

مدیریت موارد غیر واریسی خونریزی گوارشی فوقانی مروری بر مقالات و منابع پزشکی

دکتر مبین نخعی*، دکتر فریبرز رشنو**، محمد امین شهرباف***، دکتر بهادر اشیدری**
دکتر اسماعیل حاجی نصرالله****

چکیده:

خونریزی گوارشی فوقانی یکی از مهمترین اورژانس‌های پزشکی می‌باشد که تشخیص و درمان به موقع آن به منظور کاهش مورتالیتی و پروگنوز ناشی از آن اهمیت ویژه‌ای دارد. این عارضه می‌تواند به صورت واریسی یا غیرواریسی رخ دهد که موارد واریسی در ارتباط با بیماری‌های کبدی به ویژه سیروز کبدی و موارد غیرواریسی بیشتر در ارتباط با زخم پپتیک می‌باشند. موارد غیر واریسی خونریزی گوارشی فوقانی متنوع می‌باشند و در راس آنها زخم پپتیک قرار دارد که میزان شیوع آن با توجه به مصرف روز افزون داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، به ویژه در افراد مسن، رو به افزایش می‌باشد. احیای اولیه، آندوسکوپی زودرس و جراحی کلیدهای اصلی برای تشخیص، مدیریت و درمان این عارضه می‌باشند که در قدم‌های درمانی خونریزی گوارشی باید به کار گرفته شوند. امروزه روش‌های مختلف آندوسکوپی نقش اساسی در درمان این عارضه ایفا می‌کنند و نقش جراحی در مدیریت این عارضه کم‌رنگ‌تر شده است. هدف از انجام این مطالعه مروری بر روش‌های برخورد با خونریزی گوارشی فوقانی غیر واریسی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: خونریزی گوارشی، آندوسکوپی، جراحی

زمینه و هدف

دارند.¹ این خونریزی‌ها یکی از اورژانس‌های شایع در دستگاه گوارش می‌باشند و حدود 20 درصد از مراجعات اورژانس را

خونریزی گوارشی فوقانی به خونریزی‌هایی گفته می‌شود که در قسمت پروگزیمال لیگامان تریتز دئودنوم قرار

نویسنده پاسخگو: دکتر اسماعیل حاجی نصرالله
تلفن: 55419005

E-mail: e.hajinasrollah@gmail.com

* دستیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم
** استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم
*** دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
**** استاد گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم

تاریخ وصول: 1397/07/10

تاریخ پذیرش: 1398/01/18

یک دیگر و یا به تنهایی وجود داشته باشند.¹² باید دقت شود که ملنا نشانه خونریزی گوارشی فوقانی می‌باشد، اما همتوشیزی (خون روشن و قرمز رنگ) بر خونریزی گوارشی تحتانی دلالت دارد.¹²

اولین اقدام برای بیمار دارای خونریزی گوارشی فوقانی شدید، بررسی وضعیت همودینامیک بیماران می‌باشد، زیرا همتامز که یکی از شایعترین شکایات این بیماران است، باعث کاهش حجم خون در گردش و آنمی موقت در آنها می‌شود.^{19,11} شوک هیپوولمیک ناشی از خونریزی، باعث مورتالیتی در این بیماران می‌باشد، بنابراین احیای اولیه بیماران به وسیله مایعات کریستالوئیدی، کلونیدی و تزریق خون توصیه می‌شود.²²⁻²⁰ این کار مورتالیتی را تا حد زیادی پایین می‌آورد.²³ معیار ما برای کنترل میزان هموگلوبین، سطح هموگلوبین معادل $7 \geq$ برای بیماران عادی و برای بیماران دارای بیماری همزمان قلبی - عروقی سطوح بالاتری از هموگلوبین (بیشتر از 8) پیشنهاد می‌شود.²⁶⁻²⁴ یکی دیگر از مواردی که در زمان مراجعه بیمار دارای خونریزی گوارشی غیرواریسی بر روی پروگنوز تأثیر می‌گذارد، کوآگولپاتی در زمان مراجعه می‌باشد،²⁷ برای این منظور سطح INR بیمار باید کمتر از 1/8 در نظر گرفته شود.²³

بعد از اقدامات اولیه صورت گرفته؛ باید بتوانیم خونریزی غیر واریسی را از خونریزی واریسی تشخیص بدهیم، سابقه سیروز کبدی، سابقه آسیت، مصرف شدید الکل، ترومبوسیتوپنی، هایپریبیلی روبینمی و بالارفتن PT و INR در ارتباط با خونریزی واریسی می‌باشند در حالی که مصرف داروهای ضد پلاکت و ضد لخته می‌توانند در ارتباط با خونریزی غیر واریسی باشند.^{29,28}

قدم بعدی در ارتباط با مدیریت بیمار دارای خونریزی گوارشی فوقانی، بررسی ریسک توسط سیستم‌های امتیاز دهی می‌باشد که دو سیستم امتیازی شایع برای این منظور سیستم‌های Rockall و Glasgow-Blatchford می‌باشند.^{31,30} این سیستم‌های امتیاز دهی به تصمیم‌گیری ما برای شروع زودرس آندوسکوپی یا به تأخیر انداختن آن و بستری کردن بیماران کمک می‌کنند.²

سیستم امتیاز دهی Glasgow-Blatchford از پارامترهای بالینی (نبض، فشار سیستولیک، وجود ملنا، وجود سنکوپ، بیماری کبدی و نارسایی قلبی) و پارامترهای سرولوژیک (اوره و هموگلوبین) برای بررسی ریسک استفاده می‌کند (جدول 1).³²

تشکیل می‌دهند.⁴⁻² بیشتر موارد خونریزی گوارشی فوقانی (80-90%) غیر واریسی می‌باشند که در رأس آنها زخم‌های پپتیک قرار دارد به گونه‌ای که 25-67% از موارد خونریزی گوارشی فوقانی را شامل می‌شود،^{3,5} آروزیون‌های گاستروئودنال، پارگی مالوری ویس، مالفورمسیون‌های عروقی مانند ضایعه Dieulafoy، ازوفازیت شدید، سرطان، همویلی و دلایل ایاتروژنیک ناشی از آندوسکوپی سایر موارد خونریزی گوارشی فوقانی را تشکیل می‌دهند.⁸⁻⁵

ریسک مورتالیتی خونریزی گوارشی فوقانی در جمعیت عمومی 2/5-10% درصد می‌باشد که برای کاهش این میزان اقدام اورژانسی و فوری ضرورت دارد،¹¹⁻⁹ در غیر این صورت مورتالیتی این عارضه بالا می‌رود. به صورت کلی با توجه به ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری و داروهای مهار کننده پمپ پروتون، میزان خونریزی و مورتالیتی ناشی از خونریزی گوارشی فوقانی کاهش چشمگیری داشته است اما همچنان ریسک مورتالیتی در افراد مسن و دارای بیماری‌های همراه مانند بیماری‌های ریوی و بدخیمی‌ها بالا می‌باشد.¹⁵⁻¹¹ دلیل اصلی بالا بودن ریسک خونریزی گوارشی فوقانی در افراد مسن و بیشتر بودن مورتالیتی در آنان، افزایش میزان مصرف داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی توسط این گروه سنی می‌باشد.^{17,16}

آندوسکوپی در تشخیص و درمان موارد مربوط به خونریزی گوارشی فوقانی غیر واریسی نقش مهم و غیر قابل انکاری دارد.² روش‌های متفاوتی برای درمان آندوسکوپی این ضایعات استفاده می‌شود که عبارتند از: روش آندوسکوپی تزیقی، روش گرمایی، درمان مکانیکی.^{8,3} با توجه به افزایش هزینه‌های وارده بر سیستم بهداشتی، افزایش میزان انجام آندوسکوپی برای اقدامات تشخیصی و درمانی و افزایش هزینه‌های ناشی از آن و افزایش میزان انتقال خون برای درمان کم خونی حاصل از خونریزی، اهمیت اقدامات درمانی برای این عارضه اهمیت دو چندان پیدا می‌کند.¹⁸ با توجه به مطالب گفته شده، هدف از این مطالعه مرور روش‌های در برخورد با خونریزی غیر واریسی دستگاه گوارش می‌باشد.

اقدامات اولیه و ارزیابی ریسک بیمار

شایعترین تظاهرات بیماران مراجعه کننده با خونریزی گوارشی فوقانی غیر واریسی همتامز (استفراغ خونی) و ملنا (مدفوع قیری مانند و بدبو) می‌باشد که می‌توانند به همراه

جدول 1- امتیازهای سیستم امتیازدهی Glasgow-Blatchford

امتیاز	پارامتر
میزان اوره خون (mmol/L)	
2	7/9-6/5
3	9/9-8
4	25-10
6	25>
میزان هموگلوبین در مردان (g/dl)	
1	12/9-12
3	11/9-10
6	10>
میزان هموگلوبین در زنان (g/dl)	
1	11/9-10
6	10>
سایر پارامترها	
1	نبض ≤ 100
1	وجود ملنا
2	سنکوپ
2	وجود بیماری کبدی
2	نارسایی قلبی

پروتون می‌باشند، این داروها PH معده را بالا برده و با غیرفعال‌سازی تبدیل پپسینوژن به پپسین، مانع از فروپاشی میخ پلاکتی تشکیل شده در سطوح زخمی مخاط می‌شوند،³⁴ هر چند استفاده از این داروها تأثیر چندانی در کاهش میزان مورتالیتی، کاهش عود خونریزی و کاهش میزان نیاز به جراحی ندارند زیرا در حفظ هموستاز مؤثر می‌باشند و در شروع هموستاز تأثیری ندارند.³⁵⁻³⁷

داروی دیگر مورد استفاده در موارد غیر واریسی خونریزی گوارشی ترانکسامیک اسید (Tranexamic Acid) است که یک داروی مشتق از اسید آمینه لیزین می‌باشد،³⁸ این دارو به عنوان یک ماده آنتی فیبرینولیتیک عمل می‌کند و کار اصلی آن مهار پلاسمین می‌باشد،¹ نتایج برخی از کارآزمایی‌های بالینی حاکی از کاهش میزان مورتالیتی خونریزی گوارشی به دنبال مصرف این دارو بوده‌اند هر چند که برتری آن نسبت به داروهای PPI در بالین هنوز اثبات نشده است.^{39 و 40}

اریترومایسین یکی دیگر از داروهای مورد استفاده است که ارزش تشخیصی آندوسکوپی را بالا می‌برد و نیاز به آندوسکوپی مجدد را کاهش می‌دهد؛ در صورتی که مسیر گوارشی فوقانی از خون پر شده باشد استفاده از آن با دوز 250 میلی گرم 30 دقیقه قبل از آندوسکوپی سودمند می‌باشد هر چند که شواهدی مبنی بر کاهش مورتالیتی، کاهش نیاز به دریافت خون و یا کاهش میزان جراحی در مصرف با این دارو وجود ندارد.²¹

بهترین زمان برای آندوسکوپی

سود آندوسکوپی زودرس در مدیریت خونریزی گوارشی غیر واریسی به درستی شناخته نشده است، اما آندوسکوپی نقش کلیدی و مهمی را در تشخیص محل خونریزی با حساسیت 90-95% ایفا می‌کند.³ مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که آندوسکوپی در 12 ساعت اول پس از خونریزی در بیماران دارای شرایط همودینامیک پایدار تأثیری روی میزان مورتالیتی ندارد، اما باعث تشخیص زودرس ضایعات پر خطر می‌شود و می‌تواند زمان بستری در بیمارستان را کاهش بدهد.⁴¹⁻⁴³ آندوسکوپی زودرس در طی 12 ساعت اول در بیماران دارای شرایط همودینامیک ناپایدار باید به صورت فوری و اورژانسی انجام شود، زیرا در کاهش مورتالیتی این دسته از بیماران سودمند می‌باشد.^{44 و 45}

در صورتی که امتیاز بیمار در این سیستم 0 یا 1 باشد، می‌توان به صورت ارزیابی بیمار را به صورت آندوسکوپی به صورت سرپایی انجام داد.^{25 و 33} سیستم امتیاز دهی Rockall از پارامترهای بالینی و آندوسکوپیک استفاده می‌کند و بیشتر برای بررسی میزان مورتالیتی در بیماران دارای خونریزی گوارشی فوقانی استفاده می‌شود (جدول 2).³³

اقدامات فارماکولوژیک پیش از آندوسکوپی

داروهای بسیاری پیش از انجام آندوسکوپی برای جلوگیری از خونریزی مجدد و عود آن به بیمار داده می‌شود.¹ یکی از این دسته‌های دارویی مهارکننده‌های پمپ

جدول 2- امتیازهای سیستم امتیاز دهی Rockall

متغیر	0	1	2	3
پارامترهای اولیه				
سن	60 >	79-60	80 <	---
شوگ	ندارد	نبض < 100	نبض < 100، فشار سیستولیک > 100	---
بیماری همزمان		نارسایی قلبی، بیماری ایسکمیک قلبی	نارسایی قلبی، نارسایی کلیوی، بدخیمی	
پارامترهای پس از آندوسکوپی				
تشخیص	نبود ضایعه، مالوری ویس، نبود نشانه‌های خونریزی اخیر	سایر تشخیص‌ها	بدخیمی دستگاه گوارش فوقانی	---
نشانه خونریزی اخیر	ندارد	---	خونریزی تازه، لخته چسبیده، عروق واضح و مشخص	---

برای استفاده از این روش به میزان 0/2-0/1 میلی لیتر اتانول در فاصله 1-2 میلی متری از محل خونریزی تزریق را انجام می‌دهیم.⁸

برخی از مطالعات از تأثیر مثبت اکثرنوتید در کنترل موارد غیر واریسی خونریزی گوارشی حکایت داشته‌اند،⁵⁵ در حالیکه عکس این مسئله در مطالعات دیگری اثبات شده است، فلذا نیاز به بررسی بیشتری دارد.^{56,4}

درمان آندوسکوپی گرمایی

در روش ترمیم به واسطه انرژی گرمایی یکی از روش‌های ترمیم استفاده از کوتر تک قطبی یا دو قطبی می‌باشد؛ به گونه‌ای که فرایند هموستاز در رگ خونریزی دهنده با موفقیت انجام شود.¹ یکی دیگر از روش‌های گرمایی، استفاده از پروب‌های گرمایی می‌باشد. در این روش پروب به صورت مستقیم به رگ خونریزی دهنده برخورد می‌کند و با انرژی گرمایی خود، هموستاز را انجام می‌دهد. این پروب‌ها از جنس کره‌های آلومینیومی می‌باشند که به وسیله تفلون و یا طلا پوشیده شده‌اند.^{3,57} القای لخته به وسیله آرگون پلاسما یکی دیگر از درمان‌های آندوسکوپی

همچنین مطالعات بسیاری بر آندوسکوپی زودرس 24 ساعته و تأثیر مثبت آن در کاهش میزان بستری در بیمارستان و کاهش مورتالیتی در بیماران اشاره داشته‌اند،⁴⁶⁻⁴⁸ اما سود آندوسکوپی در 12 ساعت اول بیش از آندوسکوپی بین 12-24 ساعت اول می‌باشد.^{21,22}

درمان آندوسکوپی تزریقی

در این روش درمانی در اغلب موارد از اپی نفرین رقیق شده با محلول سالین هایدروتونیک با رقت 1:10000 در موضع خونریزی استفاده می‌شود.^{49,50} مکانیسم کنترل خونریزی در تزریق آندوسکوپی اپی نفرین انقباض عروقی ایجاد شده ناشی از تزریق آن می‌باشد.⁸ تزریق مقادیر بیشتر از 13 میلی لیتر اپی نفرین باعث کاهش عود مجدد خونریزی می‌شود و نسبت به تزریق مقادیر کمتر آن ارجحیت دارد.^{51,52}

یکی دیگر از مواردی که در درمان آندوسکوپی تزریقی مورد استفاده قرار می‌گیرد، اتانول خالص می‌باشد^{53,54} که پاتوفیزیولوژی آن در ترمیم زخم ناشی از خونریزی نکروز دیواره عروق و انقباض عروقی می‌باشد و

به تکرار آندوسکوپبی می‌شود و در صورت عدم کنترل مجدد خونریزی، جراحی صورت می‌گیرد.⁶⁵

درمان جراحی

با توجه به پیشرفت تکنیک‌های آندوسکوپیک در ده سال اخیر و مصرف داروهای مهارکننده پمپ پروتون، امروزه نقش جراحی در مدیریت موارد غیر واریسی خونریزی گوارشی فوقانی کم‌رنگ شده است و فقط برای مواردی که به درمان آندوسکوپیک پاسخ نداده‌اند درمان جراحی صورت می‌گیرد؛⁶⁶⁻⁶⁸ حتی برای مواردی از زخم پپتیک که بیشتر با گاسترکتومی درمان می‌شدند، امروزه مداخله‌های رادیولوژیک و درمان محافظه کارانه ترجیح داده می‌شود.⁶⁸ مطالعات اخیر نشان داده‌اند که جراحی در صورتی که در موارد واریسی خونریزی گوارشی فوقانی انجام شود می‌تواند از خونریزی مجدد جلوگیری نماید، اما تأثیری روی موارد غیر واریسی در مطالعات نشان داده نشده است.^{69,68}

نتیجه‌گیری

خونریزی گوارشی فوقانی غیر واریسی به عنوان یکی از مهمترین اورژانس‌های جراحی، احتیاج به رسیدگی دقیق و اورژانسی دارد. به نظر می‌رسد که امروزه با پیشرفت آندوسکوپبی در درمان این عارضه، مورتالیتی ناشی از آن کاهش یافته است. احیای اولیه مریض و آندوسکوپبی زودرس کلید طلایی در مدیریت بیماران می‌باشد که باید در قدم اول مورد توجه قرار بگیرد. نقش جراحی در مدیریت اولیه این بیماران کاهش یافته است و بهتر است که جراحی تنها در موارد مقاوم به درمان آندوسکوپیک انجام پذیرد.

دکتر مبین نخعی - مدیریت موارد غیر واریسی خونریزی گوارشی ...

خونریزی گوارشی غیر واریسی می‌باشد که به صورت غیر مستقیم و از طریق تشعشع گازهای یونیزان عمل هموستاز را انجام می‌دهد.⁵⁸

درمان آندوسکوپیک مکانیکی

این روش در موارد پیچیده خونریزی گوارشی استفاده می‌شود و تأثیر چشم‌گیری در هموستاز دارد، در این روش یک کلیپس به صورت مستقیم به رگ خونریزی دهنده بسته می‌شود و به واسطه فشار وارده، هموستاز ایجاد می‌شود.⁵⁹ این روش نسبت به روش‌های آندوسکوپیک دیگر برتری بیشتری دارد، اما نیاز به مشاهده مستقیم رگ آسیب دیده می‌باشد.⁶⁰ در ضایعاتی مانند پارگی مالوری ویس و ضایعه Dieulafoy می‌توان از باند لیگاتور (روش شایع درمان در موارد واریسی) استفاده نمود.⁶¹

بهترین روش درمان آندوسکوپیک

استفاده از دو درمان آندوسکوپیک بهتر از تک درمانی می‌باشد،⁶² مطالعات نشان داده‌اند که ترکیب دو درمان آندوسکوپیک که یکی از آنها درمان تزریقی با اپی نفرین باشد تأثیر بهتری در کاهش مورتالیتی و نیاز به جراحی به همراه دارد؛ هر چند که ترکیب دو درمان با بروز عوارضی همچون پرفوراسیون و نکروز دیواره دستگاه گوارش همراه می‌باشد.³

اقدامات پس از آندوسکوپبی

تجویز وریدی یک داروی مهارکننده پمپ با دوز بولوس 80 میلی گرم و دوز 8 میلی گرم در ساعت به مدت 72 ساعت از عود خونریزی جلوگیری کرده و نیاز به تکرار آندوسکوپبی را کاهش می‌دهد.^{64,63} در صورتی که آندوسکوپبی اولیه قادر به کنترل خونریزی بیمار نبود، توصیه

Abstract:

**Management of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding;
A Narrative Review**

Nakhai M. MD^{}, Rashnoo F. MD^{**}, ShahrbaF M. A. MD^{***}, Oshidari B. MD^{**}
Hajinasrollah E. MD^{****}*

(Received: 21 Sep 2018 Accepted: 7 April 2019)

Upper gastrointestinal bleeding (UGIB) is one of the most important medical emergencies that on time diagnosis and treatment of this event can reduce the mortality and improve the prognosis associated with it. UGIB can occur variceal or non-variceal, which variceal type is associated with liver disease, especially cirrhosis of the liver, and non-variceal cases associated with peptic ulcer disease. Non-variceal cases of upper gastrointestinal bleeding are diverse and at the top of them placed peptic ulcer disease, which has increased with increasing use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, especially in the elderly. Early resuscitation, early endoscopy and surgery are the key points in the diagnosis, management and treatment of this condition. Today, various endoscopy techniques play a major role in the treatment of this disorder, and the role of surgery has been diminished. The purpose of this study is to review the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding.

Key Words: Gastrointestinal Hemorrhage, Surgery, Endoscopy

^{*} *Resident of General Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Loghman Hakim Hospital, Tehran, Iran*

^{**} *Assistant Professor of General Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Loghman Hakim Hospital, Tehran, Iran*

^{***} *Medical Student, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

^{****} *Professor of General Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Loghman Hakim Hospital, Tehran, Iran*

References:

1. Garber A, Jang S. Novel therapeutic strategies in the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Clinical endoscopy*. 2016; 49(5): 421.
2. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi K, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012; 75(6): 1132-8.
3. Alzoubaidi D, Lovat LB, Haidry R. Management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: where are we in 2018? *Frontline Gastroenterology*. 2018; flgastro-2017-100901.
4. Yazdi J, Taslimi R, Anjarani S, Khavaran K. Assessing The Effect of Octreotide In Non-Varicose Upper Gastrointestinal Bleeding In Emergency Department. 2012.
5. Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2015; 25(3): 415-28.
6. Feinman M, Haut ER. Upper gastrointestinal bleeding. *The Surgical clinics of North America*. 2014; 94(1): 43-53.
7. Ion D, Mavrodin CI, Șerban M, Marinescu T, Păduraru D. Haemobilia-A Rare Cause of Upper Gastro-Intestinal Bleeding. *Chirurgia (Bucharest, Romania)*. 2016; 111(6): 509-12.
8. Fujishiro M, Iguchi M, Kakushima N, Kato M, Sakata Y, Hoteya S, et al. Guidelines for endoscopic management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Digestive Endoscopy*. 2016; 28(4): 363-78.
9. Hearnshaw S, Logan R, Travis S, Grant-Casey J, Palmer K. UK comparative audit of upper gastrointestinal bleeding and the use of blood. London, UK: British society of Gastroenterology. 2007: 1-88.
10. Lu Y, Loffroy R, Lau J, Barkun A. Multidisciplinary management strategies for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *British Journal of Surgery*. 2014; 101(1): e34-e50.
11. Kim SY, Hyun JJ, Jung SW, Lee SW. Management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Clinical endoscopy*. 2012; 45(3): 220.
12. National consensus on management of non-variceal upper gastrointestinal tract bleeding in Indonesia. *Acta medica Indonesiana*. 2014; 46(2): 163-71.
13. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Capurso L, Pera A, Bianco MA, et al. Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study. *The American journal of gastroenterology*. 2008; 103(7): 1639.
14. Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, Yung M-Y, Lau JY, Chiu PW. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *The American journal of gastroenterology*. 2010; 105(1): 84.
15. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, Bellina L, Rossi K, Groppo M, et al. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009; 70(2): 212-24.
16. Kang J, Elders A, Majeed A, Maxwell J, Bardhan K. Recent trends in hospital admissions and mortality rates for peptic ulcer in Scotland 1982-2002. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006; 24(1): 65-79.
17. Higham J, Kang J, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut*. 2004; 53(4): 02.
18. Campbell H, Stokes E, Bargo D, Logan R, Mora A, Hodge R, et al. Costs and quality of life associated with acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: cohort analysis of patients in a cluster randomised trial. *BMJ open*. 2015; 5(4): e. 007230.
19. Khamaysi I, Gralnek IM. Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) – initial evaluation and management. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2013; 27(5): 633-8.
20. Trawick EP, Yachinski PS. Management of non-variceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: Controversies and areas of uncertainty. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012; 18(11): 1159.
21. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *The American journal of gastroenterology*. 2012; 107(3): 345.
22. Journal of medical council of islamic republic of iran. 2016; 33(4): 356-61.
23. Baradaran R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K, Rivivilis S, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(4): 619-22.
24. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368(1): 11-21.
25. Gralnek I, Dumonceau J, Kuipers E, Lanas A, Sanders D, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015; 47(10): a1-46-a.
26. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Annals of internal medicine*. 2012; 157(1): 49-58.
27. Jairath V, Kahan BC, Stanworth SJ, Logan RF, Hearnshaw SA, Travis SP, et al. Prevalence, management, and outcomes of patients with coagulopathy after acute nonvariceal upper

- gastrointestinal bleeding in the United Kingdom. *Transfusion*. 2013; 53(5): 1069-76.
28. Alharbi A, Almadi M, Barkun A, Martel M, Investigators R. Predictors of a variceal source among patients presenting with upper gastrointestinal bleeding. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 26(4): 187-92.
 29. Matei D, Groza I, Furnea B, Puie L, Levi C, Chiru A, et al. Predictors of variceal or nonvariceal source of upper gastrointestinal bleeding. An etiology predictive score established and validated in a tertiary referral center. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*. 2013; 22(4).
 30. Rockall T, Logan R, Devlin H, Northfield T. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996; 38(3): 316-21.
 31. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for uppergastrointestinal haemorrhage. *The Lancet*. 2000; 356(9238): 1318-21.
 32. Stanley A, Ashley D, Dalton H, Mowat C, Gaya D, Thompson E, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *The Lancet*. 2009; 373(9657): 42-7.
 33. Mokhtare M, Bozorgi V, Agah S, Nikkhab M, Faghihi A, Boghratian A, et al. Comparison of Glasgow-Blatchford score and full Rockall score systems to predict clinical outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2016; 9: 337.
 34. Lam KL, Wong JC, Lau JY. Pharmacological treatment in upper gastrointestinal bleeding. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2015; 13(4): 369-76.
 35. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW, editors. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clinic Proceedings*; 2007: Elsevier.
 36. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 7(7).
 37. Campbell IW, Nairn M. Scottish Intercollegiate Guidelines network: management of diabetes (SIGN 55). *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2002; 2(1): 50-2.
 38. Hu D. Emergency medicine questions: Can tranexamic acid be used to treat upper gastrointestinal bleeds? *American Journal of Emergency Medicine*. 2016; 9(34): 1892-3.
 39. Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *The Cochrane Library*. 2014.
 40. Fortinsky KJ, Bardou M, Barkun AN. Role of Medical Therapy for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2015; 25(3): 463-78.
 41. Tai C-M, Huang S-P, Wang H-P, Lee T-C, Chang C-Y, Tu C-H, et al. High-risk ED patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage undergoing emergency or urgent endoscopy: a retrospective analysis. *The American journal of emergency medicine*. 2007; 25: 8-273: (3).
 42. Jairath V, Kahan B, Logan R, Hearnshaw S, Dore C, Travis S, et al. Outcomes following acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in relation to time to endoscopy: results from a nationwide study. *Endoscopy*. 2012; 44(08): 723-30.
 43. Lim LG, Ho KY, Chan YH, Teoh PL, Khor CJ, Lim LL, et al. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 2011; 43(4): 300-6.
 44. Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, Møller MH, Hansen JM, de Muckadell OBS. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2017; 85(5): 936-44. e3.
 45. Lin HJ, Wang K, Perng CL, Chua RT, Lee FY, Lee CH, et al. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding. A prospective randomized study. *Journal of clinical gastroenterology*. 1996; 22(4): 267-71.
 46. Cooper GS, Chak A, Way LE, Hammar PJ, Harper DL, Rosenthal GE. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. *Gastrointest Endosc*. 1999; 49(2): 145-52.
 47. Sung JJ, Chan FK, Chen M, Ching JY, Ho KY, Kachintorn U, et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut*. 2011; 60(9): 1170-7.
 48. Adler DG, Leighton JA, Davila RE, Hirota WK, Jacobson BC, Qureshi WA, et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60(4): 497-504.
 49. Mui PC, Brown RP. Endoscopic local hemostasis with hypertonic saline-epinephrine solution injection for upper gastrointestinal bleeding. *Taiwan yi xue hui za zhi Journal of the Formosan Medical Association*. 1988; 87(2): 188-91.
 50. Hirao M, Kobayashi T, Masuda K, Yamaguchi S, Noda K, Matsuura K, et al. Endoscopic local injection of hypertonic saline-epinephrine solution to arrest hemorrhage from the upper gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc*. 1985; 31(5): 313-7.
 51. Liou TC, Lin SC, Wang HY, Chang WH. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. *World journal of gastroenterology*. 2006; 12(19): 3108-13.
 52. Liou TC, Chang WH, Wang HY, Lin SC, Shih SC. Large-volume endoscopic injection of epinephrine

- plus normal saline for peptic ulcer bleeding. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007; 22(7): 996-1002.
53. Asaki S, Nishimura T, Satoh A, Ohara S, Shibuya D, Ogitsu Y, et al. Endoscopic hemostasis of gastrointestinal hemorrhage by local application of absolute ethanol: a clinical study. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 1983; 141(4): 373-83.
 54. Asaki S, Nishimura T, Sato A, Yamagata R, Okubo S, Toyohara T, et al. Multiinstitutional evaluation of local injection of absolute ethanol as the new hemostatic method for upper G-I tract bleeding. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 1985; 145(2): 137-47.
 55. Scaglione G, Pietrini L, Russo F, Franco MR, Sorrentini I. Long-acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26(6): 935-42.
 56. Nikolopoulou VN, Thomopoulos KC, Katsakoulis EC, Vasilopoulos AG, Margaritis VG, Vagianos CE. The effect of octreotide as an adjunct treatment in active nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Journal of clinical gastroenterology*. 2004; 38(3): 243-7.
 57. Protell RL, Rubin CE, Auth DC, Silverstein FE, Terou F, Dennis M, et al. The heater probe: a new endoscopic method for stopping massive gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 1978; 74(2 Pt 1): 257-62.
 58. Grund KE, Storek D, Farin G. Endoscopic argon plasma coagulation (APC) first clinical experiences in flexible endoscopy. *Endoscopic surgery and allied technologies*. 1994; 2(1): 42-6.
 59. Unal F, Cakir M, Baran M, Duygulu S, Aydogdu S. Application of endoscopic hemoclips for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in children. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2014; 25(2): 147-51.
 60. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, Lau JY. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut*. 2007; 56(10): 1364-73.
 61. Nikolaidis N, Zazos P, Giouleme O, Budas K, Marakis G, Paroutoglou G, et al. Endoscopic band ligation of Dieulafoy-like lesions in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy*. 2001; 33(9): 754-60.
 62. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. 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): 279-89; quiz 469.
 63. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1): Cd002094.
 64. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(5): 343-50.
 65. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *The New England journal of medicine*. 1999; 341(10): 751-40.
 66. Crooks CJ, West J, Card TR. Upper gastrointestinal haemorrhage and deprivation: a nationwide cohort study of health inequality in hospital admissions. *Gut*. 2011; gutjnl-2011-300186.
 67. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut*. 2011; 60(10): 1327-35.
 68. Dango S, Reißbarth T, Weiss E, Hosseini ASA, Raddatz D, Ellenrieder V, et al. Relevance of surgery in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Langenbeck's archives of surgery*. 2017; 402(3): 509-19.
 69. Hsu YC, Lin JT, Chen TT, Wu MS, Wu CY. Long-term risk of recurrent peptic ulcer bleeding in patients with liver cirrhosis: a 10 year nationwide cohort study. *Hepatology*. 2012; 56(2): 698-705.