

Uloga medicinske sestre u liječenju pacijenta s Heydeovim sindromom

The role of the nurse in treating a patient with Heyde syndrome

Snježana Jušić¹, Mišela Radnić¹, Iva Lazinica¹

¹Opća bolnica Šibenik, Ul. Stjepana Radića 83, 22 000 Šibenik, Hrvatska

Sažetak

O Heydeovu sindromu riječ je kad se kod bolesnika koji imaju simptome aortalne stenoze javlja i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta čiji je uzrok stečena koagulopatija (Willebrandov sindrom tipa 2A), što za posljedicu ima sideropeničnu anemiju. Aortalna stenoza suženje je ušća aorte. To je bolest srčanog zaliska koja se manifestira trima simptomima: anginom pectoris, zatajivanjem srca i sinkopom. Aortalna stenoza spada u degenerativne bolesti, stoga je češća u starijoj populaciji. Može biti urođena ili stečena, puno rjeđe je urođena i tada je udružena s drugim srčanim greškama.

Dijagnosticiranje aortalne stenoze relativno je jednostavno pomoću ehokardiografskog pregleda srca. Međutim, pojavom krvarenja iz gastrointestinalnog trakta potreban je multidisciplinarni pristup i dodatni dijagnostički postupci. Uključivanje više specijalnosti pomaže u bržem dijagnosticiranju i adekvatnom liječenju. Nakon medikamentoznog liječenja i eventualne operacije u području gastrointestinalnog trakta, zlatni standard za bolesnika zamjena je aortalnog zaliska. Na taj način uspješno se rješavaju svi problemi koji su prisutni u kliničkoj slici aortalne stenoze i dolazi do prestanka krvarenja. Tijekom cjelokupnog procesa liječenja nezamjenjiva je uloga medicinskih sestara koje aktivnim provođenjem procesa zdravstvene njege doprinose povoljnom ishodu liječenja.

Gljučne riječi: aortalna stenoza, krvarenje, liječenje, zdravstvena njege

Kratak naslov: Sestrinska skrb kod Heydeova sindroma

Abstract

When patients with symptoms of aortic stenosis also experience gastrointestinal bleeding caused by acquired coagulopathy (Von Willbrand syndrome type 2A), resulting in iron deficiency anemia, it is called Heyde's syndrome. Aortic stenosis is a narrowing of the mouth of the aorta. It is a heart valve disease characterized by a combination of three key symptoms: angina pectoris, heart failure, and syncope. It can be congenital or acquired, but it is much less often congenital, and then it is associated with other heart defects.

Diagnosing aortic stenosis is relatively simple using an echocardiographic examination of the heart. However, the occurrence of bleeding from the gastrointestinal tract requires a multidisciplinary approach and additional diagnostic procedures. Involving various specialties can lead to a faster diagnosis and more effective treatment. After medical treatment and possible operations in the area of the gastrointestinal tract, the gold standard for the patient is the replacement of the aortic valve. This procedure effectively addresses all the issues associated with aortic stenosis, including the cessation of any gastrointestinal bleeding. During the entire treatment process, the role of nurses is irreplaceable, and they contribute to a favorable treatment outcome by actively implementing the health care process.

Keywords: aortic stenosis, bleeding, treatment, health care

Short title: Nursing care of Heyde syndrome

Primljeno / Received February 6th 2025 / 6. veljače 2025.;

Prihvaćeno / Accepted April 14th 2025 / 14. travnja 2025.;

Autor za korespondenciju/Corresponding author: Snježana Jušić, Opća bolnica Šibenik, Odjel Kardiologije s koronarnom jedinicom, Ul. Stjepana Radića 83, 22 000 Šibenik, Hrvatska, e-mail: jusic.snjezana@gmail.com, Mob: +385995363338, ORCID:0000-0001-8088-494x

Uvod

Danas je životni vijek ljudi produžen zahvaljujući napretku medicinske struke, kao i poboljšanju uvjeta življenja u velikom broju zemalja. Ipak, neki procesi u ljudskom organizmu ne mogu se zaustaviti unatoč ogromnom napretku, što dovodi do degenerativnih promjena na različitim organima i sustavima.

Aortalna stenoza spada u bolesti koje napreduju sa životnom dobi, simptomi se s vremenom pojačavaju i po učestalosti, ali i po gradijentu. Također je najčešći uzrok smrti od valvularnih bolesti [1].

Aortalni zalistak nalazi se između lijeve klijetke i aorte, otvara se u trenutku kontrakcije lijeve klijetke i istiskuje krv u aortu. Kad je krv istisnuta, zalistak se zatvara i tako sprečava povratak krvi u srce. Međutim, starenjem dolazi do zadebljanja aortalnog zaliska zbog fibroznih naslaga i kalcifika-

cija, čime, u oko 15 % slučajeva, dolazi do suženja (stenoze). Osim kod starijih, aortalna stenoza moguća je u svim dobim skupinama, pa i kod djece. Jedan od uzroka pojave ove bolesti kod djece jest urođeni defekt koji se manifestira kao biskupidna valvula koju karakterizira pojava dvaju kuspisa umjesto tri kuspisa. Biskupidna valvula vrlo je često udružena s drugim srčanim greškama [2].

Bolesnici s aortalnom stenozom kod kojih je došlo do razvoja simptoma ističu osjećaj stezanja u grudima (bolove), posebno prilikom fizičkog napora, slabost i osjećaj nedostatka zraka. Moguća je iznenadna nesvjestica bez prethodnih simptoma, mučnina ili omaglica. Ako se kod bolesnika javlja nesvjestica (sinkopa), stopa preživljenja u prosjeku je 3 godine, a mortalitet vrlo visok (oko 75 %) [3].

Osim na srčanim zaliscima, degenerativne promjene mogu se javljati i na svim dijelovima gastrointestinalnog trakta u vidu vaskularnih lezija poznatih kao angiodisplazije [4]. Kao posljedica tih lezija javlja se krvarenje u vidu tamnih stolica, što dovodi do poremećaja laboratorijskih nalaza koji ukazuju na sideropeničnu anemiju. Poveznicu između kalcificirane aortalne stenozе i krvarenja iz gastrointestinalnog trakta kod deset bolesnika prvi je zamijetio i opisao Edward Heyde 1958. godine [5].

Heydeov sindrom najčešće se dijagnosticira u bolesnika starijih od 65 godina, a o prevalenciji sindroma u općoj populaciji malo je dostupnih podataka. Udio bolesnika koji ima aortalnu stenozu, kao i udio bolesnika koji ima gastrointestinalno krvarenje bilo koje etiologije, kada se analiziraju odvojeno, zauzimaju visoka mjesta u sveukupnom pobolijevanju. S obzirom na značajno manji udio bolesnika kod kojih su prisutni simptomi i jedne i druge bolesti, važno je da se svi zdravstveni profesionalci, pa tako i medicinske sestre, detaljnije upoznaju sa svim simptomima i potencijalnim problemima ovog sindroma.

Broj bolesnika s aortalnom stenozom, kao i onih koji imaju gastrointestinalno krvarenje (zbog degenerativnih promjena gastrointestinalnog trakta – angiodisplazije) raste s godinama upravo kao posljedica produženog životnog vijeka.

Simptomi i jedne i druge bolesti mogu biti vrlo ozbiljni i izraženi, a udruženi mogu biti životno ugrožavajući, stoga je poznavanje kliničke slike bolesnika s Heydevim sindromom imperativ u radu s ovim bolesnicima.

Rasprava

Broj bolesnika kod kojih se otkrije aortalna stenozа, posebno u starijoj životnoj dobi, čini velik udio u kardiovaskularnoj patologiji. Manja skupina tih bolesnika ima i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta. Kod njih treba posumnjati na Heydeov sindrom.

Prvi liječnik koji je opisao poveznicu između simptoma aortalne stenozе i krvarenja iz gastrointestinalnog trakta bio je Edward Heyde još 1958. godine u Vancouveru u Kanadi. Nakon otkrića doktora Heydea, sam mehanizam nastanka Heydeva sindroma kompletnije je opisan retrospektivnim studijama Patea i suradnika. Oni su utvrdili poveznicu aortalne stenozе i krvarenja iz gastrointestinalnog trakta [6].

Velika retrospektivna studija Greensteina i suradnika koja je obuhvatila 3623 bolesnika obradila je bolesnike s dijagnozom aortalne stenozе i bolesnike s mitralnom stenozom [7]. Studija je pokazala da je prisutnost krvarenja iz gastrointestinalnog trakta bila značajnija kod bolesnika koji su imali dijagnozu aortalne stenozе u odnosu na bolesnike koji su imali dijagnozu mitralne stenozе.

Postoji više objašnjenja patofiziološkog mehanizma kako aortalna stenozа uzrokuje ili pospješuje krvarenje. Jedan je od načina utjecaj kronične hipoksije koja je prisutna kod aortalne stenozе i uzrok je simpatičke vazodilatacije intestinalnih krvnih žila. Posljedica navedenoga jest deficijencija multimeri von Willebrandova faktora (vWF) visoke molekularne težine. Veliki multimeri vWF-a najaktivniji su za vrijeme stvaranja trombocitnog ugruška i njihova degradacija odgovorna je za koagulopatiju kod Heydeva sindroma [8].

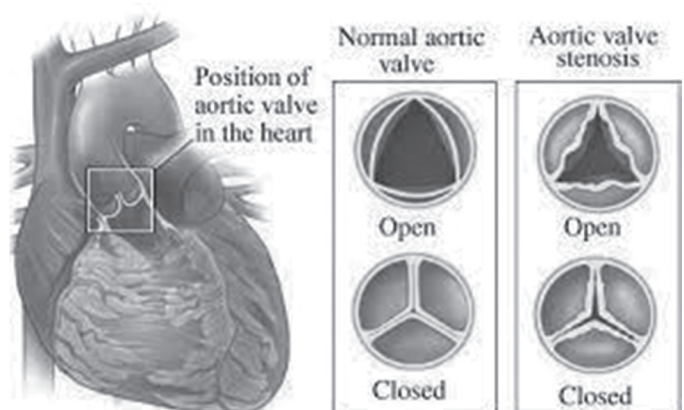
Aortalna stenozа nije jedini uzrok deficita vWF-a. Ostali su uzroci hipertrofična kardiomiopatija, disfunkcionalni zalisci, ventrikularni septalni defekt i drugi.

Aortalna je stenozа suženje ušća aorte koje nastaje sklerozacijom aortalnog zaliska, što dovodi do promjena u građi i strukturi lijeve klijetke srca. Ovisno o stupnju oštećenja, dijelimo je na asimptomatsku ili simptomatsku, a možemo govoriti o blagoj, umjerenoj i teškoj aortalnoj stenozі [9].

Dijagnosticiranje aortalne stenozе relativno je jednostavno pomoću ultrazvučnog pregleda srca (ehokardiografijom). Također se prilikom slušanja rada srca stetoskopom čuje karakterističan šum. Simptomi aortalne stenozе javljaju se nakon 60. – 70. godine života i s vremenom progradiraju, stoga je kod osoba starijih od 80 godina prevalencija bolesti oko 10 % [10].

U početku bolesti simptomi su blagi i obično prestaju brzo nakon što bolesnik prestane s fizičkom aktivnosti. Međutim, napretkom bolesti simptomi postaju sve izraženiji i češći, pa je u tom slučaju prognoza vrlo nepovoljna ako se ne napravi korekcija promijenjenog zaliska. Ukoliko kod bolesnika još uvijek nisu prisutni simptomi, utoliko se njihovo kliničko stanje prati redovitim kontrolama. Preventivno se preporučuje napraviti test opterećenja (ergometriju). Ergometrija je dijagnostička metoda kojom se u fazi opterećenja prate moguće promjene u elektrokardiografskom zapisu srčanog rada.

Kad su simptomi aortalne stenozе već uznapredovali, liječenje najčešće uključuje hospitalizaciju. S obzirom na karakteristične simptome bolova u prsima i osjećaja nedostatka zraka, često je potrebno napraviti i kateterizaciju srčanih krvnih žila (koronarografiju) kako bi se utvrdilo postoji li i koronarna bolest srca. Liječenje je u početku simptomatsko. Lijekovi koji smanjuju bolove poboljšavaju snagu srčanog mišića, potiču diurezu, reguliraju krvni tlak i frekvenciju te relaksiraju bolesnika. U akutnoj fazi bolesti liječenje se provodi u intenzivnim jedinicama. Osim karakterističnih simptoma aortalne stenozе, kod nekih bolesnika javljaju se i tamne stolice kao posljedica krvarenja iz gastrointestinalnog trakta. To dovodi do poremećaja u laboratorijskim nalazima i posljedično se razvija sideropenična anemija koja nastaje manjim krvarenjem (okultno ili skriveno krvarenje)

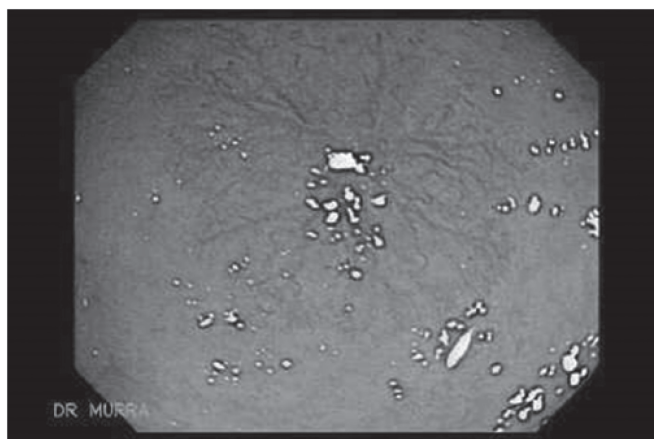


SLIKA 1. Aortalna stenozа

Izvor: <https://hemed.hr>; pristupljeno 18. 12. 2024.

tijekom dužeg perioda. Sideropenična anemija može se javljati uslijed krvarenja iz različitih sijela gastrointestinalnog trakta, ali kad je kod bolesnika već poznata aortalna stenoza, javlja se sumnja na postojanje Heydeova sindroma i potrebno je detaljno prikupiti anamnestičke ili heteroanamnestičke podatke o početku i učestalosti tamnih stolica kod bolesnika. Potrebno je uzeti obiteljsku anamnezu, podatke o uzimanju lijekova koji mogu povećati rizik od krvarenja iz gastrointestinalnog trakta te procijeniti postojanje ciroze jetre. Važno je od bolesnika saznati kako se osjeća, ima li promjena u odnosu na vrijeme prije pojave tamnih stolica i o kojim je promjenama riječ. Ako bolesnik potvrdi postojanje pojačane slabosti, vrtoglavice, mračenja pred očima i slično, sumnja na krvarenje svakako se povećava. Također se prilikom fizikalnog pregleda bolesnika uočava bljedilo kože i bjeloočnica, kontroliraju se vitalni parametri (puls, brzina disanja, krvni tlak i temperatura), i eventualni znaci šoka ili smanjenog volumena cirkulirajuće krvi (hipovolemija – brzi otkucaji srca, ubrzano disanje, znojenje, zbunjenost). Nakon toga liječnik čini digitorektalni pregled, medicinska sestra uzima uzorak bolesnikove stolice i predaje u laboratorij na analizu kojom će se potvrditi krvarenje.

Nakon što se analiziraju krvni nalazi i izmjere svi vitalni parametri, započinje liječenje bolesnika. O terapiji, dajak, odlučuje liječnik. Ako odstupanja rezultata nalaza krvi uključuju smanjenu vrijednost eritrocita, hemoglobina i hematokrita koji mogu uzrokovati hemodinamsku nestabilnost, neophodno je u liječenje uključiti i transfuzije krvi. Ako nema prevelikog odstupanja krvnih nalaza od referentnih vrijednosti i ostali su vitalni parametri u granicama normale, liječenje se često odvija s pripravcima željeza. Ponekad je bolesnicima propisano ustezanje od unosa hrane i tekućine na usta i tada je potrebna nadoknada intravenoznim putem. Zbog mogućih iznenadnih gubitaka svijesti, bolesnici su u praćenju kako bi se u slučaju potrebe pravovaljano interveniralo. Nakon akutne faze i popravka kliničke slike bolesnika koja podrazumijeva prestanak gastrointestinalnog krvarenja, dijagnostičkim se postupcima (gastroskopijska i kolonoskopijska) „traži“ potencijalno mjesto krvarenja. Ako se takvo mjesto evidentira, u sljedećoj fazi liječenja može se operativnim putem odstraniti.



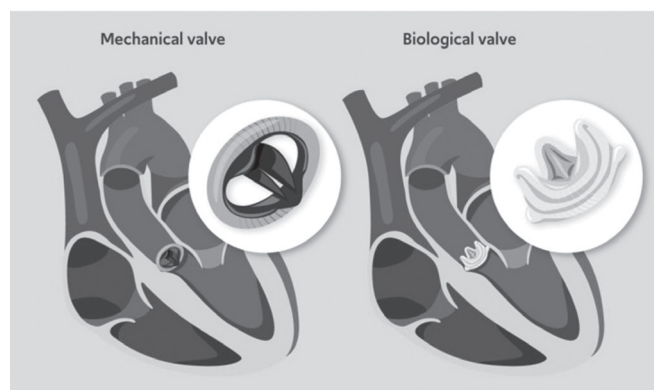
SLIKA 2. Angiodisplazija probavnog trakta

Izvor: https://www.gastrointestinalatlas.com/english/colonic_angiodysplasia.html; pristupljeno 21. 1. 2025.

Međutim, dokazano je da se kod bolesnika kod kojih je operativnim putem odstranjeno angiodisplastično crijevo najčešće krvarenje javlja ponovo iz drugog dijela crijeva ili se vrlo često ne nađe angiodisplazija crijeva koja je odgovorna za krvarenje [11].

Upravo je zbog toga važno posumnjati na Heydeov sindrom i kao izbor liječenja bolesniku ponuditi zamjenu aortalnog zaliska. Bez obzira na uzrok krvarenja, zamjena aortalnog zaliska nametnula se kao izbor liječenja. Nakon kirurške zamjene zaliska kod bolesnika koji su uz aortalnu stenozu imali nerazriješeno krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, došlo je do prestanka krvarenja u 93 % slučajeva. Ovi su podaci dobiveni retrospektivnom studijom kod 91 bolesnika [12].

Zamjena aortalnog zaliska može se obaviti na dva načina, operacijom na otvorenom srcu ili transkateterskim putem (TAVI procedura). Kod starijih bolesnika koji imaju umjeren ili visok rizik od komplikacija preporučena metoda jest zamjena putem katetera koji se femoralnom arterijom plasira do aortalnog suženja. Razne su studije pokazale da ne postoji značajna statistička razlika u preživljavanju s obzirom na način na koji je zamjena aortalnog zaliska obavljena. Proteza koja se ugrađuje na stenozirano mjesto može biti mehanička ili biološka. Materijal od kojeg je izrađena proteza indikator je za buduću terapiju koju će bolesnik trebati uzimati. Ako je proteza mehanička, obavezno je uzimanje antikoagulantne terapije, dok kod bioloških proteza to nije potrebno. Prema preporukama Europskog i Američkog kardiološkog društva, mehanička valvula bolja je kod mlađih pacijenata, dok se kod starijih od 65 godina savjetuje ugraditi biološku valvulu [13].



SLIKA 3. Biološka i mehanička valvula

Izvor: <https://guysandstthomasspecialistcare.co.uk/news/types-of-heart-valve-replacement/>; pristupljeno 18. 1. 2025.

Međutim, bez obzira na to koja je proteza ugrađena, bolesnika je važno educirati da u budućnosti, prije kirurškog, zubnog ili nekog drugog medicinskog postupka, treba uzimati antibiotike kako bi se smanjio rizik od infekcije na zalisku.

Važno je istaknuti da nakon zamjene aortalnog zaliska prestaju simptomi koji su karakteristični za aortalnu stenozu, ali i simptomi krvarenja.

Zdravstvena njega bolesnika s dijagnozom Heydeova sindroma

Simptomi aortalne stenozе bolovi su u prsima (angina pectoris), osjećaj nedostatka zraka i nesvjestice. Bolesnici koji boluju od aortalne stenozе često su zastupljeni u kardiološkom kazusu. Isto tako, puno je bolesnika starije životne dobi koji imaju neko od gastrointestinalnih krvarenja. Ponekad se radi o akutnom krvarenju koje bolesnika dovodi hitno u bolnicu. Češće je krvarenje dugotrajno i slabijeg intenziteta, a kada se takvo krvarenje uoči kod bolesnika koji imaju aortalnu stenozu, treba posumnjati na Heydeov sindrom. Medicinske sestre najbrojniji su članovi zdravstvenog sustava i sudjeluju u svim fazama liječenja bolesnika koji imaju aortalnu stenozu i onih koji imaju gastrointestinalno krvarenje. U početku bolesti, kad još nema izraženih simptoma ili su vrlo blagi, liječenje bolesnika s aortalnom stenozom provodi se redovitim kontrolama i praćenjem. Uloga medicinske sestre kod takvih bolesnika sastoji se od sudjelovanja i/ili izvođenja potrebnih dijagnostičko-terapijskih postupaka te edukacije bolesnika i njegove obitelji. Pravilnom edukacijom bolesnika može se odgoditi pojava izraženijih simptoma bolesti. Kad se kod bolesnika počnu javljati izraženiji simptomi, bolesnici češće trebaju liječničku pomoć, a medikamentozna se terapija pojačava. Važnost educiranja bolesnika i njegove obitelji postaje imperativ u radu medicinskih sestara. Redovito uzimanje terapije, prepoznavanje i reakcija na simptome presudno je za preživljavanje bolesnika. Navedeno je posebno važno ako su se pojavile iznenadne sinkope. Kod nekih bolesnika (rijetko), uz simptome aortalne stenozе javljaju se i tamne stolice, u početku ne uzrokujući veće probleme za bolesnika. Međutim, budući da je krvarenje slabijeg intenziteta, obično prođe neko određeno vrijeme prije nego što bolesnik uz postojeće simptome počne uočavati i osjećati nove simptome izazvane anemijom. Bolesnici su skloni pripisivati simptome konzumaciji određene hrane ili pića. Zbog toga je stručno znanje medicinske sestre važno da

bolesniku pojasni novonastali simptom koji dovodi do pojačavajućeg učinka već poznatih simptoma. Nakon pojave tamnih stolica, bolesnika je nužno hospitalizirati. Medicinske sestre prisutne su u procesu zdravstvene skrbi neprekidno tijekom 24 sata. Vrlo su često upravo one te koje prve uočavaju promjene u kliničkoj slici bolesnika i svojim reakcijama (sukladno kompetencijama) doprinose rješavanju problema koji kod ovih bolesnika mogu biti životno ugrožavajući. Zbog isprepletenosti različitih medicinskih dijagnoza, kao i najčešće starije životnoj dobi bolesnika, problemi koje rješavaju medicinske sestre proizlaze iz svih ljudskih potreba. Bez obzira na to radi li se o problemima koji životno ugrožavaju bolesnika ili onima koji su manje ugrožavajući za bolesnika, njihovo rješavanje zahtijeva veliko stručno znanje, manualne sposobnosti i empatičan pristup.

Zaključak

Aortalna stenozа česta je bolest kod koje se simptomi snažno razvijaju s godinama. Relativno se lako dijagnosticira i često uspješno liječi zamjenom aortalnog zaliska. Osim poznatih simptoma koji je opisuju – bolova u prsima, osjećaja nedostatka zraka i pojave iznenadnih nesvjestica – ponekad se može komplicirati i pojavom krvarenja iz gastrointestinalnog trakta u vidu tamnih stolica. U tom se slučaju govori o Heydeovu sindromu koji, ako se na vrijeme ne prepozna, otežava liječenje. Budući da je broj bolesnika koji pati od ovog sindroma relativno malen, moguće ga je previdjeti, što dovodi do začaranog kruga ispreplitanja simptoma. Neophodno je da svi članovi zdravstvenog tima, pa tako i medicinske sestre, budu educirani te znaju prepoznati i reagirati na pojavu simptoma zbog kojih se može posumnjati na Heydeov sindrom.

Authors declare no conflict of interest.

Nema sukoba interesa.

Literatura / References

- [1] Eveborn GW, Schirmer H, Lunde P i sur. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart* 2013; 99: 396400.
- [2] Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation* 2005;111: 832–4.
- [3] Aronow WS. Indications for Surgical Aortic Valve Replacement. *J Cardiovasc Dis Diagn* 2013; 1: e103. doi: 10.4172/2329-9517.1000e103
- [4] Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG clinical guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110 (9): 1265–87; quiz 1288.
- [5] Perišić N, et al. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63 (7): 673–676.
- [6] Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic. *N Engl J Med* 1958; 259: 196.
- [7] Greenstein RJ, McElhinney AJ, Reuben D, Greenstein AJ. Colonic vascular ectasias and aortic stenosis: coincidence or causal relationship? *Am J Surg*. 1986 Mar; 151 (3): 347–51. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(86\)90465-4](https://doi.org/10.1016/0002-9610(86)90465-4)
- [8] Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003; 349 (4): 343–9.
- [9] Vahanian A, Baumgartner H, Bax J i sur. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, and ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230–68.
- [10] Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessini F i sur. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound* 2006; 4: 27.
- [11] Massyn MW, Khan SA. Heyde syndrome: a common diagnosis in older patients with severe aortic stenosis. *Age Ageing*. 2009 May; 38 (3): 267–70; discussion 251. <https://doi.org/10.1093/ageing/afp019>
- [12] Pate GE, Chandavimol M, Naiman SC, Webb JG. Heyde's syndrome: a review. *J Heart Valve Dis*. 2004 Sep; 13 (5): 701–12. PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15473466>
- [13] Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K i sur. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–6.
- [14] Šikić, J., Gulinić, D. i Pašalić, A. (2016). Stenoza aortalne valvule. *Medicus*, 25 (2 Kardiologija danas), 181–185. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/170017>
- [15] Lučinger D, Lakušić N, Cerovec D, Fučkar K, Vincelj Šalković Lj. Heyde Syndrome – An Often-Neglected Pathophysiological Course in Daily Clinical Practice. *Cardiol Croat*. 2020; 15 (9-10): 262–5.
- [16] Fallah MA, Prakash C, Edmundowicz S. Acute gastrointestinal bleeding. *Med Clin North Am* 2000; 84 (5): 1183–208.
- [17] Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 2004; 351 (7): 683–94.