

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALI
HASTALARDA İNFÜZYONEL ve DÜŞÜK DOZ PROTON
POMPA İNHİBİTÖRÜ TEDAVİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayşe BALKARLI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR

2010 - ISPARTA

TEŞEKKÜR

Bu değerli çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyen eğitimim süresince pratik ve teorik katkılarından her zaman yararlandığım tez danışmanın Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim süresince hekimlik sanatının kazanılması hususunda bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, bütün yaşamım boyunca hekimlik alanındaki prensiplerini kendime örnek alacağım değerli hocalarım Prof. Dr. M. Numan TAMER, Prof. Dr. Mehmet İŞLER, Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER, Doç. Dr. M. Cem Koçkar, Doç. Dr. Ş. Ercan TUNÇ, Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK, Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN, Doç. Dr. H. Şenol COŞKUN, Yrd. Doç. Dr. Güçhan ALANOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Z. Dilek AYDIN, Yrd. Doç. Dr. Banu KALE KÖROĞLU, Yrd. Doç. Dr. Altuğ ŞENOL'a,

İhtisas süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, çalışma şartlarımızı mümkün olduğunca kolaylaştıran hemşire, sağlık personeli ve klinik sekreterlerimize, rotasyonlarım sırasında benden yardımlarını esirgemeyen ve eğitimime katkıda bulunan Akdeniz Üniversitesi TF Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları ve İnfeksiyon Hastalıkları kliniğine,

Üzerimde sonsuz hak ve emeği olan, hayatımda ayrı bir yere sahip değerli anne-babama ve ağabeylerime, hayatımın en büyük şansını olan, bu zor günlerimde hep yanımda olan, hiçbir konuda benden desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Hüseyin BALKARLI'ya, bana yaşama sevinci veren canım oğlum Ahmet Bilgehan'a derin sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ayşe BALKARLI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları	4
2.1.1. Tanım ve Giriş	4
2.1.2. Etiyolojik Sınıflandırma.....	5
2.1.3. Peptik Ülser Kanamalarında Endoskopik Girişim ve Risk Skorlaması.....	8
2.1.4. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarına Yaklaşım.....	8
2.1.5. Gastrointestinal Sistem Kanaması Açısından Riskli Hastalar	11
2.1.6. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Endoskopi	16
2.1.7. Endoskopik Hemostaz Tedavisi.....	18
2.1.8 Asit Süpresyon Tedavisi	19
2.1.9. Proton Pompa İnhibitörlerinin Kimya ve Farmakolojisi	21
2.1.10. Proton Pompa İnhibitörlerinin Klinik Kullanımları.....	21
2.1.11. Neden PPI'lar H2RA'lerinden Daha İyi Antisekretuar Ajanlardır?.....	23
2.1.12. Mevcut PPI'ların Hepsisi Aynı Mıdır?.....	23
3. HASTALAR VE METOD.....	24
3.1. Hastalar	24
3.2. Endoskopi ve Endoskopik Hemostaz	25
3.3. PPI Tedavisi.....	25
3.4. Tedavi Hedefleri	25
3.5. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Varis Dışı Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Tüm Hastaları İçeren Grup....	27
4.1.1. Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması	27
4.1.2. Yeniden Kanama, Yatış Süresi, Cerrahi İhtiyacı ve Mortalite Oranları.....	29

4.2. Oral Antikoagulan Kullanım Öyküsü Olan Hastaların Dahil Edilmediği ÜGISK Grubu	30
4.2.1. Genel Özelliklerin Karşılaştırılması	30
4.2.2. Yeniden Kanama, Yatış Süresi, Cerrahi İhtiyacı ve Mortalite Oranları.....	31
4.3. Endoskopik Lezyonlara Göre Alt Gruplar	32
4.3.1. Endoskopide Ülser Saptananlar	32
4.3.1.1. Genel Özelliklerin Karşılaştırılması	33
4.3.1.2. Yeniden Kanama, Yatış Süresi, Cerrahi İhtiyacı ve Mortalite Oranları	33
4.3.2. Endoskopide Erozyon Saptananlar	35
4.3.2.1. Genel Özelliklerin Karşılaştırılması	35
4.3.2.2. Yeniden Kanama, Yatış Süresi, Cerrahi İhtiyacı ve Mortalite Oranları	35
4.3.3. Endoskopi Yapılamayan Hastalar	36
4.3.3.1. Genel Özelliklerin Karşılaştırılması	37
4.3.3.2. Yeniden Kanama, Yatış Süresi, Cerrahi İhtiyacı ve Mortalite Oranları	37
4.3.4. Endoskopide Hemoraji Belirtileri Olan Ülserli Hastalar	38
4.3.4.1. Genel Özelliklerin Karşılaştırılması	39
4.3.4.2. Yeniden Kanama, Yatış Süresi, Cerrahi İhtiyacı ve Mortalite Oranları	39
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	47
7. ÖZET	48
8. SUMMARY	49
9. KAYNAKLAR	50

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. ÜGİSK Etiyolojik Sınıflama	5
Tablo 2. Endoskopik bulgulara göre ülserlerde tekrar kanama riski.	8
Tablo 3. Rockall risk skora sistemi	12
Tablo 4. Baylor kanama skoru	13
Tablo 5. Blatchford risk skorlaması	14
Tablo 6. Varis dışı üst GIS kanamalı hastalarda düşük risk faktörleri	15
Tablo 7. ÜGİSK’da komorbid bulgular	15
Tablo 8. Peptik ülser kanamalı hastalarda endoskopik bulgular ve prevalansı	19
Tablo 9. Her iki grupta endoskopik lezyonlar	27
Tablo 10. İnfüzyon ve standart tedavi grubu özellikleri	29
Tablo 11. Oral antikoagülan kullanım öyküsü olan hastaların dahil edilmediği grup....	32
Tablo 12. Ülser lokalizasyonu	33
Tablo 13. Endoskopide Ülser Saptanan Hastalar	34
Tablo 14. Endoskopik bulgulara göre ülser sınıflaması	35
Tablo 15. Endoskopide erozyon saptanan hastalar	36
Tablo 16. Endoskopi yapılamayan hasta grubunun özellikleri	38
Tablo 17. Endoskopide Hemoraji belirtileri olan ülser grubu	40
Tablo 18. Endoskopide Hemoraji belirtileri olan ülser grubunda lezyonların lokalizasyonu	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışma boyunca takip edilen hasta grupları	26
--	----

KISALTMALAR

GIS	: Gastrointestinal Sistem
ÜGIS	: Üst Gastrointestinal Sistem
GISK	: Gastrointestinal Sistem Kanaması
ÜGISK	: Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması
PPI	: Proton pompa İnhibitörü
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
PÜ	: Peptik Ülser
PÜH	: Peptik Ülser Hastalığı
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
H.pylori	: Helikobakter pylori
INR	: International Normalized Ratio
ECL	: Enterokromofin Benzeri Hücre
CCK	: Kolesistokinin
HOC	: Histidin Dekarboksilaz Enzimi
IP₃	: İnozitol Trifosfat
SST	: Somatostatin
EPG	: Endojen Prostaglandin
H₂RA	: Histamin 2 Reseptör Antagonisti
ZES	: Zollinger Ellison Sendromu
NSAİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Üst gastrointestinal sistem kanamaları; intraluminal gastrointestinal traktusun, özofagus üst kısmı ile duodenumda Treitz ligamenti seviyesi arasındaki herhangi bir lokalizasyonundan olan kan kaybıdır [1]. Gastrointestinal sistem kanamaları (GISK) ciddi morbidite, mortalite, iş gücü kaybı ve hastane masrafına yol açan klinik bir sorundur.

Gastrointestinal sistem kanamalarının genellikle %80-85'i üst gastrointestinal sistem kaynaklıdır. Vakaların %80'ni kendiliğinden durmakla beraber %20'lik bir kısmı ağır seyrederek [2-5] . Üst GIS kanamaları 1000 kişiden 1-2'inde görülmekte olup (100.000'de 40-150 kişi) hem klinik hem de ekonomik açıdan önemli bir yük getirmektedir ve hastalığa bağlı mortalite %6-10 arasında değişmektedir [6-8]. 1990'lı yıllarda mortalite %15 olarak bildirilmiştir [9]. Ancak bu oran ileri yaş, eşlik eden hastalık (koroner arter hastalığı, akciğer hastalığı, malignite gibi), başvuru anında hemodinamik bozukluk olması durumunda %60'lara kadar çıkabilmektedir [5,10]. Ölümlerin çoğu 60 yaş üzeri yaşlı hastalarda ve ciddi kalp hastalığı, akciğer hastalığı olanlarda görülmektedir. 60 yaş altında olup, birlikte başka ciddi hastalığı veya malignitesi olmayanlarda ise mortalite oranı belirgin derecede azalmaktadır. Başka bir nedenle hastanede yatmakta iken kanama gelişen hastalarda mortalite %40 olarak bulunurken; 60 yaş altı, ek hastalığı olmayan hasta grubunda %0.6 olarak tesbit edilmektedir [11-13]. Son 50 yıl içerisinde yoğun bakım uygulamalarındaki ilerlemelere, güçlü antisekretuar ilaçların geliştirilmesine ve akut gastrointestinal kanamada yeni tanısal ve terapötik teknolojilere rağmen, mortalite oranları 1945'ten bu yana önemli ölçüde değişmemiştir [14].

Üst GIS kanamalarına yaklaşımda en önemli nokta hastanın hemodinamik durumunun doğru ve hızlı bir şekilde değerlendirilmesi, sıkı takibe alınması ve tedavinin uygun bir şekilde yapılmasıdır. Diğer bir önemli nokta ise kanamanın sebebinin saptanması ve gerekli tedavi yaklaşımlarını uygulayarak yeniden kanamanın önlenmesidir.

Bu nedenle üst GIS kanama ile hastaneye başvuruda bulunan hastalara başvuru aşamasında risk skorlaması yapılması; hastaya yapılacak tedavi, girişim, hastanın nerede takip edileceği ve hastalığın seyrini etkileyecektir. Bu hasta grubu tanı ve

tedavinin belirlenmesi için acil karar verilmesi gereken hastalar oldukları için risk skorum sistemleri klinisyenin doğru kararlara kısa sürede ulaşmasını sağlayacaktır [15]. Bu amaçla klinik, laboratuvar ve endoskopik bulguları kullanarak geliştirilmiş çeşitli risk skorum sistemleri vardır. Yapılan çeşitli yayınlarda düşük risk grubuna giren hasta oranları %20-70 arasında değişmektedir [16]. Çeşitli yayınlarda bu hastaların güvenli bir şekilde erken taburcu edilebilecekleri ve ayaktan tedavi ve takip edilebilecekleri bildirilmiştir. Pratikte ise bu hastalar çoğunlukla yatarak takip edilmekte, bazen yoğun bakım ünitelerinde takip edilmekte ya da monitorize edilmektedir.

Üst GIS kanama ile gelen hastaların medikal tedavisi çoğu zaman tam olarak yanıtlanamamış bir sorun olarak kalmıştır. Bunun en önemli nedenlerinden biri de %80 kadarının sadece destek tedavisi ile kendiliğinden durmasıdır. Bu durumda herhangi bir medikal tedavinin plaseboya üstünlüğünü göstermek için, başka bir deyişle etkinliğini kanıtlamak için çok yüksek sayıda hasta popülasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca çalışmaların, seçilen hasta grubu, uygulanan proton pompa inhibitörü (PPI) dozu, endoskopi zamanlaması açılarından çok heterojen oluşu da bu bilgiyi elde etmeyi daha da zorlaştırmaktadır [17].

Üst GIS kanamada tedavinin amacı kanamayı durdurmak ve yeniden kanamayı önlemek olarak özetlenebilir. Trombosit fonksiyonlarının düşük pH düzeylerinde bozulduğu bilinmektedir. Ayrıca pepsin, ülseri kapatan pıhtıyı bozmaktadır. Pepsinin aktivitesinin aside bağlı olduğu da bilinmektedir [18,19]. Bu nedenle tedavide pH'nı nötrale yükseltilmesi amaçlanmıştır. Histamin 2 reseptör antagonisti (H₂RA) intravenöz olarak 1960 ve 1990'lı yıllarda sıklıkla kullanılmasına rağmen, yayınlanan bir metaanalizde H₂RA'nın akut GISK'da belirgin bir yararının olmadığı belirlenmiştir [17,20,21]. Buna karşın, PPI'ların kullanıma girmesiyle omeprazolün GISK'da etkinliği araştırılmış ve günde 2 x 40 mg oral omeprazolün endoskopik olarak yeni kanama işaretleri olan hastalarda (arteriyal kanama, kanamayan görünen arter, yıkamakla gitmeyen pıhtı, ülser tabanından sızıntı) plasebo alanlara göre yeniden kanama ve cerrahi gereksinimin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir [22]. Bu tedavinin özellikle kanamayan görünen arter ve yapışık pıhtı olan hastalarda etkili olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışmada endoskopik tedavi uygulanmamıştır. Tayvan'da yapılan bir çalışmada ise aktif kanaması olan veya kanamayan görünen arter olan hastalarda önce

endoskopik kanama kontrolü yapıldıktan sonra yüksek doz omeprazol (160 mg/gün infüzyon) alan hastalarda simetidin alanlara göre tekrar kanama riski daha az bulunmuştur [23]. Ayrıca iki farklı çalışmada endoskopik girişim yapılmış hastalarda intravenöz bolus uygulamadan sonra sürekli proton pompa inhibitörü infüzyonunun yeniden kanama, cerrahi girişim ihtiyacı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [24,25].

GISK'da mide pH'ı ile ilgili yapılan in vitro çalışmalarda pH : 6 üzerinde trombosit agregasyonunun optimal olduğu, fibrinolizisin kısmen inhibe edilebildiği ve sonuçta ülser üzerinde pıhtı stabilizasyonunun daha iyi sağlanabildiği gösterilmiştir [26-30]. Bu nedenle son yıllarda omeprazol 80 mg bolus tedavisini takiben 8 mg/saat (72 saat boyunca) infüzyon tedavisi önerilmeye başlanmıştır [23,29]. 80 mg bolus ve arkasından 8 mg/saat dozunda 72 saat omeprazol infüzyon tedavisinin yeniden kanama oranını %22.5 den %6.7' ye düşürdüğü bildirilmiştir [29]. Bir metaanalizde ise gerek düşük doz omeprazolün gerekse yüksek doz omeprazolün yeniden kanama oranını düşürdüğü gösterilmiştir [30]. Dolayısıyla akut GISK'da PPI'ların dozu konusunda net bir sonuç yoktur. İnfüzyon tedavisinin nisbeten daha düşük dozda, günde 2x1 PPI tedavisine üstün olup olmadığı bilinmemektedir ve bu konuda çalışma yoktur.

Bu çalışmada, üst gastrointestinal sistem kanaması ile hastanemize başvuran hastaların bir kısmına intravenöz PPI (40 mg 2 x 1), bir kısmına sürekli infüzyon proton pompa inhibitörü tedavisi verilecektir. Amaç, sürekli infüzyon proton pompa inhibitörü tedavisininin, 2 x 1 intravenöz puşe proton pompa inhibitörü tedavisi ile yeniden kanama (*rebleeding*), mortalite, cerrahiye gidiş ve hastanede kalış süresi üzerine etkisini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları

2.1.1. Tanım ve Giriş

Üst gastrointestinal sistem kanamaları; Treitz ligamentine kadar olan proksimal duodenum ile üst özofagus sifinkteri arasında lümen içine olan kanamayı ifade eder [1,31,32]. Gastrointestinal endoskopideki ve peptik ülser hastalığının patofizyolojisinin anlaşılmasındaki yeni gelişmelere rağmen, üst gastrointestinal sistem kanaması (ÜGİSK), hala mortalite ve morbiditenin anlamlı bir nedenidir. Genellikle tüm gastrointestinal sistem kanamalarının %85'i üst gastrointestinal sistem kaynaklıdır. Bu kanamaların da %70-80'i kendiliğinden durur [3,4,33]. %20'si ise devam etmekte veya tekrarlamaktadır. Bu gruptaki hastalarda %15-30'lara ulaşabilen cerrahi girişim ihtiyacı ve %30-40'lara varan mortalite oranları görülmektedir. 1957'de fleksibl endoskopinin kullanıma girmesi, üst gastrointestinal sistem kanamalarında tanı ve tedavi yaklaşımlarını köklü bir değişikliğe uğratmıştır. Endoskopinin tanı ve tedavide kullanımından önceki dönemlerde körlemesine yapılan cerrahi girişimler artık geride kalmıştır [33].

Üst gastrointestinal sistem kanamaları acil ünitelerine başvuran hastaların önemli bir bölümünü oluşturur. Üst gastrointestinal sistem kanamasının görülme sıklığı; her 100.000 kişide yaklaşık 40-150 kişidir ve hastalığa bağlı mortalite %6-10 arasında değişir [7,8]. Üst gastrointestinal sistem kanaması sebebiyle hastaneye başvuranlar içinde, altmış yaş üstü gruptakilerin oranı 1920'lerde %10 iken günümüzde bu oran %60'tır [11-13]. Mortalite oranları, en yüksekten en düşüğe; kanayan özofagus varisleri, gastrik ülser, duodenal ülser şeklinde sıralanır [33]. Görülme sıklığı en yüksekten en düşüğe; duodenal ülser, gastrik ülser, eroziv gastrit, kanayan özofagus varisleri, Mallory-Weiss, özofajit şeklinde sıralanır [34-36].

İki çalışmada ise özofagus varisleri ikinci sıklıkta görülmüştür [37,38]. Yoğun bakım tedavisinde, tanısız ve terapotik işlemlerde olan gelişmelere ve güçlü antisekretuar ilaçların bulunmasına rağmen, üst gastrointestinal sistem kanamalarının %10 olan mortalite oranı, 1945'den beri pek değişmemiştir. Ölümün çoğu 60 yaş üzeri yaşlı hastalarda ve ciddi kalp hastalığı, kanser, böbrek yetmezliği gibi ek ağır

hastalığı bulunanlarda olmaktadır. Başka bir sebeple hastanede yatmakta olan hastalarda kanama geliştiğinde mortalite %40 olarak bulunurken, 60 yaş altında olup, birlikte başka ciddi bir hastalığı veya malignitesi olmayanlarda ise bu oran %0.6 olarak tespit edilmektedir [11–13]. Mortalite oranı 60 yaş ve üzerindeki hastalarda % 12-25 iken, 60 yaşın altındaki hastalarda % 10'dan azdır. Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneğinin bir raporuna göre mortalite oranı 21–31 yaşlar arasında % 3.3, 41–50 yaşlar arasında % 10.1 ve 71–80 yaşlar arasında % 14.4 olarak belirtilmektedir. Üst GISK ABD’de yıllık 300 bine yakın hastane başvurusuyla 2.5 milyon dolar sağlık harcamasına neden olmaktadır [39,40]. İngiltere’de ise yıllık 100.000 hastanın 100’ünde üst gastrointestinal sistem kanaması gözlenmektedir [41]. 1991 yılındaki verilere göre üst gastrointestinal sistem kanama atağı ile hastaneye başvuran her hasta için tedavi giderleri 3.180 \$ olarak bildirilmiştir [7].

2.1.2. Etiyolojik Sınıflandırma

Tablo 1. ÜGISK Etiyolojik Sınıflama

TANI	ORAN (%)
Duodenal Ülser	24,3
Gastrik Erozyon	23,4
Gastrik Ülser	21,3
Varisler	10,3
Mallory Weiss	7,2
Özofajit	6,3
Eroziv duodenit	5,8
Neoplazi	2,9
Stomal Ülser	1,8
Özofagial Ülser	1,7
Diğer	6,8

Çeşitli popülasyon tabanlı ve prospektif çalışmalarda peptik ülser hastalığını (PÜH) akut ÜGISK’nın en yaygın sebebi olarak bulunmuştur (Tablo 1) [42]. PÜH, gastrik ya da duodenal ülserin geleneksel olarak adlandırılmasıdır, ancak özofagial

ülserleri de bazı araştırmacılar en ana başlık olan “ülser”e dahil etmektedir [14,43,44]. Tüm akut ÜGİSK nedenlerinin yaklaşık olarak %50’si PÜH’na bağlanır ve bunun da uzun zamandır varis dışı ÜGİSK’nın en yaygın nedeni olduğu ileri sürülmektedir [14,43,44].

Akut ÜGİSK’da yeni yaklaşım siklooksijenaz-2 inhibitörleriyle ilgilidir. Siklooksijenaz-2 inhibitörleri hem antiinflamatuvar hem de analjezik özellikleri nedeniyle uzun yıllar kullanılmıştır. Bu sınıf anti-inflamatuvar ilaçlar nonselektif NSAID benzerleriyle karşılaştırıldığında, endoskopik lezyonlar ve ÜGİSK Siklooksijenaz-2 inhibitörleri kullanımında daha az görülür [45-48]. Bir hastada endojen bir koagülasyon bozukluğu varsa ya da antikoagülan tedavi alıyorsa gastrointestinal kanama riski artar. Hem nonselektif NSAID hem de siklooksijenaz-2 inhibitörleri warfarin ile birlikte alındığında ÜGİSK riskini artırırlar [49].

Klasik olarak, Mallory-Weiss yırtıkları gastroözofagiyal bileşkedeki ya da midenin kardiyasındaki mukozal laserasyonlardır [50]. Bu lezyonlar tekrarlayan öğürme veya kusmayla ilişkili olabilir ve varis dışı ÜGİSK’nın diğer önemli bir nedenidir. Tüm akut ÜGİSK vakalarının %5-15’inin Mallory-Weiss yırtıklarına sekonder olduğu belirlenmiştir [51-53]. Mallory-Weiss yırtıklarının neden olduğu kanamaların çoğu kendiliğinden durur ve endoskopik hemostaz gerektirmez [54]. Bununla birlikte yine de bazı vakalar, kan transfüzyonu, endoskopik hemostaz, girişimsel radyoloji ya da cerrahi gerektirecek kadar ağırdır.

“Anjioma”, “arteriovenöz malformasyon” ve “anjiodisplazi” olarak da adlandırılan vasküler ektaziler, akut ve kronik varis dışı ÜGİSK’nın bir başka kaynağıdır [55]. Vasküler ektaziler; kronik renal hastalık ya da yetmezlikle [56-59], kalp kapak hastalığıyla, özellikle de aort stenozuyla ve konjestif kalp yetmezliğiyle [60-61] ilişkilidir.

İzole vasküler ektaziler endoskopik olarak karpuz mide (*watermelon stomach*) olarak da adlandırılan “gastrik antral vasküler ektaziler” de görülen “diffüz lineer görünümünden” farklıdır [62-63]. Gastrik antral vasküler ektazi, portal hipertansif gastropatiden farklı bir klinik oluşumdur ve genellikle gastrik antrum ve kardiada da görülebilen, normal görünümlü mukozaya interpoze kırmızı şeritler ile karakterizedir [64].

Dieulafoy lezyonları akut ÜGİSK'nın nadir bir nedenidir. İlk kez 1884 yılında Gallard tarafından [65] ve sonradan da 1898'de Dieulafoy tarafından [66] tanımlanmıştır. Dieulafoy lezyonlarının endoskopik olarak tanınması zordur çünkü sıklıkla retraktedirler. Histopatolojik tanımlamaları submukozal dokuda “çapı artan arter”dir [67]. Bu lezyonlar tüm varis dışı ÜGİSK vakalarının %5'inden daha azında neden olarak görülür [68,69]. Dieulafoy lezyonu endoskopide bir ülserden protübe görünür damara benzer, ancak altta yatan bir ülser yoktur. Endoskopik kriterlere uygun bir değerlendirmede önemsiz mukozal defekt olarak görünür. Ancak bu gibi tanımlamalar subjektiftir ve bu lezyonların prevelansını etkiler [70].

Hem benign hem de malign neoplazmalar, varis dışı ÜGİSK'nın bir başka nadir nedenidir ve tüm ÜGİSK vakalarının %5'inden daha azını kapsar [71]. Neoplazmaların tüm kanamaların küçük bir bölümünü oluşturmalarına rağmen, ÜGİSK malignitenin ana prezentasyon şekli olabilir ve ayırıcı tanıda düşünülmelidir [72]. Lezyon, özofagiyal, gastrik ya da duodenal adenokarsinom; özofagiyal skuamöz hücreli karsinom; gastrik ya da duodenal lenfoma; ya da gastrointestinal stromal tümör gibi primer bir malignite olabilir. Kolon, akciğer, meme ve benzeri malignite metastazları da ÜGİSK'nın nedeni olabilir [73].

Varis dışı ÜGİSK'nın diğer nadir sebepleri de ayırıcı tanı açısından dikkate alınmalıdır. Örneğin, aortoenterik fistül, abdominal aort anevrizma tamiri gibi intraabdominal vasküler bir cerrahi öyküsü olan hastada göz önünde bulundurulmalıdır [74]. Hemobili (*hemobilia*: bilier traktus içine kanama) ÜGİSK'nın diğer bir nadir nedenidir ve ERCP (endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi) ya da laparoskopik kolesistektomi ile hepatobilier traktus enstrümantasyonu yapılanlarda akla getirilmelidir. Biliyer kanal ve hepatic arter yaralanması bu prosedürlerin olası komplikasyonlarıdır ve hastalar ÜGİSK bulgularıyla gelebilirler [75]. Akut ÜGİSK ile gelen kronik pankreatitli hastalarda, *hemosuccus pancreaticus* da düşünülmelidir. ÜGİSK'nın yaygın bir nedeni olmamakla birlikte bu hastalarda kanama, pankreatik psödokist komplikasyonu olan peripankreatik kan damarlarındaki psödoanevrizmalara sekonder olarak ortaya çıkmaktadır [76]. Son olarak, perkutan endoskopik gastrotomi gibi endoskopik prosedürlere sekonder iyatrojenik yaralanmalar da varis dışı ÜGİSK'nın nadir nedenleridir [77].

Akut varis dışı ÜGİSK ile ilişkili mortalite oranları yapılan çalışmaya ve kanama şiddeti, birlikte bulunan (komorbid) durumlar, kanamanın altında yatan etyoloji gibi hastaya ait spesifik faktörlere bağlı olarak farklılıklar içermektedir. Geçen 20 yılda asit süpresyon tedavisinin (örneğin proton pompa inhibitörleri) ilerlemesi önemli bir gelişme olmuştur. Bu farmakolojik ajanların geliştirilmesi tekrar kanama oranlarını iyileştirmesi ve cerrahiye olan ihtiyacı azaltmış olmasına rağmen, mortalite anlamlı olarak etkilenmemiştir [26,78,79].

2.1.3. Peptik Ülser Kanamalarında Endoskopik Girişim ve Risk Skorlaması

Girişimsel endoskopinin hedefleri, kanamanın durdurulması, tekrarının önlenmesi, transfüzyon ihtiyacının azaltılması ve cerrahi girişim gereksiniminin azaltılmasıdır [3,40]. Peptik ülserle bağlı üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastaya yaklaşım açısından temel yönlendirici, endoskopik olarak ülserin görünümüdür. Endoskopik bulgulara göre ülser sınıflaması ve yeniden kanama oranları Tablo 2’de gösterilmiştir [13,80].

Tablo 2. Endoskopik bulgulara göre ülserlerde tekrar kanama riski.

Forrest Sınıflaması	Tanım	Yeniden kanama riski %
Ia	Aktif Kanama	90-100
Ib	Sızıntı Tarzında Kanama	80-85
IIa	Kanamayan Görünen Arter	40-50
IIb	Pıhtı	20-30
IIc	Koyu Pigmente Zemin	5
III	Temiz Ülser Zemini	1-2

2.1.4. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarına Yaklaşım

Üst GISK bulguları ile başvuran hastanın değerlendirilmesinde ayrıntılı bir anamnez ve dikkatli bir fizik muayene çok önemlidir. Hastanın özgeçmişi, ayırıcı tanıya şekil vermek ve hasta sonuçlarını sınıflamak için yardımcı olabilir. Anamnezde kullanılan ilaçlar (nonsteroid antiinflatuar ilaç, aspirin, antiplatelet, warfarin), peptik

ülser, ameliyat öyküsü, daha önce kanama geçirip geçirmediği, alışkanlıkları ve ek hastalık (kronik renal yetmezlik, diabetes mellitus, kalp kapak hastalığı gibi) sorgulanmalıdır. Hastanın ilerlemiş yaşı da olası etyoloji olarak gastrointestinal neoplazm olasılığını arttırır [81,82]. Hasta kanama öncesinde epigastrik bölgede yemek yemekle ya da antiasid kullanımı ile geçen ağrı tanımlıyor ise peptik ülser, yoğun alkol alımı veya NSAID kullanımı mevcut ise eroziv-hemorajik gastrit öncelikle düşünülmelidir. Yoğun alkol alımına ya da başka nedenlere bağlı sürekli bulantı, kusma yakınmaları olan hastada Mallory-Weiss sendromu, dudaklarında telenjiektazileri ve burun kanaması olan hastada Osler-Rendu-Weber hastalığı akla gelmelidir. Aort anevrizması nedeniyle cerrahi müdahale öyküsü olan hastada aorta-enterik fistül olabileceği hatırlanmalıdır. Son olarak, bilinen karaciğer hastalığı özofagogastrik varis kanaması olasılığını akla getirmelidir.

Fizik muayene dikkatli ve eksiksiz olmalıdır. Ortostatik hipotansiyon dahil, hastanın tüm vital bulguları dikkatlice değerlendirilmelidir. Anamnez ve fizik muayene bulguları, kanamanın kaynağı ve derecesi hakkında bilgi verebilir. Üst GIS kanamalı hastada, her türlü kanamada olan hipovolemi semptom ve bulguları (terleme, solukluk, çarpıntı, halsizlik, çabuk yorulma, hipotansiyon, taşikardi, şok gibi) tesbit edilebilir. Mukoz membranlar ve boyun venleri hastanın volem durumunu hakkında bilgi verir. Ek olarak subikter, ikter, konjunktival solukluk, dudaklarda ya da orofarenkste telentektaziler, spider anjioma, palmar eritem olup olmadığı değerlendirilmelidir. Abdominal muayenede dikkatli inspeksiyon yapılmalı, oskültasyonla barsak sesleri değerlendirilmeli, palpasyonla hassasiyet, defans, rebound, organomegali olup olmadığı belirlenmelidir. Dışkı renginin hasta tarafından değerlendirilmesi yanıltıcı olabilir. Bu nedenle tüm GISK'lı hastalara mutlaka rektal tuşe yapılmalıdır [83].

Hematemez ve melena hemoraji kaynağının büyük ihtimalle üst gastrointestinal sistemden (Treitz ligamanının proksimalinden) olduğu fikrini veren önemli klinik bulgulardır. Daha az sıklıkla, distal ince barsak kanaması olan hastalar ya da yavaş kolonik transit süresi olan sağ kolonik lezyonlu hastalar melena ile prezente olabilirler. Benzer olarak, hematokezya ile prezentasyon, yalnızca distal ince barsak ya da kolondan bir kanamayı belirtmez [84,85]. ÜGISK'lı hasta nadir de olsa hematokezya yakınması ile başvurabilir. Bu durum aktif kanamaya işaret eder ve sıklıkla hipovolemi semptom ve bulguları eşlik eder. Ancak hemodinamisi stabil olan hastalarda da ÜGISK

olasılığı ayırıcı tanıda düşünölmelidir [85]. Bundan başka, ağır ÜGİSK ağrsız olabilir ve ağrsının yokluğu gastrointestinal kanamayı ekarte ettirmez [86].

Başvuru anındaki hemoglobin değeri, özellikle de hematokrit değeri kanama derecesini tam göstermez. Çünkü kanama ile hem kan elemanları hem de sıvı kaybı olmuş, hemokonsantrasyon gelişmiştir. Saatler içerisinde ekstrasvasküler alandan intravasküler alana sıvı geçişi ve sıvı replasman tedavisi ile kan dilüe olur, hematokrit değeri düşer ve kanamanın gerçek derecesini gösterir. Bu süre saatleri bulabilir [87,88]. Düşük hematokrit değeri mikrositer eritrosit morfolojisi ile birlikte ise bu kronik kanamanın işareti olabilir. Bu nedenle akut kanamanın derecesini göstermez. Akut kanamaya bağılı anemide eritrositler normositerdir.

Tam kan sayımına ek olarak, platelet sayımı; protrombin zamanı ve INR (*international normalized ratio*); altta yatan şüpheli karaciğer hastalığı varsa, karaciğer testlerini içeren diğler laboratuvar değeri akut ÜGİSK'nın tanısında öykü ve fizik muayeneyi tamamlayan testlerdir. ÜGIS kanamalı hastalarda kan üre değeri yükselme saptanır. Bunun nedeni barsaklarda kanın sindirilmesi ile açığı çıkan protein ürünlerinin emilmesidir. Bu durumda kreatinin değeri yükselmemiştir [89,90]. Yükselmiş BUN / kreatinin oranı ÜGİSK'ya işaret edebilmesine rağmen, bu oran spesifik değildir. İnvasküler volüm azalması ve meydana gelen prerrenal azotemiye de bağılı olabilir [91]. Akut ÜGİSK'da tam kan sayımında infeksiyon olmaksızın lökositoz görülebilir [92]. Ancak enfeksiyona yönelik klinik şüphe varsa hastadan uygun kültürler alınmalıdır.

Nazogastrik tüp aspirasyonu ÜGİSK'nın değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Aktif kanamalı peptik ülser ya da görünür damar gibi yüksek-risk lezyonların saptanmasında nazogastrik tüp aspirasyonunun yararını değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır [93]. Genel olarak, nazogastrik sonda aspiratının kanlı olması üst gastrointestinal traktustaki yüksek-risk endoskopik lezyonlarla gelen kanamalarda görülür [94]. Melena veya hematemez varlığında nazogastrik tüp gerekliliğı tartışmalı bir konudur. Nazogastrik tüp, sadece tanısal amaçla takıldığı gibi, gastrik lavaj için de yararlı olabilir ve kanla dolu bir mideyi endoskopiye hazırlayarak aspirasyon riskini minimize eder [95]. Gastrik lavaj özellikle, endoskopiden önce yapılırsa, gastrik fundus daha net değerlendirilebilir [96].

2.1.5. Gastrointestinal Sistem Kanaması Açısından Riskli Hastalar

Akut ÜGİSK ile gelen bireylerde risk sınıfını belirlemek, endoskopi ihtiyacına karar vermek için skorlama sistemleri geliştirilmiştir [97]. Bu skorlama sistemleri hemen hemen yalnızca araştırma çalışmalarında kullanılmıştır ve günlük klinik uygulamada nadiren başvurulmuştur [15]. *Blatchford Score* gibi bazı risk skorlama araçları; laboratuvar bulguları, hastanın gelişindeki vital bulgular ve endoskopi dışındaki diğer klinik değişkenleri kullanır [98]. Büyük prospektif çalışmalarda endoskopik bulguların kullanılmayışı, risk skor sistemlerinin değerlendirilmesi, çalışmaların sonuçlarının yorumlanmasında büyük bir kısıtlılıktır [16]. Yeni bir çalışma, rekürren kanama ve mortalite için düşük-riskli hasta grubunda endoskopinin artan önemini ölçmek amacıyla, klinik ve endoskopik değişkenleri kullanan risk skorlama sistemleri ile sadece klinik değişkenleri kullanan risk skorlama sistemlerini karşılaştırmıştır. “*Compleat Rockall Score*”u, akut ÜGİSK’lı düşük-risk grubu hastalarda, “*Klinik Rockall Score*”undan ya da “*Blatchford Score*”ndan daha anlamlı bulunmuştur [99].

Risk belirleme; gereksiz hasta yatışını, iyatrojenik komplikasyonları ve iş kaybını en aza indirme potansiyeli nedeniyle önemlidir. Bununla birlikte yine de, klinisyenler kanıta dayalı yaklaşıma devam etmeli ve karar verme sürecinin dinamik olabileceğini ve var olan çeşitli tedavi algoritmalarının istisnalarının olabileceğini aklında bulundurmalıdır [100].

Birkaç çalışmada [101–102] risk-prognoz değerlendirmesi yapmak amacı ile bazı skorlama sistemleri kullanılmıştır. *Rockall risk skorlama sistemi*, *Blatchford risk skorlama sistemi*, *Baylor kanama skoru* gibi.

Rockall skorlaması, akut varis dışı üst GIS kanaması olan 4185 hastanın mortalite için bağımsız risk faktörlerinin değerlendirildiği, prospektif bir çalışma ve sonrasında 1625 hastadan oluşan başka bir grup hastanın aynı çalışmada prospektif olarak değerlendirilmesiyle geliştirilmiştir [101]. Bu skorlama sisteminde; yaş, şok bulguları, eşlik eden hastalıklar, endoskopik tanı ve kanamanın seyri değerlendirilmektedir. Skorlama Tablo 3’te görülmektedir.

Baylor kanama skoru, başta peptik ülser olmak üzere tekrar kanamaların tahmini için geliştirilmiştir [102]. Bu skora sistemi üç komponentten oluşur; endoskopi öncesi skor, endoskopik skor ve bu iki skorun toplamından oluşan endoskopi sonrası skor. Skora sistemi Tablo 4’te görülmektedir.

Tablo 3. Rockall risk skora sistemi

Parametreler	Skor
A. Yaş	
≥80	2
60-79	1
<60	0
B. Şok	
Hipotansiyon, sistolik kan basıncı <100 mmHg	2
Taşikardi, sistolik kan basıncı ≥ 100 mmHg ve nabız > 100/dk	1
Şok yok, sistolik kan basıncı ≥ 100 mmHg ve nabız < 100/dk	0
C. Yandaş hastalık	
Böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, yaygın malignite	3
Kardiyak yetmezlik, iskemik kalp hastalığı, başka majör yandaş hastalık	2
Majör yandaş hastalık yok	0
D. Endoskopik tanı	
Üst gastrointestinal kanser	2
Bütün diğer tanıları	1
Lezyon yok, yeni kanama bulgusu yok, Mallory-Weiss lezyonu	0
E. Major yeni kanama bulgusu	
Üst gastrointestinal sistemde kan, yapışık pıhtı, görülebilir veya fişkirir tarzda kanayan damar	2
Normal veya yalnızca koyu noktasal lezyon	0
Endoskopi öncesi skor: A+B+C, Total skor: A+B+C+D+E	
Minimum skor: 0 Maksimum skor: 11	
Risk kategorisi: yüksek (≥5), orta (3-4) ve düşük (0-2)	

Tablo 4. Baylor kanama skoru

Parametreler	Skor
A. Yaş	
≥ 70	5
60 – 69	3
50 – 59	2
30 – 49	1
<30	0
B. Hastalık sayısı (tanıların toplamı, ciddiyetlerinden bağımsız)	
≥ 5	5
3 – 4	3-4
1 – 2	2
Yok	0
C. Hastalığın ciddiyeti	
Akut (hayatı tehdit eden hastalık)	5
Kronik (acil tehdit olmaksızın kronik hayatı tehdit eden hastalık)	4
Yok	0
D. Kanamanın yeri	
Duedonal bulbus arka duvarı	4
Diğer	0
E. Yeni kanama bulgusu	
Aktif kanama	5
Görülebilir damar	3
Pıhtı	1
Yok	0
Endoskopi öncesi skor: A+B+C, Endoskopi sonrası skor: A+B+C+D+E Minimum skor: 0 maksimum skor: 24 Risk kategorisi: yüksek (endoskopi öncesi skor > 5 ve/veya endoskopi sonrası > 10) ve düşük (endoskopi öncesi skor ≤ 5ve/veya endoskopi sonrası skor ≤ 10	

Blatchford risk skorlaması, üst GIS kanama tanısı ile hastaneye yatırılan 1748 hastada sadece klinik ve laboratuvar değerleri kullanılarak yapılmıştır [103]. Bu skorlama sisteminde diğerlerinden farklı olarak endoskopik bulgular değerlendirilmeye katılmaz. Ana amaç kanamayı kontrol altına almak için klinik müdahale gerekip gerekmediğini tahmin etmektir. Skorlama sistemi Tablo 5’te görülmektedir.

Tablo 5. Blatchford risk skorlaması

Parametreler	Skor
A. Kan üre değeri (mmol/L)	
≥25	6
10–25	4
8–10	3
6.5 – 8	2
<6.5	0
B. Hemoglobin (g/L)	
Erkek ve kadında <10 gr	6
Erkeklerde 10 – 12 gr	3
Kadında 10 – 12 gr, erkekte 12 – 13 gr	1
Kadında ≥ 12 gr, erkekte ≥ 13 gr	0
C. Sistolik kan basıncı (mmHg)	
< 90	3
90 – 99	2
100 – 109	1
≥ 110	0
D. Diğer markerlar	
Kardiyak yetersizlik	2
Karaciğer hastalığı	2
Senkop ile prezentasyon	2
Melena ile prezentasyon	1
Nabız ≥ 100/dk	1
Total skor: A+B+C+D	
Minimum skor: 0 Maksimum skor: 23	

Akut varis dışı üst GIS kanamada belki de en iyi bilinen risk değerlendirmesi Rockall skorlamasıdır. Bu skorlamanın ilk amacı hastanın mortalite olasılığı hakkında fikir vermektir. Bu sistem ayrıca düşük riskli hastaların erken taburcu edilmesinde de klinisyene yardımcı olur.

Üst GİS kanamalarında 100/dk'nın üzerindeki kalp hızı değeri, sistolik kan basıncının 90 mm/Hg'nın altında olması, soğuk ekstremiteler, senkop, masif hematemez ve hematokezya gibi şok belirtileri kötü prognoz göstergesidir. En önemli kötü prognoz kriteri hastanın yaşının 60 ve üzerinde olmasıdır [104]. Bu risk faktörlerine göre değerlendirildikten sonra güvenle taburcu edilebilecek hastalar belirlenebilir. Risk faktörleri Tablo 6 ve 7'de belirtilmiştir [9,14,98].

Tablo 6. Varis dışı üst GIS kanamalı hastalarda düşük risk faktörleri

Yaş < 60
Melena olmaması
Hematemez volümünün yüksek olmaması (ağız dolusundan daha az hematemez)
Karaciğer hastalığı, özofagus varis öyküsü olmaması
Sistolik kan basıncı > 100 mmHg olması
Sistolik kan basıncında ortostatik değişiklikler olmaması
Hemoglobin > 12 gr
Komorbit bulguların olmaması (Tablo 7)

Tablo 7. ÜGİSK'da komorbid bulgular

Kardiyovasküler sistem: iskemik ağrı, konjestif kalp yetmezliği, aritmiler*
Solunum sistemi: akut yetmezlik, pnömoni, KOAH
Hepatik: siroz, akut hepatit
Renal: diyaliz ihtiyacı
Nörolojik bulgular: demans, deliryum, serebrovasküler olay < 6 ay
Diğer: malignite, sepsis
* semptomatik ve ek tedavi gerektiren

Kaplan ve ark. ileri yaşta ve semptomatik olmasa bile ilave medikal problemleri olan hastalarda üst GİS kanamalarının daha ağır seyir gösterdiğini ve mortalite oranının daha yüksek olduğunu ifade etmektedirler [105]. Shafi ve Fleischer'in [106] yaptıkları bir çalışmada da benzer şekilde ileri yaşta hastalarda özellikle nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımına bağlı görülen üst GİS kanamalarında seyir ve prognozun kötü olduğu bildirilmektedir. Üst GİS kanamaları konusunda yapılan

çalışmaların çoğunda steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanılmasının üst GİS kanama riskini artırdığı bildirilmektedir [106-110]. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan özellikle aspirin direk lokal iritasyon etkisi ile veya siklooksijenaz sentezinin sistemik inhibisyonu ve mikrosirkülasyon hasarı yolu ile GİS kanamasına neden olur [108]. Özellikle önceden ülser hikayesi olan, ileri yaştaki hastaların nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanması sonucu gelişen üst GİS kanamalarının prognozu daha kötüdür.

Karaciğer hastalıklarında, karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin etkilenmesi nedeni ile üst GİS kanamaları daha sık görülür. Ayrıca sirotik karaciğer hastalıkları sırasında gelişen portal hipertansiyona bağlı özofagus varisleri üst GİS kanamalarının önemli bir nedenini oluştururlar. Del Olmo ve ark. [111] karaciğer sirozlu hastalarda ilk özofagus varis kanaması sırasında mortalite ve morbidite oranının yüksek olduğunu belirtmektedirler. BUN / kreatinin oranı üst GİS kanamalarında artar. Daha önce böbrek yetmezliği olmayan bir hastada BUN / kreatinin oranının 36 ve üzerinde olması üst GİS kanamasını destekleyici bir bulgudur [104]. Zaragoza ve ark [112] yaptığı çalışmada üst GİS kanamalı hastalarda üre / kreatinin oranının 62'nin üstünde olmasını majör kötü prognoz kriteri olarak yorumlamışlardır. Mevcut akut veya kronik böbrek yetmezliği GİS kanamaları için önemli risk faktörlerindedir. Buna karşılık büyük boyutta kan kaybına yol açan üst GİS kanamaları akut böbrek yetmezliğine neden olabilir [113].

Üst GİS kanaması ile gelen hastaların takibi, prognozu ve tedavisinin yönlendirilmesinde hastanın gelişindeki sistolik ve diyastolik kan basınçları ile Hb ve Htc değerlerinin tespiti büyük önem taşır. Corley ve ark. hastanın kabulü sırasındaki sistolik kan basıncının 100 mmHg, diastolik kan basıncının 80 mmHg ve Htc değerinin % 30'un altında olmasının kötü prognoz göstergesi olduğunu belirtmektedirler [114]. Zaragoza ve ark. yaptığı çalışmada ise başvuru anındaki Htc değerinin % 33, sistolik kan basıncının ise 110 mm/Hg altında olması kötü prognoz kriteri olarak gösterilmiştir [112].

2.1.6. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Endoskopi

Endoskopi akut ÜGİSK'lı hastada hem tanı hem de tedavi için en iyi araçtır. Endoskopik teknolojiye ve endoskopist becerisindeki gelişmeler ÜGİSK'da cerrahiye

ve girişimsel radyolojiye olan ihtiyacı net bir şekilde azaltmıştır. İşlem öncesinde ve işlem boyunca hastaya uygun pozisyon vermek endoskopinin etkin yapılabilmesi açısından önemlidir [115]. Varis dışı üst GIS kanamasında kesin tanı için endoskop seçimi de önemlidir. Akut üst GIS kanamadan şüphelenilmesi durumunda geniş (tek veya çift kanallı) terapötik endoskop kullanılmalıdır. Bu endoskop, hem gastroduodenal içerikten çok daha fazla bir hacmi emme olanağı sağlaması hem de geniş boyutlu (10 F katater) termal prob ya da mekanik klips aleti ile hemostaz tedavisi yapılabilmesi nedeniyle seçilmelidir.

Genellikle ilk 24 saat içinde yapılan erken endoskopinin, transfüzyon ihtiyacını azalttığı, hastanede kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir [116,117]. Endoskopinin daha erken uygulanmasının (örneğin acil serviste) sağlık bakım masraflarını daha da azaltıp azaltmayacağına ilişkin çelişkili bulgular mevcuttur. Lee ve arkadaşları acil serviste endoskopi yapılmasının hastane masraflarında ve hastanede kalış süresinde anlamlı bir azalma sağladığını göstermiştir [118]. Tersine, Bjorkman ve arkadaşları acil endoskopinin sağlık kaynakları kullanımını azaltmada etkisiz olduğunu bulmuştur [119].

Endoskopi, ÜGİSK tanısında uygulanan primer işlem olmalıdır [120]. Bazı analizlerde, endoskopinin uygunsuz bir şekilde aşırı kullanıldığı ileri sürülmüşse de endoskopi ÜGİSK'nın tanısında önemlidir [121,122]. Genellikle, gastrointestinal endoskopinin yaşlı hastalarda dahi güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği düşünülmektedir [123]. Üst endoskopide midede kan saptanması başvuru anındaki risk değerlendirmesi için önemli bir bulgudur [124]. PÜH için, tekrar kanama potansiyeli açısından risk sınıflaması ve kanıta dayalı tahmin, endoskopik bulgularla mümkündür. Endoskopide görünen aktif kanama, sızıntı tarzında kanama ya da kanamayan görünen damar (*nonbleeding visible vessel*) lezyonları tekrar kanama potansiyeli en fazla olanlardır (Tablo 2). Endoskopide bu lezyonların saptanması, hastanın hastaneden çıkarılması, hastaneye yatırılması ya da yoğun bakım ünitesine alınıp alınmayacağı kararlarında klinisyene yardımcı olabilir. Ancak, endoskopik bulguların derecelendirilmesinde farklılıkların sık görüldüğünü ileri sürmektedir [125,126].

Primer hemostaz sağlandıktan sonra klinik olarak rekürren kanamaya dair bir bulgu varsa, tekrar hemostaz sağlanması gerektiğinden özofagogastroduodenoskopi

tekrarlanmalıdır [127]. PÜH'na sekonder ÜGİSK'da, ilk özofagogastroduodenoskopi ile endoskopik hemostaz sağlanmış, yüksek-risk bulguları olan (aktif kanama, kanamayan görünen damar, yapışık pıhtı) hastalarda tekrar kanama oranı yaklaşık %10-%30 dur [128]. Ek olarak, yakın zamanlardaki çalışmalardan kanıtlar, yüksek-risk bulguları olan hastalarda ilk özofagogastroduodenoskopiye takiben ikinci kez endoskopi (*second-look endoscopy*) yapılmasının (rekürren kanamanın klinik kanıtı olmaksızın), tekrar kanama oranlarını, cerrahiye gereksinimi ve sağlık bakım masraflarını düşürebileceğini ileri sürmektedir [129,130]. İkinci kez endoskopi ile hastanın değerlendirilmesi, genellikle ilk endoskopide yeterli değerlendirme yapılamayan hastalarda değerlidir. Endoskopik ve medikal tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu durumlarda cerrahi tedavi zorunludur. Tekrarlayan masif kanamalarda da cerrahi tedavi gerekir. Bu gruptaki hastalarda morbidite ve mortalite yüksektir [131,132].

Sonuç olarak; üst GİS kanamalarında prognozu kötü yönde etkileyen en önemli faktör ileri yaştır. Ayrıca başvuru sırasında ölçülen düşük diyastolik kan basıncı, yükselmiş kan şekeri ve kreatinin seviyeleri erken dönemde prognozun kötü olabileceğini düşündüren önemli göstergelerdir.

2.1.7. Endoskopik Hemostaz Tedavisi

Günümüzde peptik ülserle bağlı üst GİS kanamalarında uygulanabilen çeşitli endoskopik hemostaz yöntemleri vardır [133-137]. Endoskopik tedavi kanayan üst GİS lezyonları için ilk basamak tedavi olarak önerilmekte, cerrahi tedavi ise endoskopik tedavinin başarılı olmadığı durumlarda uygulanmaktadır [138]. Enjeksiyon tedavisinde etkili hemostaz vazokonstriktör ve sklerozan özelliği olan adrenalin, polidocanol, etanolamin, serum fizyolojik ve hipertonic sodyum klorür solüsyonları ile sağlanabilmektedir [139-142]. Peptik ülserle bağlı üst GİS kanamalarında adrenalin ve polidocanol kombinasyonu ilk kez Soehendra ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır [143]. Ucuz, etkin, güvenilir ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile kliniğimizde kanayan lezyonların tedavisinde endoskopik enjeksiyon tedavisi tercih edilmektedir.

Literatür verileri, aktif kanama bulgularına sahip hastalarda endoskopik hemostaz sağlansa bile bu hastalardaki yüksek rekürren kanama riski nedeni ile yakın izlemin ve cerrahi girişime hazırlıklı olmanın yaşamsal önemi olduğu yolundadır. Peptik ülserde endoskopik bulguların sıklığı, tedavi edilmediği takdirde yeniden

kanama olasılığı Tablo-8 de belirtilmiştir [144]. Kumadin kullanan ve GİS kanamasıyla başvuran hastalarda konservatif önlemlere rağmen kanama kontrol edilemiyorsa endoskopik enjeksiyon tedavisi yüksek risk taşıyan cerrahi tedaviye alternatif olarak uygulanabilir.

Tablo 8. Peptik ülser kanamalı hastalarda endoskopik bulgular ve prevelansı

Endoskopik bulgular	Forrest sınıflaması	Prevelans % (aralık)	Cerrahi gereksinim % (aralık)	Mortalite % (aralık)
Temiz zemin	III	42 (19-52)	0.5 (0-3)	2 (0-3)
Düz pigmente lezyon	IIC	20 (0-42)	6 (0-10)	3 (0-10)
Yapışık pıhtı	IIB	17 (0-49)	10 (5-12)	7 (0-10)
Kanamayan görünür damar	IIA	17 (4-35)	34 (0-56)	11 (0-21)
Aktif kanama	IA	18 (4-26)	35 (20-69)	11 (0-23)

2.1.8 Asit Süpresyon Tedavisi

Gastrik asit sekresyonu hormonal ve sinirsel kontrol altındadır [145]. Bu fizyolojik süreç, gastrin, asetilkolin, histamin ve prostoglandinlerin pariyetal hücrelerin bazolateral yüzeylerindeki spesifik reseptörlere bağlanmasıyla aktive edilen ikincil ulak yollar ile kontrol edilir. Asid salgılanmasının stimülasyonuna yol açan en önemli hormon, gastrindir. Mide antrum mukozasında yerleşmiş olan G hücrelerinden dolaşıma salgılanır. Gastrin, asid salgısını doğrudan ve histaminositler üzerinden dolaylı olarak stimüle eder [146]. Gastrin etkisine pariyetal hücre ve histaminosit membran üzerindeki kolesistokinin-2 (CCK-2) reseptörler aracılık eder; bunlar CCK ve gastrin ile aktive edilen ortak reseptörlerdir [147]. Gastrin ile enterokromofin benzeri (ECL) hücre arasındaki yol, insitu (gastrik submukozal mikrodiyaliz), invitro (izole ECL hücresi) ve invivo (sağlam hayvanlar) yöntemlerle araştırılmıştır. Gastrin; ECL hücresinin histamin sentezi sırasında, *histamin forming enzyme* ve *histidin dekarboksilaz* (HOC) enziminin ekspresyonundaki artışında, translasyon, posttranslasyon ve transkripsiyon basamaklarında CCK-2 reseptörleri üzerinden rol almaktadır [147].

Midenin asid salgılanması üzerinde etkili olan yukarıda sayılan faktörler, paryetal hücreler üzerindeki reseptörleri aktive ettikten sonra bu hücrelerdeki etkilerini çeşitli transmembranal sinyal sistemleri aracılığı ile yaparlar. Gastrin ve asetilkolin, fosfoinozimid hidrolizini artırır ve bunun sonucu oluşan inozitol trifosfat (IP₃) ve diacilgliserol aracılığı ile asid salgısını stimüle ederler. Histamin ise aynı olayı adenil siklazı aktive ederek cAMP aracılığı ile yapar. Somatostatin G_i proteini aracılığı ile adenil siklazı inhibe ederek asid salgısını inhibe eder. Farklı postreseptör mekanizmalar ile etki yaptıkları için histamin ve gastrin veya histamin ve asetilkolin birbirlerinin asid salgılatıcı etkilerini potansiyalize ederler.

Yeterli asit sekresyonu oluştuktan sonra, bir feedback sistemi gastrik asit sekresyonunu sınırlar. Mide içi pH'daki düşüş antral D hücrelerinden somatostatin (SST) salınımını stimüle eder. Bu peptid sadece asit salınımını inhibe etmez, aynı zamanda gastrin salınımını durdurup paryetal ve ECL hücrelerindeki CCK-2 reseptörlerinde stimulan etkisini de bloke eder [145,148].

Ayrıca, duodenumun asidifikasyonu, gastrik asit salınımını inhibe eden sekretinin salınımına neden olur [144]. SST'in ve endojen prostoglandinlerin (EPG) asit sekresyonuna inhibitör etkisi, reseptörler aracılığıyla guanin nükleotit bağlayıcı proteinlerin adenilat siklaz aktivitesini inhibe etmesiyle olur (SST2 ve EPG3). Bütün yollar (hem stimülatör hem de inhibitör) birleşir ve luminal enzim aktivitesini düzenler (H⁺-K⁺-ATPase) [145,146].

H⁺-K⁺-ATPase'in asit sekresyonunun son basamağı olarak tanınması, bu enzimin inhibisyonunu hedef alan proton pompa inhibitörlerinin gelişmesini sağlamıştır [146]. 1973'te, piridilmetil benzimidazol sülfütleri aktif PPI'lar olarak keşfedildi. 1979'da sülfoksit timoprazol, picoprazol ve omeprazol olarak modifiye edildi. Klinik kullanıma ilk açılan PPI olan omeprazol, bazı ülkelerde 2 dekattan uzun süredir kullanılmaktadır [149]. PPI ailesinden olan lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazol daha sonra geliştirildi ve kullanıldı. Hem gastroenteroloji hem de primer sağlık birimlerinde en yaygın reçete edilen ilaç sınıfı olarak asitle ilgili rahatsızlıkların tedavisinde major ilerleme olarak değerlendirilmektedir.

2.1.9. Proton Pompa İnhibitörlerinin Kimya ve Farmakolojisi

PPI'lar, gastrik asit sekresyonunun en güçlü inhibitörleridir [150–153]. Özellikle paryetal hücrelerin postprandial asit sekresyonu için uyarıldıklarında daha etkilidirler. Uzamış açlık sonrası paryetal hücredeki $H^+-K^+-ATPase$ sunum miktarının maksimum olması nedeniyle, PPI'lar günün ilk öğününden yarım saat önce alınmalıdır. Çoğu bireyde günde bir doz, istenen asit inhibisyon seviyesi için yeterlidir; ancak bazen gerekli olan ikinci doz akşam yemeğinden önce alınmalıdır [154].

Öğünler sırasında ne paryetal hücreler ne de proton pompaları aktiftir. PPI'lar kanaliküler membranda sadece aktif enzimin sunumunu inhibe ettiğinden, ilk doz sonrası gastrik asit sekresyonundaki azalma muhtemelen suboptimal olacaktır. İnaktif enzimin tekrar çalışmasıyla, düşen seviyeye rağmen asit sekresyonu devam edecektir. Ertesi gün ikinci dozun verilmesiyle, daha çok $H^+-K^+-ATPase$ hedeflenir ve bunlar da inhibe olur. Üçüncü dozdan sonra daha fazla hedef ve daha ileri asit inhibisyonu meydana gelir [151,154].

Günlük tek doz PPI, maksimal asit salınımını 5 gün sonra yaklaşık %66 azaltır. Böylece, ara sıra, “ihtiyaç duydukça” alınan PPI ile yeterli asit inhibisyonu sağlanamayacak, istikrarlı ve memnun edici klinik cevaplar alınamayacaktır [151,154]. Buna karşılık H_2 reseptör antagonistleri daha hızlı harekete geçmektedirler.

Optimal asit inhibisyonunun gecikmesi nedeniyle başlangıçta günde iki doz kullanım (ilk 2–3 gün için) gastrik asit sekresyonunda daha hızlı inhibisyon sağlayabilir. Başlangıçtaki gecikmeye ek olarak, PPI'dan türetilen sülfanamid, eş değer olarak $H^+-K^+-ATPase$ 'a bağlanır, enzim dönüşümü ve disülfid bağların reversibilitesi nedeniyle asit sekresyonunun yenilenmesi aynı şekilde gecikir. PPI'ların asit süpresyon etkisi, tedavi kesildikten 24–48 saat sonrasına kadar devam eder [151,154].

2.1.10. Proton Pompa İnhibitörlerinin Klinik Kullanımları

Dönüm noktası olan bir çalışmada; asit süpresyon düzeyi, asit süpresyon süresi ve tedavinin uzunluğu ile iyileşme arasında önemli bir ilişki olduğu bulunmuştur [155]. Bu ilişkilerin belirlenmesi, gastrik pH ve süpresyon süresi arttıkça, iyileşme oranının da arttığını gösterdi. H_2RA 'lerinden daha güçlü ve uzun etkili olan PPI'lar gastrik ve

duodenal ülserleri iyileştirmede daha başarılıdır. Gerçekten de çeşitli metaanalizlerde PPI'ların peptik ülseri H₂RA'lerine göre daha hızlı iyileştirdiği gösterilmiştir [156,157].

PPI'lar ile mide pH'sını yükseltmek, çeşitli mekanizmalarla, H.pylori'ye karşı kemoterapotik ajanların antimikrobial etkisini arttırmaktadır [158]. Sonuç olarak H.pylori eradikasyonu hedeflendiğinde, iki antimikrobial ajanla (genellikle klaritromisin ve amoksisilin ya da metranidazol) birlikte PPI kullanılmalıdır [159–162]. Warren ve Marshall ilk kez 1984'de PÜH'nın enfeksiyöz etyolojisini tanımladı [163,164]. Farklı çalışmalarda H.pylori eradikasyon tedavisinin PÜH'nda kür sağladığı [165–167] ve diğer H.pylori ilişkili hastalıklarda da yararlı olduğu [168] gösterilmiştir. Yeni bir metaanalizde PPI tedavisini de içeren üçlü tedavi sonrasında, 7 gün daha PPI kullanımının ülser iyileşmesi için gerekli olmadığı belirtilmektedir [169].

İlk olarak ZES'li hastalarda görülen belirgin asit hipersekresyonunun [170,171] tam kontrolü için oral ve intravenöz PPI'lara izin verildi ve gerçekten de ZES'li hastalarda uzun dönem tedavide tercih edildi. PPI'lar, H₂RA'lerine yanıt vermeyen hastalarda da etkilidirler [172].

Gastroduodenal mukoza kendini koruyucu defansif mekanizmalara sahiptir ve NSAİ ilaçlar bu mekanizmaların bir çoğuna zarar verir. Mide pH'ının asidik olması, “NSAİ ilaçla hasarlanmanın olmazsa olmaz”ı gibi görünmektedir. Bu nedenle, NSAİ ilaçlarla ilişkili gastroduodenal ülserlerden hem korunma hem de tedavi için PPI kullanımı faydalı görülmüştür [173]. H₂RA'ların aksine, PPI'lar, sadece duodenumu değil, mukozal lezyonların en çok saptandığı yer olan mideyi de NSAİ ilaçların zararlı etkilerine karşı korur [174–177].

Kanayan ülserlere medikal tedavinin amacı geleneksel olarak, trombosit agregasyonu, pıhtı formasyonu ve stabiliteyi sağlamak için intragastrik pH'ı 6 üzerinde tutmaktır [178,179]. H₂RA'leri, yetersiz pH kontrolü ve toleransın hızlı başlaması nedeniyle kanayan PÜ'li hastalarda daha az yarar göstermektedir [27,28,21]. Çeşitli meta analizler [27,28,180,30,181] PPI ile tedavinin, tekrar kanama riskini ve cerrahi tedavi ihtiyacı azalttığını ancak total mortaliteyi etkilemediğini göstermiştir [25,182]. Bu sistematik incelemelerden biri [182], endoskopik yüksek risk bulgularına sahip hastalarda tekrar kanama açısından önemli bir faydası olduğunu göstermiştir. Ülser kanaması için PPI tedavisi, Asya'da diğer ülkelere göre daha etkili bulunmuştur [183].

Bu muhtemelen Asyalı hastalarda PPI'ların gelişmiş farmakodinamik etkisinden kaynaklanmaktadır [184,185]. Yeniden kanama ve cerrahi tedaviye gidişi azaltmada, endoskopik tedavi ve asit supresyon tedavisi kombinasyonu monoterapiden üstündür.

2.1.11. Neden PPI'lar H2RA'lerinden Daha İyi Antisekretuar Ajanlardır?

H2RA'leri nispeten daha kısa süreli etkiye sahiptir; asiti yaklaşık 4–8 saat süprese eder [186]. Bu nedenle bu ajanlarla tedavide gün içerisinde multiple dozlar gerekir. Dahası, H2RA'leri postprandial gastrik asit sekresyonunda inkomplet bir inhibisyona neden olmaktadır [186,187]. Başka bir eksiklik de, tekrarlayan uygulamada standart H2RA'lerine karşı tolerans gelişmesi ve asit supresyonunda bir düşüşle sonuçlanmasıdır [188]. Bu, paryetal hücrelerde H2 reseptörlerindeki (gastrin tarafından indüklenmiş ECL tarafından salınan) histamin konsantrasyonu artışı ve hem gastrin hem de H2 reseptörlerinin *up regülasyonu* ile açıklanabilir [189]. Buna karşın, PPI hem bazal hem de yemekle stimüle asit sekresyonunu kontrol etmekte ve H2RA'lerinden daha uzun süreli bir asit supresyonu sağlamaktadır [151,154]. Asit inhibisyonu gastrik içeriğin zararlı etkisini ortadan kaldırmaktadır. PPI'lara tolerans gözlenmemiştir; asit üretiminin son basamağına etki etmesi ve böylelikle asit sekresyonunu arttıran tüm kompensatuvar mekanizmaları bloke etmesi, PPI'ların önemli bir avantajıdır [154,189].

2.1.12. Mevcut PPI'ların Hepsisi Aynı Mıdır?

PPI'ların farmakokinetikleri ve farmakodinamikleri arasında farklılık olmasına rağmen, bu farklılıkların klinik olarak anlamlı olup olmadığı belli değildir [150,190]. Mevcut klinik çalışmalardan derlenmiş çeşitli geniş analizler, eşit dozlarda kullanıldıkları zaman mevcut tüm ajanların benzer şekilde etkili olduğunu göstermektedir [150,191,192].

3. HASTALAR VE METOD

3.1. Hastalar

Çalışmaya Ocak 2006 – Ocak 2009 tarihleri arasında servisimize üst GISK tanısı ile yatırılan hastalar alındı. Aşikar ÜGISK ya da yakın zamanda olan (<24 saat) hematemiz ve/veya melena yakınması ile acil servise başvuran hastalar değerlendirildi. Yapılan değerlendirme sonucu üst GISK düşünülen hastalara ilk 24 saat içinde özofagogastroduodenoskopi yapıldı. Hemodinamisi stabil olmayan hastalara hemodinamisi kontrol altına alınır alınmaz endoskopi yapıldı. Rockall kriterlerine (Tablo 3) uygun olarak hesaplanan risk skoru ≥ 3 olan hastalar yeniden kanama açısından yüksek riskli hasta olarak tanımlandı. Dışlama kriterleri; malign görünümlü ülser, ağır komorbidite, ağır koagülopati varlığı ve varise bağlı kanama olması olarak belirlendi. Çalışma lokal etik kuruldan geçirildi ve onay alındı.

Hastaların acil servise başvuru anında ölçülen sistolik-diastolik kan basıncı, nabız dakika sayısı, hemoglobin, hematokrit, platelet, protrombin zamanı, INR değerleri kaydedildi. Yaş, aspirin-oral antikoagülan- nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı, geçirilmiş üst GIS kanama öyküsü, eşlik eden hastalık olup olmadığı sorgulandı ve veriler kaydedildi.

Hastalar serviste yattıkları süre içerisinde hemodinamik açıdan yakından takip edildiler. Yeniden kanama düşünülen hastalara ikinci endoskopi yapıldı. Yeniden kanama klinik ve laboratuvar bulguları; kan basıncında düşme (≤ 100 mmHg), kalp hızında artma (≥ 100 atım/dakika), hemoglobin değerinde düşme, kan transfüzyonuna rağmen hemoglobin değerinde artış olmaması, hematemiz ve/veya melena bulgularından bir ya da daha fazlasının görülmesi olarak tanımlandı. Klinik ve laboratuvar bulgulara ek olarak endoskopide kanama saptanan hastalar "yeniden kanama" olarak kabul edildi. Yeniden kanama günü, hastaların yatış süreleri ve kan transfüzyon ihtiyacı olup olmadığı kaydedildi. Taburcu olan hastalar taburculuklarının 1. ayında telefonla arandı. Yeniden üst GIS kanama geçirip geçirmediği, PPI tedavisini düzenli kullanıp kullanmadıkları sorgulandı.

3.2. Endoskopi ve Endoskopik Hemostaz

Hastalar işlem öncesi bilgilendirildi ve izin alındı. Fujinon EVE EG-450 CT-5 videoendoskop kullanıldı. Endoskopik injeksiyon tedavisinde iğne ucu 2.35 mm, 0.7 mm çapında MTW metalik tip enjeksiyon iğnesi kullanıldı. Endoskopik işlemler, tek merkezde, iki hekim tarafından yapıldı. Hemostaz kanamanın durdurulmuş olması olarak değerlendirildi. Endoskopide ülser saptanan hastaların lezyonları kanama bulguları ve morfolojilerine göre tanımlandı (Tablo 2). Endoskopide aktif kanama, sızıntı tarzında kanama, görünen damar ve yapışık pıhtı saptanan hastalara 1/10.000'lik adrenalin ile endoskopik injeksiyon tedavisi yapıldı ve uygulanan adrenalin dozu kaydedildi. Değerlendirme aşamasında hastalar endoskopik lezyonlarına göre alt gruplara bölündü.

3.3. PPI Tedavisi

Çalışmamızda PPI olarak esomeprazol kullanıldı. "İnfüzyon tedavisi", ilk gün 80 mg yükleme dozunu takiben 72 saat boyunca 8mg/saat sürekli infüzyon, "standart tedavi" ise günde 2 kez 40 mg PPI intravenöz puşe olarak tanımlandı. Hastaların acil servise başvuru sırasına göre sırasıyla infüzyon veya standart tedavi başlandı. 72 saat dolduktan sonra her iki grupta da 2x1 oral PPI tedavisine geçildi.

3.4. Tedavi Hedefleri

Primer son nokta, hastane yatışı sırasında yeniden kanama saptanması idi. Sekonder sonuçlar ise yatış süresi, transfüzyon gereksinimi, cerrahi tedavi ihtiyacı ve mortaliteyi içermektedir.

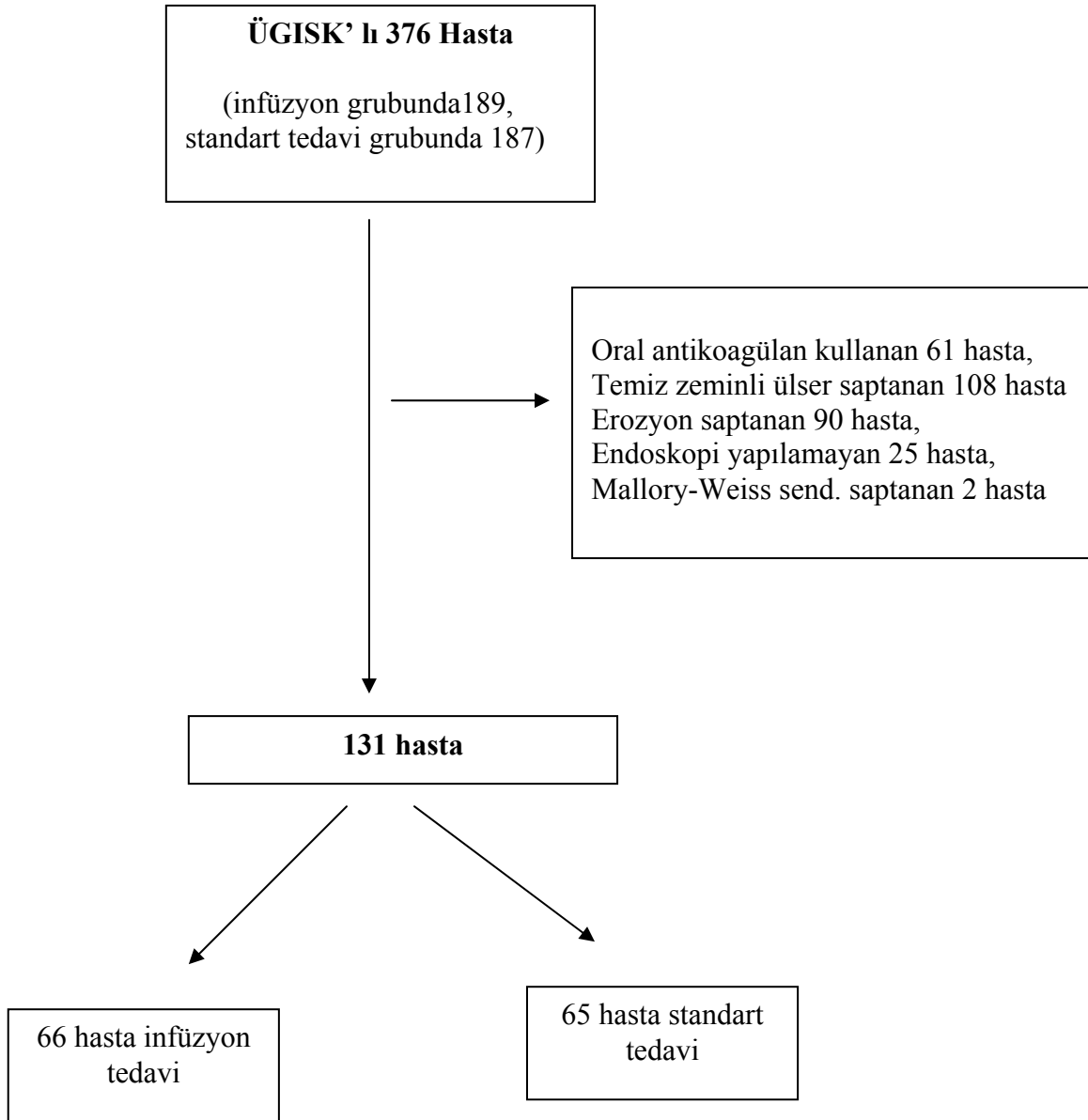
3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler tanımlayıcı istatistik ile özetlendi. Sayısal verilerin dağılımı normal olmadığından, PPI'nin infüzyon olarak verildiği veya puşe yapıldığı gruplar arasındaki ikili karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak alındı.

Çalışma için herhangi bir farmakolojik şirket ya da kuruluştan destek alınmamıştır.

4. BULGULAR

Üst GISK semptom ve bulguları ile acil servisimize başvuran hastalardan varise bağlı ÜGISK'sı olanlar, endoskopide malign ülser saptananlar, ağır komorbiditesi olanlar ve ağır koagülasyon bozukluğu olan hastalar dışlandıktan sonra kalan toplam 376 hasta çalışmaya alındı. Çalışma boyunca takip ettiğimiz hasta grupları şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Çalışma boyunca takip edilen hasta grupları

4.1. Varis Dışı Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Tüm Hastaları İçeren Grup

Kanama odağından bağımsız, varis dışı üst gastrointestinal sistem kanama tanısı ile takip ettiğimiz tüm hastalar bu grupta değerlendirildi.

4.1.1. Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda yer alan 376 hastanın 140'ı kadın, 236'sı erkekti. Yaş ortalaması 66.37 ± 12.41 yıl idi. 118 hastada aspirin, 168 hastada NSAİ ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. 55 hastanın özgeçmişinde ise bir veya daha fazla üst GISK öyküsü vardı.

Hastaların acil servise başvuru anında sistolik kan basıncı ortalama 101.56 ± 16.2 mmHg, diyastolik kan basıncı 61 ± 11.46 mmHg, nabız dakika sayısı ise 94.89 ± 13.6 idi. Tüm hastalarda trombosit sayısı normal sınırlar içerisindeydi (242.35 ± 89.6). Ortalama yatış süresi 5.48 ± 2.22 gün, eritrosit süspansiyon ihtiyacı 3 ± 2.9 Ünite idi. Endoskopi öncesi klinik Rockall risk skoru ortalama 2.8 ± 1.2 idi.

25 hastaya ek hastalıkları nedeniyle kardiyoji ve/veya göğüs hastalıkları hekimi tarafından endoskopi yapılması yüksek riskli görüldü. Bu nedenle bahsedilen 25 hastaya endoskopi yapılamadı. Endoskopi yapılan hastalardan 259'unda ülser, 90'ında erozyon, 2'inde Mallory-Weiss lezyonu saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Her iki grupta endoskopik lezyonlar

Endoskopik lezyon	İnfüzyon tedavi grubu (n=189)	Standart tedavi grubu (n=187)	P
Endoskopi yapılamayan hasta, n(%)	16 (8.5)	9 (4.8)	0.102
Ülser, n(%)	136 (72.0)	123 (65.8)	
Erozyon, n(%)	36 (19.0)	54 (28.9)	
Mallory-Weiss, n(%)	1 (0.5)	1 (0.5)	

Sürekli infüzyon tedavisi alan grupta kadın/erkek oranı 75/114, standart tedavi grubunda (PPI 2x1 puşe) kadın/erkek oranı 65/122 idi ($p=0.339$). Yaş ortalaması infüzyon grubunda 67.3 ± 12.2 , standart tedavi grubunda ise 65.44 ± 12.5 idi ($p=0.063$). İnfüzyon grubunda 65 (%34.4), standart tedavi grubunda 53 (28.3) hastanın aspirin

kullanım öyküsü mevcuttu ($p=0.223$). NSAİ ilaç kullanma öyküsü olan hasta sayısı infüzyon grubunda 87 (%46), standart tedavi grubunda 81 (%43.3) idi ($p=0.606$). Geçirilmiş ÜGİSK öyküsü infüzyon grubundan 29 (%15.3), standart tedavi grubundan 26 (%13.9) hastada mevcuttu ($p=0.771$). Her iki grup arasında, yaş, cinsiyet, NSAİD-aspirin kullanımı ve geçirilmiş ÜGİSK öyküsü açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

Başvuru anında sistolik kan basıncı infüzyon grubunda 100.6 ± 16.3 mmHg, standart tedavi grubunda ise 102.5 ± 16 mmHg idi ($p=0.309$). Diyastolik kan basıncı infüzyon grubunda 60.2 ± 12.1 mmHg, standart tedavi grubunda 61.86 ± 10.7 mmHg idi ($p=0.096$). Nabız dakika sayısı infüzyon grubunda 94.77 ± 13.8 , standart tedavi grubunda 95 ± 13.5 idi ($p=0.500$). Her iki grupta hemodinamik bulgular benzerdi. Protrombin zamanı infüzyon grubunda 19.1 ± 14.7 , standart tedavi grubunda 15.07 ± 10.18 idi ($p=0.023$). Taze donmuş plazma ihtiyacı infüzyon tedavi grubunda 1.16 ± 2.6 , standart tedavi grubunda 0.27 ± 1.17 ünite ($p=0.001$) idi. Eritrosit süspansiyon ihtiyacı infüzyon grubunda 3.45 ± 3.38 , standart tedavi grubunda 2.55 ± 2.27 ünite ($p=0.014$) idi. Rockall skoru infüzyon grubunda 2.88 ± 1.14 , standart tedavi grubunda 2.72 ± 1.24 idi ($p=0.414$). Protrombin zamanı, INR, taze donmuş plazma ve eritrosit süspansiyon ihtiyacı her iki grupta farklılık gösterdi. Her iki grup ve tüm vakaların özellikleri tablo 10'de gösterilmiştir.

Tablo 10. İnfüzyon ve standart tedavi grubu özellikleri

Değişkenler	İnfüzyon tedavi grubu(n=189)	Standart tedavi grubu (n=187)	Tüm vakalar (n=376)	p	
Yaş (yıl)	67.3 ± 12.2	65.44 ± 12.5	66.37 ± 12.41	0.063	
Cinsiyet (K/E)	75/114	65/122	140/236	0.339	
ASA kullanımı, n(%)	65 (34.4)	53 (28.3)	118 (31.4)	0.223	
OAK kullanımı, n(%)	41 (21.7)	25 (13.4)	66 (17.6)	0.061	
NSAİD kullanımı, n(%)	87 (46)	81 (43.3)	168 (44.7)	0.606	
Önceden geçirilmiş GİS kanama, n(%)	29 (15.3)	26 (13.9)	55 (14.6)	0.771	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100.6 ± 16.3	102.5 ± 16	101.56 ± 16.2	0.309	
Diyastolik kan basıncı (mmhg)	60.2 ± 12.1	61.86 ± 10.7	61 ± 11.46	0.096	
Nabız, sayı/dk	94.77 ± 13.8	95 ± 13.5	94.89 ± 13.6	0.500	
Hb, g/dl	8.73 ± 2.1	9 ± 2.3	8.9 ± 2.24	0.294	
Trombosit değeri	236 ± 91.9	247.86 ± 87	242.35 ± 89.6	0.058	
INR	1.62 ± 1.35	1.46 ± 2.56	1.54 ± 2	0.002	
Protrombin zamanı	19.1 ± 14.7	15.07 ± 10.18	17.1 ± 12.82	0.023	
Yatış süresi (gün)	5.61 ± 2.49	5.34 ± 1.92	5.48 ± 2.22	0.95	
TDP ihtiyacı, Ünite	1.16 ± 2.6	0.27 ± 1.17	0.72 ± 2	0.001	
ES ihtiyacı, Ünite	3.45 ± 3.38	2.55 ± 2.27	3 ± 2.9	0.014	
Rockall skoru	2.88 ± 1.14	2.72 ± 1.24	2.8 ± 1.2	0.414	
Tekrar kanama, n(%)	26 (13.7)	23 (12.29)	49 (13.03)	0.586	
Sonuç,n(%)	Taburcu	173 (91.5)	178 (95.2)	351	0.235
	Cerrahiye devir	2 (1.1)	2 (1.1)	4	
	Eksitus	7 (3.7)	6 (3.2)	13	
	YBÜ' ne devir	0 (0)	1 (0.5)	1	

ASA: Asetil Salisilik Asit, OAK: Oral Antikoagulan, NSAİD: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, Hb: Hemoglobin, INR: International Normalized Ratio, TDP: Taze Donmuş Plazma, ES: Eritrosit Süspaniyonu, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

4.1.2. Yeniden Kanama, Yatış Süresi, Cerrahi İhtiyacı ve Mortalite Oranları

İnfüzyon grubunda 26, standart tedavi grubunda 23 olmak üzere tüm grupta 49 hastada (%13.03) ilk 3 gün içinde yeniden kanama görüldü. Taburcu olduktan sonraki bir ay içerisinde hiçbir hastada yeniden kanama görülmedi. Yatış süresi infüzyon grubunda 5.61 ± 2.49 gün, standart tedavi grubunda 5.34 ± 1.92 gündü (p=0.95). Her

iki gruptan ikişer hasta genel cerrahi servisine, standart tedavi grubundan 1 hasta yoğun bakım ünitesine devredildi. İnfüzyon grubunda 7 (%3.7), standart tedavi grubunda 6 (%3.2) hasta öldü (p=0.235).

Primer son noktamız olan tekrar kanama ve sekonder sonuçlar (yatış süresi, cerrahi tedavi ihtiyacı, mortalite) açısından her iki grup benzerdi. İstatiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10).

4.2. Oral Antikoagülan Kullanım Öyküsü Olan Hastaların Dahil Edilmediği ÜGISK Grubu

Bu gruba oral antikoagülan kullanan hastalar ve endoskopilerinde temiz tabanlı ülser saptanan hastalar dahil edilmedi. İnfüzyon tedavi grubunda 93, standart tedavi grubunda 114 hasta vardı. Bu grup; ÜGISK'lı tüm hastaları içeren 376 hastanın değerlendirildiği grupta PT, INR, kan transfüzyon ihtiyacı açısından anlamlı farklılık saptanması nedeniyle oluşturuldu. Çünkü oral antikoagülan kullanan hasta sayısı infüzyon grubunda fazla olduğu için bu farklılığın ortaya çıktığı düşünüldü.

4.2.1. Genel Özelliklerin Karşılaştırılması

Bu grupta toplam 207 hasta vardı. Yaş ortalaması 66.7 ± 12.9 , kadın erkek oranı 73/134 idi. 62 (%30.0) hastada ASA, 92 (%44.4) hastada NSAID kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların 32 (%15.5)'inde geçirilmiş GIS kanama öyküsü vardı.

Hastaların acil servise başvuru anında sistolik kan basıncı ortalama 101.3 ± 16.2 mmHg, diyastolik kan basıncı 60.7 ± 11.5 mmHg, nabız dakika sayısı ise 95.1 ± 13.2 idi. Tüm hastalarda trombosit sayısı normal sınırlar içerisindeydi (244.8 ± 99.3). Ortalama yatış süresi 5.4 ± 2.0 gün, eritrosit süspansiyon ihtiyacı 3 ± 2.9 Ünite idi. Endoskopi öncesi klinik Rockall risk skoru ortalama 2.7 ± 1.2 idi.

Sürekli infüzyon tedavisi alan grupta kadın/erkek oranı 31/62, standart tedavi grubunda kadın/erkek oranı 42/72 idi (p=0.599). Yaş ortalaması infüzyon grubunda 66.5 ± 13.3 , standart tedavi grubunda ise 66.9 ± 12.6 idi (p=0.889). İnfüzyon grubunda 25 (%26.9), standart tedavi grubunda 37 (%32.5) hastanın aspirin kullanım öyküsü mevcuttu (p=0.384). NSAI ilaç kullanma öyküsü olan hasta sayısı infüzyon grubunda 44 (%47.3), standart tedavi grubunda 48 (%42.1) idi (p=0.453). Geçirilmiş GISK

öyküsü infüzyon grubundan 14 (%15.1), standart tedavi grubundan 18 (%15.8) hastada mevcuttu (p=0.884).

Başvuru anında sistolik kan basıncı infüzyon grubunda 99.7 ± 15.1 mmHg, standart tedavi grubunda ise 102.7 ± 17 mmHg idi (p=0.589). Diyastolik kan basıncı infüzyon grubunda 59.7 ± 12.0 mmHg, standart tedavi grubunda 61.5 ± 11.1 mmHg idi (p=0.264). Nabız dakika sayısı infüzyon grubunda 94.8 ± 14.1 , standart tedavi grubunda 95.4 ± 12.5 idi (p=0.967). Protrombin zamanı infüzyon grubunda 12.7 ± 1.3 , standart tedavi grubunda 13.8 ± 10.9 idi (p=0.632). Eritrosit süspansiyon ihtiyacı infüzyon grubunda 3.4 ± 3.4 , standart tedavi grubunda 2.6 ± 2.2 ünite (p=0.217) idi. Her iki grup arasında protrombin zamanı, INR, kan transfüzyon ihtiyacı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Rochall skoru infüzyon grubunda 2.6 ± 1.3 , standart tedavi grubunda 2.8 ± 1.1 idi (p=0.377). Her iki grup ve tüm vakaların özellikleri tablo 11’de gösterilmiştir.

4.2.2. Yeniden Kanama, Yatış Süresi, Cerrahi İhtiyacı ve Mortalite Oranları

İnfüzyon grubunda 13 (%13.9), standart tedavi grubunda 15 (%13.5), toplam 28 hastada (%13.52) ilk 3 gün içinde yeniden kanama görüldü. Taburcu olduktan sonraki bir ay içerisinde hiçbir hastada yeniden kanama görülmedi. Yatış süresi infüzyon grubunda 5.6 ± 2.5 gün, standart tedavi grubunda 5.2 ± 1.5 gündü (p=0.587). Her iki grupta ikişer hasta genel cerrahi servisine, standart tedavi grubunda 1 hasta yoğun bakım ünitesine devredildi. İnfüzyon grubunda 6 (%6.4), standart tedavi grubunda 6 (%5.3) hasta öldü (p=0.626). Ölüm nedenleri GISK ile ilişkiliydi. Primer son nokta (yeniden kanama) ve sekonder sonuçlar (yatış süresi, cerrahi tedavi ihtiyacı ve mortalite) açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 11. Oral antikoagülan kullanım öyküsü olan hastaların dahil edilmediği grup

Değişkenler	İnfüzyon tedavi grubu (n=93)	Standart tedavi grubu (n=114)	Tüm vakalar (n=207)	p	
Yaş (yıl)	66.5 ± 13.3	66.9 ± 12.6	66.7 ± 12.9	0.889	
Cinsiyet (K/E)	31/62	42/72	73/134	0.599	
ASA kullanımı, n(%)	25 (26.9)	37 (32.5)	62 (30.0)	0.384	
NSAİD kullanımı, n(%)	44 (47.3)	48 (42.1)	92 (44.4)	0.453	
Önceden geçirilmiş GİS kanama, n(%)	14 (15.1)	18 (15.8)	32 (15.5)	0.884	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	99.7 ± 15.1	102.7 ± 17.0	101.3 ± 16.2	0.589	
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	59.7 ± 12.0	61.5 ± 11.1	60.7 ± 11.5	0.264	
Nabız, sayı/dk	94.8 ± 14.1	95.4 ± 12.5	95.1 ± 13.2	0.967	
Hb, g/dl	8.8 ± 2.1	9.0 ± 2.4	8.9 ± 2.3	0.975	
Trombosit değeri	245.4 ± 102.6	244.4 ± 96.9	244.8 ± 99.3	0.712	
INR	1.04 ± 0.12	1.04 ± 0.15	1.04 ± 0.14	0.461	
Protrombin zamanı	12.7 ± 1.3	13.8 ± 10.9	13.3 ± 8.1	0.632	
Yatış süresi (gün)	5.6 ± 2.5	5.2 ± 1.5	5.4 ± 2.0	0.587	
ES ihtiyacı, Ünite	3.4 ± 3.4	2.6 ± 2.2	3.0 ± 2.9	0.217	
Rockall skoru	2.6 ± 1.3	2.8 ± 1.1	2.7 ± 1.2	0.377	
Tekrar kanama, n(%)	13 (13.9)	15 (13.5)	28 (13.52)	0.580	
Sonuç, n(%)	Taburcu	83 (99.2)	105 (92.1)	188 (90.8)	0.626
	Cerrahiye devir	2 (2.2)	2 (1.8)	4 (1.9)	
	Eksitus	6 (6.4)	6 (5.3)	12 (5.7)	
	YBÜ' ne devir	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.5)	

ASA: Asetil Salisilik Asit, OAK: Oral Antikoagülan, NSAİD: Nonsteroid antiinflatuar ilaç, Hb: Hemoglobün, INR: International Normalized Ratio, TDP: Taze Donmuş Plazma, ES: Eritrosit Süspaniyonu, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

4.3. Endoskopik Lezyonlara Göre Alt Gruplar

4.3.1. Endoskopide Ülser Saptananlar

Endoskopide ülser saptanan hastaların 126'sında ülser duodenum, 48'inde antrum, 33'ünde korpus, 14'ünde angulus yerleşimliydi. Her iki grupta ülser lokalizasyonları tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Ülser lokalizasyonu

Endoskopik lokalizasyon	İnfüzyon tedavi grubu (n=136)	Standart tedavi grubu (n=123)
Duodenum	56	71
Korpus	21	12
Antrum	27	21
Angulus	7	7
Özefagus	4	2
Kardiya	1	3
Fundus	4	0
Korpus+antrum	5	0
Bulbus+antrum	4	0
Bulbus+fundus	6	4
Bulbus+özefagus	0	2

4.3.1.1. Genel Özelliklerin Karşılaştırılması

Endoskopide ülser saptanan hastalarda yaş, cinsiyet, aspirin, NSAI ilaç kullanımı, önceden GISK öyküsü, başvuru anında sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız dakika sayısı, Rockall risk skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Her iki grup arasında ASA kullanımı, INR değeri ve taze donmuş plazma ihtiyacı açısından anlamlı farklılık vardı (p değerleri sırası ile: 0.040, 0.028, 0.001). Endoskopide ülser saptanan hastaların genel özellikleri ve tedavi gruplarına göre özellikleri tablo 13’te gösterilmiştir.

Endoskopik bulgulara göre ülser dağılımı her iki grupta eşitti (p=0.092, tablo 14).

4.3.1.2. Yeniden Kanama, Yatış Süresi, Cerrahi İhtiyacı ve Mortalite Oranları

İnfüzyon grubunda 20 (%14.7), standart tedavi grubunda 16 (%13) hastada yeniden kanama görüldü (p=0.638). Yeniden kanama ikinci ve üçüncü günlerde görüldü. Ülserli hastaların hastanede yatış süresi her iki tedavi grubunda benzerdi

(infüzyon grubunda yatış süresi 5.9 ± 2.79 gün, standart tedavi grubunda 5.49 ± 2.0 gündü ($p=0.920$). Her iki gruptan ikişer hasta genel cerrahi servisine devredildi ($p=0.886$). İnfüzyon grubundan 5 (%3.6), standart tedavi grubundan 4 (%3.3) hasta öldü ($p=0.886$). Ölüm sebepleri ÜGİSK ile ilişkiliydi. Primer ve sekonder sonlanım noktaları açısından her iki grup benzerdi.

Tablo 13. Endoskopide Ülser Saptanan Hastalar

Değişkenler	İnfüzyon tedavi grubu (n=136)	Standart tedavi grubu (n=123)	Tüm vakalar (n=259)	p	
Yaş (yıl)	66.2 ± 13.0	64.4 ± 11.6	65.4 ± 12.4	0.089	
Cinsiyet (K/E)	46/90	40/83	86/173	0.895	
ASA kullanımı, n(%)	47 (34.6)	28 (22.8)	75 (29)	0.040	
OAK kullanımı, n(%)	20 (14.7)	12 (9.8)	32 (12.4)	0.260	
NSAİD kullanımı, n(%)	65 (47.8)	60 (48.8)	125 (48.3)	0.901	
Önceden geçirilmiş GİS kanama, n(%)	23 (16.9)	15 (12.2)	38 (14.7)	0.298	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	101.5 ± 16.2	103.0 ± 15.4	102.2 ± 15.8	0.331	
Diyastolik kan basıncı (mmhg)	60.78 ± 11.9	62.5 ± 10.6	61.6 ± 11.3	0.148	
Nabız, sayı/dk	93.9 ± 13.8	93.5 ± 12.9	93.7 ± 13.3	0.360	
Hb, g/dl	8.73 ± 2.0	8.98 ± 2.39	8.85 ± 2.2	0.445	
Trombosit değeri	247.8 ± 93.7	246.9 ± 72.4	247.4 ± 84.1	0.452	
INR	1.43 ± 1.0	1.47 ± 3.0	1.45 ± 2.25	0.028	
Protrombin zamanı	17.3 ± 13.0	14.57 ± 11.0	16.0 ± 12.2	0.173	
Yatış süresi (gün)	5.9 ± 2.79	5.49 ± 2.0	5.7 ± 2.48	0.920	
TDP ihtiyacı, Ünite	0.93 ± 2.39	0.17 ± 0.9	0.57 ± 1.87	0.001	
ES ihtiyacı, Ünite	3.62 ± 3.37	2.77 ± 2.44	3.22 ± 2.99	0.072	
Rockall skoru	2.85 ± 1.18	2.54 ± 1.24	2.7 ± 1.22	0.118	
Tekrar kanama, n(%)	20 (14.7)	16 (13)	36 (13.89)	0.638	
Sonuç	Taburcu	128 (94.1)	117 (95.1)	245 (94.6)	0.886
	Cerrahiye devir	2 (1.5)	2 (1.6)	4 (1.5)	
	Eksitus	5 (3.6)	4 (3.3)	9 (3.47)	
	YBÜ' ne devir	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

ASA: Asetil Salisilik Asit, OAK: Oral Antikoagulan, NSAİD: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, Hb: Hemoglobün, INR: International Normalized Ratio, TDP: Taze Donmuş Plazma, ES: Eritrosit Süspaniyonu, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Tablo 14. Endoskopik bulgulara göre ülser sınıflaması

Forrest	İnfüzyon tedavi grubu (n=136)	Standart tedavi grubu (n=123)	P
Aktif kanama	1	3	0.092
Sızıntı tarzında kanama	15	10	
Görünen damar	32	18	
Pıhtı	15	26	
Koyu pigmente zemin	14	17	
Temiz ülser zemini	59	49	

4.3.2. Endoskopide Erozyon Saptananlar

İnfüzyon grubunda 36, standart tedavi grubunda 54 hastanın endoskopisinde erozyon saptandı.

4.3.2.1. Genel Özelliklerin Karşılaştırılması

Endoskopide erozyon saptanan hastalarda yaş, cinsiyet, aspirin, NSAI ilaç kullanımı, önceden GISK öyküsü, başvuru anında sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız dakika sayısı, Rockall risk skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. INR, protrombin zamanı ve taze donmuş plazma ihtiyacı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardı (p değeri sırasıyla: 0.001, 0.016, 0.002) Erozyon saptanan hastaların özellikleri tablo 15’te gösterilmiştir.

4.3.2.2. Yeniden Kanama, Yatış Süresi, Cerrahi İhtiyacı ve Mortalite Oranları

İnfüzyon grubunda 3 (%8.3), standart tedavi grubunda 5 (%9.25) hastada ilk 3 gün içinde yeniden kanama görüldü (p= 0.734). Endoskopide erozyon saptanan hastalardan infüzyon tedavisi alan grupta hastanede yatış süresi 4.97 ± 0.971 , standart tedavi grubunda 5.07 ± 1.57 gün (p=0.765) idi. Her iki grupta da cerrahi servisi ve yoğun bakım ünitesine devredilen hasta olmadı (p=0.153). İnfüzyon grubunda 1 (%2.77), standart tedavi grubunda 1 (%1.9) hasta öldü. Hastaların ölüm nedenleri

ÜGISK ile ilişkiliydi. Primer son nokta ve sekonder sonuçlar açısından her iki grup benzerdi.

Tablo 15. Endoskopide erozyon saptanan hastalar

Değişkenler	Standart tedavi grubu (n=36)	Standart tedavi grubu (n=54)	Tüm vakalar (n=90)	p
Yaş (yıl)	68.6 ± 10.2	67.4 ± 13.7	67.7 ± 12.4	0.846
Cinsiyet (K/E)	18/18	20/34	38/42	0.278
ASA kullanımı, n(%)	11 (30.6)	23 (42.6)	34 (37.8)	0.275
OAK kullanımı, n(%)	14 (38.9)	10 (18.5)	24 (26.7)	0.051
NSAİD kullanımı, n(%)	13 (36.1)	15 (27.8)	28 (31.1)	0.487
Önceden geçirilmiş GİS kanama, n(%)	4 (11.1)	11 (20.4)	15 (16.7)	0.387
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100.4 ± 17.6	100.2 ± 15.8	100.3 ± 16.4	0.613
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	60.9 ± 13.7	60.1 ± 10.7	60.5 ± 11.9	0.997
Nabız, sayı/dk	95.39 ± 15.0	97.78 ± 14.6	96.8 ± 14.7	0.763
Hb, g/dl	8.73 ± 2.48	9.16 ± 2.31	8.99 ± 2.37	0.821
Trombosit değeri	218.2 ± 94.8	258.7 ± 111.8	242 ± 106.6	0.063
INR	2.27 ± 1.95	1.35 ± 1.05	1.72 ± 1.54	0.001
Protrombin zamanı	25.59 ± 18.39	15.12 ± 7.91	18.9 ± 13.8	0.016
Yatış süresi (gün)	4.97 ± 0.971	5.07 ± 1.57	5 ± 1.36	0.765
TDP ihtiyacı, Ünite	2.0 ± 3.25	0.46 ± 1.63	1.1 ± 2.5	0.002
ES ihtiyacı, Ünite	3.06 ± 3.8	2.11 ± 1.8	2.49 ± 2.81	0.203
Rockall skoru	2.89 ± 1.0	3.09 ± 1.23	3.01 ± 1.17	0.310
Tekrar kanama, n(%)	3 (8.3)	5 (9.25)	8 (8.8)	0.734
Sonuç, n(%)				0.153
Taburcu	32 (88.9)	53 (98.1)	85 (94.4)	
Cerrahi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Eksitus	1 (2.77)	1 (1.9)	2 (2.2)	
YBÜ' ne devir	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

ASA: Asetil Salisilik Asit, OAK: Oral Antikoagülan, NSAİD: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, Hb: Hemoglobün, INR: International Normalized Ratio, TDP: Taze Donmuş Plazma, ES: Eritrosit Süspaniyonu, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

4.3.3. Endoskopi Yapılmayan Hastalar

25 hastaya ek hastalıkları nedeniyle kardiyojji ve/veya göğüs hastalıkları hekimi tarafından endoskopi yapılması yüksek riskli görüldü. Bu nedenle 25 hastaya endoskopi yapılamadı.

4.3.3.1. Genel Özelliklerin Karşılaştırılması

Endoskopi yapılamayan hasta grubunda yaş, cinsiyet, aspirin, NSAI ilaç kullanımı, önceden GISK öyküsü, başvuru anında sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız dakika sayısı, Rockall risk skoru, kan transfüzyon ihtiyacı, protrombin zamanı ve INR değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Endoskopi yapılamayan hastaların özellikleri tablo 16'da gösterilmiştir.

4.3.3.2. Yeniden Kanama, Yatış Süresi, Cerrahi İhtiyacı ve Mortalite Oranları

İnfüzyon grubunda 3 (%18.75), standart tedavi grubunda 2 (%22.2) hastada ilk 3 gün içinde yeniden kanama görüldü. İnfüzyon tedavisi alan grupta hastanede yatış süresi 4.69 ± 1.66 , standart tedavi grubunda 4.89 ± 1.61 gün ($p=0.760$) idi. Her iki grupta da cerrahi servisine devredilen hasta olmadı ($p=0.153$). Standart tedavi grubunda 1(%11.1) hasta yoğun bakım ünitesine devredildi. İnfüzyon grubundan 1 (6.25), standart tedavi grubundan 1 (%11.1) hasta öldü (Tablo 16). Ölüm nedenleri ÜGISK ile ilişkiliydi. Primer ve sekonder sonuçlar açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 16. Endoskopi yapılamayan hasta grubunun özellikleri

Değişkenler	İnfüzyon tedavi grubu (n=16)	Standart tedavi grubu (n=9)	Tüm vakalar (n=25)	p	
Yaş (yıl)	74.3 ± 5.6	67.0 ± 16.3	71.6 ± 11.0	0.229	
Cinsiyet (K/E)	11/5	4/5	15/10	0.397	
ASA kullanımı, n(%)	6 (37.5)	2 (22.29)	8 (32)	0.661	
OAK kullanımı, n(%)	7 (43.8)	3 (33.3)	10 (40)	0.605	
NSAİD kullanımı, n(%)	8 (50)	5 (55.6)	13 (52)	1.000	
Önceden geçirilmiş GİS kanama, n(%)	2 (12.5)	0 (0)	2 (8)	0.520	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	94 ± 13.1	109.4 ± 25.0	99.6 ± 19.3	0.084	
Diastolik kan basıncı (mmhg)	54.6 ± 8.0	63.3 ± 12.24	57.8 ± 10.4	0.074	
Nabız, sayı/dk	99.5 ± 10.4	97.2 ± 14.8	98.7 ± 11.9	0.487	
Hb, g/dl	8.68 ± 2.32	9.79 ± 2.4	9.0 ± 2.36	0.301	
Trombosit değeri	187.8 ± 35.6	179.2 ± 69.4	184.7 ± 49.1	0.419	
INR	1.8 ± 1.32	1.91 ± 0.77	1.84 ± 1.14	0.169	
Protrombin zamanı	22.13 ± 16.75	21.9 ± 9.14	22.0 ± 14.2	0.388	
Yatış süresi (gün)	4.69 ± 1.66	4.89 ± 1.61	4.76 ± 1.61	0.760	
TDP ihtiyacı, Ünite	1.25 ± 2.59	0.44 ± 1.3	0.96 ± 2.2	0.598	
ES ihtiyacı, Ünite	2.69 ± 2.2	2.11 ± 2.0	2.48 ± 2.14	0.452	
Rockall skoru	3.19 ± 0.98	2.89 ± 1.0	3.0 ± 0.99	0.598	
Tekrar kanama, n(%)	3 (18.75)	2 (22.2)	5 (20)	0.621	
Sonuç	Taburcu	12 (75)	7 (77.8)	19 (76)	0.310
	Cerrahiye devir	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Eksitus	1 (6.25)	1 (11.1)	2 (8)	
	YBÜ' ne devir	0 (0)	1 (11.1)	1 (4)	

ASA: Asetil Salisilik Asit, OAK: Oral Antikoagülan, NSAİD: Nonsteroid antiinflatuar ilaç, Hb: Hemoglobün, INR: International Normalized Ratio, TDP: Taze Donmuş Plazma, ES: Eritrosit Süspaniyonu, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

4.3.4. Endoskopide Hemoraji Belirtileri Olan Ülserli Hastalar

Oral antikoagülan kullanımı olan hastaların dahil edilmediği bu gruba endoskopilerinde aktif kanama, sızıntı tarzında kanama, görünen damar, pıhtı ve koyu pigmente zemin ülser saptanan hastalar alındı. Temiz tabanlı ülseri olan hastalar dışlandı. 66 infüzyon tedavi, 65 standart tedavi grubunda olmak üzere toplam 131 hasta vardı (şekil 1). Bu grup çalışmamızın hedef hasta grubunu oluşturmaktadır.

4.3.4.1. Genel Özelliklerin Karşılaştırılması

Yalnız peptik ülser saptanan olguların değerlendirildiği bu hasta grubunda yaş, cinsiyet, aspirin, NSAİ ilaç kullanımı, önceden GISK öyküsü, başvuru anında sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız dakika sayısı, Rockall risk skoru, kan transfüzyon ihtiyacı, protrombin zamanı ve INR değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Bu hasta grubunun özellikleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Hastalardan 70’inde ülser duodenum, 23’ünde antrum, 17’sinde korpus, 5’inde angulus yerleşimliydi. Her iki grupta ülser lokalizasyonları tablo 18’de gösterilmiştir.

4.3.4.2. Yeniden Kanama, Yatış Süresi, Cerrahi İhtiyacı ve Mortalite Oranları

İnfüzyon grubunda 11 (%16.6), standart tedavi grubunda 11 (%16.92) hastada ilk 3 gün içinde yeniden kanama görüldü. Taburculuktan sonraki bir ay içerisinde hiçbir hastada yeniden kanama görülmedi. Yatış süresi infüzyon grubunda 5.9 ± 2.79 gün, standart tedavi grubunda 5.49 ± 2 gündü ($p=0.976$). Her iki gruptan ikişer hasta genel cerrahi servisine cerrahi tedavi endikasyonu gelişmesi nedeniyle devredildi. İnfüzyon grubunda 3 (%4.5), standart tedavi grubunda 3 (4.61) hasta öldü ($p=0.950$). Ölümleri ÜGISK ile ilişkiliydi.

Tablo 17. Endoskopide Hemoraji belirtileri olan ülser grubu

Değişkenler	İnfüzyon tedavi grubu (n=66)	Standart tedavi grubu (n=65)	Tüm vakalar (n=131)	P	
Yaş (yıl)	66.2 ± 13.0	64.4 ± 11.6	65.2 ± 12.8	0.886	
Cinsiyet (K/E)	16/50	24/41	40/91	0.115	
ASA kullanımı, n(%)	16 (24.2)	16 (24.6)	32 (24.4)	0.960	
NSAİD kullanımı, n(%)	30 (45.5)	31 (47.7)	61 (46.5)	0.797	
Önceden geçirilmiş GİS kanama, n(%)	11 (11.6)	9 (13.8)	20 (15.3)	0.654	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	101.5 ± 16.2	103.0 ± 15.4	102.1 ± 15.6	0.296	
Diyastolik kan basıncı (mmhg)	60.78 ± 11.9	62.5 ± 10.6	61.2 ± 12.1	0.319	
Nabız, sayı/dk	93.9 ± 13.8	93.5 ± 12.9	93.9 ± 13.5	0.978	
Hb, g/dl	8.73 ± 2.0	8.98 ± 2.39	8.8 ± 2.2	0.841	
Trombosit değeri	247.8 ± 93.7	246.9 ± 72.4	249.6 ± 93.0	0.767	
INR	1.43 ± 1.0	1.47 ± 3.0	1.04 ± 0.13	0.497	
Protrombin zamanı	17.3 ± 13.0	14.57 ± 11.0	13.6 ± 10.1	0.899	
Yatış süresi (gün)	5.9 ± 2.79	5.49 ± 2.0	5.6 ± 2.3	0.976	
ES ihtiyacı, Ünite	3.62 ± 3.37	2.77 ± 2.44	3.5 ± 3.2	0.513	
Rockall skoru	2.85 ± 1.18	2.54 ± 1.24	2.6 ± 1.2	0.896	
Tekrar kanama, n(%)	11 (16.6)	11 (16.92)	22 (16.79)	0.880	
Sonuç				0.950	
	Taburcu	59 (89.4)	59 (90.8)		118 (90.1)
	Cerrahiye devir	2 (3.0)	2 (3.1)		4 (3.1)
	Eksitus	3 (4.5)	3 (4.61)		6 (4.58)
	YBÜ' ne devir	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

ASA: Asetil Salisilik Asit, OAK: Oral Antikoagulan, NSAİD: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, Hb: Hemoglobün, INR: International Normalized Ratio, TDP: Taze Donmuş Plazma, ES: Eritrosit Süspaniyonu, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Tablo 18. Endoskopide Hemoraji belirtileri olan ülser grubunda lezyonların lokalizasyonu

Endoskopik lokalizasyon	İnfüzyon tedavi grubu (n=66)	Standart tedavi grubu (n=65)
Duodenum	31	39
Korpus	10	7
Antrum	12	11
Angulus	2	3
Özefagus	1	1
Kardiya	1	2
Fundus	4	0
Korpus+antrum	3	0
Bulbus+antrum	0	0
Bulbus+fundus	2	2

5. TARTIŞMA

Başvuru sırasında yapılan değerlendirmede risk sınıflaması yapılması, doğru medikal kararı verme, hastanın tedavisi, hastalığın gidişatı, yoğun bakım ihtiyacı gerekip gerekmeyeceği ve kaynakların kullanımında yol gösterici olabilir. Bu amaçla; klinik, laboratuvar ve endoskopik bulguları kullanarak üst GISK için mortalite ve tekrar kanama olasılıklarını tahmin etmeyi ve hastaları mortalite ve tekrar kanama için risk gruplarına ayırarak, her risk grubu için doğru tedavi yaklaşımını belirleyerek hem hasta bakımını iyileştirmeyi, hem de tedavi maliyetlerini düşürmeyi amaçlayan çeşitli risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Her ne kadar alternatif skorlama sistemleri geliştirilmişse de; Rockall uluslararası güvenilirlik testi yapılmış tek skorlama sistemidir [193]. Rockall skorlama sistemi ile hangi hastaların yüksek risk grubunda olduğu ve yakın takip gerektirdiği ve hangi hastaların erken taburcu edebilmek için uygun olduğu tanımlanmıştır. Çalışmamızda endoskopi öncesi klinik Rockall risk skoru kullanılmıştır. Her iki grupta Rockall skoru benzerdi, yeniden kanama riski açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Ancak, gastrointestinal kanamada hastanın prognozunu, mortalite ve morbiditesini etkileyen en önemli faktör kanamanın varis ya da varis dışı kaynaktan olup olmadığıdır. Çalışmamızın yapıldığı varis dışı gastrointestinal kanamalı hastalarda kanama odağının, bir başka deyişle endoskopik olarak tespit edilen lezyonun kanama durumu hastanın yeniden kanama oranını, dolayısıyla mortalitesini ve morbiditesini doğrudan etkileyen faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle hastanın hastaneye alınmasını takiben ilk 24 saatte endoskopi yapılması ve kanama odağının saptanması önemlidir. Endoskopide kanama belirtisi olan ülserli -(sızıntı ya da fışkırır) kanamalı veya üzerinde koagulum bulunan ülser veya görünen damar lezyonları olan- hastalar tekrar kanama riski yüksek olan hastalardır. Bu grubun dışında kalan, temiz tabanlı ülser, erozyon gibi lezyonlar endoskopik olarak çok riskli bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızın asıl hedefini kanama belirtisi olan ülser lezyonlu hastalar oluşturmuştur. Varis dışı kanamalarda ülserin lokalizasyonu açısından bulbus arka duvarda lokalize ülserlerde ciddi kanama riski yüksektir. Varis dışı üst GIS kanamalı hastaların incelendiği bir çalışmada %33 ile duodenal ülser ilk sırayı, %14 ile gastrik ülser ikinci sırayı, %10 ile gastrik erozyon 3. sırayı almıştır [194]. Bizim çalışmamızda da benzer bulgular saptandı. En sık olarak duodenal ve gastrik ülserin ardından üçüncü sırada gastroduodenal erozyon saptandı. İnfüzyon grubunda 1 hasta, standart tedavi grubunda

1 hasta olmak üzere tüm vakalar içinde sadece 2 hastada Mallory-Weiss lezyonu saptandı.

Çalışmamızda, üst GISK tablosu ile başvuran hastalar içinde erkek/kadın oranı: 1.68 olup erkek hasta çoğunluktadır. Rockall ve arkadaşları varis dışı üst GIS kanamasının erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görüldüğünü saptamışlardır [9]. Erkek/kadın oranı Fleischer ve arkadaşlarının çalışmasında 2.19; Paspatis ve arkadaşlarının çalışmasında 2.4; Zeltman ve arkadaşlarının çalışmasında 1.7 olarak bildirilmiş olup sonuçlar çalışmamız ile benzerdir [195–197]. Erkeklerde üst GISK sıklığının fazla olması yine erkeklerde komorbid hastalıkların (kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği vb...) görülme sıklığının yüksek olması ile açıklanmaktadır. İleri yaş, birçok çalışmada varis dışı ÜGISK için önemli prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Chow ve arkadaşları, [198] yaşlarına göre üç gruba ayırdıkları 1744 olguda tekrar kanama ve ölüm oranlarını hesaplamışlar, ileri yaş ve tekrar kanamanın ölüm olasılığını artırdığını belirtmişlerdir. Rockall ve ark. ile Blatchford ve ark. ileri yaşın ölümler ile doğru orantılı ve tamamen bağımsız bir risk faktörü olmadığını, bu olgularda eşlik eden yandaş hastalıkların ölüm oranını artırdığını belirtmişlerdir. İleri yaş grubu hastalar damarların aterosklerotik olması ve kontraksiyon yeteneğinin azalmış olması nedeniyle dirençli kanamalara eğilimlidirler. Kanama durumunda toleransları zayıftır ve ateroskleroz nedeniyle serebrovasküler olay ve akut miyokard enfarktüsü gelişme riski yüksektir.

Üst GISK'ların %20 kadarında kanama devam edebilir veya 48 saat içinde tekrarlayabilir [199]. Yeniden kanama, mortalite için en önemli risk faktörü olarak değerlendirilmektedir ve başarıyla tedavi edilen hastalarda bile yeniden kanama görülebilmektedir [200]. Nitekim acil cerrahi girişimin en önemli endikasyonlarını; yoğun kanama, hemodinamik instabilite ve tekrarlayan kanama oluşturmaktadır. Çoğu çalışmada yeniden kanamanın çoğunlukla kanama atağından sonraki ilk 72 saatte (48–96 saat) geliştiği gösterilmiştir [201]. Çalışmamızda yeniden kanama ilk 3 gün içinde görüldü. Tüm ÜGISK' lı hastaları içeren 376 hastadan oluşan grupta tekrar kanama oranı infüzyon ve standart tedavi grubunda sırası ile %13.7, %12.29 idi. Bu oran daha önce yapılmış çalışmalarda belirtilen yeniden kanama oranlarına benzerdi [202]. Ancak endoskopide kanamalı ülser lezyonu saptanan hastalardan oluşan hasta grubunda ise tekrar kanama oranı yaklaşık %16.6 idi. Vreeburg ve arkadaşları başarıyla tedavi edilen

hastalarda yeniden kanama oranının %10–30 arasında değiştiğini belirtmişlerdir [200]. Endoskopide kanamalı ülser lezyonu saptanan hasta grubunda gözlenen yeniden kanama oranı, literatürde bildirilen aralıkta olmakla birlikte son yayınlanan çalışmanın verileri ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu [202]. Bu durum 3. basamak sağlık kuruluşu olmamız nedeniyle hastalarımızın çoğunun yeniden kanama ve mortalite açısından riskli hastalar olmasından kaynaklanıyor olabilir. Nitekim vakalarımızın yaş ortalaması 66 yıldır. Buna karşılık, Zaltman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Olguların ortalama yaşı 55 yıl, Türkiye’de Akıncı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 60 yıl olarak bildirilmiştir [197,203]. Çalışmamızda üst GIS kanamalı olguların ortalama yaşı literatür verilerine göre daha yüksek bulunmuştur. Yaş ortalamasının yüksek olması endoskopik kanama bulguları olan ülser grubumuzda yeniden kanama oranının literatür verilerine göre daha yüksek saptanmasında etkili bir faktör olabilir. Diğer bir etkili faktör NSAID kullanımımızdır. Kronik olarak NSAI ilaç alanların %10’unda gastrik ülser gelişmektedir. Yine NSAI ilaç alanlarda almayanlara göre peptik ülser gelişme riski 5–10 kat fazladır [204,205]. Özellikle önceden ülser hikayesi olan hastaların NSAID kullanması sonucu gelişen peptik ülser kanamalarının prognozu kötüdür. Bizim çalışmamızda infüzyon grubunda 87, standart tedavi grubunda 81 olmak üzere toplam 168 hastada NSAI ilaç kullanım öyküsü mevcut olup bu oran diğer çalışmalara nisbeten daha yüksektir. NSAID kullanım oranının yüksek olması endoskopik kanama bulguları olan ülser grubumuzda yeniden kanama oranının yüksek saptanmasında etkili bir faktör olabilir.

Kanamalı peptik ülser hastalarında günümüzde yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemi endoskopik ve farmakolojik tedavi kombinasyonudur. Ancak, farmakolojik tedavinin esasını oluşturan PPI’ların üst GISK’lı hastalarda optimal tedavi dozu tartışmalıdır. İki konsensus çalışması, yüksek doz PPI rejimini (80 mg bolus injeksiyon, sonrasında 72 saat boyunca 8 mg/saat sürekli infüzyon, bitiminde 40 mg/gün oral PPI) uygun bulmuştur [206,24]. Böyle yüksek doz rejimin yararının akla yatan biyolojik mekanizması intragastrik pH’ yı daha önce bahsedilen nedenlerden ötürü 6 değerinde tutarak pıhtı stabilitesini sağlamaktır [24,206]. Lin HJ ve arkadaşları yoğun PPI tedavisini önermişlerdir [23]. Khuroo ve arkadaşları yoğun PPI tedavisinin yeniden kanama oranını belirgin derecede düşürdüğünü (%25.5’ten %6.7’ye) bildirmişlerdir [29]. İnfüzyon tedavisinin sadece yeniden kanama değil, aynı zamanda hastanede kalış

süresini ve kan transfüzyon ihtiyacını azalttığı belirtilmiştir [23,29]. Ancak çalışmamızda, gerek tüm ÜGİSK'lı hastaları içeren hasta grubunda, gerekse çalışmamızın asıl hedef hasta grubu olan kanama bulguları gösteren ülserli hastaları içeren hasta grubunda, tekrar kanama açısından 72 saatlik PPI infüzyon tedavisinin standart (PPI 2x1 IV) tedaviye üstünlüğü saptanamamıştır. Sekonder sonuçlar değerlendirildiğinde, farklı çalışma gruplarında da her iki tedavi rejimi arasında yatış süresi, cerrahi tedavi ihtiyacı ve mortalite açısından fark saptamadık.

Son zamanlarda İtalya'da yapılan, 1425 hastanın değerlendirildiği ve çalışmamızdakine benzer nedenlerle 943 hastanın çıkarılarak 482 hastanın randomize edildiği, çok merkezli bir çalışmada infüzyon PPI tedavisi standart doz PPI tedavisi ile tekrar kanama, cerrahi ve ölümün önlenmesi açısından karşılaştırılmış ve çalışmamıza benzer biçimde fark bulunamamıştır [202]. Ancak bu çok merkezli çalışmada kullanılan PPI tipi ve endoskopik tedavi yöntemi katılan merkezlerde farklılık göstermektedir. Endoskopik hemostaz yöntemi, adrenalın enjeksiyon tedavisinin monoterapi olarak uygulanması ya da termal tedavi ile birlikte multimodal uygulanması olarak endoskopistin takdirine bırakılmıştır. Oysa çalışmamızda tek tip PPI (esomeprazol) kullanılmış ve endoskopik monoterapi (adrenalin enjeksiyon) uygulanmıştır. Multimodal tedavi kullanılmamıştır. Tek tip PPI kullanmanın avantajı, muhtemel farklı PPI'larda olabilen küçük farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliklerin oluşmamasıdır. Ancak PPI metabolizması açısından göz önünde bulundurulması gereken diğer bir nokta, farklı toplumların PPI'lara cevaplarının farklı olabileceğidir. H.pylori infekte hastalar noninfekte olanlara göre PPI'lara farklı cevap verebilirler. Ülkemizde H.pylori yaygınlığı göz önünde bulundurulursa, hastalarımızın genel olarak yüksek doz PPI'a yeterince cevap vermemesi, bir başka deyişle PPI infüzyonunun beklenen etkinliğini göstermemesi H. Pylori yaygınlığı ile ilişkili olabilir. Ancak, çalışmamızdaki hastaların H. Pylori durumu saptanmadığından bu konuda kesin bir yargıya varmak mümkün değildir. H. Pylori durumu dışında, PPI'ların metabolizasyonu, ülkemizdeki populasyonun hızlı metabolizma özelliği ile ilişkili olabilir ve hastaların çoğunda invitro şartlarda sağlanan pH > 6 durumu invivo sağlanamıyor olabilir. Nitekim bazı çalışmalarda [207,208] pH > 6, yüksek doz PPI tedavisiyle hastaların sadece %30'unda mümkün olabilmektedir. Dolayısıyla teorik olarak sağlanan pH > 6 gibi ideal pH, infüzyon tedavisiyle invivo sağlanamamış olabilir.

Çok merkezli İtalyan çalışmasında, sadece yatış süresinde gerçekleşen kanamalar değerlendirilmiş, 30 günlük sonuçlar dahil edilmemiştir. Biz ise; takip ettiğimiz tüm hastalarımızı hastaneden çıkarıldıktan sonraki 1.ayda yeniden kanama açısından sorguladık. Sadece 3 günlük hastanede kalış değil, 30 günlük yeniden kanama oranlarının da çalışmamıza alınmış olması önceki çalışmalara bir üstünlüğüdür. Her ne kadar bu eksikliği önceki çalışmalar vurgulamışlarsa da, hastalarımızda hastaneden çıktıktan sonraki ilk haftalarda hiç kanama olmaması da ilginçtir ve muhtemelen düzenli 2x1 oral PPI tedavisiyle ilişkilidir.

Çalışmamızda endoskopik hemostaz tedavisi olarak monoterapi yapılmış olması, tüm hastalara aynı PPI verilmiş olması sözkonusu çalışmaya göre çalışmamızın avantajlarıdır. Fakat çalışmamızın dizaynı açısından karşılaştırılabileceği başlıca çalışma olan bu çalışmada saptanan yeniden kanama oranına (%11.8 ve 8.1) kıyasla bizim çalışma grubumuzda saptanan yeniden kanama oranı (16.6) daha yüksektir. Yeniden kanama oranları arasındaki farkta etkili olan en önemli faktör, muhtemelen multimodal endoskopik tedavi yöntemidir. Endoskopik tedavi yöntemlerinin kullanıma girmesiyle ÜGISK tedavisinde ne kadar ilerleme sağlandığı açıktır. Klasik adrenalın enjeksiyonuna ikinci bir mekanik ya da termal endoskopik yöntemin eklenmesi, yeniden kanama oranını anlamlı derecede etkiliyor görünmektedir. Ancak mevcut durumda multimodal endoskopik tedavi yönteminin monoterapiye üstün olduğunu iddia edebilmek için yayınlanan veriler yeterli değildir [209]. Bu nedenle monoterapi ve multimodal endoskopik tedavi etkinliğini doğrudan (*head-to-head*) karşılaştıran çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamızın sonuçlarının değerlendirilmesinde üzerinde durulması gereken noktalardan biri, tüm GISK'lı hastalar içinde infüzyon tedavisi alan hastalarda kan transfüzyon ihtiyacının daha fazla bulunmasıdır. İnfüzyon tedavisi alan grupta antikoagülan ilaç kullanım sıklığının standart tedavi grubuna göre daha yüksek olmasına bağlı hemorajik diyatez ve bunun sonucunda üst GIS kanama gelişmesi nedeniyle taze donmuş plazma ve eritrosit süspansiyon ihtiyacı daha fazla olmuştur. Ayrıca endoskopik tedavi girişimi öncesi hazırlık ve izlem süresinde hemodinamik stabilizasyonun sağlanması için yapılan transfüzyonlar nedeniyle infüzyon grubunda standart tedavi grubuna göre taze donmuş plazma ve eritrosit süspansiyon ihtiyacı fazla

olmuştur. Her iki gruptan oral antikoagölan tedavi alan hastalar çıkarılıp yeniden değerlendirildiğinde transfüzyon ihtiyacı açısından fark olmadığı görölmüştür.

Intravenöz PPI tedavisi, pahalı oluşu nedeniyle, mortalite ve morbidite oranını azaltarak maliyeti dengelemelidir. Çalışmamızda, PPI infüzyon tedavisi alan hastalarda yeniden kanama, transfüzyon ve cerrahi tedavi ihtiyacı, hastanede kalış süresi ya da ölüm oranında bir avantaj sağlanmadı. Dahası, maliyet-etkinlik analizlerinin yapıldığı çalışmalarda, intravenöz [210] PPI tedavisinin endoskopik tedavi alan hastalarda uygulanmasının maliyet açısından etkin olduğu açık olarak ortaya konamamıştır. Her ne kadar çalışmamızda maliyet-etkinlik analizi yapılmamışsa da, çalışmamızın sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, standart PPI kullanımının, infüzyon tedavisine göre maliyeti düşürmede avantajlı olduğu açıktır.

6. SONUÇ

ÜGISK'in tedavisinde, endoskopik olarak adrenalin injeksiyonunu takiben, kanamanın ilk 3 gününde infüzyon PPI tedavisi uygulanan hastalar ile günde iki kez İV PPI şeklinde standart tedavi uygulanan hastalar arasında, yeniden kanama, transfüzyon ihtiyacı, hastanede yatış süresi, cerrahi tedavi ihtiyacı ve mortalite açısından anlamlı fark yoktur. Sonuçlarımız, klinik uygulamada başta maliyetlerin, ikinci olarak daha az ilaç kullanılarak muhtemel yan etkilerin azalmasını sağlayacaktır. Ancak, çalışmamızda, her iki yöntemle de mevcut çalışmalara oranla yüksek kanama oranları saptanmıştır. Muhtemelen farmakolojik tedaviden çok endoskopik tedavi yöntemlerini sorgulamak ve klasik enjeksiyon tedavisine-mekanik ve/veya termal-diğer endoskopik yöntemleri eklemek yeniden kanama oranını azaltıcı etki gösterebilecektir.

7. ÖZET

Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastalarda İnfüzyonel ve Düşük Doz Proton Pompa İnhibitörü Tedavilerinin Karşılaştırılması

Endoskopik olarak kanama bulguları olan peptik ülserli hastaların günümüzdeki standart tedavisi, endoskopik ve farmakolojik tedavi kombinasyonudur. Ancak, gastrointestinal (GI) sistem kanamalı hastalarda proton pompa inhibitörü (PPI) nün ideal tedavi dozu kesinleşmemiştir. Son yıllarda, iki konsensus raporu, yüksek doz PPI tedavisinin (80 mg bolus, takiben 72 saat boyunca 8 mg/h infüzyon ve izleyen günlerde 40 mg/gün oral) plasebodan üstün olduğunu öne sürmüştür. Diğer yandan yeniden kanama riskini azaltmak açısından yoğun PPI tedavisiyle düşük doz PPI tedavisi arasında anlamlı bir fark olmadığı bir metaanalizde ifade edilmiştir. Amacımız; kanamayla gelen peptik ülser hastalarında, infüzyon PPI tedavisi ile günde 2 doz intravenöz (IV) bolus PPI tedavisinin, yeniden kanama, ölüm, hastanede kalış süresi ve cerrahi tedaviyi önleme açısından başabaş karşılaştırılmasıdır.

1 Ocak 2006'dan 1 Ocak 2009 tarihine kadar olan 3 yıllık dönemde, üst gastrointestinal sistemin varis dışı kanamasıyla gelen hastalar çalışma kapsamına alındı. Tüm hastalara hastaneye alındıklarından sonraki 24 saat içinde üst gastrointestinal endoskopi ve gerekli olduğu durumlarda epinefrin injeksiyonu şeklinde endoskopik hemostaz tedavisi uygulandı. Hastalara randomize olarakesomeprazol fl. infüzyon (80 mg IV bolus ve izleyen 72 saatte 8 mg/h infüzyon) veya standart (40 mg bolus ve izleyen 72 saatte 2x1/gün) tedavilerinden biri verildi. IV tedavi sonrasında tüm hastalar günde 2 defa oral PPI tedavisi aldı. Karşılaştırmada primer kriterimiz; yeniden kanama, sekonder kriterlerimiz; hastanede kalış süresi, cerrahi tedavi ihtiyacı ve ölüm oranı olarak belirlendi.

Toplam 376 hasta takip edildi. Aktif kanama bulgusu olan, görünen damar veya yapışık pıhtı görülen 131 hasta randomize olarak infüzyon tedavisine (n=66) veya standart tedaviye (n=65) alındı.

Yeniden kanama infüzyon tedavisine alınan hastaların 11 (%16.6)'inde, standart tedavi grubundaki hastaların 11 (%16.9)'inde görüldü (p=0.880). Hastanede kalış süresi infüzyon grubunda 5.9 ± 2.79 gün, standart tedavi grubunda 5.49 ± 2.0 gündü. Her iki gruptan ikişer hasta (%3 ve %3.1) cerrahiye verildi. İnfüzyon grubundan 3 hasta (%4.5) ve standart tedavi grubunda 3 hasta (%4.6) öldü (p=0.950).

Kanamalı peptik ülseri olan ve endoskopik hemostaz tedavisi uygulanan hastalarda, infüzyon tedavisi ile standart tedavi arasında yeniden kanama, cerrahi tedavi ihtiyacı, hastanede kalış süresi ve ölüm oranı açısından anlamlı bir fark yoktur. Çalışmamız, maliyet avantajı nedeniyle, 3 günlük infüzyon tedavisi yerine günde 2 kez PPI bolus tedavisinin verilebileceğini açıkça ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Üst Gastrointestinal sistem kanaması, infüzyon tedavisi, proton pompa inhibitörü, peptik ülser yeniden kanama

8. SUMMARY

Infusion And Low-Dose Proton Pump Inhibitor Treatment For Upper Gastrointestinal Haemorrhage

A combination of endoscopic and pharmacologic treatment is the standard management for patients with peptic ulcer which have the major endoscopic stigmata of recent hemorrhage. However, ideal treatment dosage of proton pump inhibitors (PPI) remains unclear for the patients with upper GIS bleeding. High dose PPI regimen (80 mg bolus injection followed by an infusion of 8 mg/h for 72 h and daily 40 mg oral PPI in following days) has been found to be superior to placebo by two consensus documents. However, a meta-analysis has reported no difference in the magnitude of rebleeding risk reduction between intensive-and low-dose regimens. Our aim is a head-to-head comparison of the continuous infusion of proton pump inhibitor treatment and twice daily IV PPI treatment in the prevention of rebleeding, death and surgery in patients bleeding peptic ulcers.

From 1st January 2006 to 1st January 2009, the patients presented with upper GI nonvariceal bleeding were eligible for our study. All patients underwent an upper GI endoscopy and endoscopic hemostasis (epinephrine injection) when necessary within 24h of presentation. The patients were randomized to receive an infusion esomeprazole regimen (80 mg bolus followed by 8 mg/h as continuous infusion for 72h) or a standard esomeprazole regimen (40 mg bolus daily for 72h). After the IV therapy, all patients were given oral PPI twice daily. Our primary objective was rebleeding; secondary objectives were length of hospital stay, need of surgery and mortality.

A total of 376 patients were screened for inclusion to the study. 131 patients with actively bleeding ulcers and those with nonbleeding visible vessel or adherent clot randomly assigned to either an infusion regimen (n=66) or standard regimen (n=65).

We observed rebleeding at 11 (16.6%) patients who were assigned to the infusion treatment group and 11 (16.9%) patients in the standard treatment group ($p = 0,880$). Length of hospital stay was 5.9 ± 2.79 days in the infusion group, 5.49 ± 2.0 days in the standard treatment group. Two (3%) patients in the infusion group and 2 (3.1%) patients in the standard treatment group needed surgery. Three (4.5%) patients in the infusion group and 3 (4.61%) patients in the standard treatment group died ($p=0.950$).

Conclusion: No significant difference in rebleeding rates, need for surgery, length of hospital stay, or mortality was found between the infusion and the standard treatment in patients with bleeding peptic ulcers with endoscopic hemostasis. Our study demonstrates that 3-day PPI infusion can be replaced with a twice daily intravenous bolus for its cost-saving potential.

Keywords: Upper GI hemorrhage, infusion treatment, proton pump inhibitor, peptic ulcer rebleeding

9. KAYNAKLAR

1. Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology. Scott L Freidman, Keneth R McQuaid. Lange Medical Books/McGraw-Hill. Gunes kitabevi, ceviri editörü Sivri B, Gonen.2.baskı 2007 bolum20, sayfa 323–25.
2. Alican F. Abdomen: Genel konular. Alican F (ed). Cerrahi Dersleri. 2. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 1998. Cilt 1: 419–491.
3. Memişoğlu K. Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2005; 1(4):1–6.
4. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med 2003; 139(10):843–857.
5. Fleischer D. Etiology and prevalence of severe persistent upper gastrointestinal bleeding. Gastroenterology 1983;84:538
6. Hernandez-Diaz S,Garcia-Rodriguez L.A: Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: Review of epidemiologic studies. J Clin Epidemiol 2002;55:157–163
7. Oh DS, Pisegna JR. Management of upper gastrointestinal bleeding. Clin Fam Pract 2004; 6(3):631–645
8. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. Gut 2002; 51:iv1-iv6.
9. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. BMJ 1995;311:222
10. Yavorski RT, Wong RHH, Maydonovitch C, et al. Analysis of 3294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities Am J Gastroenterol 1995;90:568
11. Alkım H, Şaşmaz N. Akut üst gastrointestinal sistem kanaması. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (ed). Gastroenteroloji. 1. baskı. Ankara: Fersa Matbaacılık; 2002. 141–148.
12. Törüner M. Gastrointestinal hastalıkların belirtileri. Geçim İ E (Çeviri ed). Cerrahinin İlkeleri. 1. baskı. Ankara: Antıp; 2004. 1053–1100.
13. Hamoui N, Docherty SD, Crookes PF. Gastrointestinal hemorrhage: is the surgeon obsolete. Emerg Med Clin North Am 2003; 21(4):1017–1056.
14. Longstregh GF: Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute upper gastrointestinal hemorrhage: A population-based study, Am J Gastroenterol 1995; 90:206.
15. Das A, Wong RCK. Prediction of outcome of acute GI hemorrhage: a review of risk scores and predictive models. Gastrointest Endosc 2004; 60(1):85–93.
16. Gralnek IM. Outpatient management of low-risk nonvariceal upper GI hemorrhage. Are we ready to put evidence into practice. Gastrointest Endosc 2002; 55(1):131–134.

17. Collins R, Langman M. Treatment with histamine H₂ antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage. *N Engl J Med* 1985;313:660
18. Han P, Ardlie NG. The influence of pH, temperature, and calcium on platelet aggregation: maintenance of environmental pH and platelet function for in vitro studies in plasma stored at 37 degrees C. *Br J Haematol* 1974;26:37
19. Patchett SE, Enright H, Afdhal N, et al. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut* 1989;30:1704
20. Walt RP, Cottrell J, Mann SG, Freemantle NP, Langman MJ. Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer. *Lancet* 1992;340:1058–1062.
21. 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.
22. 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.
23. Lin HJ, Lo WC, Lee FY, et al. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:54.
24. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med*. 2000; 343: 310–6.
25. Bardou M, Toubouti Y, Benhabrou-Brun D, Rahme E, Barkun A. High dose proton pump inhibition decrease both re-bleeding and mortality in high risk patients with acute peptic ulcer bleeding. A series of meta-analyses. *Gastroenterology*. 2003;123:A625.
26. Selby NM, Kubba AK, Hawkey CJ. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: a metaanalysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1119–29.
27. Zed PJ, Loewen PS, Slavik RS, et al. Meta-analysis of proton pump inhibitors in treatment of bleeding ulcers. *Ann pharmacother* 2001;35:1528–34.
28. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, et al. Proton pump inhibitors versus H₂-antagonist. a metaanalysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:917–26.
29. Khuroo MS, Farahat KL, Kagevi IE. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:11–25.
30. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *BMJ* 2005;330:568.
31. Yamada T. *Handbook of Gastroenterology*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002:16-8.

32. ASGE Standards of Practice Committee. ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(4):497–504.
33. Alican F. Abdomen: Genel konular. Alican F (ed). *Cerrahi Dersleri*. 2. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 1998. Cilt 1: 419–491.
34. Bilgin A, Karaayvaz M, Doğru O, Kama NA. Üst gastrointestinal sistem kanamaları (38 vakanın incelenmesi). *Gastroenteroloji* 1991;4 :704-7.
35. Günsar F, Akarca US, Yönetçi N, Özütemiz Ö, Aydın A, Ersöz G ve ark. Üst gastrointestinal sistem kanamalı yüz hastanın değerlendirilmesi. *Türk J Gastroenterol* 1997;8:188–93.
36. Aksöz K, Ünsal B, Akyol Z, Ergün A, Önder G, Gönenç U ve ark. Üst Gastrointestinal sistem kanamalı 2568 hastanın değerlendirilmesi. *Türk J Gastroenterol* 1995;6:162–4.
37. Çetinkaya H, Soykan İ, Beyler AR, Örmeci N, Görem A, Sipahi N ve ark. Üst gastrointestinal kanamalarda rol oynayan faktörler. *Türk J Gastroenterol* 1995;6:251–2.
38. Göral V, Doğan Y, Kart S, Yükselen V, Değertekin H, Canoruç F. Üst Gastrointestinal sistem kanamaları (69 vakanın incelenmesi). *Gastroenteroloji* 1994;2:238–41.
39. Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, Lieberman D, DiSario JA, Guest-Warnick G. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(1)
40. Conrad SA. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities. *Crit Care Med* 2002; 30(6):365–368.
41. Courtney AE, Mitchell RMS, Rocke L, Johnston BT. Proposed risk stratification in upper gastrointestinal haemorrhage: Is hospitalisation essential. *Emerg Med J* 2004; 21:39-40.
42. Jensen DM. Endoscopic control of non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage. In: Yamada T, Alpers D, Laine L, et al, editors. *Textbook of gastroenterology*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott; 1999. p. 2857–79.
43. Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, et al. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. I. Study design and baseline data. *Gastrointest Endosc* 1981;27:73–9.
44. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ, et al. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. *Am J Gastroenterol* 1997;92:924–8.
45. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929–33.
46. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106–11.
47. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, et al. The gastrointestinal safety of the COX–2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1725–33.

48. Goldstein JL, Eisen GM, Agrawal N, et al. Reduced incidence of upper gastrointestinal ulcer complications with the COX-2 selective inhibitor, valdecoxib. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:527-38.
49. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, et al. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005;165:189-92.
50. Mallory GK, Weiss S. Hemorrhages from lacerations of the cardiac orifice of the stomach due to vomiting. *Am J Med Sci* 1929;178:506-12.
51. Wilcox CM, Alexander LN, Straub RF, et al. A prospective endoscopic evaluation of the causes of upper GI hemorrhage in alcoholics: a focus on alcoholic gastropathy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1343-7.
52. Wilcox CM, Alexander LN, Straub RF, et al. A prospective endoscopic evaluation of the causes of upper GI hemorrhage in alcoholics: a focus on alcoholic gastropathy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1343-7.
53. Huang SP, Wang HP, Lee YC, et al. Endoscopic hemoclip placement and epinephrine injection for Mallory-Weiss syndrome with active bleeding. *Gastrointest Endosc* 2002;55:842-6.
54. Morales P, Baum AE. Therapeutic alternatives for the Mallory-Weiss tear. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6:75-83.
55. Cheng CL, Lee CS, Liu NJ, et al. Overlooked lesions at emergency endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2002;34:527-30
56. Zuckerman GR, Cornette GL, Clouse RE, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure. *Ann Intern Med* 1985;102:588-92.
57. Tsai CJ, Hwang JC. Investigation of upper gastrointestinal hemorrhage in chronic renal failure. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:2-5.
58. Chalasani N, Cotsonis G, Wilcox CM. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2329-32.
59. Sotoudehmanesh R, Ali Asgari A, Ansari R, et al. Endoscopic findings in end-stage renal disease. *Endoscopy* 2003;35:502-5.
60. Raja K, Kochhar R, Sethy PK, et al. An endoscopic study of upper-GI mucosal changes in patients with congestive heart failure. *Gastrointest Endosc* 2004;60:887-93.
61. Batur P, Stewart WJ, Isaacson JH. Increased prevalence of aortic stenosis in patients with arteriovenous malformations of the gastrointestinal tract in Heyde syndrome. *Arch Intern Med* 2003;163:1821-4.
62. Sebastian S, O'Morain CA, Buckley MJ. Review article: current therapeutic options for gastric antral vascular ectasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:157-65.
63. Dulai GS, Jensen DM, Kovacs TO, et al. Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension. *Endoscopy* 2004;36:68-72.

64. Thuluvath PJ, Yoo HY. Portal hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2973–8.
65. Gallard T. Aneurysmes miliaries de l'estomac donnant lieu a` des he'mate'me'ses mortelles. [French]. *Bull Soc Me'd de H^op Paris* 1884;1:84–91.
66. Dieulafoy G. Exulceratio simplex. *Clin me'd de l'H^otel-Dieu de Paris* 1897/98, II; L'intervention chirurgicale dans les he'mate'me'ses foudroyantes conse'cutives a` l'exulceration simple de l'estomac [French]. *Pr Me'd* 1898;29–44.
67. Lee YT, Walmsley RS, Leong RW, et al. Dieulafoy's lesion. *Gastrointest Endosc* 2003;58:236–43.
68. Romaozinho JM, Pontes JM, Lerias C, et al. Dieulafoy's lesion: management and long-term outcome. *Endoscopy* 2004;36:416–20.
69. Park CH, Joo YE, Kim HS, et al. A prospective, randomized trial of endoscopic band ligation versus endoscopic hemoclip placement for bleeding gastric Dieulafoy's lesions. *Endoscopy* 2004;36:677–81.
70. Dy NM, Gostout CJ, Balm RK. Bleeding from the endoscopically-identified Dieulafoy lesion of the proximal small intestine and colon. *Am J Gastroenterol* 1995;90:108–11.
71. Savides TJ, Jensen DM, Cohen J, et al. Severe upper gastrointestinal tumor bleeding: endoscopic findings, treatment, and outcome. *Endoscopy* 1996;28:244–8.
72. Blackshaw GR, Stephens MR, Lewis WG, et al. Prognostic significance of acute presentation with emergency complications of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2004;7:91–6.
73. Reiman T, Butts CA. Upper gastrointestinal bleeding as a metastatic manifestation of breast cancer: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2001;15: 67–71.
74. Ramanujam S, Shiels A, Zuckerman G, et al. Unusual presentations of aorto-enteric fistula. *Gastrointest Endosc* 2004;59:300–4.
75. Chapman WC, Abecassis M, Jarnagin W, et al. Bile duct injuries 12 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *J Gastrointest Surg* 2003;7:412–6.
76. Elton E, Howell DA, Amberson SM, et al. Combined angiographic and endoscopic management of bleeding pancreatic pseudoaneurysms. *Gastrointest Endosc* 1997;46: 544–9.
77. Cappell MS, Abdullah M. Management of gastrointestinal bleeding induced by gastrointestinal endoscopy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:125–67.
78. Guglielmi A, Ruzzenente A, Sandri M, et al. Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscopy* 2002;34:778–86.

79. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, et al. Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: relationship to sales of nonsteroidal antiinflammatory drugs and acid suppression medications. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2540–9.
80. Büyükuncu Y. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi. Kalaycı G (ed). Genel Cerrahi. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. Cilt 2: 1029–1049.
81. Lieberman D, Fennerty MB, Morris CD, et al. Endoscopic evaluation of patients with dyspepsia: results from the national endoscopic data repository. *Gastroenterology* 2004;127:1067–75.
82. Schmidt N, Peitz U, Lippert H, et al. Missing gastric cancer in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:813–20.
83. Zuckerman GR, Trellis DR, Sherman TM, et al. An objective measure of stool color for differentiating upper from lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1995;40:1614–21.
84. Fine KD, Nelson AC, Ellington RT, et al. Comparison of the color of fecal blood with the anatomical location of gastrointestinal bleeding lesions: potential misdiagnosis using only flexible sigmoidoscopy for bright red blood per rectum. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3202–10.
85. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis G. A prospective characterization of upper gastrointestinal hemorrhage presenting with hematochezia. *Am J Gastroenterol* 1997;92:231–5.
86. Wilcox CM, Clark WS. Features associated with painless peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1289–92.
87. Wiesen AR, Hospenthal DR, Byrd JC, et al. Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding. *Ann Intern Med* 1994;121:278–80.
88. Elizalde JI, Clemente J, Marin JL, et al. Early changes in hemoglobin and hematocrit levels after packed red cell transfusion in patients with acute anemia. *Transfusion* 1997;37: 573–6.
89. Snook JA, Holdstock GE, Bamforth J. Value of a simple biochemical ratio in distinguishing upper and lower sites of gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1986;1:1064–5.
90. Ernst AA, Haynes ML, Nick TG, et al. Usefulness of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med* 1999;17:70–2.
91. Chalasani N, Clark WS, Wilcox CM. Blood urea nitrogen to creatinine concentration in gastrointestinal bleeding: a reappraisal. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1796–9.
92. Chalasani N, Patel K, Clark WS, et al. The prevalence and significance of leukocytosis in upper gastrointestinal bleeding. *Am J Med Sci* 1998;315:233–6.
93. Leung FW. The venerable nasogastric tube. *Gastrointest Endosc* 2004;59:255–60.

94. Perng CL, Lin HJ, Chen CJ, et al. Characteristics of patients with bleeding peptic ulcer requiring emergency endoscopy and aggressive treatment. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1811-4.
95. Stollman NH, Putcha RV, Neustater BR, et al. The uncleared fundal pool in acute upper gastrointestinal bleeding: implications and outcomes. *Gastrointest Endosc* 1997;46:324-7.
96. Lee SD, Kearney DJ. A randomized controlled trial of gastric lavage prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:861-5.
97. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996;38:316-21.
98. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318-21.
99. 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.
100. Targownik L, Gralnek IM. A risk score to predict need for treatment for upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2001;54:797-9.
101. Ch'ng CL, Kingham JG. Scoring systems and assessment for upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1137-9.
102. Ondrejka P, Sugar I, Rath Z, Faller J. The use of modified Baylor score in the prediction of rebleeding in peptic ulcer haemorrhage. *Acta Chir Hun* 1997;36:270-3.
103. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318-21.
104. De Caestecker J. Upper Gastrointestinal Bleeding: Surgical Perspective. *e Medicine* 2002; 9:1-33.
105. Kaplan RC, Hechbert SR, Psaty BM. Risk factors for hospitalized upper or lower gastrointestinal tract bleeding in treated hypertensives. *Prev Med* 2002;34:455-62.
106. Shafi MA, Fleischer DE. Risk factors of acute ulcer bleeding. *Hepatogastroenterology* 1999;46:727-31.
107. Arlt GD, Leyh M. Incidence and pathophysiology of peptic ulcer bleeding. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:75-81.
108. Hochain P, Capet C, Colin R. Digestive complications of aspirin. *Rev Med Interne* 2000;21:50-9.
109. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreno S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Eng J Med* 2000;343:834-9.
110. Capet C, Czernichow P, Dupas JL, Gorla O, Gouerou H, Hochain P. Upper gastrointestinal bleeding in patients treated by low-dose aspirin. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:233-8.

111. Del Olmo JA, Pena A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, Rodrigo JM. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000;32:19-24.
112. Zaragoza MA, Tenias BJM, Llorente MMJ. Pre-endoscopic prognostic factor in non-varicose upper gastrointestinal bleeding: Development of a predictive algorithm. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94:139-48.
113. Fiaccadori E, Maggiore U, Clima B, Melfa L, Rotelli C, Borghetti A. Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal haemorrhage complicating acute renal failure. *Kidney Int* 2001;59:1510-9.
114. Corley DA, Stefan AM, Wolf M, Cook EF, Lee TH. Early indicators of prognosis in upper gastrointestinal haemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1998;93:336-40.
115. Matlock J, Freeman ML. Non-variceal upper GI hemorrhage: doorway to diagnosis. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2005;7:112-7.
116. Chak A, Cooper GS, Lloyd LE, et al. Effectiveness of endoscopy in patients admitted to the intensive care unit with upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2001;53:6-13.
117. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: is sooner better? A systematic review. *Arch Intern Med* 2001;161: 1393-404.
118. Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999;50:755-61.
119. Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, et al. Urgent vs. elective endoscopy for acute nonvariceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:1-8.
120. Kovacs TO, Jensen DM. Recent advances in the endoscopic diagnosis and therapy of upper gastrointestinal, small intestinal, and colonic bleeding. *Med Clin North Am* 2002;86:1319-56.
121. Kogan FJ, Sampliner RE, Feldshon SD, et al. The yield of diagnostic upper endoscopy: results of a prospective audit. *J Clin Gastroenterol* 1985;7:488-91.
122. Kahn KL, Kosecoff J, Chassin MR, et al. The use and misuse of upper gastrointestinal endoscopy. *Ann Intern Med* 1988;109:664-70.
123. Clarke GA, Jacobson BC, Hammett RJ, et al. The indications, utilization and safety of gastrointestinal endoscopy in an extremely elderly patient cohort. *Endoscopy* 2001;33: 580-4.
124. Hawkey GM, Cole AT, McIntyre AS, et al. Drug treatments in upper gastrointestinal bleeding: value of endoscopic findings as surrogate end points. *Gut* 2001;49:372-9.
125. Lau JY, Sung JJ, Chan AC, et al. Stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: an interobserver agreement study among international experts. *Gastrointest Endosc.* 1997;46: 33-6.

126. Mondardini A, Barletti C, Rocca G, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding and Forrest's classification: diagnostic agreement between endoscopists from the same area. *Endoscopy* 1998;30:508–12.
127. Mondardini A, Barletti C, Rocca G, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding and Forrest's classification: diagnostic agreement between endoscopists from the same area. *Endoscopy* 1998;30:508–12.
128. Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002;123:407–13.
129. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, et al. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003;57:62–7.
130. Spiegel BM, Ofman JJ, Woods K, et al. Minimizing recurrent peptic ulcer hemorrhage after endoscopic hemostasis: the cost-effectiveness of competing strategies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:86–97.
131. Ondrelka P. Treatment of upper gastrointestinal bleeding caused by peptic ulcer. *Orv Hetil* 2002;143:493–7.
132. Simoens M, Rutgeerts P. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:121–33.
133. Krejs GL, Little KH, Westergaard H, et al. Laser photocoagulation for the treatment of acute peptic ulcer bleeding: A randomized controlled clinical trial. *N Eng J Med* 316: 1618-1621, 1987.
134. Lin HJ, Tsai YT, Lee SD, Lai KA, Lee CH: Heat probe therapy for severe hemorrhage from a peptic ulcer with visible vessel. *Endoscopy* 20: 131–133, 1988.
135. Laine L: Multipolar electrocoagulation in the treatment of active upper gastrointestinal tract 224 *Van Tıp Dergisi, Cilt: 5, Sayı: 4, Ekim/1998* hemorrhage. *New Engl J Med* 316: 1613-1617, 1987.
136. Fullarton GM, Birnie GG, MacDonald A, et al: Controlled trial of heater probe treatment in bleeding peptic ulcers. *Br J Surg* 76: 541, 1989.
137. Rajgopal C, Palmer KR: Endoscopic injection sclerosis: Effective treatment for bleeding peptic ulcer. *Gut* 32: 727–729, 1991.
138. Choudari CP, Rajgopal C, Elton RA, Palmer KR: Failures of endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: An analysis of risk factors. *Am J Gastroenterol* 89: 1968–1972, 1994.
139. Gupta PK, Fleischer D: Endoscopic haemostasis for non-variceal bleeding. *Endoscopy* 26: 48–54, 1994.
140. Lin HJ, Perng CL, Lee SD, et al: Endoscopic injection for the arrest of peptic ulcer hemorrhage: final results of a prospective randomized comparative trial *Gastrointest Endosc* 39: 15-19, 1993.

141. Şimşek H, Kadayıfçı A, Tatar G, Usalan C, Arslan M, Öksüzoğlu G, Sivri B, Arslan S, Telatar H, Kayhan B: Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalarında endoskopik injeksiyon tedavisi: Koagülopatili hastaları içeren bir seri. *Turk J Gastroenterol* 7: 57–60,1996.
142. Yönetçi N, Aydın A, Özütemiz Ö, Musoğlu A, Batur Y, Çavuşoğlu H: Peptik ülserle bağlı akut üst gastrointestinal kanamalarda lokal endoskopik enjeksiyon tedavisinin etkinliği. *Turk J Gastroenterol* 3: 442-447,1994.
143. Soehendra N, Grimm H, Stenzel M: Injection of nonvariceal bleeding of the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 17: 129-132,1985.
144. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717–27.
145. Hersey SJ, Sachs G: Gastric acid secretion. *Physiol Rev* 1995; 75: 155–189.
146. Aihara T, Nakamura E, Amagase K, Tomita K, Fujishita T, Furutani K, Okabe S: Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future. *Pharmacol Ther* 2003; 98: 109–127.
147. Lindstrom E, Chen D, Norlen P, Andersson K, Hakanson R: Control of gastric acid secretion: the gastrin-ECL cell-parietal cell axis. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2001; 128: 505–514.
148. Makhlof GM, Schubert ML: Gastric somatostatin: a paracrine regulator of acid secretion. *Metabolism* 1990; 39(suppl 2):138–142.
149. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P: A protonpump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 132–139.
150. Stedman CAM, Barclay ML: Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 963–978.
151. Sachs G: Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 22–37
152. Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hersey S: The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺,K⁺-ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 277–305.
153. Kromer W: Relative efficiencies of gastric proton-pump inhibitors on a milligram basis: desired and undesired SH reactions. Impact of chirality. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(suppl 234):3–9.
154. Wolfe MM, Sachs G: Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118(suppl 1):S9–S31.
155. Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH: Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology* 1990; 99: 345–351.

156. Poynard T, Lemaire M, Agostini H: Metaanalysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 661–665.
157. Salas M, Ward A, Caro J: Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta analysis of randomized clinical trials. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 17–23.
158. Scarpignato C, Pelosini I: Antisecretory drugs for eradication of *Helicobacter pylori*: antibacterial activity and synergism with antimicrobial agents. *Progr Basic Clin Pharmacol* 1999; 11: 136–180.
159. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM: Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1319–1328.
160. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X: Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1149–1156.
161. Malfertheiner P, Mégraud F, O’Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G, the European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG): Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2–2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167–180.
162. Malfertheiner P, Mégraud F, O’Morain C: Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection – summary of the Maastricht- 3 2005 Consensus Report. *Eur Gastroenterol Rev* 2005, pp 59–62 [<http://www.touchbriefings.com/cdps/cditem.cfm?nid=1489>]
163. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;i:1311– 1315.
164. Marshall BJ: The 1995 Albert Lasker Medical Research Award. *Helicobacter pylori*. The etiologic agent for peptic ulcer. *JAMA* 1995; 274:1064–1066.
165. Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ: *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 127–139.
166. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P: A metaanalysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori* -associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1949–1958.
167. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P: Eradication therapy in *Helicobacter pylori* - positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1833–1855.
168. Bazzoli F, BianchiPorro G, Bianchi MG, Molteni M, Pazzato P, Zagari RM: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Indications and regimens: an update. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 70–83.
169. Gisbert JP, Pajares JM: Systematic review and meta-analysis: is one-week proton pump inhibitor- based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 795–804.

170. Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn VA, Benya RV, Jensen RT: Control of gastric acid hypersecretion in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 1993; 17: 468–480.
171. Metz DC, Jensen RT: Advances in gastric antisecretory therapy in Zollinger-Ellison. *Front Gastrointest Res* 1995; 23: 240–257.
172. Meijer JL, Jansen JB, Lamers CB: Omeprazole in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome and histamine H₂-antagonist refractory ulcers. *Digestion* 1989; 44(suppl 1):31–39.
173. Scarpignato C, Pelosini I: Prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-duodenal damage: rationale for the use of antisecretory compounds. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31(suppl 1): S63–S72.
174. Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso I: Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2321–2332.
175. Leandro G, Pilotto A, Franceschi M, Bertin T, Lichino E, Di Mario F: Prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1924–1936.
176. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J: Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4:CD002296.
177. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D: The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004;329: 948.
178. Berstad A: Does profound acid inhibition improve haemostasis in peptic ulcer bleeding? *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 396–398.
179. Geun WP: Are there indications for intravenous acid inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(suppl 232):10–20.
180. Selby NM, Kubba AK, Hawkey CJ: Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: a 'metaanalysis'. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1119–1126.
181. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW: Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor treatment for ulcer bleeding reduces transfusion requirements and hospital stay – results from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 169–174.
182. Khuroo MS, Farahat KL, Kagevi IE: Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 11–25.
183. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW: Systematic review and meta-analysis: enhanced efficacy of proton-pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding in Asia – a post-hoc analysis from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1055–1061.

184. Chong E, Ensom MH: Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 460–471.
185. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T: Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics* 2004; 5:181–202.
186. Colin-Jones DG: The role and limitations of H₂-receptor antagonists in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(suppl 1):9–14.
187. Scarpignato C, Bruley des Varannes S: Traitement médical du RGO par les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23:S78–S89.
188. Wilder-Smith CH, Merki HS: Tolerance during dosing with H₂-receptor antagonists. An overview. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27(suppl 193):14–19.
189. Sandvik AK, Brenna E, Waldum HL: Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion: tolerance and rebound. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1013–1018.
190. McColl KEL, Kennerley P: Proton pump inhibitors– differences emerge in the hepatic metabolism. *Digest Liver Dis* 2002; 34: 461–467.
191. Thomson ABR: Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 482–493.
192. Langman MJS: Which PPI? *Gut* 2001; 49: 309– 310.
193. Rockall TA. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996;38(3):316–321.
194. Longstreth GF, Feitelberg SP. Outpatient care of selected patients with acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1995;345:108–11.
195. Boonpongmanee S, Fleischer DE, Pezzula JC, Collier K, Mayoral W, Al-Kawas F, Chutkan R, Lewis JL, Tio TL, Benjamin SB. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:788–94.
196. Paspatis GA, Matrella E, Kapsoritakis A, Leontithis C, Papanikolaou N, Chlouverakis GJ, Kouroumalis E. An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Nov; 12 (11):1215–20.
197. Zaltman C, Souza HS, Castro ME, Sobral Mde F, Dias PC, Lemos V Jr. Upper gastrointestinal bleeding in a Brazilian hospital: a retrospective study of endoscopic records. *Arq Gastroenterol.* 2002 Apr- Jun; 39(2):74–80.
198. Chow LW, Gertsch P, Poon RT, Branicki FJ. Risk factors for rebleeding and death from peptic ulcer in the very elderly. *Br J Surg* 1998;85:121–4.
199. Güler K, Vatansever S, Halıcı E, Güloğlu R, Palanduz Ş, Erk O. Üst gastrointestinal sistem kanamalarında klinik seyir üzerinde etkili faktörler. *Ulus Travma Derg* 1997;3:62–6.

200. Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, Rauws EAJ, Bartelsman JFWM, Meulen JHP, Tytgat GNJ. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 1999; 44:331–335.
201. Hsu PI, Lai KH, Lin XZ, Yang YF, Lin M, Shin JS, Lo GH, Huang RL, Chang CF, Lin CK, Ger LP. When to discharge patients with bleeding peptic ulcers: a prospective study of residual risk of rebleeding. *Gastrointest Endosc* 1996; 44(4):382–387.
202. Angelo Andriulli, Silvano Loperdifo, et al. High – versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patient with peptic ulcer bleeding: A multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3011–3018.
203. Akıncı H, Yücel T, Kuroğlu E, Gürdal SO. Evaluation criteria for selecting patients for surgical or nonoperative treatment in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ulus Travma Derg.* 2004 Oct; 10 (4):226–31.
204. Shafi MA, Fleischer DE. Risk factors of a acute ulcer bleeding. *Hepatogastroenterology* 1999;46:727–31.
205. Graham AY. Prevention of gastroduodenal injury induced by chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Gastroenterology* 1989;96:675–91.
206. Schaffalitzky de Muckadell UB, Havelund T, Harling H, et al. Effects of omeprazole on the outcome of endoscopically treated peptic ulcers. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:320–7.
207. Netzer P, Gaia C, Sandoz M, et al. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 h. *Am J Gastroenterol* 1999;94:351–7.
208. Metz DC, Amer F, Hunt B, et al. Lansoprazole regimen that sustain intragastric pH>6: AN evaluation of intermittent oral and continuous intravenous lansoprazole or ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;23:985–95.
209. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, et al. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: A meta-analysis of controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2007;102:279–89.
210. Barkun AN, Herba K, Adam V, et al. The cost-effectiveness of high-dose oral proton pump inhibition after endoscopy in the acute treatment of peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:195–202.