resângerare cu cei fără resângerare s-au obținut următoarele rezultate: mediana vârstei (62 (52; 74) vs 66 (55; 75)), genul masculin (69,5% vs 67,30%), consumul de AINS (25,42 % vs 26,22%), antiagregante plachetare (22,03% vs 25,11%), anticoagulante (6,77% vs 14,48%), prezența hematemezei (10,8% vs 6,2%), prezența lipotimiei (23,07% vs 7,65%), valoarea medie a hemoglobinei ($8,57 \pm 2,76$ vs $9,62 \pm 2,73$), nivelul INR-ului (1,24 (1,14; 1,48) vs 1,20 (1,07; 1,49)), hemoragia activă la examinarea endoscopică inițială (47,5% vs 29,5%), mediana scorului Rockall total (6 (4;7) vs 5 (4;7)) și mediana scorului Glasgow-Blatchford (13 (11;15) vs 12 (8;14)). Au influențat semnificativ apariția resângerării prezența hematemezei, a lipotimiei, valoarea medie a hemoglobinei la prezentare,

mediana scorului Rockall total și cea a scorului Glasgow-Blatchford. Cea mai severă complicație a fost apariția decesului. Acesta a fost de 22,03% în rândul celor care au resângerat. Resângerarea la 30 de zile a fost de 9,24%, la 3 luni 11,41%, iar la 3 ani a fost de 16,8%

Concluzii. Factorii predictivi pentru apariția resângerării în grupul pacienților cu hemoragie nevariceală au fost: hematemeza ca unică manifestare clinică, prezența lipotimiei, nivelul scăzut al hemoglobinei, prezența hemoragiei active la examinarea endoscopică inițială, scorurile Rockall și Glasgow-Blatchford.

Concluzii generale

1. Studiile prezentate arată că HDS poate fi influențată de diverși factori, implicați atât în apariția cât și în recidiva sa.
2. Prezența genotipului mutant al mutației VKORC1 la pacienții tratați cu doze mici de Aspirină și AINS mărește riscul de HDS. Genotipul AA al genei VKORC1-1639 G>A este asociat cu risc crescut de HDS nevariceală. La acești pacienți, factori cu risc semnificativ pentru apariția HDS sunt: istoricul de HDS, fumatul și consumul de alcool.
3. Pacienții cu HDS de cauză variceală și ciroză hepatică au o evoluție naturală a bolii diferită de cea a pacienților cu hemoragie nevariceală și fără ciroză hepatică. În evoluția naturală a hemoragiei variceale poate apărea eșecul în controlul hemoragiei. Factorii predictivi implicați în eșecul de a controla sângerarea la pacienții cu ciroză hepatică și hemoragie variceală sunt: creșterea INR-ului, scăderea nivelului albuminei serice, scorul MELD crescut și gradul varicelor esofagiene.
4. Factorii predictivi care influențează semnificativ resângerarea în hemoragiile variceale la pacienții cirofici sunt: eșecul în controlul hemoragiei și nivelul crescut al INR-ului.
5. Resângerarea a fost mai puțin frecventă în hemoragiile nevariceale comparativ cu cele variceale.
6. Factorii predictivi pentru apariția resângerării în hemoragia nevariceală au fost prezența hematemezei, lipotimia, nivelul scăzut al hemoglobinei și prezența hemoragiei active la examinarea endoscopică inițială.
7. Scorurile de prognostic Rockall total și scorul Glasgow-Blatchford s-au dovedit a fi factori implicați semnificativ în apariția resângerării.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Teza a studiat aspecte legate de HDS variceală la pacienții cu ciroză hepatică și de HDS nevariceală. HDS este una dintre cele mai severe urgențe gastroenterologice, la care complicațiile pot fi repetarea hemoragiei și decesul, cu sau fără legătură cu resângerarea. Orice episod de hemoragie are un risc de recidivă. Apariția recidivei depinde de anumiți factori. Cercetarea de față a identificat factorii responsabili de recidivă a hemoragiei și prin aceasta posibilitatea de a preveni resângerarea reducând astfel rata de mortalitate cauzată de aceasta.

Originalitatea tezei constă în faptul că:

-S-au efectuat testări genetice la pacienții cu HDS nevariceală. S-a analizat prezența genotipului mutant al genei VKORC1 la pacienții tratați cu medicație AINS și

doze mici de Aspirină. la care riscul de HDS crește. Este primul studiu din România, în care au fost studiate polimorfismele genei VKORC1 la pacienții care nu iau tratament anticoagulant.

- Studiul a demonstrat că prezența polimorfismului VKORC1 -1639 G>A este un factor de risc independent pentru HDS la pacienții cu terapie cu AINS sau doze mici de antiagregante plachetare.

Celelalte doua studii au identificat principalii factori predictivi pentru recidiva hemoragiei variceale, respectiv nevariceale. De asemenea, au identificat parametri care trebuie să fie atent urmăriți pentru a evita un episod de recidivă care ar mări riscul de mortalitate.

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Factors predicting the recurrence of upper gastrointestinal bleeding

Doctoral candidate: **Ioana Groza**

Scientific supervisor: **Prof. Dr. Monica Acalovschi**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENTS

INTRODUCTION	11
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Epidemiology, etiology and diagnosis of upper gastrointestinal bleeding	15
1.1. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding	15
1.2. Etiology of upper gastrointestinal bleeding	17
1.2.1. Factors of severity	18
1.2.2. Population at risk	19
1.3. Diagnosis of upper gastrointestinal bleeding	20
1.3.1. Upper gastrointestinal endoscopy	20
2. Treatment of upper gastrointestinal bleeding	23
2.1. Drug therapy	23
2.2. Endoscopic treatment	25
2.3. Surgical therapy	25
3. Evolution and prognosis	29
3.1. Recurrence of upper gastrointestinal bleeding	29
3.2. Prognosis and recurrences scores in upper gastrointestinal bleeding	31
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Objectives	39
2. General methodology	41
3. Study 1 – VKORC1-1639 G>A polymorphism and the risk of non-variceal upper gastrointestinal bleeding	
3.1. Introduction	43
3.2. Objectives	44
3.3. Material and method	44
3.4. Results	46
3.5. Discussion	49
3.6. Conclusions	52

4. Study 2 – Factors predictive of relapse in variceal upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis	
4.1. Introduction	53
4.2. Objectives	54
4.3. Material and method	54
4.4. Results	56
4.5. Discussion	68
4.6. Conclusions	69
5. Study 3 – Factors predicting recurrence of non-variceal upper gastrointestinal bleeding	
5.1. Introduction	71
5.2. Objectives	72
5.3. Material and method	72
5.4. Results	74
5.5. Discussion	90
5.6. Conclusions	93
6. General conclusions	95
7. Originality and innovative contributions of the thesis	97
REFERENCES	99

Keywords: upper gastrointestinal bleeding, VKORC1 polymorphism, esophageal varices, liver cirrhosis, rebleeding, Glasgow-Blatchford score, Rockall score.

Introduction

Upper gastrointestinal bleeding (UGIB) is defined by blood flow penetrating into the upper gastrointestinal lumen as a consequence of acute or chronic disease. It manifests by hematemesis, melena and/or hematochezia, associated by hypotension, tachycardia and dizziness, clinical manifestations with a quick onset in case of major blood loss.

UGIB etiology is diverse. There are esophageal, gastric and duodenal causes, but there is also bleeding from the bile ducts (hemobilia) or the pancreatic duct (Wirsung Rhagia). Though diagnostic methods and medical and surgical treatment are constantly progressing, the general mortality has not diminished in comparison with 50 years ago, as many studies have documented. This may be explained by the increasing incidence of hemorrhagic gastric ulcer and its association with high intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). It is considered that NSAIDs are

responsible for about 80% of the UGIB. Of the same importance is also the patient's age, associated diseases, as the patient with digestive bleeding presents hemodynamic alterations because of hypovolemia. When UGIB is massive, hemorrhagic shock sets on rapidly. The evolution is toward multiple organ failure, cause with poor blood supply to the heart, kidney or brain. It is essential to perform upper gastrointestinal endoscopy (UGIE), which has both a diagnostic and a therapeutic effect. UGIB treatment is combined, pharmacological and endoscopic. Endoscopic treatment depends on the type, variceal or non-variceal, of the hemorrhage.

Current state of knowledge

The "current state of knowledge" is the first part of this dissertation and highlights the most important information collected from literature regarding the epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of UGIB. This section also presents the prognosis and recurrence scores used for quantifying the risk of rebleeding and death.

Personal contribution

The personal contribution is represented by the three studies that investigate the factors influencing bleeding recurrence in patients with UGIB.

General objectives:

1. Implication of VKORC1 -1639 G>A polymorphism as an independent risk factor for non-variceal UGIB in patients under concomitant treatment with NSAIDS or small doses of aspirin.
2. Analysis and identification of factors predicting rebleeding in variceal UGIB in patients with liver cirrhosis.
3. Analysis and identification of factors predicting rebleeding in non-varical UGIB.
4. Assessment of the efficiency of the different prognosis scores of rebleeding.
6. Consequences of the rebleeding episode.

General methodology:

The dissertation includes 3 clinical and laboratory studies performed in:

1. The departments of Gastroenterology, Endoscopy and General Surgery of the Prof. Dr. Octavian Fodor Institute of Gastroenterology and Hepatology, Cluj-Napoca, Romania.
2. The Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology of the Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.
3. The Department of Genetics of the Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.

The studies were performed between 2014-2016.

The first study was carried out in order to test whether the presence of 1639 G>A polymorphism may be an independent risk factor for UGIB in patients without anticoagulant therapy. It is an observational prospective study. The genetic analysis was performed in the Department of Genetics of the the Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania. The second study refers to the identification of risk factors of recurrence of variceal UGIB in patients with liver cirrhosis. It is also an observational prospective study. The third study is analyzes the factors predicting rebleeding in non-variceal UGIB. All the three studies were

performed in one center, Prof. Dr. Octavian Fodor Institute of Gastroenterology and Hepatology.

Clinical methods. Patients underwent clinical assessment, were monitored and followed up for possible onset of complications. Collection of data was based on the case sheets of the patients included in the study (UGIE, abdominal ultrasound).

Laboratory methods: the genetic study was performed after DNA extraction from the blood samples harvested from the patients with documented UGIB.

Endoscopic methods: UGIE was performed in all the study patients by experienced endoscopists; Olympus Exera 3 equipment was used for the endoscopic examinations.

Study 1

VKORC1-1639 G>A polymorphism and the risk of non-variceal upper gastrointestinal bleeding

The objective of the study was to establish whether VKORC1 -1639 G>A polymorphism represents an independent risk factor of UGIB in patients under NSAIDS or small aspirin doses, without concomitant therapy with vitamin K antagonists.

Material and method. The study included 163 patients referred to the emergency unit of a tertiary center (Prof. Dr. Octavian Fodor Institute of Gastroenterology and Hepatology) with non-variceal UGIB of non-variceal origin, evidenced by endoscopy. The study was carried out in accordance with the Helsinki declaration and was approved by the ethics committee.

The following demographic data were collected: age, gender, urban/rural background, alcohol consumption, smoking, history of non-variceal bleeding; data on current medication: NSAIDS, antiplatelet agents or proton pump inhibitors (PPI).

From the patients in which endoscopy evidenced a non-variceal cause of bleeding, blood was harvested for genetic determination of polymorphism. Venous blood (3 ml) was collected in a vacutainer with EDTA. DNA was extracted in the Genetics Department of the Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania. Genotyping for the VKORC1 -1639 G>A polymorphism was performed using the PCR-RFLP test.

The study also included 178 control patients, matched for age and gender, in which UGIB was excluded by rectal touch and hemoglobin levels, which were within normal range. The control patients had referred for various complaints: gastrointestinal, metabolic or cardiovascular. Data were obtained when patients were examined by the reception unit on duty.

Results. Two patient groups were studied, one with UGIB and one without hemorrhage (controls). The age median was 65 and 64 years respectively, the majority were men, without statistical significance. By comparison it was found that alcohol consumption, smoking and history of UGIB were statistically significantly different, higher in the UGIB group. Regarding NSAIDS, small aspirin doses and PPI intake in the two groups, there were statistical differences, a higher intake being found in the UGIB group.

In order to test the independent relation between the variables and UGIB, several predictive models were devised using binary logic regression. UGIB diagnosis was the dependent variable, while the following were introduced as independent

variables: age, gender, UGIB history, smoking alcohol consumption, NSAIDS, small doses of aspirin and VKORC1 -1639 G>A polymorphism. GG+GA genotypes were chosen as reference for the VKORC1-1639 G>A polymorphism, for the comparison with AA genotype. The UGIB history, smoking, alcohol consumption, NSAIDS, small doses of aspirin and genotype AA, VKORC1 -1639 G>A were independently associated with a higher risk of UGIB.

The risk of UGIB was analyzed also in the patients who presented AA genotype and were under NSAIDS or small aspirin dose treatments. Because of the high number of patients under medication that increases the UGIB risk, genotype AA did not preserve the status of independent risk factor. However, in patients with simultaneous NSAIDS/aspirin therapy and AA genotype, the risk of UGIB was double compared to those only under this medication.

Conclusion. The patients with VKORC1 - 1639 G>A AA genotype and NSAIDS/aspirin intake present higher risks of non-variceal bleeding.

Study 2

Factors predictive of relapse in variceal upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis

Objective: to identify the main predictive factor for variceal UGIB recurrence in patients with liver cirrhosis.

Material and method. The study included 184 patients with liver cirrhosis who presented to the emergency unit of Prof. Dr. Octavian Fodor Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology for UGIB of variceal cause. The study was performed over a period of 26 months, between November 2016 – January 2015. The patients were followed up for 6 weeks, focusing on the failure of bleeding control and bleeding recurrence. Failure to control bleeding was defined as the acute bleeding episode occurring within 5 days of the initial episode, while recurrence was defined as hemorrhage occurring within 5 days to 6 weeks from the initial episode.

Results. The mean age of the patients included in the study was 58.87 ± 11.97 , with a predominance of male gender [69%]. Failure to control bleeding was recorded in 17.9% of the patients, and within the first 5 days 48.5% of them died. Comparing patients with uncontrolled and controlled bleeding, the following were found: mean age (61.42 ± 10.41 vs 58.43 ± 12.22), male gender predominance (69.6% vs 68.8%), ascites (78.7% vs 75.8%), mean MELD score (19.64 ± 7.79 vs 17.22 ± 5.91), median of serum albumin (2.82 (2.4; 3.45) vs 3.3 (2.8; 3.5)), creatinine median (1.94 (1.51; 2.34) vs 1.62 (1.47; 1.92)), median INR (1.94 (1.51; 2.34) vs 1.62 (1.47; 1.92)). Significant influence on failure were the MELD score mean, INR median, albumin median, also the grade of esophageal varices from the point of view of endoscopy. Bleeding recurred after 6 weeks in 16.7% of the patients. Recurrence was significantly influenced by the failure to control bleeding.

Comparing patients with and without bleeding recurrence the following results were noted: mean age (58.8 ± 15.7 vs 58.8 ± 11.4), male gender (75% vs 66.42%). INR median (1.97 (1.58; 2.22) vs 1.61 (1.46; 1.9)), serum albumin (3 ± 0.6 vs 3.1 ± 0.56), presence of active hemorrhage at the initial examination (17.8% vs 22.1%), MELD

score mean (18.21±6.75 vs 17.04±5.29). Increased INR value was significant for the bleeding recurrence.

Conclusions: The predictive factors for failure to control bleeding in our group of patients with variceal bleeding were the high MELD score, low serum albumin, high INR level and grade of esophageal varices. For rebleeding, the predictive factors were high INR and failure to control bleeding.

Study 3

Factors predicting recurrence of non-variceal upper gastrointestinal bleeding

Objective: to identify the main predictive factors of non-variceal UGIB recurrence.

Material and method. The study included 692 patients presenting to the emergency unit of Prof. Dr. Octavian Fodor Institute of Gastroenterology and Hepatology Cluj-Napoca for non-variceal UGIB. The study was performed over a period of 26 months, between November 2016 – January 2015. The patients were monitored during the hospitalization followed up, at 30 days, at 3 months and up to 3 years, focusing on bleeding recurrence. Recurrence was documented by hematemesis, melena, low hemoglobin, hemorrhagic shock and necessity for endoscopic therapy. Rebleeding during hospital stay was recorded in 8.5% of the patients. Comparing patients with and without bleeding recurrence the following were found: age median (62 (52; 74) vs 66 (55; 75)), male gender (69.5% vs 67.30%), NSAIDS (25.42 % vs 26.22%), antiplatelet agents (22.03% vs 25.11%), anticoagulants (6.77% vs 14.48%), hematemesis (10.8% vs 6.2%), lipothymia (23.07% vs 7.65%) mean hemoglobin level (8.57±2.76 vs 9.62±2.73), INR level (1.24 (1.14; 1.48) vs 1.20 (1.07; 1.49)), active hemorrhage at the initial endoscopic examination (47.5% vs 29.5%) median of total Rockall score (6 (4;7) vs 5 (4;7)) and median of the Glasgow-Blatchford score (13 (11;15) vs 12 (8;14)). Recurrence was significantly influenced by hematemesis, lipothymia, mean hemoglobin on hospital admission, median of total Rockall and Glasgow-Blatchford scores. The most severe complication was death, which was recorded in 22.03% of the patients with bleeding recurrence. Rebleeding after 30 days was 9.24%, at 3 months 11.41%, and at 3 years 16.8%.

Conclusions. The predictive factors of hemorrhage recurrence in patients with non-variceal UGIB were: hematemesis as single clinical manifestation, low hemoglobin, presence of active hemorrhage at the initial endoscopic examination, Rockall and Glasgow-Blatchford scores.

General conclusions

1. The studies presented here show that UGIB may be influenced by a number of factors, involved both in its onset and recurrence.
2. The presence of the mutant genotype of the VKORC1 mutation in patients under treatment with small aspirin doses or NSAIDS increases the risk of UGIB. AA genotype of the VKORC1-1639 G>A gene is associated with an increased risk of non-variceal

UGIB. In these patients, the significant risk factors of UGIB are the history of UGIB, smoking and alcohol consumption.

3. The patients with variceal UGIB and liver cirrhosis have a different natural evolution of the disease compared to the patients without liver cirrhosis and esophageal varices. Variceal hemorrhage may be uncontrollable. The factors predicting failure to control bleeding in the patients with liver cirrhosis and variceal UGIB are: increased INR, low serum albumin, high MELD score and grade of esophageal varices.

4. The predictive factor of recurrence of variceal UGIB in cirrhotic patients are: failure to control bleeding and high INR level.

5. Recurrence of bleeding was less frequent for non-variceal versus variceal hemorrhage.

6. The predictive factors of recurrence of non-variceal bleeding were the presence of hematemesis, lipothymia, low hemoglobin and active hemorrhage at the initial endoscopic examination.

7. Total Rockall and Glasgow-Blatchford prognostic scores proved to be significantly involved in the recurrence of bleeding.

Originality and innovative aspects of the dissertation

The dissertation investigated certain features of variceal and non-variceal UGIB. UGIB is one of the most severe gastroenterological emergencies, complicated by by recurrence of bleeding and death, related or not with rebleeding. Any hemorrhagic episode presents a risk of recurrence, which depends on several factors. This study identified the factors responsible for rebleeding and thus the possibility to prevent it and minimizing the mortality rate it entails.

The originality of the research is based on the following:

- Patients with non-variceal UGIB were genetically tested. The mutant genotype of the VKORC1 gene was analyzed in the patients under NSAIDS or small aspirin doses, in which the risk of UGIB is higher. It is the first study in Romania that investigates the VKORC1 gene polymorphism in patients not treated with anticoagulants.

- The study demonstrated that the presence of VKORC1 -1639 G>A polymorphism represents an independent risk factor for UGIB in patients treated with NSAIDS or small doses of antiplatelet agents.

The other two studies identified the main factors that predict the recurrence of variceal and non-variceal hemorrhage. They also identified the parameters to be closely followed up in order to prevent another bleeding episode, which would increase the risk of mortality.