T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU
ŞEHİR HASTANESİ ACİL TIP KLİNİĞİ

C-REAKTİF PROTEİN/ALBUMİN ORANININ ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMASI NEDENİYLE ENDOSKOPİ YAPILAN HASTALARDA FORREST SINIFLAMASI İLE İLİŞKİSİ

DR. PINAR KAKI OĞUR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU
ŞEHİR HASTANESİ ACİL TIP KLİNİĞİ

C-REAKTİF PROTEİN/ALBUMİN ORANININ ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMASI NEDENİYLE ENDOSKOPİ YAPILAN HASTALARDA FORREST SINIFLAMASI İLE İLİŞKİSİ

DR. PINAR KAKI OĞUR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Asım KALKAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan, mesleki gelişimime büyük katkı sağlayan, tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında değerli desteğini esirgemeyen kıymetli hocalarım Prof. Dr. Asım Kalkan'a ve Doç. Dr. Öner Bozan'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık dönemim boyunca birlikte çalıştığım, mesai arkadaşlığı ve dostluklarıyla bu süreci daha anlamlı kılan çalışma arkadaşlarıma da gönülden teşekkür ederim.

Her aşamada sevgi, sabır ve destekleriyle yanımda olan değerli anneme ve babama, bana inanan, her zaman güç ve motivasyon kaynağım olan sevgili eşime ve hayatıma neşe ve anlam katan canım kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca katkısı bulunan tüm hocalarıma, ekip arkadaşlarıma ve emeği geçen herkese minnettarlığımı ifade eder, bu süreçteki desteklerinin mesleki gelişimimdeki önemini bir kez daha vurgulamak isterim.

Dr. Pınar Kakı OĞUR

İstanbul-2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
KISALTMALAR ve SiMGELER ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TABLOLAR ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ŞEKiLLER ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1. GİRİŞ ve AMAÇ ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2. GENEL BİLGİLER ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1. ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
2.1.2. ETİYOLOJİSİ ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ 16
2.1.4. PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI VE HELİCOBACTER PYLORİ 18
2.1.5. PEPTİK ÜLSER TEDAVİSİ VE FORREST KLASİFİKASYONU 20
2.1.6. KLİNİĞİ 23
2.1.7. HASTANIN İLK DEĞERLENDİRMESİ 24
2.1.8. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI 25
2.1.9. ENDOSKOPİ YÖNETİMİ 27
2.2. C-REAKTİF PROTEİN-ALBUMİN ORANI 28
2.2.1. C-REAKTİF PROTEİN 29
2.2.2. ALBÜMİN 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM **32**
3.1. ARAŞTIRMA TİPİ, YERİ, ZAMANI 32
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ 32
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI 32
3.4. ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ 34
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 34
4. BULGULAR **35**
5. TARTIŞMA **43**
6. SONUÇ ve ÖNERİLER **51**
7. KAYNAKLAR **52**
8. ÖZGEÇMİŞ **59**
9. EKLER **61**

KISALTMALAR ve SiMGELER

GİS : Gastrointestinal Sistem

NSAİİ : Non-steroid Anti İnflamatuar ilaç

AVM : Arteriovenöz Malformasyon

COX : Siklooksijenaz

PPİ : Proton Pompa İnhibitörü

IV : İntravenöz

Ort : Ortalama

PCC : Protrombin kompleks konsantresi

IL-6 : interlökin-6

CRP : C-reaktif protein

TABLOLAR

Tablo 1. Forrest Sınıflaması (4)..... 10

Tablo 2. Üst Gastrointestinal Kanamanın Nedenleri (1) 14

Tablo 3. Forrest Sınıflaması (4)..... 21

Tablo 4. Verilerin Genel Görünümü 35

Tablo 5. Acil Servise Başvurma Şikayetleri..... 37

Tablo 6. Hastaların Forrest Sınıflamasına Göre Ayrımları 38

Tablo 7. Forrest Sınıflaması ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Spearman Korelasyon Katsayıları (r) ve P-değerleri 38

Tablo 8. Endoskopi Yapılma Zamanı ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Spearman Korelasyon Katsayıları (r) ve P-değerleri 39

Tablo 9. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri 41

Tablo 10. Forrest Klasifikasyonunda Yüksek Riskli Grubun Belirleyicileri İçin Çok Değişkenli lojistik Regresyon Modeli Sonuçları 42

ŞEKiLLER

Şekil 1. Forrest Sınıflaması 22

Şekil 2. Farklı Peptik ülser Görüntülerine Yönelik Görüntü Analiz Çalışmasının İllüstrasyonu..... 23

Şekil 3. Hasta Seçimi Gösteren Şema..... 33

Şekil 4. WBC Değişim Eğrisi 40

Şekil 5. Nötrofil Değişim Eğrisi 40

ÖZET

C-Reaktif Protein/Albumin Oranının Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması Nedeniyle Endoskopi Yapılan Hastalarda Forrest Sınıflaması ile İlişkisi

Amaç: Çalışmamızın amacı peptik ülserde yeniden kanama için endoskopik sınıflama sistemi olan Forrest sınıflaması ile biyokimyasal belirteçlerin özellikle C-reaktif protein /albümin oranı (CAO) ile birlikte kullanımı sonucunda hastaların risk düzeyini daha doğru belirlemek olacaktır.

Yöntem: Kesitsel tipte olan bu çalışma, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniğine 1 Ocak 2020 - 1 Ocak 2025 tarihleri arasında başvuran GİS kanaması şüphesi ile endoskopi yapılan olguların dosyalarının retrospektif olarak değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Kriterlere uyan 179 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların endoskopi öncesi yapılan biyokimyasal testlerindeki belirteçler ile endoskopi sonucunda karar verilen Forrest sınıflamasındaki yerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda dahil edilme kriterlerini karşılayan 179 hasta bulunmaktadır. Hasta grubu, 126 erkek (%70,4) ve 53 kadından (%29,6) oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 57,80±20,29 yıl olup, yaş aralığı 18 ile 95 arasındadır. Hastaların başvurusundan endoskopi yapılmasına kadar geçen süre ortalama 17,44±16,77 saat olup, bu süre 4 saat ile 127 saat arasında değişen bir aralıktadır. Hastaların başvuru anında alınan kan örneklerinden elde edilen temel laboratuvar bulguları şöyledir. Ortalama hemoglobin değeri 9,78±3,46 g/dL (3,5–29,4). Ortalama WBC sayısı 10,48±3,90×103/µL (3,34–33,45) idi. Ortalama nötrofil sayısı 8,55±11,91×103/µL (2,07–158,00) idi. Ortalama trombosit sayısı 240,47±81,07×103/µL (25,0–485,0) idi. Ortalama CRP düzeyi 20,09±41,65 mg/L (0,20–295,00) olarak ölçülmüştür. Ortalama albümin değeri 34,40±6,68 g/L (14,90–49,40) olarak ölçülmüştür. CAO'nın ortalaması 0,76±1,85 (0,004–13,010) olarak hesaplanmıştır. Hastaların büyük bir çoğunluğu, 120 hasta (%67,0), kanamanın durduğu ve yeniden kanama riskinin en düşük olduğu Forrest III (temiz tabanlı ülser) kategorisinde yer almaktadır. Yüksek riskli kanama gösteren lezyonlar ise daha az sıklıkta gözlenmiştir: Forrest Ib (sızıntı şeklinde kanama) %10,6, Forrest IIb (yapışık pıhtı) %6,1 ve Forrest IIa (görünür damar) %5,5

oranında saptanmıştır. Aktif kanamanın en şiddetli formu olan Forrest Ia (fışkırır tarzda kanama) ise sadece bir hastada (%0,6) görülmüştür.

Sonuç: Çok değişkenli lojistik regresyon modeli sonuçlarına göre WBC sayısı ve CAO yaş için düzeltme yapıldıktan sonra Forrest sınıflamasında yüksek riskli grup için bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı belirteçlerdi. Sonuç olarak çalışmamız Forrest sınıflaması ile biyokimyasal belirteçlerin ilişkisini gösteren ilk çalışmadır. Bu bulgularımız enflamatuvar belirteçlerin, Forrest sınıflaması ile belirlenen endoskopik olarak daha ciddi kanama bulguları ile ilişkili olabileceği hipotezini desteklemektedir. Klinik olarak, bu belirteçlerin risk skorlama sistemlerine entegre edilmesi potansiyeli bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: C-reaktif protein, Albumin, Forrest sınıflaması, peptik ülser kanaması

ABSTRACT

Relationship of C-Reactıve Protein/Albumin Ratio with the Forrest Classification in Patients who have undergone Endoscopy due to Upper Gastrointestinal System Bleeding

Aim: The objective of our study is to more accurately determine the risk level of patients with peptic ulcer rebleeding by combining the Forrest classification, an endoscopic classification system, with biochemical markers, specifically the C-reactive protein to albumin ratio (CAR).

Method: This cross-sectional study was conducted by retrospectively evaluating the files of patients who presented to the Emergency Department of Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital between January 1, 2020, and January 1, 2025, and underwent endoscopy due to suspected gastrointestinal bleeding. A total of 179 patients meeting the inclusion criteria were included in the study. The study compared the biochemical markers from tests performed before endoscopy with the Forrest classification determined as a result of the endoscopy.

Findings: Our study included 179 patients who met the inclusion criteria. The patient group consisted of 126 men (70.4%) and 53 women (29.6%). The average age of the patients was 57.80±20.29 years, with an age range from 18 to 95 years. The average time from patient admission to endoscopy was 17.44±16.77 hours, ranging from 4 to 127 hours. The baseline laboratory findings from blood samples taken at the time of admission are as follows: The average hemoglobin value was 9.78±3.46 g/dL (3.5–29.4). The average WBC count was 10.48±3.90×103/µL (3.34–33.45). The average neutrophil count was 8.55±11.91×103/µL (2.07–158.00). The average platelet count was 240.47±81.07×103/µL (25.0–485.0). The average CRP level was 20.09±41.65 mg/L (0.20–295.00). The average albumin value was 34.40±6.68 g/L (14.90–49.40). The average CAR was calculated as 0.76±1.85 (0.004–13.010). The majority of patients, 120 (67.0%), were in the Forrest III category (clean-based ulcer), where bleeding has stopped and the risk of rebleeding is lowest. Lesions showing highrisk bleeding were observed less frequently: Forrest Ib (oozing bleeding) at 10.6%, Forrest IIb (adherent clot) at 6.1%, and Forrest IIa (visible vessel) at 5.5%. The most severe form of active bleeding, Forrest Ia (spurting bleeding) are seen in only one patient (0.6%).

Conclusion: According to the results of the multivariate logistic regression model, WBC count and CAR were found to be independent and statistically significant markers for high-risk Forrest status, after adjusting for age. As a result, our study is the first to demonstrate a relationship between Forrest classification and biochemical markers. These findings support the hypothesis that inflammatory markers may be associated with more severe bleeding findings determined endoscopically by the Forrest classification. Clinically, there is a potential to integrate these markers into risk scoring systems.

Keywords: C-reactive protein, Albumin, Forrest classification, peptic ulcer bleeding

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Acil servis başvurularının önemli bir kısmını üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları oluşturur ve mortalite oranı %5–10 arasında değişmektedir (1). Bunun en sık nedenlerden biri peptik ülser hastalığıdır (2). Özellikle Helicobacter pylori enfeksiyonu, non-steroid antienflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı ve stres gibi faktörler peptik ülser gelişimini tetikler. Kanama, ülserin erozyon yoluyla bir damar yapısını etkilemesi sonucu ortaya çıkar. Peptik ülser kaynaklı kanamalar genellikle hematemez (kanlı kusma) veya melena (siyah dışkı) ile kendini gösterir. Endoskopik değerlendirme hem tanı hem de tedavi açısından kritik öneme sahiptir. Endoskopi ile ülserin lokalizasyonu, büyüklüğü ve kanama riski belirlenebilir (3).

Üst GİS kanamalarında multidisipliner bir yaklaşım sergilemek tedavinin sürdürülebilirliği ve başarısı için önemlidir. Endoskopik olarak peptik ülserlerin kanama riski Forrest sınıflaması ile değerlendirilir **(Tablo 1)**. Bu sınıflama, ülserin görünümüne göre aktif kanama, yakın zamanda kanamış veya düşük riskli lezyonları ayırt eder.

Tablo 1. Forrest Sınıflaması (4)

Forrest Sınıfı	*Tanım*	*Kanama Riski*
Ia	Aktif arteriyel spurting kanama	Yüksek
Ib	Aktif sızıntı tarzı kanama	Yüksek
IIa	Kanama odağında görünür damar	Orta
IIb	Ülser yüzeyinde yapışık pıhtı	Orta
IIc	Hematinle kaplı ülser tabanı	Düşük
III	Temiz ülser tabanı, kanama yok	Çok düşük

Forrest sınıflaması, endoskopik tedavi gerekliliğini ve yeniden kanama riskini belirlemede yol göstericidir. Ia ve Ib lezyonlar acil endoskopik müdahale gerektirirken, IIa ve IIb olgularında da genellikle endoskopik hemostaz uygulanır (5).

C-reaktif protein (CRP) ve serum albumin düzeyleri, sistemik inflamasyon ve beslenme durumu hakkında bilgi verir. CRP/albümin oranı (CAO), özellikle kritik hastalarda prognostik bir belirteç olarak kullanılmaktadır (6). Üst GİS kanamalı

hastalarda bu oran, mortalite ve komplikasyon riskini öngörmede yardımcı olabilir. Yüksek CAO, artmış inflamasyon ve kötü beslenme durumunu gösterir. Düşük serum albumin, gastrointestinal kanama sonrası iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir. Literatürde CAO ≥1.5 olması, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (7). Bu oran, Forrest sınıflaması ile birlikte değerlendirildiğinde hem klinik hem de endoskopik risk sınıflandırmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Özellikle yaşlı ve komorbid hastalığı olan bireylerde bu parametrelerin birlikte kullanımı, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli olacaktır.

Çalışmamızın amacı peptik ülserde yeniden kanama için endoskopik sınıflama sistemi olan Forrest sınıflaması ile biyokimyasal belirteçlerin özellikle CAO ile birlikte kullanımı sonucunda hastaların risk düzeyini daha doğru belirlemek olacaktır. Bu sayede hastaların yatış süresi optimize edilebilecek, yeniden kanama riski azaltılabilecek, gereksiz müdahaleler önlenecek ve mortalite ve morbidite oranları düşürülebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Üst GİS kanaması, kanamanın duodenum ile jejunum arasındaki anatomik sınır olan Treitz bağının proksimalinde meydana geldiği GİS kaynaklı olan kanamalardır. Aşikâr üst GİS kanaması genellikle melena veya hematemez olarak ortaya çıkar, ancak ani ve yüksek hacimli kanamalarda hematokezya olarak da görülebilir. Üst GİS kanaması şüphesi olan bir hastanın ilk değerlendirmesi sırasıyla, hemodinamik durumun değerlendirilmesi, potansiyel risk faktörlerinin belirlenmesi ve bakım düzeyinin değerlendirilmesi ile başlar. Resüsitasyon önlemlerinin ardından, kanama kaynağını teşhis etmek ve potansiyel olarak tedavi etmek için endoskopik değerlendirme yapılabilir. Tekrarlayan kanama eğilimini artıran risk faktörleri belirlenmeli ve önlem alınmalıdır (8).

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Üst GİS kanamaları acil servis başvurularında önemli bir yer tutar. Genel mortalite oranı %2-15 arasında değişir. Bu kanamalar, acil servis başvurularının yaklaşık %1-2'sini oluşturur ve hastane yatışlarının önemli bir nedenidir. Görülme sıklığı yılda yaklaşık 100.000 kişide 50-150 vaka arasında değişir. Erkeklerde daha sık görülür. Vakaların yaklaşık %80'i kendiliğinden durur, ancak geri kalan kısmı ciddi müdahale gerektirir. Üst GİS kanaması, alt GİS kanamadan beş kat daha fazla görülür ve şiddetine bağlı olarak yüksek oranda morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. Üst GİS vakalarında %2-10 oranında ölüm oranı bildirilmektedir. Yaşlı hastalarda yüksek mortalite riski taşır. Ek hastalığı olan bireylerde bu oran daha yüksektir. Vakaların %70'e yakınını 60 yaş üzerindeki hastalar oluşturmaktadır (9).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, her yıl yaklaşık 350.000 civarında üst GİS nedenli hastane yatışı gerçekleşmektedir (10) Görülmektedir ki dünya çapında ortalama 100.000 de 100 civarında yani %0,1 oranında hastane yatış insidansı bulunmaktadır. Üst GİS kanamasının insidansı, morbiditesi ve mortalitesi yaşla birlikte artış göstermektedir. Erken tanı yaşlı bireylerde kanamanın yönetilmesi açısından önem taşımaktadır (11).

Masif üst GİS kanaması genellikle melena veya hematemez olarak ortaya çıkar, ancak ani ve yüksek hacimli kanamalarda hematokezya olarak da görülebilmektedir. Üst GİS kanaması şüphesi olan bir hastanın ilk değerlendirmesi sırasıyla,

hemodinamik durumun değerlendirilmesi, potansiyel risk faktörlerinin belirlenmesi ve bakım düzeyinin değerlendirilmesi ile başlar. Resüsitasyon önlemlerinin ardından, kanama kaynağını teşhis etmek ve potansiyel olarak tedavi etmek için endoskopik değerlendirme yapılmalıdır. Tekrarlayan kanama eğilimini artıran risk faktörleri belirlenmeli ve önlem alınmalıdır (12).

2.1.2. ETİYOLOJİ

Üst GİS kanaması iki farklı sebeple oluşabilir. Bu sebepler portal hipertansiyon ve sirozla ilişkili nedenler ya da portal hipertansiyonla ilişkili olmayan nedenler şeklinde ayrılabilir **(Tablo 2)**. Portal hipertansiyona bağlı olmayan üst GİS kanamasının en yaygın nedenleri peptik ülser hastalığı ve eroziv gastrit/özofajittir (13). Eroziv özofajit ve gastrit genellikle kronik asit reflüsü, ilaçların yan etkileri (NSAİİ, bifosfonatlar ve tetrasiklinler dahil) veya enfeksiyonlar (örneğin Candida türleri, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüsü) sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Kronik asit reflüsü, yaşlı hastalarda olduğu kadar genç hastalarda da yaygın görülebilmektedir. Reflü yaşlılarda daha yaygın görülür ve bu hastalar da uzun yıllar boyunca devam eden reflü sonucunda gençlere kıyasla eroziv özofajit gibi sonuçlarla karşılaşma olasılığı daha yüksektir (14). İlaç kaynaklı özofajit de sıklıkla 5'inci dekat ve sonrasında daha sık görülmektedir. Bu dönemde kullanılan ilaçların yan etkisine bağlı olarak sıklığı artmaktadır. Özellikle bifosfonatlar, eroziv özofajite neden olabilen ilaç sınıfları arasında yer alır ve hastaların yaklaşık %26'sında eroziv özofajit'e yol açabileceği gösterilmiştir. Bifosfonat kullanan hastalara, ilacı 180–240 mL (6–8 oz) su ile almaları ve yuttuktan sonra en az 30 dakika boyunca dik pozisyonda kalmaları önerilir (15). Böylece reflü özofajit riski azaltılabilir. Eroziv gastrit/özofajitli hastalar genellikle melena yerine hematemez ile başvururlar ve bu hastalardaki klinik seyir, diğer kanama nedenlerine kıyasla genellikle daha iyi huyludur (9).

Mallory-Weiss yırtıkları, gastroözofageal bileşke bölgesinde tekrarlayan öğürme veya kusma epizodları sonucu oluşan uzunlamasına mukoza yırtıklardır. Bu yırtıklar, submukozal kan damarlarından kanamaya yol açabilir. Klasik olarak, bu yırtıklar, başlangıçta berrak olan ve zamanla hematemeze dönüşen tekrarlayan kusma epizodları olan hastalarda görülür (16).

Arteriovenöz malformasyonlar (AVM), üst GİS kanaması ile ilişkili en yaygın vasküler anomalilerdir (17,18). Sıklığı yaşla ile birlikte artmaktadır. Anormal kan damarları genişleyerek üzerindeki mukozayı erozyona uğratır ve venöz kanamaya neden olur. Genellikle ince bağırsakta bulunurlar, ancak nadiren mide içinde de görülebilirler. Kronik böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar AVM gelişimi açısından artmış risk altındadır. AVM kaynaklı GİS kanaması aort stenozu olan hastalarda görülen ve Heyde sendromu olarak bilinen bir triadın parçası olarak da ortaya çıkabilir (19). Dieulafoy lezyonları, üzerindeki mukozayı erozyona uğratan anormal şekilde genişlemiş submukozal arterlerdir ve ani arteriyel kanamaya neden olabilir. Kanamanın arteriyel doğası nedeniyle, AVM'lere kıyasla daha belirgin hemodinamik instabiliteye yol açma eğilimindedirler (4).

Aortoenterik fistüller, nadir ancak potansiyel olarak yıkıcı üst GİS kanama nedenlerindendir. Bu fistüller ya kendiliğinden (primer) ya da aort rekonstrüksiyonu sonrası (sekonder) gelişebilirler. En sık olarak aort ile duodenum arasında oluşurlar (20,21). Genellikle ilk semptom olarak birkaç saat veya gün içinde gelişebilecek büyük bir kanamadan önce sentinel kanama ile kendini göstermesidir. Aortoenterik fistüllerin yüksek mortalite oranı nedeniyle, aort hastalığı öyküsü olan ve GİS kanaması açısından değerlendirilen hastalar radyografik ve endoskopik olarak incelenmeli ve fistül saptanması durumunda acil cerrahi müdahaleye alınmalıdır (20).

Tablo 2. Üst Gastrointestinal Kanamanın Nedenleri (1)

Neden	*Açıklama*
Peptik ülser hastalığı	Hastaneye yatışı gerektiren üst GİS kanamaların en yaygın nedenidir. Risk faktörleri arasında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımı yer alır.

Eroziv gastroözofajit	Uzun süreli gastroözofageal reflü ve/veya NSAİİ kullanımıyla ilişkilidir. Majör kanama nadiren görülür.
Özofagus/gastrikvarisler	Portal venöz basıncın arttığı siroz ve portal ven trombozu gibi hastalıklarda gelişebilir.
Mallory-Weiss yırtığı	Genellikle tekrarlayan kusma veya öğürme sonucu özofagogastrik bileşke yakınında oluşan mukozal yırtıktır. Temel bulgusu hematemezdir.
Dieulafoy lezyonu	Anormal şekilde dilate submukozal arterden kaynaklanan kanamadır. Arteriyel karakteri nedeniyle ciddi hemodinamik bozulmalara yol açabilir.
Arteriovenöz malformasyonlar	Arter ve venler arasında anormal bağlantılardır. Genellikle distal ince bağırsakta görülse de üst GİS'de de bulunabilir.
Gastrik antrum vasküler ektazisi	Siroz ve kronik böbrek hastalığıyla ilişkili olarak gelişen gastrik venlerdeki anormal genişlemelerdir.
Portal hipertansif gastropati	Portal basıncı artıran hastalıklarda submukozal konjesyon sonucu gelişir.
Malignite	Açık üst GİS kanamasının nadir nedenidir (22).

Aortoenterik fistül	Nadir fakat potansiyel olarak ölümcül bir üst GİS kanama nedenidir. Aort hastalığı veya yakın zamanda geçirilmiş aort cerrahisi olan hastalarda düşünülmelidir.

2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş, sigara kullanımı, alkol tüketimi, peptik ülser hastalığı öyküsü, portal hipertansiyon ve bazı ilaçlar, üst GİS kanama riskini artıran etkenler arasında yer alır (23). Farklı çalışmalar göstermektedir ki ileri yaş ek bir risk faktörüdür. Bu durum yüksek olasılıkla yaşla birlikte oluşan ek hastalık insidansının artmasının yanı sıra yaşlı hasta popülasyonundaki fizyolojik değişikliklerin de rolü bulunmaktadır (8).

Mide çeperinde bulunan parietal hücreler sindirim için gerekli olan ve B12 vitamini emilimini sağlayan hidroklorik asit ve intrinsik faktör üreten özelleşmiş hücrelerdir. Bu hücreler günde yaklaşık 2 litre hidroklorik asit üretir. Mide ph'sı bu şekilde 1-2 düzeyine iner. Bu asidik ortam sindirimi sağladığı gibi bağışıklık sistemi içinde önemlidir. Mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal bir bariyer işlevi görür. Mide mukozasının bikarbonat salgısı sayesinde mideyi asiditeye karşı korur. Ancak epitel tabakasının asit içeriğine karşı koruması yoktur. Midede hem sindirimin olması hem de mide tabakasının korunması bu dengeye bağlıdır (24).

Asetil salisilik asit koroner hastalık öyküsü olan hastalarda sekonder profilaksiye yönelik sık kullanılan ve Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık reçete edilen ilaç grubudur. 40 yaş üstü hastaların çoğu bir doktor önerisi olmadan veya reçete olmadan kendileri kullanmaya başlamaktadırlar (26).

Antitrombositer tedavisi için kullanılan ADP Reseptör ($P2Y_{12}$) antagonistleri klopidogrel, prasugrel ve tikagrelor gibi ilaçlar GİS kanaması için önemli risk faktörleridir. $P2Y_{12}$ ADP reseptörü trombosit yüzeyinde yer alır ve agregasyonu kolaylaştırır. Akut koroner sendromun tedavisinde kullanılabildiği gibi proflaktik olarak tromboembolizm, miyokard enfarktüsü ya da felç riski taşıyan hastalarda da kullanılabilir. Bu reseptörü kompetitif şekilde inhibe eden bu ilaç grubu, pıhtı

oluşumunu bozarak ve kanama riskini artırmaktadır. Bu ajanlar, yaşla birlikte görülme sıklığı artan inmeye sekonder profilaksi için, akut koroner sendromda ve periferik arter hastalığı gibi durumlarda sıkça reçetelenebilmektedirler (27, 28). Bu sınıftaki ilaçlar sıklıkla GİS kanama riskini arttırsa da ilaçlar arasında farklı insidanslarda kanama riski bulunmaktadır. 60.000'den fazla hastayı içeren bir meta-analizin sonucuna göre üçüncü kuşak bir $P2Y_{12}$ inhibitörü olan prasugrel'in, klopidogrel'e göre anlamlı şekilde daha yüksek GİS kanama oranını arttırdığı tespit edilmiştir (29). Warfarin, K vitamini bağımlı olan faktör II, VII, IX, X ile protein C ve S gibi koagülasyon faktörlerinin sentezini inhibe ederek etkili olan yaygın kullanımı olan bir antikoagülandır. Warfarinin atriyal fibrilasyona bağlı emboli profilaksisinde, venöz tromboembolide profilaksisinde, mekanik kapak değişimi sonrası antikoagülasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Warfarin kullanımı sonucunda GİS kanama riskinin artırdığı bilinmektedir (29). Warfarin kullanımı doğrudan etkili antikoagülanların geliştirilmesi ile azalmıştır. Yeni bulunan bu ilaç grubu ile ilaç etkileşimi daha az olmakta ve koagülasyon izlemine gerek duyulmamaktadır. Bu grup içinde dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban isimli ilaçlar yer almaktadır. Bu ilaçlar, farklı koagülasyon faktörlerini doğrudan inhibe ederek pıhtı stabilizasyonunu bozar (30,31). Doğrudan etkili antikoagülanlar inme ve VTE profilaksisinde kullanılmaktadır ancak kapak değişimi sonrası antikoagülasyon için onay almamışlardır. Bu gruptaki ilaçlardan GİS kanama riskini en fazla arttıran ajanın rivaroksabaın olduğu, en az arttıranın ise apiksaban olduğu tespit edilmiştir (30). Başka bir çalışmada ise dabigatranın GİS kanamasını warfarine göre %5 arttırdığı görülmüştür (32).

Özofageal varislerin rüptürü, portal hipertansiyona bağlı üst GİS kanamasının en ciddi belirtisidir (33). Portal hipertansiyon dünya genelinde en sık sebebi sirozdur. Bunun yanında portal ven trombozu, hepatik ven trombozu (Budd-Chiari sendromu) veya kalp hastalıkları gibi başka nedenlere de bağlı olabilir. Siroz, portal hipertansiyona iki farklı mekanizma ile yol açmaktadır. İlki fibrotik karaciğerin portal venöz akıma karşı direncinin artırması sonucunda, ikincisi ise nitrik oksit ile endotel benzeri büyüme faktörü gibi splanknik arteriyel vazodilatörlerin üretimini arttırması sonucunda oluşmaktadır (34). Bu durum, portal kanın tributer venlere şantlanmasına ve duvarı ince olan, rüptür riski taşıyan varislerin oluşumuna neden olur. Varislerin en sık görüldüğü yer distal özofagustur ancak mide ve GİS'in diğer bölümlerinde de

bulunabilirler. Küçük varislerde yıllık kanama görülme oranı %5 iken, büyük varislerde bu oran %15'e kadar çıkmaktadır. Portal hipertansif gastropati, portal hipertansiyona bağlı gelişen ve genellikle daha hafif seyreden bir diğer üst GİS kanama nedenidir. Portal hipertansif gastropati, portal hipertansiyona bağlı olarak gelişen mukozal frajilite ve ödemi ifade eder. Portal hipertansiyonu olan hastalarda, dilate gastrik mukozal venler nedeniyle gastrik antral vasküler ektazi görülebilir. Endoskopik görünümünden dolayı gastrik antral vasküler ektazi bazen "karpuz mide" olarak adlandırılır.

2.1.4. PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI VE HELİCOBACTER PYLORİ

Peptik ülser hastalığı üst GİS kanamasının açık ara en yaygın nedenidir ve tüm üst GİS kanamalarının yaklaşık %30-%60'ını oluşturur (35). Peptik ülser, gastrik veya duodenal mukozada meydana gelen, muscularis mucosayı aşarak GİS duvarının daha derin tabakalarına uzanan bir defekttir. Ülser semptomları asemptomatik durumdan hayatı tehdit eden GİS perforasyonuna kadar uzanabilir. Peptik ülser hastalığının en yaygın nedenleri, Helicobacter pylori enfeksiyonu ve kronik NSAİİ kullanımıdır (36).

Helicobacter pylori, spiral şekilli, üreaz üreten, gram-negatif bir bakteridir ve dünyadaki en yaygın bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. Helicobacter pylori enfeksiyonunun dünya genelindeki prevalansı yaklaşık %50 civarındadır ve yaşla birlikte artış gösterir. Yapılan çalışmalara göre, gelişmiş ülkelerde 60 yaş üzerindeki kişilerin %50'sinden fazlasında Helicobacter pylori bulunurken, az gelişmiş ülkelerde bu oran %80'e kadar çıkabilmektedir. Helicobacter pylori'nin kesin bulaşma şekli hâlâ tam olarak bilinmemekle birlikte, enfekte ebeveynlerin çocuklarında enfeksiyon oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum, fekal-oral bulaşma yollarının yaşamın erken dönemlerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (37). GİS'e girdikten sonra Helicobacter pylori, flagellaları sayesinde mukozal epitelyuma doğru hareket eder ve kemotaksis yoluyla yüksek üre konsantrasyonlarının bulunduğu bölgelere yönelir. Bakteri, mukozadaki foveolar hücrelere yapışabilir ve bakteriyel hayatta kalma ve çoğalma için önemli olan çeşitli virülans faktörlerini salgılar. Üreaz, helicobacter pylori'nin hayatta kalması açısından en önemli virülans faktörlerinden biridir çünkü üreyi amonyağa dönüştürerek yüksek asidik mide ortamını tamponlamaya yardımcı olur. Helicobacter pylori ayrıca mukozal epitel hücrelerine

zarar veren ve mukozal bütünlüğü zayıflatan diğer virülans faktörlerini de salgılar. Bu salgılar ile gastroduodenit ve peptik ülser gelişimine yol açar (37). Helicobacter pylori enfeksiyonuna bağlı gelişen kronik gastrit, gastrik adenokarsinom veya mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması gelişme riskini artırır (38–41).

Helicobacter pylori enfeksiyonunun tanısı endoskopik biyopsi, dışkı antijen testi veya üre nefes testi ile yapılabilir. Testler ve özellikleri **tablo 3**'te verilmiştir. Üreaz boyaması ile yapılan endoskopik biyopsi, H. pylori tanısında en hassas ve en spesifik yöntemlerden biridir; duyarlılığı %90, özgüllüğü ise %95 civarındadır. Ancak bu yöntem, mevcut tanı testleri arasında en invaziv ve en pahalı olanıdır. Üre nefes testi, helicobacter pylori varlığını saptamak için kullanılan noninvaziv bir testtir. Hastalara izotopla işaretlenmiş karbon içeren (C13 veya C14) üre çözeltisi verilir (51). Helicobacter pylori varlığında bu üre, amonyağa ve işaretli karbondioksit (CO_2)'e dönüşür. İşaretli CO_2 makine tarafından saptanır. Sonuç olarak yüksek seviyeler helicobacter pylori enfeksiyonu anlamına gelir. Üre nefes testi'nin duyarlılığı %88–95, özgüllüğü ise %95–100 arasında değişmektedir. Ancak proton pompa inhibitörleri, bizmut veya antibiyotik kullanan hastalarda yanlış negatif sonuç oranı yüksektir. Bu nedenle hastalar, üre nefes testinden en az 14 gün önce proton pompa inhibitörü kullanımını bırakmaları yönünde bilgilendirilmelidir. Dışkı antijen testi de noninvaziv bir tanı seçeneğidir; duyarlılığı %94, özgüllüğü ise %97 civarındadır. Ancak üre nefes testi gibi, bu testin duyarlılığı da proton pompa inhibitörleri, bizmut ve antibiyotik kullanan hastalarda azalır. Serolojik testler mevcut olsa da bunlar aktif enfeksiyonu önceki maruziyetten ayırt etmede güvenilir olmadıkları için klinik kullanım alanları sınırlıdır (42,43).

Helicobacter pylori enfeksiyonunun tedavisi, antibiyotik direnci oranlarının yüksek olması nedeniyle çoklu ilaç rejimi gerektirir ve bu direnç genellikle bölgesel antibiyotik kullanımıyla ilişkilidir. Güncel kılavuzlar, helicobacter pylori enfeksiyonu için ilk basamak tedavi olarak 14 gün boyunca klaritromisin bazlı üçlü tedaviyi önermektedir; bu tedavi klaritromisin, amoksisilin ve proton pompa inhibitörü içerir. Penisilin alerjisi olan hastalarda amoksisilin yerine metronidazol kullanılabilir. Ancak klaritromisin direncinin artması nedeniyle üçlü tedavi ile eradikasyon oranları genellikle %80'in altındadır (43). Kılavuzlar, daha önce makrolid kullanmış hastalarda

veya klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde yaşayan hastalarda bizmut bazlı dörtlü tedavi ile başlanmasını önermektedir. Bu rejim bizmut sülfat, metronidazol, tetrasiklin ve PPİ içerir ve genellikle 10–14 gün uygulanır. Bu nedenle H. pylori tedavisine başlanmadan önce tüm hastalara daha önceki antibiyotik kullanımları, özellikle makrolid kullanımı, hakkında ayrıntılı bilgi alınmalıdır. H. pylori tedavisi uygulanan tüm hastalar, tedavi sonrası kür açısından yeniden test edilmelidir (43,44).

2.1.5. PEPTİK ÜLSER TEDAVİSİ VE FORREST SINIFLAMASI

Endoskopi, peptik ülser kanamasının tanısı ve tedavi yönetimi açısından altın standarttır. Bu yaygın GİS kanaması durumunda acil durum için tedavi kararlarını yönlendirmek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için hızlı ve doğru bir değerlendirme gereklidir. Kanayan bir ülsere lezyonda yapılacak endoskopi ile acil hemostaz, gözlem veya ek farmakolojik müdahale gibi uygun tedavi yolu belirlenebilir. Bu nedenle, endoskopik bulguların tanımlanması ve sınıflandırılması için standart bir bakış açısı önemlidir. Peptik ülser kanamasında endoskopik tedavi için standart olarak yaygın şekilde kullanılan Forrest sınıflandırmasıdır. Forrest sınıflandırması, ilk olarak 1974 yılında J.A. Forrest ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tanımlanmıştır (4).

Başlangıçta, ülser kanamalarının tanımını standartlaştırmak ve klinisyenler arasındaki iletişimi geliştirmek amacıyla tasarlanmıştır. Zamanla, bu sınıflandırmanın klinik kullanımı önemli ölçüde genişlemiştir. Günümüzde Forrest sınıflandırması, üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastaların yüksek ve düşük risk gruplarına ayrılmasında kritik bir araç olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma, yeniden kanama riskinin öngörülmesinde, tedaviye yönelik müdahalelerin yönlendirilmesinde ve mortalite riskinin tahmin edilmesinde yardımcı olmaktadır (45).

Forrest Sınıflandırması **(Tablo 3 ve Şekil 1 ve 2),** endoskopi sırasında gözlemlenen kanama stigmatalarının görünümüne göre ülserleri kategorize eder. Bu sınıflandırma sistemi, birkaç alt grup içeren üç ana gruba ayrılmıştır (4).

İlk gruptaki her iki lezyon tipi (Ia ve Ib), genellikle acil endoskopik hemostaz gerektiren yüksek riskli stigmatalar olarak kabul edilir.

Forrest IIa ve IIb lezyonları yeniden kanama açısından yüksek riskli olarak değerlendirilir ve genellikle endoskopik tedavi gerektirir. Özellikle Forrest IIb ülserlerinde, altta yatan görünür bir damar olup olmadığını belirlemek için pıhtının güçlü bir şekilde yıkanarak uzaklaştırılması kritik öneme sahiptir.

Forrest III: Yeni kanama bulgusu olmayan, temiz tabanlı ülser. Bu sınıflamaya giren hastalar düşük yeniden kanama riski taşır ve çoğu zaman endoskopik tedaviye gerek duyulmadan yönetilebilir.

Bu sınıflandırmanın klinik olarak faydası açık olmakla birlikte, uygulamada en sık karşılaşılan zorluk klinisyenler arasındaki yorum farklarıdır. Bu durum sınıflama için bir standardizasyon ihtiyacını vurgulamaktadır (45).

Tablo 3. Forrest Sınıflaması (4)

Forrest Evresi	*Ülser Stigmata Açıklaması*	*Klinik Risk ve Önerilen Eylem*
Akut Kanama		
Forrest Ia	Aktif fışkıran kanama	Yüksek riskli; acil endoskopik hemostaz gerektirir.
Forrest Ib	Aktif sızıntı yapan kanama	Yüksek riskli; acil endoskopik hemostaz gerektirir.
Son Dönem Kanama Belirtileri		
Forrest IIa	Kanamayan görülebilir damar	Yüksek riskli; endoskopik tedavi gerektirir.
Forrest IIb	Yapışık pıhtı	Yüksek riskli; altta yatan bir damarı ortaya çıkarmak için pıhtı temizliği ve gerektiğinde tedavi.
Forrest IIc	Düz pigmentli leke / hematin	Düşük riskli; genellikle endoskopik tedaviye gerek yoktur.
Aktif Kanaması Olmayan Lezyonlar		
Forrest III	Temiz tabanlı ülser	Çok düşük riskli; genellikle endoskopik tedaviye gerek yoktur.

Forrest sınıflandırmasında Ia'dan IIa'ya kadar olan lezyonların çoğunda yeniden kanama oranı %50'nin üzerindedir ve bu vakaların çoğunda aktif endoskopik

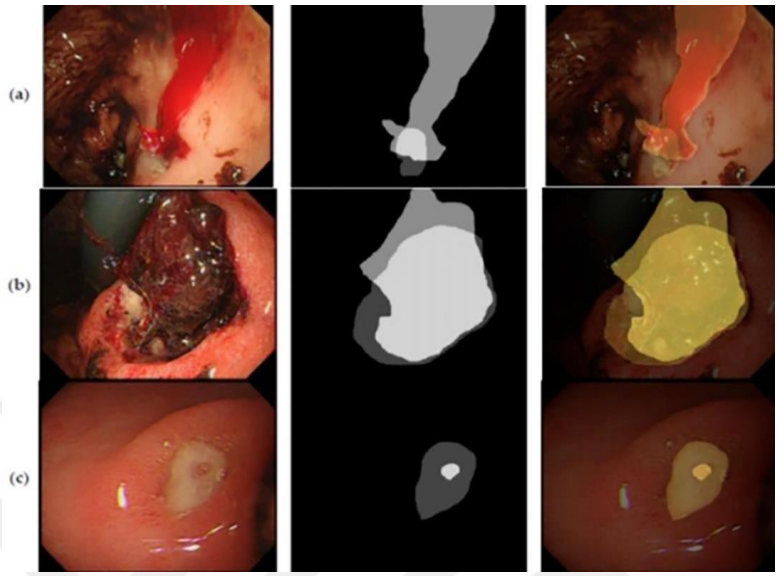
tedavi uygulanmalıdır. Forrest sınıflandırması 40 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Yakın zamanda Groot ve arkadaşları, bu sınıflandırmanın peptik ülser kanamasında yeniden kanama ve mortaliteyi öngörmede ne kadar etkili olduğunu değerlendirmiş ve sınıflandırmanın basitleştirilip basitleştirilemeyeceğini araştırmışlardır (46). Forrest sınıflandırmasının yeniden değerlendirmesinde, yüksek risk (Forrest Ia), artmış risk (Forrest Ib-IIc) ve düşük risk (Forrest III) olarak değerlendirmişlerdir. Toplam 397 hastada yapılan çalışmada, Forrest Ia ülserlerinde yeniden kanama oranı en yüksek (%59) bulunmuş, ancak Ib ve IIc gruplarında oranlar birbirine benzer tespit edilmiştir (46). Bu sınıflandırmanın sadeleştirilmesi, lezyonların sınıflandırılmasında klinisyenler arasındaki göreceliliği azaltabilir. Ancak bu yaklaşımın doğrulanması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Peptik ülser kanamasının endoskopik tedavisinde üç yöntem kullanılmaktadır. Bunlar enjeksiyon tedavisi, termal tedavi ve mekanik tedavidir. Endoskopik tedavi sonrasında perforasyon ve tedaviye bağlı kanama gibi olumsuz sonuçlar gelişebilir. Fışkıran kanama veya açık damar lezyonu gibi yeniden kanama riski yüksek olan durumlarda yapılan endoskopik tedavi sonrasında, yüksek doz proton pompa inhibitörü kullanımı yeniden kanamayı önlemede önemli bir ilaç olarak bilinmektedir (47). Ancak yakın tarihli bir çalışmaya göre, Forrest Ib ile ilişkili yeniden kanama riski Forrest IIa ve IIb'ye kıyasla oldukça düşüktür ve başarılı endoterapi sonrası yüksek doz intravenöz PPI gerektirmeyebilir (44).



Şekil 1. Forrest Sınıflaması (4)

a. Forrest Ia – Fışkırır tarzda aktif kanama, b. Forrest Ib – Sızar tarzda aktif kanama, c. Forrest IIa – Görülebilir damar, d. Forrest IIb – Ülser tabanına yapışık pıhtı, e. Forrest IIc – Ülser tabanında hematin birikimi, f. Forrest III.



Şekil 2. Farklı Peptik Ülser Görüntülerine Yönelik Görüntü Analiz Çalışmasının İllüstrasyonu (2)

(a) Forrest I lezyonu – Aktif olarak kanayan ülser. Orijinal görüntü (solda), ülser/kanama alanlarına segmentlenmiş görüntü (ortada), birleştirilmiş görüntü (sağda). (b) Forrest IIB lezyonu – Yapışık pıhtılı ülser. Orijinal görüntü (solda), ülser/kanama alanlarına segmentlenmiş görüntü (ortada), birleştirilmiş görüntü (sağda). (c) Forrest IIc lezyonu – Kırmızı noktalar içeren ülser. Orijinal görüntü (solda), ülser/kanama alanlarına segmentlenmiş görüntü (ortada), birleştirilmiş görüntü (sağda).

2.1.6. KLİNİĞİ

Üst GİS kanamaları klinik olarak çok farklı şekillerde kendini gösterebilir. Gizli düşük volümlü kanamalardan yaşamı tehdit edebilecek masif kanamaya kadar uzanabilir. Üst GİS kanaması şüphesi olan bir hastanın ilk değerlendirmesi her zaman dikkatli bir öykü ve kapsamlı bir fizik muayene ile başlamalıdır (12). GİS kanamasında öyküde özellikle Semptomların başlangıç zamanı, peptik ülser hastalığı veya GİS kanama öyküsü, önceki endoskopi işlemleri, yüksek riskli ilaç kullanımı (NSAİİ'ler, aspirin, doğrudan oral antikoagülanlar, $P2Y_{12}$ inhibitörleri, kortikosteroidler), alkol kullanımı ve karaciğer hastalığı ya da siroz tanısı olup olmadığı sorgulanmalıdır (48).

Üst GİS kanamasının en sık görülen semptomları melena (simsiyah, yapışkan dışkı) ve hematemezdir (kanlı kusma). Genellikle kanın GİS de 4–6 saatten fazla süre kaldığını gösterir ve daha proksimal bir kanama kaynağını düşündürür. Melena vakalarının yaklaşık %90'ı Treitz ligamanının proksimalindeki GİS kanamalarından kaynaklanır, ancak transit süresine bağlı olarak nazofarinks, ince bağırsak veya sağ kolon kaynaklı da olabilir (49).

Masif üst GİS kanamaları bazen hematokezya (rektumdan parlak kırmızı kan) şeklinde de ortaya çıkabilir. Bu durum kanın hızlı geçişi ve demirin yeterince oksitlenmemesi sonucu oluşur ve genellikle hemodinamik instabilite ile birliktedir. Hematemez parlak kırmızı kan içeren kusma materyalini ifade eder. Kusmuğun içinde bulunan hematin renkli materyal bazen "kahve telvesi görünümünde kusma" olarak tanımlanır (3). Bu görüntü, mide içindeki kanın zamanla asit tarafından etkilenmesiyle oluşur. Kahve telvesi kusma genellikle kronik ve düşük hacimli kanamayı düşündürürken, hematemez daha yüksek hacimli bir kanamaya işaret edebilir. Üst GİS kanaması ile ilgili daha az spesifik semptomlar arasında bulantı, karın ağrısı (özellikle epigastrik bölgede), baş dönmesi, senkop (bayılma), nefes darlığı ve yorgunluk bulunabilir (49).

2.1.7. HASTANIN İLK DEĞERLENDİRMESİ

Tanısal ilk değerlendirme her zaman kapsamlı bir öykü alma ve fizik muayene ile başlamalıdır. Hastanın zihinsel durumu ile birlikte solunum sıkıntısı veya hava yolu koruma zorluğu gibi belirtiler dikkatle değerlendirilmelidir. Aynı zamanda hastalar kronik karaciğer hastalığına ait belirtiler açısından da incelenmelidir. Bunlar belirtiler arasında sarılık, splenomegali, asit, örümcek anjiomları ve palmar eritem yer alır.

Üst GİS kanaması şüphesiyle başvuran her hastaya dijital rektal muayene yapılmalıdır. Bu muayene, dışkıda melena (simsiyah, yapışkan dışkı) varlığını değerlendirmede kritik öneme sahiptir. Hastaların melena tariflemesine göre rektal muayenede melena saptanması üst ve alt GİS kanamalarının ayrımında daha önemlidir. Bir meta-analizde hastaların tariflediği melena %5,1-5,9 oranında GİS kanaması saptanırken rektal muayene sonucunda %25 oranında GİS kanaması saptanmıştır (3). Nazogastrik lavaj uygulaması artık ilk değerlendirme aşamasında önerilmemektedir.

Çünkü bu işlemin üst GİS kanamasında mortaliteyi azalttığına dair bir kanıt bulunmamaktadır (50). Laboratuvar değerlendirmesi kapsamında tam kan sayımı, kapsamlı metabolik panel, koagülasyon faktörleri ve kan grubu ile çapraz eşleşme testleri her hastada yapılmalıdır. BUN/kreatinin oranının 30'un üzerinde olması üst GİS kanama kaynağına işaret edebilir ve tanı lehine 7,5 oranında bir olasılık artışı sağlamaktadır. Karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler, trombositopeni ve açıklanamayan koagulopati, tanı konmamış sirozu düşündürür ve varis kanaması olasılığını değerlendirmeyi gerektirebilir (50). Demografik bilgiler ve laboratuvar değerleri kullanılarak geliştirilen çeşitli prognostik modeller, yüksek riskli GİS kanaması olan hastaları düşük riskli gruptan ayırt etmeye yardımcı olmaktadır. Bu modellerden en yaygın kullanılan ikisi AIMS65 skoru ve Glasgow-Blatchford skorudur (60).

2.1.8. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Üst GİS kanamanın yönetimi, varis kaynaklı olmayan kanamaların yönetimi ile varis kaynaklı kanamaların yönetimi şeklinde ele alınabilir. Nedeni ne olursa olsun, üst GİS kanamasından şüphelenilen hastaların değerlendirilmesi her zaman ABC yaklaşımıyla (hava yolu, solunum, dolaşım) ve hayati bulguların izlenmesiyle başlamalıdır. Devam eden yüksek hacimli kusma sebebiyle veya mental durum bozukluğu nedeniyle hava yolunu açıklığı korunamayan hastalar entübe edilmelidir. Tüm hastalara sıvı resüsitasyonu ve gerekirse kan ürünlerinin transfüzyonu için iki geniş lümenli intravenöz (IV) kateter yerleştirilmelidir. Sıvı resüsitasyonu amacıyla santral venöz kateterlerin kullanılması önerilmez. Varis kaynaklı olmayan kanamalarda, oral alım kesildikten sonra derhal IV PPI tedavisine başlanmalıdır. PPI'lar mide pH'ını artırarak kan pıhtılarının stabilizasyonuna yardımcı olur ve yeniden kanama oranlarını azaltır (2). 2014 yılında yayımlanan 13 randomize çalışmanın meta-analizi, günde iki kez aralıklı PPI tedavisi ile sürekli PPI infüzyonunu karşılaştırmıştır. Aralıklı PPI uygulaması, yeniden kanama riskinde %28 oranında göreceli risk azalması ile ilişkilendirilmiş ve sürekli infüzyona kıyasla daha düşük olmayan (non-inferior) bir etki göstermiştir. Ayrıca aralıklı dozlama, IV erişimin daha etkin kullanılmasına olanak tanır; bu da sıvı ve/veya kan ürünlerinin uygulanmasında avantaj sağlar. Prokinetik ajanlar (örneğin IV metoklopramid veya eritromisin),

endoskopiden 30–90 dakika önce uygulandığında kanama odaklarının görselleştirilmesini kolaylaştırabilir ve ikinci endoskopi ihtiyacını azaltabilir (5,52).

Siroz tanısı almış veya sirozdan şüphelenilen ve üst GİS kanaması ile başvuran hastalara, yüksek doz PPI, vazooktif somatostatin analoğu ve spontan bakteriyel peritonit profilaksisi amacıyla antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Somatostatin analogları, splanknik vazokonstriksiyonu teşvik ederek sirozda aşırı üretilen vazodilatör bileşiklerin etkisini dengelemeye yardımcı olur. Bu tedavi, portal venöz sisteme olan ileri akımı azaltır ve böylece varislerden kaynaklanan kan kaybını azaltır. Vazooktif ilaçların kullanımı, hemostaz sağlama oranlarını artırır ve varis kaynaklı kanamalarda mortaliteyi azaltır. Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut tek somatostatin analoğu oktreotid olup, 50 mikrogram IV bolus şeklinde uygulanmalı, ardından 50 mikrogram/saat sürekli infüzyon ile 3–5 gün boyunca devam edilmelidir. Antibiyotik profilaksisi (seftriakson veya norfloksasin ile) üst GİS kanama nedeniyle yatırılan sirozlu tüm hastalara uygulanmalıdır. 2012 yılında yayımlanan bir meta analiz, antibiyotik profilaksisinin bakteriyel enfeksiyon oranlarını (SBP dahil) ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Norfloksasin ile seftriaksonu karşılaştıran bir çalışmada, seftriaksonun bakteriyel enfeksiyonların profilaksisinde daha üstün olduğu gösterilmiş ve bu nedenle tercih edilen antibiyotik olarak önerilmiştir. Hastalar toplam 7 gün tedavi edilmelidir. Ağızdan sıvı ve katı gıda alımını tolere edebildikleri anda oral antibiyotiklere geçiş yapılabilir.

Hastalara eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, hemoglobin düzeyi 7.0 g/dl olduğunda yapılmalı ve hedef hemoglobin düzeyi ≥7.0 g/dl olarak belirlenmelidir. Akut üst GİS kanama nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda restriktif transfüzyon protokolü (hedef Hb ≥7.0 g/dl) ile liberal transfüzyon protokolü (hedef Hb ≥10.0 g/dl) karşılaştırıldığında, restriktif yaklaşımın 45 günlük mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Trombositopenisi olan hastalarda (trombosit sayısı <50.000/ml), hedef trombosit düzeyi>50.000/mL olacak şekilde trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. INR>2.0 olan ve bu durum siroza bağlı olmayan hastalarda taze donmuş plazma (FFP) ile transfüzyon önerilir. Sirozlu hastalarda koagülopati yönetimi daha karmaşıktır, çünkü INR değeri bu hastalarda koagülasyon durumu hakkında güvenilir bir gösterge değildir.

2.1.9. ENDOSKOPİ YÖNETİMİ

Üst GİS kanamalarında endoskopi altın standart tedavi yöntemidir. Ancak endoskopi öncesinde risk skorlaması yapılması ile yeniden kanama ve perforasyon ihtimali en aza indirilebilir. Hastaları triyajı sonucunda müdahale aciliyetini belirlemek ve prognozu öngörmek için skorlama sistemlerinin kullanılması modern acil tıp pratiğinin vazgeçilmez bir parçasıdır.

Endoskopik tedavi hem varis kaynaklı hem de varis dışı üst GİS kanamalarında tedavinin temel taşı olarak kabul edilir. Güncel kılavuzlara göre, erken endoskopi (başvuru sonrası ilk 24 saat içinde yapılan endoskopi), varis dışı GİS kanaması ile başvuran hastalarda önerilmektedir (53). Bu yaklaşımın hastanede kalış süresini ve hastane içi mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Öte yandan, varis dışı kanamalarda acil endoskopi (ilk 12 saat içinde yapılan) daha yüksek yeniden kanama ve hastane içi mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (49). Bu durum muhtemelen yetersiz resüsitasyona bağlıdır ve üst GİS kanamanın erken tanınması ve yönetiminin önemini vurgular. Peptik ülserlerde, aktif kanama veya yakın zamanda kanama bulguları varsa, endoskopik tedavi genellikle epinefrin enjeksiyonu ile birlikte ikinci bir hemostaz yöntemi içerir. Aktif kanama için kullanılan diğer hemostaz yöntemleri şunlardır: hemostatik klips yerleştirme, termal koagülasyon (örneğin bipolar prob veya heater probe), argon plazma koagülasyonu, fibrin yapıştırıcı uygulaması, arteriovenöz malformasyonlar gibi görünür kanama odakları, termal tedavi ile (örneğin argon plazma koagülasyonu) başarılı şekilde tedavi edilebilir.

Buna karşılık kılavuzlar varis kaynaklı kanamadan şüphelenilen hastalarda acil endoskopi yapılmasını önermektedir (45). Hastanın başvurusundan itibaren ilk 12 saat içinde gerçekleştirilmelidir. Özofagus varisleri, genellikle özofagus varis ligasyonu (band ligasyonu) ile tedavi edilir. Bu yöntem, endoskopik skleroterapiye kıyasla hem yeniden kanama oranları hem de varislerin eradikasyonu açısından üstündür.

Özofagus varis ligasyonu uygulanan tüm hastalarda, varislerin tamamen ortadan kaldırıldığından emin olmak amacıyla ilk 2 hafta içinde kontrol endoskopisi yapılmalıdır. Eğer 2. haftada varisler devam ediyorsa, tam eradikasyon sağlanana kadar iki haftada bir endoskopik takip önerilir (5).

Varis ligasyonunun yüksek etkinliğine rağmen, hastaların yaklaşık %20'sinde varis kaynaklı kanama standart endoskopik tedaviye dirençli olabilir ve bu durum yüksek mortalite ile ilişkilidir. Endoskopik tedaviyle kontrol altına alınamayan varis kanamalarında, tedavi seçenekleri arasında acil transjuguler intrahepatik portosistemik şant yerleştirilmesi veya cerrahi müdahale bulunur. Transjuguler intrahepatik portosistemik şant, genellikle cerrahiye tercih edilir çünkü başarı oranı yüksektir ve cerrahiye kıyasla mortalite oranı daha düşüktür (54). Özofagus varis kanaması nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, taburculuk öncesi non-selektif beta bloker tedavisine başlanmalıdır. Çünkü endoskopik tedavi ile non-selektif beta blokerlerin kombinasyonu, her iki tedavinin tek başına uygulanmasına kıyasla ikincil profilakside daha etkilidir. Transjuguler intrahepatik portosistemik şant, portal basıncı düşürerek varis kanamasını kontrol altına alır ve özellikle Child-Pugh B/C hastalarda erken uygulandığında rekanama ve mortaliteyi azaltır. Non-selektif beta blokerler, portal hipertansiyonu azaltarak hem ilk kanama hem de tekrarlayan kanama riskini düşürür. En etkili Non-selektif beta blokerler'ler arasında karvedilol, nadolol ve propranolol yer alır. Karvedilol hem portal basıncı azaltmada hem de mortaliteyi düşürmede en yüksek başarıya sahiptir (54).

2.2. C-REAKTİF PROTEİN-ALBUMİN ORANI

İmmün yanıtı ölçmek için geliştirilen çok sayıda biyobelirteç vardır. Bunların arasında, CAO özellikle son yıllarda kullanıma girmiş ve güçlü bir bileşik indeks olarak ortaya çıkmıştır. CAO, iki standart, yaygın olarak bulunan biyokimyasal parametreyi birleştirmektedir (55,56). Sistemik inflamasyonun yanıtında en hassas belirteçlerden biri ve pozitif akut faz reaktanı olan CRP, sadece beslenme durumunu değil, aynı zamanda inflamatuar stres altında karaciğerin sentetik fonksiyonunu ve vasküler bütünlüğü de yansıtan bir negatif akut faz reaktanı olan serum albümini arasındaki oranı yansıtır (57).

CAO'nun bileşenleri sistemik inflamasyon sırasında zıt yönlerde hareket eder. CRP seviyeleri pro-inflamatuar sitokin uyarımına yanıt olarak yükselirken, albümin seviyeleri azalmış sentez, artmış katabolizma ve transkapiller sızıntı kombinasyonu nedeniyle düşer. Bu sebeple iki değerin oranı basit bir inflamatuar belirteçten daha fazlasını temsil eder. İnflamatuar hakaretin yoğunluğu (pay, CRP) ile konakçının bu

hakarete dayanma ve yanıt verme kapasitesi (payda, albümin) arasındaki denge için kullanılmaktadır (6). Yüksek bir CAO seviyeleri agresif bir inflamatuar yanıt ile tükenmiş bir fizyolojik rezerv ve yanıt oluşturma yeteneğinin bozulmasının sonucudur. CAO'nun çok çeşitli farklı klinik durumlarda gösterdiği bu değişkenlik dikkate değer ve sağlam prognostik gücünü açıklamaktadır (57).

2.2.1. C-REAKTİF PROTEİN

CRP oldukça korunmuş pentraksin protein ailesine ait halka şeklinde, pentamerik bir proteindir. Neredeyse tamamen karaciğerdeki hepatositler tarafından sentezlenir ve üretimi makrofajlar, T hücreleri ve adipositler tarafından salınan bir dizi pro-inflamatuar sitokin tarafından güçlü bir şekilde uyarılır (58). İnterlökin-6 (IL-6), hepatik CRP sentezinin ana itici gücüdür. İnterlökin-1 beta ve tümör nekroz faktörüalfa gibi diğer sitokinler, etkisini artırmak için sinerjik olarak hareket eder (58).

CRP'nin kinetiği, klinik faydasının önemli bir özelliğidir. Sağlıklı yetişkinlerde, bazal CRP konsantrasyonları tipik olarak düşüktür ve 0,8 mg/L ile 3,0 mg/L arasında değişir. Ancak, enfeksiyon, travma veya doku nekrozu gibi bir inflamatuar uyarana yanıt olarak üretim hızı 10.000 kata kadar artabilir. Dolaşımdaki seviyeler, ilk hakaretten sonraki 4 ila 6 saat içinde 50 µg/L'den az bir seviyeden 500 mg/L'den fazlasına yükselebilir ve tipik olarak yaklaşık 48 saatte zirve yapar (58,59). CRP'nin yaklaşık 19 saatlik sabit ve nispeten kısa bir plazma yarı ömrü vardır. Bu bazal seviye altta yatan tıbbi durumlardan etkilenmez. Bu da dolaşımdaki konsantrasyonunun yalnızca sentez hızına bağlı olduğu anlamına gelir. Sonuç olarak, inflamatuar uyaran ortadan kalktığında ve sitokin sinyali azaldığında, CRP seviyeleri hızla düşer, bu da onu hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı izlemek için mükemmel bir belirteç yapar (55).

Klinik olarak, CRP testinin iki formu yaygındır. Standart CRP tahlili, 10 ila 1.000 mg/L aralığındaki seviyeleri ölçer ve seviyelerin genellikle 100 mg/L'nin üzerinde olduğu bakteriyel enfeksiyonlar gibi önemli inflamatuar durumları tespit etmek ve izlemek için kullanılır. Yüksek hassasiyetli CRP (hs-CRP) testi ise 0,5 ila 10 mg/L'lik daha düşük aralıktaki seviyeleri ölçer ve öncelikle kardiyolojide ateroskleroz riski ile ilişkili düşük dereceli, kronik vasküler inflamasyonu değerlendirmek için

kullanılır. Kardiyovasküler hastalık için risk grupları genellikle hs-CRP seviyelerine göre düşük (<1,0 mg/L), ortalama (1,0 ila 3,0 mg/L) ve yüksek (>3,0 mg/L) risk olarak sınıflandırılır (6,7,60).

CRP ölü veya ölmekte olan hücrelerin yüzeyinde ve çeşitli patojenik mikroorganizmaların yüzeyinde bulunan fosfokolin kısımlarını tanıyan ve bunlara bağlanan bir molekül olarak hareket eder. Bu bağlanma kalsiyuma bağımlıdır. Bunun sonucunda bir dizi bağışıklık etkisini başlatır. İmmünoglobulin G gibi, CRP de C1q'ya bağlanarak klasik kompleman yolunu aktive edebilir, bu da hedeflenen hücrelerin ve patojenlerin ortadan kaldırılmasına yol açar (60,61). Ayrıca, hedefleri kaplayarak fagositozla alımlarını ve temizlenmelerini artıran bir opsonin olarak işlev görür. CRP bu etkilerinin yanında bağışıklık hücrelerindeki Fc reseptörleri ile etkileşime girer, bu da pro-inflamatuar sitokinlerin üretilmesine yol açarak inflamatuar yanıtı artırabilir (61).

Devam eden bilimsel bir tartışma konusu, CRP'nin sadece inflamasyonun pasif bir biyobelirteç mi yoksa özellikle aterosklerozda patolojinin aktif bir katılımcısı ve aracısı mı olduğudur. Bazı in vitro çalışmalar, CRP'nin endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indüklemek ve monositlerde sitokin üretimini uyarmak gibi pro-inflamatuar ve pro-aterojenik süreçleri doğrudan tetikleyebildiğini öne sürmektedir (62). Kesin nedensel rolü ne olursa olsun, CRP'nin son derece güvenilir ve hassas bir sistemik inflamasyon biyobelirteci olduğu konusunda sağlam bir fikir birliği vardır, bu da ölçümünü klinik pratiğin bir temel taşı haline getirir.

2.2.2. ALBÜMİN

Serum albümini, toplam protein içeriğinin yaklaşık %60'ını oluşturan insan plazmasındaki en bol proteindir. Karaciğerde sentezlenen bu 66.5 kd protein, birkaç hayati fizyolojik fonksiyona hizmet eder. Birincil rolü, intravasküler ve ekstravasküler kompartmanlar arasında sıvı dağılımını düzenlemek ve kan hacmini korumak için gerekli olan plazma kolloid ozmotik basıncını sürdürmektir (63). Ek olarak, benzersiz üç alanlı yapısı onu hormonlar, vitaminler, yağ asitleri, bilirubin ve çok sayıda ilaç dahil olmak üzere çok çeşitli endojen ve eksojen maddeleri bağlayan ve taşıyan çok yönlü bir taşıma proteini yapar (64).

CRP'nin tam aksine, albümin bir negatif akut faz reaktanıdır, yani serum konsantrasyonu sistemik inflamasyona yanıt olarak azalır. İnflamatuar hipoalbüminemi olarak bilinen bu durum, genellikle sadece bir malnütrisyon belirteci olarak yanlış yorumlanır (65). Kötü beslenme bu duruma katkıda bulunabilse de akut veya kronik hastalık sırasında albümindeki düşüş, fizyolojik stresin ciddiyetini yansıtan çok faktörlü bir inflamatuar süreç tarafından yönlendirilir.

Onkotik ve taşıma fonksiyonlarının ötesinde, albüminin kendisi önemli sitoprotektif özelliklere sahiptir. Reaktif oksijen türlerini temizleyebilen ve oksidatif reaksiyonları katalize eden metal iyonlarını bağlayabilen önemli bir hücre dışı antioksidandır. Ayrıca anti-inflamatuar etkiler gösterir ve hücreleri sitokin kaynaklı hasar ve oksidatif stresten koruyabilir. Bu koruyucu rol, hastalık sırasında potansiyel olarak zararlı bir geri bildirim döngüsü oluşturur. İlk inflamatuar yanıt, albümin seviyelerini düşürür, bu da vücudun endojen antioksidan ve anti-inflamatuar kapasitesini azaltır (66). Bunun sonucunda dokular inflamatuar hakaretlere karşı daha savunmasız hale getirebilir, potansiyel olarak inflamatuar durumu şiddetlendirebilir. Bu bir kısır döngü ile doku hasarı ve inflamasyon döngüsüne katkıda bulunabilir. Bu döngü, hipoalbüminemi'nin neden çok çeşitli klinik durumlarda mortalitenin bu kadar güçlü ve tutarlı bir belirteci olduğunu açıklamaya yardımcı olur (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA TİPİ, YERİ, ZAMANI

Kesitsel tipte olan bu çalışma, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniğine 1 Ocak 2020 - 1 Ocak 2025 tarihleri arasında başvuran GİS kanaması şüphesi ile endoskopi yapılan olguların dosyalarının retrospektif olarak değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Prof Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniğine üst GİS kanaması şikâyeti ile başvuran ve endoskopi yapılan 18 yaş üstü hasta grubu çalışmaya dahil edilecektir.

Dahil Edilme Kriterleri:

1-18 yaşından büyük hastalar

2- Üst GİS kanaması şikâyeti olan hastalar

3- Takibinde endoskopi ve Forrest sınıflaması yapılan hastalar

Dahil Edilmeme Kriterleri:

1- 18 yaşından küçük hastalar

2- Gebeler,

3- Otoimmün hastalık veya hematolojik hastalık öyküsü olanlar,

4- Malignite tanısı olanlar

5- Kemoterapi veya radyoterapi alanlar ve

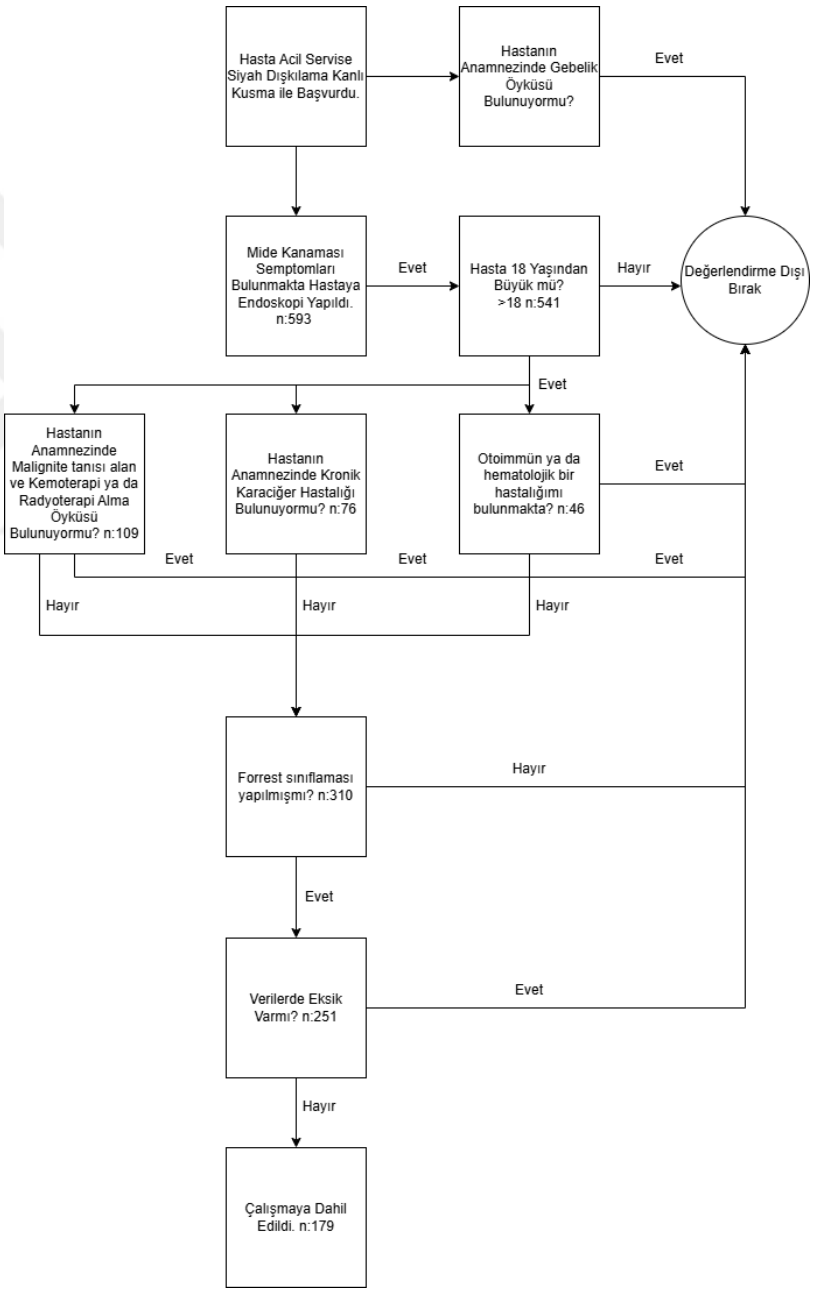
6- Verileri eksik olan hastalar

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma tarih aralığını içeren süreçte retrospektif olarak; 18 yaş üstü, üst GİS kanaması şikâyeti ile başvuran ve endoskopi yapılan hastalar listelendi. Endoskopi yapılan hastalarda belirteçlere bakıldı. Başvurunun kaçıncı saatinde endoskopi yapıldığı ve endoskopi sonucunda Forrest sınıflaması kayıt edildi. Kriterlere uyduğu tespit edilen hastalarda tespit edilen bulgular çalışma kapsamında kaydedildi.

Sonuç olarak 179 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru şikâyeti, CRP, albumin, hemoglobin, WBC, nötrofil, trombosit düzeyi, endoskopi zamanı, endoskopi soncundaki Forrest sınıflamasındaki yeri kaydedildi. Hasta seçimini gösteren şema **şekil 3**'de verilmektedir.



Şekil 3. Hasta Seçimini Gösteren Şema

3.4. ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 12.05.2025 tarihinde alınan 48670771-514 sayılı yazılı izin sonrasında gerçekleştirilmiştir.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum, median olarak verildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi ile parametrik test koşulu sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. İncelenen evrende saptanan bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda Student-t Test, sağlanmadığı koşulda Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi. İleri istatiksel tanımlama testi olarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda dahil edilme kriterlerini karşılayan 179 hasta tespit edildi. Hasta grubu, 126 erkek (%70,4) ve 53 kadından (%29,6) oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 57,80±20,29 yıl olup, yaş aralığı 18 ile 95 arasındaydı.

Hastaların başvurusundan endoskopi yapılmasına kadar geçen süre ortalama 17,44±16,77 saat olup, bu süre 4 saat ile 127 saat arasında değişen bir aralıktaydı.

Hastaların başvuru anında alınan kan örneklerinden elde edilen temel laboratuvar bulguları şöyleydi. Ortalama hemoglobin değeri 9,78±3,46 g/dL (3,5–29,4) idi. Ortalama WBC sayısı 10,48±3,90×103/µL (3,34–33,45) idi.
Ortalama nötrofil sayısı 8,55±11,91×103/µL (2,07–158,00) idi. Ortalama trombosit sayısı 240,47±81,07×103/µL (25,0–485,0) idi. Ortalama CRP düzeyi 20,09±41,65 mg/L (0,20–295,00) idi. Ortalama albümin değeri 34,40±6,68 g/L (14,90–49,40) idi. CAO'nın ortalaması 0,76±1,85 (0,004–13,010) idi. Hastaların verilerine genel bakış **tablo 4**'de verilmiştir.

Tablo 4. Verilerin Genel Görünümü

	Değer
Demografik Veriler	
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	126 (70,4)
Kadın	53 (29,6)
Yaş, Ort.±SD (Min-Maks)	57,80±20,29 (18–95)
Klinik Veriler	
Endoskopi zamanı (saat), Ort.±SD (Min-Maks)	17,44±16,77 (4–127)

Başvuru Şikâyeti, n (%)	
Siyah Dışkılama	70 (39,1)
Kanlı Kusma	31 (17,3)
Dışkıda Kanama	30 (16,8)
Diğer	48 (26,8)
Endoskopik Bulgular (Forrest Sınıflaması), n (%)	
1A (Fışkırır tarzda kanama)	1 (0,6)
1B (Sızıntı tarzında kanama)	19 (10,6)
2A (Görünür damar)	10 (5,5)
2B (Yapışık pıhtı)	11 (6,1)
2C (Pigmente leke)	18 (10,1)
3 (Temiz tabanlı ülser)	120 (67,0)
Laboratuvar Parametreleri, Ort.±SD (Min-Maks)	
Hemoglobin (g/dL)	9,78±3,46 (3,5–29,4)
WBC (×103/µL)	10,48±3,90 (3,34–33,45)
Nötrofil (×103/µL)	8,55±11,91 (2,07–158,00)
Trombosit (×103/µL)	240,47±81,07 (25,0–485,0)
CRP (mg/L)	20,09±41,65 (0,20–295,00)
Albümin (g/L)	34,40±6,68 (14,90–49,40)
CAO	0,76±1,85 (0,004–13,010)

Hastaların hastaneye başvuru şikayetleri incelendiğinde, en sık görülen semptomun 70 hastada (%39,1) bildirilen "Siyah Dışkılama" (melena) olduğu tespit edildi. Bunu 31 hastada (%17,3) "Kanlı Kusma" (hematemez) takip etmekteydi. Diğer başvuru şikayetleri arasında "Dışkıda Kanama" (%16,8), "Siyah Kusma" (%7,8) ve çeşitli rektal kanama tanımlamaları yer almaktaydı. Geliş şikayetleri **tablo 5**'de gösterilmektedir.

Tablo 5. Acil Servise Başvurma Şikayetleri

Başvuru şikâyeti	*n*	*%*
Siyah Dışkılama	70	39,1
Kanlı Kusma	31	17,3
Dışkıda Kanama	30	16,8
Siyah Kusma	14	7,8
Dışkıda Siyahlaşma	10	5,6
Kanlı Dışkılama	8	4,5
Makatta Kanama	6	3,4
Halsizlik	3	1,7
Dışkıda Koyulaşma	2	1,1
Kahverengi Kusma	2	1,1
Bayılma	1	0,6
Fenalaşma	1	0,6
Senkop	1	0,6

Hastaların büyük bir çoğunluğu, 120 hasta (%67,0), kanamanın durduğu ve yeniden kanama riskinin en düşük olduğu Forrest III (temiz tabanlı ülser) kategorisinde yer almaktaydı. Yüksek riskli kanama gösteren lezyonlar ise daha az sıklıkta gözlenmiştir: Forrest Ib (sızıntı şeklinde kanama) %10,6, Forrest IIb (yapışık pıhtı) %6,1 ve Forrest IIa (görünür damar) %5,5 oranında saptandı. Aktif kanamanın en şiddetli formu olan Forrest Ia (fışkırır tarzda kanama) ise sadece bir hastada (%0,6) tespit edildi. Forrest sınıflamasına göre hastaların ayrımı **tablo 6**'de verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların Forrest Sınıflamasına Göre Ayrımları

Forrest Sınıflaması	*n*	*%*
1A	1	0,6
1B	19	10,6
2A	10	5,5
2B	11	6,1
2C	18	10,1
3	120	67,0

Sayısal değişkenler ile sıralı (ordinal) bir değişken olan Forrest sınıflaması arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla, parametrik test koşulları sağlanamadığından Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Analiz sonuçları **tablo 7**'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Forrest Sınıflaması ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Spearman Korelasyon Katsayıları (r) ve P-değerleri

Laboratuvar Parametresi	*Spearman's rho (r)*	*P-değeri (p)*
Hemoglobin	-0,016	0,832
WBC	-0,137	0,067
Nötrofil	-0,132	0,078
Trombosit	-0,020	0,789
CRP	-0,079	0,296
Albümin	0,122	0,102
CAO	-0,092	0,220

Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Analiz sonuçlarına göre, incelenen yedi laboratuvar parametresinin hiçbiri ile Forrest sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tüm parametreler için hesaplanan p-değerleri, önceden belirlenen 0,05 anlamlılık düzeyinin üzerinde kalmıştır. Bu durum, bu hasta kohortunda, başvuru anındaki hemoglobin, WBC, nötrofil, trombosit, CRP, albümin veya CAO düzeylerinin, endoskopik olarak saptanan kanama şiddetiyle doğrusal bir ilişki göstermediğini ortaya koymaktadır.

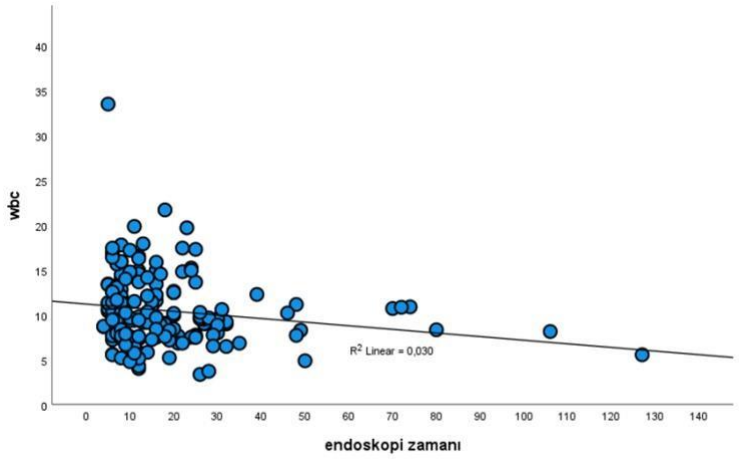
Laboratuvar parametreleri ile endoskopi yapılma zamanı arasındaki ilişki, Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonuçları **tablo 8**'te sunulmuştur.

Tablo 8. Endoskopi Yapılma Zamanı ile Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Spearman Korelasyon Katsayıları (r) ve P-değerleri

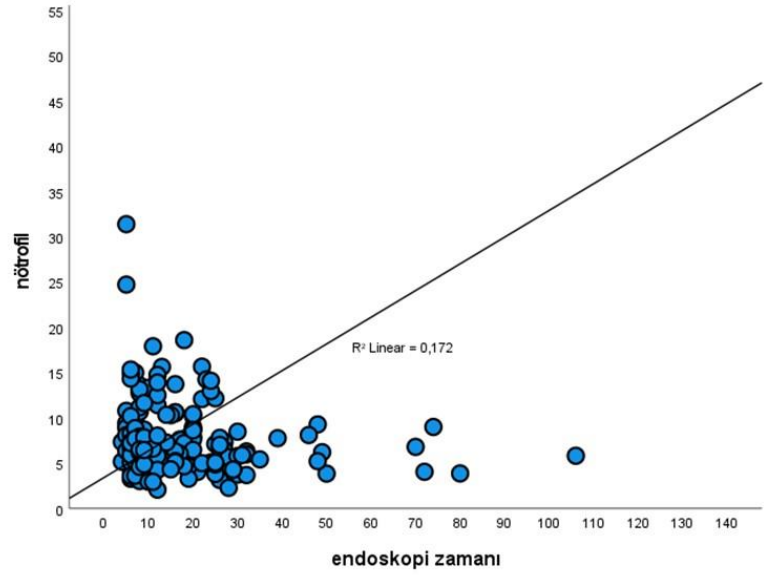
Laboratuvar Parametresi	Spearman's rho (r)	P-değeri (p)
Hemoglobin	-0,015	0,840
WBC	-0,180*	0,016*
Nötrofil	-0,152*	0,042*
Trombosit	-0,022	0,767
CRP	-0,025	0,737
Albümin	-0,022	0,775
CAO	-0,022	0,773

Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Anlamlı sonuçlar * işareti ile belirtilmiştir.

WBC sayısı ($r=-0,180$, $p=0,016$) ve nötrofil sayısı ($r=-0,152$, $p=0,042$) ile endoskopi yapılma zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif bir korelasyon olduğunu görülmüştür. Negatif korelasyon, endoskopi yapılma zamanı uzadıkça WBC ve nötrofil sayılarının düşme eğiliminde olduğunu ifade etmektedir. WBC ve nötrofil'in endoskopi zamanı ile ilişkisi **şekil 3 ve 4** de görülmektedir.



Şekil 4. WBC Değişim Eğrisi



Şekil 5. Nötrofil Değişim Eğrisi

İleri istatiksel analiz olarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılarak, 91 hastanın klinik verileri incelenmiştir. Analiz modeli, bir bağımlı değişken ve çok sayıda bağımsız değişken arasındaki ilişkiyi incelemek üzere kurulmuştur. Bağımlı değişken olarak "Forrest sınıflaması" kategorik bir değişken olup, lojistik regresyonun gereksinimleri doğrultusunda ikili (binary) bir değişkene

dönüştürülmüştür. Literatürdeki risk katmanlamasına uygun olarak, endoskopik bulgular iki gruba ayrılmıştır. Yüksek risk grubu (Outcome=1) Ia, Ib, IIa, IIb sınıflamasına sahip hastalar. Bu grup, aktif veya yakın zamanda kanama belirtileri gösteren ve yüksek yeniden kanama riski taşıyan hastaları temsil etmektedir. Düşük risk grubu (Outcome=0) ise IIc, III sınıflamasına sahip hastalar. Bu grup, endoskopik olarak daha stabil bulgulara sahip olan ve düşük yeniden kanama riski taşıyan hastaları içermektedir. Bağımsız değişkenler ise WBC, CAO, yaş olarak belirlenmiştir.

Yüksek riskli grup (n=18): Ia, Ib, IIa, IIb ve Düşük riskli grup (n=73): IIc, III olarak görülmektedir. **(Tablo 9)** Tanımlayıcı analizler, yüksek riskli gruptaki hastaların ortalama WBC ve CAO değerlerinin düşük riskli gruba kıyasla daha yüksek olma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon modelinin sonuçları **(Tablo 1)**, WBC ve CAO'nın, yaş için düzeltme yapıldıktan sonra Forrest sınıflamasında yüksek riskli grup için istatistiksel olarak anlamlı ve bağımsız belirteçler olduğunu göstermektedir. Spesifik olarak, CAO'nındaki her bir artış, yüksek riskli grupta yer alma olasılığını ciddi oranda artırmaktadır.

Tablo 9. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Değişken	*Düşük Risk Grubu (n=73)*	*Yüksek Risk Grubu (n=18)*
Yaş (yıl)	60,1; (18-95)	60,4; (28-89)
WBC (103/µL)	10,33; (34-33,45)	10,6; (5,71-19,67)
CAO	0,82; (0,004-9,73)	2,16; (0,071-3,01)

Tablo 10. Forrest Sınıflamasında Yüksek Riskli Grubun Belirleyicileri İçin Çok Değişkenli lojistik Regresyon Modeli Sonuçları

Değişken	B (Regresyon Katsayısı)	Std. Hata	Wald $\chi 2$	Odds Oranı (OR)	%95 Güven Aralığı	P-Değeri
Yaş	0,015	0,012	1,56	1,015	(0,992 – 1,039)	0,211
WBC	0,128	0,065	3,86	1,137	(1,002 – 1,289)	0,049
CAO	0,457	0,181	6,38	1,579	(1,111 – 2,247)	0,011
Sabit	-6,124	1,890	10,51	0,002	---	0,001

Çok değişkenli lojistik regresyon modeli sonuçlarına göre, yaş değişkeninin Forrest sınıflamasında yüksek riskli grubun durumu için istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olmadığı tespit edilmiştir (p=0,211). Yaştaki her bir yıllık artış, yüksek riskli grupta yer alma odds'unu %1,5 oranında artırsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

- Buna karşın, WBC sayısı ve CAO, yaş için düzeltme yapıldıktan sonra Forrest sınıflaasında yüksek riskli grup için bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı belirteçlerdir. WBC sayısındaki her $10^3/\mu L$ artış, yüksek riskli grupta yer alma odds'unu yaklaşık %13,7 oranında artırmaktadır (OR=1,137, p=0,049). En güçlü belirteç ise CAO olmuştur. ROC analizine göre CAO'nun cut off değeri 0,75 olarak bulunmuştur. Bu değerdeki her bir birimlik artış, yüksek riskli grupta yer alma odds'unu yaklaşık %57,9 oranında artırmaktadır. CAO'nun yüksek kanama riskini göstermesi açısından duyarlılığı %82, özgüllüğü %42 bulunmuştur.

Her iki değişken için de %95 güven aralığı 1'i içermemektedir, bu da bulguların istatistiksel olarak anlamlılığını teyit etmektedir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız CAO'nın Forrest sınıflaması ile ilişkisini gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızda CAO Forrest sınıflamasındaki düşük riskli ve yüksek riskli grup arasındaki farkı gösteren önemli bir biyobelirteç olarak bulunmuştur (p=0,011). CAO artışı ile yüksek riskli kanama grubunda bulunma olasılığı artmakta olduğu tespit edilmiştir. Bu orandaki her bir birimlik artış, yüksek riskli grupta yer alma odds'unu yaklaşık %57,9 oranında artırmaktadır.

Çalışmamız acil servise üst GİS kanaması semptomları ile başvuran hastalardan ön tanı amaçlı endoskopi yapılan hasta grubu üzerinde yapılmıştır. Bu hastalarda yeniden kanamanın öngörülebilir biyokimyasal belirteci olarak nispeten yeni diyebileceğimiz ve yakın zamanda önerilen CAO, inflamasyon ve beslenme yaklaşımlarını birleştiren prognostik endeksin gücü araştırılmıştır. Aynı zamanda üst GİS kanaması tarifleyen hastalarda endoskopi sonucunda Forrest sınıflaması yapılmış ve bu sınıflamanın belirlenen biyokimyasal belirteçler ile ilişkisine bakılarak yeniden kanama potansiyeli için kullanılabilecek belirteçlerin tanısal güçleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızın biyobelirteç olarak kullanılan belirteçleri gözden geçirerek bunu peptik ülser kanaması ile ilişkilendirmiştir. Bugüne kadar farklı biyobelirteçler farklı çalışmalarda gözden geçirilmiştir. Thong-Ngam D. Ve ark. inflamatuar mediatörlerden olan IL-18 düzeylerinin mide kanseri hastalarında mide ülseri hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (57). Yüksek serum IL-18 düzeyi, genel sağkalım açısından önemli bir prognostik faktör olarak kullanılmasa da tanısal bir faktör olarak kullanılmıştır. Mide kanseri tanısı için IL-18'in kesme noktası 40 pg/mL'dir. Duyarlılık %52,17, özgüllük %83,33 ve pozitif öngörü değeri %92,31'dir (57). Yapılan çalışmalarda tedavi öncesi serum IL-6 ve CRP düzeylerinin yüksek olmasının kötü klinik sonuçlarla anlamlı bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir (55,58,59, 60). Uzak metastazı olan mide kanseri hastalarında IL-6 düzeyinin, metastazı olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (58). Sonuç olarak tedavi öncesi serum albümin düzeylerinin genel sağkalım açısından bağımsız bir belirteç olarak rolü çeşitli kanser türlerinde gösterilmiştir (63,95,67–69). Çalışmamızda WBC sayısı ve CAO oranının bu belirteçler kadar güçlü bir biyobelirteç olduğunu ve kanama komplikasyonlarının tahmininde kullanılabileceğini gösterdik.

WBC sayısındaki her 103/µL artış, yüksek riskli grupta yer alma odds'unu yaklaşık %13,7 oranında artırmaktadır (OR=1,137, p=0,049). En güçlü belirteç ise CAO olmuştur. Bu orandaki her bir birimlik artış, yüksek riskli grupta yer alma odds'unu yaklaşık %57,9 oranında artırmaktadır (OR=1,579, p=0,011).

- CAO'nun tanısal gücü farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Gibson D. J. ve ark.'larının yaptığı çalışmaya göre akut şiddetli ülseratif kolit hastalarında steroid tedavisine yanıtı öngörmede 3. Gün CAO değeri önemli bir göstergedir. Tedavinin üçüncü günündeki CAO, tek başına 3. gün CRP veya 3. gün albümin seviyelerinden daha doğru bir şekilde steroide yanıtı öngörmektedir. Steroid tedavisine yanıtı tahmin etmek için en uygun 3. gün CAO değeri 0,85 olarak belirlenmiştir. Bu değerin altındaki hastaların steroide yanıt verme olasılığı daha yüksektir. 3. günde 0,85'in üzerinde bir CAO değerine sahip olan hastaların, daha düşük bir orana sahip olanlara kıyasla, takip sürecinde kolektomi geçirme olasılıkları önemli ölçüde daha yüksektir. (65). Haider Kazmi ve ark. 225 hastalık seride CAO akut pankreatit şiddetini tahmin etmede önemli bir gösterge olduğunu. Akut şiddetli pankreatiti tahmin etmek için CRP/Albümin oranının> 4,35 olması, %87'lik bir duyarlılığa ve %76'lık bir doğruluğa sahip olduğunu bulmuşlardır. Yüksek CAO'nın çoklu organ yetmezliği (OR: 2,31), duodenal kalınlaşma (OR: 2,25) ve asit (OR: 2.90) gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (66). Peptik ülser kanaması olan hastalarda yüksek riskli grupta komplikasyon yönetimi daha da önemli bir hale gelmektedir. Bu nedenle, bu yüksek riskli kategorilerle kullanılabilecek bir laboratuvar belirteci bulmak, erken triyaj ve tedavi planlaması için büyük bir klinik değer taşıyacaktır. Çalışmamızda regresyon analizinde kanama için CAO'nın kullanılabilecek iyi bir belirteç olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda CAO'nun ROC analizinde cut off değeri 0.75 olarak bulunmuştur. Bu değerin üzerindeki her bir birimlik artış yüksek riskli grupta bulunma olasılığını artırdığı bulunmuştur. CAO'nun yüksek kanama riskini göstermesi açısından duyarlılığı %82, özgüllüğü %42 bulunmuştur. Duyarlılığı yüksek olması nedeniyle, yüksek kanama riski olan hastaların atlanmaması adına önemli bir belirteç olabilir. Ancak özgüllüğü düşük olduğundan bu oran tek başına endoskopik müdahale kararı için yeterli olmayabilir. Klinik ve diğer parametreler ile birlikte kullanılması gerekir.

Ancak bunun korelasyon saptanamamasının sebebi Forrest sınıflamasının kendi kısıtlılıklarıyla da ilişkili olabilir. Sınıflama, endoskopiyi yapan klinisyenin deneyimine ve yorumuna bağlı olarak bir miktar öznellik içerir. Özellikle Forrest IIb ve IIc lezyonlarının ayrımında gözlemciler arası değişkenliğin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (54). Bu durum, çalışmadaki korelasyon analizini zayıflatmış olabilecek bir faktördür.

İleri istatiksel analiz olarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Bu testte bağımlı değişken, Forrest sınıflamasının "yüksek risk" (Ia, Ib, IIa, IIb) ve "düşük risk" (IIc, III) olarak iki gruba ayrılmasıyla oluşturulmuştur. WBC ve CAO oranı ana bağımsız değişkenler olarak, yaş ise karıştırıcı faktör olarak modele dahil edilmiştir. Korelasyon analiz sonuçlarına karşın çok değişkenli lojistik regresyon analizi bulguları, WBC ve CAO'nın, üst GİS kanaması olan hastalarda endoskopik Forrest sınıflaması ile belirlenen yüksek yeniden kanama riskini öngörebilen bağımsız belirteçler olabileceğini düşündürmektedir. Artan WBC sayısı ve CAO oranı, Forrest sınıflamasında yüksek riskli grubun sahip olma olasılığını artırmaktadır. Bu durum, sistemik bir enflamatuar yanıtın, klinik olarak daha ciddi ve riskli bir kanama bulgusuyla ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. CRP ve WBC'nin enflamatuvar süreçlerin ana göstergeleri olması, bu bulguyu biyolojik olarak tutarlı kılmaktadır. Özellikle CAO'nın güçlü bir belirteç olması bu oranın enflamasyonun şiddetini ve vücudun yanıtını (negatif akut faz reaktanı olan albümin düşüşü) tek bir değerde birleştirme potansiyelini vurgulamaktadır. Bu bulgu diyabetik ayak ülseri, akciğer kanseri, pankreas kanseri gibi diğer hastalıklarla ilgili çalışmalarda CAO'nın prognostik değerini gösteren literatürle de uyumludur (6,7,56,70).

Önceki çalışmalara baktığımızda üst GİS kanaması olan hastalarda lökositozun sık görülen bir bulgu olduğunu ve genellikle kanamanın ciddiyeti ve fizyolojik stresin bir göstergesi olarak kabul edildiğini doğrulamaktadır (71,7 2). Yüksek WBC sayısının daha komplike bir klinik seyir, daha fazla transfüzyon ihtiyacı ve daha uzun hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (71). Çalışmamızda Forrest sınıflaması ile lökositoz arasında bir ilişki bulmamıştır. Bu durum büyük olasılıkla daha önce de söylenen olguların düşük riskli grupta çoğalmasından ve istatistiksel güç eksikliğinden kaynaklanmaktadır. CRP bir akut faz reaktanı olarak sistemik inflamasyonun hassas bir göstergesidir. Yapılan çalışmalar, non-varisiyel üst GİS kanaması olan hastalarda

başvuru anındaki yüksek CRP düzeylerinin, 30 günlük mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (71). Benzer şekilde, hipoalbüminemi (genellikle <3.5 g/L olarak tanımlanır), malnütrisyon, kronik hastalıklar veya negatif bir akut faz reaktanı olarak inflamatuar yanıtın bir yansımasıdır ve üst GİS kanamasında bağımsız bir morbidite ve mortalite belirteci olarak kabul edilmektedir (73). CAO akut inflamasyonu (CRP) ve kronik beslenme/inflamatuar durumu (albümin) birleştiren daha güçlü bir prognostik belirteç olma potansiyeli taşır. Bu oranın prognostik değeri çeşitli klinik durumlarda araştırılmıştır. GİS kanamasıyla ilgili bir çalışma da bu oranın Forrest sınıflaması grupları arasında anlamlı bir fark göstermediğini, ancak kanayan ve kanamayan lezyonları ayırt etmede zayıf bir yeteneğe sahip olabileceğini bildirilmiştir (50). Bu bulgu, mevcut çalışmamızda Forrest sınıflaması ile CAO arasında anlamlı bir korelasyon bulamamasıyla tutarlıdır. Ancak regresyon analizi ile CAO yeniden kanama olasılığı arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu iki sonuç birbirine ile zıt görünse de Forrest sınıflamasındaki risk grublarının yeniden düzenlenmesi sonucunda regresyon analizinde bu sonuç alınmış ve yeniden kanama riskini Forrest sınıflamasının doğasına uygun olarak ortaya koymaktadır.

Üst GİS kanamalı hastalarda endoskopinin ne zaman yapılması gerektiği, klinik kılavuzlarda ve literatürde önemli bir tartışma konusudur. Genel kabul gören yaklaşım hemodinamik resüsitasyonun ardından ilk 24 saat içinde endoskopi yapılmasıdır. Yüksek riskli hastalarda acil endoskopinin (<6 veya <12 saat), erken endoskopiye (24 saat içinde) kıyasla ek bir fayda sağlayıp sağlamadığı ise tartışmalıdır. Büyük randomize kontrollü çalışmalar, hasta yeterince stabilize edildikten sonra yapılan erken endoskopinin acil endoskopiye kıyasla mortalite açısından bir üstünlüğü olmadığını göstermiştir (1,74). Bu çalışmanın, endoskopi zamanı uzadıkça WBC ve nötrofil sayılarının düştüğünü gösteren bulgusu, bu tartışmaya fizyopatolojik bir boyut katmaktadır. Bu bulgu, kanamayı takip eden ilk 24 saatlik pencerede hastanın inflamatuar ve fizyolojik durumunun oldukça dinamik olduğunu göstermektedir. Stres lökositozunun zamanla azalması, vücudun ilk şoka adaptasyon sağladığını ve stabilizasyon sürecine girdiğinin göstergesidir (50). Bu durum, endoskopi öncesinde önceliğin hastanın hemodinamik stabilizasyonunun gerektiği ilkesini desteklemektedir (49). Hastanın fizyolojik olarak en kırılgan olduğu ilk saatlerde aceleyle yapılacak bir endoskopi yerine, resüsitasyonla geçen birkaç saat, hem hastanın prosedüre daha stabil

girmesini sağlayabilir hem de bu çalışmada gözlemlenen akut stres yanıtının yatışmasına olanak tanıyabilir.

Çalışmamızda Spearman korelasyon testinde Forrest sınıflaması ile biyokimyasal belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin bulunamaması, çeşitli faktörlerin kaynaklanmış olabilir. Bu bulgunun en olası nedeni, çalışma popülasyonunun %67'sinin en düşük riskli kategori olan Forrest III'te yer almasıdır. Bu durum, istatistiksel gücü ciddi şekilde azaltarak, gerçekte var olabilecek zayıf veya orta düzeyde bir ilişkiyi tespit etmeyi imkânsız hale getirmiş olabilir. Yüksek riskli (Forrest Ia, Ib, IIa) hasta sayısının azlığı, bu gruplardaki potansiyel biyokimyasal değişikliklerin genel analiz üzerindeki etkisini seyreltmiştir. Forrest sınıflaması, nicel bir ölçekleme değil, göreceli bir kategorizasyondur. Forrest sınıflamasındaki gruplar arasında geçiş eşit bir derecelendirmede değildir. Örneğin Forrest III'ten IIc'ye geçiş ile Forrest IIa'dan Ib'ye geçişin fizyopatolojik anlamı aynı olmayabilir. Bu doğrusal olmayan yapı, doğrusal bir ilişkiyi ölçmeyi amaçlayan korelasyon analizlerinin etkinliğini azaltabilir. Ayrıca, özellikle Forrest IIb (yapışık pıhtı) ve IIc (pigmente leke) gibi ara kategorilerin değerlendirilmesinde klinisyenler arasında gözlemci-içi ve gözlemciler-arası değişkenlik olabilmektedir (75). WBC, nötrofil ve CRP gibi belirteçler, sistemik inflamasyonun veya stresin genel göstergeleridir ve GİS mukozasına özgü değildir. Bir üst GİS kanaması bu yanıtı tetikleyebileceği gibi, hastanın altta yatan enfeksiyonları, komorbiditeleri (otoimmün hastalıklar, maligniteler vb.) veya kullandığı ilaçlar gibi bu analizde kontrol edilmeyen birçok başka faktör de bu belirteçlerin seviyelerini etkileyebilir. Akut kanama durumunda hemoglobin seviyesinin kan kaybının gerçek boyutunu hemen yansıtmaması, klinik olarak iyi bilinen bir fenomendir. Kan kaybını takiben plazma hacminin yeniden dengelenmesi 24 saate kadar sürebilmektedir. Bu nedenle, kanamanın erken evresinde alınan bir kan örneğindeki hemoglobin değeri, yanıltıcı bir şekilde normal veya yüksek olabilir. Bu durum, hemoglobin ile kanama şiddeti arasında beklenen negatif korelasyonun neden saptanamadığını açıklamaktadır. Bu faktörlerin ötesinde, WBC ($p=0,067$) ve nötrofil ($p=0,078$) için elde edilen p değerlerinin istatistiksel anlamlılık eşiği olan 0,05'e yakın olması dikkat çekicidir. Bu durum, anlamlılığa doğru bir eğilim olarak yorumlanabilir.

WBC sayısı (r=−0,180, p=0,016) ve nötrofil sayısı (r=−0,152, p=0,042) ile endoskopi yapılma zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif bir korelasyon olduğunu görülmüştür. Negatif korelasyon, endoskopi yapılma zamanı uzadıkça WBC ve nötrofil sayılarının düşme eğiliminde olduğunu ifade etmektedir. İstatiksel r değerinin düşük olması zayıf bir ilişkiyi göstermektedir. Bu istatistiksel bulgunun altında yatan mekanizma, akut kanamaya karşı vücudun verdiği fizyolojik stres yanıtıdır. Akut üst GİS kanaması gibi ciddi bir fizyolojik olay, vücutta bir stres yanıtı tetikler. Bu yanıt, adrenal bezlerden katekolaminler (adrenalin, noradrenalin) ve kortizol gibi stres hormonlarının salınımına yol açar. Salgılanan bu hormonlar, nötrofillerin hızla dolaşıma salınmasına neden olur. Bu, kemik iliğinde yeni hücre üretiminden kaynaklanan bir artış değil, mevcut hücrelerin dolaşımdaki kan havuzuna yeniden dağılımıdır. Buna demarjinasyon denmektedir (54). Sonuç olarak, kan sayımında WBC ve özellikle nötrofil sayılarında hızlı ve geçici bir artış gözlenir. Bu stres yanıtı akut bir olaydır. Hasta resüsite edildikçe (sıvı replasmanı, kan transfüzyonu vb.), hemodinamik durumu stabilize oldukça ve kanama kontrol altına alındıkça, hormonsal uyarı azalır. Sonuçta dolaşımdaki WBC ve nötrofil sayıları hastanın bazal seviyelerine doğru düşer (56). Çalışmamızda saptanan negatif korelasyon, tam olarak bu fizyolojik süreci yansıtmaktadır. Endoskopisi (ve muhtemelen kan alımı) kanama olayından daha kısa bir süre sonra yapılan hastalar, stres lökositozu yanıtının zirveye yakın olduğu bir zaman diliminde yakalanmıştır ve bu nedenle daha yüksek WBC/nötrofil sayıları göstermiştir. Endoskopisi daha geç yapılan hastalar ise bu yanıtın sönümlenmeye başladığı bir dönemde değerlendirilmiş ve dolayısıyla daha düşük sayılara sahip olmuşlardır. Korelasyonun zayıf (r değerinin düşük) olmasının sebebi ise WBC sayısını etkileyen tek faktörün stres yanıtı olmamasıdır. Altta yatan enfeksiyonlar, inflamatuar durumlar ve hastanın bireysel fizyolojik yanıt kapasitesi gibi birçok başka faktör de bu değere katkıda bulunmaktadır. Bu analizden çıkarılacak önemli bir klinik sonuç da şudur ki akut GİS kanaması olan bir hastada inflamatuar belirteçleri yorumlarken kan alım zamanlamasının kritik bir değişken olduğudur. Tek bir WBC değeri, dinamik bir sürecin anlık bir görüntüsüdür ve kanamanın başlangıcından bu yana geçen süre dikkate alınmadan tek başına yorumlanmamalıdır. Örneğin, başvurduktan 2 saat sonra WBC'si 15.000/µL olan bir hasta ile 20 saat sonra WBC'si 9.000/µL olan bir hasta, aslında aynı fizyolojik yanıt eğrisinin farklı

noktalarında olabilirler. Bu nedenle, klinisyenler için tek bir yüksek değerden ziyade, WBC ve nötrofil sayılarının zaman içindeki eğilimi (seri ölçümler) daha bilgilendirici olabilir. Başlangıçta yüksek olup düşme eğiliminde olan bir lökositoz, fizyolojik stres yanıtıyla uyumlu olabilirken, inatçı bir şekilde yüksek kalan veya artan bir lökositoz, devam eden kanama, enfeksiyon gibi bir komplikasyon açısından daha endişe verici bir bulgu olabilir.

Spearman korelasyon analizi ile regresyon analizi arasındaki farkların sebeplerine bakacak olursak bunlar şöyle açıklanabilir. İlk olarak spearman korelasyonu, iki sayısal değişken arasındaki doğrusal olmayan, monotonik ilişkiyi ölçen bir yöntemdir. CAO'ndaki bir artışın, Forrest sınıflamasının derecesinde (örneğin, 1'den 3'e kadar bir sıralamada) bir artışla ilişkili olup olmadığını inceler. Ancak, regresyon analizimizde Forrest sınıflaması sürekli bir değişken olarak değil, "yüksek risk" ve "düşük risk" olarak iki kategorili bir bağımlı değişken olarak ele alınmıştır. Bu kategorizasyon, basit bir sıralama ilişkisinin ötesinde, belirli bir eşiğin üzerindeki risk durumunu belirlemeye odaklanır (76, 77). Bu durumun en önemli ve muhtemel sebebi, çok değişkenli lojistik regresyon modelinin, yaş gibi karıştırıcı faktörleri kontrol etme yeteneğidir. Basit korelasyon analizi, değişkenler arasındaki ilişkiyi izole etmektedir, bu araya giren başka bir değişkenin (örneğin, yaş) bu ilişkiyi gizlemesini veya yanlış yönlendirmesini engelleyemez. Çok değişkenli regresyon modelinde, CAO ile Forrest sınıflaması arasındaki ilişki, yaşın etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra incelenir. Bu da tek başına bakıldığında görülmeyen gerçek bir ilişkinin ortaya çıkarılmasını sağlar. Forrest sınıflaması, doğası gereği doğrusal olmayan bir risk skalasına sahiptir. "Yüksek risk" ve "düşük risk" olarak ikiye ayrılması, bu ilişkinin doğrusal olmaktan çok, belirli bir eşiğe bağlı olduğunu vurgular. Lojistik regresyon, S şeklindeki bir eğri (sigmoid fonksiyonu) kullanarak olasılıkları modellediği için, bu tür doğrusal olmayan ilişkileri çok daha etkin bir şekilde yakalayabilir. Basit korelasyon analizi ise, doğrusal veya monotonik ilişkileri aradığından, bu eşik-temelli ilişkinin önemini gözden kaçırmış olabilir. Küçük örneklem büyüklüğü, istatistiksel analizlerde önemli bir sınırlılıktır. Spearman korelasyon analizi, veri setindeki sınırlı gözlem sayısından ve özellikle "yüksek riskli" gruptaki hasta sayısının azlığından dolayı, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiyi tespit etmek için yeterli güce sahip olamayabilir. Buna karşın lojistik regresyon modeli, aynı

verilerle daha karmaşık bir ilişkinin varlığını gösterebilir. Bu durum, her iki yöntemin de aynı veri setinden farklı sonuçlar üretmesinin bir diğer nedenidir.

Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu (%67) en düşük risk kategorisi olan Forrest III'tedir. Sonuç olarak çalışmada Forrest sınıflamasında ciddi şekilde düşük riskli grup fazladır. Yüksek riskli hasta grubunun sayısal azlığı sonucunda yeterli korelasyon sağlanamamıştır. Bu aralarında bir ilişkinin olmadığı anlamına gelmekten ziyade, çalışmanın bu ilişkiyi tespit etmek için yetersiz bir hasta dağılımına sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmanın temel bir kısıtlılığıdır. Çalışmanın retrospektif ve tek merkezli olarak tasarlanması bulguların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Farklı hasta popülasyonlarına veya farklı klinik protokollere sahip diğer merkezlerde sonuçlar farklı olabilir. Veri setimiz, yeniden kanama oranları, transfüzyon ihtiyacı, cerrahi müdahale gerekliliği, hastanede kalış süresi veya mortalite gibi kritik klinik sonuçları içermemektedir. Bu eksiklik, incelenen belirteçlerin gerçek prognostik değerinin değerlendirilmesini engellemektedir. Sonuç olarak buda bir kısıtlılık olarak görülebilir.

Sonraki çalışmalarda özellikle endoskopi öncesi değerlendirme için GlasgowBlatchford Skoru ve endoskopi sonrası daha kesin bir mortalite riski tahmini için Rockall Skoru (Tam) kullanılmalıdır (78). Çok merkezli bir çalışma ile daha değerli veriler elde edilebilir. Böyle bir çalışmada hastalar başvuru anından itibaren izlenebilir ve laboratuvar belirteçlerini standart zaman noktalarında ölçebilir. Hastalar 30 günlük yeniden kanama, mortalite gibi kesin klinik sonuçlar açısından takip edilebilir. Bu şekilde belirteçlerin prognostik faydası kesin olarak değerlendirilmelidir. Tek ölçüm yerine, başvuruyu takiben ilk 24-48 saat içinde WBC ve CRP gibi belirteçlerin seri ölçümlerinin yapılması, bu belirteçlerin değişim eğrisinin tek bir değerden daha öngörülebilir olup olmadığını araştırmak için değerli olacaktır. Örneğin, hızla düşen bir WBC'den ziyade, inatla yüksek kalan bir WBC'nin daha kötü prognozla ilişkili olması muhtemeldir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız retrospektif olarak 179 üst GİS kanaması tarifleyen hastanın yapılan endoskopileri sonucunda Forrest sınıflaması ile yeniden kanama riskinin biyokimyasal belirteçler ile öngörülmesini amaçlamaktadır. Bu çalışma ile bulunan sonuçlar özetle şöyle idi.

Kriterleri karşılayan 179 hasta üzerinde yapılan çalışmamızda hastaların 126'sı erkek (%70,4) ve 53'ü kadından (%29,6) oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 57,80±20,29 yıl olup, yaş aralığı 18 ile 95 arasındadır. Hastaların başvurusundan endoskopi yapılmasına kadar geçen süre ortalama 17,44±16,77 saat olup, bu süre 4 saat ile 127 saat arasında değişen bir aralıktadır. Bu hastalardaki dağılıma bakıldığında 120 hasta (%67,0), kanamanın durduğu ve yeniden kanama riskinin en düşük olduğu Forrest III (temiz tabanlı ülser) kategorisinde yer almaktadır. Yüksek riskli kanama gösteren lezyonlar ise daha az sıklıkta gözlenmiştir. Korelasyon analizinde biyokimyasal belirteçler ile Forrest sınıflaması arasında bir korelasyon bulunamamış olmasına karşın. Çok değişkenli lojistik regresyon modeli sonuçlarına göre WBC sayısı ve CAO, yaş için düzeltme yapıldıktan sonra Forrest sınıflamasında yüksek riskli grubun için bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı bir belirteçlerdir.

Sonuç olarak çalışmamız Forrest sınıflaması ile biyokimyasal belirteçlerin ilişkisini gösteren ilk çalışmadır. Bu bulgularımız enflamatuvar belirteçlerin, Forrest sınıflaması ile belirlenen endoskopik olarak daha ciddi kanama bulguları ile ilişkili olabileceği hipotezini desteklemektedir. Klinik olarak, bu belirteçlerin risk skorlama sistemlerine entegre edilmesi potansiyeli bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Feinman M, Haut ER. Upper Gastrointestinal Bleeding. Surgical Clinics of North America. 2014;94(1).
2. Wilkins T, Wheeler B, Carpenter M. Upper gastrointestinal bleeding in adults: Evaluation and management. Am Fam Physician. 2020;101(5).
3. Kate V, Sureshkumar S, Gurushankari B, et al. Acute Upper Non-variceal and Lower Gastrointestinal Bleeding. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2022;26(4).
4. Forrest JAH, Finlayson NDC, Shearman DJC. Endoscopy ın gastroıntestınal bleedıng. The Lancet. 1974;304(7877).
5. Sheth D, Patel D, Goswami M. Study of role of upper g.ı scopy ın patıents of upper gastroıntestınal bleedıng. Int J Sci Res. 2023;
6. Chen J, Sun J, Fan W. Clınıcal values of mpv, nlr, crp/alb parameters ın patıents wıth dıabetes mellıtus complıcated wıth pulmonary ınfectıon. Acta Medica Mediterranea. 2022;38(5).
7. Topkan E, Besen AA, Mertsoylu H, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Glioblastoma Multiforme Patients Treated with Concurrent Radiotherapy and Temozolomide. Int J Inflam. 2020;2020.
8. Costable NJ, Greenwald DA. Upper Gastrointestinal Bleeding. Clin Geriatr Med. 2021;37(1):155–172.
9. Wuerth BA, Rockey DC. Changing Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the Last Decade: A Nationwide Analysis. Dig Dis Sci 2018;63(5):1286–1293.
10. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, et al. Time Trends and Impact of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding and Perforation in Clinical Practice. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG 2009;104(7).
11. Poitras P, Bissonnette J, Barkun A. Upper Gastrointestinal Bleeding (UGIB). In: The Digestive System: from Basic Sciences to Clinical Practice. 2022
12. Kamboj AK, Hoversten P, Leggett CL. Upper Gastrointestinal Bleeding: Etiologies and Management. Mayo Clin Proc. 2019;94(4).
13. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. BMJ (Online). 2019;364.

14. Wang R, Wang J, Hu S. Study on the relationship of depression, anxiety, lifestyle and eating habits with the severity of reflux esophagitis. BMC Gastroenterol. 2021;21(1).

15. Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, et al. Pharmacology of bisphosphonates. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(6).

16. Younes Z, Johnson DA. The spectrum of spontaneous and iatrogenic esophageal injury: Perforations, Mallory-Weiss tears, and hematomas. J Clin Gastroenterol. 1999;29(4).

17. Arora A, Tyagi P, Kirnake V, et al. Unusual cause of massive upper gastrointestinal bleeding: A pancreatic arteriovenous malformation. Journal of the Pancreas. 2013;14(3).

18. Zamora AK, Smogorzewski J, Zeinati C, et al. Recurrent gastrointestinal bleeding arising from a jejunal arteriovenous malformation in a child with capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome. J Pediatr Surg Case Rep. 2020;60.

19. Goltstein LCMJ, Rooijakkers MJP, Görtjes NCC, et al. Reduction of Gastrointestinal Bleeding in Patients with Heyde Syndrome Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. Circ Cardiovasc Interv. 2022;15(7).

20. Saers SJF, Scheltinga MRM. Primary aortoenteric fistula. British Journal of Surgery. 2005;92(2).

21. Berry SM, Fischer JE. Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. Surgical Clinics of North America. 1996;76(5).

22. Pittayanon R, Khongka W, Linlawan S, et al. Hemostatic Powder vs Standard Endoscopic Treatment for Gastrointestinal Tumor Bleeding: A Multicenter Randomized Trial. Gastroenterology. 2023;165(3).

23. Feinman M, Haut ER. Upper Gastrointestinal Bleeding. Surgical Clinics of North America. 2014;94(1).

24. Standring S. Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice, 41th Ed. 2016;

25. Shah J, Liu S, Yu W. Contemporary antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: a narrative review of current literature and guidelines. Stroke Vasc Neurol. 2022;7(5).

26. 3Abraham NS, Barkun AN, Sauer BG, et al. American College of
27. Gastroenterology-Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Management of Anticoagulants and Antiplatelets during Acute Gastrointestinal Bleeding and the Periendoscopic Period. American Journal of Gastroenterology. 2022;117(4).
28. Serebruany VL, Dinicolantonio JJ, Can MM, et al. Gastrointestinal adverse events after dual Antiplatelet therapy: Clopidogrel is safer than Ticagrelor, but Prasugrel data are lacking or inconclusive. Cardiology (Switzerland). 2013;126(1).
29. Sherid M, Sifuentes H, Parikh M, et al. The Risk of GI Bleeding in Prasugrel as Compared to Clopidogrel: Results of a Multicenter Study. American Journal of Gastroenterology. 2014;109.
30. Nagata N, Yasunaga H, Matsui H, et al. Therapeutic endoscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: Results from a large nationwide database analysis. Gut. 2018;67(10).
31. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. Gastroenterology. 2017;152(5).
32. Abe J, Umetsu R, Kato Y, et al. Evaluation of dabigatran- and warfarinassociated hemorrhagic events using the FDA-Adverse event reporting system database stratified by age. Int J Med Sci. 2015;12(4).
33. van der Wall SJ, Lopes RD, Aisenberg J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal in the management of patients with gastrointestinal bleeding. Circulation. 2019;139(6).
34. Mauro E, Gadano A. What's new in portal hypertension? Liver International. 2020;40(S1).
35. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. Journal of Clinical Investigation. 2005;115(2).
36. Kuna L, Jakab J, Smolic R, et al. Peptic ulcer disease: A brief review of conventional therapy and herbal treatment options. J Clin Med. 2019;8(2).
37. Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboa A, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. American Journal of Medicine. 2019;132(4).

38. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017;153(2).

39. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori Infection and the Risk of Gastric Carcinoma. New England Journal of Medicine. 1991;325(16).

40. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. Helicobacter pyloriassociated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. The Lancet. 1991;338(8776).

41. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. Lancet Oncol. 2012;13(6).

42. Wotherspoon AC, Diss TC, Pan L, et al. Regression of primary low-grade Bcell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. The Lancet. 1993;342(8871).

43. Zhang J. Chapter 55 - Helicobacter pylori. In: Tang Y-W, Hindiyeh MY, Liu D, et al., eds. Molecular Medical Microbiology (Third Edition). Academic Press; 2024:1133–1159.

44. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, et al. Helicobacter pylori infection. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1).

45. Bertleff MJOE, Lange JF. Perforated peptic ulcer disease: A review of history and treatment. Dig Surg. 2010;27(3).

46. Yen HH, Wu PY, Wu TL, et al. Forrest Classification for Bleeding Peptic Ulcer: A New Look at the Old Endoscopic Classification. Diagnostics. 2022;12(5).

47. De Groot NL, Van Oijen MGH, Kessels K, et al. Reassessment of the predictive value of the Forrest classification for peptic ulcer rebleeding and mortality: Can classification be simplified? Endoscopy. 2014;46(1).

48. Bejiga G, Negasa T, Abebe A. Treatment outcome of perforated peptic ulcer disease among surgically treated patients: A cross-sectional study in Adama hospital medical college, Adama, Ethiopia. International Journal of Surgery Open. 2022;48.

49. Albeldawi M, Qadeer MA, Vargo JJ. Managing acute upper GI bleeding, preventing recurrences. Cleve Clin J Med. 2010;77(2).

50. Elsayed IAS, Battu PK, Irving S. Management of acute upper GI bleeding. BJA Educ. 2017;17(4):117–123.

51. Tükenmez MA, Tükenmez H, Özgür R. Evaluation of clinical and laboratory parameters of patients with the diagnosis of upper gastrointestinal system bleeding. Journal of Comprehensive Surgery. 2024;2(1).

52. Seo J. Risk Assessment in Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: A Comprehensive Review of Scoring Systems. Journal of Medical Case Studies. 2023;1(1).

53. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2012;75(6).

54. Jung K, Moon W. Role of endoscopy in acute gastrointestinal bleeding in real clinical practice: An evidence-based review. World J Gastrointest Endosc. 2019;11(2).

55. Ling XC, Lu HP, Loh EW, et al. A systematic review and meta-analysis of the comparison of performance among step-tip, split-tip, and symmetrical-tip hemodialysis catheters. J Vasc Surg. 2019;69(4).

56. Kishi T, Nakamura A, Itasaka S, et al. Pretreatment C-reactive protein level predicts outcome and patterns of failure after chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. Pancreatology. 2015;15(6).

57. Thong-Ngam D, Tangkijvanich P, Lerknimitr R, Mahachai V, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Diagnostic role of serum interleukin-18 in gastric cancer patients. World J Gastroenterol. 2006 Jul 28;12(28):4473-7.Zhou T, Zhan J, Hong S, et al. Ratio of C-Reactive Protein/Albumin is An Inflammatory Prognostic Score for Predicting Overall Survival of Patients with Small-cell Lung Cancer. Sci Rep. 2015;5.

58. Liu Z, Jin K, Guo M, et al. Prognostic Value of the CRP/Alb Ratio, a Novel Inflammation-Based Score in Pancreatic Cancer. Ann Surg Oncol. 2017;24(2).

59. Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. Brain Behav Immun. 2018;70.

60. Miura T, Mitsunaga S, Ikeda M, et al. Characterization of Patients With Advanced Pancreatic Cancer and High Serum Interleukin-6 Levels. Pancreas. 2015;44(5).

61. Cheng R, Xu X, Yang S, et al. The effect of APN, hs-CRP and APN/hs-CRP in periodontitis with DAA. BMC Oral Health. 2023;23(1).

62. Takahashi H. C-reactive protein (CRP). Japanese Journal of Clinical Chemistry. 2011;40(4).

63. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, et al. Prevalence of low-grade inflammation in depression: A systematic review and meta-Analysis of CRP levels. Psychol Med. 2019;49(12).

64. Fanali G, Di Masi A, Trezza V, et al. Human serum albumin: From bench to bedside. Mol Aspects Med. 2012;33(3).

65. Gibson DJ, Hartery K, Doherty J, Nolan J, Keegan D, Byrne K, Martin ST, Buckley M, Sheridan J, Horgan G, Mulcahy HE, Cullen G, Doherty GA. CRP/Albumin Ratio: An Early Predictor of Steroid Responsiveness in Acute Severe Ulcerative Colitis. J Clin Gastroenterol. 2018 Jul;52(6): e48-e52.

66. Haider Kazmi, Syed Jawada; Zafar, Muhammad Talhab; Zia, Beenish Fatimac; Khalid, Saleha Rashidc; Kumar, Vikeshd; Tabassum, Shaestaa; Ali, Ahmede; Aziz, Noumanf; Khan, Noman Ahmeda; Kumari, Kanchang; Saleem, Kanzaa; Asghar, Muhammad Sohaibh. Role of serum C-reactive protein (CRP)/Albumin ratio in predicting the severity of acute pancreatitis: A retrospective cohort. Annals of Medicine & Surgery 82(): October 2022.

67. Esfahani A, Somi MH, Jafarabadi MA, et al. A new score for screening of malnutrition in patients with inoperable gastric adenocarcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2017;47(6).

68. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. Nippon Geka Gakkai zasshi. 1984;85(9).

69. Hutapea TPH, Madurani KA, Syahputra MY, et al. Albumin: Source, preparation, determination, applications, and prospects. Journal of Science: Advanced Materials and Devices. 2023;8(2).

70. Nazha B. Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis: Nutritional marker or inflammatory surrogate? World J Gastrointest Surg. 2015;7(12).

71. Xu H, Zheng X, Ai J, et al. Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis of 13,110 patients. Int Immunopharmacol. 2023;114.
72. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2023;78(6).
73. Xu Y, Geng R, Meng X, et al. The impact of inflammatory biomarkers on amputation rates in patients with diabetic foot ulcers. Int Wound J. 2024;21(4).
74. Oakland K. Risk stratification in upper and upper and lower GI bleeding: Which scores should we use? Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2019;42–43.
75. Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, et al. Low hemoglobin levels are associated with upper gastrointestinal bleeding. Biomed Rep. 2016;5(3).
76. Lyles T, Elliott A, Rockey DC. A risk scoring system to predict in-Hospital mortality in patients with cirrhosis presenting with upper gastrointestinal bleeding. J Clin Gastroenterol. 2014;48(8).
77. 1Boonpongmanee S, Fleischer DE, Pezzullo JC, et al. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated. Gastrointest Endosc. 2004;59(7).
78. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015;47(10).