

**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**Anabilim Dalı Başkanı**  
**Prof. Dr. Ali DEMİR**

**NON-VARİSEAL ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM**  
**KANAMALARINDA ANKAFERD BLOOD STOPPER**  
**UYGULAMASININ ETKİNLİĞİ**

**Dr. Mevlüt Hakan GÖKTEPE**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Ali DEMİR**

**KONYA**

**2010**

## I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER.....	i
II. KISALTMALAR.....	iii
III. TABLOLAR.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Non-Variseal Üst Gastrointestinal Kanamalar.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.2.1. Peptik Ülser.....	3
2.1.2.1.1. Patofizyoloji.....	5
2.1.2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.2.1.3. Etiyoloji.....	6
2.1.2.1.3.1. H. Pylori.....	6
2.1.2.1.3.2. NSAİİ ve Aspirin.....	9
2.1.2.1.3.3. Diğer İlaçlar.....	9
2.1.2.1.3.4. Gastrinoma (Zollinger Ellison Sendromu).....	9
2.1.2.1.4. Peptik Ülser Komplikasyonları.....	10
2.1.2.2. Mallory-Weiss Yırtığı.....	11
2.1.2.3. Reflü Özofajit.....	11
2.1.2.4. Eroziv Gastrit/Duodenit.....	12
2.1.2.5. Malignite.....	12
2.1.2.6. Anjiodisplazi/Vasküler Malformasyonlar.....	13
2.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular.....	14
2.1.3.1. Hematemez.....	14
2.1.3.2. Melena.....	15
2.1.3.3. Hematokezya.....	15
2.1.3.4. Gizli Kanamalar.....	15
2.1.4. Tanı.....	16
2.1.4.1. Fizik Muayene.....	17
2.1.4.2. Laboratuvar.....	18
2.1.4.3. Nazogastrik Aspirasyon ve Lavaj.....	18
2.1.4.4. Endoskopi ve Tekrar Kanama.....	19
2.1.5. Prognoz.....	20

2.1.6.Tedavi.....	22
2.1.6.1.Medikal Tedavi.....	22
2.1.6.2.Endoskopik Tedavi.....	23
2.1.6.2.1. Enjeksiyon Tedavisi.....	25
2.1.6.2.2. Ablasyon Tedavisi.....	25
2.1.6.2.2.1. Termokoagulasyon ve Elektrokoagulasyon.....	26
2.1.6.2.2.2. Argon Plazma Koagulasyon(APK).....	26
2.1.6.2.3. Mekanik Tedavi.....	27
2.1.6.2.3.1.Hemoklip.....	27
2.1.6.2.3.2.Endoskopik Band Ligasyonu.....	27
2.1.6.2.4.Kombinasyon Tedavisi.....	27
2.2.Ankaferd Blood Stopper.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1.Etik Kurul Onayı ve Hasta Hakları.....	30
3.2.Çalışma Dizaynı.....	30
3.3.İstatistiksel Yöntemler.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Hastalar ve Demografik Özellikleri.....	32
4.2. Eşlik Eden Hastalıklar.....	32
4.3. Kanama ve Ülser Potansiyeli Oluşturabilecek İlaç Kullanımı.....	32
4.4. Hastaların Başvuru Şikayetleri.....	34
4.5. Endoskopik Tanıları.....	35
4.6. Koagülasyon Parametreleri ve Kanama Kontrolü.....	35
4.7. Kanama Şekli ve Kontrolü.....	36
4.8. Endoskopik Yöntemlerin Sonuçları.....	36
5. TARTIŞMA.....	38
6. TÜRKÇE VE İNGİLİZCE ÖZET.....	41
7. KAYNAKLAR.....	45
8. TEŞEKKÜR.....	57

## **II.KISALTMALAR**

ABS: Ankaferd Blood Stopper

APK: Argon Plazma Koagulasyon

BICAP: Bipolar Elektrokoagulasyon Prob

GAVE: Gastrik Antral Vasküler Ektazi

GİS: Gastrointestinal Sistem

HP: Helicobacter Pylori

MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

Mİ: Miyokard İnfarktüsü

NSAİİ: Non-Streoid Antiinflamatuvar İlaç

NVUGIB: Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding

NVÜGİK: Non-variceal Üst Gastrointestinal Kanama

ÖGD: Özofagogastroduodenoskopi

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

PÜ: Peptik Ülser

YKİ: Yeni Kanama İşareti

## **III. TABLOLAR**

Tablo 1: Non-variceal üst gastrointestinal sistem kanaması sebepleri

Tablo 2. Peptik Ülser Nedenleri ve Birlikte Olduğu Durumlar

Tablo 3: Peptik ülser kanamasında Forrest sınıflaması

Tablo 4: Medikal hikayede NVÜGİK nedenine yönelik ipuçları

Tablo 5: Üst GİS kanamasının şiddeti ve fizik muayene bulguları arasındaki ilişki

Tablo 6: Forrest sınıflamasına göre tekrar kanama riski

Tablo 7: Rockall risk skorlama sistemi

Tablo 8: Blatchford risk skorlaması

Tablo 9: NVÜGİK’larda kullanılan endoskopik tedavi yöntemleri

Tablo 10: Çalışmaya alınan NVÜGİK’li hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 11: ABS Uygulanan Hastalarda İlaç Kullanımı ve Sonuçlar

Tablo12: ABS Uygulanan Hastalarda Başvuru Şikayetleri ve Sonuçlar

Tablo 13: ABS Uygulanan Tüm Hastaların Endoskopik Tanıları ve Sonuçlar

Tablo 14: ABS Uygulanan Hastalarda Kanama Şekli ve Sonuçlar

Tablo 15: Endoskopik Tedaviler Sonrası Sonuçlar

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non variseal üst gastrointestinal kanamalar (NVÜGİK) gastroenterologlar ve iç hastalıkları uzmanları tarafından sık görülmekte ve acil bir durum olarak önemini korumaktadır. Ayrıca morbidite ve tıbbi bakım masrafları yüksek olan bir klinik durumdur. İnsidansı 50-150/100000'dir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (1). Günümüzde gelişmiş endoskopik teknik ve destekleyici tedavilere rağmen mortalitesi % 10 düzeyinde kalmıştır (2). Bu oran hastanede yatan ve kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği gibi ciddi ko-morbid ek hastalığı olan hastalarda % 36' lara çıkmaktadır (3). 60 yaş altında olup da birlikte başka ciddi bir hastalığı veya malignitesi olmayanlarda ise sadece % 0.6 oranında ölüm görülmüştür. Ancak hastaların % 25' inin 80 yaş üzeri olması, % 33'ünün de hastanede yatan hastalar olması klinik sonuçları olumsuz etkilemektedir (4).

NVÜGİK'lerin sebepleri sıklık sırasına göre; peptik ülser (PÜ), eroziv gastrit / duodenit, Mallory-Weiss yırtıkları, özofajit / özofageal ülser, malignite, anjiyodisplazi / vasküler malfomasyonlar ve diğer sebepler olarak sıralanabilir. Kanama ataklarının çoğu spontan olarak durur. Ancak devam eden veya tekrarlayan kanamalı hastaların mortalitesi yüksek olduğundan invaziv girişimsel tekniklere ihtiyaç duyulur. Genel olarak özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) hastanın başvurusundan sonraki ilk 12-24 saat içinde yapılmalıdır ve ilk tanısal seçenektir. Daha geç yapılan ÖGD'lerde eroziv gastrit gibi bazı lezyonlar görülmeyebilir. 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. Bu nedenle endoskopik tedavi yöntemleri de son derece önemlidir.

Bugüne kadar bilinen endoskopik tedavi yöntemleri arasında enjeksiyon skleroterapileri, hemoklip, heater prob, band ligasyonu, argon plazma koagülasyonu gibi etkinliği gösterilmiş tedaviler yer almaktadır.

Son yıllarda *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* ve *Urtica dioica* bitkilerinin standardize karışımından oluşan Ankaferd Blood Stopper (ABS) isimli ürünün, topikal uygulandığı bölgelerde protein ve fibrin ağı ile hemostatik bir tıkaç oluşturarak pıhtılaşmayı sağladığı çalışmalarla gösterilmiştir. Buna bağlı olarak da, diş tedavisine bağlı kanamalar, epistaksis, radyasyon koliti, soliter rektal ülserle bağlı kanamalarda topikal kullanımıyla kanamaların kontrol altına alındığını bildiren çalışmalar mevcuttur.

Biz de bunlardan yola çıkarak ABS' nin, NVÜGİK' lerde endoskopide sprej kateter ile püskürtülerek uygulanmasının kanamanın kontrolü üzerine etkinliğini araştırmayı planladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Non Variseal Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları**

#### **2.1.1. Tanım**

Non variseal üst gastrointestinal sistem kanamaları anatomik olarak Treitz ligamentinin proksimalinde kalan sindirim sistemi bölümlerinden kaynaklanan, özofagus ve gastrik varislere bağlı kanama haricindeki kanamaları ifade eder.

Akut NVÜGİK genellikle hastanın acilen doktora başvurmasına neden olan belirtilerle kendini gösterir. Bunlar; hematemez, melena, hematokezya veya hızlı kan kaybının diğer belirtileridir. Barsağa giren kanın hangi renkte dışarı atılacağını; kanamanın yeri, kanamanın hızı, kaybedilen kanın miktarı ve bağırsak transit hızı belirler. Az da olsa, bir kısım ciddi üst gastrointestinal sistem(GİS) kanamalı hasta herhangi bir açık kanama bulgusu olmaksızın kan hacmi kaybının ve aneminin yol açtığı belirtilerle başvurabilir. Bu belirtiler arasında halsizlik, dispne, senkop, solukluk, angina, soğuk terleme, bilinç bulanıklığı, ajitasyon ve şok sayılabilir.

#### **2.1.2. Etyoloji:**

Non-variseal üst GİS kanamalarının en sık sebebi peptik ülser hastalığıdır. Üst GİS kanamalarının yaklaşık % 50'sini oluşturur. Non-variseal üst GİS kanamaların sebepleri ve insidansları tablo 1'de gösterilmiştir (5).

##### **2.1.2.1. Peptik Ülser**

Peptik Ülser (PÜ) hastalığı, birtakım agresif-saldırgan faktörlerle, defansif-koruyucu faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu, asit-peptik aktivitenin de etkisi ile, mukoza, submukoza ve muskularis mukozayı da içine alan doku bütünlüğünün bozulmasıdır. Bu bütünlüğün bozulmasıyla inflamasyon, fibrin, eksuda, nekrotik dokular ve fibrozis oluşarak ülser meydana gelir. Muskularis mukozayı içine almayan, derinliği 1 mm.' den az, çapı 5 mm.' den küçük defektler genellikle erozyon olarak tariflenirler. Erozyonların ilerlemesi ve derinleşmesi halinde ülser oluşabilir. Duodenal ülser patofizyolojisinde hiperasidite, agresif-saldırgan faktörlerin artması ön planda iken, gastrik ülserde ise mukozal savunma, koruyucu-onarıcı faktörlerin azalması daha ön plandadır (6).

**Tablo 1.** Non-variseal üst gastrointestinal sistem kanaması sebepleri

<i>Tanı</i>	<i>İnsidans (%)</i>
Peptik ülser	50
Eroziv Gastrit/Duodenit	25-30
Mallory-Weiss Yırtığı	8-10
GAVE (Watermelon Stomach)	3-5
Anjiodisplazi/Vasküler Malformasyonlar	1-2
Dieulafoy Lezyonu	1-2
Diğerleri (Hiatus hernisi, özofajit, mide tümör ve polipleri, hemobilia..)	5

Medikal tedavideki ilerlemeler ve peptik ülser hastalığının insidansındaki azalmaya rağmen, hayatı tehdit edici ülser komplikasyonlarının insidansı azalmamıştır (7, 8). Peptik ülserin doğal klinik seyri alevlenme ve remisyonlar şeklindedir, sebep olan faktör elimine edilmedikçe tekrarlama ihtimali yüksektir. Buna karşılık sebep olan faktörlerin elimine edilmesi hastalığı etkili bir şekilde tedavi eder ve tekrarını önler.

Görülme Yerleri:

1. Duodenum
2. Mide
3. Özofagus alt ucu
4. Pilor kanalı
5. İleum (Asit pepsin salgılayan ektopik mide mukozası içeren Meckel divertikülü)
6. Stoma ülseri (Anastomozlu mide ameliyatlarından sonra anastomoz hattında ya da distalindeki bağırsak mukozasında)

Peptik ülser olgularının % 80' i duodenumda, % 18' i midede olup duodenal ülser, gastrik ülsere kıyasla 4-5 kat daha sık görülür. Duodenumda olanların ise % 90' ı bulbusta, % 10'u ise daha distalde yerleşim gösterir.

### 2.1.2.1.1. Patofizyoloji

Mukozal erozyonlar veya ülserler, agresif faktörler ve mukozadaki protektif faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişir.

#### *Agresif Faktörler*

1. Asit-pepsin
2. Helicobacter Pylori
3. Aspirin ve non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)
4. Kortikosteroidler
5. Safra asitleri, duodenal içerik
6. Sigara, Alkol, Stres
7. İskemi
8. Genetik

#### *Protektif 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. Nöromusküler savunma mekanizmaları
7. Prostaglandinler
8. Epidermal büyüme faktörü (Tükürük ve duodenal mukozada)

Erozyon veya ülser, bir ven veya arteri erode ettiği zaman akut üst GİS kanaması gelişebilir. Peptik ülserin üst GİS kanama nedeni olarak sıklığı azalmaktadır, tüm vakaların yaklaşık % 20-50'sini oluşturmaktadır (5). Bunun da % 25' i DÜ' lerdendir. DÜ' lerin % 15-20' sinde, GÜ' lerin % 10-15' inde kanama komplikasyonu gelişebilir. Mortalite oranı, tekrarlayan kanamalar, cerrahi tedavi komplikasyonları ve altta yatan nedene bağlı olarak % 25' lere kadar çıkmaktadır (1), genellikle eşlik eden hastalıklarla ilişkilidir.

Duodenal ülserler en sık olarak duodenumun ilk kısmında görülürler (% 95) ve yaklaşık % 90' ı pilorun 3 cm içinde lokalize olur. Genellikle  $\leq 1$  cm fakat bazen 3-6 cm' ye kadar ulaşabilirler. Ülserler keskin kenarlı ve muskularis propriyaya ulaşan derinliktedirler. Ülserin tabanı sıklıkla eozinofilik nekroz bölgesi ve bunu kuşatan fibrozisten oluşur. Malign duodenal ülserler çok nadirdir. Gastrik ülserde malignite tespit edilme ihtimali duodenal ülserlere göre 5-6 kat daha fazladır (9).

### **2.1.2.1.2. Epidemiyoloji**

Peptik ülser dünyanın her yerinde ve her ırkta görülür. Ülkeler arasında farklılıklar olabileceği gibi aynı ülkenin değişik bölgelerinde de önemli farklılıklar bulunabilir. Birleşik Devletlerde asemptomatik olup Helicobacter Pylori (HP) enfeksiyonu olup olmadığı bilinmeyen kişilerde endoskopik prevalansı % 1-6 arasındadır (10, 11). Fakir ülkelerde daha sık görülür. Ömür boyu PÜ' ye yakalanma riski erkeklerde % 11-14, kadınlarda ise % 8-11 olarak bildirilmektedir. Genel olarak toplumun % 10'unun yaşamlarının herhangi bir devresinde peptik ülser hastalığına yakalanabileceği kabul edilmektedir. Çocukluk çağında az olmakla beraber her yaşta görülebilir. Yıllık insidansı % 0.1-0.3'tür (12, 13). Duodenum ülseri mide ülserine göre 3-4 kat daha sıktır. Genel olarak yaş ilerledikçe peptik ülser insidansı artmaktadır. Önceki yıllarda duodenal ülser erkek/kadın oranı 5/1 iken, son yıllarda bu oran 1.3/1'e kadar düşmüştür (14). Bunun nedeni ise batı ülkelerinde ortalama yaşam süresinin uzaması ve buna paralel olarak da NSAİİ'lerin kadınlarda daha sık kullanılmasıdır. Peptik ülsere karşı kadın seks hormonlarının protektif etkisi olabileceği ileri sürülmektedir.

Duodenal ülserlerin aksine, gastrik ülserler daha sık kendilerini malignensi olarak gösterebilirler (9). Gastrik ülserler çoğunlukla küçük kurvatur üzerinde ve antrum ile korpus epitelinin birleşme yerlerinde meydana gelme eğilimindedirler. Gastrik ülsere erkek/kadın oranı 1-1.5 arasındadır(14).

### **2.1.2.1.3. Etyoloji**

Peptik ülser etyolojisinde en çok H.Pylori enfeksiyonu ve NSAİİ'ler rol alır, bunun dışındaki nedenler çok nadirdir. Tablo 2'de peptik ülser nedenleri sıralanmıştır.

#### **2.1.2.1.3.1. Helicobacter Pylori**

H. Pylori gram negatif, spiral bir bakteridir. Sadece gastrik tip epitel üzerinde kolonize olabilme özelliği vardır. Geçişi oral-oral veya fekal-oral yolu takiben insandan insana geçiş şeklindedir (15, 16). İnsan bilinen tek rezervuarıdır (16). H.Pylori prevalansı gelişmiş ülkelerde artmış hijyen ve azalmış çocukluk çağı geçişiyle ilişkili olarak hızla azalmaktadır. Güney Avrupa ve Japonya'da duodenal ülser ve gastrik ülser olanlarda prevalansı % 90'ın üzerindedir (17). ABD ve Avustralya'nın diğer bölgelerinde bu oran % 50-75'lerde olup hızla düşmektedir (18, 19). Duodenal ülsere gastrik ülsere oranla prevalansı daha yüksektir. H.Pylori eradikasyonu sonrası reenfeksiyon oranları ve buna bağlı olarak

prevalans düşüktür. Bununla birlikte düşük sosyoekonomik düzeyi ve bozuk hijyen şartları olan ülkelerde bu oranlar yüksektir.

**Tablo 2.** Peptik Ülser Nedenleri ve Birlikte Olduğu Durumlar

<b>Peptik Ülserin Yaygın Formları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>· H. Pylori ile ilişkili</li><li>· NSAİİ'lar ile ilişkili</li><li>· Stres ülserleri</li></ul>
<b>Peptik Ülserin Nadir Spesifik Formları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>· Asit hipersekresyonu ( gastrinoma)</li><li>· Mast hücreleri ve bazofil artışı ( mastositoz, bazofilik lösemi)</li><li>· Antral G hücre hiperfonksiyonu / hiperplazisi</li></ul>
<b>Diğer İnfeksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>· Viral enfeksiyonlar: CMV, HSV tip 1</li></ul>
<b>Diğer Nedenler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-NSAİİ ve Aspirin dışı ilaçlar: Kortikosteroidler, klopidogrel, bifosfanatlar, SSRI'lar</li><li>· Duodenum obstrüksiyonu / darlık (annüler pankreas, konjenital bantlar)</li><li>· Vasküler yetersizlik</li><li>· Radyasyon sonrası</li><li>· Kemoterapiye bağlı</li><li>· Diğer</li></ul>

Ülkemizde de H. Pylori enfeksiyonu oldukça sık görülmektedir. Ülkemizde H. Pylori 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 (20).

H. Pylori tanısında kullanılan yöntemler endoskopi gerektirip gerektirmediklerine göre ikiye ayrılır:

- 1- İnvaziv yöntemler (endoskopi gerektirir): Üreaz testi, histopatoloji, kültür, PCR
- 2- Non-invaziv yöntemler ( endoskopi gerektirmez): Seroloji, üre-nefes testi, gaitada

#### H. Pylori antijen testi

Maastricht III-2005 konsensus raporuna göre H. Pylori eradikasyonu kuvvetle önerilen endikasyonlar aşağıda sıralanmıştır (21):

- 1- Peptik ülser ve komplikasyonu
- 2- MALToma (mucosa associated lymphoid tissue)
- 3- Atrofik gastrit
- 4- Gastrik kanser nedeniyle operasyon sonrası
- 5- Birinci derecede ailesinde gastrik kanser öyküsü olanlar
- 6- Hastanın kendi isteği

Maastricht III-2005 Helicobakter toplantısında proton pompa inhibitörü (PPI) içeren üçlü kombinasyonlar H. Pylori eradikasyonunda standart birinci basamak tedavi rejimi olarak kabul edilmiştir. Burada klaritromisin her rejimde olup, 3. ilaç olarak da amoksisilin veya metranidazol önerilmektedir. İlk tedavinin başarısız kaldığı durumlarda bizmut, metranidazol, tetrasiklin ve PPI ile dörtlü tedavi uygulaması yapılmaktadır (21). Eradikasyon oranları % 80'nin altına düşen bölgelerde alternatif tedavi yaklaşımları önerilmektedir (22). Bunlar;

1. Tedavi süresinin uzatılması
2. Dörtlü tedaviler
3. Ardışık tedaviler
4. Adjuvan tedavi
5. Farklı antibiyotiklerin (furazolidon, tinidazol, levofloksasin) bulunduğu protokolleri içeren tedavi şemaları (23).

Ardışık tedavi şemaları(14 gün PPI, ilk 7 gün amoksisilin, 8-14 günler metronidazol, tetrasiklin) ile % 90'ın üstünde eradikasyon oranları gözlenmiştir. Klaritromisine rezistan hastalarda, İtalyan grubu ardışık (sequential) tedavi (7 gün PPI, amoksisilin takiben 7 gün PPI, tetrasiklin, medranidazol) ile % 90'ın üstünde bir eradikasyon sağlamışlardır (24). Farklı antibiyotiklerin (furozolidon, tinidazol, levofloksasin) bulunduğu protokoller genelde 2'ci basamakta kullanılmakta fakat eradikasyon oranı düştükçe bu antibiyotikler de 1'ci basamak tedavide kullanılmaktadır (25, 26).

### **2.1.2.1.3.2. NSAİİ ve Aspirin**

NSAİİ'lerin indüklediği üst GİS kanama nedeniyle hospitalize edilen hastalardaki mortalite oranları yaklaşık % 5-10'dur. Wilcox ve ark. yaptıkları çalışmada üst GİS kanamalı hastaların % 56'sında NSAİİ ve aspirin kullanım öyküsü olduğu rapor edilmiştir (27). Bunlarda kanama riski 4 kat artmıştır (28). NSAİİ'ler duodenal ülser neden olsalarda daha çok antral ülser gelişmesinde rol alırlar. Özellikle yaşlılarda peptik ülser sebebidirler (29). Lokal etkilerinin yanında sistemik etkileride peptik ülser ve komplikasyonlarında rol alır. Prostaglandin sentezini inhibe ederek, gastrik asid üretimini etkileyerek, mukozal bariyerin bütünlüğünü bozarak, bikarbonat ve gulyasyon üretimini etkileyerek ve mukozal kan akımını azaltarak PÜ etyolojisinde rol alırlar. Kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan düşük doz aspirin bile semptomatik ülser ve gastrointestinal komplikasyonlara yol açabilir (30,31). Aspirinin etkisi doz bağımlıdır. NSAİİ ilişkili peptik ülser tedavisinde öncelikle NSAİİ kullanımı durdurulur, birlikte H. Pylori enfeksiyonu varsa tedavi edilir ve PPI tedavisine başlanır.

### **2.1.2.1.3.3. Diğer İlaçlar**

Klopidogrel önceden kanama öyküsü olanlarda, aspirin ve NSAİİ kullananlarda GİS kanaması için anlamlı risk faktörüdür.

Kortikosteroidler elde olan kanıtlara göre tek başına artmış peptik ülser riskiyle ilişkili değildir (32). Fakat NSAİİ ilişkili ülseri alevlendirmektedir. Bir çalışmada kortikosteroid-NSAİİ kombinasyonu alanlarda PÜ riski sadece kortikosteroid alanlara göre dört kat daha fazla bulunmuştur (32).

Bifosfonatların klinik olarak anlamlı gastrik ülserle ilişkisi tartışmalıdır. Akut ülserasyonlara rastlanmıştır fakat bu oran çok sınırlıdır (33)

SSRI'lar bazı raporlarda artmış GİS kanaması riskiyle ilişkili bulunmuştur.

Tüm bahsedilen ilaçlar NSAİİ'lar ve aspirin ile birlikte kullanıldığında kanama riski çok daha yüksektir.

### **2.1.2.1.3.4. Gastrinoma (Zollinger Ellison Sendromu)**

Zollinger Ellison sendromunda ülserler diğer ülserlerden farklı olarak multipl sayıda, atipik yerleşimli ve geleneksel tedavilere dirençlidirler. Kalınlaşmış gastrik foldlar, asidik diyare, artmış gastrik sekresyon ve gastrik hiperklorhidri ile birliktelik gösterirler. Z. Ellison Sendromu tanısı; pernisiyöz anemi, atrofik gastrit, PPI ve H2 reseptör antagonisti

tedavisi yokluğunda çok yüksek plazma açlık gastrin düzeyiyle konulur (34). Gastrin orta düzeyde artmış ise sekretin testi tanıda yararlıdır (35).

#### 2.1.2.1.4. Peptik Ülser Komplikasyonları

**Perforasyon:** Kanamadan daha az görülür. Yıllık insidans yüzbin nüfus için 17'dir(36). Duodenal perforasyon gastrik perforasyondan daha sık görülür. Duodenum ülserli hastaların % 2-10, mide ülserli hastaların % 2-5'inde hastalıklarının seyri esnasında ortaya çıkabilir(37). Perforasyonların % 10'unda birlikte kanama da vardır.

**Penetrasyon:** Mide ve duodenum arkasında oturan ülserlerin serozayı da geçerek bitişik komşu organ ve dokulara yapışmasına ya da bunların içerisine ilerlemesine denir. Pankreas, gastro-hepatik omentum, safra yolları, karaciğer, kolon mezosu, omentum, böbrek pelvisi, kalp, perikard, vena cava ve aortaya penetrasyon olabilir, fistülizasyon gelişebilir. Ayrıca gastro-kolik, gastro-biliyer, Duoedeno-biliyer, pankreatiko-duodenal, duodeno-kutanöz fistüller de gelişebilir.

**Obstrüksiyon:** Peptik ülserli hastaların yaklaşık % 2'sinde mide çıkışında obstrüksiyon gelişir. Pilor darlığı ve obstrüksiyonu ise duodenum ve mide (özellikle pilor kanalı ) ülserlerinin bir komplikasyonudur.

**Kanamama:** Ülserin en sık görülen komplikasyonudur. Peptik ülserlerin yaklaşık üçte biri semptomsuzdur ve doğrudan kanamayla ortaya çıkabilirler. Duodenal ülserlerin % 15-20'sinde, gastrik ülserlerin ise % 10-15'inde kanama görülür. Bulbusun posteroinferior duvarında bulunan ülserler gastroduodenal arter ve dallarını, angulusa yerleşmiş gastrik ülserler ise sol gastrik arteri aşındırarak daha ciddi kanamalara yol açar. Bu şekilde masif kanamaların % 35'inden sorumlu olurlar. Bazı serilerde eroziv duodenit, hastaların %3-6'sında üst GİS kanamasının nedeni olarak bildirilmiştir. Duodenal ülserle yakın ilişkidir ancak bu lezyonlar daha küçük ve yüzeyledir. Bu nedenle daha hafif kanamalara neden olurlar. Kanamanın şiddetini tarifleyen Forrest sınıflaması tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Peptik ülser kanamasında Forrest sınıflaması

Tip I: Aktif kanayan ülser	Ia: Fışkırır tarzda kanama Ib: Sızıntı tarzında kanama
Tip II: Hemorajiye ait yeni belirtili ülser	IIa: Kanamayan görünür damar (visible vessel) IIb: Yapışık pıhtılı ülser IIc: Düz pigmente noktalı ülser
Tip III: Temiz tabanlı ülser.	

### 2.1.2.2. Mallory-Weiss Yırtığı

Gastroözofageal bileşkenin yırtılmasına bağlı kanamalar non variseal üst GİS kanamalarının göreceli olarak yaygın sebeplerinden bir tanesidir. Hastalar tipik olarak kusma, öğürme veya öksürük sonrası olan hematemezle başvurular. Sıklıkla aşırı alkol alma, diyabetik ketoasidoz veya kemoterapi sonrası oluşan bulantıyla ilişkilidir (38). Mallory Weiss yırtığına bağlı kanama tipik olarak hafif veya orta şiddettedir. Kanama büyük oranda spontan olarak durur. Devam eden kanamalar trombositopeni ve diğer koagulopati veya karaciğer yetmezliği gibi komorbidelerde olmaktadır. Endoskopide yırtık tipik olarak gastroözofageal bileşkenin mide tarafında görülür. Mallory Weiss yırtığında optimal endoskopik tedavi (enjeksiyon, ablasyon veya mekanik) endoskopistin tecrübesine ve kullanılan tekniğe göre değişir.

### 2.1.2.3. Reflü Özofajit

Reflü özofajit, asidik mide içeriğinin özofagusa regürjite olması sonucu mukozal hasar oluşmasıdır. Reflü özofajitin endoskopik bulguları mukozal eritem, hipervaskülarite, ödem, eksudasyon, erozyon, hemoraji ve ülserasyon olarak sayılabilir. Şiddetli hasarda gastroözofageal bileşkeden proksimal özofagus kadar olan bölge etkilenir. Hasarın derecesi Los Angeles sınıflamasına göre aşağıdaki şekilde derecelendirilmiştir.

Grade A: Bir veya daha fazla sayıda, 5 mm'den kısa mukozal hasar

Grade B: 5 mm'den uzun fakat birbiriyle birleşmeyen mukozal hasar

Grade C: En az bir tane birbiriyle birleşen mukozal hasar

Grade D: Lümenin dörtte üçünü çevreleyecek şekilde birleşen mukozal hasar

Kanama, Barrett özofagus, özofageal striktür ve özofageal ülser reflü özofajitin komplikasyonlarıdır. Hemorajik özofajit hasarın diffüz olması nedeniyle adrenalın enjeksiyonu ve termokoagulasyon gibi fokal endoskopik terapötik işlemlerle tedavisi güç bir durumdur (39).

#### **2.1.2.4. Eroziv Gastrit / Duodenit**

Gastrit terimi mukozal hasarla ilişkili inflamasyonu tanımlamak için kullanılır. Epitel hasarı NSAİİ, alkol, safra asitleri gibi ajanların direk etkisi veya mukozal hipoksi (travma, yanık, sepsis vb.) ve kemoterapotik ajanların kombine etkisiyle gelişir. Normal mukozal koruyucu bariyer bozulur akut mukozal hasar meydana gelir. İskemiye takiben reperfüzyonla infiltre olan nötrofillerden salınan toksik oksijen radikalleri mukozal hasarın reperfüzyon döneminde anlamlı artışına neden olur. Kanama zarar verici etkenin 3-7 gün devam etmesi sonucu görülebilir ve gizli kanamadan masif hemorajiye kadar değişik şekillerde olabilir.

Akut hemorajik ve eroziv gastropatide endoskopik olarak multipl peteşiyel lezyonlar ve küçük kırmızı veya siyah erozyone alanlar görülür. Stresle ilişkili lezyonlar (curling ülserleri) fundusun gastroözofageal bileşkeye yakın kısımlarından başlayıp distale doğru uzanır fakat fundus ve korpusta sınırlıdır. Buna karşılık NSAİİ ve alkola bağlı gastropati ise antrumda daha sık olmakla birlikte girişten itibaren tüm midede olabilir. NSAİİ ve alkole bağlı mukozal hasar iskemiye bağlı hasara göre daha küçüktür ve daha hızlı iyileşir (40).

#### **2.1.2.5. Malignite**

Gastrointestinal stromal tümör ve leiomyomu içeren mezenkimal tümörler primer gastrointestinal tümörlerin yaklaşık %1'ini oluşturur (41). En sık midede görülürler. Bu tümörlerin ikiside sıklıkla aşikar üst GİS kanaması ile prezente olurlar. Bu tümörlere sahip 80 vakalık bir seride hastaların % 43.8'inin akut üst GİS kanaması ile başvurdukları görülmüştür (42). Gastrik olanların yaklaşık %2 0-25'i malign yapıdadır (43).

Kanamayan leiomyomlar normal mukozayla çevrili lezyonlar şeklinde görülür. Kanayan bölge sıklıkla iskemiye bağlı gelişen, lezyonun merkezindeki ülserdir. Lezyon tipik olarak 1-5 cm çaplıdır. Genellikle benignidir fakat malign potansiyel taşırlar.

Gastrik lenfomalar gastrik tümörlerin yaklaşık % 5'ini oluştururlar (44), erken B hücre lenfomalarıdır. Bunlar sıklıkla kronik gizli kanama yaparlar, nadiren akut kanamaya sebep olurlar. Endoskopik görünüm polipoid kitle, gastrik ülser veya kalınlaşmış kıvrımlı gastrik foldlar şeklinde olabilir. Bazen zararsız gastrik nodularite şeklinde de görülebilirler. Gastrik lenfomalar mideden pilor ve duodenuma kadar uzanabilir, büyüme paternleri gastrik adenokarsinomdan farklıdır. MALTomalar kronik H. Pylori enfeksiyonu ile yüksek derecede ilişkilidirler. Erken tanı önemlidir çünkü erken lenfoma H. Pylori eradikasyonuna

cevap verir. MALTomaların %50-80'i H. Pylori eradikasyonu sonrası tam histolojik düzelme gösterir (45, 46).

Diğer primer gastrik maligniteler de üst GİS kanaması yapabilir. Adenokarsinom en sık primer malignitedir. Gastrik kitle, ülser kitle, iyileşmeyen ülser veya darlık şeklinde görülebilir. Metastatik maligniteler sıklıkla akciğer, meme ve ciltteki melanomlardan köken alır (47). Erozyone polipoid veya submukozal kitle en sık endoskopik görünümüdür. Gastrik malignitelerde tedaviye rağmen tekrar kanama ihtimali yüksek, uzun dönem prognozları kötüdür (48).

#### **2.1.2.6. Anjiodisplazi / Vasküler Malformasyonlar**

Anjiodisplaziler akut üst GİS kanamaların % 1.2-8'ini oluştururlar (49). Üst GİS'teki anjiodisplaziler sıklıkla midede, bazen duodenumda ve nadiren de özofagusta bulunurlar. Genellikle çok sayıdadırlar ve kümeleşme eğilimindedirler. Yaşlılarda daha sık görülürler. Anjiodisplaziden kanamanın kronik böbrek yetmezliği (50), aort stenozu (51) ve CREST (kalsinozis, reynoud fenomeni, özofageal dismotilite, sklerodaktili, telenjektazi) sendromu ile ilişkili olduğuna inanılır. Anjiodisplaziler sıklıkla asemptomatiktir ve tesadüfen tespit edilirler. Bu durumda genellikle tedavi edilmezler çünkü yapılan işlem sonrası da kanama gelişebilir (49). İstisna olarak tesadüfen tespit edilen anjiodisplazi genişse veya önceki kanama anjiodisplaziden gelişmiş fakat kanıtlanamamışsa endoskopik tedavi yapılabilir. Yüksek kanama riski olup daha önce kanamış anjiodisplazi tedavi edilir. Yine anjiodisplazi dışında demir eksiliği anemisinin nedenini açıklayacak bir durum olmadığında da endoskopik tedavi yapılabilir. Endoskopi sırasında aktif kanayan anjiodisplazi tespit edildiğinde önce adrenalin veya alkol enjeksiyonu yapıp sonrasında termokoagulasyon, elektrokoagulasyon veya fotokoagulasyon yöntemleri uygulanır (52). Argon plazma koagulasyonu yüzeysel olup derin doku hasarı yapmaması ve etkinliğinin yüksek olması nedeniyle seçilebilecek uygun endoskopik yöntemdir. Endoskopik tedaviye rağmen tekrarlayan kanamalar anjiyografik embolizasyonla tedavi edilebilir. Bu yöntemin başarısı yüksektir (53,54).

Dieulafoy lezyonu; küçük mukozal defekttten belirginleşerek kanama potansiyeli oluşturan, geniş konjenital submukozal arterdir (55). Non variseal üst GİS kanamalarının yaklaşık % 2'sini oluşturur (56). Hastalar tipik olarak akut, ciddi kanama ve hipotansiyon gibi hemodinamik bozuklukla başvururlar. % 75' i proksimal midede ve 2-5 mm çaplıdır. Endoskopik tedaviyle % 90'ın üzerinde hastada uzun dönem hemostaz sağlanabilir (57, 58). Endoskopik olarak epinefrin veya polidokanol enjeksiyonu, endoklips ve band

ligasyonu şeklinde tedavi edilebilir. % 20'den fazla hastada tekrarlayan kanama nedeniyle cerrahi gerekir (59).

Hereditör Hemorajik Telenjektazi; multipl orokutanöz ve özellikle burun ve gastrointestinal traktta olmak üzere mukozal telenjektaziler ile karakterize nadir görülen genetik vasküler bozukluktur (60). Kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi, akut kan kaybına bağlı hipovolemi ve hipotansiyon görülür. hastaların yaklaşık % 25'inde tipik olarak orta yaşta başlayan klinik olarak anlamlı GİS kanaması vardır (61). Lezyonların multipl sayıda, dağınık yerleşimli ve zamanla ilerleyici olması nedeniyle endoskopik tedavisi karmaşıktır. Tedavi sonrası tekrar kanamalar olup çok sayıda endoskopik tedavi seansları gerekir. Birkaç küçük çalışmada östrojen-progesteron tedavisi ile kronik gastrointestinal kanama oranlarının azaldığı şeklinde öneride bulunulmuştur (62).

Gastrik antral vasküler ektazi (GAVE) genellikle yaşlı kadınlarda görülür (63) ve genellikle demir eksikliği anemisi, ara sıra da akut üst GİS kanaması ile prezente olur. Kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği ile ilişkilidir. Endoskopide antrumdan pilora doğru uzanan foldlar üzerinde kırmızı renkli lineer lezyonlar olarak görülür. Bu görünüm nedeniyle karpuz (Watermelon) mide olarak da söylenir. Endoskopik tedavi primer tedavi şeklidir. Termal koagulasyon, argon plazma koagulasyon ve lazer tedavisi kullanılan yöntemlerdir.

### **2.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular**

Akut üst GİS kanaması genellikle hastanın acilen doktora başvurmasına neden olan belirtilerle kendini gösterir. Bunlar; hematemez, melena, hematokezya veya hızlı kan kaybının diğer belirtileridir. Bağırsağa giren kanın hangi renkte dışarı atılacağını kanamanın yeri, kanamanın hızı, kaybedilen kanın miktarı ve barsak transit hızı belirler. Az da olsa, bir kısım ciddi üst GİS kanamalı hasta herhangi bir açık kanama bulgusu olmaksızın kan kaybının ve aneminin yol açtığı belirtilerle başvurabilir. Bu belirtiler arasında halsizlik, dispne, senkop, solukluk, angina, soğuk terleme, bilinç bulanıklığı, ajitasyon ve şok sayılabilir.

#### **2.1.3.1. Hematemez**

Gastrointestinal kanal içindeki taze veya mide salgısı ile tazeliğini yitirmiş kanın kusulması demektir (64). Hematemez üst gastrointestinal sistem kanamasının bir belirtisidir. Kanama eğer kusma refleksini uyuracak derecede ise, hematemezle kendini gösterir ve beraberinde melena da bulunabilir. Hematemezin karakteri kanamanın yerine, miktarına ve midenin boşalma hızına bağlı olarak değişir. Arter kökenli taze kan parlak

kırmızı renktedir, bazı gastrointestinal ülser kanamaları ve Mallory-Weiss Sendromu kanamaları gibi venöz kökenli kanamalar ise koyu kırmızı renkte olurlar. Ayrıca midede beklemiş kanamalarda kan mide salgısı ile sindirilerek değişikliğe uğrar, renk koyulaşır ve sonunda kahve telvesi görünümünü alır. Bu görünüm genellikle kanamanın yavaş olduğunu gösterir. Taze kan kusulması veya kusmukta kan pıhtılarının bulunması bol bir kanamanın göstergesidir. Ketçap, domates suyu, kırmızı şarap, pancar ve kırmızı biber yiyip içtikten sonra kusulduğunda, kusmuk hematemezi taklit edebilir.

#### **2.1.3.2. Melena**

Hidroklorik asit, barsak bakterileri ve enzimlerin etkisi ile sindirilmiş kan içeren, katran gibi siyah, cıvık ve pis kokulu gaitadır (64). Melena şeklinde dışkılama genellikle üst GİS kanamalarında görülür. Ancak ince barsaklar, hatta kolonun proksimal düzeylerinden olan kanamalarda da melena görülebilir. 50-100 ml kan melena yapabilir. Duodenal ülser kanamalarında 8 saat içerisinde kan tamamen siyahlaşır ve gaita melena haline gelir. Kanama durduktan sonra 1-3 gün melena şeklinde dışkılama devam eder. 7-10 gün gaitada gizli kan pozitifliği görülür. Demir ve bizmut içeren ilaçlarında gaita rengini siyahlaştırabileceği unutulmamalıdır.

#### **2.1.3.3. Hematokezya**

Rektumdan taze, parlak kırmızı kan şeklinde olan kanamadır (64). Genellikle ilioçekal valvden daha alt düzeydeki kanamalarda görülür. Yoğun üst GİS kanamalarında da barsak hareketleri hızlanacağı için kan sindirilmeden rektuma ulaşır ve hematokezya şeklinde görülebilir. Şiddetli hematokezya ile başvuran 80 kişilik bir hasta grubunda yapılan çalışmada kanamaların % 11'inin üst GİS lezyonlarına bağlı olduğu gösterilmiştir (4).

#### **2.1.3.4. Gizli Kanamalar**

Endoskopik ve radyolojik olarak belirgin bir odak tespit edilemeyen, devamlı veya tekrarlayan özellikte olan gastrointestinal sistem kanamasıdır. Gaitada gizli kan testi pozitifliği ve/veya demir eksikliği anemisi görülür. Kırmızı et ve demir içeren gıdaların yenilmesiyle ilişkili olarak gaitada gizli kan testi yanlış pozitif olabilir.

#### 2.1.4. Tanı

Hastanın hemodinamisini stabilize etmeye yönelik tedaviden sonra hikaye ve fizik muayene basamakları gelir. Bu şekilde spesifik tanı koymak zor olsa da tanı için önemli ipuçları elde edilebilir. Daha önceden kanama hikayesi, kanamaya sebep olabilecek hastalıklar açısından aile öyküsü, amiloidoz, siroz, kanser, koagülopati, konnektif doku hastalıkları gibi hastada kanamaya sebep olabilecek hastalıklar, operasyon öyküsü, alkol alımı veya NSAİİ kullanımı, kostik yaralanma hikayesi, burun kanamaları, karın ağrısı ve dispeptik şikayetler açısından hasta sorgulanmalıdır. Tablo 4’de medikal hikayedeki ipuçları gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Medikal hikayede NVÜGİK nedenine yönelik ipuçları

<b>Kanama Sebebi</b>	<b>Hikayedeki İpucu</b>
Mallory Weiss Yırtığı	Hematemez öncesi kusma, Alkolizm
Özofagusta Ülser	Odinofaji, Reflü hastalığı, Özofagotoksik ilaç kullanımı
Peptik Ülser	Epigastrik/sağ üst kadran ağrısı, NSAİİ veya aspirin kullanımı
Stres Ülseri	Yoğun bakım hastası, Solunum yetmezliği, Multiorgan yetmezliği
Gastrik Antral Vasküler Ektazi	Renal yetmezlik, Siroz
Malignite	İstemsiz kilo kaybı, Disfaji, Erken doyguluk hissi, Kaşeksi
Anjiodisplazi	Kronik böbrek yetmezliği, Herediter Hemorajik Telenjiektazi
Aorto-Enterik Fistül	Bilinen aortik anevrizma, Daha önce abdominal aortik anevrizma tamiri

Öyküde özellikle varsa önceki GİS kanama öyküsü ve nedeni bulunmalıdır, çünkü üst GİS kanamalı hastaların % 60’ından fazlası, önceki kanamanın olduğu lezyondan kanar (65).

### 2.1.4.1. Fizik Muayene

Fizik muayenedeki bulgular bizi gastrointestinal kanamayla ilgili yönlendirir. Kan kaybının şiddeti hemodinamik durum ve bazı bulgulara göre kabaca tahmin edilebilir. Tablo 5’de üst GİS kanamasının şiddeti ve fizik muayene bulguları arasındaki ilişki özetlenmiştir.

**Tablo 5.** Üst GİS kanamasının şiddeti ve fizik muayene bulguları arasındaki ilişki

Fiziksel belirtiler ve kan kaybının derecesi	Kanamanın Şiddeti		
	Hafif	Orta	Şiddetli
Kan kaybı	<1 L	1-2 L	>2 L
Kan basıncı	N	N/ ↓	Hipotansif
Ortostatik durum	Hayır	Muhtemel	Mümkün
Taşikardi	Yok / Hafif	Orta	Şiddetli
Deri	Sıcak, iyi kanlanıyor	Terli	Soğuk, nemli
Solunum hızı	Normal	Azalmış	Düzensiz
İdrar çıkışı	Normal	Azalmış	Çok az
Sinir sistemi	Alert / anksiyeteli	Anksiyeteli	Konfü / uykuya meyilli

Batın dikkatli muayene edilmelidir. Hiperaktif bağırsak sesleri kanın proksimal bağırsak segmentinde iritan etki yaparak peristaltizmi artırması nedeniyle üst GİS kanaması ile uyumludur, normoaktif bağırsak sesleri ise alt GİS kanamaları ile uyumludur. Hipoaktif bağırsak sesleri ise bağırsak iskemisi, ileus veya mekanik obstruksiyonu gösterir. Abdominal gerginlik üst GİS kanamasından çok peptik ülser ile ilişkilidir.

Rektal muayenede kanamanın tipi melena, hematokezya, kahverengi gaita şeklinde tanımlanmalı, gizli kanama testi yapılmalı, hemoroid, fissür gibi anal lezyonların olup olmadığına dikkat edilmelidir.

#### **2.1.4.2.Laboratuvar**

Hematokrit kan kaybının derecesini üst GİS kanamasından 24 saat veya daha fazla süre sonra gösterir. Seri hematokrit ölçümleri üst GİS kanamasının şiddetini belirlemede faydalıdır, fakat hemodinamik takip ile korole olmalıdır. Çünkü fazla hidrasyon hematokritte yanlış düşüşe sebep olabilir.

Önemli diğer laboratuvar parametreleride koagulasyon testleri, özellikle BUN ve kreatinini de içeren serum biyokimyası ve karaciğer fonksiyon testleridir. Üst GİS kanaması geçirip BUN, kreatinin yüksekliği olanlarda prerenal azotemi vardır (66). Gerekirse EKG takipleri ile myokard infarktusu (Mİ) açısından takip edilmelidir. Özellikle yaşlılarda olmak üzere, hipotansiyon ve hipovolemi Mİ için risk faktörüdür.

#### **2.1.4.3.Nazogastrik Aspirasyon ve Lavaj**

Nazogastrik aspirasyon ve lavaj, üst GİS kanaması tanı ve tedavisinde kullanılır. Önceleri kanama kontrolünde yeri olduğu kabul edilen buzlu salin ile gastrik lavajın günümüzde etkisiz olduğu gösterilmiştir ve artık önerilmemektedir (67). Bununla beraber nazogastrik aspirasyon faydalı prognostik veriler sağlar. Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneğinin çalışmasına göre temiz nazogastrik aspirat varlığında mortalite % 6, kırmızı kanlı aspirat varlığında % 18, hem nazogastrik aspirat hem dışkı kırmızı ise % 30 olmaktadır (68). Ancak bu çalışmada nazogastrik aspirat temiz olduğunda bile % 16 oranında endoskopik aktif kanama saptanmıştır (68).

Hematemez olmadan hasta melena veya hematokezya ile başvuruyorsa kanamanın yerini tespitte nazogastrik aspirasyon faydalı olabilir. Taze kan veya kahve telvesi görünümünde kan varlığı üst gastrointestinal sistem kanamasını düşündürür. Nazogastrik aspiratın temiz olması olasılığı azaltsa da tam olarak kanamanın üst gastrointestinal sistem kaynaklı olmadığını ispatlamaz. Endoskopik olarak üst gastrointestinal sistemden kanadığı tespit edilen hastaların yaklaşık % 15-20' sinde nazogastrik aspirat temizdir (68). Bir çalışmada nazogastrik aspiratın aktif üst gastrointestinal sistem kanaması varlığını değerlendirmedeki sensitivitesi % 42, spesifitesi % 91, negatif prediktif değeri % 64, pozitif prediktif değeri % 92 bulunmuştur (69). Nazogastrik aspiratın görünümü kanayan lezyonun lokalizasyonunu belirlemede, kanamanın aktif olup olmadığını belirlemede yeterli değildir. Bu yüzden üst GİS kanamasından şüphelenilen durumlarda rutin nazogastrik aspirasyon önerilmemektedir (4).

#### **2.1.4.4. Endoskopi ve Tekrar Kanama ( Re-bleeding )**

Günümüzde üst GİS kanaması şüphesiyle gelen hastaya tanı amacıyla yapılacak en iyi testin endoskopi olduğu geniş bir kabul görmektedir. Tanısal girişim olarak endoskopi baryumlu grafilere üstündür. Hasta hemodinamik olarak stabil olur olmaz endoskopi yapılmalıdır. Endoskopi ile ayrıca yeni kanama işaretleri saptanarak prognostik veriler elde edilebilir. Bunlara ek olarak endoskopi ile terapötik girişimler de yapılabilir. Sorulması gereken soru endoskopi yapılmalı mı değil, ne zaman yapılmalı olmalıdır. Endoskopi üst GİS kanamasında hem doğru tanı, hem de terapötik girişim için bilinen en iyi yöntemdir (70, 71).

Endoskopinin hedefi aktif kanamayı durdurmak ve rekürren kanama riskini azaltmaktır. Endoskopi için optimal bir zaman belirlenmemiş olsa da bir çok gastroenterolog erken tanı koymak, riskli hastaların belirlenmesi ve yüksek riskli hastalarda endoskopik tedaviyle hemostaz sağlanması için erken endoskopi yapılmasını desteklemektedirler. Düşük riskli hastalarda gereksiz hospitalizasyondan kurtulmak suretiyle erken endoskopiden fayda görürler (72). Erken endoskopi karşıtları ise endoskopinin zamanlaması ne olursa olsun mortalite üzerine yararını gösteren çok az delil olduğunu ileri sürmektedirler (73). Ancak bu çalışmaların çoğu terapötik endoskopi gelişmeden önce yapılmıştır. Erken endoskopinin yararını araştıran iyi kalitede çalışmaların az olması ve erken kavramının çalışmadan çalışmaya değişkenlik göstermesi nedeniyle açık bir kılavuz hazırlamak zordur. Erken endoskopi ve hastaları çabuk taburcu etmek güvenli ve etkili bir stratejidir (74). Riskli hastalarda erken endoskopi gereken transfüzyon ihtiyacını (75), rekürren kanama oranını ve cerrahi ihtiyacını (76) azaltmaktadır. Özellikle yüksek riskli hastalara ilk 12-24 saatte endoskopi yapılması önerilmektedir. Endoskopi yapılmasına rağmen yaklaşık % 1-2 olguda kanama odağı saptanamamaktadır (77, 78).

Yeni kanama işareti (YKİ), ülser kanamalı hastalarda ülserde izlenen endoskopik özelliklerdir. Yeniden kanama olasılığı, sonraki prognoz ve hangi hastalara endoskopik tedavi yapılması gerektiğini belirlemeye yardımcıdırlar. Tablo 6'da Forrest sınıflamasıyla ilişkili tekrar riski oransal olarak verilmiştir.

Ülser kanamalı hastalarda % 20-50 vakada temiz tabanlı ülserler görülmektedir ve benign seyirli olup yeniden kanama, acil cerrahi ve mortalite riskleri gözardı edilebilecek kadar düşüktür.

**Tablo 6.** Forrest sınıflamasına göre tekrar kanama riski

Derece	Endoskopik Görünüm	Tekrar Kanama Riski (%)
<b>Ia</b>	Fışkırır tarzda kanama	85-100
<b>Ib</b>	Sızıntı tarzında kanama	80-85
<b>IIa</b>	Kanamayan görünür damar (visible vessel)	50
<b>IIb</b>	Yapışık pıhtılı ülser	30-35
<b>IIc</b>	Düz pigmente noktalı ülser	<8
<b>III</b>	Temiz tabanlı ülser	<3

Endoskopik ülserlerin % 5-25'inde aktif kanama saptanır ve bunların neredeyse yarısından çoğunda tedaviye rağmen kanama sürer ya da rekürren kanama oluşur. Endoskopi sırasında tüm midenin yeterli ölçüde görülebilmesi endoskopinin tanıs ve tedavisel yararını azaltır (79). Bunu önlemek için hastaya pozisyon verme, gastrik lavaj ve endoskopik aspirasyon gibi yöntemler veya eritromisin, metoklopramid gibi prokinetik ajanlar (80, 81) kullanılır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda endoskopi öncesi eritromisin kullanımının endoskopik değerlendirilmenin kalitesini artırdığı, ikinci kez endoskopiye olan ihtiyacı azalttığı saptanmıştır (80, 81). Ancak eritromisin kullanımının yeniden kanama oranını, transfüzyon gereksinimini, hastanede yatış süresini ve mortaliteyi azalttığı söylenememektedir.

### 2.1.5. Prognoz

İyi bir öykü ve fizik muayeneyle kötü prognoz kriterleri araştırılmalıdır. Bunlar klinik ve endoskopik kötü prognoz ve tekrar kanama belirteçleri olarak sınıflandırılabilir.

Klinik belirteçler; 65 yaş üstü olmak, genel durumun bozuk olması, komorbid hastalıklar, şok, başvuru anında Hb değerinin düşük olması, melena, transfüzyon ihtiyacı, rektal muayenede, nazogastrik aspirat ve kusma materyalinde taze kırmızı kan, sepsis, artmış üre, kreatinin ve serum aminotransferaz düzeyleri olarak sıralanabilir (82).

Endoskopik belirteçler ise, 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 (82).

Üst gastrointestinal kanama prognozunu değerlendirmek için Rockall skorlama sistemi (Tablo 7), Blatchford skorlama sistemi (Tablo 8), Baylor kanama skoru ve Cedars-Sinai tıp merkezi prediktif indeksi gibi klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

**Tablo 7.** Rockall risk skorlama sistemi

Parametreler		Skor
A.Yaş	≥ 80	2
	60-79	1
	<60	0
B.Şok	-Hipotansiyon ve taşikardi (sistolik kan basıncı <100 mmHg, nabız> 100/dk)	2
	-Taşikardi (sistolik basınç ≥ 100 mmHg ve nabız >100/dakika)	1
	-Şok yok	0
C.Komorbit Hastalıklar	-Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, yaygın malignite	3
	-Kardiyak yetmezlik, İskemik kalp hastalığı, başka majör ek hastalık	2
	-Majör ek hastalık yok	0
D. Endoskopik Tanı	-Üst gastrointestinal kanser	2
	-Bütün diğer tanılar	1
	-Lezyon yok, YKİ yok, Mallory Weiss	0
E. Major Yeni Kanama İşareti	-Üst gastrointestinal sistemde kan, yapışık pıhtı, görünür damar veya fişkirir tarzda kanayan damar	2
	-Normal veya yalnızca koyu benekli lezyon	0

Total skor: A+B+C+D+E. Minimum skor: 0 Maksimum skor: 11

Blatchford skorlama sistemi dışındakilerin ortak özelliği hasta prognozunu belirlemede endoskopi odaklı olmalarıdır.

**Tablo 8.** Blatchford risk skorlaması

Parametreler		Skor
A. Kan üre değeri (mg/dl)	$18.2 \leq - <22.4$	2
	$22.4 \leq - <28$	3
	$28 \leq - <70$	4
	$70 \leq$	6
B. Hemoglobin (gr/dl)	< 10 (erkek ve kadında)	6
	10- < 12 (erkek)	3
	10- < 12 (kadında)	
	12- <13 (erkek)	1
	$\geq 12$ (kadında) $\geq 13$ (erkek)	0
C. Sistolik kan basıncı (mmHg)	<90	3
	90-99	2
	100-109	1
	$\geq 110$	0
D. Diğer markerlar	Kalp yetmezliği	2
	Karaciğer hastalığı	2
	Senkop ile prezentasyon	2
	Melena ile prezentasyon	1
	Nabız $\geq 100$ /dakika	1

Total skor: A+B+C+D. Minimum skor: 0 Maksimum skor: 23

## 2.1.6. Tedavi

### 2.1.6.1. Medikal Tedavi

Gastrik pH'nin platelet agregasyonu ve koagulasyon üzerine etkisini araştıran in vitro çalışmalar asid süpresyonunun üst GIS kanamalarında temel olduğunu göstermiştir. Gastrik pH'nin 6'nın üzerinde olduğunda platelet agregasyonu optimal düzeyde ve fibrinolizde göreceli inhibe olarak ülser alanında pıhtı stabilizasyonu sağlanır (5). Son çalışmalar NVÜGİK'de PPI'ların faydalı olduğu yönündedir, fakat bu çalışmalar hasta popülasyonu, PPI rejimi ve endoskopi zamanlaması açısından heterojen olduğu için bu açıdan yorumlamak oldukça güçtür. Bununla birlikte şu anda NVÜGİK'de PPI tedavisi ile

ilgili metaanalizler tekrar kanama ve cerrahiye gidiş açısından yararlı olduğu fakat mortaliteyi etkilemediği yönündedir (83, 84, 85, 86). NVÜGİK olup endoskopik hemostaz sağlanan hastalarda üç gün yüksek doz PPI tedavisi (80 mg bolus, 8mg/saat devamlı infüzyon) hiç bir şey yapmamaya göre hem daha etkili hem daha düşük maliyetlidir (87,88). Parenteral PPI tedavisi yapılmadığında yüksek doz oral tedavi (standart oral dozun günde dört kez verilmesi) hiç olmazsa eşdeğeri olarak verilebilir. 3 gün sonrasında da günde bir veya iki kez olmak üzere PPI tedavisine devam edilmelidir. H2 reseptör blokörleri ise ülser kanaması tedavisinde önerilmemektedir (82).

Üst GİS kanaması geçirmiş fakat aspirin ve NSAİİ alması gereken hastalarda uzun süre sekonder profilaksi gerekmektedir.

### **2.1.6.2. Endoskopik Tedavi**

Özofagogastroduodenoskopilerin yaklaşık % 25' ini ÜGİK tedavisi için yapılan endoskopik tedaviler oluşturur (89). Üst GİS kanamaları genellikle konservatif tedbirlerle durur fakat ileri vakalarda ve endoskopik kanama ihtimali yüksek olan hastalarda kanamayı durdurmak ve tekrar kanamayı önlemek için endoskopik tedavi gereklidir (90). Endoskopik tedavi yapılmadığı takdirde kanama odağı olan peptik ülserde yeniden kanama ve kanamanın devam etme insidansı yüksektir. Ülser tabanında görünür damar (visible vessel) olduğunda kanama riski yüksektir. Temiz tabanlı veya noktasal kahverengi pigmente olan ülserlerde kanama ihtimali düşüktür ve endoskopik tedavi gerekmez. Erken endoskopi ilk 2-24 saat içinde yapılan endoskopidir. Akut Mİ veya perforasyon şüphesi olanlar dışındaki çoğu hastaya erken endoskopi önerilir. Böylelikle hastaların gecikmiş endoskopiye göre hastanede kalış sürelerinde anlamlı azalma olur (72, 74, 75). Üç çalışmadan oluşan bir metaanalizde ilk 12 saate yapılan endoskopi ile 12-24 saat arasında yapılan endoskopi karşılaştırıldığında tekrar kanama, cerrahi ve mortalite açısından anlamlı fark bulunamamış (74, 75, 91). Bu nedenle hedef zaman olarak endoskopinin ilk 24 saat içinde yapılması tavsiye edilmiştir.

Üzerinde yapışık pıhtı olan ülserler kuvvetle yıkandığında vakaların % 26-43'ünde alttaki odak ortaya çıkarılabilir ve bunların % 70' i yüksek riskli lezyonlardır (92, 93). Lezyon ortaya çıktıktan sonra uygun endoskopik tedavi yapılır. Fakat çoğu çalışmada bu hastalara endoskopik tedavi yapılmasıyla medikal tedavi yapılması arasında tekrar kanama açısından anlamlı fayda görülmemiştir. Bu şekilde yapışık pıhtının kaldırılarak altındaki lezyonun tedavisi ilave hastalığı olup tekrar kanama açısından yüksek riskli olanlarda faydalı olabilir (94).

Endoskopik tedavi enjeksiyon, ablasyon ve mekanik tedavi olarak üç gruba ayrılır. Her üç tedavi şeklide etklidir, bu tedavilerin kombine uygulanması ile etkinlik artar. Endoskopik tedavi yöntemleri Tablo 9'da özetlenmiştir. Kanama ihtimali olan damar bulunan ülserlerde tedavi yapılmadığı takdirde tekrar kanama oranı % 40-60, cerrahiye gidiş oranı % 35'dir. Endoskopik tedavi ile bu oranlar tekrar kanama için % 5-15, cerrahiye gidiş için % 5-10'a düşer (95).

**Tablo 9.** NVÜGİK'larda kullanılan endoskopik tedavi yöntemleri

<b>Yaygın kullanılan yöntemler</b>	<b>Nadir kullanılan yöntemler</b>
<p><b><i>Enjeksiyon tedavisi</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Adrenalin</li> <li>-Sklerozan ajanlar</li> </ul>	<p><b><i>Enjeksiyon tedavisi</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Serum fizyolojik</li> <li>-Fibrin dolgu</li> <li>-Siyanoakrilat yapıştırıcı</li> </ul>
<p><b><i>Ablasyon tedavisi</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Kontakt metodlar <ul style="list-style-type: none"> <li>Termokoagulasyon: Isıtıcı uç</li> <li>Elektrokoagulasyon: BICAP, Gold prob</li> </ul> </li> <li>-Non-kontakt metodlar <ul style="list-style-type: none"> <li>Argon plazma koagulasyon</li> </ul> </li> </ul>	<p><b><i>Ablasyon tedavisi</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Kriyoterapi</li> <li>-Fotokoagulasyon</li> </ul>
<p><b><i>Mekanik tedavi</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hemoklips</li> <li>-Band Ligasyon</li> </ul>	<p><b><i>Mekanik tedavi</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Ayrılabilir snare</li> <li>-Sütür cihazları</li> </ul> <p><b><i>İkili tedavi araçları</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-İğne enjeksiyonu ile kombine elektrokoter problemleri</li> <li>-Elektrokoter ve mekanik tedavi kombine Cihazları</li> </ul>

Kısaltmalar: BICAP (bipolar elektrokoagulasyon prob)

### **2.1.6.2.1. Enjeksiyon Tedavisi**

Enjeksiyon tedavisi; peptik ülser, mallory weiss yırtığı, dieulafoy lezyonu, endoskopik polipektomi, sfinkterotomi ve mukozektomi ile ilişkili olan kanamalarda hemostazı sağlamak için kullanılır. Esasen varis skleroterapisinde kullanılan, ucunda 5 mm uzunluğunda iğne bulunan skleroterapi kateteri ile enjeksiyon yapılır. Doğru yere yapılan enjeksiyonlarda enjeksiyona bir miktar direnç vardır. Enjeksiyon önce lezyon çevresine sonrada lezyonun merkezine yapılır, bunun tam tersi olan uygulamalar da vardır. Adrenalin, sklerozan maddeler (polidokanol, etanol vs.) ve fibrin dolgular enjeksiyon tedavisinde kullanılır.

Adrenalin 1/10000'lik konsantrasyonda kullanılır. Vasokonstruksiyon, tamponad ve trombosit agregasyonu yaparak hemostazda rol alan etkili bir yöntemdir. 12 ml'nin üzerindeki volumlerde daha etkilidir, fakat yüksek dozlarda kardiyotoksik etkisi unutulmamalıdır. Kardiyotoksik etki işlemiden yaklaşık 20 dk sonra ortaya çıkmaya başlar (96). Adrenalin monoterapi olarak kullanıldığında tekrar kanama oranı % 20'dir (89, 90). Bu nedenle adrenalinin endoskopik alanın açık görülür hale gelmesi açısından da mekanik tedavi öncesinde kombine olarak da kullanılması tavsiye edilir. Aktif kanamada, büyük ülserlerde, proksimal gastrik ülserlerde, duodenal bulbus arka duvarındaki ülserlerde ve ciddi koagulopati varlığında adrenalin enjeksiyon tedavisi yetersiz kalabilir (97, 98).

Skleroazan ajanlardan en sık kullanılan ajanlar polidokanol ve etanoldür. Skleroazan ajanlar adrenalinden daha büyük vasküler tromboza neden olurlar fakat bununla birlikte daha geniş enflamasyon ve doku hasarı da yaptıklarından buna bağlı olarak iyatrojenik ülser ve striktür gelişimine de neden olabilirler. Skleroazan ajanlar hemostazda belirgin artış yapmadan doku hasarı riskini kombine kullanımda daha da artırdıklarından adrenalinle birlikte kullanılmazlar (99).

Fibrin dolgular trombin ve fibrinojen içerirler. Sınırlı etkinlikleri, fiyatlarının yüksek olması ve toksik potansiyelleri nedeniyle nadir kullanılırlar. Adrenalin monoterapisine ilave üstünlükleri yoktur (100).

### **2.1.6.2.2. Ablasyon Tedavisi**

Ablasyon tedavisinde yoğun bir enerjinin kanayan alana verilmesiyle doku proteinlerinin koagülasyonu, ödem, vasokonstruksiyon, trombokoagülasyonun aktivasyonu meydana gelir ve hemostaz sağlanır (101). Monopolar elektrokoterler doku hasarı riski yüksek olduğu için artık kullanılmamaktadır. Bipolar koterler kontrolsüz hasar oluşumunu

en aza indirir. İatrojenik ülser kanaması ve perforasyon gibi komplikasyon oranı %1'den daha düşüktür. Ablatif tedavi adrenalın enjeksiyonu kadar etkilidir, tekrar kanama oranı % 15-20'dir (89, 90, 102). Hiçbirisi monoterapi olarak tavsiye edilmez.

#### **2.1.6.2.2.1. Termokoagulasyon ve Elektrokoagulasyon**

Bu iki yöntemde de prob dokuya temas etmelidir eğer temas etmezse enerji aktarımı olmaz işlem gerçekleşmez (103). Prob direk ülserin üzerine, tekrar kanama riski olan bölgeye temas ettirilmelidir. Bu işlemler sırasında periyodik yıkama yapılması uygun bir yaklaşımdır. Yıkama yapılmazsa hedef lezyon net görülmeyebilir, ayrıca prob lezyon üzerinden kaldırılırken altındaki mukozayı da kaldırarak tekrar kanamaya neden olabilir. Periyodik yıkama bu fenomeni azaltabilir. Mukozal yapışma ısıtıcı uçta (heater prob) prob ucu teflonla kaplı olduğu için daha az görülür. Multipolar elektrokoagulasyon problemlerinde hasar yüzeyle derin hasar daha azdır. Buna karşılık ısıtıcı uçta prob ısıyı derine ileterek derin doku hasarı yapabilir. Isıtıcı uç ile termokoagulasyon yapılırken göreceli olarak düşük enerjide ve kontrollü uygulama yapılmalıdır. Üst GİS kanamalarında güç ayarı genellikle 30 Joule'a ayarlanır (90). Enerji dağılımını ısıtıcı uç probu doku direncine göre önceden ayarlanmış enerji miktarınca otomatik olarak ayarlar. Etkili hemostaz lezyonun beyazlaşması ve kanama ihtimali olan damarın veya pıhtı kalıntısının düzleşmesiyle anlaşılır. 101 hastadan oluşan randomize kontrollü bir çalışmada kanama ihtimali olan damarın ısıtıcı uç ile tedavisinden sonra tekrar kanama % 10, hiç endoskopik işlem yapılmayan kontrol grubunda ise % 26 olarak bulunmuştur (104). Multipolar elektrokoagulasyonlardan BICAP ve Gold prob'un her ikisinde de medikal tedaviden daha fazla hemostaz oranı vardır.

#### **2.1.6.2.2.2. Argon Plazma Koagulasyon (APK)**

Üst GİS kanamalarında tercih edilen non-kontakt endoskopik tedavi yöntemidir. APK'da uygulanacak güç lezyonun bulunduğu bölgenin duvar kalınlığına göre ayarlanır. Örneğin mide de 65-70 Watt ile işlem yapılırken, duvarı daha ince olan çekumda 40-50 Watt ile işlem yapılır. APK'da monopolar elektrokoagulasyon ile iyonize argon gazı kullanılarak dokuda koagulasyon sağlanır. APK yapılacak bölge yaklaşılabılır veya kabaca lokalize edilebilir şekilde olmalıdır. Böylelikle proba lezyona yaklaşılr fakat temas edilmeden işlem yapılır. Bu şekilde 2 mm.'den daha az derinlikte doku hasarı meydana gelir. Temas edildiğinde ise bu derinlik 4 mm.'yi geçer ve monopolar elektrokoagulasyonla benzer şekilde derin doku hasarı gelişir (101). APK, GAVE'de olduğu gibi yaygın/dağınık

lezyonların tedavisinde kullanılır, oysa kontakt yöntemler daha çok noktasal lezyonların tedavisi için dizayn edilmişlerdir (89, 105).

### **2.1.6.2.3. Mekanik Tedavi**

Mekanik tedavide kanayan bölgedeki damar mekanik olarak komprese edilir. Mekanik tedavi trombositopeni, siroz ve diğer koagulopatiler gibi hemostazın bozuk olduğu durumlarda teorik olarak daha avantajlıdır.

#### **2.1.6.2.3.1. Hemoklips**

Mekanik tedavide kullanılan yöntemlerden birisidir. Peptik ülserde ülser zemini fibrotik olduğu için hemoklips atılması zorlaşır, atıldığında da klipsin tutmama ihtimali vardır. Bu teknik problemler nedeniyle etkinlik azalabilir (106, 107). İleri hasta yaşı, proksimal midedeki lezyonlar ve duodenal lezyonlar hemoklipsle hemostazın sağlanmasında yetersiz kalınabilecek durumlardır (108). Bazı çalışmalarda hemoklipsin, tek başına veya enjeksiyon tedavisi ile kombine ablativ tedaviye göre daha üstün olduğu rapor edilmiştir (109, 110). Hemoklips; polipektomi sonrası iyatrojenik kanama, sfinkterotomi sonrası kanama ve dieulafoy lezyonundan kanama gibi çok çeşitli kanamalı lezyonlarda kullanılabilir (111).

#### **2.1.6.2.3.2. Endoskopik Band Ligasyonu**

Bir başka mekanik tedavi yöntemidir. 2 mm.'den büyük kanayan vasküler yapıların tedavisinde kullanılır. Daha çok varis kanamalarında tercih edilen bir yöntemdir. Peptik ülser, Mallory Weiss Yırtığı ve Dieulafoy lezyonunda kullanımını konusunda klinik tecrübe sınırlıdır (112).

Ayrılabilir snare ise polipektomi sonrası oluşacak olan kanamaların tevdisinde kullanılan bir mekanik tedavi yöntemidir.

#### **2.1.6.2.4. Kombinasyon Tedavisi**

İkili tedavi teorik olarak etkinlik açısından cazibeli görünsede klinik kanıtlar o kadar anlamlı değildir. Her ne kadar enjeksiyon tedavisinden daha etkili olsada, ablativ tedavi ve mekanik tedavilerin tek başlarına uygulanmalarına göre kombine tedavinin avantajı çok küçüktür (82, 110, 113, 114). Adrenalin enjeksiyonu ve termokoagulasyon kombine şekilde uygulandığında adrenalin enjeksiyonunun tek başına uygulanmasına göre tekrar kanama oranı % 20'den % 5-15' e düşer (90). Adrenalin ve hemoklips

kombinasyonu peptik ülserle bağlı hemorajilerde daha etkilidir (114, 115). Yeni eğilim bir cihazda iki terapotik işlemin bir arada yapılması şeklindeyir. Örneğin ‘Gold Prob’da enjeksiyon iğnesi ve elektrokoter bir arada, Olympus firmasının ‘Cograsper’ isimli cihazında ise elektrokoter ve mekanik tedavi bir aradadır.

## 2.2. Ankaferd Blood Stopper (ABS)

ABS geleneksel Türk hekimliğinde hemostatik bir ajan olarak kullanılmış bitkilerden elde edilen bitkisel bir ekstraktır. *Thymus Vulgaris*, *Glycyrrhiza Glabra*, *Vitis Vinifera*, *Alpinia Officinarum* ve *Urtica Dioica* bitkilerinin standardize karışımından oluşmaktadır (116). Bu bitkilerin tümü tek başına endotelyum, kan hücreleri, damar oluşumu (angiogenesis), hücreyel üreme, vasküler dinamikler ve mediatörler üzerinde etkilidir. ABS’nin hemostatik etkisini oluşturan temel mekanizma Göker ve ark. tarafından yapılan bir laboratuvar çalışmasıyla ortaya konulmuştur (116). Bu çalışmada, ABS’nin primer ve sekonder hemostazın laboratuvar parametreleri (koagulasyon proteinleri, plateletler, kan hücreleri) üzerine etkisi araştırılmış, bunun için in vitro olarak ABS plazma ve serum içerisine konarak inceleme yapılmıştır. ABS plazma ve serum içinde çok hızlı (1 sn’den kısa; saliseler düzeyinde) protein ağı oluşumunu sağlamıştır. Bu ekstraktın, fibrinojen ve diğer protein moleküllerini çökerterek plazma ve serumda aę oluşturduğu bildirilmiştir. Trombin zamanının uzamasıyla paralel olarak plazma fibrinojen aktivitesinin düştüğü görölmüştür. Aynı zamanda biyokimyasal testler, total protein, albumin ve globulin seviyelerinin de, ABS’nin etkileşimleri sonucu önemli ölçüde düştüğünü göstermiştir. Bu proteinlerin plazma ve serum düzeylerinin düşüşü ABS’ nin proteinleri denatüre ederek çökelttiğini desteklemektedir. Koagulasyon faktör (2, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13) düzeyleri ABS plazmaya eklendikten sonra etkilenmemiştir. Ayrıca kan hücreleri (özellikle eritrositler) aę oluşumuna katkıda bulunmak için bir araya gelmişlerdir. Bu andan sonra normal hemostatik elementler aę oluşumu süresince ayrılmışlar, muhtemel kanama durma süreci protein aglutinasyonuna bağlı olarak yürütölmüştür (116).

Ara ürün olarak ruhsatlandırıldıktan sonraki dönemde diş tedavisi sırasında, ABS uygulanan bir klinikte, oral-topikal kullanılan ABS’ nin, rutin uygulamada yutulması istenmemekle birlikte, yine de ağız mukozasından emilim ve/veya gastrointestinal sistem yoluyla vücuda alınmasına bağlı olası gastrointestinal, hematolojik, renal ve hepatik yan etkiler klinik ve laboratuvar testleri ile taranmıştır (117). Bu çalışmada diş çekimi, periodontit ve diğer diş sorunları nedeniyle kanamalı diş tedavisi uygulanan 25 hastada 1 ila 5 ml lokal ABS uygulanmıştır. Gastrointestinal yan etkilerin değerlendirildiği 20

hastanın 18' inde 3-5 dakika süreli ağızda ekşi tad dışında herhangi bir yan etki oluşmamıştır. Bir hastada ABS kullanımını takiben kısa süreli ağızda gerilme hissi ve uyuşukluk olmuştur. Bir hastada ise ABS'den 24 saat sonra bir kez sulu dışkılama ve 24 saat süreyle devam eden dil ve boğazda yanma ve metalik tad hissi gözlenmiştir. Laboratuvar testlerinde renal fonksiyonların etkilenmediği görülmüştür. Diğer biyokimyasal laboratuvar testlerinden ürik asit, kreatin kinaz, sodyum ve potasyum düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Ürünü yutan ve mukozalardan emildiği düşünülen hastalarda hematolojik testlerden PT, INR, aPTT , fibrinojen ve tam kan sayımında da herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (117). ABS bu güne kadar, GİS malignitelerine (118) , fundus varisi (119), dieulafoy lezyonu (120), radyasyon koliti (121), rektal ülser (122) ve tonsillektomi (123) gibi durumlara bağlı kanamalarda uygulanmış ve genel olarak tüm hasta gruplarında hemostazın sağlandığı görülmüştür. ABS anterior epistaksis vakalarında fenilefrinle karşılaştırılmış ve fenilefrine göre daha etkili, güvenli ve hızlı olarak değerlendirilmiştir (124).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Etik Kurul Onayı ve Hasta Hakları**

Çalışma projesi tüm ayrıntıları ile üniversitemiz Yerel Etik Kuruluna sunuldu. 2009/255 karar sayılı ve 29.05.2009 tarihli etik kurul izni alındı. Tüm hastalara ya da yakınlarına aydınlatılmış onam formu imzalatıldı, ABS'ler hastanemiz eczanesinden temin edildi. Çalışmanın tüm safhalarında insan ve hasta haklarına riayet edildi.

#### **3.2. Çalışma Dizaynı**

Klinik, prospektif, gözlemsel olarak dizayn edilen bu çalışmaya, Nisan 2009 ile Ağustos 2010 arasında, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji endoskopi ünitesine acil servisten ve hastane içi servislerden hematemez, melena, hemoglobin/hematokrit düşüşü, genel durum bozukluğu gibi nedenlerle başvurup üst GİS kanaması şüphesi olan ve bu nedenle acil endoskopi yapılan hastalar alındı. Endoskopi işleminde Fujinon EG450WR5 endoskopi cihazı kullanıldı, görüntüler resim ve video olarak MedGate 2000 programı ile kayıt edildi. Endoskopi yapılan bu hastalardan NVÜGİK olup, fişkirir ya da sızıntı tarzında aktif kanamalı lezyonu bulunanlar çalışmaya alındı. Endoskopi esnasında varis kanaması olanlar ve fişkirir ya da sızıntı tarzında aktif kanaması olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan vakalarda kanamaya neden olan lezyonlara 8-10 cc SF uygulandı, SF ile kanamanın durmadığı hastalarda, lezyonlara öncelikle 8 cc ABS Medi-Globe marka sprey kateteri ile püskürtme şeklinde uygulandı. Uygulama esnasında ABS'den sonra kateterin içerisine enjektör ile hava ya da su verilerek ürünün tamamının kateterden boşaltılması sağlandı. Otuz saniye-bir dakika arası bir süre beklendi. Bu süre sonunda kanamanın durmadığı görüldüğünde ise diğer endoskopik hemostaz yöntemleri (enjeksiyon tedavisi, hemoklip, elektrokoagulasyon, ısıtıcı uç (heater probe), APC ) hastalara uygulandı. Yoğun bakım ya da kliniğe yatırılan hastalar klinik ve laboratuvar olarak izlenerek (arteryel kan basıncı, nabız/dk sayısı, tilt testi, Hb-Htc'de düşme, günlük tuşe muayenesi gibi...) daha sonraki yeniden kanama, transfüzyon ihtiyacı, hospitalizasyon süresi, cerrahi ihtiyacı ve mortalite değerlendirildi.

### 3.3. İstatistiksel Yöntemler

Toplanan tüm veriler SPSS 15.0 programına yüklendi. Halk sağlığı ve İstatistik bölümünün görüşleride alınarak istatistiki değerlendirilme yapıldı. Kategorik verilerin istatistiksel analizinde ‘ki-kare testi’ ve gerektiğinde ‘Fisherin kesin ki-kare testi’ kullanıldı. Sayısal sürekli verilerin gruplar arasındaki analizinde ise; verilerin normal dağılıma uygun olduğu koşulda ‘bağımsız gruplarda Student t testi’, normal dağılıma uygun olmadığı koşulda ‘Mann-Whitney U testi’ kullanıldı. Aynı grubun farklı zamanlardaki değerlerinin karşılaştırılmasında ‘tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (ANOVA)’ kullanıldı. Bu testlerde P değerinin 0.05 değerinin altında olduğu sonuçlar istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastalar ve Demografik Özellikleri

Toplam 220 hasta NVÜGİK ön tanısı ile endoskopik olarak çalışmaya alındı. Bu hastalardan 27' sinde non-variseal, fişkirir ya da sızıntı tarzında aktif üst GİS kanaması mevcuttu. 193 hastada ise non-variseal, aktif kanama özellikleri olmadığından çalışmadan dışlandı. Bu 193 vakanın çoğunda endoskopi esnasında kanamanın durduğu, midede hematinize kanın olduğu veya visible vessel ya da lezyon üzerinde pıhtılaşmış kan bulunduğu gözlemlendi. Çalışmaya alınan hastaların 10'u (% 37) kadın, 17'si (% 63) erkek, yaş ortalamaları  $59.1 \pm 17$  idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 10'da sunulmuştur.

Hastaneye başvuru anından itibaren ya da yatan hastalarda septomun başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde endoskopiye alındı.

Hemostaz ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

ABS ile kanamanın durduğu 19 hastanın yaş ortalaması 55, durmadığı 7 hastanın yaş ortalaması 68'di. Yaşa göre kıyaslandığında hemostazın yaşla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kanamanın durdurulamadığı grupta yaş ortalaması daha yüksekti.

### 4.2. Eşlik Eden Hastalıklar

Hastaların % 70' inde koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, ritm bozukluğu, kronik karaciğer hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, malignite, geçirilmiş mide operasyonu gibi komorbit hastalıklar mevcuttu. Her bir komorbit hastalığa düşen hasta sayısı az olduğu için komorbit hastalıklarla hemostaz arasında istatistiksel analiz yapılmadı, sadece sayısal olarak bilgi verildi. Hastaların % 44,4' ünde önceden geçirilmiş GİS kanaması öyküsü mevcuttu.

### 4.3. Kanama ve Ülser Potansiyeli Oluşturabilecek İlaç Kullanımı

ABS uygulanan hastalardan 11 tanesi mide lezyonu ya da kanama potansiyeli oluşturabilecek aspirin, warfarin, NSAİİ, steroid gibi ilaçlardan biri veya bir kaçını kullanıyordu. Hastaların 12 tanesi hiçbir ilaç kullanmıyordu. ABS uygulaması ile kanaması durdurulamayan 7 hastadan 3'ü sadece ASA, 1'i ASA+warfarin, 1'i sadece warfarin kullanıyordu, 2 hastada ise ilaç kullanım anamnezi yoktu.

**Tablo 10.** Çalışmaya alınan NVÜGİK'lı hastaların demografik ve klinik özellikleri

No.	Yaş/ Cinsiyet	Komorbidite	Prespite Edici İlaç	Şikayet	Başvuru Hb	Endoskopik Bulgu	Uygulama	Yatış Süresi
1	64/E	opere mide	yok	melena	9.0	Anastomoz ülseri	SF	1
2	26/K	yok	yok	melena	6.8	D. Ülser	ABS	3
3	76/E	yok	ASA	hematemez melena	6.4	D. Ülser	ABS	6
4	55/E	KOAH	steroid	melena	7.9	D. Ülser	ABS	11(eks)
5	66/K	MVR	warfarin	melena	8.9	Eroziv gastrit	ABS	12
6	68/E	opere mide	diğer	hematemez melena	11.4	D. ülser	ABS	4
7	62/K	diğer	ASA+NSAİİ	melena	9.7	G.ülser	ABS	6
8	67/K	opere mide	ASA	hematemez melena	6.7	Anastomoz ülseri	ABS	2
9	52/E	yok	yok	hematemez melena	8.9	D. ülser	ABS	3
10	47/E	yok	ASA	melena	10.6	Dieulafoy l.	ABS	6
11	23/E	yok	yok	diğer	17.5	Özofajit	ABS	1
12	52/E	malignite	yok	melena	9.7	Malignite	ABS	18(eks)
13	73/E	MVR	warfarin	melena	9.8	Özofajit	ABS	14
14	55/K	yok	yok	diğer	10.3	Polipektomi	ABS	3
15	62/E	KOAH	diğer	hematemez melena	9.7	D. ülser	ABS	4
16	74/E	KAH	ASA	melena	6.6	G. ülser	ABS	1
17	56/E	diğer	yok	hematemez	10.1	D. ülser	ABS	8
18	84/E	yok	yok	melena	10.0	Dieulafoy l.	ABS	9
19	31/E	yok	yok	hematemez melena	9.6	D. ülser	ABS	3
20	22/E	diğer	yok	hematemez	7.5	D. ülser	ABS	12
21	67/E	opere mide	yok	melena	9.8	Anastomoz ülseri	ABS	3
22	75/K	AF	ASA+warfarin	hematemez melena	6.6	D. ülser	ABS+ adrenalin	12
23	60/K	KC S	yok	hematemez melena	8.4	Eroziv gastrit	ABS+ adrenalin	4(eks)
24	73/E	diğer	ASA	melena	8.8	D. ülser	ABS+ adrenalin	7
25	47/K	malignite	diğer	hematemez melena	9.6	Malignite	ABS+ adrenalin	5
26	83/K	KBY	yok	melena	10.5	G. ülser	ABS+adr.+ polidokanol	3(eks)
27	76/K	KBY	ASA	hematemez melena	4.4	D. ülser	ABS+adr. + hemoklip	3

Kısaltmalar: KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KAH: Koroner arter hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KC S: Karaciğer sirozu, AF: Atriyal fibrilasyon, MVR: Mitral valv replasmanı, D.ülser: Duodenal ülser, G.ülser: Gastrik ülser, eks: eksitus, ABS: Ankaferd Blood Stopper, ASA: Asetil salisilik asit, NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuar ilaç, SF: Serum fizyolojik.

Klopidogrel kullanan hastamız yoktu. ABS uygulanan hastalar ilaç kullanımını açısından değerlendirildiğinde, hiç ilaç kullanmayan 12 hastanın 10' unda, sadece ASA kullanan 6 hastanın 3' ünde, sadece warfarin kullanan 2 hastanın 1' inde, ASA+NSAİİ kullanan 1 hastada, steroid kullanan bir hastada kanamanın durduğu, ASA+ warfarin kullanan 1 hastada ise ABS ile kanamanın durmadığı gözlemlendi (Tablo 11).

**Tablo 11.** ABS Uygulanan Hastalarda İlaç Kullanımı ve Sonuçlar

İlaç	Grup		Toplam (n)
	Durdu (n)	Durmadı (n)	
Yok	10	2	12
ASA	3	3	6
Warfarin	1	1	2
ASA + NSAİİ	1	0	1
ASA + Warfarin	0	1	1
Steroid	1	0	1
Diğer	3	0	3
Toplam (n)	19	7	26

#### 4.4. Hastaların Başvuru Şikayetleri

Çalışmaya alınan hastaların % 46'sının melena, % 38,4'ünün hematemez ve melena, % 7,7' sinin hematemez, %7.4' ünün de halsizlik, anemi gibi diğer şikayetlerle başvurduğu tespit edildi. Bu oranlara göre hastaların en sık melena şikayeti ile başvurdukları görüldü. ABS uygulanan hastalarda, başvuru şikayetleri ve işlem sonuçları Tabo 12' de verilmiştir.

**Tablo12.** ABS Uygulanan Hastalarda Başvuru Şikayetleri ve Sonuçlar

Başvuru şikayeti	Grup		Toplam (n)
	Durdu (n)	Durmadı (n)	
Hematemez	2	0	2
Melena	8	4	12
Hematemez + melena	7	3	10
Diğer	2	0	2
Toplam (n)	19	7	26

#### 4.5. Endoskopik Tanıları

ABS uygulanan tüm hastalar endoskopik tanılarına göre gruplandırıldı ve bu gruplara göre kanama kontrolü değerlendirildi. En sık lezyon duodenal ülser ve gastrik ülser idi. Sonuçlar gruplardaki hasta sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılmadan Tablo 13’ de verilmiştir.

**Tablo 13.** ABS Uygulanan Tüm Hastaların Endoskopik Tanıları ve Sonuçlar

Endoskopik bulgu	Grup		Toplam (n)
	Durdu (n)	Durmadı (n)	
Gastrik ülser	2	1	3
Duodenal ülser	9	3	12
Eroziv gastrit	0	2	2
Özofajit	2	0	2
Anastomoz ülseri	2	0	2
Dieulafoy lezyonu	1	1	2
Polipektomi	2	0	2
Malignite	1	0	1
Toplam	19	7	26

#### 4.6. Koagülasyon Parametreleri ve Kanama Kontrolü

Kanamamın ABS ile durdurulduğu ve durdurulamadığı hastalarda yaş, cinsiyet ve ilaç kullanımı arasında istatistiksel farklılık yok iken, koagülopati (INR, aPTT, trombosit sayısı) açısından fark anlamlı idi. Yani kanama kontrolü sağlanamayan hastalarda INR ve aPTT daha uzun, trombosit sayısı daha düşüktü. Endoskopi yapılan hastaların laboratuvar tetkiklerine bakıldığında kanamamın ABS ile durdurulabildiği 19 hastada ortalama trombosit sayısı 229771/mm<sup>3</sup> iken, durdurulamadığı 7 hastada ise 132232/mm<sup>3</sup> idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p< 0,05). Yine kanamamın durdurulduğu 19 hastada ortalama INR değeri 1,33, aPTT değeri 27,5 sn. iken durdurulamadığı 7 hastada INR 3,07, aPTT 39,1 sn. idi. Bu farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlı idi (p< 0,05).

#### 4.7. Kanama Şekli ve Kontrolü

ABS uygulanan kanamalı hastalar kanama şekline göre değerlendirildi. Buna göre; kanamaların % 15,3' ü fişkirir tarzda, % 84,7' si ise sızıntı tarzında kanama idi. Fişkirir tarzda kanaması olan 4 hastanın 3' ünde (% 75) ABS ile kanama durdurulurken, sızıntı tarzında kanaması olan 22 hastanın 16' sında (% 72) ABS ile kanama kontrolü sağlandı (Tablo 14). Kanama kontrolü açısından sonuçlar birbirine yakındı, ancak fişkirir tarzda kanaması olan hasta sayısı çok az idi.

**Tablo 14.** ABS Uygulanan Hastalarda Kanama Şekli ve Sonuçlar

Kanama Şekli	Grup		Toplam(n)
	Durdu (n)	Durmadı(n)	
Fişkirir	3	1	4
Sızıntı	16	6	22

#### 4.8. Endoskopik Yöntemlerin Sonuçları

Sadece SF uygulanan 27 hastanın 1 tanesinde kanamanın durduğu görüldü. SF sonrası kanamanın durmadığı ABS uygulanan 26 hastanın 19' unda kanama durdurulmuştu. Bu hastalar dışında kalan ve ABS ile hemostazın sağlanamadığı 7 hastanın 1 tanesinde kanama yaygın mukozal sızıntı şeklinde olduğu için diğer endoskopik hemostaz yöntemleri uygulanamadı. Geri kalan 6 hastaya ABS' ye ilave olarak diğer endoskopik tedavi yöntemleri uygulandı ve hepsinde kanamanın işlem anında durduğu görüldü.

**Tablo 15.** Endoskopik Tedaviler Sonrası Sonuçlar

Endoskopik işlem	Grup				
	Durdu (n)	Durmadı (n)	Tekrar kanama (n, %)	Ortalama transfüzyon (ünite)	Yatış süresi (ort. gün)
SF	1	26	1	3	1
ABS	19	7	3 (% 15,8)	2.4	6
ABS+Adrenalin	4	0	2 (% 33,3)	4.4	6.75
ABS+Adrenalin+Hemoklip	1	0			
ABS+Adrenalin+Polidokanol	1	0			

Fakat bu hastaların da üçte birinde (iki hastada) re-bleeding görüldü. Tüm hastalarda re-bleeding oranı % 23 idi. Sadece ABS ile kanamanın kontrol altına alındığı hastalarda re-bleeding oranı %15,8, ABS+diğer yöntemlerin kullanılarak kanamanın kontrol altına alındığı grupta re-bleeding oranı % 33,3 idi. Bu sonuçlara göre kanamanın durdurulmasında SF, ABS ve ABS+klasik yöntemlerin uygulandığı gruplar kıyaslandığında SF ile diğer iki grup arasında istatistiki fark olduğu görüldü (her biri için  $p<0.001$ ), ABS ile ABS+klasik yöntemler arasında ise istatistiki fark görülmedi (Tablo 15). Yine ABS ile kanaması durdurulan hastalarda ortalama transfüzyon sayısı 2,4 ünite, ABS+diğer yöntem uygulanan grupta ortalama transfüzyon sayısı 4,4 idi. Bu hastalardan sadece bir tanesi kontrol altına alınamayan kanama nedeniyle cerrahiye devredildi, genel durumunun bozuk olması nedeniyle opere edilemedi ve kaybedildi. Diğer hastalarda ise eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma replasmanı gibi destekleyici tedaviler ve sonrasında da seri endoskopik takip ve tedavi ile kanama kontrol altına alındı. İşlem sonrası ortalama hastanede yatış süresi sadece ABS uygulanan hastalarda 6 gün, ABS + diğer yöntemlerin uygulandığı hastalarda 6,75 gün idi. Toplam 4 hasta kaybedildi. Bunlardan bir tanesi kanamaya sekonder, diğerleri ise komorbit hastalıklar ve multi organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda ortaya çıkan ve *Thymus Vulgaris*, *Glycyrrhiza Glabra*, *Vitis Vinifera*, *Alpinia Officinarum* ve *Urtica Dioica* bitkilerinin standardize karışımından oluşan ABS' nin, bugüne kadarki çalışmalar ışığında, platelet ve koagülasyon sistemlerinden bağımsız olarak, protein ağları oluşturarak ve eritrosit agregasyonu sağlayarak pıhtı oluşturduğu ve hemostaz sağladığı anlaşılmaktadır (116).

Bu özelliğinden yola çıkarak özellikle dış tedavileri sonrasındaki kanamalar, yüzeysel cerrahi sonrası kanamalar ve cilt kesileri olmak üzere, kanamalarda topikal kullanımı gündeme gelmiş, çeşitli ordular tarafından da bu amaçla talep edilmiştir.

ABS' nin gastrointestinal kanamalardaki etkinliğini gösterir literatür çok azdır ve daha çok vaka sunumları şeklinde sınırlıdır (120, 122, 125, 126).

Yakın zamanda Kurt ve arkadaşlarının, gastrointestinal neoplastik lezyonların spontan ya da biyopsi sonrası kanamalarında, lezyonlara pipetle yıkama şeklinde ABS uyguladıkları retrospektif çalışmada, topikal ABS uygulamasıyla tüm hastalarda kanamanın durdurulduğu, izlenen süreçte tekrar kanama (re-bleeding) olmadığı ve sistemik bir yan etki görülmediği bildirilmiştir (118).

ABS' nin lokal uygulanmasının etkinliğini değerlendirdiğimiz prospektif çalışmamızda, kanamalı hastalarımızın en sık başvuru nedeni melena veya melena + hematemez, lezyonların büyük bir çoğunluğu ise literatürle de uyumlu olarak duodenal ve gastrik ülserdi.

Çalışmaya alınan hastalarımızda başlangıçta SF uygulanan grubun % 93,6'sında kanamanın durmadığı, ABS uygulanan grubun büyük bir kısmında (% 73) ise kanamanın kontrol altına alındığı gözlemlendi. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). Kalan hastaların da biri hariç tümünde ABS ile birlikte diğer endoskopik yöntemlerin uygulanması ile kanama durduruldu.

Hasta yaşının ileri olması ABS ile kanama kontrolünü güçleştirmekte idi.

Kanamaların şekli ve şiddetine göre değerlendirildiğinde fişkirir tarzda kanama sayısı az olmakla birlikte, fişkirir tarzda kanamalar ile sızıntı tarzında kanamaların ABS ile kontrolü birbirine benzer orandaydı.

Tekrar kanama açısından değerlendirildiğinde sadece ABS ile hemostazın sağlandığı 19 hastanın 3 tanesinde yani % 15,7'sinde tekrar kanama olduğu görüldü. Literatürde fişkirir ve sızıntı tarzında kanamalarda hiç endoskopik tedavi uygulanmaz ise tekrar kanama oranı % 100'e yakın iken (127), adrenalin enjeksiyonunda % 20, ablativ tedavide % 15-20, kombinasyon tedavisinde ise % 5-15' dir. Çalışmamızda da ABS

uygulanan ve hemostaz sağlanan hastalarda tekrar kanama oranının literatürdeki diğer endoskopik yöntemlerle (89, 90, 102) benzer oranlarda olduğunu gördük.

Sadece ABS ile kanamanın durmadığı hasta grubunda diğer endoskopik yöntemler ilave olarak uygulandığında hastaların % 33'ünde yakın dönemde tekrar kanama olduğunu görüldü. Bu da ABS ile durdurulamayan kanamaların, diğer yöntemlerle de durdurulmasının güç olduğu, durdurulsada tekrar kanama oranının yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Kanaması, sadece ABS uygulaması ile kontrol altına alınamayan hastalarda ortalama trombosit sayısının daha düşük, ortalama INR ve aPTT' değerlerinin daha yüksek düzeyde olması, koagülopatili hastalarda püskürtme yöntemiyle ABS uygulanmasının etkinliğinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. ASA ve warfarin kullananlarda da kanama kontrolü, hiç ilaç kullanmayanlara göre daha az oranda idi. Bu durum ABS' nin lezyonlar üzerinde protein ağı ve eritrosit agregatı ile tıkaç oluşturarak primer hemostaz sağlasa da, sekonder hemostaz mekanizmaları (trombosit, pıhtılaşma faktörleri) yeterli düzeyde çalışmadığından veya eksik olduğundan, koagülopatili hastalarda kanamanın devam edebileceği şeklinde açıklanabilir. Bu durumda, ABS' nin daha yüksek miktarlarda ve lezyon üzerinde farklı tekniklerle, mekanik kompres uygulama şeklinde, daha uzun süre tutulması düşünülebilir. Yada böyle hastalarda ABS' nin diğer endoskopik yöntemlerle kombinasyon tedavisi şeklinde uygulanması da farklı bir yaklaşım olabilir. Ancak unutulmamalıdır ki koagülopatisi olan hastalarda adrenalın enjeksiyonu da yetersiz kalabilmektedir (97,98).

Akut üst GİS kanamalarında klasik endoskopik yöntemlerle kanamalar % 90-95 oranında (5) durdurulabilmekte iken bizde bu oran ABS ile % 73 , ABS + klasik yöntemlerle % 96 bulunmuştur. Ayrıca ABS' nin sadece SF uygulamasına göre belirgin düzeyde üstün olduğu görülmüştür. Bu durum mevcut yöntemlere ABS ilavesinin üst GİS kanamaların kontrolünde önemli katkı sağlayacağını göstermektedir. Bu alanda yapılacak randomize kontrollü çalışmalar ABS' nin üst GİS kanamalarında tek başına ya da klasik yöntemler ile birlikte uygulandığında hangi ölçüde terapotik katkı sağlayacağını daha net olarak gösterecektir. Ayrıca kanama bölgesine uygulanan ABS' nin temas süresinin kanamanın durdurulmasında önemli rolü olacağı ve bu nedenle de ABS ile kanayan bölgenin daha uzun süre temasını sağlayan yöntemlerin (balon ya da huni benzeri kompresyon araçları) daha faydalı olacağı kanaatindeyiz. Tüm bu hususları içeren

randomize-çok merkezli çalışmaların tamamen yerli bir ürün olan ABS' nin üst GİS kanamalarındaki terapötik etkisini daha açık olarak göstermesi muhtemeldir.

ABS' nin, sprej kateter ile püskürtme yöntemiyle lezyonlara uygulanması, nazogastrik ya da tüp benzeri araçlarla uygulanmasına göre, lezyonlara daha homojen ve daha efektif temasını sağlayabilir.

Özetle bu sonuçlar, ABS' nin non-variseal üst GİS kanamalarında, özellikle de koagülopatisi olmayan genç hastalarda, topikal püskürtme yöntemiyle uygulanması, kanama kontrolü açısından etkin gözükmektedir. Tekrar kanama ihtimalinin yüksek olduğu vakalarda (kanama pıhtılaşma bozukluğu, dieulafoy lezyonu, arteryel kanama vs...) ABS kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak da değerlendirilebilir.

Bundan sonraki amaçlarımız, üst GİS kanamalarda bu ürünün diğer endoskopik yöntemlerle karşılaştırılması için randomize-kontrollü çalışmalar yapmak, farklı uygulama teknikleri ve daha yüksek dozların lokal uygulanmasının etkinliğini değerlendirmek olacaktır.

## 6. ÖZET

Non variseal üst gastrointestinal kanamalar (NVÜGİK) gastroenterologlar ve iç hastalıkları uzmanları tarafından sık görülmekte ve acil bir durum olarak önemini korumaktadır. 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. Bu nedenle endoskopik tedavi yöntemleri de son derece önemlidir. Bugüne kadar bilinen endoskopik tedavi yöntemleri arasında enjeksiyon skleroterapileri, hemoklip, heater prob, argon plazma koagulasyonu gibi etkinliği gösterilmiş tedaviler yer almaktadır. Son yıllarda Thymus vulgaris, Glycyrrhiza glabra, Vitis vinifera, Alpinia officinarum ve Urtica dioica bitkilerinin standardize karışımından oluşan Ankaferd Blood Stopper (ABS) isimli ürünün, topikal uygulandığı bölgelerde protein ve fibrin ağı ile hemostatik bir tıkaç oluşturarak pıhtılaşmayı sağladığı çalışmalarla gösterilmiştir. Biz de bunlardan yola çıkarak ABS' nin, NVÜGİK' lerde endoskopide sprej kateter ile püskürtme yöntemiyle uygulanmasının kanamanın kontrolü üzerine etkinliğini araştırmayı planladık.

Klinik, prospektif ve gözlemsel olarak dizayn edilen bu çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji endoskopi ünitesine acil servisten ve hastane içi servislerden hematemez, melena, hemoglobin/hematokrit düşüşü, genel durum bozukluğu gibi nedenlerle başvurup üst GİS kanaması şüphesi olan ve bu nedenle acil endoskopiye alınan hastalar çalışmaya alındı. Endoskopiye alınan bu hastalardan NVÜGİK olup, fişkirir ya da sızıntı tarzında aktif kanayan lezyonu bulunan hastalar çalışmaya alındı. Endoskopi esnasında varis kanaması olanlar ve aktif kanama bulunmayanlar çalışmadan dışlandı.

Çalışmaya alınan vakalarda kanamaya neden olan lezyonlara 8-10 cc SF uygulandı, SF ile kanamanın durmadığı hastalarda, lezyonlara öncelikle 8 cc ABS Medi-Globe marka sprej kateteri ile püskürtme şeklinde uygulandı. Bir süre sonra kanamanın durmadığı görüldüğünde ise diğer endoskopik hemostaz yöntemleri [enjeksiyon tedavisi, hemoklip, elektrokoagulasyon, ısıtıcı uç (heater probe), APC] uygulandı. Yoğun bakım ya da kliniğe yatırılan hastalar klinik ve laboratuvar olarak izlenerek (arteryel kan basıncı, nabız/dk sayısı, tilt testi, Hb-Htc'de düşme, günlük tuşe muayenesi gibi...) daha sonraki yeniden kanama, transfüzyon ihtiyacı, hospitalizasyon süresi, cerrahi ihtiyacı ve mortalite değerlendirildi. Toplanan tüm veriler SPSS 15.0 programına yüklendi, uygun istatistiksel

yöntemlerle değerlendirildi. Bu testlerde P değerinin 0.05 değerinin altında olduğu sonuçlar istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Toplam 220 hasta NVÜGİK ön tanısı ile endoskopik olarak çalışmaya alındı. Bu hastalardan 27' sinde non-variseal, fışkırır yada sızıntı tarzında aktif üst GİS kanaması mevcuttu. 193 hastada ise non-variseal, fışkırır ya da sızıntı tarzında aktif kanama özellikleri olmadığından çalışmadan dışlandı. Çalışmaya alınan hastaların 10'u (% 37) kadın, 17'si (% 63) erkek, yaş ortalamaları  $59\pm 17$  idi. En sık başvuru nedeni melena veya melena + hematemez, lezyonların büyük bir çoğunluğu ise duodenal ve gastrik ülserdi. Çalışmaya alınan ve SF ile kanamanın durmadığı hastalarımızın büyük bir kısmında (% 73) ABS ile kanamanın kontrol altına alındığı gözlemlendi ( $p < 0.001$ ). Kalan hastaların da biri hariç tümünde ABS ile birlikte diğer endoskopik yöntemlerin uygulanması ile kanama durduruldu. Fışkırır tarzda kanamalar ile sızıntı tarzında kanamaların ABS ile kontrolü birbirine benzer orandaydı (sırasıyla % 75; % 72). ABS uygulanan ve hemostaz sağlanan hastalarda tekrar kanama oranı (% 15,7) literatüre benzer oranlarda idi. Yine ABS ile kanaması durdurulan hastalarda ortalama transfüzyon sayısı 2,4 ünite, ABS+diğer yöntemlerin kullanılarak kanamanın kontrol altına alındığı grupta, ortalama transfüzyon sayısı 4,4 idi. ABS ile kanama kontrolü sağlanamayan hastalarda INR ve aPTT düzeyleri daha uzun, trombosit sayısı daha düşüktü (her biri için  $p < 0.05$ ).

Bu sonuçlar, ABS' nin non-variseal üst GİS kanamalarında, özellikle de koagülopatisi olmayan hastalarda, topikal püskürtme yöntemiyle uygulanması, kanama kontrolü açısından etkin gözükmektedir. Tekrar kanama ihtimalinin yüksek olduğu vakalarda ABS kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak da değerlendirilebilir. Bundan sonraki amaçlarımız, üst GİS kanamalarda bu ürünün diğer endoskopik yöntemlerle karşılaştırılması için randomize-kontrollü çalışmalar yapmak, farklı uygulama teknikleri ve daha yüksek dozların lokal uygulanmasının etkinliğini değerlendirmek olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Üst gastrointestinal sistem kanaması, Ankaferd

## 6. ABSTRACT

Non-variceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB) remains an important and emergent case for internal medicine and gastroenterology physicians. Esophago-gastro-duodenoscopy (EGD) gives us the chances of detecting and treatment of the bleeding lesion and serves us important prognostic informations about mortality, requirement of surgical intervention or rebleeding risk. For these reasons endoscopic treatment modalities are also very important. Some of the reliable endoscopic interventional techniques so far known are injection sclerotherapies, hemoclip, heater prob and argon plasm coagulation. In the last years, a herbal haemostatic agent named Ankaferd Blood Stopper (ABS) which is formed of a standart mixture of *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* and *Urtica dioica* plants. It is showed that it forms a network inside plazma with the interaction of proteins and fibrins where it is locally applied. In this study we planned to see the effectiveness of ABS in NVUGIB, where it is used with spreycatheter in endoscopic interventions.

This clinical, prospective, observational designed study included patients which admitted to Selcuk University Faculty of Medicine gastroenterology endoscopy unit from emergency room or the patients of other clinics which admitted with hematemesis, melena or fall of hemoglobin/hematocrit and so upper gastrointestinal bleeding suspicion and requires urgent endoscopic evaluation. From the patients who underwent endoscopic evaluation, active eruptional or leakage like NVUGIB lesions are included in the study. Variceal and non-active bleedings are excluded from the study.

During the endoscopy, the lesions first washed with 8-10 cc % 0.9 NaCl. If the bleeding couldn't be controlled then 8 cc ABS repelled with Medi-Globe spreycatheter. Again if the bleeding didn't stop then the other haemostatic techniques (injection therapy, hemoclip, electrocoagulation, heater probe, argon plasma coagulation) were performed. The patients were followed clinically and with laboratory tests (arterial blood pressure, beat/min, tilt test, fall of Hb/Htc, daily rectal examination etc.) and evaluated for rebleeding, transfusion requirement, hospitalisation time, need of surgical intervention and mortality. All data are statistically evaluated with SPSS 15.0 software. The results under a P value of 0.05 are accepted as reliable.

A total of 220 patients underwent endoscopic evaluation with the suspicion of NVUGIB. 26 of these patients had non-variceal, eruptional or leakage like bleeding. 194

patients were excluded because of the bleeding properties or variceal bleeding. 10 patients (38 %) were women, 16 were men (62 %) with an average age of  $58 \pm 17$  in this study. The most common reason for admission to hospital was melena or melena with hematemesis and the lesions most commonly seen were gastric or duodenal ulcers. In this study in a great ratio of patients (73 %) the bleeding was controlled with injection of ABS ( $p < 0.001$ ) whose bleeding couldn't be controlled with 0,9 % NaCl. The bleeding was controlled with additional endoscopic interventions in except one of the remaining patients. Both the eruptive or leakage like bleedings were controlled similarly (75 % and 72 % respectively) with ABS injection. Transfusion requirement of the patients whose bleedings were controlled with ABS injection was 0,89 and 2,28 whose bleedings were controlled with ABS + additional endoscopic interventions. The patients' bleedings couldn't be managed with ABS injection who had higher INR, aPTT levels and lower platelet counts (for each  $p < 0.05$ ).

These results show us that the topical injection of ABS in non-variceal upper gastrointestinal bleeding is effective in management of bleeding, especially in the patients without coagulopathy problem. If the rebleeding risk is high, ABS could be considered as a part of combination therapy. Our next aim is to plan randomised controlled clinical trials to compare this product with the other endoscopic interventions and evaluate the effectiveness of different application routes and locally applied higher doses.

**Key words:** Upper gastrointestinal bleeding, Ankaferd

## 7. KAYNAKLAR

1-Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J gastroenterol* 1995;90:206-10.

2-Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, et al. Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: relationship to sales of nonsteroidal antiinflammatory drugs and acid suppression medications. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2540-9.

3-Guglielmi A, Ruzzenente A, Sandri M, et al. Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscopy* 2002;34:778-86.

4-Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ* 1995; 311(6999):222-6.

5-Huang CS, Lichtenstein DR. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32(4):1053-78.

6-Mizrak D, İdilman R. Peptik ülser kanaması. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-special topics* 2008,1(2):10-3.

7-Ohmann C, Imhof M, Ruppert C, et al. Time-trends in the epidemiology of the peptic ulcer bleeding. *Scand J gastroenterol* 2005,40:914-20.

8-Post PN, Kuipers EJ, Mejer GA. Declining incidence of peptic ulcer but not of its complications: a nation wide study in the netherlands. *Aliment pharmacol ther* 2006;23:1587-93.

9-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 Jul 25;335(4):242-9.

10-Bernersen, B, Johnsen, R, Straume, B, et al. Towards a true prevalence of peptic ulcer: the Sorreisa gastrointestinal disorder study. *Gut* 1990; 31:989-92.

11-Aro, P, Storskrubb, T, Ronkainen, J, et al. Peptic ulcer disease in a general adult population: the Kalixanda study: a random population-based study. *Am J Epidemiol* 2006; 163:1025-34.

12-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.

13-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.

14-Ghan FKL, Leung WK. Peptic ulcer disease. *Lancet*,2002, 360: 933–41.

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-Arroyo MT, Forne M, De Argila CM, et al. The prevalence of peptic ulcer not related to Helicobacter Pylori or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter* 2004; 9:249-54.

18-Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, et al. Helicobacter Pylori infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1834-40.

19-Chiorean M, Locke G, Zinsmeister A, et al. Changing rates of Helicobacter Pylori testing and treatment in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:3015-22.

20-Özden A, Dumlu Ş, Dönderci Ö, Çetinkaya H, Soylu K, ve ark. Helicobacter Pylori enfeksiyonunun ülkemizde seroepidemiyojisi. *Gastroenteroloji*, 1992, cilt 3, sayı 4: 664-68.

21-Malferttheiner P, Megraud F, O’Morain C. Current concepts in the management of Helicobacter Pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772-81.

22-Cavallaro LG, Egan B, O’Morain C, Di Mario F. Treatment of Helicobacter Pylori infection. *Helicobacter* 2006; 11 (Suppl.1): 36-9.

- 23-Antos D, Schneider-Brachert W, Bastlein E, et al. 7-Day triple therapy of Helicobacter Pylori infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity. *Helicobacter* 2006; 11: 39-46.
- 24-Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, et al. Helicobacter Pylori eradication with either 7-day or 10-day triple therapy therapies, and with 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006; 20:113-7.
- 25-Di Mario F, Aragona G, Dal Bo N, et al. on the behalf of the Gastrointestinal Study Group (GISU). Bovine lactoferrin for the Helicobacter Pylori eradication: an open, randomized, multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 230: 1235-40.
- 26-Zullo A, De Francesco V, Scaccianoce G, et al. Quadruple therapy with lactoferrin for Helicobacter Pylori eradication: a randomised, multicentre study. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 496-500.
- 27-Wilcox CM, Shalek KA, Cotsonis G. Striking prevalence of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med* 1994;154(1):42-6.
- 28-Rodríguez LAG, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 2001; 3:98-101.
- 29-Cappell MS, Schein JR. Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug associated upper gastrointestinal toxicity. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(1):97-124.
- 30-Rodríguez 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.
- 31- Rodríguez 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.
- 32-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.
- 33-Donahue JG, Chan KA, Andrade SE, et al. Gastric and duodenal safety of daily alendronate. *Arch Intern Med* 2002; 162:936-42.

- 34-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.
- 35-Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature: reevaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine* 2006;85(6):331–64.
- 36-CP Armstrong, AL Blower. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut*, 1987; 28: 527-32.
- 37-Behrman SW, Management of Complicated Peptic Ulcer Disease. *Arch Surg*. 2005;140:201-8.
- 38-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.
- 39-Cappell MS. Clinical presentation, diagnosis, and management of gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am* 2005;89(2):243–91.
- 40-Pamela JJ, Mark F. Acute hemorrhagic erosive gastropathy and chronic chemical gastropathy. Uptodate, 2009 topic, ref.12.
- 41-Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438(1):1–12.
- 42-Chou FF, Eng HL, Sheen-Chen SM. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: analysis of prognostic factors. *Surgery* 1996;119(2):171–7.
- 43-Markku M, Jerzy L. Gastrointestinal Stromal Tumors: Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*, October 2006, Vol 130.
- 44-Wotherspoon A. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter Pylori*. *Annu Rev Med* 1998;49:289–99.
- 45-Chen LT, Lin JT, Tai JJ, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter Pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(18):1345–53.

- 46-Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after Helicobacter Pylori eradication. *J Clin Oncol* 2005;23(31):8018–24.
- 47-Trouillet N, Robert B, Charfi S, Bartoli E, Joly JP, Chatelain D. Gastric metastases. An endoscopic series of ten cases. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010 Jun 1.
- 48-Savides TJ, Jensen DM, Cohen J, et al. Severe gastrointestinal tumor bleeding: endoscopic findings, treatment and outcome. *Endoscopy* 1996;28(2):244–8.
- 49-Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1993;88(6):807–18.
- 50-Chalasani N, Cotsonis G, Wilcox CM. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia. *Am J Gastroenterol* 1996;91(11):2329–32.
- 51-Cappell MS, Lebwohl O. Cessation of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasias after aortic valve replacement. *Ann Intern Med* 1986;105(1):54–7.
- 52-Askin MP, Lewis BS. PÜsh enteroscopic cauterization: long-term follow-up of 83 patients with bleeding small intestinal angiodysplasia. *Gastrointest Endosc* 1996;43(6):580–3.
- 53-Gordon RL, Ahl KL, Kerlan RK, et al. Selective arterial embolization for the control of lower gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 1997;174(1):24–8.
- 54-Guy GE, Shetty PC, Sharma RP, et al. Acute lower gastrointestinal hemorrhage: treatment by superselective embolization with polyvinyl alcohol particles. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159(3):521–6.
- 55-Lee YT, Walmsley RS, Leong RW, et al. Dieulafoy’s lesion. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(2):236–43.
- 56-DiMaio CJ, Stevens PD. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007;17(2):253–72.
- 57-Schmulewitz N, Baillie L. Dieulafoy lesions: a review of 6 years of experience at a tertiary referral center. *Am J Gastroenterol* 2001;96(6):1688–94.
- 58-Norton ID, Petersen BT, Sorbi D, et al. Management and long term prognosis of Dieulafoy lesion. *Gastrointest Endosc* 1999;50(6):762–7.

- 59-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.
- 60-Abdalla SA, Geisthoff UW, Bonneau D, et al. Visceral manifestations in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *J Med Genet* 2003;40(7):494–502.
- 61-Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95(2):415–8.
- 62-Hisada T, Kuwabara H, Tsunoda T, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia showing severe anemia which was successfully treated with estrogen. *Intern Med* 1995;34(6):589–92.
- 63-Novitsky YW, Kercher KW, Czerniach DR. Watermelon Stomach: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Gastrointest Surg* 2003;7:652-61.
- 64-Mitchell S. Cappell, David Friedel. Initial Management of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding: From Initial Evaluation up to Gastrointestinal Endoscopy. *Med Clin N Am* 92 (2008) 491–509.
- 65-McGuirk TD, Coyle WJ. Upper gastrointestinal tract bleeding. *Emerg Med Clin North Am* 1996;14(3):523–45.
- 66-Stellato T, Rhodes RS, McDouglas WS. Azotemia in upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1980;73:486–9.
- 67-Gilberts DA, Saunders DR. Iced saline lavage does not slow bleeding from experimental canine gastric ulcers. *Dig Dis Sci* 1981;26:1065-8.
- 68-Silverstein FE, Gilbert DA, Tedeaco FJ, et al. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. II. Clinical prognostic factors. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 80-93.
- 69-Witting MD, Magder L, Heins AE, Mattu A, Granja CA, Baumgarten M. Usefulness and validity of diagnostic nasogastric aspiration in patients without hematemesis. *Ann Emerg Med*. 2004 Apr;43(4):525-32.

70-Arasaradnam RP, Donnelly MT. Acute endoscopic intervention in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Postgrad Med J* 2005;81:92-8.

71-Lee JG. What is the value of early endoscopy in upper gastrointestinal bleeding? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:534-5.

72-Rockall TA, Logan RF, Devlin Hb, et al. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *Lancet* 1996;347:1138-40.

73-Spiegel B, Vakil n, ofman J. Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: Is sooner beter? A systematic review. *Arch Intern Med* 2001;161:1393-404.

74-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.

75-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.

76-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.

77-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.

78-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.

79-Stollman NH, PÜtcha RV, Neustater BR, et al. The uncleared fundal pool in acute upper gastrointestinal bleeding: implications and outcomes. *Gastrointest Endosc* 1997;46: 324-7.

80-Coffin P, Pocard M, Panis Y, et al. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2002;56:174-9.

81-Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 17-23.

82-Barkun A, Bardou M, Marshall JK; Nonvariceal Upper GI Bleeding Consensus Conference Group. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2003;139:843-57.

83-Boonpongmanee S, Fleischer DE, Pezzullo JC, Collier K, Mayoral W, Al-Kawas F, et al. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(7): 788-94.

84-Khuroo MS, Farahat KL, Kagevi IE. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a metaanalysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(1): 11-25.

85-Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and metaanalysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *BMJ* 2005; 330(7491): 568-75.

86-Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton Pump Inhibitor Therapy for Peptic Ulcer Bleeding: Cochrane Collaboration Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clinic Proceedings* March 2007 vol. 82 no. 3: 286-96.

87-Erstad BL. Cost-effectiveness of proton pump inhibitor therapy for acute peptic ulcer-related bleeding. *Crit Care Med.* 2004;32:1277-83.

88-Barkun AN, Herba K, Adam V, Kennedy W, Fallone CA, Bardou M. High-dose intravenous proton pump inhibition following endoscopic therapy in the acute management of patients with bleeding peptic ulcers in the USA and Canada: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:591-600.

89-Elta GH. Acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002;5(2):147-52.

90-Kovacs TO, Jensen DM. Endoscopic treatment of ulcer bleeding. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10(2):143-8.

- 91-Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, Lieberman D, Disario JA, Guest-Warnick G. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:1-8.
- 92-Lin HJ, Wang K, Perng CL, Lee FY, Lee CH, Lee SD. Natural history of bleeding peptic ulcers with a tightly adherent blood clot: a prospective observation. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:470-3.
- 93-Laine L, Stein C, Sharma V. A prospective outcome study of patients with clot in an ulcer and the effect of irrigation. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:107-10.
- 94-Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidencebased approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:33-47.
- 95-Stiegman GV. Endoscopic approaches to upper gastrointestinal bleeding. *Am Surg* 2006;72(2):111-5.
- 96-Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, et al. A prospective randomized trial of large- versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2002;55(6):615-9.
- 97-Chung IK, Kim EJ, Lee MS, et al. Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 2001;33(11):969-75.
- 98-Villanueva C, Balanzo J, Espinos JC, et al. Prediction of therapeutic failure in patients with bleeding peptic ulcer treated with endoscopic injection. *Dig Dis Sci* 1993;38(11):2062-70.
- 99-Church NI, Palmer KR. Injection therapy for endoscopic haemostasis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14(3):427-41.
- 100-Church NI, Palmer KR. Ulcers and nonvariceal bleeding. *Endoscopy* 2003;35(1):22-6.
- 101-Jensen DM, Machicado G A. Endoscopic hemostasis of ulcer hemorrhage with injection, thermal, and combination methods. *Tech. Gastrointest. Endosc.* 2005; 7: 124-31.
- 102-Llach J, Bordas JM, Salmeron JM, et al. A prospective randomized trial of heater probe thermocoagulation versus injection therapy in peptic ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1996;43(2):117-20.

- 103-Kovacs TO. Management of upper gastrointestinal bleeding. *Curr. Gastroenterol.Rep.* 2008; 10: 535- 42.
- 104-Jaramillo J L, Carmona C, Gálvez C, De la Mata M, Mino G. Efficacy of the heater probe in peptic ulcer with a non-bleeding visible vessel: a controlled, randomised study. *Gut* 1993; 34: 1502–6.
- 105-Kanai M, Hamada A, Endo Y, et al. Efficacy of argon plasma coagulation in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2004;36(12):1085–8.
- 106-Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, et al. Aprospective randomized trial of endoscopic hemoclip versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. *AmJ Gastroenterol* 2002;97(9):2250–4.
- 107-Lin HJ, Perng CL, Sun IC, et al. Endoscopic haemoclip versus heater probe thermocoagulation plus hypertonic saline-epinephrine injection for peptic ulcer bleeding. *Dig Liver Dis* 2003;35(12):898–902.
- 108-Peng YC, Chen SY, Tung CF, et al. Factors associated with failure of initial hemoclip hemostasis for upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(6):562–3.
- 109-Cipolletta L, Bianco MA, Marmo R, et al. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2001;53(2):147–51.
- 110-Saltman JR, Strate LL, Di Sena V, et al. Prospective trial of endoscopic clips versus combination therapy in upper GI bleeding (PROTECT-UGI bleeding). *Am J Gastroenterol* 2005;100(7):1503–8.
- 111-Raju GS, Gajula L. Endoclips for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;59(2): 267–79.
- 112-Matsui S, Kamisako T, Kudo M, et al. Endoscopic band ligation for control of nonvariceal upper GI hemorrhage: comparison with bipolar electrocoagulation. *Gastrointest Endosc* 2002;55(2):214–8.

- 113-Adler DG, Leighton JA, Davila RE, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004;60(4):497–504.
- 114-Choa TS, Fock KM, Ng TM, et al. Epinephrine injection therapy versus a combination of epinephrine injection and endoscopic hemoclip in the treatment of bleeding ulcers. *World J Gastroenterol* 2005;11(7):1044–7.
- 115-Lo CC, Hsu PI, Lo GH, et al. Comparison of hemostatic efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 2006;63(6):767–73.
- 116-Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, et al: Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper®. *J Int Med Res* 2008; 36: 163-70.
- 117-Erçetin S, Haznedaroğlu İC, Kurt M, Onal İK, Aktaş A ve ark.. Ankaferd Bilimsel Perspektif ve Temel Klinik Veriler. 2007, S:66-70.
- 118-Kurt M, Akdoğan M, Onal İK, Kekilli M, Arhan M, Şorbagı A, Aksu S, Kurt OK, Haznedaroglu IC. Endoscopic topical application of Ankaferd Blood Stopper for neoplastic gastrointestinal bleeding: A retrospective analysis. *Dig Liver Dis.* 2010 Aug;42(8):594-5.
- 119-Tuncer I, Doganay L, Ozturk O. Instant control of fundal variceal bleeding with a folkloric medicinal plant extract: Ankaferd Blood Stopper. *Gastrointest Endosc.* 2010 Apr;71(4):873-5.
- 120- Kurt M, Kacar S, Onal İK, Akdoğan M, Haznedaroglu IC. Ankaferd Blood Stopper as an effective adjunctive hemostatic agent for the management of life-threatening arterial bleeding of the digestive tract. *Endoscopy.* 2008 Sep;40 Suppl 2:E262.
- 121-Ozaslan E, Pürnak T, Yıldız A, Akar T, Avcioglu U, Haznedaroglu IC. The effect of Ankaferd blood stopper on severe radiation colitis. *Endoscopy.* 2009;41 Suppl 2:E321-2.
- 122-Ibis M, Kurt M, Onal İK, Haznedaroglu IC. Successful management of bleeding due to solitary rectal ulcer via topical application of Ankaferd blood stopper. *J Altern Complement Med.* 2008 Nov;14(9):1073-4.

123-Teker AM, Korkut AY, Gedikli O, Kahya V. Prospective, controlled clinical trial of Ankaferd Blood Stopper in children undergoing tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 Dec;73(12):1742-5.

124-Meric Teker A, Korkut AY, Kahya V, Gedikli O. Prospective, randomized, controlled clinical trial of Ankaferd Blood Stopper in patients with acute anterior epistaxis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 Sep;267(9):1377-81.

125- Kurt M, Disibeyaz S, Akdogan M, Sasmaz N, Aksu S, Haznedaroglu IC. Endoscopic application of ankaferd blood stopper as a novel experimental treatment modality for upper gastrointestinal bleeding: a case report. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2156–8.

126-Kurt M, Oztas E, Kuran S, Onal IK, Kekilli M, Haznedaroglu IC. Tandem oral, rectal, and nasal administrations of Ankaferd Blood Stopper to control profuse bleeding leading to hemodynamic instability. *Am J Emerg Med* 2009;27:631.

127-Adler DG, Leighton JA, Davila RE, Hirota WK, Jacobson BC. ASGE guideline: The role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 2004 Oct;60(4):497-504.

## 8. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan, huzurlu bir eğitim ve çalışma ortamı sunan başta saygıdeğer hocam sayın Prof.Dr. Ali Demir'e ve onun nezdinde tüm değerli hocalarıma, bu çalışmanın yürütülmesinde bilgi ve becerileri ile yol gösterici olan, desteğini esirgemeyen sayın Uzm.Dr. Gökhan Güngör'e, asistanlık dönemi boyunca her an yanımda olan sayın Dr. İlker Polat'a ve bana çalışmamda desteği olan doktor ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma, istatistiki değerlendirmelerinden dolayı sayın Prof.Dr. Tahir Kemal Şahin'e ; tüm hayatım boyunca bugünlere gelmemde maddi-manevi hiçbir desteklerini esirgemeyen sevgili annem Fatma ve babam Eyyüp Göktepe'ye, hayatıma girdiği andan itibaren her türlü desteğiyle moral ve motivasyonumu artıran değerli eşim Dr.Halime Göktepe ve kızım Zehra'ya sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mevlüt Hakan GÖKTEPE