



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NON VARİSEAL ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALI HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN FORREST SINIFLAMASIYLA İLİŞKİSİ

Dr. Mustafa BEKTAŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020





T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NON VARİSEAL ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALI HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN FORREST SINIFLAMASIYLA İLİŞKİSİ

Dr. Mustafa BEKTAŞ

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Kadir KAYATAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Dahiliye uzmanlığı eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hekimliğin sadece bilgiden ibaret olmadığını insani ve ahlaki boyutunun ne kadar önemli olduğunu öğrendiğim; iyi bir hekim ve her şeyden önce iyi bir insan olmamda çok büyük emeği olan, tez yapım aşamasında yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Kadir KAYATAŞ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN ve Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a,

Eğitimim süresinde hem bana hem de Dahiliye A servisine desteğini esirgemeyen Dr. Mahir Orhan BERKER'e,

Dahiliye uzmanlığı eğitimim süresinde aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Dahiliye A servisindeki asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm dahiliye asistanı arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve desteklerini hep hissettiğim servisimiz hemşireleri ve personellerine,

Her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim sevgili eşim Burcu DENİZ BEKTAŞ'a, neşe kaynağım biricik kızım Deniz BEKTAŞ'a, bana olan güven ve sevgilerini her zaman hissettiğim annem Hatice BEKTAŞ ve babam Mehmet BEKTAŞ'a teşekkürü borç bilirim.

Dr. Mustafa BEKTAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i

İÇİNDEKİLER…….....ii

KISALTMALAR.....iv

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....vii

ÖZET vii

ABSTRACT x

1.GİRİŞ VE AMAÇ……...….…1

2.GENEL BİLGİLER……...….….2

2.1. ÜST GİS KANAMA…….2

2.1.1. Epidemiyoloji…….....2

2.1.2. Anamnez Semptomlar ve Bulgular……...2

2.1.3. Laboratuvar Bulguları……...….3

2.1.4. Tanı ve Tedavi Yaklaşımı……...3

2.1.5. Prognoz……4

2.1.6. Gastroduodenal Anatomi……...8

2.1.7. Gastroduodenal Mukozal Sekresyonlar……...9

2.1.8. Peptik Ülser Hastalığı……...10

2.1.9. Üst Gis Kanamasına Predispozan Faktörler……..10

2.1.10. Peptik Ülser Kanaması ve Tedavisi……...12

2.1.11. Üst Gis Kanama Diğer Nedenleri……..14

2.2. D VİTAMİNİ……...15

2.2.1. D Vitamini Genel Bilgiler……15

2.2.2. D Vitamini Ekstraskeletal Görevleri……...16

2.2.3. D Vitamini Eksikliği ve Tedavisi……17

3.GEREÇ VE YÖNTEM……....20

3.1 OLGULAR……20

3.1.1. Çalışma Grubunun Seçimi……20

3.1.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri……..20

3.1.3. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri……20

3.1.4. Çalışmada Kullanılan Laboratuvar Parametrelerinin Ölçüm Yöntemi……..21

3.1.5. İstatiksel Analiz……..21

4.BULGULAR……..22

5.TARTIŞMA…….....36

6.SONUÇLAR……...39

7.KAYNAKLAR…….....40

8.ÖZGEÇMİŞ…….....48

9.EKLER……...50

KISALTMALAR

25-OH D Vitamini: 25 Hidroksi D Vitamini

AF : Atriyal Fibrilasyon

AFAS : Antifosfolipid Antikor Sendromu

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

AST : Aspartat Aminotransferaz

BUN : Blood Urea Nitrogen

CMIA : Kemilüminesans Mikropartikül İmmünoassay yöntemi

COX : Siklooksijenaz

CRP : C Reaktif Protein

D.BİL : Direkt Bilirubin

DKB : Diyastolik Kan Basıncı

DM : Diyabetes Mellitus

DMAH : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

DVT : Derin Ven Trombozu

ES : Eritrosit Süspansiyonu

GİS : Gastrointestinal Sistem

GGT : Gama Glutamil Transferaz

HT : Hipertansiyon

H^+ : Hidrojen İyonu

H_2 : Histamin

HCI : Hidroklorik Asit

HCO_3 : Bikarbonat

HIS : Healty Information System

HP : Helicobacter Pylori

HPL : Hiperlipidemi

HT : Hipertansiyon

INR : Internationale Normalized Ratio

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

mmHg :Milimetre Civa

MS : Multipl Skleroz

NSAİİ : Non Steroid Antienflamatuvar İlaç

PAH : Periferik Arter Hastalığı

PAI-1 : Plazminojen aktivatör inhibitörü

pH : Power of Hydrogen

PPI : Proton Pompa İnhibitörü

SKB : Sistolik Kan Basıncı

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SVO : Serebrovasküler Olay

TAE : Trans Arteriyal Embolizasyon

T.BİL : Total Bilirubin

TDP : Taze Donmuş Plazma

TPaAg : Tissue Plasminogen Activator Antigen

UV-B : Ultraviyole B

VDR : Vitamin D Reseptörü

YOAK : Yeni Nesil Oral Antikoagülan

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Glaskow Blatchford Sınıflaması……...5
Tablo 2: Rockall Sınıflaması……..6
Tablo 3: Forrest Sınıflaması……7
Tablo 4: D vitamini eksikliği sebepleri…….18
Tablo 5: Günlük önerilen D vitamini dozları…….19
Tablo 6: Yaş, cinsiyet ve komorbid hastalıkların dağılımı…….22
Tablo 7: Vital bulguların ve FM parametrelerinin dağılımı…….23
Tablo 8: Hastane içi olayların dağılımı…….24
Tablo 9: Hastaların Forrest sınıflamasına göre dağılımı……..25
Tablo 10: Forrest grupları arasında yaş, cinsiyet ve komorbid hastalıkların değerlendirilmesi…….26
Tablo 11: Forrest grupları arasında vital bulguların ve FM parametrelerinin değerlendirilmesi…….27
Tablo 12: Forrest grupları arasında laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi…….29
Tablo 13: Forrest grupları arasında hastane içi olayların değerlendirilmesi……30
Tablo 14: Forrest grupları arasında ilaçların değerlendirilmesi……31
Tablo 15: D vitamini grupları arasında Forrest gruplarının değerlendirilmesi…….32
Tablo 16: Forrest grupları arasında D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi……33
Tablo 17: D vitamini düzeylerine göre vital bulguların ve FM parametrelerinin ve hastane içi olayların değerlendirilmesi……34
Tablo 18: Rockall grupları arasında D vitamininin değerlendirilmesi……..35

ÖZET

Amaç: Gastrointestinal sistem (GİS) kanaması önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Günümüzde başarılı endoskopik girişimler ve tedavi yönetimi ile mortalite önemli ölçüde azalmıştır. Serum D vitamini düzeylerinin kalsiyum metabolizması haricinde koagülasyon üzerine de etkileri moleküler düzeyde gösterilmiş olup, yapılan klinik çalışmalar düşük serum D vitamini düzeyleri ve tromboembolik olaylar arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Literatürde D vitamini ve kanama ilişkisi üzerine çalışma sayısı yetersizdir. Çalışmamızın amacı non variseal üst GİS kanamalı hastalarda serum D vitamini düzeyleri ile Forrest sınıflaması arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 01.10.2016 - 01.10.2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği'nde GİS kanama tanısıyla interne edilerek takip ve tedavisi yapılan hastaların, retrospektif olarak dosya kayıtlarının taraması yapıldı. Hastaların demografik verileri, anamnez bilgileri, vital bulguları, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, uygulanan tedaviler ve hastane içi olaylar incelendi. Non variseal üst GİS kanamalı hastaların Forrest, Rockall ve Blatchford sınıflamaları yapıldı. Hastalar kanama risklerine göre yüksek riskli (Forrest 1A+1B+2A+2B) ve düşük riskli (Forrest 2C+3) olmak üzere 2 gruba ve serum D vitamini düzeylerine göre <20 ng/ml, 20-30 ng/ml arası ve >30 ng/ml olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS 22, Türkiye) programı kullanılmış olup istatiksel anlamlılık p <0,05 düzeyinde kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda GİS kanamalı hastaların %77,4'ü erkek %22,6'sı kadındı. Hastaların %85'i melena ile prezente olmuştur. Hastaların Forrest sınıflamasına göre dağılımı literatüre benzer şekilde saptanmıştır. GİS kanamalı hastaların %68,5 non steroid antienflamatuvar ilaç ve %26,7'si asetil salisilik asit kullanmaktadır. Kanama riski yüksek olan grupta serum vitamin D düzeyi istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,000; p<0,05). Kanama riski yüksek olan grubun D vitamini değerinin 20 ng/ml'nin altında olma oranı (%55,8), kanama riski düşük olan gruptan (%85,4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük gözlenmiştir (p: 0,000; p<0,05).

D vitamini değeri 20 ng/ml altında olan grubun forrest 3 olma oranı (%74,1), 20-30 ng/ml arasında (%37,9) ve 30 ng/ml'nin üstünde (%20) olan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p_1:0,001; p_2:0,007; p<0,05). Serum D vitamini düzeyi <20 ng/ml, 20-30 ng/ml ve >30 ng/ml olan gruplar arasında Rockall skoru değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmakta olup serum vitamin D düzeyi arttıkça Rockall skoru değeri de artmıştır (p:0,014; p<0,05). Rockall skoruna göre hastalar düşük risk (0-2 puan), orta risk (3-4 puan) ve yüksek risk (5 puan ve üstü) gruplandırıldığında, gruplar ve D vitamini değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı derecede fark gözlenmiştir (p:0,010; p<0,05). Düşük risk grubunun D vitamini değerleri, orta risk ve yüksek risk gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p_1:0,031; p_2:0,003; p<0,05).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda, GİS kanamalı hastalarda Forrest sınıflaması ve serum D vitamini düzeyleri arasında ilişki olduğu saptandı. Forrest sınıflamasına göre kanama riski düşük olan grupta daha düşük D vitamini düzeyleri ve kanama riski yüksek olan grupta daha yüksek D vitamini düzeyleri bulundu.

Anahtar kelimeler: Non variseal üst gastrointestinal kanama, Forrest, G-Blatchford, Rockall, 25-OH vitamin D

ABSTRACT

Aim: GIS bleeding is an important cause of mortality and morbidity. Today, mortality has decreased significantly with successful endoscopic interventions and treatment management. Except calcium metabolism, the effects of serum vitamin D levels on coagulation have been shown at the molecular level, and clinical studies have shown that there is a relationship between low serum vitamin D levels and thromboembolic events. The number of studies on the relationship between vitamin D and bleeding is inadequate in the literature. The object of our study is to investigate the relationship between serum vitamin D levels and Forrest classification in patients with non variceal upper GIS bleeding.

Materials and Methods: In our study, the records of patients who were hospitalized and treated at the Health Sciences University Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Internal Medicine Clinic between the dates of 01.10.2016 and 01.10.2019 were examined retrospectively. Demographic data, anamnesis information, vital signs, physical examination findings, laboratory values, treatments and in-hospital events were examined. Forrest, Rockall and Blatchford classifications of patients with non variceal upper GIS bleeding were performed. Patients are classified as high risk (Forrest 1A + 1B + 2A + 2B) and low risk (Forrest 2C + 3) according to bleeding risks, and according to serum vitamin D levels <20 ng / ml, 20-30 ng/ml and >30ng/ml was divided into three groups. Statistical analysis for assessing the findings obtained in the studies IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS 22, Turkey) software is used, statistical significance p <0,05 was accepted.

Results: In our study, 77,4% of the patients with GIS bleeding were male and 22,6% were female. 85% of the patients were presented with melena. The distribution of patients according to the classification of Forrest was similar to the literature. 68,5% of the patients were using non steroid anti-inflammatory drug and 26,7% were using acetyl salicylic acid. In the group with high bleeding risk. Vitamin D level was found statistically significantly higher in the group with high risk of bleeding (p: 0,000; p <0,05). The rate of vitamin D value of the group with a high risk of bleeding below 20 ng/ml (55,8%) was found to be statistically significantly lower than the low risk group

(85,4%) (*p*: 0,000; *p* <0,05). The rate of having a Forrest 3 (74,1%) of the group with a vitamin D value below 20 was found to be statistically significantly higher than that of the groups between 20-30 (37,9%) and above 30 (20%) (p_1: 0,001; p_2: 0,007; *p* <0,05). There is a statistically significant difference between the groups with serum vitamin D level <20 ng / ml, 20-30 ng / ml and> 30 ng / ml in terms of Rockall score values and when the serum vitamin D level increased, Rockall score value increased. When patients are grouped according to Rockall score as low risk (0-2 points), moderate risk (3-4 points) and high risk (5 points and above), there is a statistically significant difference between groups and vitamin D values (*p*: 0,010; *p* <0,05). Vitamin D values of the low risk group were found to be statistically significantly lower than the medium and high risk groups (p_1: 0,031; p_2: 0,003; *p*<0,05).

Conclusion: As a result of our study, we found that there was a relationship between vitamin D level and Forrest classification in patients with GIS bleeding. According to the classification of Forrest, lower vitamin D levels were found in the group with low bleeding risk and higher vitamin D levels in the group with high bleeding risk.

Key Words: Non variceal upper gastrointestinal bleeding, Forrest, G-Blatchford, Rockall, 25-OH vitamin D

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Treitz ligamentinin proksimalinden olan kanamalar üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamalardır. Üst GİS kanamalar variseal ve non variseal olarak ikiye ayrılır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde üst GİS kanamaya bağlı hastaneye yatış insidansı 100000 hastada 65 hasta kadardır (1). Alt GİS kanamaya bağlı hastaneye yatış insidansından altı kat daha fazladır (2). Eski çalışmalarda peptik ülser hastalığı üst GİS kanamalı hastaların yaklaşık yarısını oluştururken yeni çalışmalarda bu oran yüzde 20-30'dur (2-4).

Üst GİS kanaması tanısında ve tedavisinde özefagogastroduodenoskopi kullanılır. Endoskopik tedavi yöntemlerinin yaygınlaşması ve gelişmesiyle üst GİS kanamaya bağlı mortalite belirgin düzeyde azalmıştır (5-8).

Yüksek serum D vitamini düzeyinin varfarin kullanan hastalarda labil International Normalized Ratio (INR) düzeylerine neden olduğu ve bunun varfarin kullanan hastalarda GİS kanama sıklığını arttırabileceğini gösteren, literatürde tek çalışma mevcuttur (9). GİS kanamalı hastalarda serum vitamin D düzeyinin hastaların prognozuna etkisini araştıran çalışma yoktur.

Serum 25-OH D vitamini düzeyleri ile D vitamini eksikliği saptanabilir. D vitamini ile birçok metabolik, otoimmun, enfeksiyöz, kardiyovasküler ve malign hastalık ilişkisi araştırılmıştır. D vitamini eksikliği ile tromboembolik olaylar da ilişkilendirilmiş olup koagülasyon üzerine etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. D vitamini düzeyi düşüklüğü olan hastalarda derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli, retinal ven oklüzyonu gelişebileceği gözlemlenmiştir. (10-28).

Çalışmamızın amacı non variseal üst GİS kanamalı hastalarda serum D vitamini düzeylerinin hastaların prognozuna etkisini araştırmak ve serum D vitamini seviyesinin yüksekliğinin ya da düşüklüğünün hastalar üzerinde klinik olarak yansımasını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜST GASTROİNTESTİNAL KANAMA

Treitz ligamentinin proksimalinden olan kanamalar üst GİS kanamalarıdır. Üst GİS kanamaları variseal ve non variseal olarak ikiye ayrılır. Treitz ligamenti distalindeki kanamalar alt GİS kanama olarak değerlendirilir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde üst GİS kanamaya bağlı hastaneye yatış insidansı 100000 hastada 65 hasta kadardır (1). Alt GİS kanamaya bağlı hastaneye yatış insidansından altı kat daha fazladır (2). Eski çalışmalarda peptik ülser hastalığı üst GİS kanamalı hastaların yaklaşık yarısını oluştururken yeni çalışmalarda bu oran yüzde 20-30'dur (2-4). Özefajit etiyolojide nispeten artış eğilimindedir. Peptik ülser kanamalarında gastrik ülserler duodenal ülserlerden daha fazladır (5).

2.1.2. Anamnez Semptom ve Bulgular

Akut GİS kanamalı hastada kanamanın özelliği kanamanın lokalizasyonu için önemlidir. Melena siyah, katrana benzeyen genellikle kötü kokulu dışkı olup %95 üst GİS kanama göstergesidir. Melena, kanın gastrointestinal sistemde en az 14 saatten beri kaldığını göstermektedir. 50-100 ml kan bile melenaya neden olabilir. Bazen ince bağırsak ya da proksimal kolon kanamaları melenaya sebep olabilir (6-8).

Hematemez, parlak kırmızı veya kısmen sindirilmiş kan anlamına gelen kahve telvesine benzer şekilde kusma ile birlikte olan kanamadır. Nazofarengeal kanama ve hemoptizi dışlanırsa üst GİS kanama olma ihtimali yüksektir (6-7). Hematokezya rektumdan parlak renkte kırmızı dışkılama ya da vişne çürüğü renginde kanama olup çoğunlukla alt GİS kanamasına işaret eder (6). Hemodinamisi bozulmuş olan hastalarda üst GİS kanama bulgusu olabilir (7).

Kanamanın ne zamandan beri devam ettiği, beraberinde karın ağrısının varlığı ya da yokluğu, eşlik eden semptomların varlığı, mevcut ve yakın geçmişteki ilaç kullanımları, tıbbi ve cerrahi özgeçmiş GİS kanamanın ayırıcı tanısında yol göstericidir. Anamnez, fizik muayene ve vitallerin birlikte değerlendirilerek tanıya gidilmesi önemlidir. Daha önce geçirilmiş GİS kanama öyküsü tanıda yardımcıdır. Hematokezya divertikül ve anjiodisplazi kaynaklı ise genellike ağrısızdır, ancak bağırsak iskemisi sebepli hematokezya genellikle karın ağrısıyla beraber ortaya çıkar.

Bağırsak alışkanlıklarında değişiklik beraberinde kilo kaybı malignite kaynaklı olabilir. Asetil salisilik asit ve diğer non steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı peptik ülser kanaması ya da eroziv gastrit ile ilişkili olabilir. Kronik karaciğer hastalığı bulgularının varlığı varis kanaması, herhangi bir nedenle şiddetli bulantı kusma Mallory-Weiss sendromu, aorta greft öyküsü aorta enterik fistül tanısında yardımcı olabilir. Nazogastrik aspiratta kan ve pıhtı olması üst GİS kanama bulgusudur. Üst GİS kanamalı hastaların %20'sinde nazogastrik aspiratta kan ya da pıhtı olmayabilir. Yalancı pozitiflik işlem esnasındaki travmatizasyona bağlı olabilir. Safralı içerik gelmesi bile duodenal kaynaklı kanamayı ekarte ettirmez. Hemodinamisi bozulmuş, kanama lokalizasyonunda şüphe duyulan hematokezyalı hastalarda nazogastrik lavaj uygulaması yapılabilir (6-8).

2.1.3. Laboratuvar Bulguları

GİS kanama ile başvuran hastalarda tam kan sayımı, kan grubu, serum biyokimyası, koagülasyon testleri istenmelidir. Yaşlı hastalar, koroner arter hastalığı olanlar, göğüs ağrısı ve nefes darlığı olan hastalarda seri elektrokardiyogram çekimleri ve kardiak enzim takipleri yapılmalıdır. İlk 24 saat hemokonsantrasyona bağlı hemoglobin düşüşü belirgin olmayabilir. İntravenöz sıvı verildikten sonra hematokrit düşüşü görülebilir. Aşırı volüm yüklenmesi yalancı hematokrit düşüşüne yol açabilir. Akut kanamalarda ortalama eritrosit hacmi normositer olurken kronik kanamalarda mikrositer olabilir. Hastanın hemodinamisine bağlı olarak 2-8 saatte bir hemogram takibi yapılabilir. Kanamaya bağlı gastrointestinal sistemden emilen protein ürünleri ve hipovolemiye sekonder BUN (Kan üre azotu) artışı olabilir (6-8).

BUN/Kreatinin oranının >36/1 olması üst GİS kanamayı düşündürür. Oran ne kadar büyükse üst GİS kanama ihtimali artar (28-29).

2.1.4. Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

Üst GİS kanamada primer tanısal modalite özefagogastroduodenoskopidir. Ek olarak tedavi amacıyla da endoskopi ile aktif hemostaz sağlanabilir ve yeniden kanama önlenebilir. Akut üst GİS kanamalı hastalarda ilk 24 saatte (erken) endoskopi önerilir fakat bunun klinik sonlanıma etkisi tartışmalıdır. Özefagus varis kanamalarında ilk 12 saatte özefagogastroduodenoskopi önerilir (6-8).

2.1.5. Prognoz

Üst GİS kanamalı hastaların %80-90'ı tekrar kanama olmaksızın düzelir. Hastaların prognozları yaşa, antiagregan-antikoagülan kullanımına, koagülasyon bozukluklarına, eşlik eden sistemik hastalık varlığına, büyük ülser kanamasına (>2 cm), varis kanamasına, hastanede tekrar kanama olmasına, endoskopi sırasında aktif kanama olmasına ve şiddetli kanama bulgularının olmasına bağlı olarak değişir. Prognozu belirlemede Glaskow-Blatcford, Rockall, Forrest gibi sınıflamalar kullanılır. Blatchford skoru endoskopi öncesi hasta ilk değerlendirildiğinde internasyon ya da taburculuk kararı alırken kullanılabilir. Glaskow Blatchford skoru 1 ve üstünde olan hastalar yatırılarak servis şartlarında takip edilmelidirler. Minimum skor 0 maksimum skor 23'dür. Non variseal GİS kanamalı hastalar endoskopik girişim sonrası lezyonun görünümüne göre Forrest sınıflamasına göre sınıflandırılırlar. Forrest sınıflamasına göre lezyonun yeniden kanama riski, cerrahi riski ve hastanın mortalite yüzdesi belirlenir. Rockall skoru endoskopi öncesi ya da endoskopi sonrası hesaplanabilir. Rockall skoru 0-2 düşük risk, 3-4 orta risk, 5 ve 5'in üstü yüksek risk olarak değerlendirilir. Minimum Rockall skoru 0, maksimum Rockall skoru 11'dir (30-39).

Tablo 1: Glaskow Blatchford Sınıflaması

RİSK	SKOR
Kan üre azotu	
18,2-22,4 mg/dl	**2**
22,4-28 mg/dl	**3**
28-70 mg/dl	**4**
>70 mg/dl	**6**
Hemoglobin (erkek)	
12-13 mg/dl	**1**
10-12 mg/dl	**3**
<10 mg/dl	**6**
Hemoglobin (kadın)	
10-12 mg/dl	**1**
<10 mg/dl	**6**
Sistolik kan basıncı	
100-110 mmHg	**1**
90-100 mmHg	**2**
<90 mmHg	**3**
Diğer	
Nabız ≥100/dakika	**1**
Melena	**1**
Senkop	**2**
Karaciğer hastalığı	**2**
Kalp yetmezliği	**2**

Tablo 2: Rockall Sınıflaması

	SKOR			
	0	1	2	3
YAŞ	<60 (Yıl)	60-79 (Yıl)	≥80 (Yıl)	
ŞOK	Kan basıncı ≥100 mmHg ve nabız <100/dakika	Taşikardi SKB≥100 mmHg Ve nabız >100/dakika	Hipotansiyon SKB<100 mmHg	
EK HASTALIK	Yok		Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği	Kronik böbrek hasarı, Karaciğer hastalığı, Malignite
ENDOSKOPİ	Lezyon yok veya Mallory Weiss	Bütün diğer tanılar	Üst Gis malignitesi	
MAJOR KANAMA BULGUSU	Normal veya yalnızca koyu noktasal lezyon		Üst GİS kan, yapışık pıhtı, görülebilir veya fışkırır tarzda kanayan damar	

Tablo 3: Forrest Sınıflaması

SINIF	BULGU	TEKRAR KANAMA RİSKİ
1A	Fışkırır tarzda kanama	%90-95
1B	Sızdırır tarzda aktif kanama	%80-85
2A	Görülebilir damar	%40-50
2B	Yapışık pıhtı	%20-30
2C	Hematinle kaplı kirli zeminli ülser	%5
3	Temiz tabanlı ülser	%1-2

2.1.6. Gastroduodenal Anatomi

Mide proksimalde özefagus distalde duodenum ile devam eder. Alt özefagus sfinkteri sirküler bir düz kas yapısı olup, distal uçta lokalizedir. Normal şartlar altında yüksek basınç alanı oluşturup mide içeriğinin özefagusa reflüsünü engellemektedir. Mide dört kısımdan oluşmaktadır. Bunlar kardiya, fundus, korpus ve antrumdur. Mukoza olarak adlandırılan midenin iç yüzeyi kolumnar epitel tabakasından oluşur. Submukoza mukozanın hemen altında olup güçlü bir bağ doku iskeleti oluşturur. Üçüncü tabaka muskularis mukozadır. Muskularis mukoza içte oblik ortada sirküler dışta longitudinal düz kas tabakalarından oluşmaktadır. Mide duvarının son tabakası ise visseral peritonun devamı serozadır. Midenin otonom inervasyonu hem parasempatik hem de sempatik lifler ile olmaktadır. Vagus sinirinin anterior ve posterior trunkusları parasempatik inervasyonu sağlarken çölyak pleksus arayıcılığı ile de sempatik inervasyon sağlanır. Midenin oksintik ya da asit üreten bölgesi korpus ve fundusta bulunur. Burada asit ve intrensek faktör sentezleyen tipik pariyetal hücreler bulunmaktadır. Ayrıca fundusta ve korpusta pepsinojen salgılayan esas hücreler bulunur. Antral bölgedeki bezler gastrin sentezleyen G hücreler ve somatostatin sentezleyen D hücreler gibi endokrin hücreler içermektedir (6-8).

Duodenum, ince barsağın en proksimal parçası olup pankreas baş kısmında C şeklinde halka yapmaktadır. Proksimalde pilor distalde jejunum ile devamlılık gösterir. Duodenum dört kısımdan oluşmaktadır. İlk kısımda duodenal bulbus düz bir lüminal yüzeye sahipken; duodenumun geri kalan kısmı ise *plika sircularis* veya *valvula conniventes* olarak da bilinen karakteristik sirküler katlantılar içerir. Duodenumda mideye benzer şekilde tabakadan oluşur. Bunlar mukoza, submukoza, muskularis mukoza ve serozadır. Duodenal mukoza kolumnar hücrelerden oluşur ve bu kolumnar hücreler, Lieberkühn kriptalarıyla çevrili villusları oluşturmaktadır. Submukoza tabakası karakteristik Brunner bezlerini içermektedir. Bu bezler asit nötralizasyonu için gerekli bikarbonattan zengin sıvı üretmektedir (6-8).

2.1.7. Gastroduodenal Mukozal Sekresyonlar ve Koruyucu Faktörler

Hidroklorik asit (HCI) primer gastrik sekresyon olmakla birlikte, mide birçok fizyolojik süreçte rol alan su, elektrolitler (hidrojen, sodyum, potasyum, klor, bikarbonat), enzimler ve glikoproteinleri sekrete etmektedir. Protein sindirimi, ayrıca B 12 vitamininin kompleks absorbsiyon süreci de midede başlamaktadır. Gastrik asit enterik mikrobiyal kolonizasyonu ve sistemik enfeksiyonları önlemektedir. Midede yaklaşık 1 milyar pariyetal hücre bulunmaktadır. Pariyetal hücreler hidrojen (H^+) iyonu sekresyonu için 3 farklı yoldan uyarılırlar. Bu yollar nörokrin, endokrin, parakrin uyarımdır. Nörokrin yolakta uyarım asetilkolin arayıcılığı ile olmakta ve muskarinik (M3) reseptörleri aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Parakrin yolakta ise mast hücreleri ve enterokromaffin benzeri hücrelerden histamin salınımı gerçekleşir. Histamin pariyetal hücrelerdeki histamin (H2) reseptörlerine bağlanır ve böylece adenilat siklaz aktivasyonu olur. Bu da cAMP (siklik adenozin monofosfat)'yi arttırarak hidrojen iyon üretimini arttırır. Antral G hücrelerinden salınan gastrin endokrin yolağı oluşturur. Gastrin parietal hücrelere direkt etki eder ve indirek olarak histamin salınımını arttırır. Parietal hücrelerin apikal kısmına yerleşen hidrojen potasyum adenozin trifosfataz enzimi proton pompası olarak görev yapar. Negatif feedback ile aşırı gastrin ve asit sekresyonu önlenir. Gastrik korpusta ve fundusta D hücrelerinden üretilen somatostatin, G hücrelerinden gastrin salınımını azaltmakta olup, parietal hücrelerden asit sekresyonunu ve enterokromaffin benzeri hücrelerden histamin salınımını inhibe edebilmektedir. Gastrik şef hücrelerinden salınan pepsinojenin pepsine dönüşümü yine mide asidi sayesinde olmaktadır. Pariyetal hücreler ayrıca B12 vitamini emiliminde önemli rol oynayan intrensek faktörü de salgılarlar. Mukozal koruyucu bariyerin devamında, çeşitli faktörler etki etmekte olup mukus ve bikarbonat (HCO_3) ilk bariyerlerdir. Mukus stabil bir tabaka oluşturmakta olup bu tabaka hidrojen iyon reabsorbsiyonunu engeller. Bu durum mekanik hasarı önlemekte epitelyal hücreler ve gastrik lümen arasından ciddi hidrojen potansiyeli (pH) gradientinin devamını sağlamaktadır. Endojen epitelyal defansif faktörler, örneğin hücre migrasyonu ve proliferasyonu, mukozanın sürekli ve hızlıca yenilenmesini, epitel devamlılığı ile bağlantı noktalarının bütünlüğünü sağlamaktadır. Yeterli kan akımı gibi subepitelyal defansif faktörler

korumada ikinci basamağı oluşturmakta ve normal pH çerçevesinin devamlılığını ve gastroduedonal mukozasının bütünlüğünü sağlamaktadır (6-8).

2.1.8. Peptik Ülser Hastalığı

Peptik ülser hastalığı sık görülen bir klinik problem olup mide ve duodenumdaki mukozal defektlerle karakterizedir. Kadın ve erkekler peptik ülser hastalığı için eşit riske sahip olup; hayat boyu toplam risk %10'dur. 65 yaş üstündeki bireylerde daha sık görülmektedir. Peptik ülser gelişimi için en önemli risk faktörleri, *Helicobacter Pylori* (HP) enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımıdır. Ülser oluşumunda asit gerekli olsada, gastritk ülserli hastaların hemen hepsinde asit sekresyonu normaldir. Duodenal ülserli hastaların ise sadece 1/3'ünde asit miktarı artmıştır. Bu nedenle asit peptik ülser hastalığı için tek predispozan faktör değildir. Mukoza koruyucu ve agresif faktörler arasındaki denge de patogenezde önemlidir. Herhangi bir nedenle bu hassas denge bozulduğunda ülser gelişebilir (6-8).

2.1.9. Üst Gis Kanama İçin Predispozan Faktörler

- İlaçlar (Nsaii, antiagregan, antikoagülan, kortikosteroidler, etanol v.b)
- Gastrik asit
- HP enfeksiyonu
- Emosyonel stres
- Enfeksiyonlar
- Diyet
- Portal hipertansiyon
- Hipertansiyon
- Koagülasyon bozuklukları
- Kronik hastalıklar

Gastrik asit:

Gastrik asit, bakteri ve diğer mikroorganizmaları öldürmekte, böylece enterik kolonizasyona engel olmakta, besinlerin etkin absorbsiyonunu sağlanamakta ve sistemik enfeksiyon gelişimini önlemektedir. Ülser gelişimi için asit gerekli olsa da gastrik ülserli hastaların hemen hepsinde asit sekresyonu normaldir. Duodenal ülserli hastaların ise sadece 1/3'ünde asit miktarı artmıştır. Bu nedenle asit peptik ülser hastalığı için tek predispozan faktör değildir (6-8).

İlaçlar:

NSAİİ ve asetil salisilik asit GİS kanamasına neden olabilecek yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. NSAİİ'ler özellikle non selektif olanlar, siklooksijenenaz 1 (COX1) enzimini de inhibe ettikleri için daha fazla gastrointestinal yan etki profiline sahiptir. Bu ilaçların kullanımı özellikle yaşla birlikte artmaktadır. Bu da GİS kanama sıklığının neden ileri yaşlarda, özellikle 65 yaş üstü daha fazla görüldüğünü açıklayabilir (6-8)

Selektif COX2 inhibitörleri gastrointestinal yan etki profili açısından daha güvenli ilaçlardır. Ne yazık ki selektif COX2 inhibitörlerinin kullanımı kardiyovasküler yan etki profili nedeniyle sınırlandırılmıştır (6-8).

H. pylori enfeksiyonu:

HP kıvrımlı, flagelli, gram negatif çubuk bakteridir. Sadece gastrik epitel ve gastrik metaplazi alanlarında bulunmaktadır. Dünya nüfusunun %50'si etkilenmiş olup tüm dünyada mikrobiyal enfeksiyonların en sık sebebidir. HP net bir şekilde histolojik olarak gastrite neden olmaktadır. Gastroduodenal ülseri olan hastaların %50-95'inde bulunmaktadır. 30 yaş altındaki bireylerde görülme oranı %10 iken 60 yaş sonrasında bu oran %60 civarındadır. Bulaş şeklinin fekal oral, oral oral yol olduğu düşünülmektedir. HP ile enfekte olan insanlarda fonksiyonel dispepsi, peptik ülser hastalığı ve peptik ülsere bağlı komplikasyonlar, mukoza ilişkili lenfatik doku (MALT) lenfoması, gastrik adenokanser gelişebilir (6-7-8).

Emosyonel stres:

Yapılan çalışmalarda psikososyal faktörler ve ülser patogenezi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Prospektif çalışmalarda, başlangıçta kötü tolere edilen stres veya depresif semptomların, sonraki 9 ile 15 yıl boyunca ülser gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (40). Çalışma ortamı ile ilgili stres, sosyal problemler ve travma sonrası stres bozukluğu gibi diğer psikososyal faktörler de ülser hastalığının nedenlerindendir (41-44).

Çeşitli çalışmalar peptik ülser komplikasyonlarının doğal afet veya toplumsal felaket dönemlerinde çok daha yaygın hale geldiğini tespit etmiştir (40, 45).

Etanol:

Yüksek konsantrasyonlarda alkol gastrik mukozal bariyere zarar verir (46). Büyük popülasyona dayalı bir çalışmada, ağır alkol alımı (haftada 42'den fazla içecek), haftada bir içkiden daha az alkol alımı ile karşılaştırıldığında ülser kanaması riskini dört kat arttırdığı saptanmıştır (47).

Sigara:

Sigara içmek semptomatik ve asemptomatik peptik ülser hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Peptik ülser hastalığı riski paket- yıl sigara içme miktarı ile artar (48). Popülasyona dayalı bir çalışma, mevcut ve eski sigara içenlerde ülser hastalığının prevalansının sigara içmeyenlerin neredeyse iki katı olduğunu bulmuştur (49). Günde 15'ten fazla sigara içmek, hiç sigara içmemekle karşılaştırıldığında, ülser riskini üç kattan daha fazla arttırdığı saptanmıştır (50). Ek olarak, sigara içenlerde ülserlerin tedavisi daha zor görünmektedir ve daha yüksek bir nüks oranı ile ilişkili olabilir (51-53). Sigaranın zararlı etkileri, mukozal agresif ve koruyucu faktörlerin dengesi üzerindeki etkisinden kaynaklanabilir.

2.1.10. Peptik Ülser Kanaması Tedavisi

Peptik ülser hastalığına sekonder üst GİS kanama, yüksek hasta morbiditesi ve tıbbi bakım maliyetleri ile sonuçlanan yaygın bir tıbbi durumdur. Peptik ülser kanaması olan hastaların bir kısmında hospitalizasyon süresince kanama spontan olarak dururken, bir kısım yüksek riskli hastada yeniden kanama görülebilir. Endoskopik tedavi ile bu risk azaltılabilir (54-55). Endoskopik tedavi başarısız olursa, girişimsel anjiyografi veya cerrahi gerekebilir.

Farmakolojik tedavi:

Proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi GİS kanama düşünülen bütün hastalarda 80 mg i.v puşe ve sonrasında 8mg/sa hızında devamlı infüzyon (esomeprazol, pantoprazol, omeprazol) olacak şekilde verilmelidir. Endoskopi sonrası kanama riskine göre doz azaltılabilir. PPI ile tedavi, kan pıhtılarını stabilize eden ve klinik sonuçları iyileştiren gastrik pH seviyelerinin yükselmesine yol açar (56-58).

Peptik ülser kanamalarında H2 reseptör blokeri kullanımı önerilmemektedir (59-60). Somatostatin, octreotid ve telipressin özefageal varis kanamasına bağlı üst GİS kanamasında önerilmektedir (61-62).

Eritromisin gibi prokinetik ajanlar 3 mg/kg intravenöz 20 ila 30 dakika boyunca endoskopik görüntünün iyileşmesine yardımcı olmak için endoskopiden 30 ila 90 dakika önce verilebilir (63-65).

Endoskopik tedavi:

Gis kanamalı bütün hastalara endoskopik görüntüleme yapılmalıdır. Acil endoskopinin yapılması aktif kanama bulgusuna, hastanın stabilizasyonuna, varis kanaması olup olmamasına göre değişir.

Endoskopik değerlendirme ile ülserin tekrar kanama ihtimali ön görülebilir. Ülserin tekrar kanama riskinin değerlndirilmesinde Forrest sınıflaması ve endoskopi sonrası Rockall sınıflaması kullanılır.

Günümüzde çoğu hasta enjeksiyon yöntemleri, termal koagülasyon ve hemostatik klipsler ile tedavi edilmektedir. Bu yaklaşım, kanamayı kontrol etmek için farklı tedavi biçimlerini karşılaştıran randomize çalışmaların meta-analizlerinden elde edilen sonuçlara dayanmaktadır (66-68).

Angiografik tedavi:

Kalıcı veya tekrarlayan peptik ülser kanaması için Transarteriyal embolizasyon (TAE) ile anjiyografi cerrahiye göre daha az invaziv bir alternatiftir. Akut peptik ülser kanaması olan hastalar için başlangıç başarı oranları yüzde 52 ile 98 arasında olup tekrar kanama oranları yüzde 10 ile 20 arasındadır. (69). Amerikan Radyoloji

Koleji'nden bir konsensus bildirisinde akut nonvariceal üst gastrointestinal kanama için girişimsel anjiyografi endikasyonları önerilmiştir (70):

●Endoskopi ilk tanı ve tedavi yöntemidir.

●Başarısız terapötik endoskopi sonrasında cerrahi ve transkateter arteriyografik müdahale eşit derecede etkilidir, ancak özellikle ameliyat riski yüksek olan hastalarda transkateter arteriyografik müdahale düşünülmelidir.

●Pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda transkateter arteriyografik müdahalenin başarılı olma olasılığı daha düşüktür.

●Transkateter arteriyografik müdahale, safra ağacına veya pankreas kanalına olan kanamaların tedavisi için en iyi tekniktir.

Cerrahi Tedavi:

Geleneksel olarak cerrahi endoskopik tedavinin başarısız olduğu hastalarda tercih edilir. Cerrahi tedavi endikasyonları:

- Resüsitasyonu rağmen hemodinamik dengesizlik (3 ünite kan transfüzyonuna rağmen)
- Tekrarlayan kanama ile ilişkili şok tablosu
- Perforasyon

Acil olarak yapılan cerrahi yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (yüzde 36' ya kadar) (71). Öte yandan, erken elektif cerrahi çok daha düşük bir mortalite oranı ile ilişkilidir (yüzde 0 ile 7). Ameliyat sonrası tekrarlayan kanama oranları yüzde 3 ile 23 arasında değişmektedir (72-73).

2.1.11. Üst Gastrointestinal Kanamasının Diğer Nedenleri

- Gastrik ya da özefageal varis kanaması
- Özefajit
- Malignite

- Hemanjiom
- Mallory Weiss sendromu
- Dieulafoy lezyonu
- Duodenit
- Hemorajik ve eroziv gastrit
- Vasküler ektazi
- Arteriyovenöz malformasyon
- Herediter hemorajik telenjiektazi (Osler-weber-rendu hastalığı)
- Aorta enterik fistül
- Kollagen doku hastalıkları
- Vaskülitler
- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları

2.2. D VİTAMİNİ

2.2.1. D Vitamini Genel Bilgiler

D vitamini sekosteroid yapıda bir hormondur. Kalsiyum ve kemik homeostazındaki rolüne ek olarak, D vitamini potansiyel olarak diğer birçok hücresel işlevi düzenler. D vitamini reseptörü (VDR) neredeyse evrensel olarak çekirdek hücrelerde ifade edilir. İnsan/fare genomunun yaklaşık yüzde 3'ü, D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksi D vitamininin kontrolü altındadır. Ayrıca, böbrek dışındaki en az 10 doku 1-alfa-hidroksilaz aktivitesine sahiptir (74-75).

D vitamini yağda çözünen bir vitamindir. Çok az gıda doğal olarak D vitamini içerir (yağlı balık ciğeri istisnadır), bu nedenle dermal sentez D vitamininin en büyük kaynağıdır. Diyet veya dermal sentezden elde edilen D vitamini biyolojik olarak aktif

değildir ve aktif metabolitlere enzimatik dönüşüm gerektirir. Ciltte 7-dehidrokolesterol ultraviyole-B (UV-B) etkisiyle kolekalsiferole dönüşür. D vitamini bağlayıcı protein ile karaciğere taşınır.

D vitamini karaciğerde enzimatik olarak 25-hidroksi formuna dönüştürülür. 25- hidroksi D vitamini (25-OH D vitamini) ve D vitamini bağlayıcı protein kompleksi böbrek proksimal tübüllerinde bulunan tubülin ve megalin adlı proteinler ile reseptör arayıcılı endositoz yoluyla böbreğe alınır. Böbrekte 1 alfa hidroksilasyon ile aktif formuna dönüştürülür ya da 24 alfa hidroksilasyon ile inaktif formuna dönüştürülür (76-78).

2.2.2. D Vitaminin Ekstraskeletal Görevleri

D vitamini seviyeleri ile enfeksiyöz, otoimmün, kardiyovasküler hastalık ve kanser ilişkisi üzerine birçok epidemiyolojik çalışma vardır (79-81). Çocuk ve yaşlı bireylerde gözlemsel çalışmalarda kas zayıflığı ile düşük D vitamini seviyesi arasında ilişki gösterilmiştir (82-86). D vitamini ile düşme arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Yılda 500000 ünite ve serum D vitamini seviyesini 50 ng/dl seviyesinin üstüne çıkaran dozlar düşme riski artışıyla ilişkili olabilir (87-88).

D vitamini, hücre çoğalması ve kanser hakkında geniş literatür mevcuttur. İn vitro çalışmalar, aktif D vitamininin veya analoglarının hücre çoğalmasını azaltabileceğini ve bu etkiyi oluşturmak için çok sayıda genin tutarlı bir şekilde aktive veya inaktive edildiğini göstermiştir (89). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çalışma grubu D vitamini eksikliği ile kolon kanseri riski arasında ilişki tespit etmiştir (90).

D vitamini ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen gözlemsel çalışmalar tutarsız sonuçlar vermektedir. Postmenapozal kadınlarda düşük D vitamini ile meme kanseri arasında korelasyon gözlenmiştir (91).

Mevcut kanıtlar kanser önlenmesi için yüksek doz D vitamini takviyesini önermemektedir. D vitamini eksikliği olanlara tedavi önerilmekle birlikte takviye D vitamini ile kanser riskinde azalma sağlanamamıştır (92-94).

D vitamini eksikliği ile otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklar arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. D vitaminin immün sistemdeki nerdeyse her hücre üzerinde etkisi bulunmaktadır. D vitamini dendritik hücre olgunlaşmasının bir inhibitörüdür ve edinilmiş bağışıklık sisteminin aktivasyonunu azaltan bir bağışıklık modülatörü olarak işlev görür. Bu nedenle, D vitamini eksikliği teorik olarak hayvan modellerinde bildirilen otoimmün hastalık riskini artırabilir (95).

Gözlemsel çalışmalar, D vitamini eksikliği ile tip 1 diyabetes mellitus (DM), multipl skleroz (MS), astım ve inflamatuvar bağırsak hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (96-99)

Gözlemsel çalışmalarda D vitamini düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (100).

D vitamini eksikliği ile Tip 1 DM, Tip 2 DM ve metabolik sendrom arasında ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (101-103).

VDR ve D vitamini aktif formuna dönüştüren 1-alfa-hidroksilaz enzimi insan beyninde de ifade edilir. Nöronal proliferasyon, farklılaşma, göç ve apoptoz üzerindeki etkileri sayesinde, D vitamini beyin gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Ek olarak, prenatal D vitamini eksikliğinin şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozukluk riskini arttırabileceği önerilmiştir (104-107).

Düşük D vitamini düzeyleriyle tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümün arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (108-110).

2.2.3. D Vitamini Eksikliği ve Tedavisi

D vitamini düzey durumunu değerlendirmek için kanda 25-OH D vitamini ölçülmelidir. D vitamini düzeyi ≥30 ng/ml vitamin D düzeyi yeterli, 20-30 ng/ml arası D vitamini düzeyi yetersiz, <20 ng/ml D vitamini eksikliği, <10 ng/ml ciddi D vitamini eksikliği olarak tanımlanır.

Tablo 4: D vitamini eksikliği sebepleri

Yetersiz alım veya emilim
Besinlerle yetersiz alım
Yetersiz güneş ışığı maruziyeti (kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu cilt, güneş koruyucu kullanımı)
Yağ malabsorbsiyonu
Gastrektomi
İnce bağırsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları…)
Pankreas yetersizliği
Defektli 25-hidroksilasyon
Kronik karaciğer hastalıkları (siroz)
D vitamini'nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı
Antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital)
Antifungal ilaçlar (ketokonazol)
Antitüberküloz ilaçları (rifampisin, izoniazid)
Antiretroviral ilaçlar
Glukokortikoidler
D vitamini bağlayan protein kaybı
Nefrotik sendrom
Defektli 1 -alfa 25- hidroksilasyon
Hipoparatiroidi
Renal yetmezlik
1-alfahidroksilaz eksikliği (D vitamini-bağımlı rikets tip 1)
Aktif D vitamini (kalsitriol)'ye hedef organ cevapsızlığı (D vitamini rezistansı)
Herediter D vitamini bağımlı rikets (D vitamini bağımlı rikets tip 2)

D vitamini içeren besin maddelerinin az olması nedeniyle D vitaminin çok az bir kısmı gıda maddeleri ile alınır. UVB ışınlarının cilde doğrudan etkisiyle ve

uygun açıda gelmesiyle D vitamini sentezi gerçekleşir. Ülkemiz için en uygun aylar mayıs ve kasım aylarıdır. Yazın tüm vücudun minimal eritem oluşturacak şekilde uygun sürede güneş ışığına maruz kalması ile oral alınan 20000 IU D vitaminine eş değer D vitamini sentezi gerçekleşir.

D vitamini eksikliği semptomları halsizlik, yaygın kas ve eklem ağrıları, yürüme zorluğudur. Hastalarda osteomalazi, sekonder hiperparatiroidi ve osteoporoz görülebilir.

Tablo 5: Günlük önerilen D vitamini dozları

Günlük önerilen D vitamini dozları			
Yaş grupları	**EAR (Tahmini ortalama gereksinim) IU (µg)**	**RDA (Önerilen diyetle alım) IU (µg)**	**UL (Tolerabl üst sınır) IU (µg)**
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
>70 yaş	400 (10)	800 (20)	4000 (100)
19-30 yaş, gebelik	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş, gebelik	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
19-30 yaş laktasyon*	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş laktasyon*	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
*Anne gereksinimi 4000-6000 IU (eğer yeni doğan 400 IU/gün almıyorsa)			

Tedavide D vitamini eksikliği olanlarda (<20 ng/ml) 8 hafta boyunca haftada 50000 IU D vitamini replase edilmesi önerilir. Hedef D vitamini düzeyi 30 ng/ml üstü olarak belirlenmelidir. D vitamini düzeyi 20-30 ng/ml olanlara 1500-2000 IU günlük D vitamini replasmanı, 30 ng/ml üstü olanlara idame tedavisinde 800-1500 IU vitamin D replasmanı önerilir. Obezlerde, D vitamini metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda ve malabsorbsiyon sendromlarında yükleme ve idame dozları normalin

2-3 katı olabilir. Günlük güvenli D vitamini dozu 4000 IU'dur. Kronik granülomatöz hastalıklarda ekstrarenal D vitamini sentezi olabileceğinden kalsiyum düzeyi yakından takip edilmelidir (111).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGULAR

3.1.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamızda 01.10.2016 - 01.10.2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği'nde GİS kanama tanısıyla interne edilerek takip ve tedavisi yapılan hastaların dosya kayıtları HIS (Healty Information System) kullanılarak retrospektif olarak incelenmiştir.

3.1.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

- 18 yaş üstü olma
- Non variseal üst GİS kanama nedeniyle takip ve tedavi amacıyla İç Hastalıkları kliniğine interne edilme
- Yatışında veya yatışından en fazla 1 ay önce D vitamini düzeyi bakılmış hastalar

3.1.3. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

- Bilinen kanama diyatezi olan hastalar
- Bilinen karaciğer hastalığı
- Kronik böbrek hasarı olan hastalar
- Varis kanaması olan hastalar
- Sepsis varlığı
- Bilinen malignite varlığı

Hastaların demografik verileri, anamnez bilgileri, vital bulguları, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, uygulanan tedaviler ve hastane içi olaylar retrospektif olarak incelendi. Non variseal üst GİS kanamalı hastaların Forrest, Rockall ve Blatchford sınıflamaları yapıldı. Öncelikli olarak GİS kanamalı hastaların D vitamini düzeyi ile hastaların Forrest sınıflaması arasındaki korelasyon araştırıldı.

3.1.4. Çalışmada kullanılan laboratuvar parametrelerinin ölçüm yöntemi

Hastaların test parametreleri Abbott Architect'in reaktifleri kullanılarak çalışmanın yapıldığı hastanemizin biyokimya laboratuvarında enzimatik, kolorimetrik ve kemilüminesans mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemleriyle Abbott Architect Ci 4100 (Architect-Aeroset-Abbott Diagnostics, IL, USA) cihazında ölçüldü. Tam kan sayımı parametreleri ise impedans ve kolorimetrik yöntemlerle Mindray BC-5800 (Mindray BioMedical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China) cihazında ölçüldü. D vitamini için Kemilüminesans Mikropartikül İmmünoassay yöntemi kullanılarak serum 25-OH D vitamini vitamini düzeyi ölçüldü. Laboratuvarımızda normal 25-OH D vitamini değerleri yaz aylarında 7-53,2 ng/ml, kış aylarında 6,2-45,5 ng/ml'dir.

3.1.5. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi, Fisher's Exact test, Fisher Freeman Halton test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız 01.10.2016 - 01.10.2019 tarihleri arasında yaşları 18 ile 94 arasında değişmekte olan, 113'ü (%77,4) erkek ve 33'ü (%22,6) kadın olmak üzere toplam 146 olgu ile yapıldı. Olguların yaşları ortalaması 57,58±17,5'idi.

Tablo 6: Yaş, cinsiyet ve komorbid hastalıkların dağılımı

		n	%
Yaş grupları (yıl)	**≥80**	13	8,9
	60-79	63	43,2
	<60	70	47,9
Yaş (yıl) ***Min-Max, Ort±SS***		18-94	57,58±17,5
Cinsiyet	**Erkek**	113	77,4
	Kadın	33	22,6
Komorbid hastalıklar	**Hipertansiyon**	55	37,7
	Diyabet	26	17,8
	Dislipidemi	6	4,1
	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	6	4,1
	Serebrovasküler Olay	3	2,1
	Kalp Yetmezliği	5	3,4
	Koroner arter Hastalığı	28	19,2
	Periferik Arter Hastalığı	3	2,1
	Atriyal Fibrilasyon	5	3,4
	Kapak replasmanı	4	2,7
	Derin Ven Trombozu	1	0,7

Olguların %47,9'u 60 yaş altındayken, %43,2'si 60-79 yaş arasında ve %8,9'u 80 yaş ve üstündeydi. Yaşları 18 ile 94 arasında değişmekte olup, ortalaması 57,58±17,5'di. %77,4'ü erkekken, %22,6'sı kadındı. Olguların %37,7'sinde hipertansiyon (HT), %19,2'sinde koroner arter hastalığı (KAH), %17,8'inde DM, %4,1'inde dislipididemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), %3,4'ünde konjestif kalp yermezliği (KKY), atriyal fibrilasyon (AF), %2,7'sinde kapak replasmanı, %2.1'inde serebrovasküler olay (SVO), periferik arter hastalığı (PAH) ve %0,7'sinde DVT mevcuttu.

Tablo 7: Vital bulguların ve FM parametrelerinin dağılımı

			Min-Max	**Ort±SS**
Vitalleri	**SKB *(medyan)* mmHg**		70-150	108,1±16,92 (110)
	DKB *(medyan)* mmHg		30-92	65,86±12,13 (64)
	Nabız/dakika		55-126	84,99±13,07
	Senkop öyküsü *n, %*			
		Yok	132	90,4
		Var	14	9,6
FM *n,%*	**Melena**		125	85,6
	Hematemez		35	24
	Hematokezya		7	4,8

Sistolik kan basıncı (SKB) değerleri 70 mmHg ile 150 mmHg arasında değişmekte olup, ortalaması 108,1±16,92 mmHg ve medyanı 110 mmHg olarak saptandı. Diyastolik kan basıncı (DKB) değerleri 30 mmHg ile 92 mmHg arasında değişmekte olup, ortalaması 65,86±12,13 mmHg ve medyanı 64 bulundu. Nabız

değerleri 55/dakika ile 126/dakika arasında değişmekte olup, ortalaması 84,99±13,07/ dakika olarak gözlemlendi.

Olguların %90,4'ünde senkop öyküsü görülmezken, %9,6'sında görüldü. %85,6'sında melena, %24'ünde hematemez ve %4,8'inde hematokezya saptandı.

Tablo 8: Hastane içi olayların dağılımı

Hastane içi olaylar		**Min-Max**	**Ort±SS (medyan)**
YBÜ n,%			
	Yok	146	100
	Var	-	-
Yatış süresi (gün)		2-15	4,39±2,37 (4)
ES replasmanı		0-11	1,9±2,14 (2)
TDP replasmanı		0-4	0,4±0,73 (0)
Exitus n,%			
	Yok	146	100
	Var	-	-

Olguların yatış süresi değerleri 2 ile 15 gün arasında değişmekte olup, ortalaması 4,39±2,37 ve medyanı 4 olarak gözlendi. Eritrosit süspansiyonu (ES) replasmanı değerleri 0 ile 11 arasında değişmekte olup, ortalaması 1,9±2,14 ve medyanı 2 saptandı. Taze donmuş plazma (TDP) replasmanı değerleri 0 ile 4 arasında değişmekte olup, ortalaması 0,4±0,73 ve medyanı 0'dı.

Olguların hiçbirinde yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ve exitus görülmedi.

Tablo 9: Hastaların Forrest sınıflamasına göre dağılımı

		n	%
Forrest Sınıflaması	**1A**	1	0,7
	1B	12	8,2
	2A	22	15,1
	2B	8	5,5
	2C	8	5,5
	3	95	65,1
Forrest Sınıflaması Grup	**1A+1B+2A+2B**	43	29,5
	2C+3	103	70,5

Olguların %65,1'i Forrest 3 iken, %15,1'i 2A, %8,2'si 1B, %5,5'i 2B, 2C ve %0,7'si 1A olarak saptandı. Olguların %29,5'i Forrest 1A+1B+2A+2B iken, %70,5'i 2C+3 olarak gözlemlendi.

Tablo 10: Forrest grupları arasında yaş, cinsiyet ve komorbid hastalıkların değerlendirilmesi

		Forrest grup		
		1A+1B+2A+2B	2C+3	*p*
		n (%)	n (%)	
Yaş grupları (yıl)	**≥80**	4 (%9,3)	9 (%8,7)	[1]**0,974**
	60-79	19 (%44,2)	44 (%42,7)	
	<60	20 (%46,5)	50 (%48,5)	
Yaş (yıl)$_{Ort\pm SS}$		58,98±16,55	56,99±17,93	[2]**0,534**
Cinsiyet	**Erkek**	37 (%86)	76 (%73,8)	[3]**0,162**
	Kadın	6 (%14)	27 (%26,2)	
Komorbid hastalıklar	**Hipertansiyon**	15 (%34,9)	40 (%38,8)	[3]**0,793**
	Diyabet	9 (%20,9)	17 (%16,5)	[3]**0,689**
	Dislipidemi	1 (%2,3)	5 (%4,9)	[4]**0,671**
	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	4 (%9,3)	2 (%1,9)	[4]**0,062**
	Serebrovasküler Olay	1 (%2,3)	2 (%1,9)	[4]**1,000**
	Kalp Yetmezliği	3 (%7)	2 (%1,9)	[4]**0,152**
	Koroner Arter Hastalığı	9 (%20,9)	19 (%18,4)	[3]**0,907**
	Periferik Arter Hastalığı	1 (%2,3)	2 (%1,9)	[4]**1,000**
	Atriyal Fibrilasyon	1 (%2,3)	4 (%3,9)	[4]**1,000**
	Kapak replasmanı	0 (%0)	4 (%3,9)	[4]**0,320**
	Derin Ven Trombozu	0 (%0)	1 (%1)	[4]**1,000**

[1]Ki-Kare Test [2]Student t Test [3]Continuity (Yates) Düzeltmesi [4]Fisher's Exact Test

Forrest grupları arasında yaş gruplarının dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Forrest grupları arasında yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).

Forrest grupları arasında cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Forrest grupları arasında HT, DM, HPL, KOAH, SVO, KKY, KAH, PAH, AF, kapak replasmanı ve DVT hastalıkları görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (p>0,05).

Tablo 11: Forrest grupları arasında vital bulguların ve FM parametrelerinin değerlendirilmesi

			Forrest grup		
			1A+1B+2A+2B	**2C+3**	***p***
			Ort±SS	**Ort±SS**	
Vitaller	**SKB** ***(medyan)*** **mmHg**		103,14±21,93 (100)	110,17±13,93 (110)	**[1]0,036***
	DKB ***(medyan)*** **mmHg**		63,37±13,3 (60)	66,9±11,51 (65)	**[1]0,067**
	Nabız dakika sayısı		84,16±14,72	85,34±12,38	**[2]0,622**
	Senkop öyküsü ***n(%)***				
		Yok	37 (%86)	95 (%92,2)	**[3]0,354**
		Var	6 (%14)	8 (%7,8)	
FM ***n(%)***	**Melena**		34 (%79,1)	91 (%88,3)	**[4]0,231**
	Hematemez		15 (%34,9)	20 (%19,4)	**[4]0,075**
	Hematokezya		3 (%7)	4 (%3,9)	**[3]0,420**

[1]Mann Whitney U Test [2]Student t Test [3]Fisher's Exact Test [4]Continuity (Yates) Düzetlmesi
**p<0,05*

Forrest 1A+1B+2A+2B grubunun SKB değerleri, 2C+3 grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (*p*:0,036; *p*<0,05).

Forrest grupları arasında DKB ve nabız parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (*p*>0,05).

Forrest grupları arasında senkop öyküsü görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (*p*>0,05).

Forrest grupları arasında melena, hematemez ve hematokezya görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (*p*>0,05).

Tablo 12: Forrest grupları arasında laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

	Forrest grup		
	1A+1B+2A+2B	**2C+3**	***p***
	Ort±SS	**Ort±SS**	
Hemoglobin, mg/dl	10,19±2,73	9,69±2,47	[1]**0,284**
Platelet, 10^3/ µL	254465,12±100007,7	252281,55±81481,19	[1]**0,900**
INR ***(medyan)***	1,18±0,42 (1,1)	1,26±0,62 (1,1)	[2]**0,749**
APTT ***(medyan),*** **saniye**	26,1±2,66 (26)	27,2±5,04 (26)	[2]**0,416**
AST ***(medyan),*** **IU/ml**	20,28±9,22 (17)	18,47±10,14 (16)	[2]**0,133**
ALT ***(medyan),*** **IU/ml**	17,23±8,34 (16)	17,95±11,48 (14)	[2]**0,880**
ALP ***(medyan),*** **IU/ml**	44,88±16,23 (44)	54,4±27,74 (51)	[2]**0,049***
GGT ***(medyan),*** **IU/ml**	19,42±15,19 (14)	21,28±18 (16)	[2]**0,535**
T.Bil ***(medyan),*** **mg/dl**	0,64±0,34 (0,6)	0,62±0,3 (0,6)	[2]**0,947**
D.Bil ***(medyan),*** **mg/dl**	0,24±0,11 (0,2)	0,25±0,11 (0,2)	[2]**0,749**
BUN ***(medyan),*** **mg/dl**	34,49±16,21 (28)	27,96±15,83 (25)	[2]**0,011***
Kreatinin, mg/dl	0,93±0,23	0,89±0,24	[1]**0,282**
Kalsiyum ***(medyan),*** **mg/dl**	9,07±0,43 (9)	9±0,33 (9)	[2]**0,504**
D vitamini*(medyan),* ng/ml	20±9,18 (19)	12,77±6,65 (11,6)	[2]**0,000***
Albumin, gr/l	3,57±0,52	3,59±0,46	[1]**0,755**
CRP ***(medyan),*** **mg/dl**	0,38±0,33 (0,2)	0,4±0,3 (0,2)	[2]**0,399**

*[1]Student t Test [2]Mann Whitney U Test *p<0,05*

Forrest 1A+1B+2A+2B grubunun alkalen fosfataz (ALP) değerleri, 2C+3 grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (*p*:0,49; *p*<0,05).

Forrest 1A+1B+2A+2B grubunun BUN değerleri, 2C+3 grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlemlendi (*p*:0,011; *p*<0,05).

Forrest 1A+1B+2A+2B grubunun D vitamini değerleri, 2C+3 grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (*p*:0,000; *p*<0,05).

Forrest grupları arasında hemoglobin, platelet, INR, APTT, aspartat amino transferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), T.bilirubin (T.Bil), D.bilirubin (D.Bil), kreatinin, kalsiyum, albümin ve c-reaktif protein (CRP) parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (*p*>0,05).

Tablo 13: Forrest grupları arasında hastane içi olayların değerlendirilmesi

Hastane içi olaylar	**Forrest grup**		***p***
	1A+1B+2A+2B	**2C+3**	
	Ort±SS (medyan)	**Ort±SS (medyan)**	
Yatış süresi (gün)	5,05±2,4 (4)	4,12±2,31 (4)	**0,004***
ES replasmanı	2,58±2,86 (2)	1,62±1,7 (2)	**0,122**
TDP replasmanı	0,63±0,98 (0)	0,31±0,58 (0)	**0,077**

*Mann Whitney U Test*p<0.05*

Forrest 1A+1B+2A+2B grubunun yatış süresi değerleri, 2C+3 grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (*p*:0,004; *p*<0,05).

Forrest grupları arasında ES replasmanı ve TDP replasmanı parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 14: Forrest grupları arasında ilaçların değerlendirilmesi

İlaçlar	Forrest grup		*p*
	1A+1B+2A+2B	2C+3	
	n (%)	n (%)	
DMAH	0 (%0)	2 (%1,9)	[1]**1,000**
Varfarin	2 (%4,7)	6 (%5,8)	[1]**1,000**
Asetil salisilik asit	15 (%34,9)	24 (%23,3)	[2]**0,216**
Klopidogrel	6 (%14)	8 (%7,8)	[1]**0,354**
NSAİİ	31 (%72,1)	69 (%67)	[2]**0,682**
Steroid	1 (%2,3)	0 (%0)	[1]**0,295**
Vitamin D	2 (%4,7)	3 (%2,9)	[1]**0,631**
PPI	7 (%16,3)	20 (%19,4)	[2]**0,833**
YOAK	0 (%0)	1 (%1)	[1]**1,000**

[1]Fisher's Exact Test [2]Continuity (Yates) Düzetlmesi

Forrest grupları arasında düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), varfarin, asetil salisilik asit, klopidogrel, NSAİİ, steroid, D vitamini, PPI ve yeni nesil oral antikoagülan (YOAK) ilaçlarının kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (p>0,05).

Tablo 15: D vitamini grupları arasında Forrest gruplarının değerlendirilmesi

Forrest	D vitamini grup			*p*
	<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml	
	n (%)	n (%)	n (%)	
1A	1 (%0,9)	0 (%0)	0 (%0)	**0,001***
1B	7 (%6,3)	4 (%13,8)	1 (%20)	
2A	14 (%12,5)	7 (%24,1)	1 (%20)	
2B	2 (%1,8)	4 (%13,8)	2 (%40)	
2C	5 (%4,5)	3 (%10,3)	0 (%0)	
3	83 (%74,1)	11 (%37,9)	1 (%20)	

*Ki-Kare Test *p<0,05*

D vitamini grupları arasında forrest düzeyleri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0,001; p<0,05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; D vitamini değeri 20 ng/ml'nin altında olan grubun forrest 3 olma oranı (%74,1), 20-30 ng/ml arasında (%37,9) ve 30 ng/ml'nin üstünde (%20) olan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p_1:0,001; p_2:0,007; p<0,05). D vitamini değerleri 20-30 ng/ml arasında olan ve 30 ng/ml'nin üstünde olan gruplar arasında forrest düzeyleri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (p>0,05).

Tablo 16: Forrest grupları arasında D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi

D vitamini düzeyi	Forrest grup		*p*
	1A+1B+2A+2B	2C+3	
	n (%)	n (%)	
<20 ng/ml	24 (%55,8)	88 (%85,4)	**0,000***
20-30 ng/ml	15 (%34,9)	14 (%13,6)	
>30 ng/ml	4 (%9,3)	1 (%1)	

Fisher Freeman Halton Test **p<0,05*

Forrest 2C+3 grubunun D vitamini değerinin 20 ng/ml altında olma oranı, Forrest 1A+1B+2A+2B grubundan istatiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (*p*:0,000; *p*<0,05).

Tablo 17: D vitamini düzeylerine göre vital bulgularının, FM parametrelerinin ve hastane içi olayların değerlendirilmesi

			D vitamini grup			
			<20 ng/ml	**20-30 ng/ml**	**>30 ng/ml**	***p***
			Ort±SS	**Ort±SS**	**Ort±SS**	
Vital	**SKB** *(medyan)* **mmHg**		109,16±14,97 (110)	103,97±20,57 (106)	108,4±32,21 (111)	[1]**0,623**
	DKB *(medyan)* **mmHg**		66,15±12,42 (64,5)	65,66±8,6 (64)	60,6±22,29 (62)	[1]**0,880**
	Nabız dakika sayısı		85,48±12,84	82,41±12,79	89±19,82	[2]**0,418**
	Senkop öyküsü *n(%)*					
		Yok	101 (%90,2)	27 (%93,1)	4 (%80)	[3]**0,581**
		Var	11 (%9,8)	2 (%6,9)	1 (%20)	
FM *n(%)*	**Melena**		95 (%84,8)	25 (%86,2)	5 (%100)	[3]**1,000**
	Hematemez		27 (%24,1)	6 (%20,7)	2 (%40)	[3]**0,682**
	Hematokezya		5 (%4,5)	2 (%6,9)	0 (%0)	[3]**0,714**
Yatış süresi (gün)			4,38±2,44 (4)	4,72±2,14 (5)	2,8±1,64 (3)	[4]**0,179**
ES replasmanı			2±2,14 (2)	1,38±2,24 (0)	2,8±0,84 (3)	[4]**0,055**
TDP replasmanı			0,43±0,73 (0)	0,28±0,7 (0)	0,6±0,89 (0)	[4]**0,344**

[1-4]Kruskal Wallis Test [2]Oneway Anova Test [3]Fisher Freeman Halton Test

D vitamini grupları arasında SKB, DKB ve nabız parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

D vitamini grupları arasında senkop öyküsü görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).

D vitamini grupları arasında melena, hematemez ve hematokezya parametreleri görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (p>0,05).

D vitamini grupları arasında yatış süresi, ES replasmanı ve TDP replasmanı parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Tablo 18: Rockall grupları arasında D vitamininin değerlendirilmesi

Rockall skoru grup	**D vitamini ng/ml**
	Ort±SS (medyan)
Düşük risk	11,63±5,61 (10)
Orta risk	15,19±8 (13,4)
Yüksek risk	17,19±9,29 (16,5)
p	**0,010***

Kruskal Wallis Test **p<0,05*

Rockall skoru grupları arasında D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0,010; p<0,05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; düşük risk grubunun D vitamini değerleri, orta risk ve yüksek risk gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük gözlemlendi (p_1:0,031; p_2:0,003; p<0,05). Orta ve yüksek risk grupları arasında D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda GİS kanamalı hastaların %77,4'ü erkek %22,6'sı kadın olarak gözlemlendi. Hastaların %85'inde melena saptandı. Hastaların Forrest sınıflamasına göre dağılımı literatüre benzer şekildeydi. Hastaların %68,5'inde non steroid antienflamatuvar ilaç, %26,7'sinde asetilsalisik asit kullanımı mevcuttu. Kanama riski yüksek olan grupta kanama riski düşük olan gruba göre SKB istatiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p:0,036; p<0,05). Kanama riski yüksek olan grupta BUN değeri istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,011; p<0,05). GİS kanamalarda BUN yüksekliği sıklıkla saptanan bir laboratuvar bulgusu olup BUN:Kreatinin oranının yüksekliği GİS kanama açısından daha anlamlı bir bulgudur. Çalışmamızda Forrest sınıflamasına göre kanama riski yüksek grupta bu oran 36, kanama riski düşük grupta ise 30 olarak saptandı. Kanama riski yüksek olan grupta D vitamini düzeyi istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,000; p<0,05). D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olma oranı kanama riski düşük olan grupta istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p:0,000; p<0,05). D vitamini değeri 20 ng/ml altında olan grubun Forrest 3 olma oranı D vitamini değeri 20-30 ng/ml ve 30 ng/ml üstü olan gruptan istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi (p_1:0,001; p_2:0,007; p<0,05).

Rockall skoruna göre hastalar düşük risk (0-2 puan), orta risk (3-4 puan) ve yüksek risk (5 puan ve üstü) olarak gruplandırıldığında, gruplar ve D vitamini değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı derecede fark bulundu (p:0,010; p<0,05). Düşük risk grubunun D vitamini değerleri, orta risk ve yüksek risk gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p_1:0,031; p_2:0,003; p<0,05).

Hastaların G-Blatchford skorları 1 ile 16 arasında değişmekte olup, ortalaması 8.36±3.48 ve medyanı 8 olarak gözlemlendi. Blatchford skorunun servise interne edilme ya da taburcu edilme kararında kullanılmasından dolayı D vitamini ile Blatchford skoru değerleri karşılaştırılmadı. Acilde GİS kanama ön tanısıyla karşılanan hastaların dahil edildiği bir çalışmada Blatchford skoru sıfır puan olan ve sıfır puan üstü olan grup karşılaştırılabilir.

Elde edilen veriler ve istatiksel analizler sonucunda D vitamini düzeyi ile non variseal GİS kanamalı hastaların prognozu arasında ilişki olduğu söylenebilir. Çalışmamızda GİS kanamalı hastaların prognozunu belirlemek amacıyla hastaların anamnez bilgileri, vital bulguları, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, hastaların kullandığı ilaçlar, pre-endoskopik olarak Blatchford skoru, endoskopik olarak Forrest sınıflaması ve post endoskopik olarakta Rockall skoru kullanıldı.

Literatürde vitamin D düzeyleri ile metabolik, otoimmün, kardiyovasküler, enfeksiyöz birçok hastalık ile ilgili çalışma yapılmıştır. D vitamini düzeyi ile GİS kanama arasındaki ilişki üzerine literatürde bizim çalışmamızdan önce tek çalışma mevcut olup Ü. Keskin ve arkadaşlarının çalışmasında, varfarin kullanan hastalarda D vitamini düzeyleri ve GİS kanama ilişkisi araştırılmış, varfarin kullanan hastalarda yüksek plazma D vitamini düzeyleri ile GİS kanama sıklığının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (9). Benzer şekilde çalışmamızda da D vitamini düzeyi, kanama riski yüksek olan grupta istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ü. Keskin ve arkadaşlarının çalışmasında hasta popülasyonun daha spesifik olması ve hasta sayısının yetersizliği nedeniyle Forrest sınıflaması ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişki istatiksel olarak ortaya konulamamıştır. Çalışmamızda daha fazla hasta sayısı ile D vitaminin GİS kanamalı hastalarda prognoza doğrudan etkisi Forrest ve Rockall sınıflamaları ile gösterildi. Hejazi ve arkadaşları aynı dozda varfarin kullanan hastalarda D vitamini düzeyi yüksek olan grupta INR'nin daha labil seyrettiğini ortaya koymuş ve bu çalışma D vitamini ile varfarin arasındaki etkileşimi ortaya koyan ilk çalışma olmuştur (10). Bu çalışma vitamin D düzeyinin antikoagülan etkisi ve antikoagülan ilaçlarla etkileşimi üzerine yol gösterici olmuştur. Çalışmamızda Forrest grupları arasında varfarin kullanımı arasında istatiksel olarak anlamlı fark olmadığından D vitamininin varfarin ile etkileşimi üzerine veri elde edilemedi. Hastaların diğer ilaçları ile Forrest grupları arasında istatiksel anlamlı fark bulunmadı.

Blondon ve ark. çalışmalarında azalan D vitamini düzeyleri ile plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) ve doku plazminojen aktivatörü antjeni (Tpa Ag) düzeylerinde artış saptamışlardır. Ayrıca D vitamini düzeyi azaldıkça interlökin-6 ve homosistein düzeyinin arttığını saptamışlardır. Bu çalışma D vitamini düzeyleri ile fibrinolitik aktivite ve endotel bütünlüğü arasında ilişki olabileceğini göstermektedir

(11). T. Koyama ve ark. aktif D vitamini reseptörlerinin trombomodülin düzeyini artttırıp, doku faktörü düzeyini azaltarak akut promyelositik lösemi hücreleri ve monoblastik lösemi hücrelerinde antikoagülan etki gösterdiğini saptamışlardır (12). Topaloğlu ve ark. serum D vitamini seviyeleri ile doku faktörü yolu inhibitörü arasında korelasyon saptamışlardır. Ayrıca D vitamini seviyesi 20 ng/ml üstünde olduğunda serum doku faktörü yolu inhibitör düzeyini yüksek olarak gözlemlemişlerdir (13). Çalışmamızda yüksek D vitamini düzeylerinde artan kanama riskinin moleküler düzeyde açıklaması bu faktörlerin kan düzeyinin değişimine bağlı olabilir.

Beer ve ark. çalışmalarında D vitamininin kanser hastalarında trombotik olay sıklığını azaltabileceğini ortaya koymuşlardır (14). Aihara ve ark. VDR bloke edilmiş farelerde platelet agregasyonun arttığını, trombomodülin ve antitrombin düzeylerinin azaldığını tespit etmişlerdir (15). Bu çalışmalarda gösterilen D vitaminin antikoagülan etkileri klinik olarak kanama ile prezente olabilir. Antikoagülan etki gerek ilaç etkileşimleri üzerinden gerekse çalışmamızda olduğu gibi D vitamininin kanama prognozu üzerine doğrudan etkisi ile olabilir.

D vitaminin trombojenik ve anti-trombojenik etkileri kanıtlanmış olup serum D vitamini seviyesinin düşüklüğü ile derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli gelişimini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (16-19). Gallerani ve ark. pulmoner emboli gelişiminin mevsimsel varyasyonunu araştırmış, kış ve sonbahar mevsiminde daha fazla olgu saptamışlardır (20). Mevsimsel varyasyonun nedeni bu aylarda azalan serum D vitamini seviyeleri olabilir. Brondum ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kış aylarında daha fazla venöz tromboemboli (VTE) görülmesinin sebebinin düşük serum D vitamini düzeyinin olabileceği öne sürülmüştür (21).

Blondon ve ark. çalışmalarında post menapozal kadınlarda D vitamini ve kalsiyum takviyesinin, provake olmayan venöz tromboembolizme karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir (22). Literatürde serum D vitamini seviyesi düşüklüğü ile retinal ven trombozu arasında ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar vardır (23-24). Sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalarda güneş ışığına duyarlılıkları sebebiyle D vitamini eksikliği yaygın olarak görülmektedir. Bu durum SLE'li hastalarda görülen tromboembolik olayların bir sebebi olabilir. SLE ve antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) birlikteliği ile trombotik hadiselerin oranı belirgin düzeyde artmaktadır.

AFAS'lı hastalarda D vitamini düzeylerinin düşük gözlendiği ve bu grupta trombotik hadiselerin daha çok olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (25-27). Görüldüğü üzere literatürde serum D vitamini eksikliği ve tromboembolik hadiseler arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar mevcut olup D vitamini düzeyinin kanama üzerine etkisine dair çalışma sayısı çok azdır. Çalışmamızın amacı serum D vitamini düzeyinin kanama üzerine etkilerini aydınlatarak olası komplikasyonların önüne geçmek ve D vitamininin pıhtılaşma kaskadı üzerine olan etkisini klinik olarak ortaya koymaktır. Bunun için deneysel ve gözlemsel çalışmaların yanında çalışmamızda olduğu gibi tam bir değerlendirme ile kanıta dayalı daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda ybü yatışı ve mortalite saptanmadığı için bu klinik durumlar ile ilgili yorum yapılamamaktadır.

6. SONUÇLAR

Literatürde D vitamini, tromboembolik hadise ilişkisi üzerine birçok çalışma olmakla birlikte D vitamini düzeyi ve kanama ilişkisi üzerine çalışma sayısı çok azdır. Çalışmamız literatürde GİS kanama ve D vitamini ilişkisi üzerine yapılmış ikinci çalışmadır. Birçok metabolik, otoimmün, enfeksiyöz, kardiyovasküler ve malign hastalıkla ilişkisi araştırılmış olan serum D vitamini düzeyinin GİS kanama prognozu üzerine etkisini araştırdığımız çalışmamızda Forrest sınıflamasına göre kanama riski yüksek olan grupta serum D vitamini düzeyi istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, kanama riski düşük olan grupta D vitamini düzeyi istatiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş, D vitaminin GİS kanamalı hastalarda prognoz üzerine etkisi istatiksel olarak gösterilmiştir.

Çalışmamız literatürde D vitamini düzeyi ve non varisel GİS kanamalı hastalarda prognoz ilişkisini istatiksel olarak ortaya koyabilmiş ilk çalışmadır. Hastalarımızdan exitus veya ybü servisine nakil olmadığı için bu durumlar üzerine veri elde edilememiştir. D vitaminin kanama üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma mevcut olduğundan daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. Am J Gastroenterol 1995;90(2):206-210.
3. Boonpongmanee 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):788-794.
4. Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N, et al. An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. Gastrointest Endosc 2008;67(3):422-429.
5. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, et al. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. Gastrointest Endosc 2009;70(2):212-224.
6. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition (Harrison's Principles of Internal Medicine bölüm 287 sayfa 1855-1872.
7. Andreoli and Carpenter’s Cecil Essentials of Medicine 9th Edition bölüm 33 sayfa 375-378.
8. İç Hastalıklarında Semptomdan Tanıya 3.Baskı bölüm 19 sayfa 313-324.
9. Ümran K., Sema B. et al. The effect of Vitamin D levels on Gastrointestinal Bleeding in patient with warfarin therapy. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2019;30(7):331-336.
10. Hejazi ME, Modarresi-Ghazani F, Hamishehkar H, Mesgari-Abbasi M, Dousti S, Entezari-Maleki T. The Effect of Treatment of Vitamin D Deficiency on the Level of P-Selectin and hs-CRP in PatientsWith Thromboembolism: A Pilot Randomized Clinical Trial. J Clin Pharmacol. 2017 Jan;57(1):40-47.
11. Blondon M, Cushman M, Jenny N, et al. Assocations of serum 25 hydroxyvitamin D with hemostatic and inflammatory biomarkers in the Multi-Ethhnic Study of Atherosclerosis The journal of Clinical endocrinolgy & metabolism. 2016;101(6):2348-2357.
12. Koyama T, Shibakura M, Ohsawa M, Kamiyama M, Hirosawa et al. Anticoagulant effects of 1alpha, 25-dihydroxyVitamin D 3 on human myelogenous leukemia cells and monocytes, Blood 1998;92(1):160-167.
13. Topaloglu O, Arslan MS, Karakose M, et al. Is there any association between thrombosis and tissue factor pathway inhibitör levels in patients with vitamin D deficiency? Clin Appl Thromb Hemost 2015; 21(5):428–433.
14. Beer TM, Venner PM, Ryan CW, Petrylak DP, Chatta G, Dean Ruether J et al. High dose calcitriol may reduce thrombosis in cancer patients. Br J Haematol. 2006 Nov;135(3):392-4.
15. Aihara K, Hiroyuri A, Matsumot T. Vitamin D-vitamin D receptor system regulates antithrombogenicity in vivo. Clin Calcium. 2006;16(7):1173-1179.
16. Wu WX., He DR. Low Vitamin D Levels Are Associated With the Development of Deep Venous Thromboembolic Events in Patients With Ischemic Stroke. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2018,24,69S–75S.

17. Dehghani K, Nowrouzi A, Pourdavood A.H, Rahmanian Z. Effect of Vitamin D deficiency extremity and pulmonary venous thromboembolism. Biomed. Res. Ther. 2019;(6):3107–3112.
18. Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis. J Thromb Haemost. 2009 Apr;7(4):605-610.
19. Khademvatani K, Seyyed-Mohammadzad M.H, Akbari M, Rezaei Y, Eskandari R, Rostamzadeh A. The relationship between vitamin D status and idiopathic lower-extremity deep vein thrombosis. Int. J.Gen. Med. 2014;(7) 303–309.
20. Gallerani M, Boari B, Smolensky MH, Salmi R, Fabbri D, Contato E, Manfredini R. Seasonal variation in occurrence of pulmonary embolism: analysis of the database of the Emilia-Romagna region, Italy. Chronobiol Int. 2007;24(1):143-160.
21. Brondum-Jacobsen P, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of venousthromboembolism in the general population with 18,791 participants. J Thromb Haemost. 2013 Mar;11(3):423-431.
22. Blondon M., Rodabough RJ, Budrys N, Johnson KC, Berger JS, Shikany JM, Raiesdana A, Heckbert SR. Manson JE., LaCroix AZ, et al. The effect of calcium plus vitamin D supplementation on the risk of venous thromboembolism. Thromb. Haemost. 2015, 113, 999–1009.
23. Epstein D, Kvanta A, Lindqvist, PG. Vitamin D Deficiency in Patients with Central Retinal Vein Occlusion: A Case Control Study. Current Eye Research 2016;42(3):448–451.
24. Talcott KE, Eliott D. Central Retinal Vein Occlusion Associated With Severe Vitamin D Deficiency. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2016 Apr1;47(4):372-375.
25. Piantoni S, Andreoli L, Allegri F, Meroni PL, Tincani A. Low levels of vitamin D are common in primary antiphospholipid syndrome with thrombotic disease. Reumatismo. 2012 Dec 11;64(5):307-13.
26. Klack K, Carvalho JF. High frequency of vitamin D insufficiency in primary antiphospolipid syndrome. Joint Bone Spine. 2010 Oct;77(5):489-490.
27. Andreoli L, Piantoni S, Dall'Ara F, Allegri F, Meroni PL, Tincani A. Vitamin D and antiphospholipid syndrome. Lupus. 2012 Jun;21(7):736-740.
28. Richards RJ, Donica MB, Grayer D. Can the blood urea nitrogen/creatinine ratio distinguish upper from lower gastrointestinal bleeding? J Clin Gastroenterol 1990; 12(5):500-504.
29. Ernst AA, Haynes ML, Nick TG, Weiss SJ. Usefulness of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in gastrointestinal bleeding. Am J Emerg Med 1999; 17(1):70-72.
30. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Lancet 1996; 347(9009):1138-1140.
31. Corley DA, Stefan AM, Wolf M, et al. Early indicators of prognosis in upper gastrointestinal hemorrhage. Am J Gastroenterol 1998; 93(3):336-340.

32. Samuel R, Bilal M, Tayyem O, et al. Evaluation and management of Non-variseal upper gastrointestinal bleeding, Dis Mon. 2018;64(7):333-343.
33. Hay JA, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt AG. Prospective evaluation of a clinical guideline recommending hospital length of stay in upper gastrointestinal tract hemorrhage. JAMA 1997;278(24):2151-2156.
34. Hay JA, Lyubashevsky E, Elashoff J, et al. Upper gastrointestinal hemorrhage clinical--guideline determining the optimal hospital length of stay. Am J Med 1996;100(3):313-322.
35. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. Lancet 2000;356(9238):1318-1321.
36. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, et al. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. Gastrointest Endosc 2002;55(1):1-5.
37. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED Score and Prospective Comparison with the Rockall Score. Am J Gastroenterol 2010;105(6):1284-1291.
38. Pang SH, Ching JY, Lau JY, et al. Comparing the Blatchford and pre-endoscopic Rockall score in predicting the need for endoscopic therapy in patients with upper GI hemorrhage. Gastrointest Endosc 2010;71(7):1134-1140.
39. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, et al. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. Gastrointest Endosc 2011;74(6):1215-1224.
40. Levenstein S. The very model of a modern etiology: a biopsychosocial view of peptic ulcer. Psychosom Med 2000;62(2):176-185.
41. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(3):498-506.
42. Goodwin RD, Talley NJ, Hotopf M, et al. A link between physician-diagnosed ulcer and anxiety disorders among adults. Ann Epidemiol 2013;23(4):189-192.
43. Fuller-Thomson E, Bottoms J, Brennenstuhl S, Hurd M. Is childhood physical abuse associated with peptic ulcer disease? Findings from a population-based study. J Interpers Violence 2011;26(16):3225.-3235.
44. Lee YB, Yu J, Choi HH, et al. The association between peptic ulcer diseases and mental health problems: A population-based study: a STROBE compliant article. Medicine (Baltimore) 2017;96(34):e7828.
45. Kanno T, Iijima K, Abe Y, et al. Peptic ulcers after the Great East Japan earthquake and tsunami: possible existence of psychosocial stress ulcers in humans. J Gastroenterol 2013;48:483-490.
46. Peterson WL, Barnett C, Walsh JH. Effect of intragastric infusions of ethanol and wine on serum gastrin concentration and gastric acid secretion. Gastroenterology 1986;91(6):1390-

1395.

47. Andersen IB, Jørgensen T, Bonnevie O, et al. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. Epidemiology 2000;11(4):434-439.
48. Lee SP, Sung IK, Kim JH, et al. Risk Factors for the Presence of Symptoms in Peptic Ulcer Disease. Clin Endosc 2017;50(6):578-584.
49. Garrow D, Delegge MH. Risk factors for gastrointestinal ulcer disease in the US population. Dig Dis Sci 2010;55(1):66-72.
50. Parasher G, Eastwood GL. Smoking and peptic ulcer in the Helicobacter pylori era. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000 Aug;12(8):843-53.
51. Martin DF, Montgomery E, Dobek AS, et al. Campylobacter pylori, NSAIDS, and smoking: risk factors for peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 1989;84(10):1268-1272.
52. Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Remington PL. Smoking and the risk of peptic ulcer disease among women in the United States. Arch Intern Med 1990;150(7):1437-1441.
53. Rosenstock S, Jørgensen T, Bonnevie O, Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. Gut 2003;52(2):186-193.
54. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. BMJ 2005;330(7491):568.
55. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. N Engl J Med 2000;343(5):310-316.
56. Gisbert JP, González L, Calvet X, et al. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2001;15(7):917-926.
57. Sung JJ, Chan FK, Lau JY, et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots: a randomized comparison. Ann Intern Med 2003;139(4):237-243.
58. Lau JY, Leung WK, Wu JC, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2007;356(6):1631-1640.
59. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(6):1137-1142.
60. Van Rensburg C, Barkun AN, Racz I, et al. Clinical trial: intravenous pantoprazole vs. ranitidine for the prevention of peptic ulcer rebleeding: a multicentre, multinational, randomized trial. Aliment Pharmacol Ther 2009;29(5):497-507.
61. Bloom SR, Mortimer CH, Thorner MO, et al. Inhibition of gastrin and gastric-acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. Lancet 1974;2(7889):1106-1109.
62. Johansson C, Aly A. Stimulation of gastric mucus output by somatostatin in man. Eur J Clin Invest 1982;12(1):37-39.

63. Coffin B, Pocard M, Panis Y, et al. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. Gastrointest Endosc 2002;56(2):174-179.
64. Altraif I, Handoo FA, Aljumah A, et al. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastrointest Endosc 2011;73(2):245-250.
65. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. Am J Gastroenterol 2006;101(6):1211-1215.
66. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7(1):33-37.
67. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, et al. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. Am J Gastroenterol 2007;102(2):279-289.
68. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, et al. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. Gut 2007;56(10):1364-1372.
69. Gralnek IM. Will surgery be a thing of the past in peptic ulcer bleeding? Gastrointest Endosc 2011;73(5):909-910.
70. Millward SF. ACR Appropriateness Criteria on treatment of acute nonvariceal gastrointestinal tract bleeding. J Am Coll Radiol 2008;5(4):550-554.
71. Abe N, Takeuchi H, Yanagida O, et al. Surgical indications and procedures for bleeding peptic ulcer. Dig Endosc 2010;22 Suppl 1:S35-37.
72. Ripoll C, Bañares R, Beceiro I, et al. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. J Vasc Interv Radiol 2004;15(5):447-450.
73. Schweizer U, Grund KE, Fundel J, et al. Treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: endoluminal-endovascular-surgical Chirurg 2019; 90(8):607-613.
74. Van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, et al. Evidence that both 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. J Cell Biochem 2006; 99(3):922-935.
75. Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. J Steroid Biochem Mol Biol 2007;103(3-5):316-321.
76. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, et al. Vitamin D: metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 2010;39(29:243-253.
77. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D(3). Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98(24):13895-

13900.
78. Negri AL. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D3 complex. Nephrology (Carlton) 2006;11(6):510-515.
79. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(8):E1283.
80. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev 2012;33(3):456-492.
81. Kupferschmidt K. Uncertain verdict as vitamin D goes on trial. Science 2012;337:1476-1478.
82. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. Endocr Rev 2019;40(4):1109-1151.
83. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. Mayo Clin Proc 2003;78(12):1463-1470.
84. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. Calcif Tissue Int 2000;66(6):419-424.
85. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. Am J Clin Nutr 2004 Sep;80(3):752-758.
86. Visser M, Deeg DJ, Lips P, Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. J Clin Endocrinol Metab 2003 Dec; 88(12):5766-5772.
87. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2016 Feb;176(2):175-183.
88. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA 2010;303(18):1815-1822.
89. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, et al. Vitamin D and cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2006;102(1-5):156-162.
90. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. J Natl Cancer Inst 2019; 111(2):158-169.
91. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. Medicine (Baltimore) 2013;92(3):123-131.
92. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011;155(12):827-838.
93. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. Cochrane Database Syst Rev 2014;(6):CD007469.

94. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317(12):1234-1243.
95. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. Toxicology 2002;181-182:71-78.
96. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA 2006;296:2832-2838.
97. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. Diabetes 2011 May;60(5):1624-1631.
98. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, et al. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2015 Nov;21(11):2708-2717.
99. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. Expert Rev Clin Immunol 2009 Nov;5(6):693-702.
100. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. BMJ 2014;348: g2035.
101. Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. Horm Metab Res 2005;37(11):680-683.
102. Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. Postgrad Med J 2010; 86(1011):18-25.
103. Vimaleswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. PLoS Med 2013; 10:e1001383.
104. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. J Chem Neuroanat 2005 Jan;29(1):21-30.
105. Eyles DW, Feron F, Cui X, et al. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. Psychoneuroendocrinology 2009 Dec;34 Suppl 1:S247-257.
106. Holmøy T, Moen SM. Assessing vitamin D in the central nervous system. Acta Neurol Scand Suppl 2010;122(190):88-92.
107. McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? Med Hypotheses 2001;56(3):367-371.
108. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. BMJ 2014;348:g1903.
109. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database Syst Rev 2014;CD007470.

110. LeBlanc ES, Zakher B, Daeges M, et al. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2015;162(2):109-112.
111. TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu bölüm 13 Sayfa 119-129.