

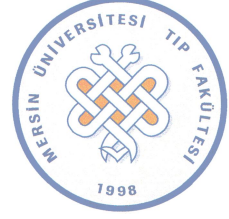
T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**AKUT PEPTİK ÜLSER KANAMALARINDA ENDOSKOPIK
TEDAVİ ARDINDAN İNTRAVENÖZ YÜKSEK DOZ
PANTOPRAZOL İNFÜZYONU İLE DÜŞÜK DOZ BOLUS
TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: ÇİFT KÖR,
PROSPEKTİF, RANDOMİZE BİR ÇALIŞMA**

Dr. Enver ÜÇBİLEK
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Orhan SEZGİN

MERSİN-2009



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**AKUT PEPTİK ÜLSER KANAMALARINDA ENDOSKOPIK
TEDAVİ ARDINDAN İNTRAVENÖZ YÜKSEK DOZ
PANTOPRAZOL İNFÜZYONU İLE DÜŞÜK DOZ BOLUS
TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: ÇİFT KÖR,
PROSPEKTİF, RANDOMİZE BİR ÇALIŞMA**

Dr. Enver ÜÇBİLEK
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Orhan SEZGİN

MERSİN-2009

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji uzmanlığı eğitimin süresince yetişmemde büyük emeği geçen, bütün bilgi ve deneyimlerini bana aktarmaya çalışan, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bu tezin hazırlanmasında ve çalışma süresince düşünce ve önerileri ile katkıda bulunan değerli hocam Sayın Prof.Dr. Orhan Sezgin'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışmaya başladığım ilk günden beri bilimsel olarak sürekli beni bir adım ileriye götürmeye çalışan, tüm sorunlarımla bir ağabey gibi ilgilenen değerli hocam Sayın Doç.Dr. Engin Altıntaş'a teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca son dönemde birlikte çalışma imkanı bulduğum ve bana yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd.Doç.Dr. Fehmi Ateş, Sayın Uzm.Dr. Serkan Yaraş ve Sayın Uzm.Dr. Bünyamin Sarıtaş'a, yıllardır birlikte çalışmaktan zevk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma yürekten teşekkür ederim.

Son olarak hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu süreçte de bana her türlü desteği veren sevgili eşim Ayşe'ye sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Enver ÜÇBİLEK

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	8
GENEL BİLGİLER	10
Epidemiyoloji	10
Etiyoloji	10
Peptik ülser kanamaları	12
Peptik ülser kanaması olan hastaya yaklaşım	14
Tedavi	21
GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
BULGULAR	33
TARTIŞMA	43
SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	56
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	57
TABLolar DİZİNİ	58

ÖZET

Peptik ülser kanamalarının tedavisinde proton pompa inhibitörleri en etkili ilaçlardır. Tekrar kanamayı önlemek için kullanılan proton pompa inhibitörlerinin etkin dozları halen aydınlatılmış değildir. Bu çalışmada amacımız peptik ülser kanamalarında endoskopik tedavi sonrasında pantoprazolün yüksek doz infüzyonu ile düşük doz bolus tedavisini karşılaştırmaktır.

Peptik ülser kanaması ile başvuran ve yüksek riskli endoskopik bulgulara sahip (Forrest 1a, 1b, 2a, 2b) hastalardan endoskopik tedavi (epinefrin ile skleroterapi) ile kanamaları kontrol altına alınanlar iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba pantoprazol 80 mg bolus ardından 72 saat boyunca 8 mg/saat infüzyon, ikinci gruba ise 80 mg bolus ardından 12 saatte bir 40 mg bolus olarak uygulanmıştır. Üçüncü günden sonra her iki gruba 2x40 mg oral pantoprazol verilmiştir. Erken kanama nüksü (ilk 72 saat içinde), geç kanama nüksü (3-30 gün içinde), kan transfüzyonu ihtiyacı, kanama nedeni ile cerrahiye gidiş, mortalite, hastanede kalış süresi primer sonlanım noktaları olarak belirlendi.

Düşük doz bolus grubunda 37, yüksek doz infüzyon grubunda 36 hasta vardı. Erkek/Kadın oranı 50/23 ve yaş ortalaması 59.12 (± 20.12 st. sapma) idi. Düşük doz grubunda 3 (%8.1), yüksek doz grubunda 10 (%27.8) hastada tekrar kanama oldu ($p=0.028$). Mortalite oranları düşük doz bolus ile yüksek doz infüzyon gruplarında sırası ile 3 (%8.1) ve 2 (%5.6) hasta idi ve her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.710$). Kan transfüzyon ihtiyacı düşük doz grubunda 2.51(± 2.22 st.sapma) ve yüksek doz grubunda 4.53 (± 4.21 st.sapma) ünite olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0.040$). Yüksek doz infüzyon tedavisinin bir hasta için maliyeti 252.62 TL iken düşük doz bolus tedavinin maliyeti 104.02 TL olarak bulundu.

Çalışmamızda, peptik ülser kanamasının endoskopik tedavisinden sonra uygulanan yüksek doz infüzyon pantoprazol tedavisinin düşük doz bolus tedavisine üstünlüğü saptanmamıştır. Düşük doz tedavi maliyet ve uygulama kolaylığı yönünden de çok daha uygundur. Bu nedenle peptik ülser kanamasında başarılı endoskopik tedavi ardından düşük doz bolus pantoprazol tedavisi etkin bir tedavi biçimidir.

Anahtar Kelimeler: Kanama, Pantoprazol, Peptik ülser

ABSTRACT

The Comparison of High Dose Pantoprazole Infusion Therapy Versus Low Dose Bolus Following Endoscopic Treatment for Acute Peptic Ulcer Bleeding: A Double Blind, Prospective, Randomized Study

Proton pump inhibitors are the most effective drugs in the treatment of peptic ulcer bleeding. Effective doses of proton pump inhibitors to prevent rebleeding is still unclear. In this study we aimed to compare the high dose infusion versus low dose bolus pantoprazole in the treatment of peptic ulcer bleeding.

Patients admitted with peptic ulcer bleeding having high risk endoscopic findings (Forrest 1a,1b,2a,2b) whose bleeding treated by endoscopic intervention (sclerotherapy with epinephrine) categorized into two groups. To the first group pantoprazole 80 mg was given as bolus firstly, then 8 mg/hour infusion for 72 hours whereas second group is given 80 mg bolus then 40 mg as bolus every 12 hours. After the third day, it was given pantoprazole 2x40 mg orally to both of groups. Primary end points decided as follows: early bleeding recurrence (within first 72 hours), late bleeding recurrence (within days 3-30), need for blood transfusion, surgery due to the bleeding, mortality, hospitalization time.

There were 37 patients in low dose bolus group, 36 in high dose infusion group. Male/Female ratio was 50/23 with an age mean 59.12 years old (± 20.12 SD). Rebleeding occurred in 3 patients (8,1%) in low dose group whereas 10 patients (27,8%) in high dose group ($p=0.028$). Mortality rates were 3 (8.1%) and 2 (5.6%) for low dose bolus group and high dose infusion group, respectively, and there was no significant difference between two groups ($p=0.710$). Need for blood transfusion were 2,51 (± 2.22 SD) and 4.53 (± 4.21 SD) units for low dose bolus group and high dose infusion group, respectively, and there was significant difference between two groups ($p=0.040$). Costs per patient found as TL 252.62 in high dose infusion group whereas TL 104.02 in low dose bolus group.

In our study, we found no superiority of high dose pantoprazole infusion treatment over the low dose treatment after endoscopic therapy of peptic ulcer bleeding. The low dose treatment is even more convenient according to lower cost and easier administration. Thus, low dose bolus pantoprazole

administration following successful endoscopic therapy is an effective choice of therapy.

Key Words: Bleeding, Pantoprazole, Peptic Ulcer

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları (AÜGİK) yüksek morbidite ve mortalite nedeni olabilen acil durumlardan birisidir. Yıllık insidansı 100.000'de 50 ila 172 arasında değişmekte olup mortalite oranı ise halen %8-10 arasındadır^{1,2}. AÜGİK'nin en sık nedeni peptik ülser kanamalarıdır ve olguların yaklaşık yarısını oluşturur¹⁻¹⁰.

Peptik ülser kanaması kendiliğinden durabilmesine rağmen yaklaşık %20'sinde kanama devam edebilmekte veya tekrar kanama gelişebilmektedir³. Tekrar kanama mortalite için bağımsız bir risk etkenidir. Eğer yandaş hastalık varsa bu risk artmaktadır. Yandaş hastalığı olan hastalarda mortalite sadece tekrar kanama nedeni ile değil, ayrıca bu yandaş hastalıkların alevlenmesi nedeni ile de olur^{5,11}. Kanayan peptik ülserlerde eğer endoskopik olarak yeni kanama belirteci gösterilirse, standart tedavi, endoskopik ve farmakolojik tedavinin kombinasyonu şeklinde olmaktadır¹². Kontrollü çalışmalarda endoskopik tedavi ile tekrar kanama, acil operasyon ve mortalite oranlarının azaldığı gösterilmiştir¹³. Farmakolojik tedavide amaç intragastrik pH'yı yüksek tutarak pepsinin aktivasyonunu engellemektir, çünkü pH 6'nın altına düştüğünde platelet kümelenmesi inhibe olurken fibrin pıhtısı pH 4'ün altına düştüğünde erir¹⁴.

Bu amaçla Histamin H₂ reseptör blokörleri (H₂RB) kullanılmıştır. Ancak H₂RB ile yapılan çalışmalarda peptik ülser kanamalarında anlamlı etkinlikleri gösterilememiştir¹⁵. İn vivo çalışmalar yüksek doz proton pompa inhibitörlerinin (PPI) intragastrik pH'yı nötral düzeye yakın tuttuğunu göstermiştir ve bu etki H₂RB'nin infüzyonundan daha fazladır. Ayrıca H₂RB'nde, tolerans gelişmesi sonucu asit kontrolü bir süre sonra kaybolmaktadır¹⁶⁻¹⁸.

Omeprazol mide asitini etkin olarak kontrol etmekle birlikte bu etki yüksek ve sık uygulanan dozlarla olmaktadır. Standart olarak günlük 20 mg omeprazol alanlarda intragastrik pH'nın 4'ün üzerine çıkması 5 günü bulmaktadır¹⁹. Endoskopik tedaviden sonra omeprazolün intravenöz infüzyonu (80mg bolus ardından 8mg/saat) kanama ciddiyetinde, operasyon ve ikinci endoskopik tedavi sayısında anlamlı azalmalarla sonuçlanmıştır^{20,21}. Pantoprazol ile de benzer sonuçlar alınmıştır^{22,23}. Bir çalışmada omeprazol ve pantoprazolün intravenöz infüzyonlarının 24 saatlik intragastrik pH üzerinde benzer etkileri olduğu gösterilmiştir²⁴. Yine kanayan peptik ülserlerde 72 saatlik intragastrik pH

ölçümlerinde omeprazol, pantoprazol ve rabeprazol arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır²⁵. İntravenöz pantoprazol ilaç etkileşiminin daha az olması, böbrek yetmezliğinde ve hafif-orta karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmemesi nedeni ile diğer PPI'nden ayrılmaktadır²².

Birçok klinik çalışmada peptik ülser kanamalarında yüksek doz PPI tedavilerinin plaseboya üstün olduğu gösterilmesine karşın halen yüksek doz infüzyon ile düşük doz bolus tedavi arasında etkinlik farkı olup olmadığı tam aydınlatılmış değildir. Birkaç çalışmada yüksek-düşük doz tedavi karşılaştırmalarında aralarında farklılık saptanmadığı gösterilmiştir^{12,23,26-28}.

Sağlık harcamalarında ilaç maliyeti önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle ilaçları mümkün olduğu en etkin biçimde ve en düşük dozda kullanmak sağlık harcamalarını en aza indirmek için de gereklidir. Bizim bu çalışmadaki amacımız akut peptik ülser kanamalarında endoskopik tedavi ardından pantoprazolün yüksek doz infüzyonu ile düşük doz intravenöz (İV) bolus tedavisinin etkinliğini, güvenilirliğini ve maliyet sonuçlarını karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Üst gastrointestinal sistem kanaması (ÜGİK) Treitz ligamentinin proksimalindeki kanamaları içine alır. Alt gastrointestinal kanamalarından yaklaşık 6 kat daha fazla görülürler²⁹.

Epidemiyoloji

AÜGİK ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen önemli bir hastalıktır. ABD'de yıllık insidansı 100.000'de 50 ila 100 hasta arasındadır¹. Burada her yıl ÜGİK nedeni ile hastaneye başvuranların sayısı 250.000-300.000 ve ÜGİK nedeni ile ölüm 15.000-30.000 arasındadır^{13,30}. İngiltere'de yapılan iki çalışmada yıllık insidans 100.000'de 103 ve 172 olarak bildirilmiştir^{2,31}. Hollanda'da yapılan bir çalışmada bu oran 48/100.000 olarak bulunmuştur³². Blatchford, ÜGİK insidansının yaş ile keskin bir şekilde arttığını bildirmiştir, özellikle 75 yaşın üzerinde bu oran 6 kat artmaktadır². Diğer çalışmalarla da bu bulgular desteklenmiştir^{5-7,32}. Tıbbi ve endoskopik tedavilerdeki yeniliklere rağmen mortalite oranlarında değişiklik olmamıştır. Varis dışı ÜGİK mortalite oranı ortalama %8 ila %10 arasındadır¹. Çeşitli populasyon temelli çalışmalarda bu oran %3 ila %14 arasında değişmektedir. Bir Yunan çalışmasında 2000-2001 yıllarında mortalite oranı %3,1 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada peptik ülser kanaması kaynaklı mortalite %2,4'tür⁸. Yine Hollanda'da yapılan bir prospektif çalışmada 1993-1994 yılları ile 2000 yılı karşılaştırılmış, ÜGİK nedenli mortalite oranları %14 ve %13, peptik ülser kanaması nedenli mortalite oranları %15 ve %14 bulunmuştur³². Mortalite ile ilişkili risk faktörleri çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Bunlar ileri yaş, ciddi hayatı tehdit eden yandaş hastalık, hipotansiyon veya şok ve tekrar kanama gelişmesidir⁴.

Etiyoloji

AÜGİK'nın en sık nedeni peptik ülserdir. Olguların yaklaşık yarısını peptik ülser kanamaları oluşturur. Diğer sık görülen nedenler özofagogastrik varisler, eroziv özofajit/gastrit, Mallory-Weiss yırtığı ve malignansilerdir. Daha az görülen hastalıklar ise Dieulafoy lezyonu, arteriyovenöz malformasyonlar, gastrik antral vasküler ektazi, hemobilia, hemosukkus pankreatikus ve aortoenterik fistüllerdir^{1,4}. Tablo 1'de çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda ÜGİK nedenleri görülmektedir.

Tablo 1: Akut Üst Gastrointestinal Kanama Nedenleri

Nedenler (%)	Longstreth ⁵	Blatchford ²	Rockall ³¹	Vreeburg ⁶	Czernichow ³³	Paspatis ⁷	Thomop. ⁸
	ABD	İskoçya	İngiltere	Hollanda	Fransa	Yun.	Yun.
Peptik ülser	59	28	32	40	37	50	59
Varisler	6	6	4	9	14	4	13
Mukozal erozyon							
Özofajit	4	18	10	7	12	3	1
Özofageal ülser/ gastrit/ duodenit	12	29	14	9	15	31	Yok
Mallory-Weiss	4	7	5	5	7	Yok	5
Malignensi	2	2	4	3	3	3	3
Diğer tanılar	3	7	6	6	7	3	2
Tanı konmayan	8	13	25	22	8	7	9

Aşağıda ÜGİK'nın peptik ülser dışı nedenleri kısaca özetlenecektir:

Portal hipertansiyona bağlı kanamalar sık nedenlerden biridir. Bunlar gastroözofageal varisler ve portal hipertansif gastropatidir. En sık nedeni sirozdur¹.

Mallory-Weiss yırtığı ÜGİK'ların yaklaşık %5'ini oluşturur. Tipik olarak ciddi tekrarlayan kusma sonucu gelişirler. Gastroözofageal bileşke düzeyindedirler. Genellikle yüzeysel yırtıklardır ve 24-48 saatte iyileşirler¹.

Dieulafoy lezyonu, alta bir ülser olmadan üzerindeki epitel erode eden dilate aberrant submukozal damardır. Arterler 1-2 mm çapındadır (mukozal kapiller damarların yaklaşık 10 katı). En sık mide proksimalinde küçük kurvaturda yerleşirler. Etyolojisi bilinmemektedir. Kanama genellikle kendi kendini sınırlar ancak tekrar kanama sık görülür^{34,35}.

Gastrik antral vasküler ektazi nadir bir ÜGİK nedenidir. Genellikle portal hipertansif gastropati ile karıştırılır. Endoskopik görünümü kırmızımsı bantların kolonlar halinde radyal olarak pilora doğru ilerlemesi şeklindedir. Karpuz üzerindeki çizgilere benzediği için "karpuz (watermelon) mide" olarak da adlandırılır. Bu kırmızı bantlar genişlemiş mukozal damarlardır. İdiyopattir ancak gastroduodenal prolapsus, portal hipertansiyon ve sistemik sklerozda oluşabilirler. Genellikle masif kanamaya neden olmaz, yavaş kan kaybı şeklinde kendini gösterir^{34,36,37}.

Vasküler malformasyonlar, arteriyovenöz malformasyonlar, vasküler ektazi, anjiyodisplazi ve telenjiyektazileri kapsar. Nadir ÜGİK nedenlerindendir³⁴.

Aortoenterik fistüller aort ile gastrointestinal kanal arasında direkt bağlantıdır. Tipik olarak prostetik aortik greft hastalarında görülür. Ayrıca aort anevrizmaları, radyoterapi, travma ve tümör invazyonu da aortoenterik fistüllere neden olabilir³⁴.

Hemobilia, hepatobiliyer kanaldan olan kanamalardır. Hepatik ya da biliyer kanal yaralanması sonucu oluşabilir. Nedenleri arasında travma, karaciğer biyopsisi, perkütan transhepatik kolanjiyografi, hepatobiliyer tümörler, safra taşları ve karaciğer abseleri yer alır³⁴.

Hemosukkus pankreatikus pankreatik kanaldan olan kanamalardır. Kronik pankreatit, psödokistler, pankreatik tümörler kanamaya neden olabilirler³⁴.

Üst gastrointestinal kanal tümörleri ÜGİK'ların %3'ten azını oluştururlar. Malign (adenokarsinom, lenfoma) ya da benign (leiomyom) olabilirler³⁴.

Peptik Ülser Kanamaları

Hayatı tehdit eden ÜGİK'nın en önemli nedeni peptik ülser kanamasıdır. Belirgin kanamaya ülser tabanındaki arterin erode olması neden olur (Resim 1). Peptik ülserli hastaların yaklaşık %10'unda kanama ilk semptom olabilir ve peptik ülserli hastaların %20'sinde en az bir kez kanama gelişmektedir¹³. Peptik ülser hastalığının hastaneye yatış ve mortalite oranları zamanla azalmış olmasına karşın, üst gastrointestinal kanama nedeni ile olan mortalite sabit kalmıştır¹. Duodenal ülser nedenli kanama, gastrik ülserden yaklaşık 2 kat fazladır¹.

Ülser Kanamasını Tetikleyen Etkenler (Risk Etkenleri)

Ülser kanamasını tetikleyen en belirgin nedenler gastrik asit, Helikobakter pilori infeksiyonu ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımınıdır. Ayrıca kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık, hastanede yatış, kronik akciğer hastalığı ve siroz ülser kanaması için risk etkenleridir¹.

Gastrik Asit: Mide asitinin peptik ülser hastalığındaki rolü kanıtlanmıştır. ÜGİK'da da mide asiti önemli rol oynar. Bununla ilgili en iyi kanıt PPI'nin ÜGİK'lı hastalarda tekrar kanama riskini azaltması ile ortaya çıkmıştır¹.

Peptik Ülser Kanaması Olan Hastaya Yaklaşım

ÜGİK'sında hematemez ve/veya melena en belirgin semptomlardır. Hematemez, gastrointestinal kanal içindeki taze veya beklemiş kanın kusulması demektir. Parlak kırmızı renkte olabileceği gibi, pıhtılı ya da koyu kahverengi "kahve telvesi" renginde de olabilir. Melena, siyah renkli, pis kokulu, cıvık, katran gibi dışkıyı tanımlar. Hematokezya rektumdan parlak kırmızı ya da vişne çürüğü renginde kanamadır. Genellikle alt gastrointestinal kanamanın belirtisi olmakla beraber masif ÜGİK olan hastalarda da görülebilir. Bir çalışmada hematokezya ile başvuran 80 hasta değerlendirilmiş ve bunların %74'ünde kolon lezyonu, %11'inde üst Gİ kanal lezyonu, %9'unda ince barsak kökenli lezyon saptanmıştır. %6'sında lezyon saptanmamıştır³⁹. ÜGİK olup hematokezya ile başvuran hastada kanama genellikle masiftir ve hastanın ortostatik hipotansiyonu vardır.

Bazen hastalar doğrudan kanama semptomları ile değil de baş dönmesi, halsizlik, senkop, dispne, angina pectoris veya şok tablosu gibi dolaylı gastrointestinal kanama semptom ve bulguları ile karşımıza çıkabilirler³⁴. Bu semptomlarla gelen hastada iyi bir öykü ve fizik muayene gereklidir.

Hastanın hikayesinde aspirin ve diğer NSAİİ, antikoagülan ilaç alımı, alkol kullanımı, karaciğer hastalığı ve varis hikayesi, ülser hikayesi, kilo kaybı sorgulanmalıdır. Ayrıca diğer yandaş hastalıklar (malignensi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı vs.) not edilmelidir.

Fizik muayenede öncelikle vital bulgular değerlendirilmelidir. Postural hipotansiyonu olan hastalarda en az %10 kan kaybı, şok tablosu olanlarda ise en az %20 kan kaybı vardır¹ (Tablo 2). Rektal tuşede melena veya hematokezya görülebilir.

Tablo 2: Hemodinamik durum, kan kaybı derecesi ve gastrointestinal kanama şiddeti¹

Hemodinamik durumu	Kanama derecesi (%)	Kanama şiddeti
Şok	20-25	Masif
Postural hipotansiyon	10-20	Orta
Normal	<10	Hafif

Bazı laboratuvar testleri hasta değerlendirilmesinde yardımcıdır. Hemoglobin (Hb) ve Hematokrit (Hct) transfüzyon ihtiyacını gösterir. Ancak başlangıçta bu iki değer de hemokonsantrasyon nedeni ile normal ya da yüksek olabilirler. Birkaç saat sonra doğru değerleri gösterirler. Bunlara ek olarak trombosit sayısı, protrombin zamanı, serum üre ve kreatinin değerleri yardımcıdır.

Bu bulgularla gelen hastada ilk başlangıçta yapılması gereken hastanın resusitasyonudur. Burada amaç hemodinamik dengeyi sağlamak olmalıdır. Burada en az 2 geniş çaplı periferik kateter ya da santral venöz kateter takılarak sıvı replasmanı yapılmalıdır. Hastanın durumu kararlı bir hal aldıktan sonra ileri inceleme ve risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Risk Değerlendirmesi

AÜGİK hafif bir kanama ile ölüme kadar gidebilen şiddetli kanama arasında geniş aralıklı bir hastalıktır. Bindokuzyüzaltmışlı yıllardan beri mortalite oranları değişmemiş olup, birçok çalışmada %5-10 arasında seyretmektedir¹.

ÜGİK'lı hastanın prognozunu önceden belirlemek hastanın tedavi yaklaşımında yardımcı olur. Bunun için yapılan nazogastrik tüp aspirasyonunun rolü tartışmalıdır. Nazogastrik aspirasyonda kan ya da kahve telvesi şeklinde sıvı gelmesi kanamanın yüksek riskli bir lezyondan olduğunu düşündürür. Ancak eğer pilor kapalı ise ve pilor arkasında kanama var ise nazogastrik aspirasyon temiz olabilir. Yapılan bir çalışmada temiz aspirasyon durumunda mortalite oranı %6, kırmızı kan olduğunda %18, hem kırmızı aspirasyon hem de hematokezya varsa %30'dur³⁴.

ÜGİK hastalarında kötü gidişi gösterebilecek birkaç prognostik etken vardır¹ (Tablo 3). Bu prognostik etkenlerin dışında risk değerlendirmesi için çeşitli risk skorları geliştirilmiştir. Bu risk skorları tekrar kanama ve mortalite riskini öngörmeye yararlar. Böylece yoğun bakım izlemi gerektiren hastalar, acil endoskopi gerektiren hastalar ayırt edilebilir^{9,10,41,42}.

Tablo 3: Üst gastrointestinal kanamada kötü gidişatı gösteren risk etkenleri

İleri yaş (>60)
Şok durumu (Sistolik kan basıncı <100 mmHg, Nabız >100 /dak.
Malignensi
Varis kanaması
Kanamanın hastanede başlaması
Ciddi koagülopati
Endoskopide aktif kanama
Hematemez ya da hematokezya
Büyük ülserden (>2cm) kanama
Yandaş hastalık sayısının fazla olması

Blatchford skoru klinik ve laboratuvar değerlerini kullanarak geliştirilmiştir⁴² (Tablo 4). Burada endoskopik değerlendirme yoktur. Avantajı hasta hakkında hızlıca risk değerlendirmesi yapabilmesidir. Dezavantajı ise endoskopik değerlendirme olmamasıdır. Eğer Blatchford skoru >0 ise yüksek riski gösterir ve klinik müdahale gerekir. Bu skorun sensitivitesi yüksek, spesifisitesi ise düşüktür^{42,43,44}.

Rockall skoru tekrar kanama ve mortaliteyi öngörmeye yarayan bir skorlama sistemidir¹¹ (Tablo 5). Klinik Rockall skoru rutin klinik değişkenlerden (yaş, şok varlığı, yandaş hastalık varlığı) oluşur. Tam Rockall skoru ise klinik değişkenlere ek olarak endoskopik değişkenleri de (endoskopik tanı ve yeni kanama işareti) içerir. Tekrar kanama ve mortalite için tam Rockall skoru ≤ 2 ise düşük risk, 3-5 ise orta risk, ≥ 6 ise yüksek risklidir^{11,42,43} (Tablo 6).

Tablo 4: Blatchford skoru

Başvuru Risk Belirteci	Skor değeri
Kan Üre Azotu (mg/dl)	
≥18.2 ila <22.4	2
≥22.4 ila <28	3
≥28 ila <70	4
≥70	6
Erkek için hemoglobin değeri (g/dL)	
≥12 ila <13	1
≥10 ila <12	3
<10	6
Kadın için hemoglobin değeri (g/dL)	
≥10 ila <12	1
<10	6
Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)	
≥100 ila <109	1
≥90 ila <99	2
<90	3
Diğer belirteçler	
Nabız ≥100/dakika	1
Melena ile ortaya çıkma	1
Senkop ile ortaya çıkma	2
Karaciğer hastalığı	2
Kalp yetmezliği	2
Skor 0-23 arasındadır. Toplam skor >0 ise yüksek riski gösterir.	

Tablo 5: Rockall risk skoru

Değişken	Skor			
	0	1	2	3
Yaş	<60	60-79	≥80	
Şok		Nabız > 100/dk	SKB<100mmHg	
Yandaş hastalık			KAH, KKY, diğer majör komorbiditeler	<i>Böb.yetmezliği, karaciğer yetmezliği, metastatik malignensi</i>
Endoskopik tanı	Mallory-Weiss yırtığı veya lezyon yok	Peptik ülser, erozif özofajit	Üst GI kanalın malignensisi	
<i>Kanama belirtici</i>	<i>Temiz tabanlı ülser, düz pigmente nokta</i>		<i>Üst GI kanalda kan; yapışık pıhtı, görünür damar, kanama</i>	

Tablo 6: Rockall skoruna göre tekrar kanama ve mortalite riski

	Skor								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8+
Tekrar kanama (%)	4.9	3.4	5.3	11.2	14.1	24.1	32.9	43.8	41.8
Mortalite (toplam %)	0	0	0.2	2.9	5.3	10.8	17.3	27.0	41.1

Endoskopi

Hasta hemodinamik olarak kararlı hale geldiğinde yapılacak işlem endoskopidir. Eğer mide ve proksimal duodenum başarılı bir şekilde görülebilirse endoskopinin sensitivitesi %92, spesifitesi %100'dür. Ayrıca endoskopi ile o anda tedavi yapılabilir³⁴. Baryumlu grafinin sensitivitesi %54'tür. Bu nedenle endoskopi ÜGİK tanısı için seçkin bir tekniktir. Midedeki kan nazogastrik lavaj ile boşaltılabilir. İntravenöz eritromisin mide boşalmasını

uyarmak için verilebilir. Bu işlemler endoskopik görüntünün kaliteli olması için gereklidir^{13,34}. Başarılı bir endoskopik inceleme sadece kanamanın yerini tanımlamaz, ayrıca bizim prognoz hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar. Forrest, spesifik endoskopik bulgularını tanımlamış ve tekrar kanama riski ile ilişkilendirmiştir⁴⁵ (Tablo 7) (Resim 2).

Tablo 7: Forrest sınıflaması ve tekrar kanama oranları⁴⁵

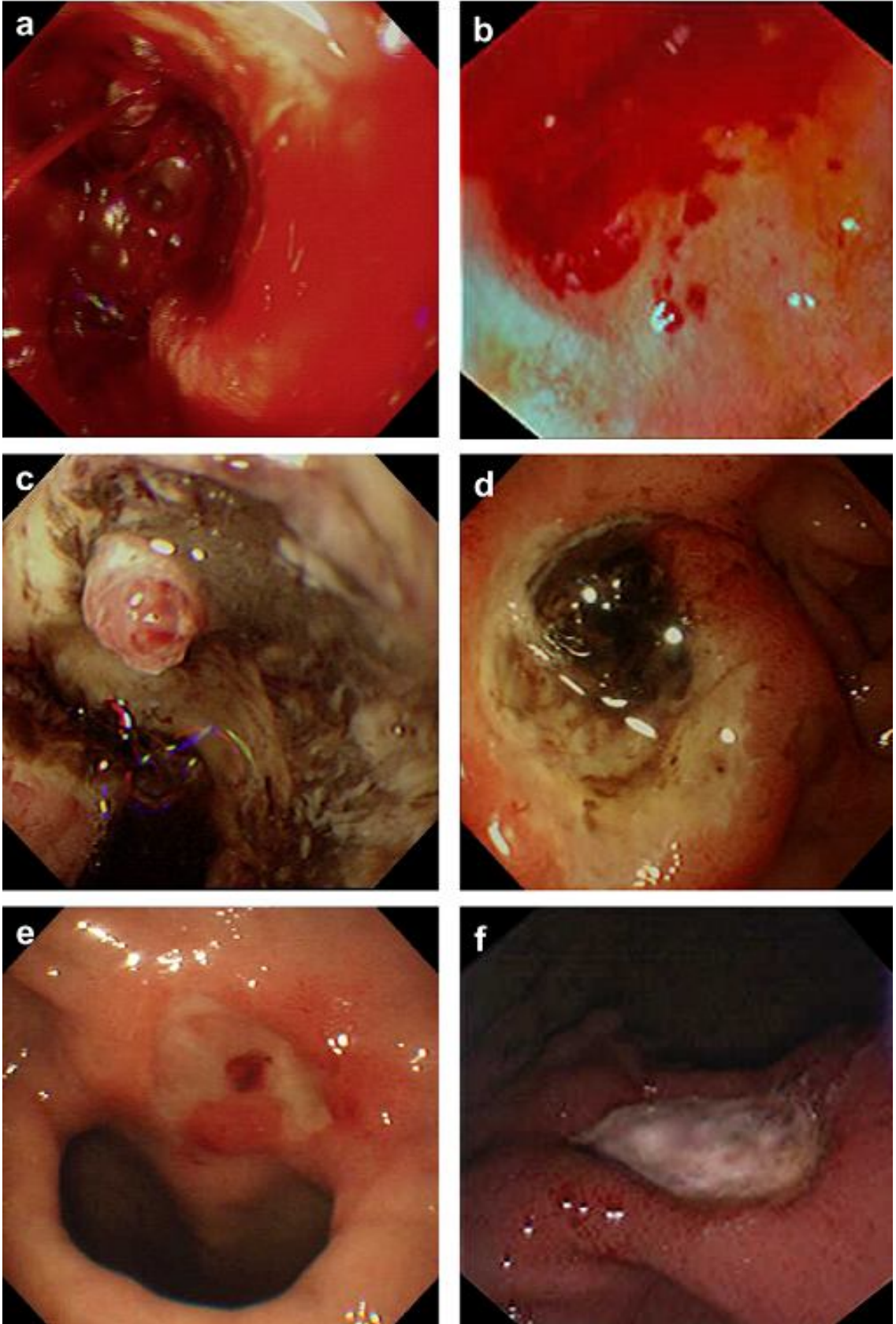
Sınıf	Endoskopik Tanım	Tekrar kanama oranı (%)
Ia	Fışkırır tarzda kanama	80-90
Ib	Sızıntı tarzında kanama	10-30
IIa	Kanamayan görünür damar	50-60
IIb	Yapışık pıhtı	25-35
IIc	Ülser tabanında siyah nokta	0-8
III	Temiz ülser tabanı	0-12

Laine ve Peterson'un çeşitli çalışmaların verilerinden yaptıkları bir derlemede kanama için yüksek riskli belirteci (aktif kanama ya da kanamayan görünür damar) olan hastalarda yüksek oranda tekrar kanama ve bununla birlikte yüksek morbidite ve mortalitenin olduğu gösterilmiştir. Yüksek risk belirteci olmayanlarda (temiz ülser zemini veya düz pigmente noktalar) tekrar kanama riski ve mortalite oranları çok düşüktür³ (Tablo 8).

Endoskopik yeni kanama işaretinin dışında ÜGİK ile başvuran hastalarda endoskopinin erken yapılması da önemlidir. Yapılan bir çalışmada hastaneye başvurudan sonra ilk 24 saat içinde yapılan endoskopinin hastanede yatış süresini, tekrar kanamayı ve cerrahi girişim oranlarını azalttığı gösterilmiştir⁴⁶.

Tablo 8: Ülser görünümüne göre prevalans ve sonlanım verileri³

Endoskopik bulgu	Prevalans (%)	Tekrar kanama (%)	Cerrahi (%)	Mortalite (%)
Aktif kanama	18	55	35	11
Görünür damar	17	43	34	11
Yapışık pıhtı	17	22	10	7
Düz nokta	20	10	6	3
Temiz taban	42	5	0,5	2



Resim 2: Forrest sınıflaması. a)Ia-fıskıran kanama; b)Ib-sızan kanama; c)IIa-görünür damar; d)IIb-yapışık pıhtı; e)IIc-düz benek; f)III-temiz ülser tabanı.

Tedavi

Başlangıç Tedavisi

Yukarıda da belirtildiği gibi ilk yapılacak olan hastanın hemodinamik olarak kararlı hale getirilmesi ve resusitasyonudur. Hastalara en az 2 geniş çaplı periferik damar yolu ya da santral venöz yol açmak gerekir. Kristalloid sıvılar kan basıncını normal düzeyde tutmak için verilmelidir. Hemodinamik olarak kararlı olmayan hastalar yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Hastaların yaşamsal bulguları ve idrar çıkışı izlenmelidir. Gerekirse oksijen tedavisi verilmelidir.

Yüksek riskli hastalara (örneğin yaşlı ya da koroner arter hastalığı olanlar) hematokrit değeri %30 üzerinde olacak şekilde kan transfüzyonu yapılmalıdır. Genç hastalarda bu değer %20-25 arasında olabilir. Koagülopatisi olan hastalara taze donmuş plazma ya da K vitamini, trombosit sayısı <50.000/mm³ ise trombosit süspansiyonları verilebilir¹.

Endoskopik Tedavi

Peptik ülser kanamalarının %75-80'i kendiliğinden durur. %20 hastada ısrarcı ya da tekrar kanama olmaktadır^{1,13}. Endoskopik görünüm tekrar kanama riski açısından yol göstericidir (Tablo7 ve 8). Barkun ve ark. yaptığı bir metaanalizde endoskopik tedavinin tekrar kanama riskini farmakolojik tedaviye göre önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir⁴⁷. Sadece tıbbi tedavi ile endoskopide aktif kanaması olan ülserlerin %55-90'ı, görünür damarı olan ülserlerin %40-50'si tekrar kanarlar. Bu ülserlerde endoskopik tedavinin hem tekrar kanamayı, hem de mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Temiz tabanlı ve düz pigmente noktaları olan ülserlerde tekrar kanama riski düşüktür ve bu ülserlere endoskopik tedavi yapılmasına gerek yoktur^{1,9,48,49}.

Yapışık pıhtı, kanamalı ülserlerin yaklaşık %10'unda görülür ve %25-35'i tekrar kanarlar. Bu ülserlerin endoskopik tedavisi tartışmalıdır³⁴. 1989'da National Institutes of Health'ın yayınladığı kılavuzda yapışık pıhtıların endoskopik tedavisi önerilmezken, 2002'de British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee'nin kılavuzunda tedavi önerilmektedir^{34,48}.

Çeşitli tiplerde endoskopik tedavi seçenekleri bildirilmiştir. Bunlar arasında enjeksiyon tedavisi, termal koagülasyon, hemostatik klipler, argon plazma koagülasyon yer alır.

Enjeksiyon Tedavisi

Enjeksiyon tedavisinde amaç ülser bölgesinde hidrostatik basınç, doku ödemi, vazokonstüksiyon ve inflamatuvar değişiklikler yaratmaktır. Öğrenmesi ve uygulaması en kolay yöntemdir⁴⁹. Ucuzdur, basit bir iğne uçlu kateter yeterlidir¹³.

Epinefrin en sık kullanılan solüsyon olup ilk olarak 1988'de Chung ve ark. tarafından etkinliği gösterilmiştir⁵⁰. 1/10.000 seyreltilmiş olarak hazırlanır. Etki mekanizması vazokonstüksiyon ve tampon etkisine dayanır. Yapılan çalışmalarda tekrar kanama oranlarının %15-36 arasında olduğu gösterilmiştir⁴⁸. Kanama bölgesine submukozal enjeksiyonla 1-2 ml bölünmüş dozlarda, toplam 5-10 ml enjekte edilir¹³ (Resim 3). Lin ve ark. yaptığı bir çalışmada 13-20 ml epinefrin enjeksiyonunun 5-10 ml'ye göre, Park ve ark. yaptığı çalışmada ise 35-45 ml enjeksiyonun, 15-25 ml dozuna göre tekrar kanamayı anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir^{51,52}.

Tampon etkisinden faydalanılan diğer ajanlar serum fizyolojik, %3 NaCl, distile su ve %50 glukoz solusyonudur. Etkinlikleri benzerdir¹³. Liou ve ark. yaptığı bir çalışmada serum fizyolojik, epinefrin ile karşılaştırılmıştır. Burada başlangıç hemostaz serum fizyolojik grubunda anlamlı derecede düşük oranda iken tekrar kanama oranları benzer saptanmıştır⁵³.

Enjeksiyon tedavisi için sklerozan ajanlar da kullanılmaktadır. Bunlar polidokanol, alkol, sodyum tetradesil sülfat gibi ajanlardır. Burada amaç inflamatuvar değişiklikler ve doku hasarı yaparak tampon etkisi yaratmaktır. Ülser bölgesine 0,1-0,3 ml dozlarında, toplam doz 2 ml'yi geçmeyecek şekilde uygulanır. Daha yüksek dozlarda komplikasyon riski artmaktadır^{13,49}.

Fibrin yapıştırıcılar, fibrinojen ve trombinin yapıştırıcı benzeri bir sıvı ile karıştırılması sonucunda oluştururlar. Buradaki amaç fizyolojik hemostazı en az yan etki ile sağlamaktır^{13,49}.

Siyanoakrilat (N-butil-2-siyanoakrilat) kullanımının rolü tartışmalıdır. Siyanoakrilat direk damar içine enjekte edilir ve doku yapıştırıcı etkisinden faydalanılır. Ciddi yan etkisi olabilen (arteryal emboli) bir ilaçtır^{48,49}.



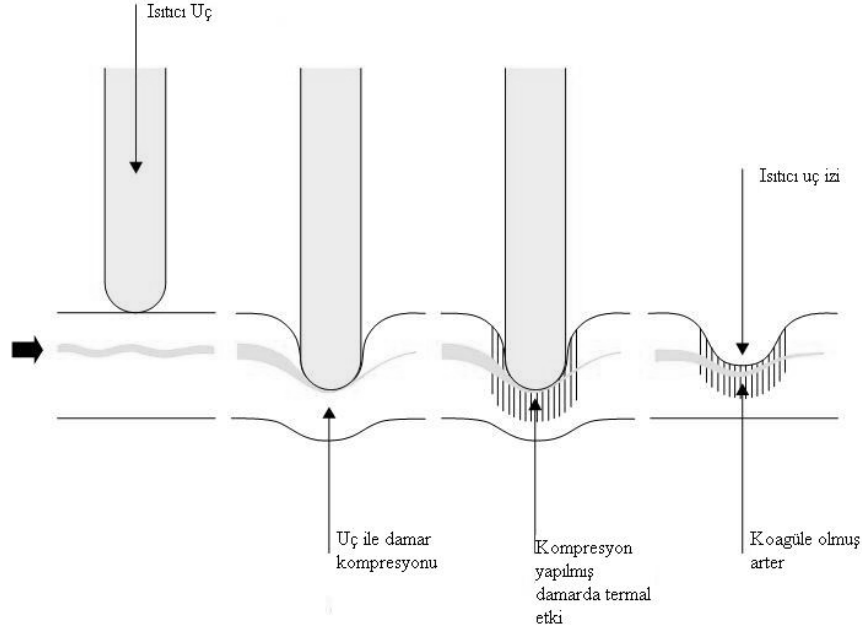
Resim 3: Üzerinde görünen damarı olan bir ülser (Forrest 2a) yapılan Epinefrin enjeksiyonu görülmektedir.

Termal Koagülasyon

Termal tedavide amaç yüksek ısı ile ülser altındaki damarı koagüle ederek akut hemostazı sağlamak ve tekrar kanamayı azaltmaktır. Çeşitli termal teknikler kullanılmaktadır. Bunlar ısıtıcı uç (heater probe), argon plazma koagülasyon, lazer tedavisi ve elektrokoter tedavisidir¹³.

Isıtıcı uç (Heater Probe):

Isıtıcı uç çok kullanımlı bir kateterin ucunda ısı oluşturarak koagülasyon oluşturur. Isıtıcı uç ile aynı zamanda damar duvarına baskı yapılır. Böylece birçok ülser kanamasında etkin hemostaz sağlanır. Tedavi sırasında ısıtıcı ucun distal ucu direk olarak kanama bölgesine uygulanır. Aktif kanamalı hastaların %78'inde başlangıçta hemostazı sağladığı gösterilmiştir¹³ (Resim 4).



Resim 4: Üstte ısıtıcı uç ile termal tedavi şematize edilmiştir

Bipolar elektrokoagülasyon:

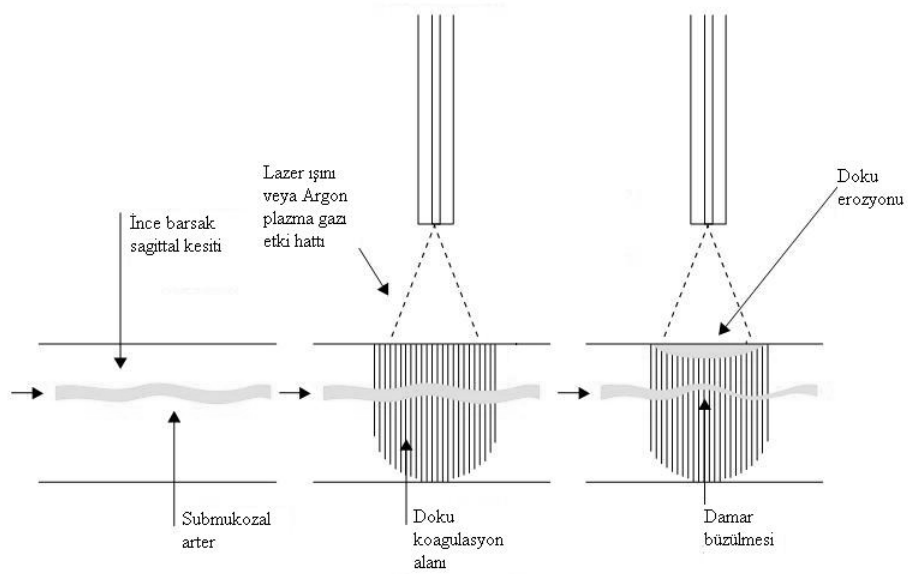
Bipolar probalar dokuya elektrik vererek burada ısı enerjisi açığa çıkarırlar ve bu da koagülasyonu sağlar. Lin ve ark., bu yöntemi epinefrin enjeksiyonu ile karşılaştırmışlar ve tekrar kanama oranlarını ve transfüzyon ihtiyacını anlamlı ölçüde düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada mortalite oranları ve hastanede kalış değişmemiştir⁵⁴. Laine ve ark., yüksek riskli kanamalı ülserlerde bipolar elektrokoagülasyonun serum fizyolojik enjeksiyonuna göre tekrar kanama riskini azalttığını saptamışlardır⁵⁵.

Lazer tedavisi:

Lazer tedavisi önceleri hemostaz için kullanılmıştır. En sık kullanılan lazer Nd:YAG (neodymium:yttrium-aluminium-garnet) lazerdir. Bu lazerin ışığı dokuda termal enerji ile koagülasyon yaratır. Pahalı bir yöntem olması, taşınamaması ve etkin alternatif yöntemlerin olması nedeni ile artık nadiren kullanılmaktadır^{13,49} (Resim 5).

Argon Plazma Koagülasyon (APK):

APK son zamanlarda kullanılmaya başlanan bir yöntemdir. Burada iyonize argon gazı ile dokuda termal hasar oluşturulur. Yaptığı hasar yüzeyseldir ve beraberinde mekanik kompresyon yoktur. Avantajı güvenli ve kullanımının kolay olmasıdır^{13,49}. Yapılan bir çalışmada epinefrin ile kombine edilen APK ve ısıtıcı uç karşılaştırılmış ve aralarında etkinlik yönünden fark saptanmamıştır⁵⁶. Bir Cochrane derlemesinde APK'nın varis dışı üst gastrointestinal kanamalarda diğer endoskopik tedaviler ile benzer etkinlikte olduğu bildirilmiştir⁵⁷ (Resim 5).



Resim 5: Nonkontakt termal tedaviler olan lazer ve APK'nın uygulanma prensipleri benzerdir. Yukarıdaki resimde şematize edilmiştir.

Mekanik Tedavi

Mekanik yöntemler ülser kanamasını cerrahi prensiplere benzer şekilde durdururlar. En sık kullanılan yöntem hemokliplerdir. İlk olarak 1975 yılında Hayashi tarafından kullanılmıştır. Burada mekanik kompresyon ile alttaki damar bağlanır. İnflamasyon ve akut doku hasarı yoktur. Çeşitli modellerde klipler geliştirilmiştir. İki ya da üç bacaklı olabilirler^{13,48,49}. Hemoklip ile başlangıç hemostazı sağlama %100'e varan oranlarda bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda

hemoklip tedavisinin enjeksiyon ve ısıtıcı prob tedavisine oranla tekrar kanama oranını azalttığı gösterilmiştir⁴⁷.

Lastik bant ve endoloop tedavisi diğer mekanik yöntemlerdir, ancak peptik ülser kanamasından ziyade varis ve ülser dışı kanamalarda kullanılırlar⁴⁸.

Farmakolojik Tedavi

Endoskopik hemostatik tedavi üst gastrointestinal kanamalarda olumsuz olayları azaltır ancak tamamen ortadan kaldırmaz. Bu nedenle daha ileri iyileştirici tedavilere gereksinim vardır. Farmakoterapi adjuvan tedavi için iyi bir seçenektir, çünkü uygulamak için herhangi bir teknik yeteneğe gereksinim duyulmaz⁵⁸. Burada asit baskılayıcı tedavi önemli yer tutar. Mide ve duodenumda hemostaz gastrik asit ile inhibe olur. Çünkü gastrik asit pıhtı oluşumunu inhibe eder ve pıhtı yıkımını uyarır. İn vitro çalışmalarda pH 6.0'da, oluşmuş trombosit kümelenmelerinin bozulduğu, pH 5.4'te plazma koagülasyonu ve trombosit kümelenmesinin ortadan kalktığı ve pH 4.0'te daha önceden oluşmuş fibrin pıhtıların yıkıldığı gösterilmiştir¹⁴. Pepsin, asidik ortamda pıhtı sindirimini artırarak koagülasyonu inhibe edebilir⁵⁹. Peptik ülserden tekrar kanama riski ilk üç günde en yüksek orandadır¹. Tüm bu bulgulardan yola çıkarak asit baskılayıcı tedaviyi intragastrik pH >6 olacak şekilde ve kanamadan sonra en az üç gün uygulamak gerekir⁵⁸.

H₂ Reseptör Blokörleri (H₂RB)

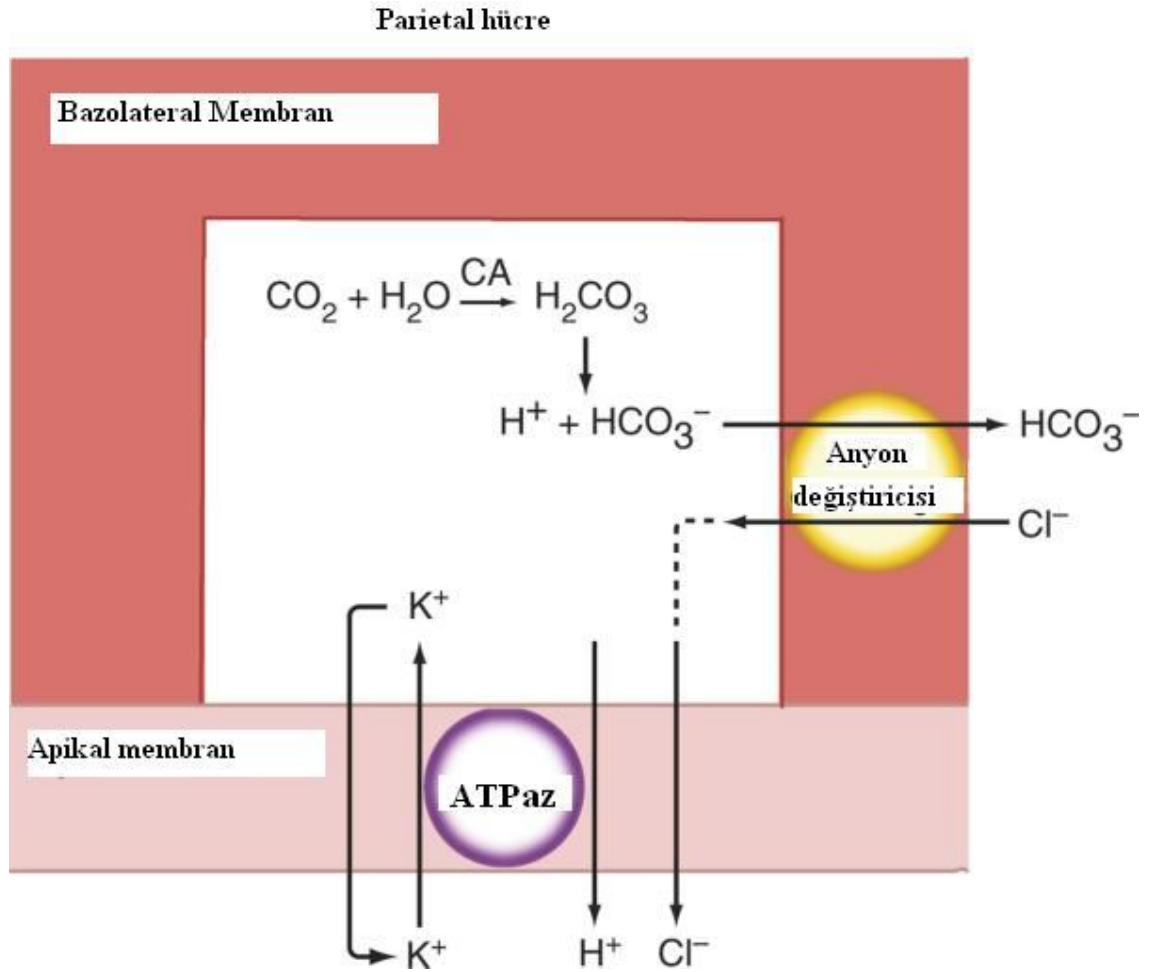
H₂RB peptik ülser kanamalı hasta grubunda ilk denenen asit baskılayıcı ilaçlardır. 1985 yılında Collins ve Langman varis dışı üst gastrointestinal kanamada simetidin veya ranitidinin plasebo ile karşılaştırıldığı toplam 2670 hasta içeren 27 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizini yayınlamışlardır. Burada H₂RB grubunda mortalite ve cerrahi girişimin anlamlı derecede azaldığı, ancak tekrar kanama riskinde değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın alt grup analizinde bu etkilerin özellikle gastrik ülser grubunda olduğu, duodenal ülserlere ise etkisi olmadığı bulunmuştur⁶⁰. 2002 yılında Levine ve ark. tarafından yapılan yeni bir meta-analizde peptik ülser kanamasında simetidin, ranitidin veya famotidinin plasebo ile karşılaştırıldığı 30 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Burada ise H₂RB'nin mortalite, tekrar kanama ve cerrahi girişim üzerinde etkisinin olduğuna dair kanıt bulunamamıştır. Bu çalışmanın alt grup analizinde gastrik ülser kanamasında tekrar kanama ve cerrahi girişim oranlarının daha az olduğu ancak mortalite oranlarının

değişmediği, duodenal ülser kanamasında ise klinik gidişte anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür⁶¹. Proton pompa inhibitörleri ile H₂RB'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise proton pompa inhibitörleri daha etkin olduğu bulunmuştur⁶²⁻⁶⁴.

Proton Pompa İnhibitörleri

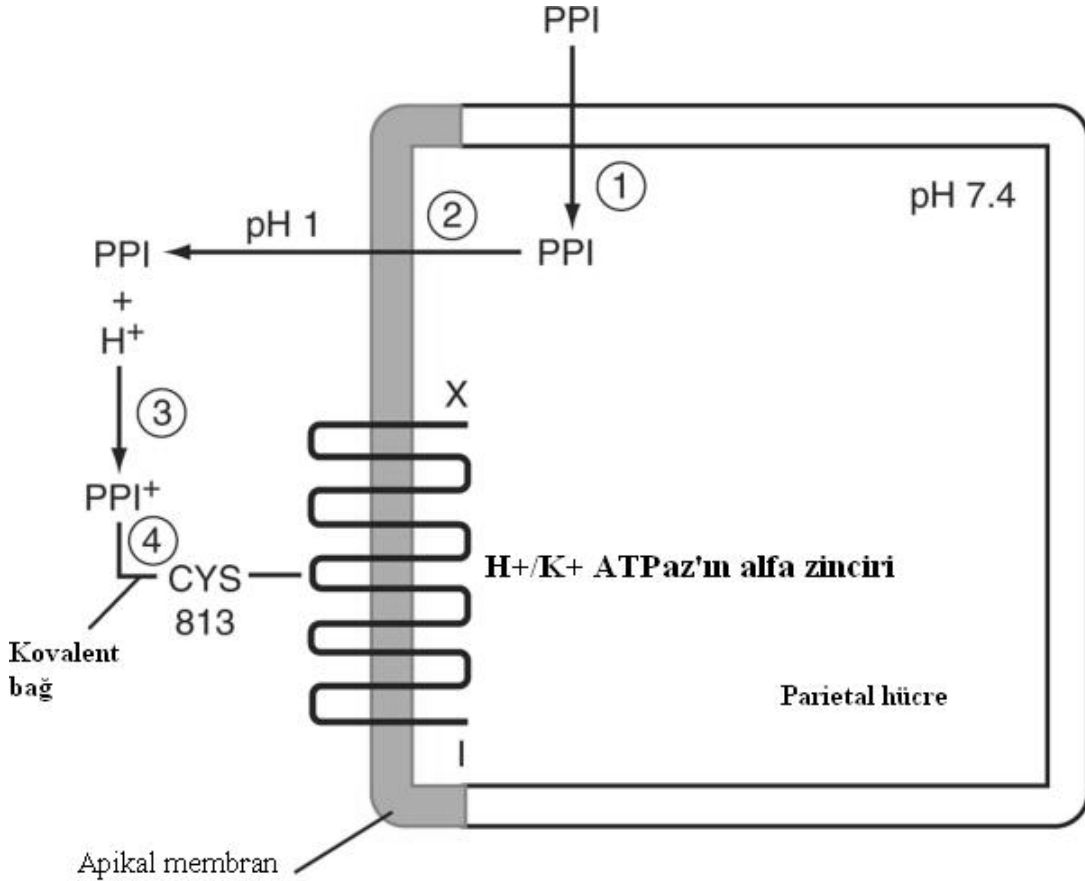
Patofizyoloji

Proton pompası (H⁺/K⁺-ATPaz) parietal hücrelerde gastrik asit sekresyonunun son basamağıdır²⁰. Bu enzim parietal hücrelerin apikal membranında bulunur. Proton pompası lümene proton salarken gerekli enerji ATP'den sağlanır. ATPaz fosforile ve defosforile olurken gastrik lümene H⁺ (ya da H₃O⁺) salınır ve karşılığında K⁺ hücreye alınır. Bu işlem sırasında Cl⁻ iyonları da H⁺'e eşlik eder. Bu iyon hareketleri ile 160 milyon nM H⁺ lümene salgılanır^{1,13,65} (Resim 6).



Resim 6: Parietal hücrede proton pompası

H^+/K^+ -ATPaz iki subüniteden oluşur. Büyük olan alfa katalitik subünit 95 kDa ağırlığındadır ve ATP ile reaksiyona girer, küçük olan beta subüniti ise glikozillenmiştir, 55 kDa ağırlığındadır ve pompanın fonksiyonunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir¹. Proton pompa inhibitörleri olarak bilinen benzimidazol türevleri alfa subünitesine kovalent olarak bağlanarak pompa fonksiyonunu inhibe ederler. Bunlar omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazol'dür. PPI'ler zayıf bazlardır ve parietal hücrelerin sekretuar kanaliküllerinde ön ilaç olarak birikirler. Bu ilaçlar kanaliküllerin asit ortamında aktif hale gelirler. Bu aktif form proton pompasında alfa subünitenin sistein rezidülerindeki sülfidril grubuna kovalent olarak bağlanır. Burada en kritik rol 813. konumdaki sistein rezidüsüdür¹ (Resim 7).



Resim 7: Resimde PPI'nin H^+/K^+ -ATPaz'a bağlanması görülmektedir

Enzimin bu şekilde kovalent inhibisyonu spesifik ve uzun süreli gastrik asit sekresyon bozulmasına yol açar. İn vitro çalışmalarda pantoprazolün

813'teki sisteine ek olarak daha derinde bulunan 822. konumdaki sisteine de bağlandığı gösterilmiştir. Diğer PPI'lere göre pantoprazol kullanımında asit sekresyonunun geri dönüşünün uzaması muhtemelen bu 822'deki sistenle bağlanması nedeniyle olmaktadır⁶⁶.

Proton pompa inhibitörleri en etkin asit inhibitörleridir. pH kontrolünü H₂RB'den daha iyi yaparlar². Bütün PPI'ler önemli oranda karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi ile metabolize edilirler. Bununla birlikte PPI metabolizmasında rol oynayan enzim olan CYP2C19'da önemli genetik polimorfizmler saptanmıştır. Beyazların yaklaşık %3'ünde ve Asyalıların %15'inde CYP2C19 eksikliği görülmektedir. Bu polimorfizm özellikle omeprazol, lansoprazol ve pantoprazolün metabolizmasının yetersiz olmasına ve plazma düzeylerinin yükselmesine neden olur. Bu da gastrik pH'da artışla sonuçlanır^{67,68}.

Peptik Ülser Kanaması ve Proton Pompa İnhibitörleri

Proton pompa inhibitörleri asit inhibisyonu yapıp hem pıhtı oluşumuna hem de ülser iyileşmesine etki ederek peptik ülser kanamalarında önemli rol oynarlar. Yakın zamanda yayınlanan bir Cochrane meta-analizinde randomize kontrollü çalışmalarda PPI'ler ve H₂RB veya plasebo karşılaştırılmıştır. 24 çalışma ve toplam 4373 hasta değerlendirilmiştir. Bu meta-analizde tekrar kanama oranları anlamlı oranda düşük bulunmuştur. PPI tedavisi, kontrol ile karşılaştırıldığında 30 günde tekrar kanama oranı düşüktür ve oranlar sırası ile %10,6 ve %17,3'tür. Yine üç günlük tekrar kanama oranlarında da PPI'ler lehine anlamlı düşme vardır (%8,3'e %14,2). 30 gün tekrar kanama oranları tüm alt gruplarda daha düşük olarak saptanmıştır. PPI çalışmanın metodolojisi, başlangıçtaki kanamanın endoskopik işareti, kontrol tedavisi (H₂RB veya plasebo), çalışmanın yapıldığı coğrafik bölge (Asya ya da diğer bölgeler), PPI verilme yöntemi (oral ya da intravenöz), PPI dozu (yüksek doz-80 mg bolus ardından 72 saat boyunca 8mg/saat infüzyon ya da düşük doz-daha az olan diğer tüm doz şekilleri) ve endoskopik hemostatik tedavi yapılıp yapılmamasından bağımsız olarak tekrar kanamayı anlamlı olarak azaltmışlardır. Bu meta-analizde ayrıca cerrahi tedaviye gidiş de PPI'lerde anlamlı olarak düşük saptanmıştır, sırası ile oranlar %6,1 ve %9,3'tür. PPI'lerin gidişatla ilgili tüm bu olumlu etkilerine karşın mortalite oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak alt grup analizinde yüksek riskli endoskopik

bulguları (aktif kanama ya da görünür damar) olanlarda PPI tedavisi ile mortalitede anlamlı oranda azalma gözlenmiştir (OR 0.53, %95 CI 0.31-0.91). yine başlangıçta standart tedavi olarak endoskopik tedavi yapılanlarda mortalite anlamlı olarak düşüktür (OR 0.54, %95 CI 0.30-0.96). Çalışmalar coğrafi bölgeye göre analiz edildiğinde Asya kökenli çalışmalarda mortalite düşüken diğer bölgelerde anlamlı etki saptanmamıştır^{62,63}. Ayrıca yapılan farklı üç meta-analizde PPI tedavisi yine H2RB veya plasebo ile karşılaştırılmıştır ve Cochrane meta-analizi ile benzer sonuçlar bulunmuştur^{69,70,71}.

Peptik ülser kanaması ile ilgili çalışmalarda en sık kullanılan PPI omeprazoldür. Bunu pantoprazol, lansoprazol ve esomeprazol izler. Çalışmalarda bir PPI molekülünün diğerine üstün olduğunu gösteren kanıtlar yoktur. Yine çalışmalarda optimal doz ve verilme yöntemi konusunda farklılıklar vardır. Yapılan bir çalışmada düşük doz (40mg) omeprazol ile yüksek doz omeprazol karşılaştırılmış ve yüksek doz grubunda hemorajik şok nedenli mortalite oranı ve tekrar kanama oranı anlamlı olarak düşük saptanmıştır⁷². 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada ise endoskopik tedavi yapıldıktan sonra yüksek doz PPI ile standart doz PPI karşılaştırılmış ve etkinlik yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır¹². British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee yayınladığı kılavuzda yüksek doz omeprazol tedavisini önermektedir⁷³.

Somatostatin ve Analogları

Somatostatin, asit ve pepsin sekresyonunu ve gastroduodenal mukozal kan akımını azaltarak peptik ülser kanaması patofizyolojisinde önemli yer tutar⁴⁹. Ancak bu teorik etkiler çalışmalarda desteklenmemiştir. Tsiborus ve ark. yaptığı bir çalışmada somatostatin ve pantoprazol karşılaştırılmış ve tekrar kanama oranları somatostatin grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır⁷⁴.

Dirençli Kanama

Peptik ülser kanamalarının çoğu endoskopik olarak kontrol altına alınmasına rağmen bazı hastalarda kanama durdurulamaz. Cerrahi ya da anjiyografik girişimler durdurulamayan kanamalarda endikedir. Eğer başlangıçta kanama kontrol altına alınır ve tekrar kanama olursa ikinci bir endoskopik bakı ve tedavi gerekebilir. Endoskopik tedavi ile kanama durdurulamaz ise yine cerrahi ya da anjiyografik girişim yapılabilir¹.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Planı

Bu çalışma tek merkezli, prospektif, çift-kör, randomize, kıyaslamalı bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya başlanmadan önce Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Hastalar

Onsekiz yaşından büyük, belirgin üst gastrointestinal kanama (hematemez ve/veya melena şikayeti) ile başvuran, endoskopide peptik ülser saptanıp yeni kanamaya ait belirteci olan (aktif kanayan ülser, ülserin üzerinde görünür damar ya da yapışık pıhtı-Forrest 1a, 1b, 2a, 2b) ve endoskopik tedavi uygulanan hastalar çalışmaya alınmıştır. Tekrar kanama için düşük riskli ülserler (Forrest 2c, 3), gastrik malignite, özofagus ya da fundal varis kanaması, Mallory-Weiss kanaması ya da kanamanın diğer nedenleri ile gebeliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca endoskopik tedavi ile kanaması kontrol altına alınamayan hastalar da çalışmaya alınmamıştır.

Endoskopi ve Tedavi

Hastalara başvurudan sonra ilk 12 saat içinde özofagogastroduodenoskopi yapılmış olup, peptik ülser saptandığında ülser çevresine ve ülser tabanına hemostaz sağlanması amacı ile aynı araştırmacı (E.Ü.) tarafından 1/10.000 oranında sulandırılmış Epinefrin ile enjeksiyon skleroterapisi yapılmıştır. Aktif kanamanın durması ve görünen damarın düzleşmesi hemostaz olarak kabul edilmiştir. Bundan sonra hastalar 2 gruba randomize edilmiştir. Randomizasyon servis asistanı tarafından yapılmış olup endoskopist ve hasta tedaviyi bilmemekte idi. Birinci gruba Pantoprazol 80 mg İV bolus ve ardından 8mg/saat toplam 72 saat İV infüzyon; ikinci gruba ise Pantoprazol 80 mg İV bolus ardından 2x40 mg İV bolus 72 saat olarak verilmiştir. Üç günlük tedavi ardından tüm hastalara Pantoprazol 2x40 mg oral olarak 30. güne kadar devam edilmiştir.

Takip

Hastaların vital bulguları (kan basıncı ve nabız sayısı), kan transfüzyonları kaydedilmiştir. Kan transfüzyon kriterleri şöyle belirlenmiştir: 60 yaşından büyük hastalara Hb değeri 9.5 g/dl'den küçük ise, daha genç hastalarda Hb değeri 8 g/dl'den küçük ise kan transfüzyonu yapılmıştır. Eğer hastada şok hali varsa her iki grupta da Hb değerinden bağımsız olarak kan

transfüzyonu yapılmıştır. Hb değeri hasta taburcu olana dek 8 saatte bir izlenmiştir.

Tekrar kanama kriterleri; endoskopik tedaviden sonra hematemez gelişmesi, şok olması, ortostatik hipotansiyon olması, kan transfüzyonuna rağmen Hb değerinde 2 g/dl'den fazla düşme olarak belirlenmiştir. Tekrar kanama şüphesi olan hastalara eğer tıbbi açıdan mümkünse tekrar endoskopi yapıp tekrar kanama doğrulandı ise gerekirse tekrar skleroterapi uygulanmıştır.

Tekrar kanama ile ilgili semptom ve bulguları olmayan hastalar en az 72 saat izlenmiş olup hemodinamik olarak stabil iseler ve ağızdan beslenmeyi tolere edebiliyorlarsa taburcu edilmişlerdir. Hastalar 30. gün sonunda çağırılarak ya da telefon ile bilgi alınarak durumları değerlendirilmiştir.

Sonlanım Noktaları

Erken kanama nüksü (ilk 72 saat içinde), geç kanama nüksü (3-30 gün içinde), kan transfüzyonu ihtiyacı, kanama nedeni ile cerrahiye gidiş, mortalite, hastanede kalış süresi primer sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir. Her hasta için maliyet analizi yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 11.5 paket programına girildikten sonra sürekli ölçümler için normallik testleri Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Sürekli ölçümler için normal dağılım gösteren parametrelerde karşılaştırmalar için Student t testi (Independent samples t testi), normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde ise ki-kare ve Likelihood Ratio ki-kare testleri kullanılmıştır. Ayrıca değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, min-max, medyan, % 25 ve 75 çeyreklikler), sayı ve yüzde değerleri verilmiştir.

BULGULAR

Hasta Özellikleri

Çalışmaya Aralık 2007-Ağustos 2009 tarihleri arasında AÜGİK ile gelen 229 hastadan peptik ülser kanaması saptanıp endoskopik tedavi ile kanama kontrolü sağlanan toplam 73 hasta alınmıştır. Erkek/Kadın oranı 50/23'tür. Yaş ortalaması 59.12 (± 20.12 st. sapma)'dir. Başvuru şekillerine bakıldığında 45 hasta hematemez, 27 hasta melena ve 1 hastada hipotansif şok nedeni ile başvurmuştur. Şok nedeni ile başvuran hastanın fizik muayenesinde melena mevcut olup çalışmaya alınmıştır. Hastaların 35'inde komorbid hastalık (kalp, akciğer, böbrek veya karaciğer) mevcuttu. Başvuru Hb değeri 8.59 g/dl (± 2.44 st. sapma) olarak bulunmuştur. Toplam 56 hasta kanama yönünden risk teşkil eden ilaç (NSAİİ ve/veya aspirin/klopidogrel, steroid, warfarin) kullanıyordu. Bunlardan 47 hasta NSAİİ/Aspirin ya da Klopidogrel, 3'ü steroid, 2'si warfarin, 4 hasta da NSAİİ ile warfarin birlikte kullanmakta idi. Rockall skoruna göre hastalar düşük (0-5) ve yüksek (>5) riskli olarak ayrıldı. Düşük riskli grupta 42, yüksek riskli grupta 31 hasta vardı.

Hastalardan 36'sı yüksek doz infüzyon, 37'si düşük doz bolus pantoprazol tedavisi almışlardır. Her iki tedavi grubunda yaş, cinsiyet, başvuru şekli, komorbid hastalık, başvuru Hb, ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımı, Rockall skoru yönünden farklılık saptanmamıştır. Hastaların demografik, klinik ve endoskopik verileri tablo 9'da gösterilmiştir.

Endoskopik Özellikler

Başvuru endoskopisinde hastaların 24'ünde Forrest 1 (Forrest 1a 2 hasta, 1b 22 hasta), 49'unda Forrest 2 (2a 41 hasta, 2b 8 hasta) lezyon saptanmıştır. Ülser lokalizasyonları yönünden değerlendirildiğinde 22 hastada mide, 48 hastada duodenum ve 3 hastada anastomoz ülseri saptanmıştır. Ortalama ülser boyutu 11.82 mm (± 6.89 st. sapma) olarak saptanmıştır. Ülser boyu küçük (<2 cm) ve büyük (≥ 2 cm) olarak ayrıldığında 57 hasta küçük, 21 hasta büyük ülsere sahipti. Her iki tedavi grubunda Forrest sınıflaması, ülser lokalizasyonu ve ülser boyutu yönünden farklılık yoktur (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik, Klinik ve Endoskopik Verileri

Özellik	Bolus (n=37)	İnfüzyon (n=36)	p
Yaş ortalaması-yıl	56.11 (±22.52)	62.22 (±17.08)	0.195
Yaş grubu – n (%)			
≥ 60 yaş	18 (48.6)	23 (36.1)	0.190
<60 yaş	19 (51.4)	13 (63.9)	
Cinsiyet – n (%)			
Erkek	24 (64.9)	29 (80.6)	0.130
Kadın	13 (35.1)	7 (19.4)	
Riskli ilaç kullanımı (%) (NSAİİ, Aspirin, Klopidoğrel, Steroid, Warfarin)	30 (81.1)	26 (72.2)	0.371
Komorbit hastalık varlığı (%)	14 (37.8)	21 (58.3)	0.080
Sigara kullanımı (%)	15 (40.5)	19 (52.8)	0.295
Alkol kullanımı (%)	4 (10.8)	6 (16.7)	0.466
Başvuru Hemoglobün (g/dl)	8.71 (±2.55)	8.47 (±2.35)	0.683
Sistolik Kan Basıncı – n (%)			
<100mmHg	4 (10.8)	6 (16.7)	0.532
≥100mmHg	33 (89.2)	30 (83.3)	
Başvuru şekli – n (%)			
Hematemez	27 (73.0)	18 (50.0)	0.081
Melena	10 (27.0)	17 (47.2)	
Şok	-	1 (2.8)	
Rockall skoru – n (%)			
≤5	24 (64.9)	18 (50.0)	0.199
>5	13 (35.1)	18 (50.0)	
Ülser yeri – n (%)			
Mide	11 (29.7)	11 (30.6)	0.850
Duodenum	24 (64.9)	24 (66.7)	
Anastomoz	2 (5.4)	1 (2.8)	
Ülser Boyu – n (%)			
<20mm	31 (83.8)	26 (72.2)	0.233
≥20mm	6 (16.2)	10 (27.8)	
Forrest sınıflaması – n (%)			
1a	-	2 (5.6)	0.196
1b	9 (24.3)	13 (36.1)	
2a	24 (64.9)	17 (47.2)	
2b	4 (10.8)	4 (11.1)	
Epinefrin miktarı			
≤15cc	25 (67.6)	22 (61.1)	0.565
>15cc	12 (32.4)	14 (38.9)	

Tekrar Kanama ve Sonlanım

Toplam 13 (%17.8) hastada tekrar kanama gerçekleşmiştir. Bunlardan 3 (%8.1) hasta düşük doz bolus, 10 (%27.8) hasta yüksek doz infüzyon tedavisi almakta idi. İki grup arasında tekrar kanama yönünden anlamlı farklılık vardı ($p=0.028$). Erken kanama (ilk 3 günde) düşük doz alan gruptaki hastaların 2'sinde (%67), yüksek doz alanların 8'inde (%80) mevcut iken, geç kanama (3-30 gün) düşük doz grubunda 1 (%33) hastada, yüksek doz grubunda 2 (%20) hastada vardı. Erken ve geç kanama yönünden iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.640$). Tekrar kanaması olan hastalardan 10'una ikinci endoskopi yapılabildi. Yapılamayan 3 hasta da yüksek doz grubunda olup bunlardan 2'si direk olarak cerrahi tedaviye giderken bir hasta endoskopiye kabul etmediği için yapılamadı. Bu hastanın kanaması tıbbi tedavi ile durdu.

Çalışmada toplam 5 hastada ölüm gerçekleşti. Tüm nedenli mortalite oranı %6.8 idi. Bu hastalardan 3'ü (%8.1) düşük doz, 2'si (%5.6) yüksek doz grubunda idi. Her iki grupta da 1'er hasta tekrar kanama nedeni ile, 1'er hasta kardiyak nedenle kaybedildi. Düşük doz grubundaki bir hasta taburcu olduktan 20 gün sonra Tip 4 Klatskin tümörü tanısı aldı ve bu nedenle kaybedildi. Her iki grupta mortalite oranları yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p=0.710$).

Kan transfüzyonu ortalaması 3.51 (± 3.48 st.sapma) ünite idi. Düşük doz grubunda 2.51 (± 2.22 st.sapma) ve yüksek doz grubunda 4.53 (± 4.21 st.sapma) ünite olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0.040$).

Ortalama hastanede yatış süresi 5.29 (± 4.40 st.sapma) gün olup, düşük doz grubunda 5.0 (± 5.24 st.sapma) ve yüksek doz grubunda 5.58 (± 3.39 st.sapma) gün idi. İki grup arasında yatış süresi yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p=0.082$). Sonlanım verileri tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Hastaların Sonlanım Özellikleri

	Bolus (n=37)	İnfüzyon (n=36)	p
Kan transfüzyonu - ünite	2.51 (±2.22)	4.53 (±4.21)	0.040
Yatış süresi – gün	5.0 (±2.24)	5.58 (±3.39)	0.575
Tekrar kanama – n (%)	3 (8.1)	10 (27.8)	0.028
Erken (0-3 gün)	2 (5.4)	8 (22.2)	0.640
Geç (3-30 gün)	1 (2.7)	2 (5.6)	
Ölüm – n (%)	3 (8.1)	2 (5.6)	0.665
Tekrar kanama tedavisi – n (%)			
Tıbbi	1 (33.3)	3 (30.0)	
Endoskopik	1 (33.3)	5 (50.0)	0.852
Cerrahi	1 (33.3)	2 (20.0)	

Tekrar kanaması olan hastalar değerlendirildiğinde düşük doz ve yüksek doz grubunda en anlamlı fark ülser boyutu açısından ve düşük doz grubunda tekrar kanaması olan tüm hastalarda ülser boyutu 2cm'den küçük iken yüksek doz infüzyon grubunda 4 (%40) hastada 2 cm'den küçük, 6 (%60) hastada ise 2cm ve daha büyük idi (Tablo 11).

Tablo 11: Tekrar kanaması olan hastaların karşılaştırmalı tablosu

Özellik	Bolus (n=3)	İnfüzyon (n=10)	p
Yaş ortalaması-yıl	78.33 (±6.43)	69.60 (±20.99)	0.268
Yaş grubu – n (%)			
< 60 yaş	-	4 (40.0)	0.108
≥ 60 yaş	3 (100.0)	6 (60.0)	
Cinsiyet – n (%)			
Erkek	1 (33.3)	9 (90.0)	0.054
Kadın	2 (66.7)	1 (10.0)	
Riskli ilaç kullanımı (%) (NSAİİ, Aspirin, Steroid, Warfarin)	3 (100.0)	7 (70.0)	0.176
Komorbit hastalık varlığı (%)	3 (100.0)	6 (60.0)	0.108
Sigara kullanımı (%)	1 (33.3)	7 (70.0)	0.257
Alkol kullanımı (%)	-	1 (10.0)	0.459
Başvuru Hemoglobini (g/dl)	8.17 (±2.75)	7.45 (±2.60)	0.686
Sistolik Kan Basıncı – n (%)			
<100mmHg	1 (33.3)	4 (40.0)	0.834
≥100mmHg	2 (66.7)	6 (60.0)	
Başvuru şekli – n (%)			
Hematemez	3 (100.0)	6 (60.0)	0.108
Melena	-	4 (40.0)	
Rockall skoru – n (%)			
≤5	-	3 (30.0)	0.176
>5	3 (100.0)	7 (70.0)	
Ülser yeri – n (%)			
Mide	2 (66.7)	4 (40.0)	0.415
Duodenum	1 (33.3)	6 (60.0)	
Ülser Boyu – n (%)			
<20mm	3 (100.0)	4 (40.0)	0.034
≥20mm	-	6 (60.0)	
Forrest sınıflaması – n (%)			
1a	-	1 (10.0)	0.592
1b	1 (33.3)	3 (30.0)	
2a	2 (66.7)	4 (40.0)	
2b	-	2 (20.0)	
Epinefrin miktarı			
≤15cc	2 (66.7)	4 (40.0)	0.415
>15cc	1 (33.3)	6 (60.0)	

Tekrar Kanamayı Etkileyen Diğer Faktörler

Yaş ortalaması tekrar kanama olmayan hastalarda 57.42 (±20.00 st.sapma) iken tekrar kanayanlarda 67.0 (±19.45 st.sapma) idi ($p=0.120$). Hastalar genç (<60 yaş) ve yaşlı (≥60 yaş) olarak ayrıldığında tekrar kanama olan/olmayanlar genç hastalarda 4(%12.5)/28(%87.5) ve yaşlı hastalarda 9(%22)/32(%78) idi. İki grup arasında yine anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.295$).

Küçük ülser (<2cm) sahip olan 57 hastanın 7'sinde (%12.3) büyük ülserli 16 hastanın ise 6'sında (%37.5) tekrar kanama saptandı. Küçük ve büyük ülser arasında tekrar kanama yönünden anlamlı fark vardı ($p=0.020$).

Forrest sınıflamasına göre endoskopik tedavi yapılan dört grup (1a, 1b, 2a, 2b) değerlendirildiğinde tekrar kanama yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p=0.653$). Aktif kanayan (1a, 1b) ve kanamayan (2a, 2b) gruplar ayrıldığında tekrar kanama yönünden yine anlamlı fark saptanmadı ($p=0.640$).

Skleroterapi için yapılan enjeksiyon miktarı ≤ 15 cc ise az enjeksiyon (47 hasta), >15 cc ise fazla enjeksiyon (26 hasta) olarak değerlendirildi. Az enjeksiyon grubunda 6 (%12.8), fazla enjeksiyon grubunda 7 (%26.9) hastada tekrar kanama gerçekleşti. Bu iki grup arasında tekrar kanama yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.137$).

Rockall skoruna göre düşük risk grubunda 42 hasta olup bunların 3'ünde (%7.1) tekrar kanama, yüksek risk grubunda 31 hasta olup bunların 10'unda (%32.3) tekrar kanama gerçekleşti. Bu iki grup arasında tekrar kanama yönünden anlamlı fark vardı ($p=0.006$).

Başvuruda hipotansiyon (Sistolik kan basıncı <100 mm Hg) olanlarda tekrar kanama riski anlamlı olarak yüksekti. P değeri 0.010 olarak bulundu.

Cinsiyet, kanama riskini artıran ilaç kullanımı, başvuru şekli, komorbid hastalık varlığı, sigara veya alkol kullanımı, ülser lokalizasyonu, başvuru hemoglobin değeri yönünden değerlendirmede tekrar kanama için anlamlı farklılık saptanmadı. Bulgular Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12: Tekrar Kanamayı Etkileyen Diğer Faktörler

Özellik	Tekrar Kanama Yok (n=60)	Tekrar Kanama Var (n=13)	p
Yaş ortalaması-yıl	57.42 (±20.00)	67.0 (± 19.45)	0.120
Yaş grubu - n			
<60 yaş	28 (46.7)	4 (30.8)	0.295
≥ 60 yaş	32 (53.3)	9 (69.2)	
Cinsiyet – n (%)			
Erkek	43 (71.7)	10 (76.9)	0.696
Kadın	17 (28.3)	3 (23.1)	
Riskli ilaç kullanımı – n (%) (NSAİİ, Aspirin, Steroid, Warfarin)	46 (82.1)	10 (76.9)	0.984
Komorbit hastalık varlığı (%)	26 (43.3)	9 (69.2)	0.090
Sigara kullanımı (%)	26 (43.3)	8 (61.5)	0.233
Alkol kullanımı (%)	9 (15.0)	1 (7.7)	0.461
Başvuru Hemoglobinin (g/dl)	8.80 (±2.39)	7.61 (±2.53)	0.112
Sistolik Kan Basıncı – n (%)			
<100mmHg	5 (8.3)	5 (38.5)	0.010
≥100mmHg	55 (91.7)	8 (61.5)	
Başvuru şekli – n (%)			
Hematemez	36 (60.0)	9 (69.2)	0.702
Melena	23 (38.3)	4 (30.8)	
Şok	1 (1.7)	-	
Rockall skoru – n (%)			
≤5	39 (65.0)	3 (23.1)	0.006
>5	21 (35.0)	10 (76.9)	
Ülser yeri – n (%)			
Mide	16 (26.7)	6 (46.2)	0.255
Duodenum	41 (68.3)	7 (53.8)	
Anastomoz	3 (5.0)	0	
Ülser Boyu – n (%)			
<20mm	50 (83.3)	7 (53.8)	0.029
≥20mm	10 (16.7)	6 (46.2)	
Forrest sınıflaması – n (%)			
1a	1 (1.7)	1 (7.7)	0.653
1b	18 (30.0)	4 (30.8)	
2a	35 (58.3)	6 (46.2)	
2b	6 (10.0)	2 (15.4)	
Epinefrin miktarı			
≤15cc	41 (68.3)	6 (46.2)	0.137
>15cc	19 (31.7)	7 (53.8)	

Mortaliteyi Etkileyen Diğer Faktörler

Çalışmada ölüm gerçekleşen 5 hasta da yaşlı (≥ 60 yaş) grupta idi. Genç gruptaki hiçbir hastada ölüm gerçekleşmedi ve bu iki grup arasında anlamlı idi ($p=0.014$).

Erkek/Kadın olarak ölüm oranı 3/2 idi ve iki grup arasında anlam yoktu ($p=0.527$).

Ölüm gerçekleşen 5 hastada birlikte en az bir komorbit hastalık vardı. Komorbit hastalık olmayanlarda ölüm olmadı. Bu yönden anlamlı farklılık vardı ($p=0.005$).

Yine ölüm olan 5 hasta Rockall skoru yönünden yüksek risk grubunda idi ($p=0.003$).

Cinsiyet, kanama riskini artıran ilaç kullanımı, başvuru şekli, sigara veya alkol kullanımı, ülser lokalizasyonu, ülser boyutu, forrest sınıflaması başvuru hemoglobin değeri, başvuruda hipotansiyon veya taşikardi varlığı yönünden değerlendirmede mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Alt grup analizi

Tekrar kanama için diğerlerine göre daha düşük risk teşkil eden Forrest 2b ülserler çıkarılıp 1a, 1b ve 2a ayrı bir alt grup olarak değerlendirildi. Bu grupta toplam 65 hasta olup bunların 33'ü standart doz, 32'si yüksek doz tedavi almakta idi. Standart doz tedavi alanların 3'ü (%9.1) ve yüksek doz alanların 8'inde (%25) tekrar kanama gerçekleşti. İki grup oranları farklı gibi görünmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.087$).

Ölüm gerçekleşen 5 hasta da bu alt grupta idi. Yüksek doz ve düşük doz alanlarda mortalite yönünden iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.666$).

Tekrar kanamayı etkileyen önemli etkenlerden biri de ülser boyutu olduğu için ülser boyutu 2cm'den büyük hastalar ayrı bir alt grup olarak değerlendirildi. Bu alt grupta toplam 16 hasta olup bolus grubunda 6, infüzyon grubunda ise 10 hasta vardı. Bolus grubundaki hastaların hiçbirinde tekrar kanama görülmezken, infüzyon grubunda 6 (%60) hastada tekrar kanama saptandı ($p=0.005$). İnfüzyon grubunda komorbit hastalık olan, başvuruda sistolik kan basıncının 100 mmHg'den düşük olan ve Rockall skoru 5'ten büyük olan hasta sayısı daha fazla idi ve bunlar istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 13).

Tablo 13: Ülser Boyu 2cm'den büyük olanlar hastaların özellikleri

Özellik	Bolus (n=6)	İnfüzyon (n=10)	p
Yaş ortalaması-yıl	55.50 (±16.03)	69.20 (±13.25)	0.085
Yaş grubu – n (%)			
< 60 yaş	3 (50.0)	2 (20.0)	0.213
≥ 60 yaş	3 (50.0)	8 (80.0)	
Cinsiyet – n (%)			
Erkek	4 (66.7)	8 (80.0)	0.555
Kadın	2 (33.3)	2 (20.0)	
Riskli ilaç kullanımı (%) (NSAİİ, Aspirin, Steroid, Warfarin)	5 (83.3)	5 (50.0)	0.168
Komorbit hastalık varlığı (%)	-	4 (40.0)	0.033
Sigara kullanımı (%)	2 (33.3)	6 (60.0)	0.298
Alkol kullanımı (%)	1 (16.7)	1 (10.0)	0.700
Başvuru Hemoglobün (g/dl)	8.75 (±3.34)	8.04 (±2.39)	0.627
Sistolik Kan Basıncı – n (%)			
<100mmHg	-	4 (40.0)	0.033
≥100mmHg	6 (100)	6 (60.0)	
Başvuru şekli – n (%)			
Hematemez	5 (83.3)	5 (50.0)	0.168
Melena	1 (16.7)	5 (50.0)	
Rockall skoru – n (%)			
≤5	6 (100.0)	3 (30.0)	0.002
>5	-	7 (70.0)	
Ülser yeri – n (%)			
Mide	2 (33.3)	5 (50.0)	0.794
Duodenum	3 (50.0)	4 (40.0)	
Anastomoz	1 (16.7)	1 (10.0)	
Forrest sınıflaması – n (%)			
1a	-	-	0.965
1b	1 (16.7)	2 (20.0)	
2a	4 (66.7)	6 (60.0)	
2b	1 (16.7)	2 (20.0)	
Epinefrin miktarı			
≤15cc	5 (83.3)	5 (50.0)	0.168
>15cc	1 (16.7)	5 (50.0)	
Tekrar Kanama			
Var	-	6 (60.0)	0.005
Yok	6 (100.0)	4 (40.0)	
Mortalite – n (%)	-	1 (10.0)	0.322

Tedavi maliyeti

Yüksek doz infüzyon tedavisi alan bir hasta için 3 günlük süreçte toplam 656 mg pantoprazol kullanılırken, düşük doz bolus tedavi alan bir hasta için toplam 280 mg pantoprazol kullanıldı. Bolus grubunda 376 mg daha az İV pantoprazol kullanılmış oldu. Yüksek doz infüzyon tedavisinin bir hasta için maliyeti 252.62 TL (=114 Euro) iken düşük doz bolus tedavinin maliyeti 104.02 TL (=47.28 Euro) idi.

TARTIŞMA

Endoskopik tedavi peptik ülser kanamalarında kanamayı durdurmak için en etkili yöntemlerden biridir ve tekrar kanamayı, morbidite ve mortaliteyi olumlu yönde etkilemektedir. Farmakolojik tedavinin endoskopik tedavi ile birlikte kullanılması da bu olumlu etkileri güçlendirmektedir. Günümüzde farmakolojik tedavide etkinliği gösterilmiş yegane ilaç grubu proton pompa inhibitörleridir. Lau ve ark.nın yaptığı çalışmadan sonra yüksek doz PPI infüzyonu artık endoskopik tedaviden sonra önerilen bir tedavi haline gelmiştir²¹. British Society of Gastrointestinal Endoscopy Committee yayınladığı kılavuzda yüksek doz omeprazol infüzyonunu önermektedir⁷³. Çalışmalarda ve metaanalizlerde yüksek doz PPI'nin plaseboya göre anlamlı oranda tekrar kanamayı azalttığı gösterilmiştir^{20-23,62,63,71,75}. Ancak düşük dozlarla yapılan tedavilerde de tekrar kanamanın azaldığı gösterilmiştir^{23,76}. Peptik ülser kanamalarında uygulanacak PPI dozları hakkında halen fikir birliği yoktur.

Bizim çalışmamızda akut peptik ülser kanamasında endoskopik olarak enjeksiyon tedavisi ile kanama kontrolü sağlandıktan sonra yüksek doz (80 mg bolus ardından 72 saat 8 mg/saat infüzyon) pantoprazol ile düşük doz (80 mg bolus ardından 12 saatte bir 40 mg bolus) pantoprazol tedavileri karşılaştırılmış olup, tekrar kanama düşük doz İV bolus grubunda daha fazla olmayıp, tam tersi yüksek doz grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%27.8'e %8.1, $p=0.028$). Bu şimdiye kadarki çalışmalar ile farklılık teşkil etmektedir. Çünkü yüksek dozda kanamanın fazla olduğunu gösteren çalışma yoktur. Udd ve ark. 142 hastanın alındığı prospektif randomize çalışmalarında endoskopik tedavi sonrasında omeprazolü yüksek (80 mg bolus ardından 3 gün 8 mg/saat) ve standart (20 mg/gün) doz olarak kullanmışlardır ve tekrar kanama yönünden anlamlı fark bulunmamıştır²⁶. Mortalite oranları da benzerdir. Andriulli ve ark.nın çok merkezli yapılan, endoskopik tedavi sonrasında yüksek-düşük doz PPI'lerin karşılaştırıldığı çalışmalarında tekrar kanama oranı yüksek dozda %11.8 ve düşük dozda %8.1 bulunmuştur¹². Burada da yüksek dozda kanama oranı sayısal olarak daha yüksek olmasına karşın istatistiksel anlam yoktur. Ülkemizde bizim çalışmamıza benzer sadece bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde bir gruba pantoprazol yüksek doz infüzyon şeklinde kullanılmış, ancak farklı olarak düşük doz grubunda pantoprazol 40 mg olarak 12 saatte bir infüzyon olarak verilmiştir. Burada da iki

grup arasında tekrar kanama ve mortalite yönünden anlamlı fark saptanmamıştır²⁷. Bizim çalışmamızda tekrar kanama ve kan transfüzyonu ihtiyacı düşük doz bolus grubunda daha düşük olmakla birlikte, mortalite açısından fark yoktu.

Peptik ülser kanamalarında PPI tedavisinde amaç intragastrik pH'yı yüksek tutup pıhtı kararlılığını sağlamaktır. İki çalışmada peptik ülser kanamalarında yüksek doz ve standart doz karşılaştırmalarında intragastrik pH birbirlerine benzer olarak bulunmuştur. Bu da bize düşük doz kullanımının da yararlı olabileceğini göstermektedir^{23,25}. Bizim çalışmamızın bir kısıtlılığı intragastrik pH'ya bakılmamış olmasıdır.

Peptik ülser kanamalarında çalışmaların birçoğu İV PPI ile yapılmıştır. Buna rağmen, PPI'nin oral kullanılmasında bile tekrar kanama ve mortalite yönünden yararlarının olduğunu gösteren çalışmalar vardır⁷⁷⁻⁸⁰.

Çalışmamızda genel mortalite oranı %6.8 olup, yüksek dozda %5.6, düşük dozda %8.1 olarak bulunmuş olup istatistiksel farklılık yoktur. Yani her iki uygulama ile mortalite oranları benzer görünmektedir. Diğer doz karşılaştırmalı çalışmalarda da mortalite oranları bizim oranlarımıza benzer bulunmuştur^{12,27}. Tekrar kanama nedeni ile olan mortalite her iki grupta da birer hastada gerçekleşmiştir. Düşük doz grubunda 2 hastada, yüksek doz grubundaki bir hastadaki ölüm farklı nedenle gerçekleşmiştir.

Hastanede yatış süreleri yüksek dozda 5.58 (\pm 3.39) gün, düşük dozda 5.0 (\pm 5.24) gündür. İki arasında diğer çalışmalara benzer şekilde anlamlı fark yoktur. Çalışmalarda hastanede yatış süreleri ortalama 4 gün ile 8 gün arasında değişmektedir^{12,27}. Bizim çalışmamızda yatış süresi ortalama değerlerdedir.

Kan transfüzyonu düşük doz grubunda 2.51(\pm 2.22) ve yüksek doz grubunda 4.53 (\pm 4.21) ünite idi ve iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0.04$). Bu aradaki anlamlı fark, yüksek doz grubunda tekrar kanamanın daha fazla olması ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda ortalama kan transfüzyon miktarı 3.51 (\pm 3.48) ünite olup diğer çalışma ortalamaları 1.5-2.5 ünitedir^{12,27}. Ancak bu çalışmalarda başvuru Hb düzeyleri bizim çalışmamızdakine göre ortalama 1gr/dl daha yüksek değerlerdedir ve bu nedenle bizde diğer çalışmalara oranla daha fazla kan transfüzyonu yapılmış olabilir.

Çalışmamızda tekrar kanama ve mortalite için risk faktörleri ayrıca değerlendirilmiştir. Özellikle ülser boyutunun tekrar kanama için önemli olduğu

gösterilmiştir. Ülser ne kadar büyük olursa tekrar kanama riski o kadar artmaktadır^{81,82}. Bizim çalışmamızda ülser boyutu 2cm'den büyük olanlarda tekrar kanama anlamlı olarak fazladır ve küçük ve büyük ülserlerde bu oran sırası ile %12.3 ve %37.5'tir. Mortalite açısından bakıldığında ülser boyutu yönünden anlamlı fark yoktur.

Rockall skoru tekrar kanama ve mortalite riskini gösteren en önemli belirteçlerden biridir. Rockall skoru 0-2 olduğunda tekrar kanama %5 civarında iken skor>5 olduğunda %30'dan yüksektir⁴⁴. Bizim çalışmamızda Rockall skoru 5'ten büyük olan hastalarda tekrar kanama %32.3, küçük olanlarda ise %7.1'dir ($p=0.006$). Ölüm gerçekleşen tüm hastalarda Rockall skoru 5'ten büyüktür. Bu da bize Rockall skorunun tekrar kanama ve mortalite için önemini göstermektedir. Bu nedenle Rockall skoru yüksek hastalarda daha dikkatli davranıp hastaları yoğun bakımda izlemek gerekir.

Yaş gruplarına ayrıldığında genç ve yaşlı hastalarda tekrar kanama oranları benzerken, mortalite sadece yaşlı hastalarda olmuştur ($p=0.014$). Yine komorbid hastalık varlığı tekrar kanama için fark göstermezken ölüm sadece komorbid hastalık olanlarda görülmüştür.

Forrest sınıflamasında özellikle yeni kanama belirteci olanlar tekrar kanama için risklidirler⁴⁵. Çalışmamızda Forrest sınıflamasına göre tekrar kanama riskinde anlamlı farklılık saptamadık. Aktif kanama (Forrest 1a ve b) olan ve aktif kanama olmayıp kanama belirteci olanlar (Forrest 2a ve b) ayrıldığında iki grup tekrar kanama için benzer bulunmuştur. Etkin bir endoskopik tedavi sonrasında yapılan etkin bir asit baskılayıcı tedavi ile Forrest sınıflamasındaki risk artışı ortadan kalkabilir.

Endoskopik tedavi olarak epinefrin enjeksiyonu kullanımında uygulanan dozların da tekrar kanamayı etkilediği yönünde çalışmalar vardır. Bir çalışmada 15-25 ml ile 35-45 ml karşılaştırılmış ve 35-45 ml grubunda tekrar kanama anlamlı olarak düşük bulunmuştur⁵². Ancak doz yükseltildikçe kanama riskinde azalma ile beraber kardiyak olaylarda artışa dikkat etmek gerekmektedir. Bizim çalışmamızda enjeksiyon miktarı düşük (≤ 15 cc) ve yüksek (>15 cc) olarak ayrılmış ve tekrar kanama ve mortalite yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.137$).

Ülser boyutu tekrar kanama için önemli bir risk faktörü olarak saptandığı için ayrı bir alt grupta ülser boyutu 2cm'den büyük hastalar karşılaştırılmıştır. Bu

alt grupta yüksek doz infüzyon grubunda sonlanım için risk faktörleri olan komorbit hastalık varlığı, başvuruda sistolik kan basıncının 100 mmHg'den düşük ve Rockall skoru 5'ten büyük olan hastalar daha fazladır. Yüksek doz infüzyon grubunda tekrar kanamanın fazla görülmesi bu alt gruptaki hastaların riskli hastalar olmasına bağlı olabilir. Ancak tüm çalışma incelendiğinde bu değişkenler (komorbit hastalık, sistolik kan basıncı ve Rockall skoru) iki tedavi grubu arasında farklı değildir. Bu da bize yüksek doz infüzyonun bölünmüş düşük bolus doza göre üstünlüğünün olmadığını göstermektedir. Çalışmadaki hasta sayısının artması daha iyi sonuçlar verebilir.

Yapışık pıhtılı ülserler (Forrest 2b) endoskopik tedavi için tartışılabilirler. Genellikle pıhtının yıkanıp kaldırılarak tedavi yapılması önerilmektedir^{48,73}. Çalışmamızda altta yatan kanama bulgusunun ciddi olabileceği düşüncesi ile bu ülserlere de epinefrin enjeksiyonu tedavisi uygulanmıştır. Bu grup (Forrest 2b) çıkarılarak Forrest 1a, 1b ve 2a ile yapılan alt grup analizinde 65 hasta değerlendirilmiştir. Bu alt grupta yüksek doz alan 32, standart doz alan ise 33 hasta vardır. Tekrar kanaması olan hastaların çoğu (11 hasta) ve ölüm gerçekleşen hastaların hepsi bu alt gruptadır. Düşük doz tedavi alanların %9.1'i, yüksek doz tedavi alanların %25'inde tekrar kanama görülmüştür. Bu iki grup arasında tekrar kanama yönünden anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.087$). Mortalite yönünden de bu iki grup benzerdir ($p=0.666$). Özellikle yüksek riskli ülserler alındığında sonlanım yönünden yüksek doz pantoprazol ile düşük doz pantoprazol arasında farklılık yoktur.

Çalışmamızın eksik yanları da mevcuttur. Özellikle Hp eradikasyon tedavisinin uzun dönemde tekrar kanamayı azalttığı yönünde çalışmalar vardır^{83,84}. Bizim çalışmamızda Hp enfeksiyonunun tedavisinin etkinliği değerlendirilmemiştir. Çalışmamız kısa dönem (30 gün) olarak planlandığı ve hastalar bu dönemde pantoprazol tedavisine devam ettikleri için, Hp enfeksiyonunun bu sürede tekrar kanamaya etkisinin olmayacağı düşüncesindeyiz.

Pantoprazol 40 mg flakonun ülkemizdeki fiyatı 14.86 TL'dir. Çalışmamızda düşük dozda uygulanan bolus tedavinin 3 günlük maliyeti 104.02 TL ve yüksek doz infüzyonun ise 252.62 TL'dir. Bir hasta temelindeki fark 148.6 TL'dir ve görüldüğü gibi tedaviler arasında maliyet yönünden de ciddi farklılık vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda akut peptik ülser kanamalarında etkin endoskopik tedavi ardından yüksek doz infüzyon tedavisinin düşük doz bolus tedaviye oranla üstünlüğü saptanmamıştır. Burada endoskopik olarak kanamanın kontrol altına alınmasını göz ardı etmemek gerekir. Ayrıca yüksek doz tedavinin maliyeti de yüksektir. Yine uygulama yönünden daha zordur. Bu nedenle peptik ülser kanamalarında endoskopik tedavi yapıldıktan sonra düşük doz bolus PPI tedavisi etkin, güvenilir ve ekonomik bir tedavi biçimidir. Ancak bunu destekleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Rockey DC. Gastrointestinal bleeding. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds). Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:255-299
2. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west Scotland: case ascertainment study. *BMJ* 1997; 315:510-514
3. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Eng J Med* 1994; 331:717-727
4. Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22:209-224.
5. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:206-210.
6. Vreeburg EM, Snel P, de Brujine JW, Bartelsman JF, Rauws EA, Tytgat GN. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:236-243.
7. Paspatis GA, Matrella E, Kapsoritakis A, et al. An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:1215-1220
8. Thomopoulos KC, Vagenas KA, Vagianos CE et al. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:177-182
9. Ferguson CB, Mitchell RM. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Standart and new treatment. *Gastroenterol Clin N Am* 2005; 34:607-621.
10. Esrailian E, Gralnek IM. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin N Am* 2005; 34:589-605.
11. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38:316-321

12. Andriulli A, Loperfido S, Focareta R, et al. High- versus low dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3011-3018.
13. Bjorkman D. Endoscopic diagnosis and treatment of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. In: Yamada T, Alpers DH, Kalloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW (eds). *Textbook of Gastroenterology*, 5th ed. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2009:3018-3031.
14. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. *Gastroenterology* 1978; 74:38-43.
15. Walt RP, Cottrell J, Mann SG, Freemantle NP, Langman MJ. Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer. *Lancet* 1992; 340:1058-1062.
16. Labenz J, Peitz U, Leusing C, Tillenburg B, Blum AL, Borsch G. Efficacy of primed infusions with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective, randomized controlled study. *Gut* 1997; 40:36-41.
17. Netzer P, Gaia C, Sandoz M, et al. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:351-357.
18. Merki HS, Wilder-Smith CH. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? *Gastroenterology* 1994; 106:60-64 .
19. Cederberg C, Röhss K, Lundborg P, Olbe L. Effect of once daily intravenous and oral omeprazole on 24-hour intragastric acidity in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:179-184.
20. Schaffalitzsky de Muckadell OM, Havelund T, Harling H, et al. Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. Randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:320-327.
21. Lau JYW, Sung JJY, Lee KKC, et al. Effect of omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Eng J Med* 2000; 343:310-316.

22. Zargar SA, Javid G, Khan BA, et al. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:716-721.
23. Hung W, Li VKM, Chung C, et al. Randomized trial comparing pantoprazole infusion, bolus and no treatment on gastric pH and recurrent bleeding in peptic ulcers. *ANZ J Surg* 2007; 77:677-681.
24. Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Effects of 3-day pantoprazole versus omeprazole on 24-hour intragastric acidity at 3 days in Chinese patients with duodenal ulcer: a single center, prospective, randomized, comparative, pilot trial. *Clin Ther* 2006; 28:1303-1307.
25. Javid G, Zargar SA, U-Saif R, et al. Comparison of p.o. or i.v. proton pump inhibitors on 72-h intragastric pH in bleeding peptic ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24:1236-1243.
26. Udd M, Miettinen P, Palmu A, et al. Regular-dose versus high-dose omeprazole in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2001; 12:1332-1338.
27. Yüksel İ, Ataseven H, Köklü S, et al. Intermittent versus continuous pantoprazole infusion in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized study. *Digestion* 2008; 78:39-43.
28. Choi KD, Kin N, Jang IJ, et al. Optimal dose of intravenous pantoprazole in patients with peptic ulcer bleeding requiring endoscopic hemostasis in Korea. *J Gastroenterol hepatol* 2009; 24:1617-1624.
29. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1685-1693.
30. Chiu PWY, Ng EKW. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol Clin N Am* 2009; 38:215-230.
31. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *BMJ* 1995; 311:222-226.
32. Van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, 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. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1494-1499.
33. Czernichow P, Hochain P, Noursbaum JB, et al. Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:175-181.
 34. Saltzmann JR. Acute upper gastrointestinal bleeding. In: Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakoff R. *Current Diagnosis & Treatment: Gastroenterology, Hepatology & Endoscopy*. United States. McGraw-Hill, 2009:324-342.
 35. Lee YT, Walmsley RS, Leong RW, Sung JJ. Dieulafoy's lesion. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:236-243.
 36. Payen JL, Cales P, Voigt JJ, et al. Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 108:138-144.
 37. Watson M, Hally RJ, McCue PA, Varga J, Jimenez SA. Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:341-346.
 38. Sezgin O, Altıntaş E, Tombak A. Effects of seasonal variations on acute upper gastrointestinal bleeding and its etiology. *Turk J Gastroenterol* 2007; 18:172-176.
 39. Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology* 1988; 05:1569-1574.
 40. 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.
 41. Das A, Wong RCK. Prediction of outcome of acute GI hemorrhage: a review of risk scores and predictive models. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:85-93.
 42. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356:1318-1321.

43. 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; 25:774-779.
44. Atkinson RJ, Hurlstone DP. Usefulness of prognostic indices in upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 233-242.
45. Forrest JAH, Finlayson NDC, Shearman DJC. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Kancet* 1974; 2:394-397.
46. Cooper GS, Chak A, Way LE, Hammar PJ, Harper DL, Rosenthal GE. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, length of hospital stay. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:145-152.
47. 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; 69:786-799.
48. Exon DJ, Chung SCS. Endoscopic therapy for upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18:77-98.
49. Aabakken L. Current endoscopic and pharmacological therapy of peptic ulcer bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22:243-259.
50. Chung SC, Leung JW, Steele RJ, Crofts TJ, Li AK. Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers: a randomised trial. *BMJ* 1988; 296:1631-1633.
51. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. A prospective, randomized trial of large- versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:615-619.
52. Park CH, Lee SJ, Park JH, et al. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:875-880.
53. Liou TC, Chang WH, Wang HY, Lin SC, Shih SC. Large-volume endoscopic injection of epinephrine plus normal saline for peptic ulcer bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 22:996-1002.

54. Lin HJ, Tseng GY, Perng CL. Comparison of adrenaline injection and bipolar electrocoagulation for the arrest of peptic ulcer bleeding. *Gut* 1999; 44:715-719.
55. Laine L, Estrada R. Randomized trial of normal saline solution injection versus bipolar electrocoagulation for treatment of patients with high risk bleeding ulcers: is local tamponade enough? *Gastrointest Endosc* 2002; 55:6-10.
56. Chau CH, Siu WT, Law BK, et al. Randomised controlled trial comparing epinephrine injection plus heat probe coagulation versus epinephrine injection plus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:455-461.
57. Havanond C, Havanond P. Argon plasma coagulation therapy for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Review* 2005: CD003791. www.cochrane.org/reviews/en/ab003791.html. Erişim tarihi: 25.06.2009.
58. Leontiadis GI, Howden CW. The role of proton pump inhibitors in the management of upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 2009; 38:199-213.
59. Patchett SE, Enright H, Afdhal N, O'Connell W, O'Donoghue DP. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut* 1989; 30:1704-1707.
60. Collins R, Langman M. Treatment with histamine H₂ antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage. Implications of randomized trials. *N Eng J Med* 1985; 313:660-666.
61. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H₂-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1137-1142.
62. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002094. www.cochrane.org/reviews/en/ab002094.html. Erişim tarihi: 25.06.2009.
63. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: cochrane collaboration meta-analysis of randomised controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:286-296.

64. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H₂-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:917-926.
65. Jain KS, Shah AK, Bariwal J, et al. Recent advances in proton pump inhibitors and management of acid-peptic disorders. *Bioorg Med Chem* 2007; 15:1181-1205.
66. Shin JM, Sachs G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. *Gastroenterology* 2002; 123:1588-1597.
67. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:935-951.
68. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998; 129:1027-1030.
69. Andriulli A, Annese V, Caruso N, et al. Proton pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:207-219.
70. Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:677-686.
71. Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KLC, Kagevi IE. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:11-25.
72. Simon-Rudler M, Massard J, Bernard-Chabert B, et al. Continuous infusion of high-dose omeprazole is more effective than standard-dose omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding: a retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:949-954.
73. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut*. 2002; 51(Suppl 4):iv1-6.
74. Tsibouris P, Zintzaras E, Iappas C. High-dose pantoprazole continuous infusion is superior to somatostatin after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1192-1199.

75. Lee KKC, You JHS, Wong ICK, et al. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:160-164.
76. Javid G, Masoodi I, Zargar SA, et al. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. *Am J Med* 2001; 111:280-284.
77. 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* ; 67:326-332.
78. Bajaj JS, Dua KS, Hanson K, Presberg K. Prospective, randomized trial comparing effect of oral versus intravenous pantoprazole on rebleeding after nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; 52:2190-2194.
79. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997; 336:1054-1058.
80. Kaviani MJ, Hashemi MR, Kazemifar AR, et al. Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomized, clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:211-216.
81. Chiu PW, Joeng HK, Choi CL, Kwong KH, Ng EK, Lam SH. Predictors of peptic ulcer rebleeding after scheduled second endoscopy: clinical or endoscopic factors? *Endoscopy* 2006; 38:726-729.
82. Elmunzer BJ, Young SD, Inadomi JM, Schoenfeld P, Laine L. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2625-2632.
83. Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW. Helicobacter pylori eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1939-1947.
84. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:617-629.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AÜGİK	Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları
APK	Argon Plazma Koagülasyon
H ₂ RB	H ₂ reseptör blokörleri
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
Hp	Helikobakter pilori
İV	İntravenöz
NSAİİ	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PPI	Proton pompa inhibitörleri
ÜGİK	Üst gastrointestinal sistem kanaması

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Resim		Sayfa No
Resim 1	(Ülser üzerinde görünür damar ve pıhtı)	13
Resim 2	(Forrest sınıflaması)	20
Resim 3	(Forrest 2a ülserine epinefrin ile enjeksiyon tedavisi)	23
Resim 4	(Isıtıcı uç ile termal tedavi)	24
Resim 5	(Lazer/APK ile nonkontakt termal tedavi)	25
Resim 6	(Parietal hücrede proton pompası)	27
Resim 7	(PPI'nin H ⁺ /K ⁺ -ATPaz'a bağlanması)	28

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa No
Tablo 1	(Akut üst gastrointestinal kanama nedenleri)	11
Tablo 2	(Hemodinamik durum, kan kaybı derecesi ve gastrointestinal kanama şiddeti)	14
Tablo 3	(Üst gastrointestinal kanamada kötü gidişatı gösteren risk etkenleri)	16
Tablo 4	(Blatchford skoru)	17
Tablo 5	(Rockall risk skoru)	18
Tablo 6	(Rockall skoruna göre tekrar kanama ve mortalite riski)	18
Tablo 7	(Forrest sınıflaması ve tekrar kanama oranları)	19
Tablo 8	(Ülser görünümüne göre prevalans ve sonlanım verileri)	19
Tablo 9	(Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve endoskopik verileri)	34
Tablo 10	(Hastaların sonlanım özellikleri)	36
Tablo 11	(Tekrar kanaması olan hastaların karşılaştırmalı tablosu)	37
Tablo 12	(Tekrar kanamayı etkileyen diğer faktörler)	39
Tablo 13	(Ülser boyu 2cm'den büyük olanlar hastaların özellikleri)	41