

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANTİTROMBOTİK İLAÇ KULLANIMININ
GASTROİNTESTİNAL KANAMA ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. Gamze SERİN ÖZEL

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2019

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANTİTROMBOTİK İLAÇ KULLANIMININ
GASTROİNTESTİNAL KANAMA ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Gamze SERİN ÖZEL

**İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Selçuk DİŞİBEYAZ**

ESKİŞEHİR

2019

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI
T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĐI'NA

Dr. Gamze SERİN ÖZEL'e ait "Antitrombotik İlaç Kullanımının Gastrointestinal Kanama Üzerine Etkisi " isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .. / .. /

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Selçuk DİŞİBEYAZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Erkin ÖZTAŞ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Dilek OĞUZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Ünivesitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../..... Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŐ

Dekan

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında verdiği destek, katkı ve göstermiş olduğu anlayış için sayın tez hocam Prof. Dr. Selçuk DİŞİBEYAZ'a, katkılarından dolayı Prof. Dr. Dilek OĞUZ ve Prof. Dr. Erkin ÖZTAŞ'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.



ÖZET

SERİN ÖZEL,G. Antitrombotik ilaç kullanımının gastrointestinal kanama üzerine etkisi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2019. Günümüzde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerden biri arteriyel ve venöz trombozdur. Trombüs oluşumunu engellemek için her geçen gün antitrombotik ilaç kullanımını artmaktadır. Antitrombotik ilaçların en bilinen ve korkulan yan etkisi kanamadır. Bu retrospektif çalışmada GİS kanaması ile başvurup antitrombotik tedavi alan(grup-1) ve almayan (grup-2) hastaların klinik, laboratuvar ve endoskopik özellikleri,yoğun bakım ihtiyacı,eritrosit replasman tedavisi,hastanede kalış süresi,tekrar kanama,izlemde gelişen morbidite ve mortalite oranların saptanması ve her iki grubun karşılaştırılması; mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörlerin saptanması ve bu bulguların literatür verileri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya Ocak 2014 ve Ocak 2018 tarihleri arasında GİS kanaması başvuran 290 grup-1,209 grup-2 olmak üzere toplam 499 hasta alınmıştır. Çalışmaya kronik karaciğer hastalığına ve/veya portal hipertansiyona bağlı varis kanaması geçiren hastalar dahil edilmemiştir.Olguların grup-1’de %62.3’ü, grup-2’de %58.9’ü erkek olup; yaş ortalamaları grup 1’de 74±7.5, grup 2’de 70±10.5 olarak bulunmuştur.Antitrombotik tedavi endikasyonu olarak en sık koroner arter hastalığı saptanmıştır.Hastane başvuru yakınması grup-1’de hemotekezya,grup-2’de hematemez olarak bulunmuştur. Her iki grupta da en sık üst GİS endoskopik bulgu olarak eroziv gastrit tespit edilmiştir. Grup-1 de %62, grup -2 de %38 olgunun başvuru anında yoğun bakım ihtiyacı saptanmıştır(p<0.05). Hastanede kalış süresi her iki grupta da ortalama 6 gündür(grup 1’de 6±2, grup-2’de 6±1).Taburculuk sonrası yeniden kanama grup-1’de %9.6,grup-2’de %5.2 oranında görülmüştür(p>0.05). Çalışmanın primer sonlanım noktası olan 1 aylık mortalite oranı grup-1’de %9 grup- 2’de %5.6 olarak saptanmıştır ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır(p>0.05).Mortalite gelişimi ile Charlson Komorbidite İndeksi,başvuru Rockall ve endoskopik Rockall skoru ile paralellik göstermiştir(p<0.05).

Anahtar Kelimeler: Gis kanama, antitrombotik ilaçlar, mortalite

ABSTRACT

SERİN ÖZEL,G. Gastrointestinal bleeding of the using of antithrombotic drug.

Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal

Medicine,Medical Thesis, Eskişehir, 2019. Thrombosis is the most important cause of

the mortality and morbidity, consequently using anti-thrombotic drugs is increasing every passing day. The most known side effects of antithrombotic drugs is bleeding. We

wanted to point out the clinical, laboratory, endoscopic results and compare the

parameters, and also we wanted to determine; need of intensive care, erythrocyte suspension replacement, length of hospitalization, re-bleeding and among the patients

presenting with GIS bleeding, which also divided into two groups according to the use of antithrombotic therapy; who does use antithrombotic therapy (group-1) who does not use antithrombotic therapy (group-2). We have aimed to point out and compare;

the mortality and morbidity rates which occurs during the follow up. We have also aimed to determine the parameters and compare these parameters with literature data

which are affecting mortality and morbidity. A total of 499 patients, 290 of whom in group-1 and 209 of them group-2, were admitted to the study between 2014 and 2018

with GIS bleeding. (Without varicose vein hemorrhage). 62.3% of the patients in group-1, 58.9% in group-2 were male and the mean age was 74 ± 7.5 years in group-1 and

70 ± 10.5 years in group-2. The most common indication for antithrombotic treatment was coronary artery disease. Complaints of hospital admissions were found in group-1

as hematochezia and group-2 as hematemesis. Erosive gastritis was the most common upper endoscopic finding in both groups. The mean hospital stay was 6 days in both

groups (at group-1 6 ± 2 , at group-2 6 ± 1). Re-bleeding after discharge was seen in 9.6% in group-1 and 5.2% in group-2 ($p > 0.05$). The primary endpoint of the study, one-month mortality rate was 9% in group-1 and 5.6% in group-2 and there was no

statistically significant difference between the two groups ($p > 0.05$). Mortality development was correlated with Charlson Comorbidity Index, admission Rockall and endoscopic Rockall score

($p < 0.05$).

($p < 0.05$).

($p < 0.05$).

Key Words: Gis bleeding, antithrombotic drugs, mortality

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Gastrointestinal Sistem Kanaması Tanımı	4
2.2.Üst Gastrointestinal Sistem Kanamasının Etiyolojisi	4
2.3. Alt Gastrointestinal Sistem Kanamasının Etiyolojisi	5
2.4. Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastaya Yaklaşım	6
2.4.1. Üst GİS Kanamanın Alt GİS Kanamadan Ayrılması	7
2.4.2. Anamnez	7
2.4.3. Fizik Muayene	9
2.4.4.Labaratuvar Bulguları	10
2.4.5.Tanı	10
2.4.6.Tedavi	11
2.4.7.Taburculuk ve Takip	22
2.5. Anti-trombotik İlaçlar	26
2.5.1.Anti-platelet İlaçlar	26
2.5.2.Anti-Koagülan İlaçlar	28
2.6.Gastrointestinal Sistem Kanamasında Antitrombotik İlaç Kullanımının Yönetimi	29
3.GEREÇ ve YÖNTEM	31
4.BULGULAR	33
5.TARTIŞMA	53

6.SONUÇ ve ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	63
EKLER	
EK 1: Anket Formu	



SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin Difosfat
AF	Atriyal Fibrilasyon
AGİK	Alt Gastrointestinal Kanama
APC	Argon Plazma Koagülasyonu
ASA	Asetilsalisik Asit
AV	Arteriyovenöz
BUN	Kan Üre Azotu
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
DOAK	Direkt Etkili Oral Anti-koagülanlar
DEA	Demir Eksikliği Anemisi
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	Derin Ven Trombozu
EBL	Endoksopik Bant Ligasyonu
GFR	Glomerül Filtrasyon Hızı
GGK	Gaitada Gizli Kan
GIS	Gastrointestinal
HGB	Hemoglobin
HTC	Hematokrit
INR	Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
IV	Intravenöz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KC	Karaciğer
LAP	Lenfadenopati
MI	Myokard İnfarktüsü
MI	Mililitre
MODY	Multiorgan Disfonksiyon
NSAİİ	Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PCC	Koagülayon Faktör Kompleksi
PPI	Proton Pompa İnhibitörü

PTE	Pulmoner Tromboemboli
SMV	Superior Mezenterik Ven
SPSS	Statistical package for the Social Sciences
SVO	Serebro Vasküler Olay
TDP	Taze Donmuş Plazma
TIPS	Trasnjuguler Intrahepatik Portosistemik Şant
ÜGİK	Üst Gastrointestinal Kanama
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
WBC	Beyaz Kan Hücresi



ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1.Üst Gis Kanamalı Hastaya Yaklaşım Algoritması	13
2.2. Varis Dışı Üst Gis Kanamalı Hastada Tedavi Algoritması	18
2.3. Akut Varis Kanama Tedavi Algoritması	22
2.4. Antikoagulanların Etki Mekanizması Ve Uygulama Şekilleri	28
4.1.Hastaların Cinsiyet Dağılımı	33
4.2.Çalışma Grubunda Hastaların İlaç Dağılım Oranları	34
4.3.Antitrombotik İlaçların Endikasyonu Dağılım Oranları	35
4.4. Hastaların GİS Kanama Yeri Dağılım Oranları	36
4.5.Hastaların Endoskopik Bulgu Dağılım Oranları	40
4.6.Hastaların Kolonoskopik Bulgu Dağılım Oranları	41
4.7.Hastaların Endoskopik Tedavi Dağılım Oranları	42
4.8.Hastaların Mortalite Dağılım Oranları	43
4.9.GİS Kanama Sonrası Antitrombotik Tedavi Başlama Dağılım Oranları	47
4.10.Mortal Seyreden Hastaların Başvuru Şikayet Dağılım Oranları	48

TABLOLAR

	Sayfa
2.1.Üst Gis Kanama Nedenleri	5
2.2.Alt Gis Kanama Nedenleri	5
2.3.Charlson Komorbidite İndeksi	8
2.4.GİS Kanamada Alınacak Basit Önlemler	12
2.5.Forrest Sınıflaması	16
2.6.Endoksopik Tedavi Yöntemleri	17
2.7.Rockall Skorlaması	24
2.8. Glasgow Blacthford Skorlaması	25
2.9.Aims65 Skorlaması	26
2.10.Antiplatelet İlaç Kullananlarda Risk Belirleme	27
2.11.Antitrombotik İlaçların Kontrendike Olduğu Klinik Durumlar	29
4.1.Başvuru Anındaki Laboratuvar Bulgular	38
4.2.Çalışma Ve Kontrol Gruplarını ES,YBÜ İhtiyacı Açısından Karşılaştırılması	39
4.3.Hastaların Skorlarının Ortalama Değerleri	39
4.4.Hastaların Forrest Sınıflandırması	41
4.5.TDP Replasmanın Yanıt Oranları	45
4.6.K Vitamine Yanıt Oranları	46
4.7.Bir Aylık Mortaliteyi Etkileyen Skorlamalar	49
4.8.Yatış Süresince Organ Disfonksiyon Gelişimini Etkileyen Skorlamalar	50
4.9.Taburculuk Sonrası Tekrar Kanamayı Etkileyen Skorlamalar	51

1.GİRİŞ

Arteriyel ve venöz trombozlar mortalite ve morbiditenin ana nedenlerindedir. Arteriyel trombozlar akut myokard enfarktüsü, iskemik inme ve bacak gangrenin en sık nedeniyken, derin ven trombozu fatal olabilen pulmoner embolizme ve postflebitik sendroma yol açabilmektedir. Günümüzde ölüm nedenlerinin başında bu hastalıklar gelmektedir. Patolojik kan pıhtısı oluşumunu engelleyici veya oluşmuş pıhtı ve pıhtının yol açtığı klinik sonuçları azaltmaya yönelik antitrombolitik ilaçlar bulunmaktadır. Trombüsün bileşenlerini hedefleyen bu ajanlar arasında; Antiplatelet ilaçlar, Anti-koagülanlar ve Fibrinolitik ajanlar olarak sıralanmaktadır.(1).

Antiplatelet ilaçlar trombosit işlevlerini engelleyerek etki göstermektedirler.En yaygın kullanılanlar Asetilsalisilik (ASA) ve Klopidoğrel'dir. Diğer antiplatelet ilaçlar;Dipiridamol,Glikoprotein IIB/IIIA reseptör antagonistleri (Absiksimab,Eptifibatid ve Tirofiban),Prasugrel ve Tikagrelor olarak sınıflandırılmaktadır.

Asetilsalisik asit, *Prostoglandin G/H Sentazı* asetilleyerek *Siklooksijenaz* aktivitesinin kaybına ve Tromboksan-A2 üretimi ile trombosit agregasyonun engellemesine yol açmaktadır.

Klopidogrel, *Adenozin Trifosfatın* trombosit üzerindeki reseptörüne bağlanmasına engel olmaktadır.

Dipiridamol, *Fosfodiesterazı* inhibe ederek ve hücrede *Siklik Adenozin Monofosfat(cAMP)* miktarını artırarak trombositlerin yanıtını engellemektedir.(2).

Tikagrelor ve Prasugrel, *P2Y12 Reseptörünün* selektif geri dönüşümlü antagonistidir(3).

Anti-koagülan ilaçlar standart heparin, Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) ,Warfarin, Direk Etkili Oral Antikoagülanlar(DOAK) (Dabigatran, Apiksaban, Rivaroksaban) olarak sınıflandırılabilir.

Heparin antitrombin aracılı trombin inaktivasyonu yaparak etkisini göstermektedir.

DMAH faktör Xa inhibe ederek etki göstermektedir.

Warfarin K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaştırma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini

inhibe ederek etki etmektedir. Antikoagülan terapide, en sık kullanılan ilaçlardan biri oral yolla alınan warfarindir. Ancak warfarin, etkisinin geç başlaması, ilaç dozunun kişiye göre ayarlanma gereksinimi, birçok ilaç ve yiyecek ile etkileşiminin olması ve düzenli monitorizasyon ve doz ayarlaması gerektirmesi gibi zorluklara sahiptir. Tüm bu dezavantajların ve zorlukların elimine edilmesi amacıyla yeni çıkan Direk Oral Antikoagülanlar (DOAK) veya literatürdeki diğer ismiyle ‘K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagülanlar’ geliştirilmiştir. **Dabigatran** direkt trombin inhibitörü olarak, **Apiksaban/Rivaroksaban** direkt faktör Xa inhibitörü olarak etki göstermektedir(4).

Bu ilaçlar günümüzde ülkemizde de artık çok sıklıkla reçetelendirilmekte ve özellikle yaşlılarda kullanımı gittikçe artmaktadır. Ancak kanama antitrombotiklerin en iyi bilinen ve korkulan komplikasyonudur. İlaç yan etkilerini inceleyen çeşitli çalışmalarda antikoagülan ilaçlar kanamayla ilişkilendirilen birinci sıradaki ilaç sınıfıdır ki intrakranial kanama ve gastrointestinal sistem (GIS) kanaması ciddi morbidite ve mortalite nedenidir(5). Antiplatelet ilaçlar için GIS kanama zaten iyi bilinen bir komplikasyondur(6).

Akut gastrointestinal sistem kanamalar hastaneye yatan hastalar arasında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ülkemizde her yıl çok sayıda hasta akut gastrointestinal kanama nedeni ile hastanelere yatmaktadır ve mortalitesi %4-10 arasında değişmektedir.

Treitz ligamentinin proksimalinden kaynaklanan kanama Üst GIS(ÜGİK) kanama olarak tanımlanmaktadır. Hematemez veya melena ÜGİK’nın en sık bulgusu olarak karşımıza çıkar(7). Hematemez kahve telvesi şeklinde kusma, melena siyah,katran benzeri pis kokulu dışkılama olarak tanımlanabilmektedir.Üst Gis Kanamanın en sık sebebi peptik ülserler olarak gösterilmektedir ve yaklaşık olarak %50’sini oluşturmaktadır. İkinci sıklıkla karşımıza varis kanamaları çıkmaktadır ve yaklaşık %5-30 oranında olarak görülmektedir. Mallory-Weiss yırtığı hemorajik ya da eroziv gastropati diğer nedenler arasında sayılmaktadır(8).

Treitz ligamentinin distalindeki ince barsak ve kolondan kaynaklanan kanama Alt Gis Kanama(AGİK) olarak tanımlanmaktadır ve tüm GIS kanamalarının %20’sini oluşturmaktadır. Hastaların %75-80’inde kanamaların kendiliğinde durduğu ve mortalitenin %4’ten düşük olduğu görülmüştür. Kanamanın en sık bulgusu olan

hemotekezya rektumdan gelen taze, parlak, kırmızı renkli dışkılama olarak tanımlanmaktadır. (9).

Direk Oral Antikoagülanların warfarine göre daha fazla GİS kanama nedeni olduğu meta-analizlerde bildirilmektedir(10).Ancak son zamanlarda bunun çok da farklı olmadığını söyleyen çalışmalar da yayınlanmaktadır(11).Direk Oral Antikoagülanlar arasında ise Dabigatran ve Rivaroksaban'ın Apiksaban 'a göre major GİK riskini daha fazla arttırdığına dair bildirimler mevcuttur. Antikoagülanlar veya antiplatelet ilaçların GİS kanamanın klinik sonuçlarına ait mevcut veriler tartışılmaktadır. Bazı çalışmalarda (11) anti-trombotik ilaçların mortalite de ciddi artışa neden olduğu bildirilmişken , bazı çalışmalarda ise bulgular hastanede yatış süresini uzatmak dışında bir etkisinin olmadığı yönündedir (12).

Bu çalışmada amacımız Gastrointestinal sistem kanamasıyla başvurmuş ve antikoagülan ve/veya antiplatelet ilaç kullanan hastaların ; klinik özelliklerini, tanı ve tedavi yaklaşımlarını, izlemde gelişen morbidite ve 1 aylık mortalite durumunu ve bunları etkileyen faktörleri bu ilaçları kullanmayan ve benzer özelliklere sahip hastalarla karşılaştırılarak antitrombotik ilaç kullanımının GİS kanamasının tanı , tedavi ve sonlanımına olan etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastrointestinal Sistem Kanamasının Tanımı

Akut gastrointestinal sistem kanaması bir kez olan, klinik belirti vermeyen kahve telvesi şeklinde kusma şekline ortaya çıkabileceği gibi, dışkı ile taze kan gelmesi, masif hemoraji ve şoka neden olabilecek yoğun bir kanama şeklinde karşımıza çıkabilmektedir.

Jejunum ve ileum kaynaklı kanamanın çok nadir görülmesi nedeni ile gastrointestinal sistem kanaması genellikle alt ve üst GİS kanama olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Duodenojejunal fleksuradaki Treitz ligamentinin proksimalinden kaynaklanan kanamalar (özofagus, mide, duodenum) üst GİS kanaması; distalinden kaynaklanan kanamalar ise alt GİS kanaması olarak adlandırılmaktadır.

Gastrointestinal sistem kanaması nedeni ile hospitalize edilen hastalar incelendiğinde alt gastrointestinal sistem kanamanın, üst gastrointestinal kanamaya göre daha az sıklıkta, yaklaşık 1/3 oranında olduğu görülmektedir.

Üst gastrointestinal kanamalarının %80'i spontan olarak durmaktayken, geri kalan %20 oranında hastaya acil endoskopik değerlendirme gerekmektedir. Alt gastrointestinal sistem kanamasında ise vakaların %75'inde kanama kendiliğinden durmaktadır ve mortalitesi %4'den daha düşüktür(8,9).

2.2. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamasının Etiyolojisi

GİS kanama nedeni ile başvuran bir hastanın ilk değerlendirilmesi yapıp hemodinamisi stabil duruma getirildikten sonra amaç kanama odağının saptanmasıdır. Üst GİS kanamasının etiyolojisi dünyanın değişik bölgelerinde ve değişik etnik kökenlerde farklılık göstermektedir. Ülkemizde Üst GİS kanamasının en sık nedeni %60 oranında görülen peptik ülser (özofagus duodenum mide ve anastomoz ülserleri) iken; ikinci sıklıkta karşımıza eroziv gastroduodenit, üçüncü sıklıkta ise varis kanamaları çıkmaktadır(13). Tablo 2.1'de Üst GİS kanama yaygın nedenleri ve prevalansları özetlenmiştir(14).

Tablo2.1. Akut Üst GİS Kanamalarının Nedenleri

ETYOLOJİ	PREVALANS
Duodenal Ülser	%25
Gastrik Ülser	%15.9
Gastrik Erozyon	%15.4
Gastrik ve Özefagial Varisler	%10.5
Özofajit	%7.9
Anjiyodisplazi	%6
Mallory-Weiss Sendromu	%6.1
Malignite	%5
Bilinmeyen Nedenler	%8.9

2.3. Alt Gastrointestinal Sistem Kanamasının Etiyolojisi

Alt GİS kanamasına neden olabilecek lezyonlar hem hastanın yaşı hem de kanamanın şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Enfeksiyöz kolit anorektal hastalıklar ve inflamatuvar barsak hastalıkları elli yaşından genç hastalarda en sık alt GİS kanama nedeni olarak sıralanmaktayken, daha yaşlı olanlarda alt GİS kanama nedenleri divertiküller, vasküler ektazi, malignite ve iskemik kolit olarak görülmektedir. Tablo 2.2’de Alt GİS kanama etiyojisine neden olan lezyonlar özetlenmiştir(15).

Tablo 2.2 Alt GİS Kanama Nedenleri

SIK GÖRÜLEN NEDENLER	NADİR GÖRÜLEN NEDENLER
Bening Anorektal Hastalıklar	Kronik Radyasyon Enterokolit
Divertiüler Hastalıklar	İskemik Kolit
Arteriyovenöz Malformasyonlar	Meckel Divertikülü
Neoplazmalar	Kolonik/Rektal Ülserler
İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	Soliter Rektal Ülser

2.4. Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastaya Yaklaşım

Hemodinamik durumun değerlendirilmesi GIS kanamalı hastaya yaklaşımda en iyi yol göstericidir. Klinik olarak önemli kanama nabızda ve tansiyonda değişiklikler yaratmaktadır, taşikardiye ve postural hipotansiyona neden olmaktadır. Yüksek riskli kanamanın ilk belirtisi sistolik kan basıncının 100 mm-Hg'den düşük olmasıdır. 100 mm-Hg'den yüksek kan basıncı ile birlikte kalp tepe atım hızının 100'ün üzerinde olması orta riskli kanama bulgusu iken, normal sistolik kan basıncı ve nabız sayısı hafif seyirli kanama bulgusudur. Hemoglobin(Hgb) veya hematokrit(htc) düşmesi ekstrasvasküler sıvının yer değiştirmesi nedeni ile 72 saat sürebilmektedir

Yüksek riskli kanama belirtisi olan hastalarda, başka tanı yöntemlerine başvurmadan önce, ilk yapılması gereken işlem iki adet geniş damar yolu açılmasıdır. Belirgin aktif kanaması olan hastalara %0.9'luk sodyum klorür veya ringer laktat infüzyonu başlanılmalıdır, 2-4 ünite eritrosit süspansiyonu hazırlanmalıdır. Hemodinamik olarak stabil olan hastalara ise agresif tedavi başlanılmamalıdır, kaybedilen volüm yükü belirlenene kadar sıvı ve eritrosit süspansiyonu yapılmamalıdır.

Hastaya verilecek olan sıvı ve kan replasman tedavisi hastanın hemodinamik instabilitesi, nazogastrik sondadan aktif kanama bulgusu ve alınan kan tetkikleri ile saptanmaktadır. Hastanın mevcut klinik durumuda göz önüne alınarak hemoglobin değeri 7-9 g/dl civarında tutulacak şekilde eritrosit replasman tedavisi yapılmaktadır. Aktif kanaması olan bir hastada kan replasman tedavisinin sonlandırma kriteri olarak çalışılmış olan hematokrit değeri kabul edilmemektedir. Hematokrit düzeyinin yaşlı hastalarda %30, gençlerde %20-25 düzeyinde tutulması önerilmektedir. Portal hipertansiyonlu olgularda ise hematokrit portal basıncı arttırmamak amacıyla %27-28 düzeyinde tutulmaktadır. Trombosit replasmanı aktif kanayan hastalarda trombosit değerinin $50.000/mm^3$ altında olması ve/veya klopidogrel, asetil salisik asit gibi trombosit fonksiyon bozukluğu yaparak etki eden ilaç kullanımı olan hastalarda trombosit sayısına bakılmadan yapılmalıdır. Aktif kanaması olan uluslararası normalleştirilmiş oran(INR) değeri 1.8'in üstünde olan hastalara taze donmuş plazma(TDP) replasman tedavisi verilmelidir.

2.4.1. Üst Gis Kanamanın Alt Gis Kanamadan Ayrılması

Hematemez; parlak kırmızı renkli taze kanlı kusma veya kanın gastrik asit ile teması sonucunda koyu kahverengi kahve telvesi şeklinde kusma olarak tanımlanmaktadır. Hemateme; özafagus, mide, duodenum kanamasını düşündürmekle birlikte solunum sistemine ait yutulmuş kan nedeni ile olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Melena; siyah, cıvık ,katran renginde, kötü kokulu dışkılamadır. Melena gelişebilmesi için 50 mililitre(ml) kanamanın olması yeterli olmakla birlikte aynı zamanda kanın gastrointestinal sistemde en az 14 saat kaldığını göstermektedir. Üst GİS kanama bulgusu olarak değerlendirilen melananın miktarının kanama ne kadar proksimalde ise o kadar fazla olduğu tespit edilmiştir. Az oranda görülmekle birlikte terminal ileum ve çıkan kolona ait lezyonların kanamasında da melena görülebilmektedir.

Hemotekezya; rektal yoldan parlak kırmızı renkli dışkılamadır. Genellikle alt GİS kanamanın bulgusu olan hemotekezya masif üst GİS kanama bulgusu olarak da görülebilmektedir. Hemotekezya Üst GİS kanamadan oluşuyorsa hastada hemodinamik instabilite mevcuttur ve klinik tablosuna hipotansiyon, taşikardi ve ortostatik hipotansiyon eşlik etmektedir.

2.4.2. Anamnez

GİS kanama ile acil servise başvuran her hastadan detaylı bir öykü alınması takip ve tedavi açısından önemlidir. Öncelikle üst GİS kanamanın pulmoner kaynaklı ve nazofaringeal kanamadan ayrılması gerekmektedir. Öykü alınırken ilk dikkat edilmesi gereken parametre yaş olarak karşımıza çıkmaktadır. Çünkü GİS kanama nedeni ile hastaneye başvuran, hospitalize edilen ve mortalite oranının yüksek olduğu grup 60 yaş ve üstü hasta popülasyonudur(7). Ayrıca yaş parametresi GİS kanama etiyojisi hakkında bir ön bilgi verebilmektedir. Örneğin; yaşlı hastalarda divertikül, iskemik kolit, kanser vb. hastalıklar ön planda iken, genç hastalarda peptik ülser, özefajit, varis kanaması ve Meckel divertikülüne bağlı kanamayı ön planda düşünülmalıdır.

Bir diğer önemli parametre hastanın almakta olduğu ilaçlardır. Antitrombotik ilaç kullanımı olan hastalara; ilacı en son ne zaman aldığı, dozajı, endikasyon nedeni, ne kadar süredir kullanmakta olduğu sorgulanmalıdır. GİS kanama etiyojisinde

önemli bir yere sahip olan non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİİ) kullanımını hastaya sorulmalıdır. Demir eksikliği anemisi (DEA) tedavisinde kullanılmakta olan oral demir preparatların melena benzeri dışkılamaya neden olduğu unutulmamalıdır.

Daha önce GİS kanama öyküsü, tekrarlama sıklığı, önceki endoskopik bulgular sorgulanmalıdır. Rekurren GİS kanama öyküsü olan hastada ayırıcı tanıda peptik ülser, herediter hemorajik telenjektazi veya divertiküler hastalıklar öncelikle akla gelmelidir. Üst GİS kanamanın %14'lük kısmını oluşturan varis kanamalarına yönelik olarak hastanın kronik alkol alımı ve kronik karaciğer hastalığı ve bulguları detaylandırılmalıdır. Hematemez öncesi tekrarlayan ve şiddetli kusma şikayeti olan hastada veya hematemez şikayeti ile başvuran bir gebede öncelikle Mallory-Weiss düşünülmelidir. Morbidite ve mortalite üzerinde önemli etkisi olan yandaş kronik hastalıkları sorgulanmalıdır. Günümüzde hastaları standartize edebilmek adına komorbid hastalıklar Charlson Komorbidite İndeksi ile belirlenmektedir (tablo 2.3).

Tablo2.3. Charlson Komorbidite İndeksi

KOMORBİDİTE	AĞIRLIKLIL PUAN
Miyokard İnfarktüsü; Konjestif Kalp Yetmezliği; Periferik Vasküler Hastalık; Serebravasküler Olay; Demans; Kronik Akciğer Hastalığı; Konnektif Doku Hastalığı; Hafif Karaciğer Hastalığı; Diyabetes Mellitus	1
Hemipleji; Orta Veya Ağır Böbrek Yetmezliği; Diyabetes Mellitus (Hedef Organ Hasarı+); Neoplazi; Lösemi	2
Orta Veya Ağır Karaciğer Yetmezliği	3
Metastatik Solid Tümör; AIDS	6
*toplam puan her bir komorbid durumun eklenmesiyle elde edilir birbirine Kırk yaş üzerindeki her 10 yıl için bir puan eklenir	(50-59;1 puan,60-69; 2 puan)

Hastanın başvuru şikayeti kanamanın lokalizasyonu hakkında bize yardımcı olmaktadır. Hematemez ve melena genellikle ÜGİK semptomu olarak, hemotekezya ise genellikle AGİK bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hemotekezya %10

oranında üst GİS kanama da görülmektedir, bu durumda kanama miktarının 1000 mililitreden daha fazla olması gerekmektedir(16).

Bazen hastaların başvuru şikayeti hematemez/melena/hemotekezya yerine baş dönmesi, halsizlik, presenkop, senkop veya şok tablosu olabilmektedir(17).

2.4.3. Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları ile kanama odağının kesin olarak saptanması mümkün olmamakla birlikte kanama etiyolojisinin belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. GİS kanama nedeni ile acil servise başvuran bir hastada öncelikli olarak bilinç durumu ve vital bulgular değerlendirilmelidir. Arteriyel kan basıncı, kardiyak nabız sayısı hastanın hemodinamisi hakkında bilgi verirken, unutulmaması gereken bir nokta da hastanın postural bulguların değerlendirilmesidir. Hasta sırt üstü yatar pozisyonundan oturur duruma getirildiğinde nabız sayısı dakikada 20 atım ve üzerinde artıyorsa; sistolik kan basıncı 10 mm-Hg ve daha fazla düşüyorsa Tilt testi pozitif olarak kabul edilmektedir. Tilt testinin pozitif olduğu durumlarda kan kaybının bir litre ve üzerinde olduğu düşünülmelidir(17).

Hastanın hemodinamisi kontrol edildikten sonra rektal muayeneyi de kapsayacak şekilde genel bir fizik muayene yapılmalıdır. Rektal muayene önemlidir, GİS kanaması olmayan bir hastanın bile fizik muayenesi rektal muayene olacak şekilde sonlandırılmalıdır. Rektal muayene ile anüs, perianal bölge ve alt rektum bölgesi değerlendirilirken aynı zamanda dışkıının rengi, kıvamı gibi özellikleri saptanabilmektedir. Günde 15 mililitre kanama gaitada gizli kan(GGK) testinin pozitifleştirilebilirken, ÜGİK kaynaklı 1000 ml üzerindeki kanamalarda gaitada gizli kan iki hafta boyunca pozitif kalabilmektedir.

Yutulmuş kana sekonder olarak gelişen melena veya hematemez açısından hastaya dikkatli bir kulak, burun ve boğaz muayenesi yapılmalıdır.

Spider anjiyom, telenjektazi ,palmar eritem, dupuytren kontraktürü gibi kronik karaciğer hastalığının periferik bulgularına dikkat edilmelidir. Bu bulguların eşlik ettiği bir hasta ile karşılaşıldığında aksi ispat edilene kadar hastaya varis kanaması yaklaşımı yapılmalıdır.

Batın muayenesinde; hassasiyet, defans ve rebound durumu, asit varlığı, organomegali ve lenfadenopati(LAP) saptanması etiyoloji hakkında bize bilgiler sunmaktadır. Acil servise hemotekezya ve karın ağrısı ile başvuran bir hastanın batın

muayenesinde defans ve rebound saptanması durumunda ilk aklımıza gelmesi gereken tanı mezenter iskemisi iken; divertikulozisin neden olduğu alt GİS kanamaya karın ağrısı eşlik etmektedir.

2.4.4.Labaratuvar Bulguları

GİS kanaması ile başvuran bir hastadan ilk istenmesi gereken tetkikler; tam kan sayımı, elektrolit, kan üre azotu(BUN), hemostaz, kan grubu olmalıdır. Hemoglobin ve hematokrit tetkikleri genellikle düşük olmakla birlikte hızlı kanaması olanlarda vücut hacmi yeterince dengelenemediği için kanamanın erken döneminde normal aralıklarda olabilir(1). Trombosit sayısı, protrombin zamanı çalışılarak pıhtılaşma durumu ile ilgili fikir elde edilebilmektedir.

Akut GİS kanamalarda beyaz kan hücresi(WBC) genellikle $15.000/mm^3$ aşmazken, enfeksiyon durumu dışlamadan lökositöz GİS kanamasına bağlanmamalıdır.

Daha önce böbrek fonksiyon testleri normal olan bir hastada artmış BUN düzeyi GİS kanamayı desteklemektedir.BUN düzeyindeki bu artış iki farklı mekanizmayla açıklanabilmektedir; bu artışın sebebi akut kan kaybına bağlı hipovolemiye sekonder ortaya çıkarken aynı zamanda kan proteinlerinin ince barsakta sindirimi ve azotlu bileşiklerin emilimi de bu artışa katkı sağlamaktadır.

2.4.5.Tanı

Alınan iyi bir anamnez ile birlikte yapılan fizik muayene sonrası GİS kanamanın nedeni üst veya alt GİS kaynaklı mı olduğu sıklıkla tahmin edilmektedir. Kanamanın üst GİS kaynaklı mı olduğunu anlamak için en basit ve ilk basamak seçenek olarak hastaya nazogastrik sonda takılmasıdır. Kansız nazogastrik lavaj kanamanın üst GİS dışında bir neden olduğunu düşündürmekle birlikte, üst GİS kanamalı hastaların %18'inde nazogastrik lavaj normal olarak gözlemlenmiştir. Aralıklı olan kanama, pilorun spazmı, duodenum kaynaklı kanamlardan dolayı nazogastrik sonda da kan görülmeyebilmektedir. Nazogastrik sondanın kanın gösterilmesi, kanama hızının izlenmesi, tekrar kanamanın saptanması, midenin temizlenmesi, gastrik asidin uzaklaştırılması gibi avantajları varken; gastroözofageal reflü ve pulmoner aspirasyona yol açabilmesi, mide ve özofagus mukozasının iritasyonu ve mukozada kanama benzeri görüntü oluşturabilmesi gibi dezavantajları da bilinmektedir.(19)

Endoskopi akut üst GİS kanamalı hastalarda seçilecek ilk tanısal testtir ve hipotansiyon, taşikardi veya Tilt testi pozitifliği gibi hemodinamik olarak instabilite gösteren hastalarda resüsitasyon sonrası acilen yapılmalıdır. Kanamanın kaynağını belirlemek, tekrar kanama riskini ve tedavide takip edilecek yolu belirlemek ve endoskopik tedavi yapmak gibi, ilk 24 saatte yapılan endoskopinin üç faydasından bahsedilmektedir(7).

Kanamanın kaynağını belirleyerek; portal hipertansiyonlu hasta ülserli hastadan farklı tedavi edilecek, kontrol edilemeyen kanama için cerrahi veya girişimsel radyolojik tedavi gerekliliği saptanacaktır.

Hemotekezyası olan ve hemodinamik olarak stabil olan hastalarda; alt GİS değerlendirilmesinden önce üst GİS kanama dışlanması için endoskopi yapılmalıdır. Alt GİS kanama düşünülen hastalarda öncelikli olarak sigmoidoskopi yapılmalıdır. Kanama çok yoğun değilse ve sigmoidoskopi ile kanama odağı saptanamamışsa uygun kolon temizliği sonrasında hastalar kolonoskopi ile değerlendirilmelidir. Eğer kolonoskopi yapılamıyorsa selektif arteriyografi ile çölyak aks, süperior mezenterik arter, inferior mezenterik arter veya onların dallarının görüntülenmesi kanama odağını göstermede önemli bir seçenektir.

2.4.6. Tedavi

Acil servise kanama nedeni ile gelen bir hastada ilk yapılması gereken hastanın hemodinamisinin kontrol altına alınmasıdır. Hastaların %80-85'inde basit tedbirlerle kanama durdurabilmektedir (Tablo 2.4).

Önemli derecede kan kaybı olan hastalarda başka tanı yöntemlerine başvurmadan önce iki adet 18 G veya daha geniş damar yolu açılmalıdır. Belirgin aktif kanaması olmayan ve hemodinamik olarak stabil olan hastalarda kaybedilen kan miktarı tam olarak teyit edilene kadar sıvı replasmanı bekletebilir iken; hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda tetkik sonuçların çıkmasını beklemeden volüm kaybını karşılayabilmek adına %0.9 sodyum klorür veya ringer laktat replasmanına başlanılmalıdır ve 2-4 ünite eritsoist süspansiyonu için cross-match yapılmalıdır; nadiren de olsa 0 Rh negatif kan replasmanı verilmesi gerekebilmektedir. Özellikle yaşlı ve kardiyovasküler hastalığı bulunan olgularda kan ihtiyacını değerlendirmek ve takip etmek amacı ile santral venöz basınç kateteri veya Swan-Ganz kateteri takılabilmekle birlikte ,damar yolu açılması için harcanan süre hızlı bir şekilde damar

içi volümünün düzeltilmesini etkilememelidir. İdrar çıkışının izlenmesi vital organ perfüzyonun değerlendirilmesinde önemli bir parametre olduğu için hastalara foley sonda takılmalıdır. Hemodinamik stabilite sağlanan hastada spesifik tedavi metotları uygulamak amacı ile kanama türü belirlenmelidir.

Tablo 2.4. Gis Kanamalı Hastada Alınabilecek Basit Önlemler

Yatak istirahati
Sıcak tutma
Kalın iğne ile damar yolu açılması
Fizik muayene, tansiyon ve nabız takibi
Laboratuvar incelemesi kan alımı
Yaşlı hastada elektrokardiyografi
Nazogastrik sonda uygulama
Santral venöz kateter uygulaması
Transfüzyon, parenteral tedavi
Diürez takibi

Üst GİS Kanama Tedavi

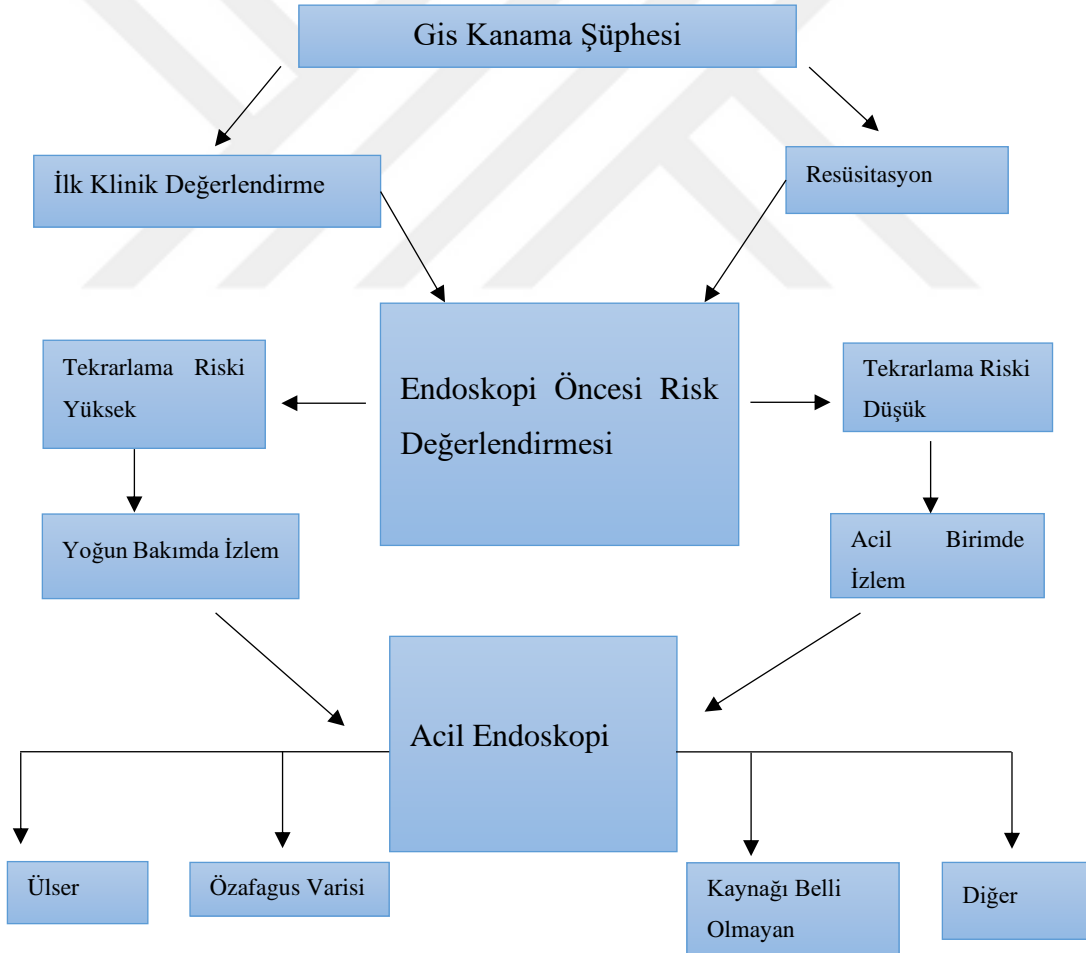
Varis kanaması ve varis dışı kanamalar olarak Üst GİS kanaması iki ayrı grupta ele alınmakta ve tedavi de buna göre düzenlenmektedir. Üst GİS kanama nedeni ile başvuran bir hastada izlenmesi gereken yollar şekil 2.1 de özetlenmiştir.

Altmış yaşın üstünde olanlar, komorbid hastalığı olanlar, sistolik kan basıncı 100 mm-Hg'den düşük olanlar, nabızı 100/dakikadan fazla olanlar, nazogastrik aspirasyon veya rektal tuşede parlak kan gelenler, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalar tekrar kanama ve mortalite açısından yüksek risklidir. Bu klinik parametreye sahip olan hastaların takibi yoğun bakım ünitesinde yapılmalı ve akut koroner sendrom gibi kontrendike bir durum eşlik etmiyorsa yeterli sıvı replasmanından sonra hastalara ilk 2-24 saat içinde endoskopi yapılmalıdır. Aktif kanaması olmayan hemodinamisi stabil olan hastalar ilk 12-24 saat içerisinde endoskopiye alınmalı ve tedavi için servis takibinde izlenmelidir.

Varis Dışı Üst Gis Kanamanın Tedavisi

Asit Baskılayıcı İlaçlar;

Mide asidi ve pepsin, pıhtılaşma faktörleri, trombosit agregasyonu ve fibrin polimerizasyonu ile etkileşerek pıhtılaşmanın gecikmesine ve oluşmuş pıhtının kısa sürede erimesine yol açmaktadır. Alkalen ortamda ($\text{pH} > 4$) pıhtılaşma kolaylaşırken aynı zamanda oluşmuş pıhtının erimesi de gecikir; alkalen ortamda pepsinin proteolitik etkisinin kaybolması ülser üzerinde oluşan koagülünün daha uzun ömürlü olmasını sağlamaktadır. Bu nedenlerle, mide ve duodenumdan kaynaklanan kanamalarda intragastrik pH'nın yükseltilmesine yönelik tedaviler uzun yıllardan beri uygulanmaktadır. Geçmişte bu amaçla uzun yıllar süt ve anti-asid kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Günümüzde bu tedavi protokolü yerine kullanılan ilaçlar proton-pomba inhibitörleridir(PPI).



Şekil 2.1 Gis Kanama Hastaya Yaklaşım Algoritması

PPI'ler pariteal hücrelerden irreversible asit sekresyonunu inhibe ederek etki gösterirken intragastrik pH'ı nötrale yakın bir seviyeye yükseltebilen en güçlü ilaç grubudur. PPI'ler 6 saatte bir 40 mg intravenöz (IV) puşe uygulanabileceği gibi, 80 mg IV puşe uygulandıktan sonra 8 mg/saat gidecek şekilde infüzyon halinde de verilebilmektedir. Endoskopi öncesi verilen IV PPI tedavisi aktif kanama şiddetini azaltmakla birlikte; endoskopiden sonra IV PPI tedavisinin tekrar kanama sıklığını, kan transfüzyonu ihtiyacını, hastanede kalma süresini, endoskopik tedavinin tekrarlanma ihtiyacını ve cerrahi tedavi gereksinimi sadece endoskopik tedavi uygulanan gruba göre belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir(21,22). IV PPI tedavisi oral alımı olan ve kanaması kontrol altına alınan hastalarda 24-48 saat sonra oral tedavi ile değiştirilmektedir. PPI'ler kadar intragastrik asit üzerine nötralizasyon etkisi olmayan ama PPI temin edilemediği durumlarda H2 reseptör blokerleri kullanılmaktadır. Ancak H2 reseptör blokerleri ile ilgili yapılan bir çalışmada H2 reseptör blokerleri gastrik ülser tedavisine bir miktar katkı sağladığı ama duodenal ülser tedavisinde bir katkısı olmadığı ortaya çıkmıştır(23).

Asiti olan kronik karaciğer hastalarında kanama sonrası spontan bakteriyel peritonit gelişme riski yüksek olan hasta popülasyonu hariç üst GİS kanamalarda profilaktik antibiyotik tedavisi önerilmemektedir.

Peptik ülser rekürren kanamasına yol açan en büyük risk faktörü helicobacter pylori enfeksiyonudur (24); bu nedenle helicobakter pylori saptanan peptik ülserli hastalarda aktif dönemde yapılacak olan eradikasyon tedavisinin aktif kanamanın durmasına ve tekrar kanama olasılığını azalttığına dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte, kanama geçtikten sonra da eradikasyon tedavisi verilmesinde kontrendike bir durum söz konusu değildir.

Diğer taraftan özellikle aspirin gibi antiplateletler, NSAİİ, Tetrasiklin, Doksisiklin, Klindamisin, antikoagülanlar, steroidler eroziv hemorajik gastropatiye yol açarak kanama tablosu ile klinik pratikte sıklıkla karşımıza gelebilmektedir. Örneğin; NSAİİ kullanımı ile %2-4 oranında üst GİS kanama görülmektedir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımında kanama riski 4.8 kat artarken, NSAİİ + antikoagülan birlikte kullanımında kanama riski 12 kat artmaktadır. Bu klinik tablolarda kanamayı durdurabilmek adına mutlaka tedaviye PPI eklenmelidir.

Endoskopik Tedavi;

Endoskopi ile hem kanama yerinin belirlenmesi hem de kanama odağına müdahale edilebilme imkanı olduğu için; Üst GİS kanamalı hastalarda hem tanı hem de tedavi için en uygun yönteminin endoskopi olduğu bilinmektedir. Günümüzde Üst GİS kanama nedeni ile takip edilen hastalar için en uygun endoskopi zamanı hala belirsizliğini korumakla birlikte bazı yayınlarda özellikle malignitesi, varis kanaması, şiddetli kanama, hemodinamik olarak instabilitesi olan ve yapılan tetkiklerde Hgb 8 mg/dl altında olan hastalara ilk 24 saatte endoskopi önerilmektedir(25). Üst GİS kanamanın yaklaşık %70-80 oranında spontan durması nedeni ile bazı yayınlarda genel durumu ve mevcut komorbid hastalıklar nedeni ile endoskopi yapılamayacak olan hastaların endoskopisi klinik tablo düzelinceye kadar ertelenebileceği ifade edilmiş olsa da Amerikan Gastroenteroloji derneği hipovolemik şokla başvuran üst GİS kanama ile takip edilen hastalara 12 saat içerisinde endoskopi yapılmasını önermiştir(26).

Aslında çift kontrastlı inceleme gibi radyolojik yöntemlerle de kanamaya neden olan lezyonların yeri tespit edilmesine rağmen endoskopik yöntem ile hangi lezyonun kanadığı tespit edilmesi, aktif kanamanın varlığı ve tekrar kanama konsundan bilgi sağlanması nedeni ile öncelikli tanısal test endoskopidir. Sadece tanı amacı için kullanılmaması, aktif kanamalarda ve tekrar kanama riski yüksek olan hastalarda endoskopik hemostaz olanağı sağlaması endoskopinin en önemli özelliğidir. Endoskopik görüntüleme de Forrest sınıflaması (tablo 2.5) tekrar kanama riskini belirlemek için kullanılmaktadır.

Peptik ülser kanamasında; endoskopide Forrest 1A, 1B ve 2A lezyonları tespit edilen hastalara endoskopik tedavi yapılması gerekirken, Forrest 2B lezyonu tespit edilen hastalarda ise sadece hastanın klinik tablousu kötüleşmesi veya kanamanın spontan durmaması durumunda endoskopik tedavi önerilmektedir. Forrest 2C ve Forrest ve Forrest 3 ülserli olan hastalara ise endoskopik tedavi yapmanın bir yararı yoktur.

Tablo 2.5. Forrest Sınıflaması

SINIF	KANAMA BULGUSU	TEKRARLAMA RİSKİ
1	<i>Aktif Kanama Var</i>	
<i>1A</i>	<i>Fıskırır Tarzda Kanama</i>	Yüksek
<i>1B</i>	<i>Sızdırır Tarzda Kanama</i>	Yüksek
2	<i>Aktif Kanama Yok Geçirilmiş Kanama İşareti Mevcut</i>	
<i>2A</i>	<i>Görülebilir Damar Yapısı</i>	Yüksek
<i>2B</i>	<i>Pıhtı İle Kaplı Damar Yapısı</i>	Orta
<i>2C</i>	<i>Hematin İle Kaplı Damar Yapısı</i>	Düşük
3	<i>Temiz tabanlı ülser</i>	Düşük

Varis dışı üst GIS kanamanın endoskopik tedavi yöntemleri; termal , enjeksiyon ve mekanik tedavi olarak üç grupta özetlenmiştir(27). (tablo 2.6)

1.Enjeksiyon Tedevisi; en çok kullanılan ajanlar adrenalin ,etanol, serum fizyolojik, su, fibrin yapıştırıcı ajanlar sayılabilmektedir. Bu ajanlar arasında en çok kullanılan ajan,ülserin çevresine 1/10.000 oranında sulandırılarak yapılan adrenalin enjeksiyonudur. Termal koagülasyon yöntemine göre daha ucuz olmasına ve perforasyon riski daha az olmasına rağmen kanama kontrolü açısından daha az etkilidir(28,29).

2. Termal Tedavi; etraf doku ve ülser üzerine yaklaşık 250-300 joule ısı enerjisi uygulanarak ülser tabanındaki arter koagüle edilerek kanama durdurulmaktadır. Geçmişte en çok kullanılan termal tedavi metodu heater probu iken günümüzde yerine argon plazma koagülasyonu almıştır.

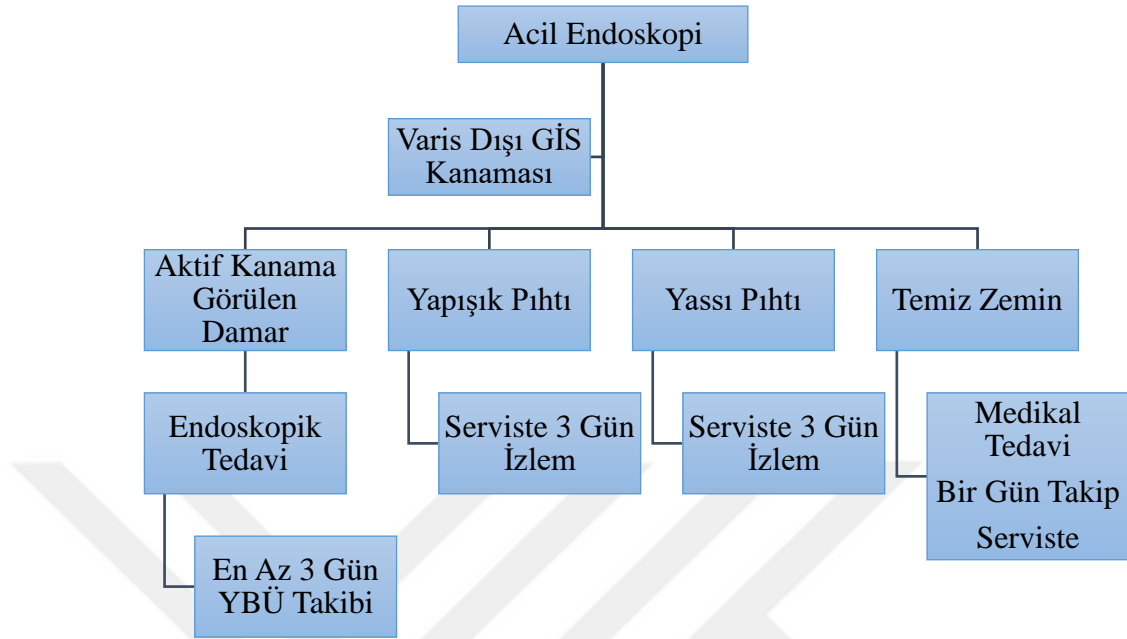
3.Mekanik Tedavi; kanama durdurulmasında kullanılan diğer metotlar hemoklips, varis bant ligasyonu ve dikiş aletleridir.

Tablo 2.6. Endoskopik Hemostaz Uygulamaları

1.Enjeksiyon Tedavi	
Epinefrin	Etanol
Etanolamin	Polidokanol
Trombin	Fibrin
2. Termal Tedavi	
Monopolar Elektrokoagülasyon	Bipolar Ve Multipolar Elektrokoagülasyon
Lazer	Argon Plasma Koagülasyon
Mikrodalga	Heater prob
3.Mekanik Tedavi	
Hemoklips	Dikme
Band Ligasyonu	

Cerrahi Tedavi;

Endoskopik müdahale ile durdurulamayan peptik ülser kanaması %5-10 oranındadır. Medikal ve endoskopik tedavi uygulamalarına rağmen durdurulamayan kanamalarda, perforasyon, penetrasyon, obstrüksiyon gibi GİS kanama komplikasyonlarında, etkin resüsitasyona rağmen hemodinamik instabilite durumunda, 24 saat içerisinde yapılan 4-6 ünite eritrosit süspansiyonuna rağmen Hgb düzeyinin 8 mg/dl altında olan, başlangıç stabilizasyon sağlandıktan sonra ikinci kez kanayan hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Cerrahi tedavide mortalite riski %20-25 oranı arasında seyretmektedir. Şekil 2.2 de varis dışı üst Gis kanamalarda tedavi algoritması verilmiştir.



Şekil 2.2. Varis Dışı Üst Gis Kanamalı Hasta Tedavi Algoritması

Varis Kanamalarında Tedavi

Özafagus ve midede oluşan submukozal genişlemelere varis denilmektedir. Varis kanamaları üst GİS kanamanın ikinci ek sık nedeni iken, şiddetli üst GİS kanamanın ise yaklaşık %15-20'sinden sorumludur. Genellikle karaciğer sirozuna bağlı gelişen portal hipertansiyona bağlı ortaya çıkan varislere bağlı kanamalar diğer üst GİS kanamalara oranla daha mortal seyretmektedir. Varis kanamaların %50'si spontan dururken, mortalitesi yüksek olan bu vakalar %8 ilk saatlerde, %30 ise altı hafta içinde kaybedilmektedir. Yaşayan hastalarda ise %40 oranında altı hafta içinde yeniden kanama riski bulunmaktadır(30). 60 yaş üzerinde olması, geliş hemoglobin düzeyinin 8 mg/dl altında olması, trombositopeni, alkolik karaciğer sirozu, geniş varisler, daha önce varis kanaması geçirme öyküsü olan vakalar erken yeniden kanama açısından risk faktörü içermektedir(31). Mortalitesi yüksek olması nedeni ile varis kanamalarında temel yaklaşım; kanamanın oluşmasını engellemek, mevcut kanamayı kontrol altına almak ve kanamanın yeniden oluşmasını engellemektir.

Primer Proflaksi;

Sirozu olan tüm hastaların endoskopi ile taranması önerilmektedir. Bu yöntemle kanama riski yüksek olan varisler belirlenerek primer proflaksi amacı ile non-selektif beta bloker verilebilmekte ya da endoskopik bant ligasyonu uygulanabilmektedir. Propranalol veya nadolol ile ilgili birçok placebo kontrollü çalışma yapılmıştır ve beta blokerlerle tedavi edilen hastaların placebo ile tedavi edilenlere göre bir ve iki yıllık takiplerinde daha az varis kanaması olduğu ve varis kanamasına bağlı mortalitenin daha az olduğu gösterilmiştir(32). Primer proflaksi sağlamada varisiyel bant ligasyonu ile varisiyel skleroterapiyi değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada beta bloker ve bant ligasyon tedavisi karşılaştırılmış ve proflakside bant ligasyon yönteminin daha etkili olduğu bildirilmiştir(33).

Akut Varis Kanamasında Tedavi

Varis kanaması mortal seyretmesi nedeni ile hastaların yoğun bakımda takip edilmesi uygundur. Aşırı volüm artışı portal vende basıncı artırması nedeni ile hastalara aşırı volüm yüklenmemelidir ve volüm kaybı eritrosit süspansiyonu ile yerine konulmalıdır. Sirotik varis kanaması ile gelen her hastaya spontan bakteriyel peritonit riksini minimalize etmek amacı ile kinolon proflaksisi önerilmektedir(34,35). Portal basıncın azaltılması ve lokal olarak varis obliterasyonu kanamayı durdurmak için kullanılan temel tedavilerdir.

1.Farmakolojik Tedavi

Splanik vazokonstriksiyon yaparak portal basıncı azaltarak etki göstermektedirler. Farmokolojik tedavide kullanılan ajanlar;Vazopresin, Somatostatin Analogları, Terlipresin ve Nitrogliserin olarak sayılmaktadır. Geçmişte kullanılmış olan, splanik vazokonstriksiyon en potent yapan Vazopresin miyokard iskemisi, barsak nekrozu, aritmi, hipertansiyon gibi yan etkileri nedeni ile günümüzde tedavi de tercih edilmemektedir.

Vazopresin sentetik analogu olan Terlipresin farmakolojik ajanlar arasında mortaliteyi azaltan tek ajandır(36). En sık yan etkisi hiponatremi olan Terlipresin tedavisi boyunca günlük sodyum takibi yapılmalıdır. Pahalı olması nedeni ile kullanımını sınırlı olan Terlipresin, dört saatte bir 2 mg intravenöz olarak başlanır ve

kanama kontrol altına alındıktan sonra dört saatte bir 1 mg IV yapıp beş gün tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Somatostatin ve uzun etkili analogu olan Octreoid günümüzde en çok kullanılan farmakolojik tedavinin başında gelmektedir. Lokal etki gösteren, sistemik yan etki yapmayan somatostatin ve octreoidin varis kanamalarında placebo ve vazopresinden daha etkili olduğu, terlipresin ile benzer etkide olduğu gösterilmiştir(37,38). Kısa etkili olan somatostatin 250 µg IV bolusu takiben 250-500 µg/saat, octreoid ise 100 µg bolusu takiben 50-100 µg/saat infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Toplam tedavi süresi her ikisi içinde 3-5 gündür.

2.Endoskopik Tedaviler

Skleroterapi ve endoskopik bant ligasyonu(EBL)varis kanamalı hastalarda farmakolojik ajanların yanı sıra akut kanama tedavisinde ve kronik süreçte varis obliterasyonunda uygulanacak endoskopik yöntemlerin başında gelmektedir. Varis eradikasyon başarısının daha yüksek ve komplikasyonların daha az olması nedeni ile öncelikli tercih endoskopik bant ligasyonu olarak yapılmalıdır. EBL yapılamayan hastalarda disfaji, ülser, perforasyon, stenoz , portal ven trombozu gibi komplikasyonlara yol açabilen varis içerisine sklerozan madde enjekte edilmesi ile yapılan skleroterapi uygulanmalıdır.

Varis kanaması nedeni ile başvuran bir hastaya en erken zamanda endoskopi yapılmalı ve skleroterapi ya da endoskopik bant ligasyonu ile kanama kontrol altına alınmalıdır. Şiddetli kanama ve endoskopik tedaviye rağmen durdurulamayan kanamalarda hastaya balon tamponadı 24 saati geçmeyen bir süre için uygulanabilmektedir. Sengstaken Blakemore(SB)çift balonlu tüpü takılarak varislerin obliterasyonu amaçlanmıştır ama balonun söndürülmesiyle tekrar kanama olasılığını yüksek olması ve ülser perforasyon ve solunum yolu obstrüksiyon gibi komplikasyonlar nedeni ile günümüzde bu yöntem çok nadir tercih edilmektedir(39).

24 saat içerisinde iki kez endoskopik girişim yapıldığı halde kanaması devam eden ya da SB balon tüpü söndürüldükten sonra kanamaya başlayan hastalarda cerrahi girişim ya da transjuguler portosistemik şant(TIPS) düşünülmelidir. TIPS yöntemi ile kanamanın kontrol altına alınma oranı %90 iken, bu yöntemle hastanın hepatic ensefalopatiye girme riski artmaktadır. Portosistemik şant cerrahisi de TIPS gibi hepatic ensefalopati riskini artırmakla birlikte sadece karaciğer rezervi iyi olan

hastalara uygulanmaktadır. Şekil 2.3 te akut varis kanama tedavi algoritması özetlenmiştir.

Sekonder Profilaksi;

Kanamanın tekrarını önlemede ve mortaliteyi azaltmada beta blokerler etkindir. Skleroterapinin beta blokere üstün olmadığı gösterilmişken EBL nın beta blokerlere üstünlüğü kabul edilmiştir. En uygun sekonder profilaksi yöntemi olarak EBL+beta bloker kombinasyon tedavisi benimsenmiştir(40).

Alt GİS Kanama Tedavi

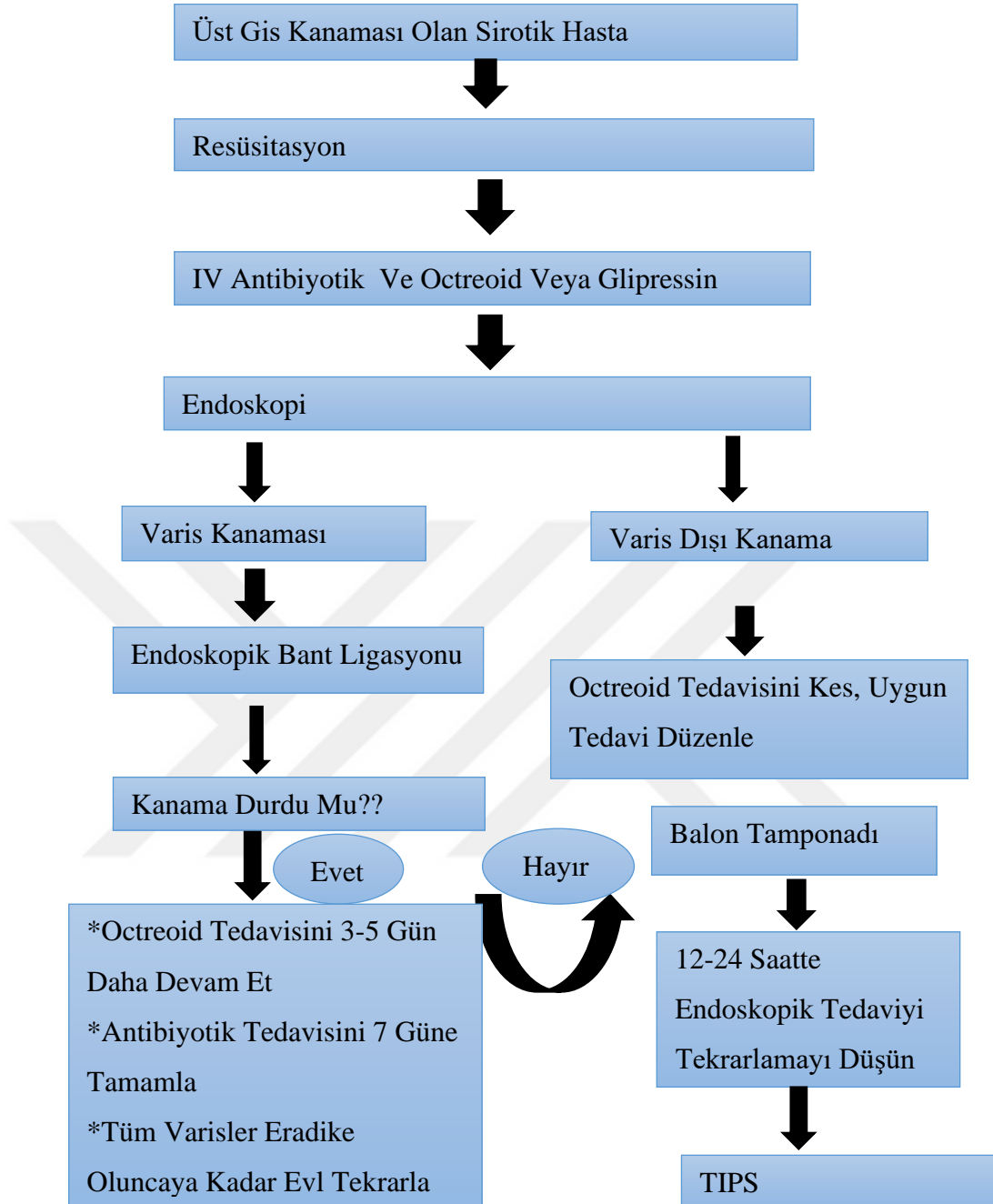
Üst GİS kanamada olduğu gibi alt GİS kanama ile başvuran hastada da ilk yapılması gereken hemodinamik stabilitenin sağlanmasıdır. Alt Gis kanama ile başvuran hastaların %80 ninde 24-48 saat içinde kanama hiçbir müdahaleye gerek kalmadan kendiliğinden durmaktadır,vakaların sadece %20 sinde endoskopik, radyolojik ve cerrahi müdahale gereksinimi vardır.

1. *Vazokonstriktür Ajanlar;* en sık kullanılan ajan vazopressin olup kanamaların %90 unu durdururken %50 oranında yeniden kanama görülebilmektedir.

2. *Süperselektif Embolizasyon;* en önemli komplikasyonu iskemi ve nekroz olan, vazopressin yanıtı alınamayan ve cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalara uygulanmaktadır.

3. *Endoskopik Girişim;* masif kanamada duyarlılığı az olup polip, kanser, arterio-venöz(AV) malformasyon, kolonik ve rektal ülserlere bağlı kanamalarda ön planda uygulanmaktadır.

4. *Cerrahi Tedavi;* devamlı kanayan veya 48 saat içinde 10 üniteden fazla kan replasman ihtiyacı olan hastalara uygulanmaktadır. Kanama odağı bulunamayan hastalarda subtotal kolektomi uygulanmaktadır, tekrar kanama riski %75 oranında iken post-operatif dönemde %50 oranında mortalite görülmüştür.



Şekil 2.3. Akut Varis Kanama Tedavi Algoritması

2.4.7. Taburculuk ve Takip

Günümüzde endoskopik tedavi yöntemleri ve farmakolojik tedavi rejimlerine rağmen GİS kanama mortalitesi %5-14 arasında görülmektedir. Akut GİS kanama nedeni ile başvuran hastalarda endoskopik, klinik ve laboratuvar parametrelerine bakılarak risk değerlendirmesi yapılmalıdır(41). Acil serviste yapılan risk

değerlendirmesi ile kanama şiddeti, rekurren kanama olasılığı ve mortalite riski yüksek olan hastalar tanımlanmaktadır.

Endoskopide temiz tabanlı ülser veya hematin pigment tespit edilen, hemodinamik olarak stabil seyreden, eşlik eden hastalığı olmayan ve hastaneye kolay ulaşım olanağı olan hastalar kanama riski düşük hasta grubunu temsil etmekte ve endoskopi sonrası erken taburcu edilebilmektedir(42).

Acil servise başvuran 65 yaş üstünden büyük olan hemodinamik olarak instabilite seyreden, başvuru Hgb düzeyi 10 mg/dl altında olan, komorbid hastalığı olan, kronik alkolizm öyküsü olan, nazogastrik sondadan aktif kırmızı kan gelen hasta grubu rekurren kanama riski ve mortalitesi yüksek olan hastalardır; erken taburculuk için uygun değildir ve yoğun bakım takibi gereklidir.

Uluslararası Konsensus Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması Konferans Grubu tarafından önerilen risk skorlama sistemleri üst GİS kanama ile başvuran bir hastanın klinik seyrini tahmin etmek için kullanılmaktadır. Birçok risk skorlama sınıfı olsa da en yaygın kullanılanlar; Rockall skorlaması(RS), Glasgow Blacthford Skorlaması(GBS), AİMS65 skorlaması olarak sayılmaktadır.

Rockall Skorlaması

Rockall skoru üç endoskopik olmayan(yaş, şok,yandaş hastalık) ve iki endoskopik bulgu(endoskopik bulgu, yeni kanamaya bağlı olarak endoskopik bulgu varlığı ya da yokluğu) gibi mortaliteyi etkileyen faktörlerin tanımlanmasıyla 1966 yılında geliştirilmiştir(43).(tablo 2.7).Minimum skor 0, maksimum skor 11 dir; skorlamada 5 puandan fazla alanlar rekurren kanama ve mortalite açısından yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Rockall skorunun hesaplanabilmesi için endoskopi yapılması zorunludur. Bu nedenle başvuru anında kanama şiddetini değerlendirmek için klinik bulguların değerlendirildiği erken Rockall skorlaması geliştirilmiştir(44).

Tablo 2.7. Rockall Risk Skorlama Sistemi

PARAMETRELER	SKOR
A.YAŞ	
>80	2
60-79	1
<60	0
B.ŞOK	
Hipotansiyon(Sistolik Kan Basıncı<100 Mm-Hg)	2
Taşikardi(Sistolik Kan Basıncı>100 Mm-Hg Ve Nabız>100/Dk)	1
Şok Yok(Sistolik Kan Basıncı>100 Mm-Hg Ve Nabız<100/Dk)	0
C.YANDAŞ HASTALIK	
Böbrek Yetersizliği, Karaciğer Yetersizliği, Malignite	3
Kardiyak Yetmezlik, İskemik Kalp Hastalığı, Başka Majör Yandaş Hastalık	2
Majör Yandaş Hastalık Yok	0
D.ENDOSKOPİK TANI	
Malignite Lezyonu	2
Diğer Bütün Lezyonlar	1
Lezyon Yok, Mallory-Weiss Lezyonu	0
E.MAJOR YENİ KANAMA BULGUSU	
Kan, Yapışık Pıhtı, Görülebilir Ya Da Fıskırır Tarzda Kanayan Damar	2
Normal Veya Yalnızca Koyu Noktasal Lezyon	0

Glasgow Blacthford Skorlaması

Skorlamada kan üre azotu(BUN), hemoglobin, sistolik kan basıncı ve nabız kullanmasından dolayı acil servise GİS kanama nedeni ile başvuran her hastada kolaylıkla hesaplanabilmektedir(tablo 2.8). Rockall skorlamasından en büyük farkı parametreleri arasından endoskopik bulgu yer almamasıdır. Toplam skor 0-16 arasında değişmekle birlikte, GBS puanı 0-3 arasında olan hastalar erken taburculuk açısından değerlendirilmelidir(45).

Tablo2. 8.Glasgow Blatchford Skorlaması

PARAMETRELER	PUAN
<i>Sistolik Kan basıncı</i> *100-109 mm-Hg *90-99 mm-Hg *90 mm-Hg den düşükse	1 2 3
<i>BUN(mmol/litre)</i> *6.5-7.9 *8-9.9 *10-24.9 *>25	2 3 4 6
<i>Hgb(erkek,mg/dl)</i> *12-12.9 *10-11.9 *<10	1 3 6
<i>Hgb(kadın,mg/dl)</i> *10-10.9 *<10	1 6
<i>Diğer Risk Faktörleri</i> *Nabız>100/dk *Melena *Senkop *Karaciğer hastalığı *Kalp yetmezliği	1 1 2 2 2

AİMS65 Skorlaması

Hastane mortalitesini, hastanede kalış süresini tahmine etmek için kullanılması önerilen AİMS65 skorlaması albümin, INR, bilinç bozukluğu, sistolik kan basıncı ve yaş gibi endoskopik olmayan parametreleri kapsamaktadır(tablo 2.9). Risk faktör sayısının artması ile doğru orantılı olarak mortalite riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur;kan transfüzyonu gereksinimi ve mortalite riski hakkında GBS ile kıyaslandığında daha üstün bulunmuştur.(46).

Tablo 2.9 AİMS65 Skorlaması

PARAMETRELER	PUAN
Albümin (<3 g/dl)	1
INR (>1.5)	1
Sistolik Kan Basıncı (<90 mm-Hg)	1
Mental Durumda Bozulma	1
Yaş (>65)	1

2.5. Anti-trombotik İlaçlar

Damar içinde kan pıhtısının oluşması ve böylece kan akışını engellenmesi tromboz olarak tanımlanmaktadır. Trombüsler; miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı, derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi en önemli mortalite nedenlerin patogeneğinde yer almaktadır. Yıllık insidansı %0.1-0.3 arasında olan venöz tromboembolizm, öldürebilir olduğu kadar önlenebilir de bir hastalıktır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar antiplatelet, anti-koagülan ve trombolitik ilaçlar olmak üzere üç grupta toplanabilmektedir.

2.5.1. Antiplatelet İlaçlar

Antiplateletler ilaçlar trombosit işlevlerini engelleyerek etki gösteren ,gün geçtikçe tıbbi uygulamada önemi artan ilaç grubunu oluşturmaktadırlar. Bu grup içerisinde günümüzde Asetilsalisik Asit ve Klopidoğrel en yaygın kullanılan antiplatelet ilaçlardır.

Asetilsalisik Asit

Prostaglandin G/H sentazı asetilleyerek *siklooksijenaz* aktivitesinin irreversible kaybına yol açar ve tromboksan A2 üretimini azaltıp trombosit agregasyonu engelleyerek etki göstermektedir. Irreversible etki göstermesi nedeni ile trombositlerin 10 günlük yaşam süresi boyunca etkinliği devam etmektedir.

Gastrik mukozanın koruyuculuğu için siklooksijenaz enzime ihtiyaç vardır. Düşük doz alınan asetilsalisik asit bile prostaglandin sentezini engelleyerek gastrik hasara yol açmaktadır(47). Asetilsalisik asit kesildikten sonra mide mukozası yaklaşık bir haftada kendini tamir ederken, koroner arter hastalığı gibi devamlı aspirin tedavisi almakta olan hastalarda sağlıklı popülasyona göre üst GİS kanama riskinin iki kat

artmış olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur(48).Yaşlı hastada vasküler koruma nedeni ile düşük doz asetilsalisik asit kullanımı varsa, kanamayan ülser ya da komplikasyon gelişmiş ülser öyküsü ve aspirine ek olarak başka antiplatelet ilaç ya da antikoagülan ilaç kullanımı varsa mutlaka tedavisine proton pompa inhibitörü eklenmelidir.

Klopidogrel

ADP reseptör antagonisti olup *ADP* bağımlı trombosit agregasyonunu inhibe ederek etki göstermektedir. İskemik inme, akut koroner sendrom veya periferik arter hastalığı olan hastalarda günlük 75 mg olarak kullanabileceği gibi aspirin ile kombine edilerek yüksek riskli kardiyovasküler hastalık ve anjiyoplasti yapıp stent takılan hastalarda endikasyonu mevcuttur.

Prasugrel

Klopidogrel benzeri etki mekanizmasına sahip olan Prasugrel daha potent bir ilaç olması nedeni ile daha yüksek kanama riskine sahiptir.

Tikagrelor

Trombosit agregasyonunu inhibe ederek etki gösteren Tikagrelor günde iki doz uygulanmaktadır.

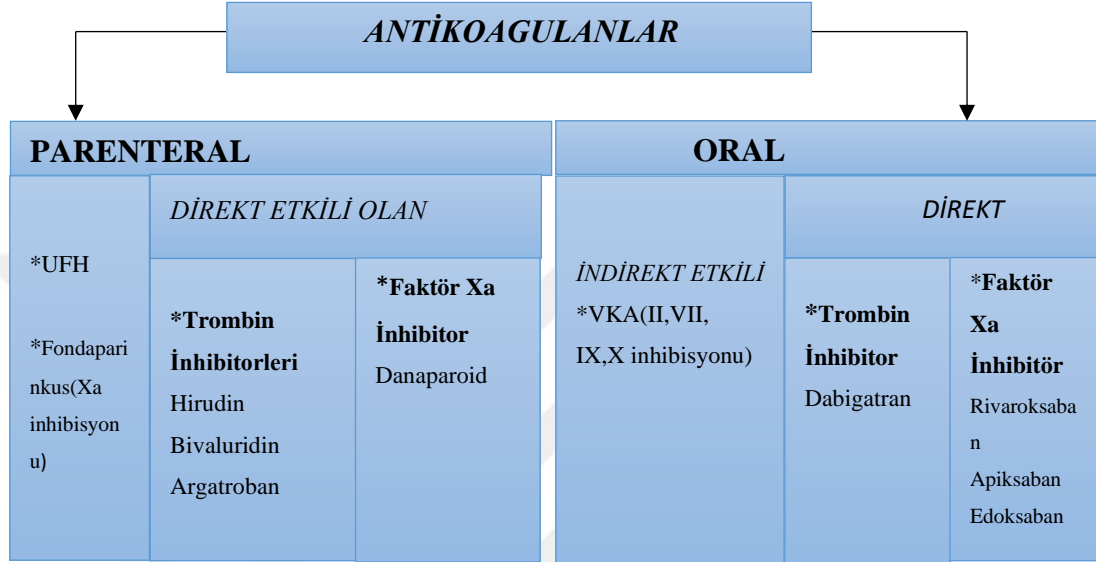
Antiplatelet ilaç kullanan hastaların kanama açısından risk faktörleri tablo 2.10 da belirtilmiştir

Tablo2.10.Antiplatelet İlaç Kullananlarda Risk Belirleme

<p>1)Düşük Risk</p> <ul style="list-style-type: none"> *65 Yaşından Küçük Olması *Diğer Risk Faktörlerinin Olmaması
<p>2)Orta Risk; Aşağıdakilerden 1 Veya 2 Tanesinin Olması</p> <ul style="list-style-type: none"> *65 Yaşından Büyük Olması *Diğer Antitrombosit İlaçlarla Kombinasyon *NSAİİ Kullanım Öyküsü *Bifosfanatlarla Kombinasyon *SSRI Kullanımı *Sistemik Kortikosteroidlerle Kombinasyon
<p>3)Yüksek Risk; Yukardakilerden En Az 3 Tanesi Veya Aşağıdakilerden 1 Tanesi Olması</p> <ul style="list-style-type: none"> *Önceden Akut Gis Kanama Öyküsü *Önceden Peptik Ülser Olması *Antikoagülanlarla Kombinasyon Tedavisi

2.5.2. Anti-Koagülan İlaçlar

Venöz tromboembolik hastalığın tedavisinde sık kullanılan anti-koagülan ilaçların oral veya parenteral olarak birçok formu mevcuttur ve farklı yollar üzerinde koagülasyon kaskadında etki göstermektedir. Anti-koagülan ilaçlar peptik ülser kanama riskinin artırması yanı sıra kullanılan hastalarda hastanede kalış süresini uzatmaktadır(49).



Şekil 2.4. Antikoagulanların Etki Mekanizması Ve Uygulama Şekilleri
Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin(DMAH)

Heparine göre molekül büyüklüğü daha küçük olan DMAH antitrombin ve trombine bağlanmadan faktör Xa'yı inhibe ederek etki göstermektedir.

Warfarin

Dünyada en çok kullanılan oral antikoagulan olup K vitaminiyle ilişkili sentezlenen protrombin, faktör 7,9 ve 10 sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Atriyal fibrilasyon, kalp kapak replasmanı sonrası, iskemik serebrovasküler olay(SVO), venöz tromboembolizm gibi yaygın bir endikasyonu olan warfarinin en bilinen komplikasyonu kanamadır.Warfarin kullanımına bağlı gelişen kanama komplikasyonlarından major kanama odağı gastrointestinal sistemdir(50,51). Warfarinin güvenli kullanımını açısından tüm dünyada standartize edilmiş INR kontrolü yapılmakta ve INR değerine göre warfarin dozu ayarlanmaktadır. Warfarin kullanılan hastada kalp kapak replasmanı gibi özel durumlar hariç INR değeri 2-3 arasında tutulmak istenmektedir çünkü; INR değerinin istenen düzeyden yüksek olması kanama riskini artırmaktadır(52).

Warfarine bağı gelişen kanamalarda taze donmuş plazma(TDP), K vitaminin ve koagülasyon faktör kompleksi(PCC) kullanılmaktadır.

Dabigatran

Dünyada majör ortopedik cerrahi sonrası derin ven tromboz profilaksi tedavisinde ilk endikasyonu alan dabigatran direkt etkili reversible oral trombin inhibitörüdür.Dabigatran non-valvüler atriyal fibrilasyonda inmenin önlenmesinde warfarin kadara etkili olup,benzer veya daha az kanama riski oluşturmaktadır. Dabigatran böbreklerden metabolize edilmesi nedeni ile glomerüler filtrasyon hızı(GFR) 15 nin altında kontrendikedir.

Rivaroksaban/Apiksaban

Direkt ve reversible faktör Xa inhibisyonu yaparak trombin oluşumunu azaltarak etki göstermektedirler. Böbrek ve karaciğer tarafından metabolize edilen Rivaroksaban ve Apiksabana GFR 15 nin altında ve ileri karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.

Direkt oral antikoagülanlar Vitamin K antagonistlerine oranla; gıdalarla etkileşimin olmaması, rutin monitarizasyon takibi olmaması, ilaç etkileşiminin az olması nedeni ile bazı üstünlükler sağlarken kanama gibi ciddi bir komplikasyonla karşı karşıya kalındığında antidotların olmaması en büyük dejavantajlarıdır.

2.6. Gastrointestinal Sistem Kanamasında Antitrombotik İlaç Kullanımının Yönetimi

Gis kanamalarda kar-zarar oranına göre antikoagülan veya antiplatelet ilaçların kesilmesi önerilmektedir. Tablo 2.11 de antitrombotik ilaçların mutlak kontrendike olduğu durumlardan bahsedilmiştir.

Tablo 2.11.Antrombotik İlaçların Kontrendike Olduğu Klinik Tablolar

*Büyük Özofageal Varisler
*Trombosit Sayısının 50.000 Altında Olması
*72 Saat İçinde Şiddetli Kanama Veya Majör Cerrahi Ameliyat
*Dekompanse KC Sirozu Veya INR>1.5 Üstünde Olması
*Gebelik Ve Postpartum 48 Saat
*Şiddetli Böbrek Yetmezliği

Acil servise warfarine bağlı Gis kanama ile gelen ve INR'sı terapötik aralığının üstünde olan hastaya K vitamini, taze donmuş plazma veya PCC verilmelidir. Direkt etkili oral antikoagölan kullanımına bağlı kanamada ise antidotları olmadığı için ilaç kesilmeli ve beklenmelidir. Böbrek fonksiyon testleri normal olan bir hastada etkileri 12-24 saat arasında sonlanmaktadır. Antiplatelet kullanıma bağlı GIS kanamada da öncelikle ilaç kesilmektedir ama aktif masif kanamanın devam etmesi durumunda trombosit replasmanı yapılması önerilmektedir.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak planlanan ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 24.05.2018 tarihli ve 13 no'lu izni ile başlanan bu çalışmaya,Ocak 2014 ve Ocak 2018 tarihleri arasında GİS kanaması ön tanısı ile hastanemiz İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji servisi ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine(YBÜ) yatırılan veya başka nedenle hastaneye yatıp GİS kanaması geçiren 45 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir.Elektronik kayıtlarla erişilebilen 2014-2018 yılları arasında GİS kanaması nedeni ile başvurmuş warfarin,direkt oral anti-koagülan,düşük molekül ağırlıklı heparin ve/veya anti-platelet ilaç kullanan hastalar bu araştırmanın çalışma grubunu(grup 1) oluşturmuştur. Kontrol grubu ise benzer klinik ve demografik özelliklere sahip ancak bu ilaçlardan herhangi birini almayan hastalar arasından oluşturulmuştur. Çalışmaya kronik karaciğer(KC) hastalığına ve/veya portal hipertansiyona bağlı varis kanaması olan hastalar dahil edilmemiştir.. Hasta bilgileri saklı tutulmak ile birlikte çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütülmüştür.

Hastalarla ilgili veriler hastane elektronik medikal kayıt sisteminden(Enlil) GİS kanama ile ilgili ICD tanı kodları girilip(ICD K92, ICD K 92.1, ICD K92.2) tarama yapılarak elde edilmiştir.

Akut gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran hastaların yaşı,cinsiyeti, komorbid hastalık durumu(Charlson Komorbidite İndeksi ile belirlendi),başvuru şikayeti ve şekli,başvuru anında hipotansiyon ve taşikardi gibi FM bulguları,PPI SSRI ve NSAİİ gibi aldığı ek ilaç öyküsü olup olmadığı,daha önce gastrointestinal sistem kanaması geçirip geçirmediği,başvuru anında yoğun bakım gereksinimi,başvuru anında ES replasman gereksinimi,varsın kaç ünite replase edildiği,endoskopiye kadar geçen süre,endoskopik girişim sayısı,endoskopik bulgu varlığı,endoskopik tedavi yapılıp yapılmadığı,yapıldıysa tedavi yöntemi,kanama şiddeti(Rockall Skoru),yatış süresince organ disfonksiyonu gelişip gelişmediği, hastaların başvuru anındaki elektronik kayıtlarda kayıtlı olan hemoglobin , hematokrit, platelet, BUN, kreatin, aPTT, PT ve INR düzeyleri,hastanede kalış süreleri değerlendirilerek grup-1 ve grup-2 karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası; GİS kanama tanısıyla hastaneye başvuran veya izlenen ve taburcu olan hastalarda yatış sonrasında bir aylık mortalite oranı bakımından her iki grup arasında fark olup olmadığını ortaya koymaktır.

Çalışmamızda mevcut verileri yorumlamak için tanımlayıcı istatistikler uygulandı. Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Nitel değişkenler frekans ve yüzde ile, nicel değişkenler ise ortalama±standart sapma ya da median(Q1-Q3) olarak gösterilmiştir. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan iki gruba ait nicel değişken karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Üç grup karşılaştırıldığında ise Kruskal Wallis testi kullanarak değerlendirilmiştir. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiyi Ki-Kare analizleri ile incelenmiştir. Nicel değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise Spearman Korelasyon analizi kullanılmıştır. $p < 0.05$ olarak elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

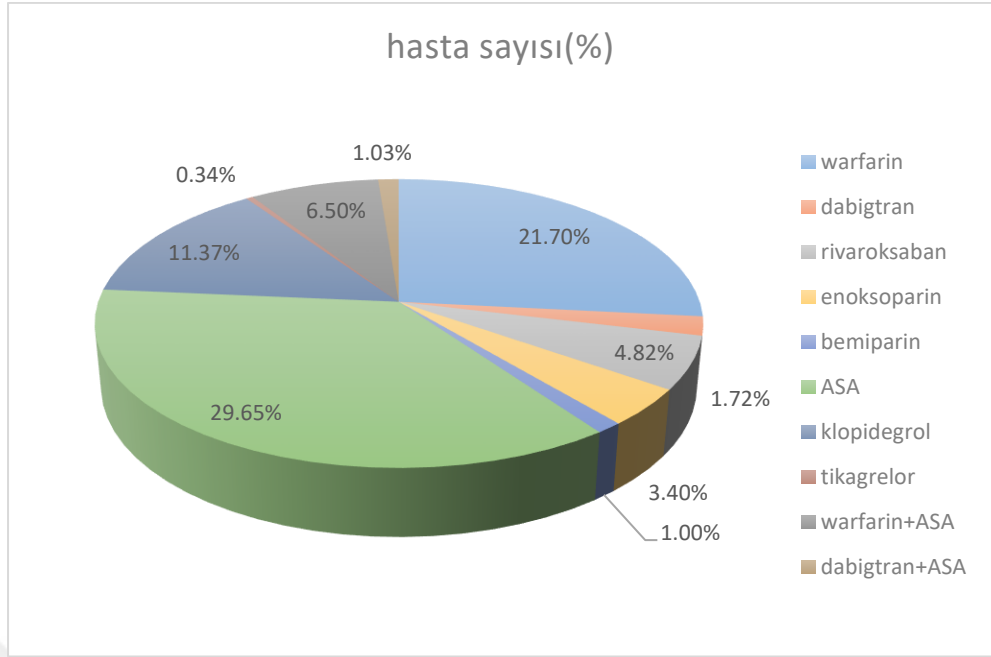
Çalışma 45 yaş üstü varis dışı akut GİS kanaması ile takip edilen 499 hasta ile yapılmıştır. Hastaların 290 tanesi antitrombotik ilaç kullanan çalışma grubunu oluştururken,geriye kalan 209 hasta antitrombotik ilaç kullanımı olmayan kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri incelendiğinde çalışma grubunda 113(%37.7) kadın,177(%62.3) erkek hasta; kontrol grubunda ise 86(%41.1) kadın,123(%58,9) erkek hasta mevcuttur.

Hastaların hastaneye başvuru sırasındaki ortalama yaşları çalışma grubunda $74 \pm 7,5$ kontrol grubunda $70 \pm 10,5$ olarak bulunmuştur. İki grup yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir($p>0.05$).



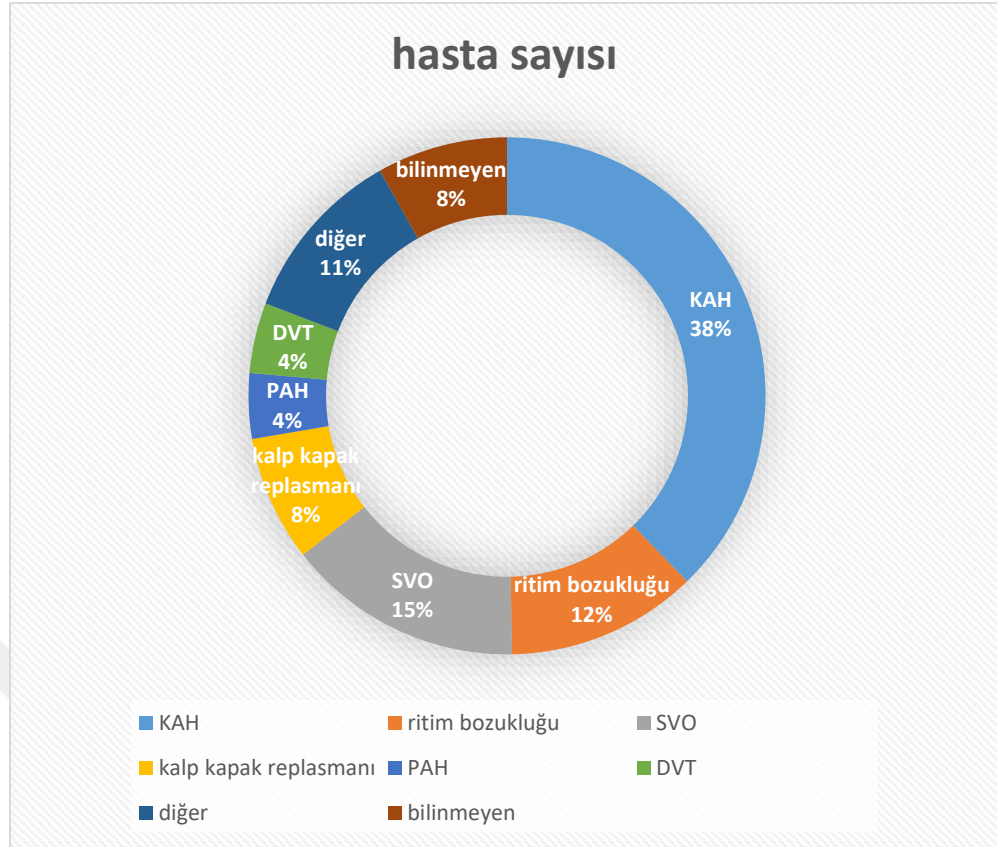
Şekil 4.1 Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Çalışmada yer alan çalışma grubundaki hastalar incelendiğinde 63 hasta warfarin, 5 hasta dabigatran,14 hasta rivaroksaban,10 hasta enoksoparin,3 hasta bemiparin,86 hasta ASA,33 hasta klopidogrol,3 hasta tikagrelor kullandığı tespit edilmiştir. Ayrıca kombinasyon ilaç kullanan hasta sayıları da warfarin+ASA 19,dabigatran+ASA 3, rivaroksaban+ASA 3, enoksoparin+ASA 10, bemiparin+ASA 2,klopidogrol+ASA 41,tikagrelor+ASA 2 olarak saptanmıştır(şekil 4.2).



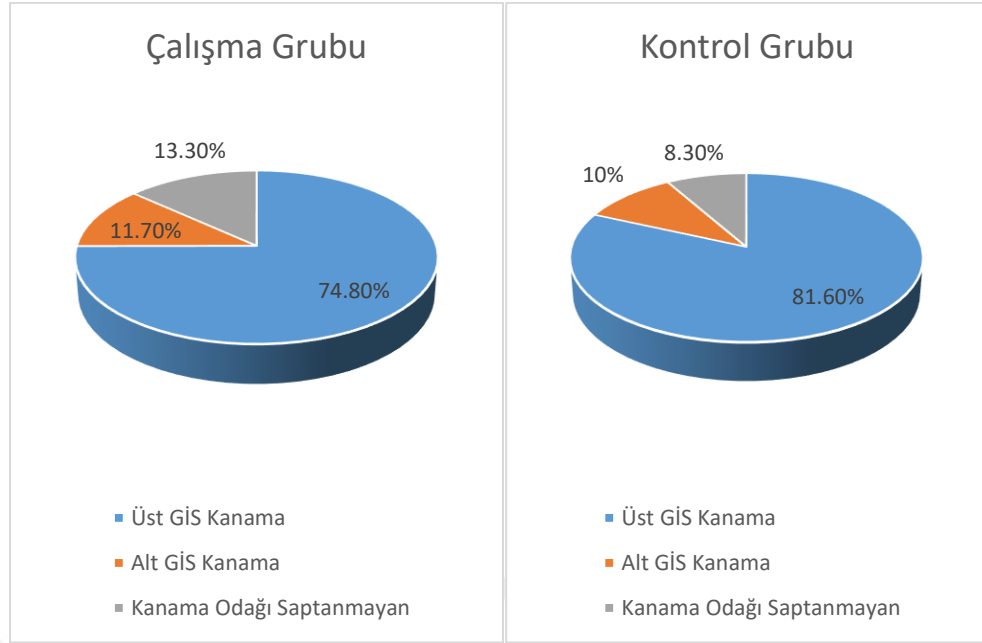
Şekil 4.2.Çalışma Grubundaki Hastaların İlaç Dağılım Oranları

Çalışma grubunda yer alan hastaların antitrombotik ilaçların başlama endikasyonu incelendiğinde;ritim bozukluğu nedeni ile 33 hastanın,SVO tanısı nedeni ile 47 hastanın, 120 hastanın KAH nedeni ile,kalp kapak replasmanı nedeni ile 25 hastanın ,13 hastanın periferik arter hastalığı(PAH) nedeni ile, karotis arter darlığı nedeni ile 8 hastanın,14 hastanın derin ven trombozu(DVT)nedeni ile,PTE tanısı nedeni ile 7 hastanın,6 hastanın KKY nedeni ile,superior mezenterik ven(SMV) embolisi ve esansiyel trombositoz nedeni ile 3 hastanın,7 hastanın ise immobil olması nedeni ile çalışma grubunda yer alan ilaçları tek başına veya kombinasyon tedavi olarak aldığı saptanmıştır(şekil 4.3)



Şekil 4.3. Antitrombotik İlaçların Kullanım Endikasyon Dağılım Oranları

Akut GİS kanaması nedeni ile takip edilen hastaların kanama yeri olarak sınıflandırıldığında çalışma grubunda 185(%74.8) hastanın üst GİS kanama, 29(%11.7) hastanın alt GİS kanama; kontrol grubunda 147(%81.6) hastanın üst GİS kanama, 18(%10) hastanın alt GİS kanama ile nedeni ile başvurduğu tespit edilmiş olup; gerek hemodinamik instabilite gerekse hasta onayı alınmadığı için çalışma grubunda 43 hastaya, kontrol grubunda ise 29 hastaya üst veya alt endoskopi yapılamadığı için kanama odağı tespit edilememiştir. Aynı zamanda endoskopi ve/veya kolonoskopi yapılan ama kanama odağı saptanamayan hasta sayısı çalışma grubunda 33(%13.3), kontrol grubunda 15(%8.3) olarak tespit edilmiştir.(şekil 4.4)



Şekil 4.4. Hastaların GİS Kanama Dağılım Oranları

Hastaların başvuru şikayetlerine bakıldığında en sık başvuru şikayeti çalışma grubunda hemotekezya iken kontrol grubunda ise hematemez olduğu görülmüştür. Hematemez ile başvuran hasta sayısı çalışma grubunda 57(%19,6) kontrol grubunda 71(%33,9), melena ile başvuran hasta sayısı çalışma grubunda 78(%26,8) kontrol grubunda 41(%19,6), hemotekezya şikayeti ile başvuran hasta sayısı çalışma grubunda 83(%28,6) kontrol grubunda 54(%25,8), hematemez+melena ile başvuran hasta sayısı çalışma grubunda 62(%21,3) kontrol grubunda 32(%15,3), hematemez+hemotekezya ile başvuran hasta sayısı çalışma grubunda 10(%3,4) kontrol grubunda 1(%5,2) olduğu bulunmuştur. Ayrıca çalışma grubundan 13 kontrol grubunda ise 18 hastada senkop görülmüştür.

Hastaların geliş bulguları skorlama sistemlerinde yer alan ana parametrelere göre ikiye ayrıldığında ise; SKB<90 mm-Hg olan çalışma grubunda 83(%28) kontrol grubunda 60(%28,7) hasta, nabız>100/dk olan çalışma grubunda 63(%21,7) kontrol grubunda 57(%27,2) hasta vardı. Başvuru anında yapılan değerlendirme sonucunda çalışma grubunda 17(%5,86) kontrol grubunda 12(%5,74) hastada Tilt Testi pozitif olduğu tespit edilmiştir ve her iki grup arasında istatikel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0.93$, $p=0.19$, $p=1.0$).

Çalışmaya dahil edilen çalışma ve kontrol grubundaki hastalar NSAİİ PPI ve SSRI kullanımını açısından değerlendirildiğinde; NSAİİ kullanan hasta sayısı çalışma

grubunda 67(%23.1) kontrol grubunda 64(%30), PPI kullanan hasta sayısı çalışma grubunda 48(%16.5) kontrol grubunda 29(%13.8), SSRI kullanan hasta sayısı çalışma grubunda 20(%6.89) kontrol grubunda 12(%5.74) olarak tespit edilmiştir. Aldığı ek ilaçlar açısından iki grup benzer olarak tespit edilmiştir.

GİS kanaması nedeni ile başvuran hastaların ilk başvuru anındaki ortalama laboratuvar bulguları incelendiğinde; hemoglobin değeri çalışma grubunda 9.2 ± 1.9 kontrol grubunda 10.1 ± 2.2 mg/dl, hematokrit değeri çalışma grubunda $\%27.9 \pm 5.7$ kontrol grubunda $\%30.4 \pm 6.4$, platelet sayısı çalışma grubunda 238.500 ± 54.625 kontrol grubunda $247.000 \pm 60.250/\text{mm}^3$, INR değeri çalışma grubunda 1.1 ± 0.35 kontrol grubunda 1.1 ± 0.1 , APTT değeri çalışma grubunda 30 ± 3.75 kontrol 26.8 ± 3.85 , PT değeri çalışma grubunda $13.4 \pm 3,8$ kontrol grubunda 12.5 ± 1 , BUN değeri çalışma grubunda $43 \pm 20,35$ kontrol grubunda $34 \pm 17,7$ mg/dl, kreatin değeri çalışma grubunda 1.1 ± 0.35 kontrol grubunda 0.9 ± 0.25 mg/dl olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki başvurudaki laboratuvar bulguları tablo 4.1’de karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların daha önce GİS kanama öyküsü açısından değerlendirildiğinde; 101 hastanın daha öncesine ait GİS kanama öyküsü olduğu tespit edilirken, bunlardan 60 hastanın(%59,4) çalışma grubunda 41 hastanın(%40,6) ise kontrol grubunda olduğu saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmedi($p=0.76$)

Çalışmaya dahil edilen çalışma grubunda ve kontrol grubunda yer alan hastalar başvuru anında yoğun bakım gereksinimi açısından karşılaştırıldı. Çalışma grubunda 243(%62,1) hastanın, kontrol grubunda ise 148(%37,9) hastanın başvuru anında yoğun bakım ihtiyacı olduğu saptanmıştır. İki grup istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında $p=0.01$ olarak bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Tablo 4.1. Başvuru Anındaki Laboratuvar Bulguları

PARAMETRE	ÇALIŞMA GRUBU	KONTROL GRUBU	p DEĞERİ
Hgb(g/dl)	9.2±1.9	10.1±2.2	0.02
Htc(%)	27.9±5.7	30.4±6.4	0.03
PLT(/mm ³)	238.500±64.625	247.000±60.250	0.92
INR	1.1±0.35	1.1±0.1	<0.01
APTT(sn)	30±3.75	26.8±3.85	<0.01
PT(sn)	13.4±3,8	12.5±1	<0.01
BUN(mg/dl)	43±20,35	34±17,7	0.01
Cr(mg/dl)	1.1±0.35	0.9±0.25	<0.01

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan hastalar;başvuru anında ve yatış süresince eritrosit süspansiyon replasman ihtiyacı, ihtiyaç durumdan replasman miktarı açısından karşılaştırıldı.Çalışma grubundan 205(%61.4),kontrol grubunda ise 129 (%38.6) hastanın başvuru anında ES replasman ihtiyacı olduğu, ortalama ES miktarı çalışma grubunda 2±1 kontrol grubunda 2±0.5 ünite olarak değerlendirilmiştir. Yine yatış süresince ES replasmanı çalışma grubunda 147(%61,8) kontrol grubunda 91(%38.2) hastaya yapılmış olduğu ve ortalama ES miktarının çalışma grubunda 2±1 kontrol grubunda 2±1.5 ünite olduğu tespit edildi. Çalışma ve kontrol grubu arasında başvuru anında ES replasman ihtiyacı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanırken(**p=0.03**);yatış süresince yapılan kan transfüzyonu açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir(p=0.12).Yatış süresince organ disfonksiyonu açısından iki grup karşılaştırıldığında;çalışma grubundan 27(%64.3) kontrol grubundan 15(%35.7) hastada organ disfonksiyonu geliştiği tespit edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır(p=0.49)(tablo 4.2)

Tablo 4.2.Çalışma ve Kontrol Grubun Karşılaştırılması

PARAMETRE	ÇALIŞMA GRUBU	KONTROL GRUBU	p DEĞERİ
Yoğun Bakım İhtiyacı	243(%62,1)	148(%37.9)	0.01
Başvuru Anında ES Replasman İhtiyacı	205(%61.4)	129 (%38.6)	0.03
Başvuru Anında ES Replasman Sayısı	2±1	2±0.5	0.3
Yatış Süresince ES Replasman İhtiyacı	147(%61,8)	91(%38.2)	0.12
Yatış Süresince ES Replasman Saisı	2±1	2±1.5	0.6
Yatış Süresince Organ Disfonksiyonu	27(%64.3)	15(%35.7)	0.4

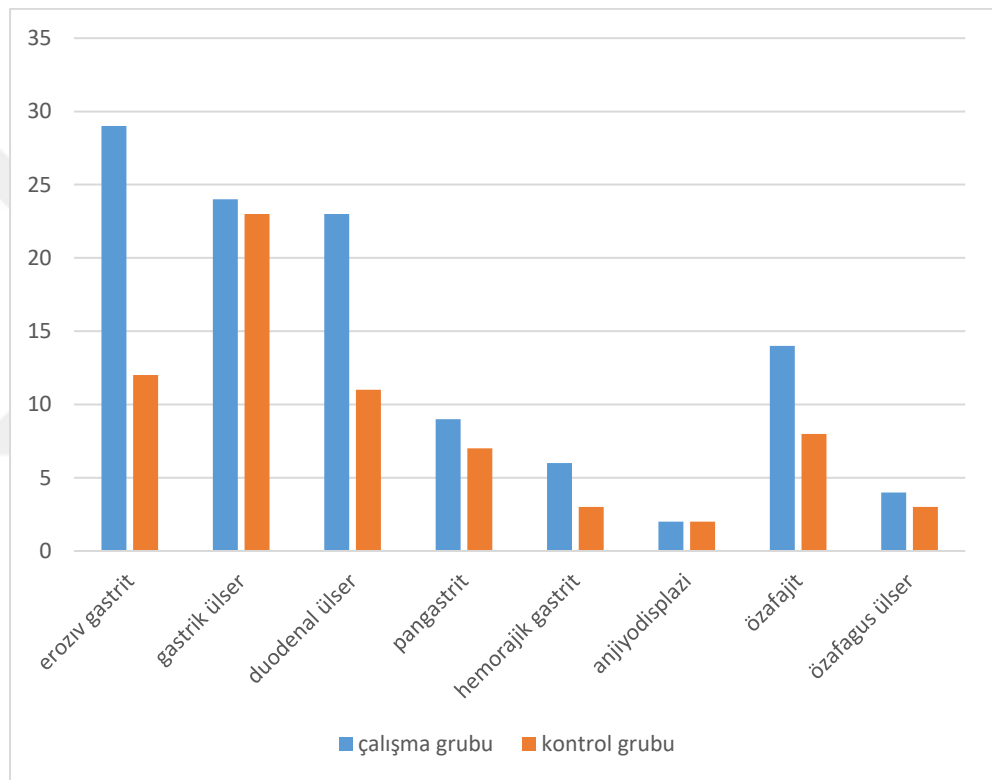
Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve komorbidite değerlendirilerek Charlson Komorbidite İndeksi hesaplanmıştır.Çalışma grubunda yer alan hastaların Charlson Komorbidite İndeksi ortalama 5 ± 1.5 ;kontrol grubunda ise bu oran 4 ± 1.5 olarak saptanmıştır ve iki grup karşılaştırıldığında çalışma grubunun komorbidite indeksi daha yüksek olduğu tespit edilmiştir($p<0.01$).Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların hepsine başvuruda Rockall skorlaması ve Endoskopik Rockall skorlaması hesaplaması yapılmıştır.Başvuruda Rockall Skoru çalışma grubunda 4 ± 1 kontrol grubunda 3 ± 1 ;endoskopi yapılan hastalarda Rockall Skoru çalışma grubunda 6 ± 1.5 kontrol grubunda 5 ± 2 olarak saptanmıştır.($p<0.01$)

Tablo 4.3.Hastaların Skorlarının Ortalama Değerleri

SKORLAMA	ÇALIŞMA GRUBU	KONTROL GRUBU	p DEĞERİ
Charlson Komorbidite İndeksi	5 ± 1.5	4 ± 1.5	<0.01
Başvuruda Rockall Skoru	4 ± 1	3 ± 1	<0.01
Endoskopik Rockall Skoru	6 ± 1.5	5 ± 2	<0.01

GİS kanaması nedeni ile başvuran ve çalışmaya dahil edilen hastaların endoskopi yapılma zamanları değerlendirildiğinde hem çalışma hem de kontrol grubunda ortalama 24 saat içerisinde endoskopi yapıldığı tespit edilmiştir($p=0.85$). Ayrıca her iki grup endoskopik girişim sayısı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir($p=0.27$)

Hastaların endoskopik bulguları değerlendirildiğinde; en sık tespit edilen endoskopik bulgular çalışma ve kontrol grubunda eroziv gastrit, gastrik ve duodenal ülser olarak sıralanmıştır(şekil 4.5 ve grup-1 ve grup-2 endoskopik bulgular açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark tespit edilmemiştir.



Şekil 4.5. Hastaların Endoskopik Bulgu Dağılımları

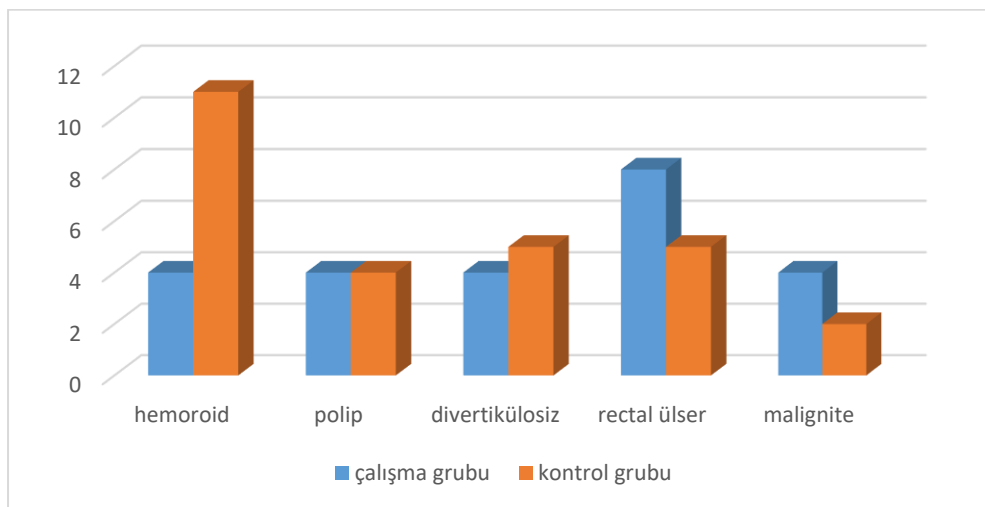
Endoskopi sırasında ülser saptanan hastaların Forrest sınıflaması dağılımı ise; Forrest 1a çalışma grubunda 2(%1) kontrol grubunda 1(%0.69), Forrest 1b çalışma grubunda 15(%7.65) kontrol grubunda 7(%4.89), Forrest 2a çalışma grubunda 8(%4) kontrol grubunda 21(%14.6), Forrest 2b çalışma grubunda 17(%8.67) kontrol grubunda 20(%13.9), Forrest 2c çalışma grubunda 4(%2) kontrol grubunda 10(%6.9), Forrest 3 ülser çalışma grubunda 26(%13,2) kontrol grubunda 7(%4.89) olarak tespit edilmiştir(tablo4.4). Çalışma ve kontrol grubuna alınan hastaların Forrest

sınıflandırması karşılaştırıldığında istatistiksel açılarından anlamlı fark tespit edilmiştir.($p=0.08$)

Tablo 4.4.Hastaların Forrest Sınıflandırması

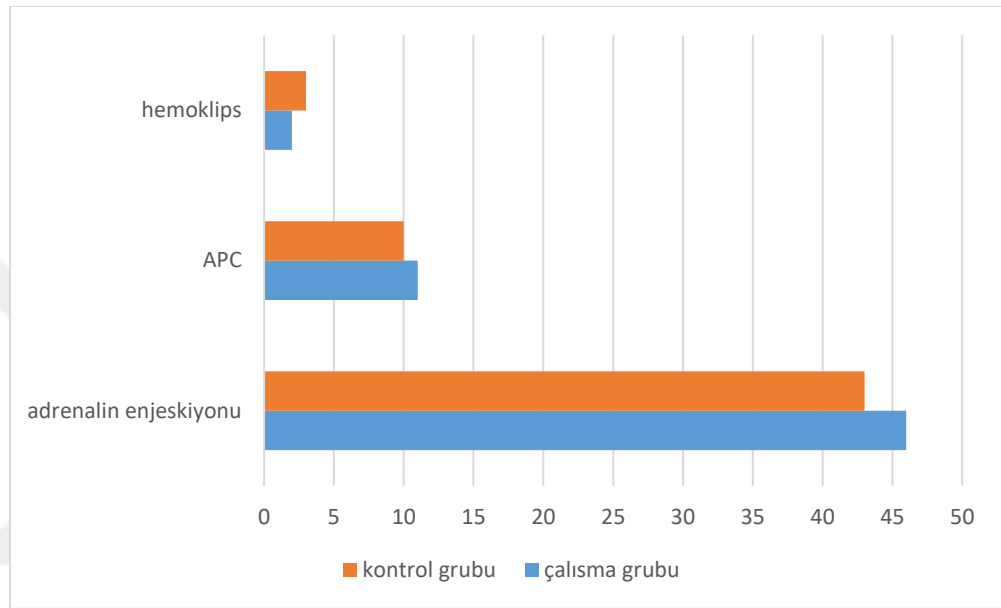
Forrest Sınıflandırması	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu
Forrest 1a ülser	2(%1)	1(%0.69)
Forrest 1b ülser	15(%7.65)	7(%4.89)
Forrest 2a ülser	8(%4)	21(%14.6)
Forrest 2b ülser	17(%8.67)	20(%13.9)
Forrest 2c ülser	4(%2)	10(%6.9)
Forrest 3 ülser	26(%13.2)	7(%4.89)

Üst endoskopi sonucunda odak bulunamayan veya saptanan lezyon kanama odağı olarak değerlendirilmeyen hastalara kolonoskopi yapılmıştır.Kolonoskopik bulgu dağılımları incelendiğinde; çalışma grubunda 4 hastada(%13.3) kontrol grubunda 11hastada(%35.4) hemoroid, çalışma grubunda 4 hastada(%13.3) kontrol grubunda 4 hastada(%12) polip, çalışma grubunda 4 hastada (%13,3) kontrol grubunda 5 hastada (%16.12) divertikülosiz, çalışma grubunda 8 hastada (%26.6) kontrol grubunda 5hastada (%16.12) rectal ülser, çalışma grubunda 4 hastada(%13.3) kontrol grubunda 2 hastada (%6.45) malignite bulgusu saptanmıştır(şekil 4.6).



Şekil 4.6.Hastaların Kolonoskopik Bulgu Dağılımları

Çalışmaya dahil edilen hastaların çalışma grubundan 69 kontrol grubundan 62 hastaya endoskopik terapötik girişim uygunlandığı tespit edilmiştir.Çalışma grubundan 46(%66.6) kontrol grubundan 43(%69.35) hastaya skleroteapi ile adrenalın enjeksiyonu, çalışma grubundan 11(%15.9) kontrol grubundan 10(%16.1) hastaya argon plazma koagülasyonu(APC), çalışma grubundan 2(%2.8) kontrol grubundan 3(%4.8) hastaya hemoklips işlemi yapılmıştır(şekil 4.7).



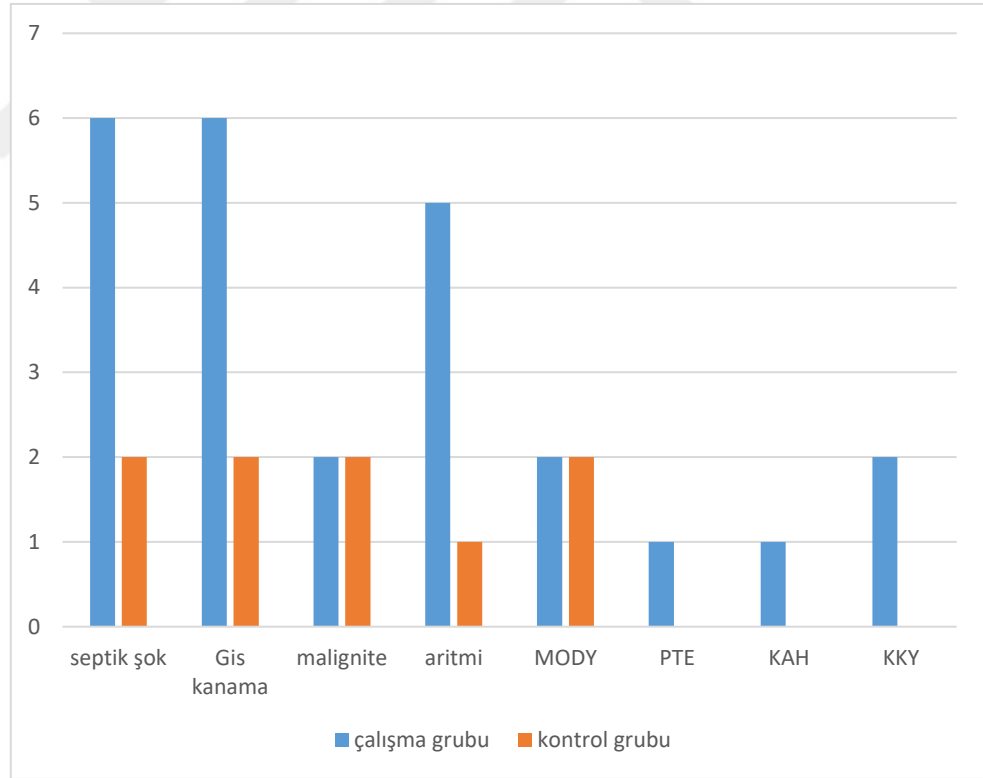
Şekil 4.7.Endoskopik Tedavi Dağılım Oranları

Çalışmaya dahil edilen endoskopi veya kolonoskopi ile kanama odağı saptanamamış veya kanaması kontrol altına alınamayan çalışma grubundan 6 ,kontrol grubundan 3 hastaya anjiyogafi yapıldığı tespit edilmiştir.Ayrıca çalışma grubundan 1 kontrol grubundan 2 hasta cerrahi müdahale yapılması açısından cerrahi bölümüne devir edildiği saptanmıştır.Çalışma grubunda cerrahiye devir edilen hastanın kolonoskopisinde rektal güdüğün yanında laserasyon sahası tespit edilmiş ve endoskopik adrenalın enjeksiyonu yapılmıştır takibinde kanaması durmayan hasta ameliyata alınarak low anterior rezeksiyon+kolostomi yapılmıştır,post-operatif genel cerrahi yoğun bakım takibinde hasta exitus olmuştur. Kontrol grubunda cerrahiye devredilen iki hastadan ilkinde yapılan endoskopide Forrest 2B duodenal ülser tespit edilip endoskopik adrenalın enjeksiyonu yapılmıştır ve takibinde hastanın genel cerrahi bölümüne devredilerek retrokolik kısa ans gastrojejunostomi ve bilateral trunkal vagotomi operasyona alınmıştır,takibinde hasta taburcu edildiği tespit

edilmiştir. Diğer hastada ise endoskopik kanama odağı tespit edilememesi üzerine hastaya anjiyografi çekilmiş olduğu,anjiyografide jejunal arter kanama tespit edilmesi üzerine hasta genel cerrahi tarafından segmenter ince barsak rezeksiyonu yapıldığı ve post-operatif takibinden sonra taburcu edildiği tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastanede yatış süresi ortalama olarak değerlendirildiğinde çalışma grubunda 6 ± 2 kontrol grubunda 6 ± 1 gün olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.($p=0.44$)

Hastalar bir aylık mortalite açısından değerlendirildiğinde çalışma grubundan 26(%8.9),kontrol grubundan 10(%4.7) hastanın öldüğü tespit edilmiştir.Çalışmanın primer sonlanım noktası olan yatış sonrası 1 aylık mortalite oranına bakıldığında çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı($p=1.06$).Mortalite nedenleri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmezken;en sık mortalite nedenleri septik şok, GİS kanaması,malignite,aritmisi olarak değerlendirilmiştir(şekil 4.8).



Şekil 4.8.Mortalite Dağılım Oranları

Çalışmaya dahil edilen 499 hastanın taburculuk sonrasında yeniden kanama açısından incelendiğinde;çalışma grubunda yer alan 28(%9.6)kontrol grubunda yer alan 11(%5.2) hastada yeniden kanama tespit edilmiştir ve iki grup karşılaştırıldığında

istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir($p=0.1$). Yeniden kanamaya kadar geçen süre ortalama olarak çalışma grubunda ortalama 60 gün iken kontrol grubunda ise 90 gün olarak tespit edilmiştir($p=0,8$).

Çalışmaya dahil edilen çalışma grubunda yer alan hastalar taze donmuş plazma(TDP),PCC, K vitamini, faktör Xa gibi reversal tedavi alımı açısından değerlendirildiğinde;TDP alan hasta sayısı 68(%23.4), K vitamini alan hasta sayısı 17(%5.8),PCC alan hasta sayısı 6(%2)olarak tespit edilmiş olup,çalışmada yer alan hastaların herhangi birisine faktör Xa tedavisi verilmediği saptanmıştır.

Çalışma grubunda reversal tedavi alan ve almayan hastalar;başvuru ve yatış süresince ES replasman ihtiyacı,yatış süresince gelişen organ disfonksiyonu, taburculuk sonrası tekrar kanama,bir aylık mortalite,Charlson Komorbidite İndeksi, Rockall Skoru ve hastanede kalış süresi açısından istatistiksel açıdan karşılaştırılmıştır.

TDP replasmanı yapılan hastalar ile yapılmayan hastalar kıyaslandığında başvuru anında ES replasman ihtiyacı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yokken,yatış süresince ES replasman ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.TDP alan hastaların hastane yatış süresi boyunca daha fazla sayıda ES replaman ihtiyacı olduğu saptanmıştır.($p=0.01$).İki grup yatış süresince organ disfonksiyonu gelişme oranı,taburculuk sonrası tekrar kanama ve bir aylık mortalite açısından değerlendirildiğinde TDP alan hasta grubun diğer gruba göre yatış süresince organ disfonksiyonu gelişme oranı,taburculuk sonrası tekrar kanama oranı ve bir aylık mortalite takibinde ölen hasta sayısının daha az olduğu saptanmıştır. TDP alan hastaların Charlson Komorbidite İndeksi ortalama 6 ± 1.5 ,TDP almayan hasta grubunda ise Charlson Komorbidite İndeksi ortalama 5 ± 1 olarak değerlendirilmiştir. Hastalar başvuru Rockall ve Endoskopik Rockall skoru açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Hastanede kalış süresi ortalama olarak TDP alanlarda 7 ± 2.5 gün, TDP almayanlarda 6 ± 2 gün olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan TDP alanların hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.5.Hastaların TDP Replasmanına Yanıt Oranları

Parametre	TDP Alan	TDP Almayan	p Değeri
Başvuru Anında ES Replasman İhtiyacı(Hasta Sayısı)	57(%27.2)	148(%70.8)	0.1
Yatış Süresince ES Replasman İhtiyacı(Hasta Sayısı)	47(%31.9)	100(%68)	0.01
Yatış Süresince Organ Disfonksiyonu Gelişme(Hasta Sayısı)	9(%33)	18(%66)	0.3
Taburculuk Sonrası Tekrar Kanama(Hasta Sayısı)	3(%10)	25(%89.2)	0.15
Charlson Komorbidite İndeksi	6 ±1.5	5±1	0.13
Başvuru Rockall Skoru	4±1	3±0.5	0.07
Rockall Skoru	6±1.5	6±1.5	0.62
Hastanede Kalış Süresi(Gün)	7±2.5	6±2	0.02
1 Aylık Mortalite(Hasta Sayısı)	9(%34)	17(%65)	0.22

Reversal tedavi olarak K vitamini tedavisi verilen hasta grubu ile verilmeyen hasta grubu karşılaştırıldığında;K vitamini yapılan hasta grubunun başvuru anında ve hastane yatış süresince ES replasmanına istatistiksel açıdan daha az oranda ihtiyaç olduğu saptanmıştır.Ayrıca K vitamini yapılan 17 hastanın sadece 1 tanesinde yatış süresince organ disfonksiyonu geliştiği tespit edilmiştir.Taburculuk sonrası tekrar kanama açısından değerlendirilen hastalarda K vitamini alan hastaların herhangi birinde taburculuk sonrası tekrar kanama görülmemiştir.Bir aylık mortalite oranına bakıldığında K vitamini tedavisi verilen 17 hastanın iki tanesinin öldüğü tespit edilmiştir.K vitamini tedavisi verilen hasta grubun Charlson Komorbidite İndeksi ortalama olarak 5.5 ± 1.125 olarak, K vitamini verilmeyen grubun Charlson Komorbidite İndeksi 5 ± 1 olarak tespit edilmiş ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca hastalar başvuru Rockall ve endoskopik Rockall skoru açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit

edilmemiştir.Hastanede kalış süresi K vitamini tedavisi verilen hasta grubunda ortalama 8.5 ± 3 gün K vitamini verilmeyen hasta grubunda 6 ± 2 gün olarak bulunmuştur($p=0,5$)

Tablo 4.6.Hastaların K Vitamin Replasmanına Yanıt Oranları

PARAMETRE	K VİTAMİNİ YAPILAN	K VİTAMİNİ YAPILMAYAN	p DEĞERİ
Başvruru Anında ES Replasman İhtiyacı(Hasta Sayısı)	16(%7.8)	189(%92.1)	0.2
Yatış Süresince ES Replasman İhtiyacı(Hasta Sayısı)	12(%8.1)	135(%91.8)	0.14
Yatış Süresince Organ Disfonksiyonu Gelişen(Hasta Sayısı)	1(%3.7)	26(%96.2)	1.0
Taburculuk Sonrası Tekrar Kanama(Hasta Sayısı)	0(%0)	28(%100)	0.3
Charlson Komorbidite İndeksi	5.5 ± 1.125	5 ± 1	0.6
Başvruru Rockall Skoru	4 ± 1	4 ± 1	0.4
Rockall Skoru	6 ± 0.75	6 ± 1.5	0.2
1 Aylık Mortalite(Hasta Sayısı)	2(%7.7)	24(%92.3)	0.6
Hastanede Kalış Süresi(Gün)	8.5 ± 3	6 ± 2	0.5

Çalışma grubunda yer alan hastaların 6 tanesine koagülasyon kompleks proteini(PCC) verildiği tespit edilmiştir.PCC verilen hastaların verilmeyen hasta grubuna göre daha az oranda başvuru ve yatış süresince ES replasman ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir.PCC verilen 6 kişiden 2'sinde yatış süresince organ disfonksiyonu geliştiği, bir aylık mortalite takibinde ise 1 hastanın öldüğü tespit edilmiştir.Ayrıca PCC verilen hastaların herhangi birinde taburculuk sonrası tekrar kanama nedeni ile hastane başvurusu olmadığı saptanmıştır.

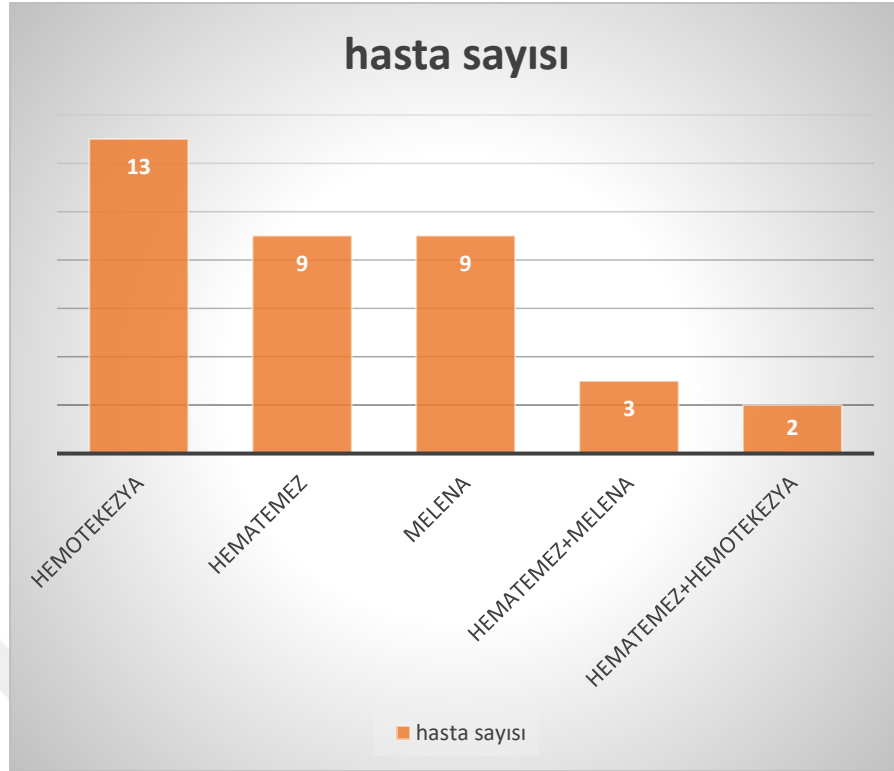
Çalışmada çalışma grubunda yer alan hastaların GİS kanamasından sonra antitrombotik ilaca yeniden başlama zamanı açısından incelediğinde ortalama değer 6.2 gün olarak saptanmıştır.Çalışma grubunda yer alan 159 hastaya GİS kanama sonrası antitrombotik tedavi yeniden başlanırken 131 hastaya antitrombotik tedavi

başlanılmamıştır. Antitrombotik başlanan hastalar değerlendirildiğinde GİS kanaması sonrası 45 hastaya klopidogrol,25 hastaya ASA,24 hastaya enoksoparin,11 hastaya warfarin,8 hastaya heparin ,9 hastaya DOAK tedavi başlanıldığı saptanırken 37 hastaya ise antirombotik tedavi olarak ne başlanıldığı tespit edile memiştir(şekil 4.9).Çalışma grubunda yer alan hastaların herhangi biri apiksaban kullanmazkan GİS kanaması sonrası 5 hastaya anitrombotik tedavi olarak apiksaban başladığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.9. GİS Kanama Sonrası Antitrombotik Tedavi Başlama Dağılım Oranları

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların bazı klinik özellikleri 1 aylık mortaliteyi etkilemesi açısından değerlendirildi. Hastaların kullandığı NSAİİ,PPI ve SSRI gibi ek ilaçlar 1 aylık mortalite üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir(sırasıyla $p=0.43$, $p=0.36$, $p=1$).Çalışmamızda bir aylık takip sonucunda ölen hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde hemotekezya ile başvuran hasta sayısı 13(%36.1),hematemez ile başvuran hasta sayısı 9(%25),melena ile başvuran hasta sayısı 9(%25),hematemez+melena ile başvuran hasta sayısı 3(%8.3),hematemez+hemotekezya ile başvuran hasta sayısı ise 2(%5.5) olarak tespit edilmiştir(şekil 4.10).



Şekil 4.10.Mortal Seyreden Hastaların Başvuru Şikayet Dağılım Oranları

1 aylık mortaliteyi etkileyen faktörler açısından hastaların başvuru anında sistolik kan basıncı,nabız ve Tilt Testi açısından karşılaştırılma yapıldığında; hipotansiyon taşıkardı ve Tilt Testi pozitifliğinin bir aylık mortalite üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yapmadığı saptanmıştır(sırasıyla $p=0.4$, $p=1$, $p=1$). 1 aylık takip sonrasında ölen 36 hastanın 32 tanesinde başvuru anında yoğun bakım ihtiyacı varken 4 tanesinde başvuru anında yoğun bakım ihtiyacı olmadığı tespit edilmiştir.Başvuru anında ve yatış süresince ES replasman ihtiyacı açısından ölen ve ölmeyen hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir(sırasıyla $p=0.37$, $p=0.68$). Yatış süresince organ disfonksiyonu gelişen toplam 42 hastanın 27 tanesinin 1 aylık takip sonrasında öldüğü saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir($p<0.01$). Bir aylık takip sonrasında ölen 36 hastanın 7 tanesinin daha önce GİS kanaması öyküsü olduğu saptanırken,istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir($p=1,0$).Bir ay sonrasında mortalite gelişen hastalar endoskopik bulgular açısından değerlendirildiğinde 12 tanesine endoskopi veya kolonoskopi yapılamamışken, 18 hastada endoskopi ile kanama odağı tespit edilmiş olup,mortalite açısından istatistiksel

açından anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir($p=0.02$).Çalışmaya alınan tüm hastaların 131 tanesine endoskopik tedavi yöntemi uygulanmış ve endoskopik tedavi yapılan hastaların sadece 6 tanesinin 1 aylık takip sonrasında öldüğü saptanmıştır. Bir aylık takip sonrasında ölen ve ölmeyen hastalar Charlson Komorbidite İndeksi, başvuruda Rockall Skoru, endoskopik Rockall Skoru ve hastanede kalış süresi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır (tablo 4.7).

Tablo 4.7.Bir Aylık Mortaliteyi Etkileyen Skorlamalar

PARAMETRE	BİR AY SONRASI MORTAL SEYREDEN			BİR AY SONRASI MORTAL SEYRETMEYEN			p DEĞERİ
	25	75	Median	25	75	Median	
Charlson Komorbidite indeksi	5	9	7	3	6	5	<0.01
Başvuru Rockall Skoru	4	6	4	2	4	3	<0.01
Endoskopik Rockall Skoru	5	9	6	4	7	5	0.01
Hastanede Kalış Süresi (gün)	4	15	9	5	8	6	0.09

Çalışmaya dahil edilen hastalar yatış süresince organ disfonksiyonu gelişmesi açısından değerlendirildiğinde; toplam 42 hastada organ disfonksiyonu geliştiği saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grubunda yer alan hastaların kullandığı NSAİİ,PPI ve SSRI gibi ek ilaçların morbidite üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir(sırasıyla $p=0.19$, $p=0.64$, $p=1.0$).Hastaların başvuru anında ölçülen sistolik kan basıncının,nabzın ve Tilt Testinin yatış süresince organ disfonksiyonu geliştirmesi ilişkisi ele alındığında; 42 hastanın 19 tanesinin başvuru anında hipotansif olduğu tespit edilmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır($p=0.02$). Hastaların başvuru anında taşikardik olması ya da Tilt Testi pozitifliği hastalarda gelişen organ disfonksiyonuna istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır(sırasıyla $p=0.18$, $p=1.0$). Başvuru sırasında yoğun bakım

ihtiyacı olan toplam 391 hastanın sadece 38 tanesinde yatış süresince organ disfonksiyonu geliştiği tespit edilmiştir ve istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır($p=0.07$). Başvuru anında ES replasman ihtiyacı olan 334 hastanın 32 tanesinde organ disfonksiyonu gelişmiş olduğu saptanmış ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir($p=0,24$). Buna karşılık yatış süresince ES replasman ihtiyacı açısından hastalar değerlendirildiğinde;238 hastanın yatış süresince ES replasman ihtiyacı olurken 31 tanesinde yatış süresince organ disfonksiyonu geliştiği tespit edilmiştir ve istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmıştır($p=0.02$).

Hastane yatışı sırasında organ disfonksiyonu gelişen ve gelişmeyen çalışmaya dahil edilene hastalar Charlson Komorbidite İndeksi, başvuruda Rockall skoru, Endoskopik Rockall skoru ve hastanede kalış süresi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır(tablo 4.8).

Tablo 4.8. Yatış Süresince Organ Disfonksiyon Gelişimini Etkileyen Skorlama

PARAMETRE	YATIŞ SÜRESİNCE ORGAN DİSFONSKİYON GELİŞEN			YATIŞ SÜRESİNCE ORGAN DİSFONSKİYON GELİŞMEYEN			p DEĞERİ
	25	75	Median	25	75	Median	
Charlson Komorbidite İndeksi	4	8	6	3	6	5	0.01
Başvuru Rockall Skoru	3	6	4	2.25	4	3	<0.01
Endoskopik Rockall Skoru	5	9	6	4	7	5	0.006
Hastanede Kalış Süresi	6	14	10	5	8	6	<0.01

Çalışmaya dahil edilen hastalar taburculuk sonrası tekrar kanama açısından değerlendirildiğinde 499 hastanın 39 tanesinde tekrar kanama nedeni ile hastaneye başvurduğu tespit edilmiştir. Hastaların NSAİİ,PPI ve SSRI gibi ek ilaç kullanımı ile tekrar kanama açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir(sırasıyla $p=0.92$, $p=0.81$, $p=0.94$). 39 hastanın ilk başvuru şikayeti incelendiğinde 12 hastanın melena,10 hastanın hemotekezya,8 hastanın

hematemez+melena, 7 hastanın melena ve 2 hastanın hematemez+hemotekezya şikayeti ile başvurduğu tespit edilmiştir ve başvuru şikayeti ile tekrara kanama arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir($p=0,7$). Taburculuk sonrası tekrar kanama ile başvuru anında yoğun bakım ihtiyacı, başvuru anında ve yatış süresince ES replasman ihtiyacı, daha önce GİS kanama öyküsü arasında ilişki incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir(sırasıyla $p=0.4$, $p=0.8$, $p=0.53$, $p=0.50$). Endoskopik tedavi yapılan 131 hastanın 14 tanesinde taburculuk sonrası tekrar kanama saptanırken, endoskopik tedavi yapılmayan 368 hastanın 25 tanesinde taburculuk sonrası tekrar kanama tespit edilmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır($p=0,21$). Taburculuk sonrası tekrar kanaması olan hastaların sadece bir tanesinde yatış süresince organ disfonksiyonu gelişmiştir($p=0,23$). Taburculuk sonrası tekrar kanaması olan ve olmayan hastalar Charlson Komorbidite İndeksi, başvuruda Rockall skoru, endoskopik Rockall skoru ve hastanede kalış süresi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır(tablo 4.9.)

Tablo 4.9. Taburculuk Sonrası Tekrar Kanamayı Etkileyen Skorlamalar

PARAMETRE	TABURCULUK SONRASI TEKRAR KANAYAN			TABURCULUK SONRASI KANAMAYAN			P DEĞERİ
	25	75	Median	25	75	Median	
Charlson Komorbidite İndeksi	4	6	5	3	6	5	0.09
Başvuru Rockall Skoru	3	5	4	3	4	3	0.18
Endoskopik Rockall Skoru	4	7	6	4	7	5	0.08
Hastanede Kalış Süresi	4	10	6	5	8	6	0.96

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastanede kalış süresini etkileyen parametreler incelendiğinde; başvuru anında hipotansif olanların hastanede kalış süresi

ortalama $7 \pm 2,5$ gün iken, başvuru anında hipotansif olmayanlar 6 ± 2 gün olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0.01$). Başvuru sırasında taşikardik olan hastaların hastanede kalış süresi arasında ilişki incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0.69$). Çalışmaya dahil edilen hastaların yatış süresince organ disfonksiyonu gelişmesi hastanede yatış süresini uzatmış olduğu tespit edilmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.01$). Hastanede kalış süresi ile endoskopik bulgu ilişkisi araştırıldığında endoskopik bulgu varlığı hastanede kalış süresini uzatmadığı tespit edilirken; endoskopik tedavi yapılan hastaların ortalama $7 \pm 2,5$ gün olarak tespit edilmiş ve endoskopik tedavi yapılan hastaların yapılmayan hastalara göre daha uzun süre hospitalize edildiği saptanmıştır. ($p<0,01$).

5.TARTIŞMA

Günümüzde ölüm nedenlerin başında trombotik hastalıklar gelmektedir. Gelişen teknolojinin de yardımıyla çağımızda trombüs gelişiminin önleyen ya da trombüs yıkımını sağlayan çok sayıda ilaç üretilmiştir ve bu ilaçların en sık yan etkilerinden biri olan akut gastrointestinal sistem kanaması sık görülen, hayatı tehdit edici olabilen, uygun tıbbi yönetim durumu gerektiren bir klinik tablodur. Günümüzde gelişen tıbbi tanı ve tedavi olanaklarına rağmen özellikle yaşlı hastalarda ek hastalıkları ve kullanılan antitrombotik ilaçlar nedeni ile yüksek mortalite görülebilmektedir.

Retrospektif olarak ele alınan çalışmamızda demografik veriler incelendiğinde çalışma grubunun %62.3'ünün, kontrol grubunun %58.9'unun erkek olduğu saptanmıştır. Literatürde Longstreth ve arkadaşlarının çalışmasına (53,54) benzer olarak erkek popülasyonda GİS kanaması geçiren hastanın daha çok olduğu gözlenmiştir. Erkek hastalarda GİS kanamasının daha sık görülmesinin sebebi; komorbid hastalığın daha sık görülmesi, premenopozol dönemde hormonal faktörlerin etkisi ile gastrik mukozanın daha çok korunması ve sigara/alkol gibi alışkanlıkların erkekler tarafından daha çok tüketilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda antitrombotik tedavi alan hastaların genellikle ileri yaşlı olması nedeni ile iki grup arasından istatistiksel açıdan anlamlı farklılığa yol açmaması için her iki grupta hasta yaşı 45 yaş üstü olarak alınmıştır ve GİS kanaması görülen ortalama yaş çalışma grubunda 74, kontrol grubunda 70 olarak bulunmuştur ve sonuçlarımız literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Literatürde Thomopoulos ve ark(55) yaptığı antikoagulan kullanan ve kullanmayan GİS kanamalı olguların ele alındığı çalışmada kullanan grupta yaş ortalamasını. 67.7 ± 11.3 , kullanmayan grupta ise $62,9 \pm 17,5$ olarak bildirmişlerdir. İleri yaş olgularda GİS kanamanın daha fazla görülmesi yaşla birlikte ortaya çıkan komorbid hastalıklar ve almakta oldukları ilaçların yan etkisine bağlanmıştır.

Çalışmamızda çalışma grubunun dağılımını incelendiğinde %29 oranında ASA, %21 oranında warfarin, %11 oranında klopidogrel, % 7 oranında YÇOAK, %3 oranında DMAH şeklinde olduğu görülmüştür. Literatürde Robertson ve ark. çalışmasında olguların %34.4 ü ASA, % 11.3 klopidogrel, %19.1 warfarin ve sadece 1

hasta dabigatran kullandığı bildirmişlerdir. Türkiyede 2018 yılında yapılan bir çalışmada % 29.5 hastada ASA,% 9.6 hastada warfarin,% 8.9 hastada DMAH,% 6.8 hastada klopidogrel,% 5.5 hastada DOAK kullanımı bildirilmiştir(56). Litartürdeki dağılım oranları ortalama olarak benzer olan çalışmamızda DOAK oranının yüksek olması son zamanlarda bu ilaçların doktorlar tarafından daha çok reçete edilmesine ve çalışma grubumuzun hasta sayısının iki çalışmaya göre daha fazla olmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda çalışma grubunda yer alan hastaların antitrombotik ilaç kullanım endikasyonu %38'i KAH, %15'i SVO, %12 si atriyal fibrilasyon(AF), % 8 i kalp kapak replasmanı nedeni olduğu saptanmıştır. Türkiyede yapılan anti-koagülan kullanan ve kullanmayan arasında yapılan çalışmada antikoagülan kullanım endikasyonu %31'i atrial fibrilasyon, %24'ü SVO, %10 kalp kapak replasmanı olarak bildirilmiştir(57). Yine ülkemizde Alay ve ark.(58)yaptığı çalışmada antikoagülan tedavi endikasyonu %50 kalp kapak replasmanı, %21 SVO, %21 atrial fibrilasyon olarak tanımlamıştır. Bizim çalışmamızda KAH ön plana çıkmasının sebebi olarak çalışma grubunda antiplatelet ilaç kullanan hastalara da yer verilmesine ve çalışma grubu arasında eşit sayıda dağılım olmamasına bağlanmıştır.

Bilindiği üzere Üst GİS kanaması alt GİS kanamasından daha fazla oranda görülmektedir(59,60). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olup çalışma grubunda üst GİS kanama %74.8 alt GİS kanama % 11.7 oranında, kontrol grubunda üst GİS kanama %81.6 alt GİS kanama % 10 oranında tespit edilmiştir.

Çalışmamızda çalışma grubunda yer alan hastaların en sık başvuru şikayeti %28.6 oranında hemotekezya iken kontrol grubu hastaların en sık başvuru şikayeti ise %33.9 oranında hematemez olarak saptanmıştır ve başvuru şekilleri arasında iki grup arasında fark tespit edilmiştir ve bulgularımız literatür ile farklılık göstermiştir. Lewis ve ark.(61) GİS kanamasının en sık başvuru şeklini melena;Thomopoulos ve ark.(62)antikoagülan tedavi alan grupta ve almayan grupta en sık başvuru şikayetini yine melena olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise çalışma grubunda yer alan hastaların en sık ikinci başvuru nedeni %26.8 oranında melena olarak saptanmıştır. Bilindiği üzere masif üst GİS kanaması olan hastalarda başvuru şikayeti olarak hemotekezya görülmektedir. Çalışmamızda çalışma grubunda hemotekezya oranının yüksek olması çalışma grubunda yer alan hastaların başvuru anında hemodinamik

olarak instabilite göstermesi, başvuru anında Hgb değerinin daha düşük olması, başvuru anında Es replasman ihtiyacının daha fazla olması , başvuru anında yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olması kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmasına bağlanmıştır. Ayrıca çalışmamıza alt GİS kanama nedeni ile başvuran hastaların dahil edilmesi başvuru şikayetlerin literatür ile farklılık göstermesine katkıda bulunduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda çalışma grubunda yer alan hastaların kontrol grubuna göre başvuru anındaki hemoglobin ve hematokrit değeri daha düşük bulunmuştur ve Barada ve ark.(63) yaptığı çalışmayla benzer bulgular elde edilmiştir. Barada ve ark. bu farklılığı antitrombotik ilaç kullanan hastaların daha fazla komorbid hastalığı olmasına ve antitrombotik ilaçların anemiye yol açmasına bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu farklılığın sebebi olarak Barada ve ark. çalışmasına benzer olarak Charlson Komorbidite İndeks skorunun çalışma grubunda daha yüksek olması şeklinde açıklanmıştır. Çalışmamızda çalışma grubunda yer alan hastaların Charlson Komorbidite İndeksi ortalama 5 olarak hesaplanırken kontrol grubunda yer alan hastaların 4 olarak hesaplanmıştır. Bulgularımız literatür ile uyumlu tespit edilmiştir(62).

Çalışmamızda çalışma ve kontrol grubunda ortalama olarak INR değeri 1.1 bulunurken iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında bizim çalışmamıza göre INR değeri daha yüksek bulunmuştur(64). Neden olarak çalışmamıza kronik karaciğer hastalığı tanısı olan hastaların alınmaması gösterilmiştir, karaciğer koagülasyonun hemen her aşamasında yer alan koagülasyon faktörlerin üretilidiği önemli bir organdır, bu yüzden kronik karaciğer hastalığında koagülasyon sentezinin bozulmasına bağlı olarak INR'nın uzadığı bilinmektedir. Ayrıca iki grup arasında ortalama değerlerin aynı olması çalışma grubuna INR de uzamaya yol açmayan antiplatelet ve DOAK tedavi alan hastaların dahil edilmesine bağlanmıştır.

Çalışmamızda başvuru anında yoğun bakım ihtiyacı çalışma grubunda %62, kontrol grubunda %38 olarak tespit edilmiştir.Literatürde Thandassery ve ark.(65) hastaların %21.5 YBÜ ihtiyacı olduğunu,Wang ve ark.(66) %21.5 hastanın YBÜ'de takip edildiğini bildirmişlerdir.Çalışmamızda yoğun bakım yatış oranının literatüre göre çok yüksek olması hastanemizin üçüncü basamak olması,çevre illerden fazla sayıda

hasta sevk edilmesine ve hastaların yakın vital takibi için yoğun bakıma yatırılmasına bağlanmıştır. Ayrıca iki grup karşılaştırıldığında çalışma grubunda yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olması; çalışma grubunda yer alan hastaların daha fazla komorbid hastalığı, başvuru anında Rockall Skorunun daha yüksek olmasına, hastane başvuru sırasında daha fazla hastanın hemodinamik olarak instabil olmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda çalışma grubunda %61.4, kontrol grubunda % 38.4 olmak üzere çalışmaya dahil edilen tüm hastaların %67'sinde başvuru anında ES replasman ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Bulgularımız literatüre oranla daha yüksek tespit edilmiş olması çalışmaya dahil edilen hastaların 45 yaş üstü olması ve göreceli olarak antitrombotik ilaç kullanımının fazla olmasına bağlanmıştır. İki grup arasındaki farklılığa yol açan nedenlerden biri de çalışma grubundaki hastaların başvuru anında prerenal azoteminin kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına bağlanmıştır. Bilindiği üzere GİS kanamasında BUN artışı akut kan kaybına bağlı hipovolemiden kaynaklanmaktadır.

Gis kanamasının tanı ve tedavide en etkili yöntemin endoskopi olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda çalışma ve kontrol grubunda endoskopik bulgu açısından farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmaya alınan tüm hastaların endoskopik bulguları incelendiğinde %26.2 gastrik ülser %17.5 duodenal ülser %8.2 eroziv gastrit tespit edilmiş olup literatür ile uyumlu saptanmıştır. Lakhwani ve ark. çalışmasında peptik ülser %61,7, eroziv gastrit %21,9, özefagus varisi %10,9 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda varis dışı kanamalar dahil edilmesi nedeni ile endoskopik bulgu olarak özefagus varis kanaması ile ilgili bir oran belirtilmemiştir.

Endoskopik bulgu olarak ülser tespit edilen hastaların Forrest sınıflamasına göre çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında çalışma grubunda en sık Forrest 3 ülser, kontrol grubunda ise en sık Forrest 2a ülser tespit edilmiştir ve istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında Mokhtare ve ark. yaptığı çalışmada %77 oranında Forrest 3 ülser bildirmişlerdir. Kontrol grubunda bu farklılığın sebebi olarak çalışma grubuna göre daha az sayıda hastanın PPI kullanması olarak yorumlanmıştır.

Çalışmamızda endoskopik olarak odak tespit edilemeyen hastalara kolonoskopi yapılmıştır. Kolonoskopide görülen bulgular yaşa göre değişmekle

birlikte en sık sebep olarak bening anorektal hastalıkları gösterilmiştir. Çalışmamızda çalışma ve kontrol grubu kolonoskopik bulgu açısından karşılaştırıldığında çalışma grubunda %26.6 rectal ülser, kontrol grubunda %35.4 hemoroid tespit edilmiştir. Çalışma grubunda rectal ülserin ön plana çıkması kolonoskopi yapılan hasta sayısının yetersiz olmasına bağlanabilmektedir.

Çalışmamızda endoskopik tedavi uygulama oranı çalışma grubunda %26.7, kontrol grubunda %29.6 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasından uygulanan tedavi yöntemleri istatistiksel açıdan farklı olmayıp; en çok skleroterapi yöntemi ile adrenal enjeksiyonu yapılmış olup bunu argon plazma koagülasyonu takip etmiştir. Çalışma grubunda %65, kontrol grubunda %69 hastaya adrenal enjeksiyonu, çalışma grubunda %15.9, kontrol grubunda %16.1 hastaya argon plazma koagülasyonu, çalışma grubunda %14.4, kontrol grubundan %9.6 hastaya endoklip tedavi yöntemi uygulanmıştır. Literatürde Thandassery ve ark.(67) hastaların %7.5'ine EBL, %7.5'ine kombine heater probe ve skleroterapi, %5.1'ine skleroterapi, %2.7'sine hemoklip yapıldığını bildirmişlerdir. Bu farklılığın sebebi olarak öncelikle varis kanamaları çalışmamıza dahil edilmediği için EBL oranı verilememiştir. Ayrıca her merkezin endoskopik tedavi tecrübesi farklı olması nedeni ile bu farklılık ortaya çıkmış olabilir. Çalışmamızda çalışma grubundan 1, kontrol grubundan 2 hasta kanama kontrolü sağlanamadığı için genel cerrahi bölümüne devredilmiştir. Çalışma grubunda yer alan hasta post-operatif dönemde exitus olduğu, kontrol grubunda yer alan iki hastanın post-operatif dönemde taburcu edilmiştir. Türkiye'de 2014 yılında yapılan bir çalışmada OAK kullanan olguların %10'una, kullanmayan olguların %14.4 üne cerrahi girişim yapıldığı ve cerrahi açısından OAK kullanımının fark yaratmadığı bildirilmiştir(57). Çalışmamızda bu oranın düşük olması hastaların medikal ve endoskopik müdahaleye kısa sürede ulaşabilmesine bağlanmıştır.

Çalışmamızda başvuru anında yoğun bakım ihtiyacı açısından iki grup karşılaştırıldığında çalışma grubunun yoğun bakım ihtiyacı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan daha yüksek tespit edilmiştir($p=0.01$). Çalışma grubunun başvuru anında Hgb değerinin daha düşük olması, Charlson Komorbidite İndeksinin daha yüksek olması, çalışma grubunda başvuru anında hipotansif olan hasta sayısının daha fazla olmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda çalışma ve kontrol grubunda hastanede yatış süresi ortalama 6 gün olarak tespit edilmiştir. Literatürte bakıldığında yatış süreleri ortalamaları Thomopoulos ve ark'nın (68) çalışmasında OAK kullanan grupta 7,7 gün OAK kullanmayan grupta ise 5,9 gün olarak saptanmıştır. Türkiye de 2014 yılında yapılan bir çalışmada(57) OAK kullanan grupta hastanede kalış süresi 6,2 gün kullanmayan grupta ise 5.8 gün olarak bulunmuş olup her iki grup arasında yatış süresi açısından farklılık tespit edilmemiştir.Çalışmamızda çalışma ve kontrol grubu arasında hastane yatış süresi açısından istatistiksel bir farklılık tespit edilmemesinin sebebi hastanemizin GIS kanamasına multidisipliner yaklaşımına bağlanmıştır.Çalışmamızda genel olarak hastanede kalış süresini etkileyen faktörler incelendiğinde başvuru anında hemodinamik olarak instabil olan hastaların daha uzun süre hospitalize edildiği tespit edilmiştir, bunun sebebi hipotansif hastalarda gelişmiş olan organ disfonksiyonu bozukluğuna bağlanmıştır. Ayrıca çalışmamızda endoskopik tedavi yapılan hastaların yapılmayan hastalara göre hastanede daha uzun süre kaldığı tespit edilmiş olması tedavi ihtiyacı olan hastaların tekrara kanama insidansının daha yüksek olmasına yorumlanmıştır.

Çalışmamızda çalışma ve kontrol grubu yatış süresince organ disfonksiyonu gelişmesi oranında incelendiğinde çalışma grubunun %9.3 kontrol grubunun %7.1 oranında organ disfonksiyonu geliştiği tespit edilmiştir. Organ disfonksiyonu gelişmesinde etkili olan faktörler incelendiğinde; Gis kanaması en önemli predispozan faktörlerden biri olan NSAİİ grubunun yatış süresince organ disfonksiyonu üzerine istatistiksel bir etki göstermemiştir. Çalışmamızda %26.25 oranında NSAİİ kullanımı tespit edilmiş,çalışmamızdaki bu oran literatüre göre biraz düşük olup bunun nedeni olarak hastalarımızın başvuru anında alınan anamnezin eksik doldurması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bir diğer faktör olan hastaların başvuru anında sistolik kan basıncının 90 mm-Hg altında olması organ disfonksiyonu gelişmesi açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yaptığı saptanmıştır.. Çünkü başvuru anında hipotansif olan hastaların sıvı replasman tedavisinin aksaması nedeni ile reversible/irreversible olarak organ hasarına yol açtığı bilinmektedir.

Çalışmamızda çalışma grubu ve kontrol grubunda benzer oranda taburculuk sonrası yeniden kanama gözlenmiştir. Literatürde Choudari ve ark. yaptığı antikoagülan kullanımı ve kullanmayanın karşılaştırıldığı çalışmada iki grup arasında

yeniden kanama açısından benzerlik saptanmamıştır. Antitrombotik kullanımının yeniden kanama insidansı üzerine bir etkisi olmadığı söylenebilmektedir. Taburculuk sonrası tekrar kanamayı etkileyen faktörler incelendiğinde; yapılan benzer çalışmaların aksine PPI kullanımının tekrar kanama üzerine bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir(69). Beklenenin aksine bizim çalışmamızda Charlson Komorbidite İndeksi, tekrar kanamayı ve mortaliteyi ön görmede kullanılan başvuru anında Rockall ve endoskopik Rockall Skorlaması taburculuk sonrası kanayan ve kanamayan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bunun sebebi bu skorlama sisteminin subjektif olarak yorumlanmasına bağlanmıştır(70,71). Ayrıca çalışmamızda çalışma grubu kendi içerisinde TDP, K vitamini, PCC gibi reversal tedavi alan ve almayanlar açısından değerlendirildiğinde reversal tedavi alan grubun almayan gruba göre taburculuk sonrası tekrar kanama nedeni ile başvuru oranı oldukça düşük tespit edilmiştir.

Çalışmamızın sonlanım noktası olan 1 aylık mortalite oranına bakıldığında çalışma grubunda %8.9 kontrol grubunda %4.7 oranında hastanın mortal seyrettiği tespit edilmiştir. Çalışma grubunda mortalite oranı daha yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,1$). Literatüre bakıldığında Thomopoulos ve ark'nın(72) çalışmasında antikoagülan kullanan hastalarda mortalite %3.6, antikoagülan kullanmayan grupta ise %3.3 olarak bulunmuşlardır. Sonuç olarak düşünülenin aksine antitrombotik ilaç kullanımının mortalite üzerinde mortaliteyi artırıcı etkisi bulunmamıştır(73). GİS kanamalı genel hasta popülasyonunda mortaliteyi; erkek cinsiyet 3 kat, hipertansiyon 4 kat, diyabetes mellitus 2,8 kat, koroner arter hastalığı 2,8 kat, serebrovasküler hastalık 3,8 kat arttırdığı bilinmektedir (74). Bizim çalışmamızda da antitrombotik kullanan olgularda mortalitenin diğer gruba göre nispeten fazla görülmesi; Charlson Komorbidite İndeks ve Rockall skorunun daha yüksek olmasına, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmasa da çalışma grubunda yer alan hastalarda yatış süresince daha fazla oranda organ disfonksiyonu gelişmiş olmasına bağlanmıştır. Prognozu belirlemek amacı ile kullanan Rockall skoru Mokhtare ve ark(58) mortalite gözlenen hastalarda ortalama 4.5 ± 1.6 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda mortal seyreden hastaların Rockall skoru ortalama 6 ± 2 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda Rockall skorunun daha yüksek

olması çalışmaya dahil edilen hasta yaşının 45 yaş üstü olması ve ileri yaşta komorbid hastalık insidansının artmasına bağlanmıştır.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Retrospektif olan yapılan çalışmamızda GİS kanama nedeni ile başvuran antitrombotik ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar klinik özelliklerine, tanı ve tedavi yaklaşımları, başvuruda yoğun bakım ihtiyacı, hastanede kalış süresi, takibinde gelişen 1 aylık mortalite ve bunları etkileyen faktörler açısından incelenmiş ve literatüre bilgileri ile karşılaştırılmıştır.

Hastaların yaş ortalaması çalışma grubunda 74 ± 7.5 , kontrol grubunda 70 ± 10.5 yıldır. Her iki grupta da Gis kanama erkek popülasyonda daha çok görüldüğü tespit edildi. Hastaların başvuru şikayeti çalışma grubunda hemotekezya kontrol grubunda hematemezdi. Çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında NSAİİ, PPI, SSRI gibi ek ilaç kullanan hasta sayısı benzerdi.

Laboratuvar verileri açısından çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında başvuru anında hemoglobin, hematokrit değeri çalışma grubunda daha düşük, prerenal azotemi ise çalışma grubunda daha yüksekti. Başvuru anında YBÜ ihtiyacı ve başvuru anında ES replasman ihtiyacı çalışma grubunda daha yüksek olduğu tespit edildi. fazlaydı.

Her iki grupta da en sık görülen endoskopik bulgu eroziv gastrit iken; en sık görülen kolonoskopi bulgusu çalışma grubunda soliter rectal ülser, kontrol grubunda hemoroid olarak görüldü. Forrest sınıflandırması açısından her iki grup karşılaştırıldığında çalışma grubunda forrest 3 ülser, kontrol grubunda forrest 2a ülserin daha fazla olduğu tespit edildi. Çalışma ve kontrol grubunda benzer oranda endoskopik tedavi uygulandığı ve endoskopik tedavi yöntemi olarak da en çok adrenalin enjeksiyonu yapıldı. Antitrombotik ilaç kullanımının endoskopik tedavi oranını artırmadığı tespit edildi. Çalışma grubundan 1 kontrol grubundan 2 hasta endoskopik ve medikal tedavi metodu ile GİS kanaması kontrol altına alınamadı ve cerrahi bölümüne devir edildi.

Hastanede kalış süresi her iki grupta benzer olduğu, antitrombotik ilaç kullanımının hastanede kalış süresini artırmadığı tespit edildi. Taburculuk sonrası tekrara kanama açısından her iki grubun benzer olduğu ama rekurren kanama görülme oranının çalışma grubunda daha yüksek olduğu tespit edildi. Yatış süresince organ disfonksiyon gelişim oranı açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan bir farklılık tespit edilmedi.

Çalışmanın primer sonlanım noktası olan 1 aylık mortalite çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak benzer oranda görüldüğü, antitrombotik ilaç kullanımının 1 aylık mortalite üzerinde anlamlı bir etki göstermediği tespit edildi. En sık mortalite nedeni her iki grupta da septik şok ve GIS kanaması olarak tespit edildi. 1 aylık mortaliteyi etkileyen en önemli parametrelerin Charlson Komorbidite indeksi, başvuru anında Rockall Skoru ve endoskopik Rockal Skoru olarak tespit edildi.

Sonuç olarak yapılan çalışmamızda iki grup karşılaştırıldığında; antitrombotik ilaç kullanan hastaların başvuru anında yoğun bakım ihtiyacı başvuru anında ES replasman ihtiyacının daha fazla olduğu tespit edilmekle birlikte antitrombotik ilaç kullanımının hastanede kalış süresi, yatış süresince organ disfonksiyonu gelişmesi ve 1 aylık mortalite üzerinde istatistiksel bir fark yaratmadığı tespit edildi.

Çalışmamızda antitrombotik kullanımının Gis kanaması ve mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmemekle birlikte, bu alanda geniş hasta popülasyonu ve kriterlerle daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Harrison's Principles Of Internal Medicine Kısım 6 Onkoloji Ve Hematoloji, Bölüm 3 Hemostaz Hastalıklar;Antitrombosit,Antikoagulan Ve Fibrinolitik İlaçlar Jeffrey I Weitz
2. Lange Klinik Uygulamada Hematoloji 3.Kısım Hemostaz Bozuklukları 33 ; Trombotik Bozuklarının Tedavisinde Antikoagulasyon
3. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı; Hematoloji Bilim dalı
4. Türk Hematoloji Derneği;Antikoagulan Tedavi
5. Witt DM et al. Effect of warfarin on intracranial hemorrhage incidence and fatal outcomes. *Thromb Res* 2013;132:770-5.
6. Garcia Rodriguez LA et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011;123:1108-15
7. Lange Güncel Tıbbı ve Tedavi 2016 Bölüm 15 Gastrointestinal Hastalıklar 1.Kısım;Akut Üst Gis Kanama Genel Bilgiler
8. Harrison's Principles of Internal Medicine Bölüm 6 Sindirim Sistem İşlevindeki Değişiklikler; GİS Kanama
9. Lange Güncel Tıbbı ve Tedavi 2016 Bölüm 15 Gastrointestinal Hastalıklar 2.Kısım;Akut Alt Gis Kanama Genel Bilgiler
10. Ruff CT, et al Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–962.
11. A Comparison of the Rate of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin *Am J Gastroenterol* advance online publication, 28 February 2017; doi: 10.1038/ajg.2017.39

12. Marmo R et al. Italian registry on upper gastrointestinal bleeding (Progetto Nazionale Emorragie Digestive–PNED 2). 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: 1284–91
13. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2007 Akut Üst Gis Kanama 230 Olgunun Analizi
14. K. Celinski, H. Cichoż-Lach, A. Madro, M. Slomka, B. Kasztelan-Szczerbinska, T. Dworzanski: Non-variceal upper gastrointestinal bleeding-guidelines on management. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 59 (2): 215–229, 2008.
15. Bernert J, Messman H, Diagnosis And Management of Lower GIS Bleeding. *Nat Rew Gastroenterol Hepat* 2009
16. Stephen C. Hauser, Darrell S. Pardi, Jonh J. Poterucha: Mayo Clinic Gastroenterology And Hepatology Board Rewiev. Chapter 17: Nonvariceal Gastrointestinal Tract Bleeding. Jeffrey A. Alexander, M.D: Second Edition. Informa Healthcare 2008, Pp. 151-158
17. Yüceyar H: Gastrointestinal Sistem Acil Hastalıkları. 2005, s. 96-108
18. Gastroenteroloji El Kitabı Tanı ve Tedavi Dördüncü Baskı IV Gastrointestinal Aciller 14; Akut Gastrointestinal Kanama (82-93)
19. Chalasani N, Patel K, Clark W S, Wilcox C M, The prevalence and significance of leukocytosis in upper gastrointestinal bleeding. *The American journal of the medical sciences*, 1998. 315(4): p. 233-236.
20. Bass BL, Turner DJ. Acute gastrointestinal hemorrhage. Townsend CM (ed). *Sabiston Textbook of Surgery*. 17th edition. Philadelphia: Saunders Company; 2004. 1244-1255.
21. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997;336:1054–8.

22. Lau JYW, Sung JJY, Lee KKC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310–16.
23. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, et al. , (2002). Meta-analysis: the efficacy of intravenous H₂-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* ; 16:1137.
24. Lai KC, Hui FM, Wong WM, et al. Treatment of *H. pylori* in patients with duodenal ulcer hemorrhage -a long term randomized, controlled study. *Am Gastroenterol* 2000; 95: 2225-32.
25. Parasa S, Navaneethan U, Sridhar AR. End-stage renal disease is associated with worse outcomes in hospitalized patients with peptic ulcer bleeding *Gastrointest Endosc* 2013;77:609–16.
26. Laine L, Mcquaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials *YJCGH AGA Inst* 2009; 7:33–47
27. Aslan A, Temiz M, Semerci E. Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalarına yaklaşım. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 5: 46-51
28. Marmo R, et al., Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *The American journal of gastroenterology*, 2007. 102(2): p. 279-289.
29. Sung J J, et al., Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of bleeding non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut*, 2007.
30. Graham DY, Smith JL. , (1981). The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* ; 80:800.
31. Habib A, Sanyal AJ. , (2007). Acute variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc Clin N Am* ; 17:223.
32. Fue F, Garcia-Pgan JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in the patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056

33. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, et al. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl Med* 1999; 340: 988-93
34. Goulis J, et al., Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology*, 1998. 27(5): p.1207-1212.
35. Hsieh W-J, et al., The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *The American journal of gastroenterology*, 1998. 93(6): p. 962-966
36. Ioannou G N, Doust J, Rockey D C, Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *The Cochrane Library*, 2003.
37. Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al. , (2002). Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* ; 35:609.
38. Seo YS, Park SY, Kim MY, et al. , (2014). Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* ; 60:954.
39. Pitcher J, Safety and effectiveness of the modified Sengstaken-Blakemore tube: a prospective study. *Gastroenterology*, 1971. 61(3): p. 291-298.
40. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation for the prevention of variceal rebleeding. A prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 461-5.
41. Corley DA, Stefan AM, Wolf M, et al. , (1998). Early indicators of prognosis upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* ; 93:336.
42. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group , (2010). International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* , ; 152: 101-113.

43. 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; 347:1138.
44. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316–21.
45. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet* 2009; 373:42–47.
46. Hyett BH, Abougergi MS, Charpentier JP, et al. (2013). The AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*; 77:551.
47. Cryer B, Feldman M. (1999). Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology*; 117: 17.
48. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119:624–38.
49. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. (1993). Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants in elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 153:1665.
50. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-428.
51. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol* 1997; 42: 857-865.
52. Desai J, Granger CB, Weitz JI, (2013). Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc*; 78:227.

53. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 206-10
54. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage. A population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 419-24.
55. Thomopoulos KC, Mimidis KP, Theocharis GJ, Gatopoulou AG, Kartalis GN, Nikolopoulou VN. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1365-8.
56. Bozkurt Y;Gastrointestinal kanama ile başvuran hastalarda yeni oral antikoagülan kullanım sıklığı ve prognoza etkisi;Çukurova Üniveritesi Tıp Fakültesi Hastanesi 2018
57. Ulaş N, Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması ile Başvuran Hastalarda Oral Antikoagülan Kullanım Birlikteliği, Endoskopi Bulguları ve Klinik Yönetimi; İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye,2013
58. Mokhtare M., Bozorgi V., Agah S., et al. , (2016). Comparison of Glasgow-Blatchford score and full Rockall score systems to predict clinical outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Clinical and Experimental Gastroenterology* :9 337–343
59. Longstreth GF., (1995). Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterology*; 90: 206-210.
60. Zuccaro G., (1998). Management of the adult patient with acute lower gastrointestinal bleeding. American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterology*; 93: 1202-1208
61. Lewis, James D, Edward J, et al. Characterization of gastrointestinal bleeding inseverely ill hospitalized patients. *Critical Care Medicine* 2000; 28: 46-50.
62. Ateş F, Karıncaoğlu M, Aladağ M. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008; 15: 93-8.

63. Arom KV, Nicoloff DM, Kersten TE, Northrup WF 3rd, Lindsay WG, Emery RW. Ten-year follow-up study of patients who had double valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 1008-15.
64. Chikara Iino, Tatsuya Mikami, Takasato Igarashi, Tomoyuki Aihara, Kentaro Ishii, Jyuichi Sakamoto, Hiroshi Tono and Shinsaku Fukuda. Evaluation of scoring models for identifying the need for therapeutic intervention of upper gastrointestinal bleeding: A new prediction score model for Japanese patients.
65. Thandassery R.B. , Sharma M. , John A.K., et al. , (2015). Clinical Application of AIMS65 Scores to Predict Outcomes in Patients with Upper Gastrointestinal Hemorrhage *Clin Endosc* ;48:380-384
66. Wang CH, Chen YW, Young YR, et al. , (2013). A prospective comparison of 3 scoring systems in upper gastrointestinal bleeding. *AJEM* ; 31: 775-778.
67. Thandassery R.B. , Sharma M. , John A.K., et al. , (2015). Clinical Application of AIMS65 Scores to Predict Outcomes in Patients with Upper Gastrointestinal Hemorrhage *Clin Endosc* ;48:380-384
68. Thomopoulos KC, Mimidis KP, Theocharis GJ, Gatopoulou AG, Kartalis GN, Nikolopoulou VN. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1365-8.
69. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997;336:1054
70. Robertson M, Risk stratification in acute upper GI bleeding: comparison of the AIMS65 score to the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems, *Gastrointestinal endoscopy*(2015),doi:10.1016/j.gie.2015.10.021.
71. Nakamura S, Matsumoto T, Sugimori H, Esaki M, Kitazono T, Hashizume Prognostic value of endoscopic hemostasis and the AIMS65 score in Japanese patients. *Digestive endoscopy : official journal of Gastroenterological Endoscopy Society*. 2014;26:369-76.

72. TA, MD, Murdoch M, MD, Nelson Douglas B, MD. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. Georgia, Gastrointestinal Endoscopy 2001; 53: AB4391.
73. Köseoğlu Z, Kara B, Akın MS, Canataroğlu A ve ark. Özefagus varis dışındaki üst gastrointestinal sistem kanamalı 364 olgunun değerlendirilmesi. Akademik Acil Tıp Dergisi, JAEM 2011; 10: 165-70.
74. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticagulant related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention. Am J Med 1993; 95: 315-28.



