



T.C

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**VARİS DIŞI ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM
KANAMASINA YOL AÇAN RİSK GRUBUNDAKİ
İLAÇLAR İLE DİĞER SEBEPLERİN KLİNİK
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep EVDİRİR TÜZÜN

SAMSUN-2017

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**VARİS DIŞI ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM
KANAMASINA YOL AÇAN RİSK GRUBUNDAKİ
İLAÇLAR İLE DİĞER SEBEPLERİN KLİNİK
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep EVDİRİR TÜZÜN

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Talat AYYILDIZ

SAMSUN-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan, sabır ve özveriyle destekleyen tez danışmanım değerli hocam *Doç. Dr. Talat Ayyıldız'a*,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, değerli hocam *Prof. Dr. Ramis Çolak'a*, bir abla gibi desteğini her zaman hissettiğim, klinisyen olarak örnek aldığım çok değerli hocam *Prof. Dr. Melda Dilek'e*, eğitimimde katkısı bulunan, gerek klinik gerek gerçek hayatta bakış açılarını kendime örnek aldığım *Uzm. Dr. Nevin Alayvaz Aslan'a*, *Uzm. Dr. Mustafa Kaymazlı'ya*, *Uzm. Dr. Cem Biçen'e*,

Eğitimim süresince İç hastalıkları Anabilim dalı ailesi altında birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca ve hayatta, iyi günde kötü günde her an yanımda hissettiğim, dostlarım *Berk Baş'a*, *Derya Deniz Kürekçi'ye* ve *Zeliha Yarar'a*,

Beni bu günlere yetiştiren, üzerimde emeği geçen, maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem *Ayşe Evdirir'e*, babam *Salim Evdirir'e* ve canım ablam *Berrin Evdirir'e*,

Tez sürecinde, öncesinde ve sonrasında, hayatıma girdiği andan itibaren her türlü desteğiyle, küçük bir gülümsemeye dahi moral ve motivasyonumu artıran değerli eşim *Şükrü Tüzün'e* sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Varis Dışı Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.2.1. Peptik Ülser	3
2.1.2.1.1. Patofizyoloji	4
2.1.2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.2.1.3. Etiyoloji	6
2.1.2.1.3.1. Helicobacter pylori	6
2.1.2.1.3.2. NSAİİ ve Aspirin	8
2.1.2.1.3.3. Diğer İlaçlar	9
2.1.2.1.3.4. Gastrinoma (Zollinger Ellison Sendromu)	12
2.1.2.1.4. Peptik Ülser Komplikasyonları	12
2.1.2.2. Mallory-Weiss Lezyonu	13
2.1.2.3. Özofajitler	13
2.1.2.4. Eroziv Gastrit ve Eroziv Duodenit	14
2.1.2.5. Üst Gastrointestinal Sistem Maligniteleri	14
2.1.2.6. Hemobili	14
2.1.2.7. Hemosuccus Pancreaticus	15
2.1.2.8. Vasküler Lezyonlar	15
2.1.2.9. Aortoenterik fistüller	16
2.1.2.10. Cameron Lezyonları	17
2.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular	17
2.1.3.1. Hematemez	17
2.1.3.2. Melena	18
2.1.3.3. Hematokezya	18

2.1.3.4. Gizli kanamalar.....	18
2.1.4. İlk değerlendirme ve tanı	18
2.1.4.1. Anamnez	19
2.1.4.2. Fizik muayene.....	20
2.4.1.3. Laboratuvar.....	21
2.4.1.4. Nazogastrik Aspirasyon.....	22
2.4.1.5. Endoskopi	22
2.4.1.6. Diğer tanısal yöntemler	23
2.1.5. Prognoz	24
2.1.6. Tedavi.....	27
2.1.6.1. İlk yaklaşım	27
2.1.6.2. Sıvı desteği ve kan transfüzyonu.....	28
2.1.6.3. Medikal tedavi.....	29
2.1.6.4. Endoskopik tedavi.....	29
2.1.6.5. Cerrahi tedavi ve embolizasyon.....	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. İstatistiksel Analiz.....	31
3.2. Etik Kurul Onayı	32
4. BULGULAR.....	32
4.1. Genel Özellikler.....	32
4.2. Başvuru ve Klinik Özellikleri.....	33
4.3. Başvuru Anındaki Laboratuvar Bulguları	36
4.4. Endoskopik Bulgular	37
4.5. Tedavi ve Transfüzyon	39
4.6. Prognoz ve Mortalite	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45
KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR

- GİS:** Gastrointestinal sistem
ÖGD: Özefagogastroduodenoskopi
NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
VDÜGİK: Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamaları
Hp: Helikobakter pilori
CMV: Sitomegalovirüs
HSV: Herpes simpleks virüs
PZR: Polimeraz zincir reaksiyon
ADP: Adenozin difosfat
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
PPİ: Proton pompa inhibitörü
COX-2: Siklooksijenaz-2
SSRİ: Selektif serotonin reuptake inhibitörleri
PHG: Portal hipertansif gastropati
ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
MR: Manyetik rezonans
GAVE: Gastrik antral vasküler ektazi
ml: Mililitre
vb: Ve benzeri
BUN: Kan üre azotu (blood urea nitrogen)
ml/dk: Mililitre/dakika
APACHE: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme
mm/Hg: Milimetre/civa
mg/dL: Miligram/desilitre
gr/ dL: Gram/desilitre
mm³: Milimetre küp
EKG: Elektrokardiyogram
TDP: Taze donmuş plazma
INR: Uluslar arası normalleştirilmiş oran
DOAK: Direkt oral antikoagülanlar

IV: İntravenöz

BICAP: Bipolar Elektrokoagulasyon Prob

APK: Argon Plazma Koagülasyon

DMAH: Düşük moleküler ağırlıklı heparin

ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı

ES: Eritrosit süspansiyonu

ASGE: Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği

ASHD: Atherosclerotic heart diseases

NSAIDs: Nonsteroidal antiinflammatory drugs

Gİ: Gastrointestinal

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalarının sebepleri	4
Tablo 2. Peptik ülser etiyojisi ve ilişkili olduğu durumlar	7
Tablo 3. Forrest sınıflaması	12
Tablo 4. Forrest sınıflaması ve tekrar kanama riskleri	23
Tablo 5. Rockall risk skorlama sistemi	25
Tablo 6. Glasgow-Blatchford risk skorlama sistemi	27
Tablo 7. Hastaların genel özellikleri ve alışkanlıkları.....	33
Tablo 8. Hastaların hastaneye başvuru esnasındaki klinik özellikleri.....	35
Tablo 9. Hastaların hastaneye başvuru esnasındaki laboratuvar bulguları.....	36
Tablo 10. Endoskopik tanımlar	37
Tablo 11. Peptik ülser kanamalı hastalarda endoskopik özellikler	38
Tablo 12. Hastaların <i>Helicobacter pylori</i> açısından değerlendirilmesi.....	39
Tablo 13. Hastalara uygulanan endoskopik tedaviler.....	39
Tablo 14. Durdurulamayan kanamalarda yapılan müdahaleler.....	40
Tablo 15. Hastalara yapılan kan ve kan ürünleri transfüzyon durumları	41
Tablo 16. Mortalite oranları ve etkileyen faktörler	42
Tablo 17. Rockall skoru 6'dan büyük olan hastalar ile 6 ve altında olan hastaların endoskopi zamanına göre mortalite oranları	44
Tablo 18. Mortalite ve yeniden kanama için risk faktörleri	44

ÖZET

Giriş ve Amaç: Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamaları, mortalite ve morbidite oranları yüksek olduğu kadar tıbbi bakım masrafları da yüksek olan yaygın tıbbi bir durumdur. Eşlik eden komorbid hastalıklar ve yaştaki artışla birlikte insidans yükselmektedir. Bu çalışmada hastanemize varis dışı üst gastrointestinal kanamayla başvuran hastaların demografik ve etiyolojik özelliklerini belirlemek, risk faktörlerini ve bunların prognostik göstergelerle olan ilişkilerini ortaya çıkarabilmek amaçlandı. Ayrıca son zamanlarda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların artışı ile kullanımı artan antiagreganlar, antikoagülanlar ve yine kullanımı artan nonsteroid antiinflatuvar ilaçların üst gastrointestinal sisteme etkilerini karşılaştırmak ve sonuçta konuyla ilgili yöremize ve ülkemize ait güncel veri elde etmek amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Çalışma retrospektif olarak Ocak 2015–Haziran 2017 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi gastroenteroloji ve acil servis birimlerine ayaktan başvurmuş, 18 yaş üstü, üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış, varis dışı üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastalar alınarak yapıldı. Kanamaya yol açan risk grubundaki ilaçlar ile ilaç dışı sebeplerin klinik özellikleri araştırmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya 140 hasta dahil edilmiş olup, 91'i (%65) erkekti ve tüm hastaların yaş ortalaması $63,7 \pm 17$ olarak saptandı. Hastalarda başvuru şikayeti olarak en sık meleno (%53,6) saptandı. Hastaların komorbid özelliklerine bakıldığında, 45 (%32,1) hastada diyabetes mellitus, 36 (%25,7) hastada malignensi, 32 (%22,9) hastada ASKH (aterosklerotik kalp hastalığı) tespit edildi. Kanamaya sebep olabilecek ilaç kullanımı olanlarda ASKH, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus sıklığı daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p: <0,001, 0,003, 0,041$).

Başvuru esnasında hastaların 79'u (%56) çalışmamız dahilinde kanamaya sebep olabilecek ilaç kullandıkları kayıt edildi. Tüm hastaların 36'sı (%22,1) aspirin, 19'u (%13,6) NSAİİ, 7'si (%5) kortikosteroid, 8'i (%5,7) varfarin, 14'ü (%10) platelet inhibitörleri, 4'ü (%2,9) direkt oral antikoagülanları (apixaban, dabigatran, rivaroxaban vb.) kullandıkları saptandı. Tüm hastaların hemoglobin düzeyi

ortalaması $9,5\pm 2,7$ gr/dL; hematokrit yüzdesi ortalaması $29,5\pm 8,3$; INR düzeyi ortalaması $1,3\pm 0,9$ olarak saptanmıştır. Çalışmamızda en sık kanama sebebi olarak peptik ülser (gastrik, duodenal ve özofageal) saptandı. Hastaların 41'inde (%29,3) eroziv gastrit ve duodenit, 38'inde (%27,1) gastrik ülser, 36'sında (%25,7) gastrit/erozyon ve 27'sinde (%19,3) duodenum ülseri saptanmıştır.

Çalışmamızda mortalite oranı %7,8 olarak hesaplandı. Varis dışı üst GİS kanama nedenli ilk 30 gün içinde ölen hastaların yaş ortalaması 68,1 yıl olarak bulundu. Varis dışı üst gastrointestinal kanamalara bağlı ilk 30 gün içinde exitus olanlarda malignensi sıklığı, DMAH kullanım sıklığı ve tekrar kanama sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla p:0,024, 0,004, 0, <0,001).

Sonuç: Bu çalışma artan yaş ortalaması ile kanamaya sebep olabilecek ilaçların kullanımının artmasıyla kanama oranının artabileceğini gösterdi. Bu durumun çalışmamızda yüksek oranda saptanan yaş ile artan, komorbid sebeplerden olan aterosklerotik kalp hastalığı ve malignensi varlığı ile korele olduğu anlaşılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Antiagregan ilaçlar, antikoagülan ilaçlar, komorbid hastalıklar, varis dışı üst gastrointestinal sistem kanaması

Dr. Zeynep EVDİRİR TÜZÜN, Uzmanlık Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Samsun, 2017

ABSTRACT

Introduction and aims: Non variceal upper gastrointestinal bleeding is a common medical condition with high mortality and morbidity rates as well as high medical care costs. Incidence of bleeding is increasing with comorbid diseases which accompanied with hemorrhage and increased age. In this study, it was aimed to determine the demographic and ethiological features of patients with upper gastrointestinal bleeding, to reveal the risk factors and their associated prognostic indicators. It was also aimed to compare the effects of increasing antiaggregants, anticoagulants and increasing use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) on the upper gastrointestinal system in recent years with the increase of cardiovascular and cerebrovascular diseases and to obtain up-to-date data related to our region and country.

Material and Methods: The study was retrospectively performed between January 2015 and June 2017 at the Ondokuz Mayıs University Medical Faculty gastroenterology and emergency department units and patients who were over 18 years old with an upper gastrointestinal system endoscopy and who had nonvariceal upper gastrointestinal system hemorrhage. The clinical features of drugs in the risk group leading to bleeding and non-drug causes were included in the study.

Results: 140 patients were included in the study, 91 (65%) were male and the mean age of all patients was 63.7 ± 17 . Melena (53.6%) was the most common complaint in patients. When comorbid features of the patients were examined, 45 (32.1%) patients had diabetes mellitus, 36 (25.7%) patients had malignancy and 32 (22.9%) patients had ASHD (atherosclerotic heart diseases). The incidence of ASHD, heart failure, and diabetes mellitus was higher in patients using drugs that could cause bleeding (in order of p : $<0,001$, $0,003$, $0,041$).

At the time of admission, 79 (56%) patients were enrolled in our study using drugs that could cause bleeding. Of the patients, 36 (22.1%) received aspirin, 19 (13.6%) NSAIDs, 7 (5%) corticosteroid, 8 (5.7%) warfarin, 14 (10%) platelet inhibitors, 4 (2.9%) direct oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, rivaroxaban, etc.). The mean hemoglobin level of all patients was $9,5 \pm 2,7$ gr/dL; the mean hematocrit percentage

was 29.5 ± 8.3 ; the INR level averaged 1.3 ± 0.9 . Peptic ulcer (gastric, duodenal and esophageal) was detected as the most frequent bleeding in our study. We found erosive gastritis and duodenitis in 14 patients (29.3%), gastric ulcer in 38 patients (27.1%), gastritis/erosion in 36 patients (25.7%), duodenal ulcer in 27 patients (19.3%).

The mortality rate in our study was calculated as 7.8%. The mean age of patients who died within the first 30 days due to non-variceal upper GI (gastrointestinal) bleeding was 68.1 years. The incidence of malignancy, low molecular weight heparin (LMWH) use, and rebleeding rate were significantly higher in patients who died within the first 30 days of non-variceal upper GI bleeding (in order of, $p:0,024$, $0,004$, 0 , $<0,001$)

Conclusion: This study showed that increasing age-average and the use of medications that could cause bleeding could increase bleeding rates. This suggests that our study correlates with the presence of atherosclerotic heart disease and malignancy, which is associated with increased age and comorbid conditions at high age.

Keywords: Antiaggregants, anticoagulants, comorbid diseases, nonvariceal upper gastrointestinal tract bleedings

Dr. Zeynep EVDİRİR TÜZÜN, Ph.D. Thesis

Ondokuz Mayıs University-Samsun, 2017

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üst gastrointestinal sistem kanamaları orofarinksten treitz ligamentine kadar olan bölgede görülen, genel olarak hematemez (taze kan veya kahve telvesi tarzında) ve melena şeklinde, şiddetli kanamalarda ise hematokezya ile karşımıza çıkan kanamalardır.

Mortalite ve morbidite oranları yüksek olduğu kadar tıbbi bakım masrafları da yüksek olan yaygın tıbbi bir durumdur. Kanamalar gizli olabileceği gibi yaşamı tehdit edecek tarzda belirgin olabilir.

Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalarının (VDÜGİK) yıllık insidansı 50-150/100000'dir. VDÜGİK erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (1).

VDÜGİK'nin sebepleri sıklık sırasına göre; peptik ülser, eroziv gastrit/duodenit, Mallory-Weiss yırtıkları, özofajit/özofageal ülser, malignite, anjiyodisplazi/vasküler malformasyonlar ve diğer sebepler olarak sıralanabilir (2). VDÜGİK yaklaşık %80 hastada spontan olarak durmaktadır (3). Ancak devam eden veya tekrarlayan kanamalar önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Devam eden ve tekrarlayan kanamalarda ileri tetkik yapılması ve gerekirse müdahale edilmesi gereklidir. Özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) altın standarttır. ÖGD hem kanayan lezyonun saptanmasına ve bu lezyona tedavi uygulanmasına olanak sağlar, hem de mortalite, cerrahi gereksinimi ve tekrar kanama riski yönünden prognostik bilgi verir. Uygun endoskopik ve farmakolojik tedaviler, tekrar kanama insidansını, cerrahi gereksinimi azaltır, hastanede yatış süresini kısaltır ve kan transfüzyon oranını azaltır. Ancak endoskopik tedavi yöntemlerinin ve çeşitliliğinin artmasına rağmen mortalitede beklenen azalma saptanamamıştır (4). Burada en önemli nedenlerin başında eşlik eden hastalıkların artması, artan bakım ve tıbbi olanaklarla birlikte yaşam sürelerinin uzaması ve yaygın nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımının olduğu düşünülmektedir (5).

Bu çalışmanın amacı bölgemizdeki NSAİİ'ler, kortikosteroidler, antikoagülanlar, antiplatelet ajanlar gibi kanama riski taşıyan ilaçlara bağlı gelişen VDÜGİK'nin demografik özellikleri, güncel risk skorlama sistemleri ile risk

düzeylerinin tayini ve tedavi yönetimi ile ilgili elde edilen sonuçların analizi ve bu ilaçlar dışındaki sebeplere bağlı olan kanamalarla kıyaslanmasıdır. Elde edilen veriler ışığında hem ülkemizdeki hem de dünyadaki geline durum literatür eşliğinde tartışmaya açılarak bilgilerin güncellenmesi sağlanacaktır. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Varis Dışı Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları

2.1.1. Tanım

VDÜGİK anatomik olarak orofarinksten treitz ligametine kadar olan gastrointestinal sistem bölümlerinde meydana gelen, mide ve özofagustaki varislere bağlı kanama dışındaki kanamalardır.

2.1.2. Etiyoloji

VDÜGİK'nin en sık nedeni gastrik-duodenal (peptik) ülserlerdir. Üst GİS kanamalarının yaklaşık %50'sini oluşturur. VDÜGİK'nin diğer nedenleri eroziv gastrit ve duodenitler, Mallory-Weiss lezyonu, malignite, özofajit, vasküler ektazi ve malformasyonlar, dieulafoy lezyonu ve hemobilia gibi lezyonlardır (2,6). VDÜGİK'nin sebepleri ve insidans oranları Tablo 1'de gösterilmiştir (2).

2.1.2.1. Peptik Ülser

Peptik ülser gastrointestinal sistemde asit ve pepsin içeren mide sekresyonu ile temas edebilen yerlerde mukoza bütünlüğünün muskularis mukoza katmanını da içine alacak şekilde bozulmasıdır. Duodenal ülser patofizyolojisinde hiperasidite, saldırgan faktörlerin artması ön planda iken, gastrik ülserde ise mukozal savunma, koruyucu-onarıcı faktörlerin azalması daha ön plandadır (7).

Tablo 1. Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalarının sebepleri (2)

Lezyon	İnsidans (%)
Peptik ülserler	50
Erozyonlar (gastrik, duodenal)	25-30
Mallory-Weiss Sendromu	8
Gastrik antral vasküler ektazi	3-5
Karsinomlar	1-5
Anjiodisplazi	1-2
Dieulafoy lezyonu	1-2
Hemobilia	<1
Aortoenterik fistül	<1
Diğer	6-10

2.1.2.1.1. Patofizyoloji

Ülserler ve mukozal erozyonlar mide mukozasını koruyan koruyucu faktörler ile mide mukozasına zarar veren saldırgan faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişir.

Saldırgan faktörler

1. Asit-pepsin
2. Helicobacter pylori (Hp)
3. Aspirin ve NSAİİ
4. Kortikosteroidler
5. Safra asitleri, duodenal içerik
6. Sigara, alkol, stres
7. İskemi
8. Genetik

Koruyucu Faktörler

1. Mukus-bikarbonat bariyeri

2. Aside dirençli mukoza yüzeyi
3. Mukozanın kendini sürekli olarak hızlı biçimde yenilemesi
4. Mukozal kan dolaşımı
5. Mukozanın bağışık yanıtı
6. Nöromüsküler savunma mekanizmaları
7. Prostaglandinler
8. Epidermal büyüme faktörü (Tükrük ve duodenal mukozada)

Peptik ülser hastalığı üst GİS kanamalarının en sık nedenidir. Peptik ülserin en sık nedeni Hp enfeksiyonudur. Peptik ülser hastalığının görülme oranı Hp enfeksiyonu olan hastalarda, olmayanlara göre 6-10 kat daha fazladır. İlaçlar (NSAİİ ve aspirin vb.), özofajit, Zollinger-Ellison sendromu, enfeksiyonlar ve stresin indüklediği gastrik hasar gibi gastrik mukozanın korunmasındaki dengesizlik ve saldırgan faktörler sonucu erozyon ve ülserler oluşur (8,9).

2.1.2.1.2. Epidemiyoloji

Peptik ülser epidemiyolojisi, kompleks ve multifaktöriyel etyolojileri barındırır. Mide ülser patolojisi ilk kez 1835'te tanımlandı. Duodenum ülserlerinin ise 1900'lü yıllara kadar nadir görüldüğü bildirilmiştir (10).

Peptik ülser hastalığının epidemiyolojisini, öncelikle Hp, NSAİİ, sigara olmak üzere birçok çevresel faktörler oluşturur. Yıllık insidansı 0.09-0.3'tür (11,12). Duodenum ülseri mide ülserine göre 3-4 kat daha siktir. Genel olarak yaş ilerledikçe peptik ülser insidansı artmaktadır.

Mide ülseri olan hastalarda mide kanseri riski, duodenal ülseri olanlara göre daha fazla bulunmuştur. Duodenal ülserle ilişkili faktörlerin mide kanserine karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (13). Mide ülserleri çoğunlukla küçük kurvatur üzerinde ve antrum ile korpus epitelinin birleşme yerlerinde meydana gelme eğilimindedirler.

2.1.2.1.3. Etiyoloji

Peptik ülserlerin etyolojisi en çok iki ana faktör ile ilişkilidir. Bunlar Hp ve NSAİİ'lardır. Diğer nedenler oldukça nadirdir. Peptik ülser etyolojisi Tablo 2'de sıralanmıştır (14).

2.1.2.1.3.1. Helicobacter pylori

Hp, oral-oral ve fekal-oral yolla bulaşan, superfisyel gastrik mukozayı tutan, gram negatif spiral bir bakteridir. Sadece gastrik tip epitel üzerinde kolonize olabilme özelliği vardır (15,16). İnsan bilinen tek rezervuardır (16). Hp enfekte hastaların %10-20'sinde antrumu tutar, mide asit sekresyonunu artırır ve duodenal ülser insidansını artırır (14). 2009-2011 yılları arasında yapılan bir seri çalışmada tanı yöntemlerine ve taranan popülasyona bağlı olarak Hp enfeksiyon prevalansı %7-87 oranında saptandı. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa ülkelerinde %7-33 gibi daha düşük bir prevelansta görüldüğü bildirilmiştir. Çin ve Japonya'dan ise %56-72 gibi bir oran bildirilmiştir (17)

Hp enfeksiyonu ülkemizde de oldukça sık görülmektedir. Ülkemizde Hp pozitif seroloji sıklığının yaş gruplarına göre dağılımı, Özden ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada 7-12 yaş grubunda %79, 13-18 yaş grubunda %83, 19-24 yaş grubunda %75, 25-29 yaş grubunda %96, 30-34 yaş grubunda %91, 35-39 yaş grubunda %83, 40-65 yaş grubunda ise %94 olarak saptanmıştır (18).

Hp enfeksiyonunun tanısında kullanılan yöntemler endoskopi gerekliliğine göre ikiye ayrılır:

1- İnvaziv yöntemler (endoskopi gerektirir): Üreaz testi, histopatoloji, kültür, polimeraz zincir reaksiyon (PZR)

2- Non-invaziv yöntemler (endoskopi gerektirmez): Seroloji, üre-nefes testi, gaitada Hp antijen testi

Tablo 2. Peptik ülser etiyojisi ve ilişkili olduğu durumlar (17)

Enfeksiyonlar

Helicobacter pylori

Sitomegalovirüs (CMV)

Herpes Simpleks virüs (HSV)

Helikobakter heilmannii

İlaç maruziyeti

NSAİİ ve aspirin

Klopidogrel

Kortikosteroidler

Bifosfonatlar

Hormonal veya mediatör bağımlı (hipersekretuar durumlara bağılı)

Gastrinoma (Zollinger –Ellison sendromu)

Sistemik mastositoz

Mast hücreleri ve bazofil artışı (mastositoz, bazofilik lösemi)

Antral G hücre hiperfonksiyonu/hiperplazisi

Diğer nedenler

Kronik obstruktif akciğer hastalığı

Kronik renal yetmezlik

Alfa 1 antitripsin eksikliği

Radyoterapi

Eozinofilik gastroenterit

Crohn hastalığı

2.1.2.1.3.2. NSAİİ ve Aspirin

NSAİİ'lar ve aspirin direkt lokal etkilerinin yanında sistemik etkileri ile de peptik ülser ve komplikasyonlarında rol alır. Prostoglandin sentezini inhibe ederek, gastrik asit üretimini etkileyerek, mukozal bariyerin bütünlüğünü bozarak, bikarbonat ve glutasyon üretimini etkileyerek ve mukozal kan akımını azaltarak peptik ülser etyolojisinde rol alırlar (19). Ayrıca NSAİİ'lar nitrik oksit salınımını artırır. Nitrik oksit ise mide mukozasında kan akımını artırarak, gastrointestinal mikrosirkülasyonda endotele lökositlerin yapışmasını inhibe ederek mukozal hasara neden olur (20). Kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan düşük doz aspirin bile semptomatik ülser ve gastrointestinal komplikasyonlara yol açabilir (19).

Peptik ülser gelişmesinde alkol ve sigara alışkanlığı önemli bir yere sahiptir. Alkol ve sigara alışkanlığı olan hastalarda steroidlerin ve NSAİİ'ların kullanılması GİS üzerine olumsuz etkiyi artırmaktadır (22,23).

NSAİİ'ların indüklediği ülserlerin önlenmesine yönelik 2009'da yayınlanan Amerikan kılavuzunda (The American College Of Gastroenterology) NSAİİ kullanan hastalar sahip oldukları risk faktörleri sayısına göre yüksek, orta ve düşük risk gruplarına ayrılmıştır. Bu risk faktörleri ve risk artışı şöyledir:

- Gastrointestinal kanama veya ülser geçmişi olanlarda 4-5 kat,
- 60 yaş üzerinde 5-6 kat,
- İki'den fazla NSAİİ alımı durumunda 10 kat,
- Glukokortikoid ile birlikte kullanımda 4-5 kat,
- Antikoagülan ile birlikte kullanımda 15 kata kadar risk artışı olmaktadır.

Komite tarafından, daha önce komplike ülseri (özellikle yakın zamanda) veya ikiden fazla risk faktörü varsa bu hastalarda NSAİİ'lardan kaçınılması önerilmektedir.

Bir ya da iki risk faktörü olan hastalar düşük riskli olarak değerlendirilmekte ve mide koruyucu ilaç önerilmektedir.

Düşük riskli hastalarda herhangi bir risk faktörü bulunmadığı ifade edilmektedir (24).

2.1.2.1.3.3. Diğer İlaçlar

Peptik ülser hastalığının ve GİS kanamalarının artışına neden olabilecek birçok ilaç suçlanmıştır ve bu liste zamanla uzamaktadır. Mekanizması en iyi açıklanan NSAİİ'lar olmakla birlikte, NSAİİ'ların kendisi de birkaç ilaç üzerinde sinerjistik toksik etki ile kanamalara sebep olabilir.

Parasetamol:

Bir randomize kontrollü çalışmada parasetamolun günde 2-3 gram veya daha fazla dozlarında kanama ve perforasyon riskinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca tek başına parasetamol kullanımı ile karşılaştırıldığında, NSAİİ ve yüksek doz parasetamolun birlikte kullanımında riskin daha da arttığı bildirilmiştir (25,26,27,28).

Bifosfonatlar:

Bifosfonatlara bağlı mukoza hasarı ve akut ülserasyonlar bildirilmiştir (29,30). Toplum bazlı çalışmalarda, alendronat gibi bifosfonatlar üst ve alt GİS kanamalarında artmış risk ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31). Yine kanama riskinin NSAİİ ile kombine kullanımda arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (32,33,34).

Kortikosteroidler:

Elde olan kanıtlara göre kortikosteroidler tek başına artmış peptik ülser veya komplikasyonlar ile ilişkili değildir ancak NSAİİ'lara bağlı ülserlerde alevlenmelere neden olmaktadır (35). Güncellenen bir araştırmada hastanede yatmakta olan hastalarda kortikosteroidlerin ülser kanaması riskini ve perforasyon riskini artırdığı, ancak kortikosteroid kullanan ayaktan takip edilen hastalarda belirgin bir farklılık saptanmadığı tespit edilmiştir (36).

Platelet P₂ Y_{1 2} reseptör inhibitörleri:

Klopidogrel ve diğer P₂ Y_{1 2} reseptör inhibitörleri, plateletlerdeki adenosin difosfat (ADP) reseptörüne bağlanarak platelet aktivasyonunu (glikoprotein 2b-3a kompleksinin ADP bağımlı aktivasyonunun inhibisyonuna yol açarak) inhibe ederler. Platelet agregasyonu platelet kökenli büyüme faktörlerinin salınımına yol açar, bu da ülserin iyileşmesi için gereken endotelial hücre proliferasyonu ve anjiogenezise yol açar (37).

Danimarka'da 75,000 klopidogrel kullanan hastanın alındığı büyük bir kohort çalışmasında, uzun dönem gastrointestinal olaylarda (kanama,ülser veya gastrit) hiç kullanmayanlara göre %2 ila %6 artış saptanmıştır (38). Platelet P₂ Y_{1 2} reseptör blokerlerinin direkt ülserojenik olduğuna inanılmamaktadır (39). Ancak klopidogrel ve diğer ADP reseptör antagonistleri ülser iyileşmesini bozabilir ve daha önce gastrointestinal kanama öyküsü olanlarda hemoraji riskini artırır (40,41).

Anti-platelet bir ajan olan klopidogrel, kanama riski olan hastalarda, düşük doz aspirin ve NSAİİ ile kombine kullananlarda, GİS kanaması için anlamlı risk faktörüdür (42). Aynı grup ilaçtan olan tiklopidinde risk artmış olabilir ancak veri kısıtlılığı dikkate alınmalıdır.

Spironolakton:

İki çalışmada spironolaktonun üst gastrointestinal kanama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (43,44). Bu çalışmalardan birinde yüksek dozlarda spironolakton kullanan hastalarda riskin artışı doz bağımlı toksisiteyi desteklemektedir (44).

Varfarin:

Varfarin, vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX ve X) sentezinin inhibe ederek antikoagülan etki gösterir. Antikoagülan etkisi, aktive enzim inhibisyonundan ziyade aktif trombin üretiminin azalmasına bağlıdır. Varfarin kullanan hastalarda gastrointestinal kanama riskinin arttığına dair çalışmalar mevcuttur (45,46). Uzun dönem vitamin K antagonisti kullananlarda majör gastrointestinal kanama oranı %1,7 olarak bildirilmektedir (47).

Direkt oral antikoagülanlar (DOAK):

Direkt oral antikoagülanlar, direkt olarak ya trombinin (dabigatran) veya faktör Xa'nın (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban) aktif yerine spesifik olarak bağlanarak koagülasyonu inhibe ederler (48).Oral verilen antitrombotik ilaçların GİS kanamaya eğilimi artırmasının sebepleri olarak; sistemik antikoagülan etki, topikal anti koagülan etki, topikal direkt kostik etki ve koagülasyonla ilişkisiz ilacın topikal biyolojik etkisi (örneğin mukozal iyileşmenin inhibisyonu) olmak üzere bu 4 mekanizma sorumlu tutulmaktadır (48).

Yıllık majör gastrointestinal kanama riski dabigatran (150 mg, günde 2 kez) ile %1,85, rivaroxaban (20 mg, günde 1 kez) ile %2, apixaban (5 mg, günde 2 kez) ile %0,76 olarak bildirilmiştir (48).

DOAK ile diğer K vitamini antagonistleri (varfarin ve DMAH) çeşitli klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Kanama riski açısından bazı istisnalar dışında DOAK'ın diğer K vitamini antagonistlerine göre düşük veya benzer riske sahip olduğu gözlemlenmiştir. Örneğin bir çalışmada 65 yaş üstü günde iki kez 150 mg dabigatran alan hastalarda warfarin kullanan hastalara göre gastrointestinal kanama riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (49,50).

Atrial fibrilasyon ve venöz tromboembolizm öyküsü olan 102,607 hastadan oluşan bir çalışmada DOAK ve K vitamini antagonisti kullananlar arasında kanama riskleri araştırılmış ve majör GİS kanamalarında her iki grupta da kanama riskinin benzer olduğu saptanmıştır (47).

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRİ):

SSRİ ve venlafaksin peptik ülser ve üst GİS kanama riskini artırdığına dair destekleyen yayınlar mevcuttur (51,52,53,54).

Kemoterapötik Ajanlar:

Kemoterapötik ajanlardan erlotinib kullanımında, peptik ülser kanaması ve perforasyon bildirilmiştir. Bu riskin NSAİİ'lar, siklooksijenaz (COX)-2 inhibitörleri ve peptik ülser öyküsü olanlar ya da antikoagülan tedavi alanlarda artmış olduğu bildirilmiştir (55,56,57).

2.1.2.1.3.4. Gastrinoma (Zollinger Ellison Sendromu)

Zollinger-Ellison Sendromu, gastrin hormonunun fazla salınmasına bağlı bir hastalıktır ve peptik ülser hastalığının nadir bir nedenidir. Ülserler diğer ülserlerden farklı olarak multipl sayıda, atipik yerleşimli ve geleneksel tedavilere dirençlidirler. Asidik diyare, kalınlaşmış gastrik foldlar, artmış gastrik sekresyon ve gastrik hiperklorhidri ile birliktelik gösterirler. Tanısı; pernisiyöz anemi, atrofik gastrit, PPI ve Histamin-2 reseptör antagonisti tedavisi yokluğunda çok yüksek açlık plazma gastrin düzeyiyle konulur (58).

2.1.2.1.4. Peptik Ülser Komplikasyonları

Kanama: Gastrik, duodenal, özefageal ve stromal ülserleri içeren peptik ülser hastalığı üst GİS kanamalarının en sık görülen nedenidir ve üst GİS kanama olgularının yaklaşık yarısını oluşturur (59). Hematemez, melena veya her iki şekilde prezente olabilir. Kanamanın şiddetini tarifleyen Forrest sınıflaması Tablo 3'te gösterilmiştir (60).

Tablo 3. Forrest sınıflaması (60)

Sınıf	Kanama bulgusu
1	Aktif kanama bulgusu olan ülser
1a	Fışkırır tarzda kanama
1b	Sızıntı tarzında kanama
2	Kanamaya ait yeni belirtileri olan ülser
2a	Kanamayan görünür damar (visible vessel)
2b	Üzerinde yapışık pıhtı olan ülser
2c	Üzerinde hematin pigmenti olan ülser
3	Temiz tabanlı ülser

Perforasyon: Sıklığı kanamalardan daha azdır. Ani gelişen ciddi ve yaygın karın ağrısı ile gelen hastalarda mutlaka ülser perforasyonundan şüphelenilmelidir. Perforasyonlar, peptik ülserlerin %2-10'unu komplike hale getirir (61). Duodenal ülser perforasyonu gastrik ülser perforasyonundan daha siktir.

Penetrasyon: Mide ve duodenum duvarından serbest perforasyon olmaksızın, serozayı da geçerek bitişik komşu organ ve dokulara yapışmasına ya da bunların içerisine ilerlemesine denir. Penetrasyon perivisseral apselere, vasküler yapıları erode ederek aortoenterik fistüle neden olabilir, sistik arteri erode edebilir (62,63,64).

Nadir olarak safra yollarında erozyona yol açarak koledokoduodenal fistüle, ekstrahepatik obstrüksiyona veya hemobiliye neden olabilir (65). Ayrıca gastro-kolik, gastro-biliyer, pankreatiko-duodenal, duodeno-kutanöz fistüller de gelişebilir.

Obstrüksiyon: Gelişmiş ülkelerde peptik ülserin nadir komplikasyonlarından biridir. Olguların büyük kısmı duodenal kanal ülserasyonu ve pilor kanal ülserasyonlarından oluşur.

2.1.2.2. Mallory-Weiss Lezyonu

Mallory-Weiss lezyonu distal özofagus ve mide proksimalinde meydana gelen uzunlamasına mukozal yırtıklardan oluşur. Genellikle şiddetli öğürme ve kusmalar söz konusudur. Sıklıkla diyabetik ketoasidoz, alkole bağlı kusmalar maligniteler için verilen kemoterapi sonrası gelişen bulantı ve kusmalara bağlı gelişir (66). Mallory-Weiss yırtıkları sıklıkla submukozal arterlerden kanamalara sebep olur. Kanama genellikle hafiftir ve kendini sınırlar, büyük oranda kendiliğinden durur.

2.1.2.3. Özofajitler

Özofajitler VDÜGİK'nin yaygın nedenlerindedir. En sık nedeni gastroözofageal reflüdür. Diğer sebepleri arasında NSAİİ'ler, oral bifosfonatlar gibi ilaçlar ve kandida, HSV gibi enfeksiyonlar vardır (67). Reflü özofajitin endoskopik bulguları mukozal eritem, hipervaskülarite, ödem, eksudasyon, erozyon, hemoraji ve

ülserasyon olarak sayılabilir. Hasarın derecesi Los Angeles sınıflamasına göre derecelendirilmiştir (68).

Kanama, özofageal striktür, özofageal ülser, Barrett özofagus ve malignite reflü özofajitin komplikasyonlarıdır (69,70,71).

2.1.2.4. Eroziv Gastrit ve Eroziv Duodenit

Gastrit ve duodenit, mide ve duodenum mukozasında oluşan inflamasyon ilişkili hasardır. Mukozal bariyer bütünlüğü bozulur ve akut mukozal hasar meydana gelir. Epitel hasarı NSAİİ, alkol, safra asitleri ve mukozal hipoksiye yol açan travma, yanık, sepsis gibi nedenlere bağlı olarak gelişir. En sık neden aspirin ve NSAİİ'lerdir. Bazı otoimmün hastalıklara da eşlik edebilir.

Gastrit ve duodenitlere bağlı kanamalar genellikle kendini sınırlar. Etken maruziyetinin devam edip etmemesine göre gizli kanamadan masif kanamaya kadar değişik kliniklerde karşımıza çıkabilir.

Gastritlerin ayırıcı tanısında portal hipertansif gastropati (PHG) de mutlaka olmalıdır. PHG portal hipertansiyonu olan hastalarda görülür. Mukoza frajildir ve kanama genellikle ektazik venlerin rüptüre olmasıyla meydana gelir.

2.1.2.5. Üst Gastrointestinal Sistem Maligniteleri

Üst gastrointestinal sistem kanamalarının %1'inin sebebi malignensilerdir. Tümörler genellikle geniş ülser görünümündedir; özofagus, mide ve duodenum yerleşimli olabilir (72). Disfaji, kilo kaybı, kaşeksi ve erken tokluk neoplazm bulunan hastalardaki semptomlardır. Adenokarsinomlar, gastrointestinal stromal tümörler, lenfoma ve kaposi sarkomu neden olabilir.

2.1.2.6. Hemobili

Hemobili safra yollarından kaynaklanan kanamalardır ve akut üst gastrointestinal sistem kanamalarının nadir sebeplerindedir. Hemobili olan hastalar, üst gastrointestinal kanamaya eşil eden biliyer kolik, sarılık kliniği ile başvurur (73). Hemobili ile gelen hastaların öyküsünde karaciğer parankimi ve safra yolları

yaralanması ve/veya girişim vardır. Karaciğer biyopsisi, perkütan trans hepatik kolanjiografi, kolesistektomi, endoskopik biliyer stent yerleştirme veya biyopsiler, anjiyoembolizasyon künt veya kesici-delici travmalar hemobilinin sebeplerindedir. Diğer sebepler arasında safra taşları, kolesistit, karaciğer ve safra kanalı tümörleri, intrahepatik stent, hepatik arter anevrizması ve karaciğer apseleridir (74).

Hemobili tanısı, endoskopide ampulladan kan geldiğinin görülmesiyle konur. Endoskopide dikkat edilmezse hemobili gözden kaçabilir. Bu durumda yan görüşlü duodenoskop ampullayı görmede daha faydalıdır ve bu esnada tanısal endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi (ERCP) için kullanışlı olabilir. Tomografi ve manyetik rezonans kolanjiopankreatikografi de hemobili tanısı ve erken teşhiste kullanışlı olabilir. Devam eden veya tekrarlayan kanamada arteriyel embolizasyon yapılır (72).

2.1.2.7. Hemosuccus Pancreaticus

Hemosuccus Pancreaticus, varis dışı üst gastrointestinal kanamalarının nadir sebeplerindedir. Kanama pankreatik kanal kaynaklıdır. Sıklıkla hastalarda pankreatit, pankreas tümörü ve pankreatik psödokistler saptanır veya pankreas kanalına girişim öyküsü mevcuttur. Tanı genelde batın tomografisi ve/veya MR kolanjiografi, ERCP ve gerekirse intraoperatif eksplorasyon ile konur (75,76). Masif kanama gelişmişse genellikle anjiyografik embolizasyon veya cerrahiye gidilir (72).

2.1.2.8. Vasküler Lezyonlar

Vasküler lezyonlar üst GİS kanamalarının nadir ancak önemli bir nedenidir. Arteriyel veya venöz kaynaklı olabilirler. Üst GİS kanamalara sebep olan vasküler lezyonlar anjiyodisplaziler, dieulafoy lezyonları ve gastrik antral vasküler ektazilerdir (GAVE).

Anjiyodisplaziler, gastrointestinal sistemde karşılaşılan en sık vasküler anomalilerdir. Hastalar gizli kanama ve aşık kanama ile başvurabilir (77). Yaşlılarda daha sık görülür. Anjiyodisplaziler sıklıkla asemptomatiktir ve tesadüfen tespit edilirler. Genellikle endoskopi ile tanı konur ancak bazı vakalarda radyolojik inceleme ve cerrahi gerekebilir.

Dieulafoy lezyonu; küçük mukozal defektten belirginleşerek kanama potansiyeli oluşturan, geniş konjenital submukozal arterdir (78). Varis dışı üst GİS kanamalarının yaklaşık %2'sini oluşturur (79). Dieulafoy lezyonları, özofagus, duodenum ve kolon gibi gastrointestinal sistemin tüm alanlarında görülebilmese rağmen, genellikle özofagogastrik bileşkenin yakınından (tipik olarak 5 cm içerisinde) başlar, mide proksimalinden küçük kurvatura kadar uzanır (78).

Dieulafoy lezyonlarının etiolojisi bilinmemektedir. Dieulafoy lezyonu nedeniyle kanayan hastalar tipik olarak alkol bağımlılığı, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon gibi komorbid hastalıkları olan erkeklerden oluşur (80). Ayrıca dieulafoy lezyonu olan hastalarda nonsteroid analjezik kullanımı da yaygındır; bir teori olarak nonsteroid analjeziklerin mukozal atrofi ve iskemik hasara yol açarak kanamaya neden olabileceği düşünülmektedir (78). Endoskopik olarak epinefrin veya polidokanol enjeksiyonu, band ligasyonu ve endoklip kullanılarak tedavi edilebilir. Hastaların %20'sinden fazlasında tekrarlayan kanama nedeniyle cerrahi gerekir (81).

GAVE, diğer bir tabir ile karpuz mide üst GİS kanamalarının nadir sebeplerindedir. Endoskopide saptanan antrumdan pilora doğru uzanan foldlar üzerinde kırmızı renkli lineer lezyonlar nedeniyle karpuz (watermelon) mide olarak adlandırılmıştır (82). Genellikle demir eksikliği anemisi ile bazen üst GİS kanama ile prezente olur, nadiren masif kanamaya sebep olur. GAVE izole bir kanama nedenidir ancak siroz ve sistemik skleroz ile ilişkili olabilir. Genellikle 70 yaş üstü kadınlarda görülür (83). Endoskopik olarak tedavi edilir. Termal koagülasyon, argon plazma koagülasyon ve lazer tedavisi kullanılan yöntemlerdir. Endoskopik band ligasyonu da başarıyla uygulanmaktadır (84).

2.1.2.9. Aortoenterik fistüller

Aortoenterik fistüller, akut üst gastrointestinal kanamalarının nadir sebeplerindedir. Kanama akut ve şiddetlidir ayrıca yüksek mortalite oranına sahiptir (85). Primer aortoenterik fistüller, genellikle aterosklerotik aortik anevrizmanın duodenumun 3.kismini erode etmesiyle oluşur (86). Genellikle, hastanın abdominal aort anevrizması öyküsü olması veya muayenede pulsatil abdominal kitle tespit

edilmesiyle tanıya gidilir. Sekonder aortoenterik fistüller genellikle abdominal aorttaki enfekte greft ile ince barsak arasında ve genellikle duodenumun 3.k kısmında oluşur. Genel olarak masif kanama gelişmeden önce hafif, kendini sınırlayan ve aralıklı kanamalar ile kendini gösterir (87).

Endoskopi esnasında aktif kanama olmaması tanı koymada zorluk yaratabilir. Fistülün tanısı, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) veya MR görüntüleme ile anevrizmatik aortun görüntülenmesiyle desteklenebilir (88).

2.1.2.10. Cameron Lezyonları

Cameron lezyonları hiatal herninin cebindeki ülser ve erozyonlardan kaynaklanır (89). Bu lezyonlar akut üst GİS kanamalara neden olabileceği gibi kronik üst gastrointestinal kanamalara bağlı demir eksikliği anemisi ile de kendini gösterebilir (90).

2.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular

Akut VDÜGİK hastaların hematemez, melena, hematokezya ve ani kan kaybının sebep olduğu belirtilerle acil servise başvurmasına neden olur. Kanamanın türünü, kanamanın yeri, kanamanın hızı, kaybedilen kanın miktarı, bağırsağın pasaj hızı ve gaita ile karışım miktarı belirler. Bu kanamaların az bir kısmı, kanama işareti olmadan halsizlik, çarpıntı, nefes darlığı gibi anemiye bağlı bulgularla; senkop, solukluk, angina, bilinç bulanıklığı, ajitasyon ve şok gibi hipovolemiye bağlı bulgularla kendini gösterebilir (91).

2.1.3.1. Hematemez

Hematemez, treitz ligamentinin proksimalinde olan üst gastrointestinal sistemde meydana gelen, kırmızı kan veya kahve telvesi şeklinde kusma olarak adlandırılmaktadır. Taze parlak renkli kan veya pıhtı içerikli olması, GİS kanamanın hızlı ve bol miktarda olduğuna işaret ederken, kahve telvesi şeklinde sindirilmiş kan olduğunu düşündüren içerik var ise GİS kanamanın yavaş ve sınırlı olduğunu gösterir (91).

2.1.3.2. Melena

Melena, barsak bakterileri ve enzimlerin etkisi ile sindirilmiş kan içeren, katran gibi siyah, cıvık ve pis kokulu gaitadır. Büyük oranda treitz ligamentinin proksimalinden köken alır, ayrıca orofarinks, ince barsak ve sağ kolondan kaynaklanan kanamalarda da görülebilir (59). Kan kaybının derecesine göre farklılık gösterebilir, en az 50 ml'lik kanama melena görülmesine neden olur (92).

2.1.3.3. Hematokezya

Genellikle alt gastrointestinal sistemden kaynaklanan taze parlak kırmızı veya vişne çürüğü renginde olan kanamalardır (59). Masif üst gastrointestinal kanamalarda lümendeki artmış kan barsak hareketlerini hızlandırdığından sindirilmeden alt gastrointestinal sisteme ulaşır ve hematokezya görülebilir.

2.1.3.4. Gizli kanamalar

Okült gastrointestinal kanamalar, genellikle hasta tarafından fark edilmeyen, endoskopik veya radyolojik olarak odak tespit edilemeyen tekrarlayıcı kanamalardır. Demir eksikliği anemisi ve/ veya gaitada gizli kan testi pozitifliği ile ortaya çıkabilir (77).

2.1.4. İlk değerlendirme ve tanı

Akut üst GİS kanamalarında ilk değerlendirmesi, hastanın hemodinamisi bozursa, öncelikle hemodinamiyi düzeltmek ve gerekirse resüsitasyon yapmaktır. Bu aşamadan sonra akut üst gastrointestinal sistem kanama şüphesinde, ilk değerlendirmede ayrıntılı hikaye, fizik muayene, laboratuvar testleri ve bazı vakalarda nazogatrik lavaj yapılması gerekir. Bu değerlendirme, kanamanın şiddetini ve olası nedenlerini belirlemeyi ve kanamanın yönetimini etkileyecek koşulları tespit etmeyi hedefler.

2.1.4.1. Anamnez

Tıbbi özgeçmiş:

Akut VDÜGİK şüphesi olan hastalardan hemodinamisi stabil ise kendisinden, değil ise yakınlarından ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Kanamaya sebep olabilecek hastalıklar açısından aile öyküsü, malignite, koagülopati, siroz, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar, NSAİİ ve koagülopatiyeye neden olabilecek ilaç kullanımı, alkol kullanımı, karın ağrısı, dispeptik yakınmalar, tekrarlayan kanama öyküsü, kusma şikayeti gibi durumlar ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Varis dışı üst GİS kanamalarının hastanın tıbbi özgeçmişini ilişkili olası sebepler ve belirtiler şunlardır:

- Peptik ülser hastalığı: Epigastrik/sağ üst kadran ağrısı, Hp öyküsü, NSAİİ veya aspirin kullanımı, sigara kullanımı
- Özofajial ülser: odinofaji, gastroözofageal reflü hastalığı, disfaji
- Stres ülseri: yoğun bakım yatışı, çoklu organ yetmezliği
- Marjinal ülser: gastroenterik anostomoz operasyonu öyküsü
- Mallory–Weiss lezyonu: alkol kullanımı, hiperemesis gravidarum, hematemez öncesinde kusma olması
- GAVE: siroz, kronik böbrek yetmezliği
- Anjiyodisplazi: Kronik böbrek yetmezliği, Herediter Hemorajik Telenjiyektazi
- Aortoenterik fistül: Bilinen aortik anevrizma, özgeçmişinde abdominal aort anevrizması tamiri
- Malignite: kilo kaybı, kaşeksi, erken doyma, disfaji

Eşlik eden hastalıklar:

Varis dışı üst GİS kanamalı hastalarda vakanın yönetimi için mutlaka komorbid hastalıklar sorgulanmalıdır. Hipoksemiye yakın olan koroner arter hastalığı ve kronik akciğer hastalığı olan hastalarda daha yüksek hemoglobin seviyeleri hedeflenmelidir. Hipervolemiye yatkın olan kronik renal yetmezlik ve kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar sıvı ve kan replasmanı yapılırken dikkat edilmelidir.

Koagülopati, trombositopeni, karaciğer yetmezliği gibi öyküsü olan hastalarda kanamayı kontrol etmek zor olabilir (8). Taze donmuş plazma (TDP) ve trombosit transfüzyonu gerekebilir. Demans, hepatik ensefalopati gibi bilinç problemi olan hastalarda aspirasyon görülebilir ve endotrakeal entübasyon gerekebilir.

İlaç kullanım öyküsü:

Varis dışı üst GİS kanamalarında en önemli predispozan faktörlerden birisi ilaç kullanımınıdır. İlaçlardan en çok NSAİİ'lar, aspirin ve oral antikoagülanlar suçlanır. Günümüzde ağrı kontrolü ve kardiyovasküler koruma amaçlı kullanımı gerekli veya gereksiz artan aspirin ve NSAİİ nedeniyle GİS kanamaların sıklığı artmaktadır. NSAİİ kullananlarda kullanmayanlara göre peptik ülser gelişme riski 5-10 kat daha yüksektir. Ayrıca NSAİİ'lara bağlı kanama nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda mortalite oranı %5-10 civarındadır (93).

Platelet inhibitörlerine bağlı peptik ülser hastalığı, giderek artan kardiyovasküler hastalıklarla birlikte aspirin ve diğer antiplatelet ajanların artan tüketimi nedeniyle giderek önem kazanmaktadır (94). Ayrıca varfarin ve kullanım artan direkt oral antikoagülanlar nedeniyle gastrointestinal kanama riskinde artış görülmektedir (95).

Özofajit gelişme riski açısından ilaç özgeçmişi sorgulanmalıdır. Başta NSAİİ'lar olmak üzere, doksisiklin, tetrasiklin, klindamisin gibi antibiyotikler, bifosfonatlar, potasyum klorit, demir preparatları ve pinaveryum gibi ilaçlar özofajitte suçlanmaktadır (96,97,98).

Ayrıca bizmut ve demir preparatları gibi dışkıının siyahlaşmasına yol açan ilaçlar da sorgulanmalıdır.

2.1.4.2. Fizik muayene

Kanamanın şiddetini ve hemodinamik durumu değerlendirmenin ilk basamaklarından biri fizik muayenedir. Hastanın genel görünümü; vital bulguları ve bilinci değerlendirilmeli, cildin soluk veya nemli olup olmadığına, idrar çıkışına ve solunum sayısına bakılmalıdır. Volüm kaybı yaklaşık %15 olan hafif kanamalarda istirahat taşikardisi, %15-40 ise ortostatik hipotansiyon, kan kaybının en az %40 olduğu kanamalarda istirahat halinde hipotansiyon görülür (59). Ayrıca muayenede inspeksiyonda cilt değişiklikleri (ekimoz, telenjektazi , palmar eritem, operasyon

skar izi vb.), palpasyonda ele gelen kitle, defans, rebound gibi perforasyon düşündürecek bulgular, karında oskültasyonla abdominal aort aevrizmasına bağlı üfürümün duyulması, barsak sesleri hekimi yönlendirir. Hiperaktif bağırsak sesleri kanın proksimal bağırsak segmentinde iritan etki yaparak peristaltizmi artırması nedeniyle üst GİS kanaması ile uyumludur. Rektum ve anüsün muayenesi de dışkı karakterinin ve kanama kaynağının tespitinde önemli bir yere sahiptir.

Hematemez ve melena gastrointestinal sistem kanamalarında muayene ve sorgulamada önemli bir yere sahiptir. Taze parlak kırmızı kan kusulması kanamanın aktif olduğu yönünde yönlendirirken, kahve telvesi şeklinde kusma yavaş kanama olduğuna işaret eder. Dışkı karakterinin muayenesi, kanama lokalizasyonunun yanı sıra, kanamanın akut olup olmadığı konusunda bilgi verir. Hematokezya ve melenanın cıvık olması kanamanın aktif olduğu konusunda bilgi verir (99).

2.4.1.3. Laboratuvar

Üst gastrointestinal kanamalarda yapılması gereken laboratuvar testleri, kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, biyokimya, koagülasyon testleridir. Koroner arter hastalığı ve risk faktörü olanlarda, yaşlılarda kardiyak enzimler de bu testlere ek olarak bakılmaldır. Üst GİS kanaması ile gelen hastaların takibi, prognozu ve tedavisinin yönlendirilmesinde hastanın başvuru anındaki hemoglobin değeri baz alınır. Kanamadan hemen sonra bakılan hemoglobin ve hematokrit değerinde anlamlı bir düşüş olmayabilir ve yanılabilir. Kanama ile plazma ve tüm kan elemanlarının kaybı olduğundan hemokonsantrasyon gelişebilir. Resisütasyon sırasında, fazla sıvı replasmanı nedeniyle de yanıtıcı hemoglobin düşüşü görülebilir. Kan sayımında akut kan kaybında normositer anemi görülür, mikrositer aneminin olması daha önceden devam eden kronik bir kanama olabileceği konusunda fikir verir. Üst GİS kanaması olan hastalarda prerenal azotemi görülür. BUN/kreatin oranı veya üre/kreatin oranı 20/1 veya 100/1'in üzerinde olması üst GİS kanamalı hastalar için tipiktir. BUN ve kreatinin artış korelasyon göstermez. Bunun nedeni ince barsaklara gelen kandaki proteinlerin barsak bakterileri tarafından üreye dönüştürülmeleri ve hipovolemi nedenli renal perfuzyonun azalmasıdır (100,101). Trombositopeni, lökopeni bulunması portal hipertansiyona bağlı hipersplenizmin bir işareti olabilir. Protrombin zamanında uzama antikoagülan kullanımı yoksa akut ya da kronik karaciğer hastalığının bir işareti olabilir.

2.4.1.4. Nazogastrik Aspirasyon

Akut üst gastrointestinal kanamasından şüphelenilen hastalarda nazogastrik tüp yerleştirmenin gerekliliği tartışmalı olup, yapılan klinik çalışmalara göre yararı da gösterilememiştir (102). Nazogastrik tüpte kırmızı kan veya kahve telvesi şeklinde kan olması üst GİS kanamasını düşündürür. Nazogastrik tüpün içeriğinin temiz olması kanamanın üst GİS kaynaklı olmadığını ekarte ettirmez. Nazogastrik lavajda kanlı veya kahve-telvesi görünüm olmadan da hastaların yaklaşık %15'inde endoskopide yüksek riskli lezyonlar bulunmuştur (103).

2.4.1.5. Endoskopi

Üst GİS endoskopi, akut üst GİS kanama şüphesi olan hastalarda en değerli tanı yöntemidir. Endoskopi VDÜGİK'nda kanayan lezyonların lokalizasyonun ve tanımlanmasının belirlenmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahiptir. Üst GİS kanamalarda hem bir tanı aracı, hem de tedavi amaçlı kullanılan en iyi yöntemdir. Tanısal amaçlı yapılan endoskopi klinik olarak stabil, hayati risk taşıyan komorbid hastalıkları olmayan hastalar için güvenilir bir yöntemdir ancak komorbid hastalıkları olan ve aktif kanaması olan hastalar için komplikasyonlar artmaktadır. Bu yüzden hastalara endoskopi yapılmadan önce, hemodinamik açıdan stabilize edilmelidir (104).

Halen çalışmalarda üst GİS kanama şüphesi olan hastalara yapılacak endoskopi için en uygun olan zaman araştırılmaktadır. 24 saat içinde yapılan endoskopi (erken endoskopi) yüksek riskli hastalarda kötü sonuçları iyileştirirken, düşük riskli hastalarda taburculuğun erken olmasına izin verir (105,106). Erken endoskopi riskli hastalarda tekrar kanama oranını, transfüzyon ihtiyacını ve cerrahi gereksinimini azaltmaktadır. Özellikle yüksek riskli hastalara ilk 12-24 saat içinde endoskopi önerilmektedir (107,108,109,110). Diğer yandan, Kore'de yapılan 158 hastalık bir çalışmada acil endoskopi (başvurudan 8 saat içerisinde) ve erken endoskopi (8-24 saat) yapılan hastalar karşılaştırılmış ve klinik sonuçlar açısından (hastanede yatış süresi, rekürren kanama ve ilk 30 günlük mortalite oranı) bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadığı tespit edilmiştir (111). Yaklaşık %1-2 olguda, endoskopi yapılmasına rağmen kanama odağı saptanamamaktadır (112,113).

Peptik ülser kanamalarında endoskopik görünüm, hangi lezyonların endoskopik tedavi gerektirdiğini belirlemeye yardımcı olur. Forrest sınıflandırılması

kullanılarak peptik ülserlerin görünümüleri sınıflandırılır. Tekrar kanama olasılığı, sonraki prognoz ve hangi hastalara endoskopik tedavi yapılması gerektiğini belirlemeye yardımcıdır. Tablo 4'te Forrest sınıflandırılması ve tekrar kanama riskleri göstermiştir (60).

Tablo 4. Forrest sınıflaması ve tekrar kanama riskleri (60).

Forrest sınıflaması	Tekrar kanama riski (%)
1 Aktif kanama bulgusu olan ülser	
1a Fışkırır tarzda kanama	90
1b Sızıntı tarzında kanama	50
2 Kanamaya ait yeni belirtileri olan ülser	
2a Kanamayan görünür damar (visible vessel)	25-30
2b Üzerinde yapışık pıhtı olan ülser	10-20
2c Üzerinde hematin pigmenti olan ülser	7-10
3 Temiz tabanlı ülser	3-5

2.4.1.6. Diğer tanısal yöntemler

Aktif kanamanın araştırılmasında anjiyografi ya da işaretlenmiş eritrositler de kullanılabilir (114,115). Endoskopinin uygulanamadığı, endoskopik olarak görüntülemeye izin vermeyecek kadar yoğun kanaması olan, endoskopi ile tanının konulmadığı kanama yerinin saptanamadığı olgularda anjiyografi ya da sintigrafi uygulanabilir. Kanama; arteriyografi için 0,5 ml/dk'dan, radyonükleid görüntüleme için 0,1 ml/dk'dan fazla olmalıdır. Üst gastrointestinal kanamalarda baryumlu grafi kontrendikedir (116).

2.1.5. Prognoz

Varis dışı üst GİS kanamalarda, öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri gibi hastanın klinik seyrini etkileyecek parametrelerin ve endoskopik belirteçlerin bir araya getirilerek hastanın prognozunun belirlenmesi gerekir.

Klinik parametreler: 65 yaş üzeri olmak, başvuru anındaki hemoglobin değerinin düşük olması, transfüzyon ihtiyacı, komorbid hastalıklar, şok ve sepsis, melena, rektal muayenede nazogastrik tüp veya kusma içeriğinde kırmızı taze kan görülmesi, genel durum bozukluğu olması, eşlik eden malignensi, kronik alkolizm, üre ve kreatin değerlerinde ve serum aminotransferaz düzeylerinde yükselme olarak sıralanabilir (105).

Endoskopik bulgular: aktif kanama (özellikle arteryel), görünür damar (visible vessel) veya yapışık pıhtı, ülserin boyutu (genellikle >2 cm), ülserin yerleşim yeri (posterior küçük kurvatur veya posterior duodenum duvarı), lezyon tipi (ülser, kanser vs.) olarak sıralanabilir (105).

Endoskopik, klinik ve laboratuvar özellikleri akut üst GİS kanaması ile başvuran hastaların risk sınıflaması için yararlı olabilir ve risk sınıflandırma sistemlerinin kullanımı uluslararası kılavuzlar tarafından tavsiye edilir. Varis dışı üst GİS kanamalı hastaların prognoz değerlendirilmesi için, son yıllarda risk skorlama sistemlerinin kullanımı popüler hale gelmiştir. Rockall risk skorlama sistemi, Blatchford risk skorlama sistemi, Baylor kanama skoru, Cedars-Sinai prediktif indeksi gibi skorlama sistemleri parametreleri kanama atağından direkt olarak etkilenen spesifik skorlama sistemleridir. APACHE (Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme) skorlama sistemi ise kanamadan direkt olarak etkilenmez, üst GİS kanamalarının prognozu için geliştirilmiştir ancak yaygın kullanılmamaktadır.

Rockall skorlama sistemini, yaş, şok, eşlik eden hastalıklar, endoskopik tanı ve yeni kanamaya bağlı endoskopik bulguların varlığı oluşturur (117).

Glasgow-Blatchford risk skorlama sistemi, Rockall skorlama sisteminin aksine içinde endoskopik veri olmaz ve hastanın başvuru anında kullanılabilir. Glasgow-Blatchford risk skorlama sisteminden çıkan sonuç

hastanın kliniğine müdahale edilmesidir. Bu açıdan Rockall skoru ile karşılaştırılmıştır ve Rockall skoruna göre müdahale ihtiyacı tahmini için önemli ölçüde daha iyi yeteneğine sahip olduğu bulunmuştur (118,119). Glasgow-Blatchford skorlama sistemi dışındakilerin ortak özelliği hasta prognozunu belirlemede endoskopi odaklı olmalarıdır. Rockall risk skorlama sistemi ve Glasgow-Blatchford risk skorlama sistemi Tablo 5 ve Tablo 6’da gösterilmiştir (117,118,119)



Tablo 5. Rockall risk skorumlama sistemi (117).

Parametreler		Skor
A.Yaş	≥ 80	0
	60-79	1
	<60	2
B. Şok	Hipotansiyon ve taşikardi (sistolik kan basıncı <100 mmHg, nabız> 100/dk)	2
	Taşikardi (sistolik basınç ≥ 100 mmHgve nabız >100/dakika)	1
	Şok yok	0
C.Komorbidite	Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, yaygın malignite	3
	Kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, başka majör ek hastalık	2
	Majör ek hastalık yok	0
D. Endoskopik tanı	Üst gastrointestinal kanser	2
	Bütün diğer tanımlar Lezyon yok, yeni kanama	1
	bulgusu yok, Mallory-Weiss lezyonu	0
E. Major yeni kanama	Üst gastrointestinal sistemde kan, yapışık pıhtı, görülebilir veya fişkirir tarzda kanayan damar Normal veya yalnızca koyu noktasal lezyon 0	2

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 6. Glasgow-Blatchford risk skorlama sistemi (118,119)

Parametre		Skor
A. Kan üre değeri (mg/ dl)	18,2≤ - <22,4	2
	22.4≤ - <28	3
	28≤ - <70	4
	70 ≤	6
B. Hemoglobin (gr/dl)	< 10 (erkek ve kadında)	6
	10 – < 12 (erkek)	3
	10-12 (kadında), 12-13 (erkek)	1
	≥ 12 (kadında), ≥ 13 (erkek)	0
C.Sistolik kan basıncı(mm/hg)	< 90	3
	90-99	2
	100-109	1
	≥110	0
D.Diğer belirteçler	Kalp yetmezliği	2
	Karaciğer yetmezliği	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

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1. İlk yaklaşım

Hemodinamik olarak stabil olmayan (şok, ortostatik hipotansiyon) veya aktif kanaması olan hastalara, ivedilikle yoğun bakım şartlarında tıbbi destek verilmeli ve yakın kan basıncı takibi, EKG monitorizasyonu, saturasyon takibi yapılmalıdır. Nazal kanül ile oksijen desteği verilmeli ve geniş çaplı katater takılarak

uygun sıvı desteği için hazırlanmalıdır. Yakın takip gerektiren ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalara santral venöz kateter yerleştirilmelidir. Aktif hematemezi olan ve bilinç durumu iyi olmayan, solunum sıkıntısı olan hastalarda elektif entübasyon hem endoskopiye kolaylaştırır hem de aspirasyon riskini azaltır (104).

2.1.6.2. Sıvı desteği ve kan transfüzyonu

Aktif kanaması olan hastalarda hipotansiyonu önlemek ve dolayısıyla doku perfüzyonunu sağlamak amacıyla, uygun kan hazırlanana kadar salin veya laktatlı ringer solüsyonu verilmelidir. Kalp yetmezliği ve renal yetmezliği olan hastalarda sıvı replasmanı yapılırken volüm yüküne dikkat edilmeli, hızlı sıvı replasmanından kaçınılmalıdır ve üriner sonda ile idrar çıkışı takip edilmelidir.

Akut üst GİS kanamalı şok kliniği olan ve koroner arter hastalığı olan hastalarda, kan transfüzyonu hayat kurtarıcı olabilir. Hemoglobin değeri 7 gr/dL ve üzeri olması hedeflenmelidir ancak derin aneminin kliniği etkileyeceği koroner arter hastalığı gibi hastalığı olanlarda hemoglobin 9 gr/dL üzerine çıkarılmalıdır (120). Randomize kontrollü 921 hasta ile yapılan bir çalışmada, hemoglobini 7 gr/dL üzerine çıkarılanlar ve 9 gr/dL üzerine çıkarılanlar hedef alınmış, 9 gr/dL üzerine çıkarılanlara göre diğer grupta mortalite ve yeniden kanama riskinin daha az olduğu gözlemlenmiştir (121). Masif kanaması olan hastalarda, hemoglobin düzeylerinin kullanım sınırlıdır. Hemodilüsyon gelişmemişse ve hemoglobin konsantrasyonunda düşme olmamışsa hemoglobin düzeyleri anlamlı olabilir. Öte yandan, diğer masif kanamalarda olan protokollerdeki gibi masif GİS kanamalı hastalarda da kan transfüzyonu, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin ve uygun sıvı replasmanının yapılması gereklidir. Ayrıca, paketlenmiş kırmızı kan hücreleri koagülasyon faktörleri içermediğinden, her dört ünite sonrasında bir ünite taze TDP verilmesi düşünölmelidir.

Aktif kanaması olmayan ve hemodinamik olarak stabil hastalarda trombosit replasmanı gerekli değildir. Masif kanaması olan ve trombosit sayısı 50.000/mikroL'in altında olan hastalarda transfüzyon yapılmalıdır. Koagülopatisi olan hastalar -INR (international normalized ratio) 1,5 ve üstü- TDP ile replase

edilmelidir. Koagülopati en iyi protrombin kompleks konsantreleri ile düzeltilir (122). Varfarin tedavisi alanlarda intravenöz vitamin K tercih edilmelidir. DOAK (rivaroksaban, epiksaban vb.) kullanımının artması ile durum daha komplike hale gelmiştir ve bu ilaçların antidotları veya bağlayıcı ajanları eksiktir. DOAK'ın kullanımında INR ölçümü hiçbir değer taşımaz ve protrombin kompleks konsantreleriyle koagülopatiyi düzeltmek klinik gereksinimlere göre yapılmalıdır (123).

2.1.6.3. Medikal tedavi

Üst GİS kanamalarda asit süpresyon tedavisi birincil hedeftir. Asit süpresyon tedavisindeki amaç, mide asiditesi azaltmak, pıhtı stabilizasyonunu sağlamak ve ülser iyileşmesini sağlamaktır (2). Varis dışı üst GİS kanama ile başvuran hastalar genellikle PPI ile tedavi edilir. PPI tedavisi, hematemez veya melena ile başvuran hastalarda, iyi tolere edilir, akut ve kısa dönem kullanımda yan etkileri nadirdir.

Yapılan bazı çalışmalar, endoskopi öncesi verilen yüksek doz PPI infüzyon tedavisinin mortalite üzerine ve yeniden kanama üzerine etkili olmadığı, cerrahiye gidişi etkilemediği, ancak kanama açısından yüksek riskli lezyon görülme olasılığını ve tekrarlayan endoskopi ihtiyacını azalttığını ortaya koymuştur (124,125,126,127,128).

PPI ayrıca ülser dışı lezyonu olan hastalarda da hemostazı sağlayabilir. Mide asitinin nötralizasyonu yaparak, pıhtı stabilizasyonu yaptığını ve iyileşmeyi gösteren çalışmalar olduğu gösterilmiştir (129,130,131,132,133).

PPI'nin kullanımını acil endoskopi yerine geçmemeli, ancak PPI tedavisinin erken uygulanması kanama açısından sonuçları iyileştirebilir (134).

2.1.6.4. Endoskopik tedavi

Varis dışı üst gastrointestinal kanamalarda, üst GİS endoskopisinin hem tanıda hem de tedavide önemli yeri vardır. VDÜGİK, genellikle konservatif tedavi yöntemleri ile durur ancak ağır vakalarda ve tekrar kanama ihtimali olan hastalarda kanamayı durdurmak ve tekrar kanamayı önlemek için gereklidir (135). Perforasyon

şüphesi olan hastalar ve akut miyokart infarktüsü geçiren hastalar dışında genellikle çoğu hastada erken endoskopi gereklidir, erken endoskopi ile hastane yatış sürelerinde ve dolayısıyla maliyette azalmayı sağlar (107,136). Yapılan üç çalışmada, varis dışı üst gastrointestinal kanamalı hastalarda ilk 12 saatte yapılan endoskopi ile 12-24 saat arasında yapılan endoskopi yapılan hastalar arasında mortalite, cerrahi ve yeniden kanama açısından, anlamlı fark görülmemiş bu yüzden uygun zaman olarak endoskopinin ilk 24 saat içinde yapılması önerilmiştir (107,109,136).

Varis dışı üst GİS kanamalarda kullanılan endoskopik tedavi modaliteleri temel olarak üçe ayrılır (137):

1. İnjesiyon tedavisi: adrenalın, sklerozan ajanlar vb. yöntemler
2. Ablasyon tedavisi: Temaslı (BICAP: Bipolar Elektrokoagülasyon Prob ve heater prob) ve temassız yöntemler (APK: Argon Plazma Koagülasyon, kriyoterapi)
3. Mekanik tedavi: hemoklips ve band ligasyon vb. yöntemler

2.1.6.5. Cerrahi tedavi ve embolizasyon

Şiddetli ve devam eden üst GİS kanamalarında, acil endoskopi ile tanı konmamışsa acilen cerrahi konsültasyonu istenmelidir. Şiddetli kanaması olan ve hemodinamisi düzelmeyen hastalarda acil anjiyografi veya cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır (72).

Varis dışı üst gastrointestinal sistemin inatçı ve tekrarlayan kanamalarında %15-30 oranında cerrahi müdahale gerekir. Cerrahi müdahale gereken hastalarda mortalite %30-40'lara kadar ulaşabilmektedir (93).

Üst gastrointestinal kanamalarda 1960'lı yıllardan beri girişimsel radyoloji önemli bir rol oynamaktadır. Başlangıçta tanı için kullanılmaya başlandıysa da zamanla tedavi için de kullanılması artmıştır. Her ne kadar medikal ve endoskopik tedavilerle üst gastrointestinal kanamaların sıklığı azalsa da ağır, tekrarlayan ve sebebi bulunamayan kanamalarda invaziv yöntemlere ihtiyaç olmaktadır.

Transkateter anjiyografi ve girişim, üst GİS kanamalarının tedavi algoritmasında temel basamak olarak yer almaktadır (138). Gelişmiş merkezlerde, tekrarlayan kanaması olanlarda ve endoskopik tedaviye cevap vermeyen hastalarda arteriel embolizasyon kullanılır (139).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif olarak Ocak 2015–Haziran 2017 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi gastroenteroloji ve acil servis birimlerine ayaktan başvurmuş, 18 yaş üstü, üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış varis dışı üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastalar alınarak yapıldı. Çalışmaya Glaskow-Blatchford ve Rockall risk skorları hesaplanması için verileri uygun olanlar alındı. Kanamaya yol açan risk grubundaki ilaçlar ile diğer sebeplerin klinik özellikleri kıyaslandı. Çalışmaya 18 yaş altı hastalar ve varis kanaması olan hastalar dahil edilmedi. Elektronik veri tabanı, arşiv dosya bilgileri ve gastroenteroloji endoskopi ünitesinden elde edilen verilere göre hastaların kullanmış oldukları ilaçlar, klinik özellikleri ve demografik verileri değerlendirildi. Bu zaman aralığının seçilmesindeki amaç, aynı merkezde daha önce yapılmış olan üst gastrointestinal kanama ile ilgili tezlerin ve çalışmaların olmasıdır. Böylelikle bu çalışmalarla da kıyas yapabilmeye imkanı elde edilmesi hedeflendi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, normal dağılıma uyan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student t testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda B.30.2.ODM.0.20.08/1003-1041 sayı ve 8.6.2017 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız retrospektif veri tarama şeklinde olduğundan bütçe kullanılmamıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi gastroenteroloji polikliniği ve acil servis birimlerine Ocak 2015–Haziran 2017 tarihler arasında, varis dışı üst gastrointestinal sistem kanaması olan, 18 yaş üstü 140 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi ve başvuru esnasında kullandıkları kanamaya sebep olabilecek ilaçlar sorgulandı. Kanamaya sebep olabilecek ilaçlar olarak aspirin, NSAİİ'lar, varfarin, platelet inhibitörleri, direkt oral antikoagülanlar, kortikosteroidler, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) temel alınarak hastalar sorgulandı. Hastaların kanamaya sebep olabilecek kullandığı ilaçlar ile demografik verileri, hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, başvuru şekilleri, yapılan müdahaleler ve endoskopik bulgularla olan ilişkisi sorgulandı.

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya alınan 140 hastanın 91'i (%65) erkek, 49'u (%35) kadındı. Hastaların %62,1'i 60 yaş ve üzerinde olup, yaş ortalaması 63,7±17 olarak saptandı. Hastaların genel özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Hastaların 54'ü (%38,6) A Rh+ kan grubuna, 47'si (%33,6) 0 Rh+ kan grubuna sahipti, sırasıyla en az AB Rh- 3 (%2,1) ve B Rh- 2 (%1,4) hasta saptandı (Tablo 7).

Hastaların 41'i (%29,3) aktif sigara kullanırken, 16'sında (%11,4) 20 gr/gün üzerinde alkol kullanımını mevcuttu (Tablo 7).

Hastaların ilaçlara bağlı kanama durumları arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,031). Kanama ile ilişkili ilaç kullananların yaş ortalaması diğer sebeplere bağlı kanaması olanlardan anlamlı

olarak yüksektir. Diğer taraftan hastaların kanama durumlarına göre cinsiyet, yaş, kan grubu, sigara ve alkol kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05), (tablo 7).

Tablo 7. Hastaların genel özellikleri ve alışkanlıkları

Özellikler	Tüm hastalar n(%)	İlaçlara bağlı kanama* n(%)	Diğer sebeplere bağlı kanama n(%)	P
Cinsiyet				
Erkek	91 (65,0)	48 (60,8)	43 (70,5)	0,231
Kadın	49 (35,0)	31 (39,2)	18 (29,5)	
Yaş				
60 yaş altı	53 (37,9)	28 (35,4)	25 (41,0)	0,503
60 yaş ve üzeri	87 (62,1)	51 (64,6)	36 (59,0)	
Yaş ortalaması ±SS(alt-üst)	63,7±17,0 (18-90)	66,6±15,4 (23-88)	60,0±18,4 (18-90)	0,031**
Kan grubu				
A Rh +	54(38,6)	29 (36,7)	25 (41,0)	0,284
A Rh -	6 (4,3)	3 (3,8)	3 (4,9)	
B Rh +	14 (10,0)	10 (12,7)	4 (6,6)	
B Rh -	2 (1,4)	-	2 (3,3)	
AB Rh +	8 (5,7)	5 (6,3)	3 (4,9)	
AB Rh -	3 (2,1)	-	3 (4,9)	
O Rh +	47 (33,6)	28 (35,4)	19 (31,1)	
O Rh-	6 (4,3)	4 (5,1)	2 (3,3)	

n: hasta sayısı %: sütun yüzdesi * aspirin, NSAİİ (nonsteroid antiinflatuvar ilaç), varfarin, platelet inhibitörleri, direkt oral antikoagülanlar, kortikosteroidler, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ** Mann Whitney U testi

4.2. Başvuru ve Klinik Özellikleri

Araştırma kapsamında incelenen hastaların 18'inin (%12,9) açık üst GİS kanama ile geldiği; 97'sinde (%69,3) şok tablosu olmadığı saptanmıştır. Hastaların

112'sinde (%80) başvuru ile endoskopi arasındaki sürenin 24 saat ve altında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 8).

Hastalarda başvuru şikayeti olarak en sık melena saptandı. 140 hastanın 75'i (% 53,6) melena, 30'u (%21,4) hematemez, 18'i hematemez ve melena ile başvurduğu, diğer hastaların ise şok/senkop, kahverenkli kusma ve nazogastrikten kan gelme şeklinde başvurduğu saptanmıştır.

İncelenen hastaların kanama durumları arasında geliş şekli, vital bulguları ve başvuru ile endoskopi arasındaki süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$), (tablo 8).

Hastaların komorbid özelliklerine bakıldığında, 45 (%32,1) hastada diyabetes mellitus, 32 (%22,9) hastada ASKH (aterosklerotik kalp hastalığı) , 36 (%25,7) hastada malignensi, 28 (%20) hastada hipertansiyon, 24 (%17,1) hastada kalp yetmezliği, 14 (%10) hastada böbrek yetmezliği, 10 (%7,1) hastada solunum yolu hastalığı, 5 (%3,6) hastada siroz ve 6 (%4,3) hastada demans tespit edildi.

Tablo 8'de gösterildiği üzere, kanamaya sebep olabilecek ilaç kullanımı olanlarda ASKH, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus sıklığı daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p: <0,001, 0,003, 0,041$). İlaç dışı sebeplere kanaması olan hastalarda, komorbid olmayan hastalık veya herhangi bir hastalığı olmayanların oranı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,004$).

Hastaların başvuru anındaki ilaçları sorgulandığında, hastaların 79'unun (%56) çalışmamız dahilinde kanamaya sebep olabilecek ilaç kullandıkları kayıt edildi. Tüm hastaların 36'sı (%22,1) aspirin, 19'u (%13,6) NSAİİ, 7'si (%5) kortikosteroid, 8'i (%5,7) varfarin, 14'ü (%10) platelet inhibitörleri, 4'ü (%2,9) direkt oral antikoagülanları (apixaban, dabigatran, rivaroxaban vb.) kullandıkları saptandı. Bu ilaçları kullananlar ile diğer sebeplere bağlı kanaması olanlar demografik özelliklerine göre, klinik başvuru özellikleri ve endoskopi bulguları, skorlama sistemlerine göre karşılaştırmalar yapıldı.

Tablo 8. Hastaların hastaneye başvuru esnasındaki klinik özellikleri

Özellikler	Tüm hastalar	İlaçlara bağlı kanama* n(%)	Diğer sebeplere bağlı kanama n(%)	P
Başvuru şikayeti				
Taze kanlı hematemez	30 (21,4)	18 (22,8)	12 (19,7)	0,68
Melena	75 (53,6)	40 (50,6)	35 (57,4)	
Hematemez+melena	18 (12,9)	12 (15,2)	6 (9,8)	
Şok senkop	5 (3,6)	1 (1,3)	4 (6,6)	
Kahverenkli kusma	8 (5,7)	5 (6,3)	3 (4,9)	
Nazogastrikten kan gelme	2 (1,4)	2 (2,5)	-	
Diğer	2 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,6)	
Vital bulgular				
Şok tablosu yok (nabız<100, SKB≤100)	103(73,6)	58 (73,5)	45(73,8)	0,680
Taşikardik, SKB≥100	21(15,0)	13 (16,5)	8 (13,1)	
Hipotansif, SKB<100	14 (10,0)	6 (7,6)	8(13,1)	
Hipotansif, SKB<70	1 (0,7)	1 (1,2)	-	
Hipotansif, SKB<50	1 (0,7)	1 (1,2)	-	
Başvuru ile endoskopi arası süre				
24 saat ve altı	112 (80,0)	62 (78,5)	50 (82,0)	0,609
24 saat üstü	28 (20,0)	17 (21,5)	11 (18,0)	
Ek hastalıklar **				
ASKH	32 (22,9)	29 (36,7)	3 (4,9)	<0,001
Böbrek hastalığı	14 (10,0)	8 (10,1)	6 (9,8)	>0,05
Malignensi	36 (25,7)	18 (22,8)	18 (29,5)	>0,05
Kalp yetmezliği	24 (17,1)	20 (25,3)	4 (6,6)	0,003
Solunum yolu hastalığı	10 (7,1)	8 (10,1)	2 (3,3)	>0,05
Demans	6 (4,3)	4 (5,1)	2 (3,3)	>0,05
Siroz	5 (3,6)	3 (3,8)	2 (3,3)	>0,05
Diyabetes Mellitus	45 (32,1)	31 (39,2)	14 (23,0)	0,041
Hipertansiyon	28 (20,0)	18 (22,8)	10 (16,4)	>0,05
Diğer	34 (24,3)	12 (15,2)	22 (36,1)	0,004***
Alışkanlıklar				
Sigara	41 (29,3)	22 (27,8)	19 (31,1)	0,534
Alkol	16 (11,4)	11 (13,9)	5 (8,2)	0,344

SKB: sistolik kan basıncı ASKH: aterosklerotik kalp hastalığı n: hasta sayısı %: sütun yüzdesi * aspirin, NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuvar ilaç), varfarin, platelet inhibitörleri, direkt oral antikoagülanlar, kortikosteroidler, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ** Birden fazla ilaç kullanan hasta mevcuttur, yüzdeler hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır. ***ilaç dışı nedenlere bağlı kanaması olanlarda komorbid olmayan hastalıklar ve/ veya hiç hastalığı olmama durumu daha yüksek oranda çıkmıştır

4.3. Başvuru Anındaki Laboratuvar Bulguları

Tüm hastaların hemoglobin düzeyi ortalaması $9,5\pm 2,7$ gr/dL; hematokrit yüzdesi ortalaması $29,5\pm 8,3$; platelet düzeyi ortalaması $242,3\pm 122,7$; BUN düzeyi ortalaması $32,4\pm 23,0$; INR düzeyi ortalaması $1,11\pm 0,98$ olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Hastaların hemoglobin, hematokrit, platelet, BUN, INR düzeyine göre hastaların kanama durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 9. Hastaların hastaneye başvuru esnasındaki laboratuvar bulguları

Parametre	Tüm hastalar $\bar{X}\pm SS$ (alt-üst)	İlaçlara bağlı kanama* n(%) $\bar{X}\pm SS$ (alt-üst)	Diğer sebeplere bağlı kanama n(%) $\bar{X}\pm SS$ (alt-üst)	P
Hemoglobin (gr/dl)	$9,5\pm 2,7$ (3,6-16,2)	$9,6\pm 2,7$ (4,9-16,2)	$9,3\pm 2,9$ (3,6-16,0)	0,614 [*]
Hematokrit (%)	$29,5\pm 8,3$ (13,2-49)	$29,9\pm 8,0$ (14,9-47)	$29,0\pm 8,7$ (13,2-49)	0,556 [*]
Platelet/mm ³ (x1000)	$242,3\pm 122,7$ (4,0-665)	$244,5\pm 124,2$ (4,0-665)	$239,9\pm 121,8$ (4,0-519,0)	0,810 [*]
BUN (mg/dl)	$32,4\pm 23,0$ (6,0-142,0)	$34,4\pm 23,4$ (6,0-122,0)	$29,9\pm 22,3$ (7,2-142,0)	0,207 ^{**}
INR	$1,3\pm 0,9$ (0,83-8,74)	$1,4\pm 1,2$ (0,8-8,74)	$1,1\pm 0,2$ (0,8-1,3)	0,138 ^{**}

BUN:Blood urea nitrogen (kan üre azotu) INR:international normalized ratio $\bar{X}\pm SS$:aritmetik ortalama \pm kareler toplamı SS:kareler toplamı *student t testi **Mann Whitney U testi * aspirin, NSAİİ (nonsteroid antiinflatuvar ilaç), varfarin, platelet inhibitörleri, direkt oral antikoagulanlar, kortikosteroidler, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

4.4. Endoskopik Bulgular

Çalışmamızda en sık kanama sebebi olarak peptik ülser (gastrik, duodenal ve özofageal) saptandı. Hastaların 36'sında (%25,7) gastrit/erozyon, 41'inde (%29,3) eroziv gastrit ve duodenit, 38'inde (%27,1) gastrik ülser, 27'sinde (%19,3) duodenum ülseri saptandı. Endoskopik bulgular tablo 10'da belirtilmiştir. Başvuran hastaların 60'ında (%43,2) kanama işareti mevcuttu. Bu hastaların da 20'sinde (%33,3) kanama işareti olarak görünen damar varlığı tespit edildi.

Özofagus, mide ve duodenum kaynaklı VDÜGİK'nda kanamaya sebep olan ilaçlar ve diğer sebeplerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 10. Endoskopik tanımlar

Lezyon	Tüm hastalar	İlaçlara bağlı kanama* n(%)	Diğer sebeplere bağlı kanama n(%)	P
Özofagus				0,359
Özofajit	2 (1,4)	2 (2,5)	-	
Ülser	3 (2,1)	2 (2,5)	1 (1,6)	
Malignensi	3 (2,1)	2 (2,5)	1 (1,6)	
Mallory weiss	3 (2,1)	3 (3,8)	-	
Mide				0,228
Sadece gastrit erozyon	36 (25,7)	18 (22,8)	18 (29,5)	
Sadece ülser	38 (27,1)	25 (31,6)	13 (21,3)	
Gastrik+ duodenal ülser	5(3,5)	-	5 (8,1)	
Malignensi	9 (6,4)	3 (3,8)	6 (9,8)	
Mallory weiss	2 (1,4)	2 (2,5)	-	
Vasküler ektazi	7 (5,0)	4 (5,1)	3 (4,9)	
Portal hipertansif gastropati	2 (1,4)	-	2 (3,3)	
Duodenum				0,484
Erozif duodenit	5 (3,6)	3 (3,8)	2 (3,3)	
Ülser	27 (19,3)	18 (22,8)	9 (14,8)	
Malignensi	1 (0,7)	-	1 (1,6)	
Hemobilia	3 (2,1)	1 (1,3)	2 (3,3)	
Vasküler ektazi	1 (0,7)	-	1 (1,6)	

n: hasta sayısı %sütun yüzdesi * aspirin, NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuar ilaç), varfarin, platelet inhibitörleri, direkt oral antikoagülanlar, kortikosteroidler, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

Peptik ülser kanamalı hastaların 23'ü (%35,9) Forrest 3, 12'sinin (%18,8) Forrest 2c ve yine 12'sinin (%18,8) 2a olduğu tespit edildi. Peptik ülser kanamalı hastaların endoskopik özellikleri tablo 11' de belirtilmiştir. Forrest gruplandırmasına göre hastaların kullandıkları ilaçlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Peptik ülser kanamalı hastalarda endoskopik özellikler

Forrest grubu	Tüm hastalar	İlaçlara bağlı kanama* n(%)	Diğer sebeplere bağlı kanama n(%)	P
1a	1 (1,6)	-	1 (4,2)	0,656
1b	5 (7,8)	4 (10,0)	1 (4,2)	
2a	12 (18,8)	7 (17,5)	5 (20,8)	
2b	11 (17,2)	6 (15,0)	5 (20,8)	
2c	12 (18,8)	7 (17,5)	5 (20,8)	
3	23 (35,9)	16 (40,0)	7 (29,2)	

n :hasta sayısı %:sütun yüzdesi * aspirin, NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuar ilaç), varfarin, platelet inhibitörleri, direkt oral antikoagülanlar, kortikosteroidler, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

Araştırmaya dahil edilen hastaların 83'ünde (%59,3) kanama için yapılan endoskopi esnasında histopatolojik inceleme için alınan biyopsi örneğinden Hp varlığı analiz edildi. Bu 83 hastanın 34'ünde (%41) Hp pozitif olarak geldi. Kanamaya sebep olabilecek ilaç kullananlar ve diğer sebeplere bağlı kanaması olanlar arasında Hp pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,705$), (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların *Helicobacter pylori* açısından değerlendirilmesi

Hp değerlendirme	Tüm hastalar n(%)	İlaçlara bağlı kanama* n(%)	Diğer sebeplere bağlı kanama n(%)	p
Hp bakılanlar	83(59,3)	46(58,2)	37(60,7)	0,772
Hp bakılamayanlar	57(40,7)	33(41,8)	24(39,3)	
Hp pozitif	34(41)	18(39,1)	16(43,2)	0,705
Hp negatif	49(59,0)	28(60,9)	21(56,8)	

n :hasta sayısı %:sütun yüzdesi * aspirin, NSAİİ (nonsteroid antiinflatuvar ilaç), varfarin, platelet inhibitörleri, direkt oral antikoagülanlar, kortikosteroidler, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

4.5. Tedavi ve Transfüzyon

Araştırmaya alınan hastaların 40'ına (%28,6) endoskopide müdahale yapıldığı ve yapılan müdahalelerin 27'sinin (%67,5) APK olduğu saptanmıştır. Endoskopide müdahale yapılmama durumu ve yapılan müdahale türlerinin ilaca bağlı kanaması olan hastalarla diğer sebeplere bağlı kanaması olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 13).

Hastaların 5'inde gastorintestinal kanama durdurulamamıştır. Durdurulamayan kanaması olan hastaların 1'ine arteriyel embolizasyon (%20), 4'üne (%80) cerrahi müdahale yapılmıştır. Durdurulamayan kanamalarda tedavi durumuna göre kanamaya sebep olabilecek ilaç kullananlar ve diğer sebeplere bağlı kanaması olanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (tablo 14).

Tüm hastaların 66'sına (%47,7) sadece eritrosit süspansiyonu replasmanı yapılırken, 51'ine (%36,4) herhangi bir kan ürünüyle replasman yapılmamıştır. Replasman türüne göre kanamaya sebep olabilecek ilaç kullananlar ve diğer sebeplere bağlı kanaması olanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$), (tablo 15).

Tablo 13. Hastalara uygulanan endoskopik tedaviler

Uygulanan tedavi ^{xx}	Tüm hastalar n(%)	İlaçlara bağlı kanama* n(%)	Diğer sebeplere bağlı kanama n(%)	P
Tedavi yok	102 (72,9)	59 (74,7)	43 (70,5)	0,332
Tedavi yapılanlar	38 (27,1)	20 (25,3)	18 (29,5)	
APK	27 (67,5)	15 (75,0)	12 (60,0)	>0,05
Ülser tabanına skleroterapi	3 (7,5)	1 (5,0)	2 (10,0)	>0,05
Adrenalin enjeksiyonu	13 (32,5)	9 (45,0)	4 (20,0)	>0,05
BICAP/heater prob	3 (7,5)	1 (5,0)	2 (10,0)	>0,05
Endoklip	13 (32,5)	6 (30,0)	7 (35,0)	>0,05

BICAP: bipolar koagülasyon APK: argon plazma koagülasyon n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi ^{xx}
Birden fazla müdahale yapılan hasta mevcuttur, yüzdeler hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır
*aspirin, NSAİİ (nonsteroid antiinflatuvar ilaç), varfarin, platelet inhibitörleri, direkt oral antikoagülanlar, kortikosteroidler, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

Tablo 14. Durdurulamayan kanamalarda yapılan müdahaleler

Tedavi	Tüm hastalar n(%)	İlaçlara bağlı kanama* n(%)	Diğer sebeplere bağlı kanama n(%)	P
Arteriyel embolizasyon	1 (20,0)	-	1 (25,0)	0,999 ^x
Cerrahi	4 (80,0)	1 (100)	3 (75,0)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi ^xFisher'in kesin Ki-Kare testi * aspirin, NSAİİ (nonsteroid antiinflatuvar ilaç), varfarin, platelet inhibitörleri, direkt oral antikoagülanlar, kortikosteroidler, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

Tablo 15. Hastalara yapılan kan ve kan ürünleri transfüzyon durumları

Replasman türü ^x	Tüm hastalar	İlaçlara bağlı kanama* n(%)	Diğer sebeplere bağlı kanama n(%)	P
Eritrosit süspansiyonu(ES)	66 (47,1)	40 (50,6)	26 (42,6)	>0,243
ES + TDP	14 (10,0)	4 (5,1)	10 (16,4)	>0,05
ES +TDP + trombosit süspansiyonu	2 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,6)	>0,05
ES + trombosit süspansiyonu	5 (3,6)	2 (2,5)	3 (4,9)	>0,05
TDP	1 (0,7)	-	1 (1,6)	>0,05
Trombosit süspansiyonu	1 (0,7)	1 (1,3)	-	>0,05
Yapılmadı	51 (36,4)	31 (39,2)	20 (32,8)	>0,05

ES: eritrosit süspansiyonu TDP:taze donmuş plazma :n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi ^x Birden fazla replasman uygulanan hasta mevcuttur, yüzdeler hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır * aspirin, NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuvar ilaç), varfarin, platelet inhibitörleri, direkt oral antikoagülanlar, kortikosteroidler, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

4.6. Prognoz ve Mortalite

Çalışmaya dahil edilen hastalar üst GİS kanamasını takip eden 30 gün içerisindeki ölüm durumlarına göre değerlendirildi. Otuz gün içerisinde 11 hastanın öldüğü ve bunlardan sadece birinin ölümünün direkt kanama ile ilişkili olduğu tespit edildi. Ölen ve sağ kalan hastalara ait karşılaştırmalı veriler tablo 16, 17 ve 18’de gösterilmiştir.

Varis dışı üst GİS kanama nedenli ilk 30 gün içinde ölen hastaların yaş ortalaması 68,1 yıl, hayatta kalanların yaş ortalaması 62,9 yıl olarak bulundu. Tablo 15’te mortalite oranları ve etkileyen faktörler gösterilmiştir.

VDÜGİK’na bağlı exitus olanlarda malignensi sıklığı, DMAH kullanım sıklığı ve tekrar kanama sıklığı daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla p:0,024, 0,004, <0,001) (tablo 16).

İncelenen hastalardan ölen hastalar ile sağ kalanlar arasında yaş, cinsiyet, başvuru ile endoskopi arasındaki süre, forrest grubu, hemoglobin düzeyi, sigara,

alkol kullanımı ve Rockall skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (tablo 16). Blatchford skoru sağ kalan hastalarda anlamlı olarak düşüktü (p=0,009).

Tablo 16. Mortalite oranları ve etkileyen faktörler

Özellikler	Exitus n(%)	Sağ n(%)	P
Yaş ortalaması	68,1±11,5	62,9±17,6	0,548*
Cinsiyet			
Erkek	7 (63,6)	78 (64,5)	0,999**
Kadın	4 (36,4)	43 (35,5)	
Başvuru ile endoskopi arası süre			
24 saat ve altı	9 (81,8)	95 (78,5)	0,999**
24 saat üstü	2 (18,2)	26 (21,5)	
Ek hastalıklar			
ASKH	2 (18,2)	27 (22,3)	0,999**
Böbrek hastalığı	2 (18,2)	12 (9,9)	0,329**
Malignensi	6 (54,5)	26 (21,5)	0,024**
Kalp yetmezliği	2 (18,2)	20 (16,5)	0,999**
Solunum yolu hastalığı	1 (9,1)	9 (7,4)	0,595**
Demans	1 (9,1)	5 (4,1)	0,413**
Siroz	-	5 (4,1)	0,999**
Diyabetes Mellitus	-	44 (36,4)	0,016**
Hipertansiyon	-	26 (21,5)	0,121**
Diğer/hastalık yok	1(9,1)	32 (26,4)	0,290**
Forrest grubu			
1a,1b,2a	1 (33,3)	14 (25,0)	0,999**
2b,2c,3	2 (66,7)	42 (75,0)	
Kullanılan ilaçlar			
Aspirin	1 (9,1)	27 (22,3)	0,456**
Varfarin	-	7 (5,8)	0,999**
NSAİİ	-	19 (15,7)	0,364**
Platelet inhibitörleri	1(9,1)	11 (9,1)	0,100**
Direkt oral antikoagülanlar	-	4 (3,3)	0,999**
Kortikosteroid	-	6 (5,0)	0,999**
DMAH	4 (36,4)	6 (5,0)	0,004**
NSAİİ+DMAH	-	2 (1,7)	0,999**
Aspirin+Platelet inhibitörleri	-	6 (5,0)	0,999**
Heparin	-	3 (2,5)	0,999**
Diğer/ilâç yok	7(63,6)	54 (44,6)	0,226
Alışkanlıklar			
Sigara	2 (18,2)	37 (30,6)	0,403
Alkol	-	16 (13,2)	0,230

Özellikler	Exitus n(%)	Sağ n(%)	P
Vital bulgular			
Şok tablosu yok	4 (36,4)	96 (79,4)	<0,001
Taşikardik	1 (9,1)	17 (14,0)	
Şok/hipotansif	6 (54,5)	8 (6,6)	
Başvuru hemoglobini(ortalama±SS)	8,6±2,6	9,6±2,8	0,277***
Endoskopik müdahale			
Yapılanlar	5(45,5)	31 (25,6)	0,170
Yapılmayanlar	6 (54,5)	90 (74,4)	
Endoskopik Tanılar			
Gastrik ülser	3 (27,2)	28 (24,3)	<0,001
Duodenal ülser	-	20 (17,4)	
Gastroduodenal ülser	-	5 (4,3)	
Erozif hastalık	3 (27,2)	38 (33,0)	
Özofajit	1(9,4)	2 (1,6)	
Mallory weiss	2 (18,1)	3 (2,1)	
Malignensi	-	10 (8,7)	
Vasküler ektazi	-	8 (7,0)	
Hemobilia	2 (18,1)	-	
Cerrahi	-	4 (100)	
Tekrarlayan kanama	8 (72,7)	4 (3,3)	<0,001**
Rockall skoru (n%)			
≤6	7 (63,6)	104 (86,0)	0,074**
6 <	4(36,4)	17 (14,0)	
Blatchford skoru (n%)			
≤10	2 (18,2)	74 (61,2)	0,009**
10 <	9 (81,8)	47 (38,8)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi *:Mann whitney U testi **:Fisher'in kesin ki kare testi ***:student t testi

Tablo 17'de rockall skoru 6'dan büyük olan hastalar ile 6 ve altında olan hastaların endoskopi yapılma zamanlarına göre mortalite oranları gösterilmiştir. Rockall skoru 6'dan büyük olan hastalar ile 6 ve altında olan hastaların mortalite

durumuna göre başvuru ve endoskopi arasında geçen süre bakımından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17. Rockall skoru 6'dan büyük olan hastalar ile 6 ve altında olan hastaların endoskopi zamanına göre mortalite oranları

Rockall skoru (n,%)	Başvuru ile endoskopi arası süre	Exitus (n,%)	Sağ (n,%)	p
≤6	24 saat ve altı	6 (85,7)	81 (77,9)	0,999 ^x
	24 saat üstü	1 (14,3)	23 (22,1)	
>6	24 saat ve altı	3 (75,0)	14 (82,4)	0,999 ^x
	24 saat üstü	1 (25,0)	3 (17,6)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi ^x: Fisher'in kesin ki kare testi

Tablo 18. Mortalite ve yeniden kanama için risk faktörleri

Risk faktörü	Mortalite	Rekürren kanama
	Odds oranı ve %95 güven aralığı (alt-üst)	Odds oranı ve %95 güven aralığı (alt-üst)
Yaş >60	1,6 (0,4-6,7)	1,6 (0,3-7,6)
Şok	19,2 (2,5-144,9)	12,2 (1,3-107,8)
Hemoglobin <10g /dL	3,6 (0,7-17,4)	1,2 (0,2-6,0)
Forrest 1a,1b,2a	1,5 (0,1-17,8)	0,8 (0,2-3,2)
Rockall skoru >6	3,4 (0,9-13,2)	0,1 (0,01-1,7)
Blatchford skoru >10	7 (1,4-34,2)	0,7 (0,1-3,3)
Kanama işareti varlığı	4,2 (1,08-17)	2,1 (0,4-9,7)
Endoskopik tedavi	0,4 (0,1-1,4)	1,4 (0,2-8,1)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Varis dışı üst GİS kanamaları ise özofagus veya gastrik bölgede bulunan varislerin dışındaki sebeplere bağlı olmak üzere ağızdan treitz ligamentine kadar olan bölgede görülen kanamalardır. Uygun şekilde tedavi edilmediği zaman, mortalite ve morbidite oranları yüksek olduğu kadar tıbbi bakım masrafları da yüksek olan yaygın tıbbi bir durumdur. Kanamalar gizli olabileceği gibi yaşamı tehdit edecek tarzda belirgin olabilir.

Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalarının yıllık insidansı 50-150/100000'dir. Varis dışı üst GİS kanamaları erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (1). Özen ve arkadaşlarının yaptığı Varis dışı üst GİS kanaması olan 412 hastanın 311'i (%75) erkek, 101'i (%25) kadın idi (112). Lanas ve arkadaşlarının (140) yaptığı çalışmada 2660 hastanın %64,7'si erkek, %35,3'ü kadın; Mungan'ın (6) yaptığı çalışmada 423 hastanın %67,4'ü erkek, %32,6'sı kadındı. Bizim çalışmamızda ise 140 hastanın 91'i (%65) erkek, 49'u (%35) kadındı. Çalışmamızın sonuçları bu açıdan literatür ile benzerlik göstermektedir. Erkeklerde daha sık üst GİS kanama görülmesi ile ilgili Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; kısırlaştırılmış erkek farelere dışarıdan östradiol verilerek mide mukozasındaki proliferasyonun belirgin olarak arttığını gösterilmiş ve östrojenin kadınlarda mide mukozasını koruyucu faktör olarak rol oynadığını vurgulanmıştır (141). Solakoğlu ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış olduğu çalışmaya, peptik ülser kanamalı hastalar dahil edilmiş (varis kanamalı, malignensi, gastrektomi ve dieulafoy lezyonu olanlar dışlanmış), antiagregan, antikoagülan ve NSAİİ kullanımı açısından kullanan grup ve kullanmayan gruptaki demografik özellikler, klinik ve laboratuvar sonuçları incelenmiş, hastaların %67,3'ü erkek, %32,7'si kadın olarak saptanmış, ilaç kullanan ve kullanmayan grupta cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir (142). Teles- Sampaio ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı varis dışı üst GİS kanamalı hastaların dahil edildiği ve antiplatelet, antiagregan ve antikoagülan ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların karşılaştırıldığı çalışmada, %67'si erkek %33'ü kadın olarak saptanmış ve ilaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır (143). Bizim çalışmamızda da kanamaya sebep

olabilecek ilaç kullananlar ve kullanmayanlar arasında erkek ve kadın cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,231$).

Çalışmamızda hastaların %62,1'i 60 yaş ve üzerinde olup, yaş ortalaması $63,7 \pm 17$ olarak saptandı. Barkun ve arkadaşlarının (144) yaptığı çalışmada tüm hastaların yaş ortalaması 66, Özen ve arkadaşlarının (112) yaptığı çalışmada yaş ortalaması 62, Mungan'ın (6) yaptığı çalışmada $57,8 \pm 18$ yıl olarak saptanmıştır. Hastalarımızın yaş ortalaması da literatürle benzerlik göstermektedir. Solakoğlu ve arkadaşlarının yaptığı 199 hasta içeren çalışmada, peptik ülser kanamalı hastalarda antiagregan, antikoagülan ve NSAİİ kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar karşılaştırılmış, yaş ortalaması $59,9 \pm 18,5$ olarak saptanmış ve ilaç kullananlarının yaş ortalaması anlamlı yüksek ($p=0,005$) saptanmıştır (142). Teles-Sampaio ve arkadaşlarının yaptığı 548 hastanın alındığı varis dışı üst GİS kanamalı hastaların dahil edildiği çalışmada ortalama yaş $66,5 \pm 16,4$ olarak saptanmış, çalışma dahilinde antiplatelet, antiagregan ve NSAİİ kullananlarda yaş ortalamasının anlamlı olarak yüksek olduğu ($p<0,001$) saptanmıştır (143). Bizim çalışmamızda da çalışmamız dahilinde kanamaya sebep olabilecek ilaç kullanan hastalarda yaş ortalaması anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,031$). Bu açıdan çalışmamız, bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların 41'i (%29,3) aktif sigara kullanırken, 16'sında (%11,4) alkol kullanımı mevcuttu. Gürel ve arkadaşlarının yaptığı 221 varis ve malignite dışı üst GİS kanamalı hastanın %43,4'ünde sigara, %17,6'sında alkol kullanımı olduğu tespit edilmiştir (145). Bayır ve arkadaşlarının yaptığı üst GİS kanaması olan (varis kanamaları dahil) 115 olgunun değerlendirildiği çalışmada hastaların %36'sı sigara, %10'u alkol kullanmaktaydı (146). Özen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre hastaların %26'sı sigara, %19'u alkol kullanmaktaydı (112). Bu oranlar çalışmamız ve literatürle paralellik göstermekteydi. Literatürde sigara ve alkol kullanımı ile ilaç kullanımını karşılaştıran, bu ilişkiye değinen çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda başvuru şikayeti olarak en sık melena saptandı. 140 hastanın 75'i (% 53,6) melena, 30'u (%21,4) hematemez, 18'i (%12,9) hematemez ve melena ile başvurduğu saptanmıştır. Mungan'ın yaptığı çalışmaya göre hastaların

%76,1'inde melena, %27,9'unda hematemez ile başvurduğu tespit edilmiştir (6). Yine Barkun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre hastaların %69'u melena, %30'u hematemez ile başvurduğu tespit edilmiştir (144). Aktaş'ın yaptığı çalışmada ise hastaların %61,9'u melena, %13,1'inde hematemez, %23'ünde hematemez ve melena ile başvurduğu tespit edilmiştir (147). Bu oranlar çalışmamız sonuçları ile paralellik göstermekteydi.

Çalışmamızda hastaların başvuru anındaki hemodinamik durumunda ilaçlara bağlı kanaması olan hastalar ve ilaç dışı sebeplere bağlı kanaması olanlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,680$). Teles-Sampaio ve arkadaşlarının varis dışı üst GİS kanamalı hastalarda yaptığı çalışmada da hastaların hemodinamik durumu ile ilgili, ilaç alanlar ve almayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadığı ($p=0,571$) tespit edilmiştir (143). Bu açıdan çalışmamızla benzer özellik göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların komorbid özelliklerine bakıldığında, 45 (%32,1) hastada diyabetes mellitus, 32 (%22,9) hastada ASKH (aterosklerotik kalp hastalığı), 36 (%25,7) hastada malignensi, 28 (%20) hastada hipertansiyon, 24 (%17,1) hastada kalp yetmezliği, 14 (%10) hastada böbrek yetmezliği, 10 (%7,1) hastada solunum yolu hastalığı, 5 (%3,6) hastada siroz ve 6 (%4,3) hastada demans tespit edildi. Özen ve arkadaşlarının çalışmasında %18 ASKH, %9,5 diyabet, %5,8 hipertansiyon, %4,1 kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %4,1 kronik böbrek yetmezliği saptanmıştır (112). Merkezimizde, Aktaş'ın yaptığı çalışmada hastaların %40,5'inde hipertansiyon, %20,3'ünde diyabet, %6,2'sinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %10,6'sında kronik böbrek yetmezliği, %20,7'sinde ASKH, %10'unda kalp yetmezliği, %4,4'ünde siroz ve %12,3'ünde malignite olduğu saptanmıştır. (147). Literatürle verilerimizin çoğu paralellik göstermekle birlikte, diğer farklılıkların sebebi olarak, hastanemizin üçüncü basamak merkez olması ve komplike vakaların hastanemize sevk edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Malignitenin yüksek oranda çıkmasının sebebi çalışmanın yapıldığı dönemlerde Tıbbi Onkoloji açısından referans merkez olması ve diğer hastanelerin komplike hastaları hastanemize sevk etmelerinin etken olmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda kanamaya sebep olabilecek ilaç kullanımı olanlarda ASKH, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus sıklığı daha

yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p < 0,001$, $0,003$, $0,041$). Diğer sebeplere bağlı olan veya kanama nedeni bulunamayan hastalarda, komorbid olmayan hastalık veya herhangi bir hastalığı olmayanların oranı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,004$). Solakoğlu ve arkadaşlarının yaptığı peptik ülserli hastaların dahil edildiği çalışmada komorbid hastalıkların ilaç kullanan hastalarda daha fazla olduğu, kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyonun ilaç kullananlarda kullanmayanlardan daha fazla olduğu saptanmıştır (142). Teles-Sampaio ve arkadaşlarının yaptığı varis dışı üst GİS kanamalı hastaların dahil edildiği çalışmada ise antiplatelet, antiagregan ve NSAİİ kullananlarda kalp hastalığı, böbrek yetmezliği, diyabet ve hipertansiyon sıklığının anlamlı olarak, kullanmayanlara göre fazla olduğu saptanmıştır (143).

Üst gastrointestinal kanamalarında iyi bilinen risk faktörlerinden biri de çoklu ilaç kullanımudur. 65 yaş üstü hastaların dahil edildiği bir çalışmada, antikoagülan kullanan hastalarda ülser kanamasında rölatif risk 3,3 iken, NSAİİ ile birlikte oral antikoagülan birlikte alan hastalarda kanama riskinin 12,7'ye yükseldiği görülmüştür (148). Mellekjaer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre NSAİİ ile birlikte antikoagülan kullanımında kanama riskinin 3,6 'dan 11,5'a kadar yükseldiği tespit edilmiştir (149). Weil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre gastrointestinal kanama nedeni olarak tek başına steroid kullanımında rölatif risk 2,6 iken (150), NSAİİ ve steroidin birlikte kullanımıyla bu risk 7,2-9'a kadar yükseldiği bildirilmiştir (149,150). Yine benzer şekilde Mellekjaer'in çalışmasında tek başına NSAİİ kullanımında risk 3,6 iken, NSAİİ ve aspirin birlikte kullanımında rölatif riskin 5,5'a kadar çıktığı bildirilmiştir (149). Bizim çalışmamızda da hastaların kanama sebebi olarak başvuru anındaki ilaçları sorgulandığında, hastaların 79'u (%56) çalışmamız dahilinde kanamaya sebep olabilecek ilaç kullandıkları kayıt edildi. Tüm hastaların 31'i (%22,1) aspirin, 19'u (%13,6) NSAİİ, 7'si (%5) kortikosteroid, 8'i (%5,7) varfarin, 14'ü (%10) platelet inhibitörleri, 4'ü (%2,9) direkt oral antikoagülanları (apixaban, dabigatran, rivaroxaban vb.) 10'u (%7,1) DMAH, 3'ünün (%2,1) heparin, 7'sinin (%5) aspirin ve platelet inhibitörü kullandıkları saptandı. Barkun ve arkadaşlarının yaptığı 1869 olgunun dahil edildiği çalışmaya göre %40'ı aspirin, %20'si NSAİİ, %11'i varfarin, %11'i heparin ve %6,7 kortikosteroid kullandığı (144); Gürel ve arkadaşlarının yaptığı varis ve malignite dışı üst GİS kanamalarına yönelik çalışmada hastaların %49,8'inin aspirin,

%19,5'unun NSAİİ, %0,5'inin kortikosteroid, %2,3'ünün antikoagülan kullandığı (145); Özen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %25'inin aspirin %33'ünün NSAİİ, %6'sının antikoagülan ilaç kullandığı tespit edilmiştir (112).

Tüm hastaların hemoglobin düzeyi ortalaması $9,5\pm 2,7$ g/dL; hematokrit yüzdesi ortalaması $29,5\pm 8,3$; platelet düzeyi ortalaması $242,3\pm 122,7 \times 10^9$ /L; BUN düzeyi ortalaması $32,4\pm 23,0$ mg/dL; INR düzeyi ortalaması $1,11\pm 0,98$ olarak saptanmıştır. Barkun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemoglobin düzeyi ortalaması $9,6\pm 2,7$ g/dL; hematokrit yüzdesi ortalaması $29,0\pm 8$; platelet düzeyi ortalaması $251,0\pm 121 \times 10^9$ /L; BUN düzeyi ortalaması $32,4\pm 23,0$; INR düzeyi ortalaması $1,5\pm 1,7$ olarak saptanmış (144). Üniversitemizde Aktaş'ın yaptığı çalışmada ise hemoglobin düzeyi ortalaması $8,5\pm 2,6$ g/dL; hematokrit yüzdesi ortalaması $26\pm 7,6$; platelet düzeyi ortalaması $237\pm 133 \times 10^9$ /L; BUN düzeyi ortalaması $39,3\pm 25,8$ mg/dL; INR düzeyi ortalaması $1,4\pm 1,1$ olarak hesaplanmıştı (147). Aktaş'ın çalışmasında yatan ve ayaktan başvuran varis dışı üst GİS kanamalı hastalar karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmamıştı (147). Bu oranlar çalışmamızda literatürle benzerlik göstermekteydi. Hastaların hemoglobin, hematokrit, platelet, BUN, INR düzeyine göre hastaların ilaçlara bağlı kanama durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Solakoğlu ve arkadaşlarının peptik ülser kanamalı hastalarda yaptığı çalışmada ilaç kullanan grup ile kullanmayan grup arasında INR düzeyine bakılmış ve ilaç kullananlarda anlamlı yüksek ($p=0,016$) saptanmıştır (142). Sonucun böyle çıkmasındaki etken ilaç alan hastalarının tamamının kardiyovasküler hastalığa sahip olmasından, almayan hastalarda da hiç kardiyovasküler hastalık olmamasından kaynaklanabilir, ayrıca varfarin kullananların oranı çalışmamıza göre daha yüksektir. Bu çalışmada malign hasta oranının da düşük olması da böyle bir sonuca neden olabilir ki bizim çalışmamızda malign hasta oranı fazladır ve malignitesi olan hastalarda da kanama kontrolü açısından varfarin tercih edilmemektedir. Teles-Sampaio ve arkadaşlarının çalışmasında ilaç alan ve almayan gruplar arasında hemoglobin düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamış ancak INR düzeyleri ilaç kullananlarda anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$), (143). Yine bu çalışmada da antikoagülan ilaç alanların oranı çalışmamıza göre daha fazla olduğundan INR düzeyi açısından farklılık göstermiş olabilir.

Varis dışı üst GİS kanama sebepleri literatürdeki yayınlarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Çalışmamızda kanama sebebi olarak en sık mide ülseri (%27,1), ikinci sıklıkla gastrit/gastrik erozyon (%25,7) ve üçüncü sıklıkla duodenum ülseri (%19,3) saptanmıştır. ASGE'nin 2005 yılında 2225 hastadan oluşan araştırmasında ÜGİS kanama etiyojisinde duodenal ülser %24,3, gastrik ülser, %21,3, gastrik erozyon %23,4, Mallory-Weiss sendromu %7,2, özofajit %6,3, neoplazm %2,9 oranında saptanmıştır (151). ASGE'nin çalışması, bizim çalışmamızla benzer özellikler taşımaktadır. Sezgin ve arkadaşlarının yaptığı akut üst GİS kanamaları hastaları kapsayan çalışmada ise toplam peptik ülserli hasta oranı %48,2 olarak saptanmıştır (152). Bizim çalışmamızda bu oran %49,2 olarak bulundu. Bu açıdan benzerdir ancak Sezgin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada varise bağlı kanamalı hastalar da dahil edilmiştir. Özen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanama sebebi olarak %42,5 duodenum ülseri, %23,1 mide ülseri, %7,1 eroziv gastrit saptanmıştır (112). Gürel ve arkadaşlarının varis ve malignite dışı üst GİS kanamalı hastalarına yönelik çalışmasına göre ise hastalarda %41,9 duodenum ülseri, %29 eroziv gastrit, %20 mide ülseri saptanmıştır (145). Çalışmamız ile bazı literatürler benzerlik gösterirken bazıları da farklılık göstermekteydi. Bu durum çalışmamızda komorbid sebep olarak malign hastaların yüksek oranda olması, üçüncü basamak hastane olarak hizmet vermesi, coğrafi ve sosyokültürel farklılıklar olabilir. Ayrıca daha büyük hasta gruplarının değerlendirilmesi ile benzerlikler teyit edilmelidir. Solakoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında, çalışmaya sadece peptik ülser kanamalı hastalar dahil edilmiş, duodenal ülser her iki grupta da en yaygın endoskopik bulgu olarak saptanmış, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (142). Bizim çalışmamızda ise ilaçlara bağlı kanaması olan hastalarda gastrik ülser oranı fazla iken, ilaç dışı nedenlere bağlı kanaması olan hastalarda gastrit/erozyon daha fazla olduğu ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda endoskopik lezyonlar ve kullanılan kanamaya sebep olabilecek ilaçlarla ilişki de karşılaştırılmıştır. Özofagus, mide ve duodenum kaynaklı varis dışı üst GİS kanamalarında kanamaya sebep olan ilaçlar ve diğer sebepler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Benzer çalışma olarak Özen ve arkadaşlarının yaptığı 412 hastalık çalışmada varis dışı kanamaya sebep olabilecek lezyonlarla risk faktörü olarak antikoagülan, aspirin

ve NSAİİ kullanımı karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı birliktelik ve ilişki saptanmamıştır (112). Bu yönüyle çalışmamızda da benzer sonuç ortaya çıkmıştır.

Peptik ülser kanamalı hastalarda Forrest sınıflaması, kullanılan belirteçler ile lezyonlarda yeniden kanama ve mortalite riskini öngörmede fayda sağlamaktadır. Çalışmamızda peptik ülser kanamalı hastaların 23'ü (%35,9) Forrest 3, 12'sinin (%18,8) Forrest 2c, 11'inin (%17,2) 2b, 12'sinin (%18,8) 2a, 5'inin (%7,8) 1b ve 1'inin (%1,6) olduğu tespit edildi. Laine ve arkadaşlarını yaptığı çalışmaya göre Forrest 1a için %18, Forrest 2a için %17, Forrest 2b için %17, Forrest 2c için %20 ve Forrest 3 için %42 olduğu saptanmıştır (153). Bu sonuçlarla çalışmamız karşılaştırıldığında benzerlik göstermektedir ancak Forrest 1a oranı çalışmamızda düşüktür. Bunun sebebi üçüncü basamak olan merkezimize sevk zincirinde kanama ile endoskopi zamanının uzamış olması ve diğer merkezlerde medikal tedavinin yapılması etkilemiş olabilir. Merkezimizde yapılan Aktaş'ın çalışmasına göre %5.7'si Forrest 1a, %17.7'si Forrest 1b, %14.6'sı Forrest 2a, %6'sı Forrest 2b, %4.1'i Forrest 2c ve %52'si Forrest 3 grubu olarak saptanmıştı (147). Aktaş'ın çalışmasında Forrest 3 ülseri olan hasta sayısı çalışmamıza ve diğer literatürlere oranla daha yüksekti. Bunun sebebi olarak ilk 24 saatte yapılan endoskopilerin oranı Aktaş'ın çalışmasında %72,6 bizim çalışmamızda %80 olmasından kaynaklanabilir. Forrest gruplandırmasına göre hastaların kullandıkları ilaçlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). 2011 yılında Erhan tarafından yapılan 134 hastalık çalışmada Forrest sınıflandırılması ve kanamaya yol açabilecek ilaçlar (NSAİİ, aspirin, heparin, varfarin, oral antikoagülanlar) arasında (predispozan ilaç kullananlarda Forrest 1a, 1b ve 2a daha fazla olmak üzere) anlamlı fark olduğu ($p=0,045$) tespit edilmiştir (154). Bahadır ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yayınlanan çalışmaya göre, Forrest sınıflandırılması ve NSAİİ, aspirin ve varfarin kullanımı karşılaştırılmış, Forrest 1a ülser ile varfarin kullanımı arasında pozitif ilişki saptanmıştır (155). Solakoğlu ve arkadaşlarının yaptığı sadece peptik ülser kanamalı hastaların dahil edildiği çalışmada Forrest 1a, 1b ve 2a grubundaki lezyonların sıklığında, ilaç kullanan ve kullanmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (142). Teles-Sampaio ve arkadaşlarının yaptığı varis dışı üst GİS kanamalı hastalarda %46,4 oranında Forrest 1a, 1b ve 2a sınıftan lezyonlu olduğu ancak ilaç kullanan ve

kullanmayanlar açısından anlamlı farklılık saptanmadığı tespit edilmiştir (143). Yine Forrest sınıflandırması ve ilaçlar üzerine 2016 yılında çocuk hastalar üzerine yapılmış bir çalışmada NSAİİ kullanan ve gastrointestinal kanaması olan hastalarda ilaçlar ve gastrointestinal lezyonlar ve Forrest sınıflandırılması arasındaki ilişki sorgulanmış ve anlamlı bir birliktelik ve ilişki saptanmamıştır (156). Bu üç çalışma da bizim çalışmamızla bu açıdan benzer özellik göstermektedir.

Çalışmaya alınan hastaların 40'ına (%28,6) endoskopide müdahale yapıldığı ve yapılan müdahalelerin 27'sinin (%67,5) APK, 13'ünün (%32,5) adrenalin enjeksiyon ve 13'ünün (%32,5) endoklip olduğu saptanmıştır. Bazı hastalara birden fazla endoskopik tedavi yapıldığı tespit edildi. Merkezimizde 2015 yılında acil servise başvuran varis kanamalı hastaların da dahil olduğu üst GİS kanaması olan hastalar ile yapılan çalışmada enjeksiyon (adrenalin ve aethoxysklerol) %22,9, APK %32,7, endoklip %3,3 olduğu saptanmıştır (157). Mungan'ın çalışmasında hastaların %5,9'una APK, %20'sine adrenalin enjeksiyonu, %1,2'sine endoklip uygulandığı saptanmıştır (6). Sonuçlar, merkezimizdeki diğer çalışma ile korelasyon göstermekle birlikte Mungan'ın çalışmasıyla benzerlik göstermemektedir. Bunun sebebi olarak endoskopistin tercihleri ile maliyet gibi nedenlere bağlı olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda endoskopik müdahale yapılma sıklığı kanamaya sebep olabilecek ilaç alanlarda daha fazla saptanmıştır ancak almayanlar ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu açıdan Solakoğlu ve arkadaşlarının peptik ülser kanamalı hastalar üzerinde yaptığı çalışmaya ile benzerlik göstermektedir (142).

Hastaların 5'inde gastrintestinal kanama durdurulamamıştır. Hastaların 1'ine arteriyel embolizasyon, 4'üne (%2,8) cerrahi yapılmıştır. Mungan'ın çalışmasında 423 hastanın %0,24'üne arteriel embolizasyon yapıldığı saptanmıştır (6). Özen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre kanaması durmayan 1 olguya arteriel embolizasyon ve 2 hastaya cerrahi yapılmıştır (2012). Ateş ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı 524 olguluk çalışmada hastaların %0,6'sına arteriel embolizasyon, %2,3'üne cerrahi yapılmıştır (158). Durdurulamayan kanamalarda tedavi durumuna göre kanamaya sebep olabilecek ilaç kullananlar ve diğer sebeplere bağlı kanaması olanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Belanová ve arkadaşlarının yaptığı varis dışı üst GİS kanamalı hastaların dahil

edildiği çalışmada antitrombotik ilaçları kullananlar ile kullanmayanlar arasında cerrahiye gidiş açısından anlamlı fark bulunmamıştır (159).

Tüm hastaların 66'sına (%47,7) sadece eritrosit süspansiyonu replasmanı yapılırken, 51'ine (%36,4) herhangi bir kan ürünüyle replasman yapılmamıştır. Erhan'ın çalışmasında hastaların %64,9'una eritrosit süspansiyonu replasmanı yapılırken, %15,7'sine hiçbir kan ürünü transfüze edilmemiştir (154). Literatüre bakıldığında transfüzyon miktarları ile ilişkili çalışmalara rastlanmıştır. Erhan'ın çalışmasıyla farklılık saptanmasının nedeni 3. Basamak ve bölge hastanesi olan merkezimize hasta sevk edilene kadar kan transfüzyonu yapılmasında kaynaklanıyor olabilir.

Dünya genelinde hastaneye ve tıbbi bakım hizmetlerine ulaşımın kolaylaşmasına ve endoskopik tedavi yöntemlerinin kullanıma girmiş olmasına rağmen, üst GİS kanamaların bağlı mortalite düzeyinin azaldığı bildiriliyor ancak hala %4-14 arasında mortalite oranının olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (120,144). Çalışmamızda mortalite oranı %7,8 olarak hesaplandı. Gürel ve arkadaşlarının (145) yaptığı varis ve malignite dışı üst GİS kanamalı olgularının olduğu çalışmaya göre mortalite oranı %2,7, Rockall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ayaktan başvuran hastalarda mortalite oranı %11 olarak saptanmıştır (160). Gürel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, malignite dışı hastaların alınması mortalite oranlarının düşük çıkmasına sebep olmuş olabilir (145). Yine merkezimizde yapılan Aktaş'ın çalışmasına göre mortalite oranı %7,1 olarak bildirilmiştir (147). Aktaş'ın çalışmasında da malignite tanılı hasta sayısı diğer çalışmalara göre yüksek, bizim çalışmamıza göre düşüktür. Bu açıdan benzerlik göstermektedir.

Varis dışı üst GİS kanama nedenli ilk 30 gün içinde ölen hastaların yaş ortalaması 68,1 yıl, hayatta kalanların yaş ortalaması 62,9 yıl olarak bulundu. Bayır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ölen hastaların yaş ortalamasının ölen hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (146). Kliniğimizde daha önce yapılan Aktaş'ın çalışmasına göre varis dışı üst GİS kanaması nedeniyle ölen hastaların yaş ortalaması 65,7, sağ kalanların yaş ortalaması 58,6 olarak saptanmıştır (147). Bizim çalışmamızla yaş ortalaması ve mortalite açısından anlamlılık

saptanmamıştır ancak yaş artışı ile birlikte Varis dışı üst GİS kanamalarının mortalitesinin arttığı görülmektedir.

Varis dışı üst GİS kanamalarında mortaliteyi etkileyen en başta gelen faktörlerden birisi kanamaya komorbid hastalıkların eşlik ediyor olmasıdır. Çalışmamızda varis dışı üst GİS kanamasına bağlı ilk 30 gün içinde ölen hastalarda malignensi sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,024$). Ölen 11 hastanın 6'sında (%54,5) malignensi mevcuttu. Merkezimizden Aktaş'ın çalışmasında bu oran %50 olarak bildirilmiştir (147). Rockall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malignensi olan hastalarda mortalite oranı %35 olarak bildirilmiştir (160). Bu oranların çalışmamızla paralel olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda varis dışı üst GİS kanamasına bağlı ilk 30 gün içinde ölen hastalar ve sağ kalan hastalar açısından DMAH kullanım sıklığı ölen hastalar lehine anlamlı şekilde farklı saptanmıştır ($p=0,004$). Mortalite bakımından NSAİİ ve aspirin kullanımı anlamlı saptanmamıştır. Bayır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ise steroid, NSAİİ ve antikoagülan ilaç kullanımı ve mortalite arasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (146). Gürel ve arkadaşlarının çalışmasında ve Aktaş'ın çalışmasında da NSAİİ ve aspirin kullanımı ile mortalite arasında çalışmamıza benzer şekilde anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (145,147). Çalışmamızda DMAH oranının fazla olmasının nedeni antikoagülan etki oluşturmak için malignensi gibi komorbid hastalıklarda güvenilirlik açısından tercih ediliyor olması olabilir.

Çalışmamızda ölen hastalarda hayatta kalanlara göre tekrar kanama sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır ($p: <0,001$). Aktaş'ın çalışmasında tekrar kanama ölen hastalarda daha yüksek saptanmıştır (147). Bu sonuçlar çalışmamızla benzerdir.

İncelenen hastalardan ölen hastalar ile sağ kalanlar arasında yaş, cinsiyet, hemoglobin düzeyi, sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bayır ve arkadaşlarının üst GİS kanamalı hastaların oluşturduğu çalışmada cinsiyet, hemoglobin düzeyi, sigara ve alkol kullanımı ve vital bulgular açısından ölen hastalar ve taburcu edilen hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (146). Bu açıdan çalışmamızla benzer özellik göstermektedir. Rockall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre kadınlardaki mortalite %15,4

erkeklerde %13,2 olarak saptanmıştır ancak mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (160). Çalışmamızda erkeklerin mortalite oranı %7,6 kadınların mortalite oranı %8,1 saptanmıştır, kadınlarda mortalite oranı daha yüksektir ancak mortalite açısından anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların başvuru anındaki vital bulguları açısından çalışmamızda, sağ kalan hastalarda ölen hastalara oranla anlamlı olarak şok tablosunda olmadığı saptanmıştır, taşikardi ve hipotansiyon açısından mortalite oranlarında anlamlı sonuç tespit edilmemiştir. Çalışmamızda ölen hastalarda Blatchford skorlamasında anlamlı olarak skorun 10'un üzerinde hesaplanmıştır ($p=0,009$). Bu sonuç Aktaş'ın çalışmasıyla benzer özellik göstermektedir (147).

Çalışmamızda, Rockall skoru 6'dan büyük olan hastalar ile 6 ve altında olan hastaların mortalite durumuna göre başvuru ve endoskopi arasında geçen süre bakımından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$). Bu sonuca göre endoskopi zamanının mortalite açısından risk faktörü olmadığı kanısına varılabilir ancak çalışmamızda ilk 24 saatte yapılan endoskopi oranı %80 olduğundan literatürde genellikle endoskopilerin ilk 24 saatte gerçekleştirildiği için çalışmamızda bu oran daha düşük çıkmış olabilir. Endoskopinin ilk 24 saatte yapılamıyor olması, ülserin bu süre zarfında süre ve verilen PPI tedavisiyle iyileşiyor olmasına neden olarak klinik sonuçları düzeltmesine sebep olabilir.

Çalışmamızda mortalite ve yeniden kanama açısından artmış risk faktörleri incelendi. Mortalite açısından en yüksek risk oranı şok tablosu, ikinci olarak Blatchford skorlaması, üçüncü olarak da kanama işareti varlığı saptandı. Rekürren kanama açısından ise en yüksek oran şok tablosu idi, ikincisi ise hemoglobin seviyesinin 10 gr/dL'nin altında olması idi. Rockall risk skorlaması mortalite ve rekürren kanama ilişkisi bizim çalışmamızda anlamlı bulunmadı. Bu durum bazı çalışmalarda da farklılık göstermektedir (161,162). Bazı çalışmalarda mortaliteyi tahmin edip yeniden kanamayı tahmin edemediği gösterilirken, başka bir çalışmada yeniden kanama ihtimalini tahmin edip mortaliteyi tahmin edemediği saptanmıştır (163).

Çalışmada kısıtlayıcı faktörler mevcuttu. Retrospektif bir çalışma olduğu için tutulan kayıtların kalitesinin sonuçlar üzerinde etkili olduğunu varsaymaktayız. Hata payını azaltmak adına bazı bilgilere ulaşmak için hasta ve hasta yakınları telefonla aranarak en doğru bilgiler elde edilmeye çalışıldı. Komorbid hastalıkların şiddeti özellikle malignensili hastaların kanama olduğu dönemde evresi, tutulum yerleri kayıt edilebilir ve ilgili kıyaslamalar yapılabilirdi.

GİS kanaması açısından çevre il ve ilçeler için de bir merkez olan hastanemize gönderilen hastaların bazılarında sosyokültürel açıdan anamnez ve özellikle ilaç bilgisi alınmakta zorluk çekildiği görülmüştür. Az sayıda da olsa bu hastaların hastane veri tabanında kayıtları olmadığı için, aldıkları reçeteli ilaç bilgilerine ulaşmak mümkün olmamıştır. Prospektif yapılacak çalışmalarla bu sorunun ortadan kaldırılması ve elde edilen verilerin doğruluğunun teyit edilmesi açısından önemli olacaktır.

Sonuç olarak, varis dışı üst GİS kanamalarının gelişen tedavi yöntemlerine rağmen hala önemli bir sağlık problemi olduğu görülmektedir. Çalışmamızda, varis dışı üst GİS kanamalarının en sık sebebinin peptik ülser olduğu anlaşılmıştır. Ülser kanamalarında çoklu ilaç kullanımının en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu çalışma artan yaş ortalaması ile kanamaya sebep olabilecek ilaçların kullanımının artmasıyla kanama oranının artabileceğini gösterdi. Bu durumun çalışmamızda yüksek oranda saptanan yaş ile artan komorbid sebeplerden olan aterosklerotik kalp hastalığı ve mortalite ile ilişkili olan malignensi varlığı ile korele olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle, hekimler tarafından ek hastalıkları olan ve ileri yaştaki hastaların antiagregan ve antikoagülanlar olmak üzere ilaç kullanımı ve yan etkileri konusunda hastalara eğitim verilmesi, takiplerinin yapılması ve lüzüm halinde üst gastrointestinal sistemi koruyucu tedavi verilmesiyle, kanama sıklığı, yatış ve bundan doğabilecek maliyet, mortalite ve morbidite azaltılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J gastroenterol* 1995;90: 206-10.
2. Huang CS, Lichtenstein DR. Non variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32(4):1053-78.
3. Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakoff R. *Current Diagnosis&Treatment: Gastroenterology, Hepatology & Endoscopy*. Second Edition, New York, The McGraw-Hill Companies, Inc. 2012; 349-369.
4. Tırnaksız B, Yorgancı K. Gastrointestinal kanamanın cerrahi yönetimi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2005; 5: 174-81.
5. Gralnek IM, Barkun AN and MarcBardou, M.D; Ph.D. Management of Acute Bleeding from a Peptic Ulcer *N Engl J Med* 2008; 359:928-937
6. Mungan Z. An Observational European Study on Clinical Outcomes Associated With Current Management Strategies for Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding (ENERGIB-Turkey) *Turk J Gastroenterol* 23 (5), 2012 463-477.
7. Mizrak D, İdilman R. Peptik ülser kanaması. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-special topics* 2008,1(2):10-3.
8. Khan YI, Gunaratnam NT. Non variceal Upper Gastrointestinal Bleeding. In: Ginsberg GG, Gostout CJ, Kochman ML, Norton ID, second edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2012, 128-144.
9. Wong SH, Sung JJ. Management of GI emergencies: peptic ulcer acute bleeding. *Best Pract ResClin Gastroenterol*, 2013; 27: 639-647.
10. Sonnenberg A. Time trends of ulcer mortality in Europe. *Gastroenterology* 2007; 132:2320.
11. Rosenstock SJ, Jorgensen T, Bonnevie O, Andersen LP. Does *Helicobacter Pylori* infection explain all socio-economic differences in peptic ulcer incidence? Genetic and psychosocial markers for incident peptic ulcer disease in a large cohort of Danish adults. *Scand J Gastroenterol* 2004;39: 823-9.

12. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:938-46
13. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med*. 1996 ;335(4):242-9.
14. Francis K.L.C, James Y.W.L, Peptic Ulcer Disease (Ch 53) Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Saunders Company, Philadelphia. 2016; sayfa 884-900
15. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter Pylori*. *Clinical microbiology Reviews*, 1997,720–41.
16. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter Pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America*, 2000, 29: 559–79.
17. Wang AY, Peura DA. The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011; 21:613-35
18. Özden A, Dumlu Ş, Dönderci Ö, Çetinkaya H, Soylu K, ve ark. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji*, cilt 3, sayı 4:1992: 664-668,
19. Rodriguez LAG, Hernandez-Diaz, S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol* 2004; 159:23-31.
20. Lanas A, Bajador E, Serano P, Fuentes J, Carreno S, Guardio J, et al. Nitrovazodilators, low dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *New Eng J Med*, 2000 343: 834–839.
21. Rodriguez LAG, Hernandez-Diaz, S, De Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 563-71.
22. Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE, Laszlo A, Sheehan JE, Koff RS, et al. The risk of Acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin

- and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol*, 1999;94: 3189–3196
23. Moshkowitz M, Brill S, Kornikoff FM, Averbuch M, Arber N, Halpern Z. Additive deleterious effect of smoking on gastroduodenal pathology and clinical course in *Helicobacteri Pylori* positive dyspeptic patients. *IsrMed Assoc J*, 2000. 46 2: 892–895
 24. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009 ;104(3):728-38.
 25. Rodríguez LAG, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001; 12:570.
 26. González-Pérez A, Rodríguez LA. Upper gastrointestinal complications among users of paracetamol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98:297.
 27. Rahme E, Barkun A, Nedjar H, et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:872.
 28. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1534.4
 29. Graham DY, Malaty HM. Alendronate gastric ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:515.
 30. Donahue JG, Chan KA, Andrade SE, et al. Gastric and duodenal safety of daily alendronate. *Arch Intern Med* 2002; 162:936.
 31. Peng YL, Hu HY, Luo JC, et al. Alendronate, a bisphosphonate, increased upper and lower gastrointestinal bleeding: risk factor analysis from a nationwide population-based study. *Osteoporos Int* 2014; 25:1617.
 32. Graham DY, Malaty HM. Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers. *Arch Intern Med* 2001; 161:107.

33. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333:726.
34. Miyake K, Kusunoki M, Shinji Y, et al. Bisphosphonate increases risk of gastroduodenal ulcer in rheumatoid arthritis patients on long-term nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *J Gastroenterol* 2009; 44:113.
35. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114:735-40.
36. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4:
37. Ma L, Elliott SN, Cirino G, Buret A, Ignarro LJ, Wallace JL. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001, 22;98(11):6470-5.
38. Grove EL, Würtz M, Schwarz P, Jorgensen NR, Vestergaard P. Gastrointestinal events with clopidogrel: a nationwide population-based cohort study. *J Gen Intern Med*. 2013;28(2):216-22.
39. Fork FT, Lafolie P, Tóth E, Lindgärde F. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol*. 2000 ;35(5):464-9.
40. Cryer B. Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies. *N Engl J Med* 2005, 352 (3), 287-289.
41. Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, Wong BC. High incidence of clopidogrel- associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 18 (4) 443-9.
42. Lin CC, Hu HY, Luo JC, et al. Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:1119.
43. Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C, et al. Spironolactone use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66:294.

44. Verhamme K, Mosis G, Dieleman J, et al. Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333:330.
45. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255–1262
46. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study .Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. *Lancet* 1994; 343: 687–691
47. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014; 124:2450.
48. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants-defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110:205-212.
49. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:1272.
50. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2015; 132:194.
51. Wessinger S, Kaplan M, Choi L, et al. Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:937.
52. Vidal X, Ibáñez L, Vendrell L, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study. *Drug Saf* 2008; 31:159.
53. Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT, et al. An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1314.
54. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent

- nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:811.
55. Fidler MJ, Argiris A, Patel JD, et al. The potential predictive value of cyclooxygenase-2 expression and increased risk of gastrointestinal hemorrhage in advanced non-small cell lung cancer patients treated with erlotinib and celecoxib. *Clin Cancer Res* 2008; 14:2088.
 56. Togashi Y, Masago K, Fujita S, et al. Differences in adverse events between 250 mg daily gefitinib and 150 mg daily erlotinib in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 74:98.
 57. Reckamp K, Gitlitz B, Chen LC, et al. Biomarker-based phase I dose-escalation, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of oral apricoxib in combination with erlotinib in advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011; 117:809.
 58. Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine* 2006;85(6):295–330.
 59. Cappell MS, Friedel D. Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy. *MedClinNorthAm* 2008; 92:491–509.
 60. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2: 394-397.
 61. Behrman SW. Management of complicated peptic ulcer disease. *ArchSurg* 2005; 140:201.
 62. Ford GA, Simpson AH, Gear MW, Wilkinson SP. Duodenal ulceration into the cystic artery. *PostgradMed J* 1990; 66: 144.
 63. Odze RD, Bégin LR. Peptic-ulcer-induced aortoenteric fistula. Report of a case and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:682.
 64. Ranschaert E, Rigauts H. Confined gastric perforation: ultrasound and computed tomographic diagnosis. *Abdom Imaging* 1993; 18:318.

65. Van Steenberg W, Ponette E, Marchal G, et al. Distal common bile duct stenosis secondary to benign duodenal ulceration: report of a case. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 215.
66. Kortas DY, Haas LS, Simpson WG, et al. Mallory-Weiss tear: predisposing factors and predictors of a complicated course. *Am J Gastroenterol* 2001;96(10):2863-5.
67. Guntipalli P, Chason R, Elliott A, Rockey DC. Upper gastrointestinal bleeding caused by severe esophagitis: a unique clinical syndrome. *Dig Ds Sci* 2014 ;59:2997
68. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: Clinical and functional correlation and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45:172-80.
69. Souza RF, Spechler SJ. Concepts in the prevention of adenocarcinoma of the distal esophagus and proximal stomach. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:334-51.
70. Winberg H, Lindblad M, Lagergren J, et al. Risk factors and chemoprevention in Barrett's esophagus-An update. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47:397-406.
71. Pohl H, Wrobel K, Bojarski C, et al. Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:200-7.
72. Savides TJ, Dennis MJ, Gastrointestinal bleeding (Ch 20) Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Saunders Company, Philadelphia. 2016; sayfa 297-335
73. Bloechle C, Izbicki JR, Rashed MY, el-Sefi T, Hosch SB, Knoefel WT, Rogiers X, Broelsch CE. Hemobilia: presentation, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89(9):1537-40.
74. Alexander J.A. Nonvariceal Gastrointestinal Tract Bleeding. In: Hauser S.C. (editor). *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*, 5th edition, New York, Oxford University Press. 2004; 120-125.
75. Suter M, Doenz F, Chapuis, et al. Haemorrhage into the pancreatic duct (hemosuccus pancreaticus): Recognition and management. *Eur J Surg*, 1995 161: 887-892.

76. Risti B, Marincek B, Jost R, et al. Hemosuccus pancreaticus as a source of obscure upper gastrointestinal bleeding: Three cases and literature review. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90: 1878-1880.
77. Rockey DC. Occult and obscure gastrointestinal bleeding: causes and clinical management *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2010, 7, 265-279.
78. Lee YT, Walmsley RS, Leong RW, et al. Dieulafoy's lesion. *Gastrointest Endosc* 2003;58(2):236-43.
79. DiMaio CJ, Stevens PD. Non variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin NAm* 2007;17(2):253-72.
80. Lara LF, Sreenarasimhaiah J, Tang SJ et al. Dieulafoy lesions of the GI tract: localization and therapeutic outcomes. *DigDisSci* 2010;55: 3436-41.
81. Katsinelos P, Parotoglou G, Mimidis K, et al. Endoscopic treatment and follow-up of gastrointestinal Dieulafoy's lesions. *World J Gastroenterol* 2005;11(38):6022-6.
82. Wollenman CS, Chason R, Reisch JS, Rockey DC. Impact of Ethnicity in Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48(4):343-350.
83. Dulai GS, Jensen DM, Kovacs TO, Gralnek IM, Jutabha R. Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension. *Endoscopy*. 2004; 36(1): 68-72.
84. Wells CD, Harrison ME, Gurudu SR, Crowell MD, Byrne TJ, Depetris G, Sharma VK. Treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc*. 2008; 68(2):231-6.
85. Busuttil SJ, Goldstone J. Diagnosis and management of aortoenteric fistulas. *Semin Vasc Surg* 2001; 14: 302-11.
86. Ihama Y, Miyazaki T, Fuke C, et al. An autopsy case of a primary aortoenteric fistula: A pitfall of the endoscopic diagnosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4701-4.

87. Odemis B, Basar O, Ertugrul I, et al. Detection of an aortoenteric fistula in a patient with intermittent bleeding. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 226-30.
88. Hagspiel KD, Turba UC, Bozlar U, et al. Diagnosis of aortoenteric fistulas with CT angiography. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 497-504.
89. Cameron AJ, Higgins JA. Linear gastric erosion. A lesion associated with large diaphragmatic hernia and chronic blood loss anemia. *Gastroenterology* 1986; 91: 338.
90. Cameron AJ. Incidence of iron deficiency anemia in patients with large diaphragmatic hernia. A controlled study. *Mayo ClinProc* 1976; 51: 767.
91. Saltzman JR, Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults, https://www.uptodate.com/contents/approachttoacuteuppergastrointestinalbleedinginadults?source=search_result&search=approach%20to%20acute%20upper%20gastrointestinal%20bleeding%20in%20adults&selectedTitle=1~150,2017
92. Doherty G, Way LW. Stomach and Duodenum. In: *Current diagnosis and treatment: Surgery, thirteen edition*, McGraw-Hill Companies, 2010; 479-509.
93. İçme F, Satar S, Akın FE, et al. Analysis of Endoscopic And Demografic Data of The Patients Admitted to The Emergency Department With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Turkish Medical Journal*, 2011; 5: 5-11
94. Tamer A, Korkut E, Korkmaz U. Varis dışı üst gastrointestinal kanama ile başvuran olguların endoskopik tedavisinde argon plazma koagülasyon yönteminin kullanımı: Klinik sonuçlarımız. *Nobel Med*, 2010; 6: 51-55.
95. Shimomura, A., Nagata, N., Shimbo, T., Sakurai, T., Moriyasu, S., Okubo, H., Watanabe, K., Yokoi C., Akiyama, J., and Uemura, N. (2017) A New Predictive Model for Acute Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Oral Anticoagulants: A Cohort Study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, doi: 10.1111/jgh.13830.
96. Kikendall JW, Friedman AC, Oyewole MA, et al. Pill-induced esophageal injury. Case reports and review of the medical literature. *DigDisSci* 1983; 28:174.

97. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119:631.
98. Zografos GN, Georgiadou D, Thomas D, et al. Drug-induced esophagitis. *DisEsophagus* 2009; 22: 633.
99. Pınarbaşı B, Kaymakoğlu S. Gastrointestinal Sistem Kanamalarına Yaklaşım. *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 2005; 12: 117-129.
100. Richards RJ, Donica MB, Grayer D. Can the blood urea nitrogen/creatinine ratio distinguish upper from lower gastrointestinal bleeding? *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 500.
101. Mortensen PB, Nohr M, Moller-Petersen JF, Balslev I. The diagnostic value of serum urea/creatinine ratio in distinguishing between upper and lower gastrointestinal bleeding. A prospective study. *Dan MedBull* 1994; 41: 237.
102. Pallin DJ, Saltzman JR. Is nasogastric tube lavage in patients with acute upper GI bleeding indicated or antiquated? *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 981.
103. Khamaysi I, Gralnek IM. Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) initial evaluation and management. *Best PractRes Clin Gastroenterol*, 2013; 27: 633-638.
104. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*, 2010; 152: 101-113.
105. Barkun AN, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann InternMed* 2003; 139: 843-857
106. Jairath V, Kahan BC, Logan RF, Hearnshaw SA, Doré CJ, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Outcomes following acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in relation to time to endoscopy: results from a nationwide study. *Endoscopy* 2012; 44:723-730
107. Lin HJ, Wang K, Perng CL, et al. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomized study. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 267-71.

108. Cooper GS, Chak A, Way LE, et al. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. *Gastrointest Endosc* 1999;49: 145-52.
109. Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, Lieberman D, Disario JA, Guest-Warnick G. Urgents vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:1-8.
110. Sarin N, Monga N, Adams PC. Time to endoscopy and outcomes in upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol* 2009;23:489-493.
111. Ahn D-W, Park YS, Lee SH, et al. Clinical outcome of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding after hours: the role of urgent endoscopy. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2016;31(3):470-478.
112. Özen E, Tekin F, Oruç N, ve ark. Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalı 412 olgunun irdelenmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2007; 6(2): 62-7.
113. 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.
114. Barth KH. Radiological intervention in upper and lower gastrointestinal bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 53.
115. Emslie JT, Zarnegar K, Siegel ME, Beart RW Jr. Technetium-99m-labeled red blood cell scans in the investigation of gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 750.
116. Jutabha R, Jensen DM. Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1035.
117. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*, 1996; 38: 316–321.
118. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, et al. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case as certainty study. *BMJ*, 1997; 315: 510-514.
119. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal hemorrhage. *Lancet*, 2000; 356:1318-1321.

120. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(3):345-60
121. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santaló M, Muñoz E, Guarner. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(1):11.
122. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2077-2087
123. Holster IL, Hunfeld NG, Kuipers EJ, Kruij MJ, Tjwa ET. On the treatment of new oral anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22: 229-231
124. Wallner G, Ciecchanski A, Wesolowski M, et al. Treatment of acute upper gastrointestinal bleeding with intravenous omeprazole or ranitidine. *European Journal of Clinical Research* 1996;8: 235-43.
125. Enns R, Gagnon Y, Rioux K, et al. Cost-effectiveness in Canada of intravenous proton pump inhibitors for all patients presenting with acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 225-33.
126. Dorward S, Sreedharan A, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Of Syst Rev* 2006; issue 4. Art. No.: CD005415.
127. Al-Sabah S, Barkun A, Herba K, et al. Cost-effectiveness of proton-pump inhibition before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:418-25.
128. Tsoi K, Lau J, Sung J. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion before endoscopy for patients with upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008;67: 1056-63.
129. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor

- prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978; 74(1): 38-43
130. Gisbert JP, González L, Calvet X, et al. Proton pump inhibitors versus H₂-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:917.
131. Sung JJ, Chan FK, Lau JY, et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots: a randomized comparison. *Ann Intern Med* 2003; 139:237.
132. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *BMJ* 2005; 330:568.
133. Lau JY, Leung WK, Wu JC, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2007; 356:1631.
134. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Moayyedi P. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7)
135. Kovacs TO, Jensen DM. Endoscopic treatment of ulcer bleeding. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007;10(2):143–8.
136. 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.
137. Conway JD, Adler DG, et al. ASGE Technology Committee: Endoscopic hemostatic devices. *Gastrointest Endosc* 2009;69:987–96.
138. Nanavati SM. What if Endoscopic Hemostasis Fails? Alternative Treatment Strategies: *Interventional Radiology Gastroenterol Clin N Am* 43 2014 739-752
139. Lau JY, Barkun A, Fan DM, et al. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet*, 2013; 8: 2033-2043.
140. Lanas A, Aabakken L, Fonseca J, Mungan ZA, Papatheodoridis GV, Piessevaux H, Cipolletta L, Nuevo J, Tafalla M. Clinical predictors of poor outcomes among patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Europe. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011:1225-33.

141. Wong RKH, Majumdar A. Effect of castration and estradiol on hemorrhagic gastritis (HG) and gastric mucosal cellular proliferation (CP) in male rats. *Gastroenterology* 1988; 94: A502
142. Solakoglu T, Koseoglu H, Atalay R, et al. Impact of Anti-Aggregant, Anti-Coagulant and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Hospital Outcomes in Patients with Peptic Ulcer Bleeding. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2014;20(2):113-119
143. Teles-Sampaio E, Maia L, Salgueiro P, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M, Pedroto I. Antiplatelet agents and/or anticoagulants are not associated with worse outcome following nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(11):703-708.
144. Barkun A, Sabah S, Enns R, et al. The Canadian registry on nonvariceal upper gastrointestinal bleeding and endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004;99: 1238-46.
145. Gürel S, İmadoğlu O. Varis ve Malignite Dışı Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarının Değerlendirilmesi. *Uludađ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi* 2004; 30 (2): 87-91
146. Bayır A, Okumuş M. Üst GİS kanamalarında risk faktörlerinin prognoz üzerine etkisi. *Genel Tıp Dergisi* 2003;13: 157-61.
147. Aktaş G. (2008). Varis dışı üst gastrointestinal kanamalı hastaların analizi. Uzmanlık tezi (Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı).
148. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665-70.
149. Mellemkjaer L, Blot WJ, Sørensen HT, et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53: 173-81.

150. Weil J, Langman MJS, Wainwright P, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46: 27-31.
151. Khan YI, Gunaratham NT. Acute nonvariceal bleeding. In: Linsbegr GF, Kochman ML, Norton I, Gestaut CS. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy*, Elsevier USA, 2005;147-163
152. Sezgin O, Altıntaş E, Tombak A. Effects of seasonal variations on acute upper gastrointestinal bleeding and its etiology. *Turk J Gastroenterol* 2007;18(3): 172-176.
153. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-727.
154. Erhan Ç.(2011) Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalarında demografik özellikler, etyoloji, risk faktörleri ve prognoza etkileri. Uzmanlık tezi (Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı)
155. Bahadır D, Yalnız M, Demirel U, Aygün C, Bahçecioğlu İH. Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalı hastaların demografik ve klinik özellikleri .*Endoscopy dergisi* 2012; 20(2): 32-39
156. Cardile S, Martinelli M, Barabino A, et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(5):1877-1883.
157. Tuncer H.(2015) Acil servise Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması İle Başvuran Hastalarda Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması. (Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı).
158. Ateş F, Karıncaoğlu M, Aladağ M. Varis Dışı Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı 524 Olgunun Değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 15 (2) 2008 93-98
159. Belanová V, Gřiva M. Antithrombotic therapy and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding *Vnitr Lek*. 2015;61(12):1016-22.
160. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *BMJ* 1995; 311: 222-226

161. Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, Rauws EAJ, Bartelsman JFWM, Meulen JH, et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 1999;44:331-5.
162. Bessa X, O'Callaghan E, Ballest'e B, et al. Applicability of the Rockall score in patients undergoing endoscopic therapy for upper gastrointestinal bleeding. *Digestive and Liver Disease* 2006;38: 12-17.
163. Sanders DS, Carter MJ, Goodchap RJ, Cross SS, Gleeson DC, Lobo AJ. Prospective validation of the Rockall risk scoring system for upper GI hemorrhage in subgroups of patients with varices and peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2002;97:630-5.

