

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ACİL SERVİSE AKUT ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMASIYLA
BAŞVURAN HASTALARDA LOKAL TRANEKSAMİK ASİT UYGULAMASI:
PLASEBO KONTROLLÜ RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA**

Dr. Adnan KARADAŞ

**Acil Tıp Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi
2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ACİL SERVİSE AKUT ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMASIYLA
BAŞVURAN HASTALARDA LOKAL TRANEKSAMİK ASİT UYGULAMASI:
PLASEBO KONTROLLÜ RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA**

Dr. Adnan KARADAŞ

Acil Tıp Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN

Etik Kurul Onay: KIA 2016/196

2018

İÇİNDEKİLER.....	1
TEŞEKKÜR.....	4
KISALTMALAR DİZİNİ.....	5
TABLolar DİZİNİ.....	7
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	8
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. Gastrointestinal Kanama.....	10
2.1.1. Epidemiyoloji.....	10
2.1.2. Etiyoloji.....	11
2.1.3. Patofizyoloji.....	12
2.1.4. Tanı.....	13
2.1.4.1. Öykü.....	13
2.1.4.2. Semptomlar.....	14
2.1.4.3. Tıbbi İlaç Hikayesi.....	15
2.1.4.4. Fizik Muayene.....	15
2.1.4.5. Laboratuvar.....	17
2.1.4.6. Klinik Sınıflamalar.....	18
2.1.5. Görüntüleme Teknikleri.....	22
2.1.5.1. Endoskopi.....	22
2.1.5.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	23
2.1.5.3. Anjiyografi.....	23
2.1.5.4. Diğer Görüntüleme Teknikleri.....	24
2.1.6. Tedavi.....	25
2.1.6.1. Birincil Tedavi.....	25
2.1.6.2. İkincil Tedavi.....	27
2.1.6.2.1. Endoskopik Girişim.....	27
2.1.6.2.2. Sıvı Tedavisi.....	28
2.1.6.2.3. Kan Transfüzyonu.....	28
2.1.6.2.4. Tıbbi Tedavi.....	29

2.1.6.2.4.1.	Proton Pompa İnhibitörleri.....	29
2.1.6.2.4.2.	Somatostatin / Oktreotid.....	29
2.1.6.2.4.3.	Vazopressin.....	30
2.1.6.2.4.4.	Prokinetik Ajanlar.....	30
2.1.6.2.4.5.	H ₂ Reseptör Blokörleri.....	30
2.1.6.2.4.6.	Traneksamik Asit (TEA).....	31
2.2.	Traneksamik Asit ve Tıpta Kullanım Alanları.....	32
2.2.1.	Travma.....	32
2.2.2.	Epistaksis.....	33
2.2.3.	Post Operatif Cerrahi.....	33
2.2.4.	Menometroraji.....	34
2.2.5.	Hemoptizi.....	34
2.2.6.	Gastrointestinal Kanama.....	34
2.2.6.1.	İntravenöz Kullanımı.....	34
2.2.6.2.	Oral Kullanımı.....	35
2.2.6.3.	Lokal Kullanımı.....	35
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1.	Araştırma Dizaynı.....	37
3.2.	Araştırma Düzeni ve Popülasyonu.....	37
3.2.1.	Dahil Etme Kriterleri.....	37
3.2.2.	Dışlama Kriterleri.....	38
3.3.	Randomizasyon ve Maskeleyme.....	38
3.4.	Araştırma Protokolü ve Uygulanan Girişimler.....	39
3.5.	Sonlanım Ölçütleri.....	41
3.6.	İstatistiksel Yöntem.....	42
4.	BULGULAR.....	43
5.	TARTIŞMA.....	50
5.1.	Mortalite.....	52
5.2.	Yeniden Kanama.....	54
5.3.	Tekrarlayan Endoskopik Girişim.....	54
5.4.	Cerrahi Gereksinimi.....	55
5.5.	Tekrarlayan Acil Servis Başvurusu, Acil Servis ve Hastane Kalış Süresi.....	55

5.6. Advers Olay	55
5.7. Acil Serviste Uygulanan Kan ve Kan Ürünleri	56
5.8. Kısıtlılıklar	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. ÖZET	59
8. SUMMARY	60
9. EKLER	61
9.1. Olgu Rapor Formu	61
9.2. Etik Kurul Belgesi	63
10. KAYNAKÇA	65



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda ve geçirdiğim son 4 yılda boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, hep yanımda olduğunu hissettiğim tez danışmanım Doç. Dr. Nurettin Özgür Doğan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana emek veren, her konuda destek olan ve umutlarını hiç kaybetmemiş olan Prof. Dr. Murat Pekdemir'e, Doç. Dr. Serkan Yılmaz'a ve Doç. Dr. Elif Yaka'ya,

Bu yaşıma kadar benden umutlarını kesmeyen, hep yanımda olan ve devamlı sevgilerini gösteren anne, baba, ağabeylerim ve geri kalan kocaman aileme,

Uzmanlık sürecinde hep beni destekleyen, hep itici güç olan kardeş gibi eş kıdemim Dr. Seda Güney Pınar'a, sonradan tanımış olsam da bütün zor zamanlarımda yanımda kardeş gibi eş kıdemim Dr. Olcay Yeşil'e, uzmanlık eğitimimde en az hocalarım kadar emeği geçmiş olan bütün kıdemlilerime, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk ve övünç duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tezimin çalışma sıvılarını hazırlama aşamasında büyük yardımı olan acil servis sorumlu hemşiresi Kerime Günbay'a ve diğer acil servis çalışanlarına,

Tezimin grafik, tasarım ve düzenlenmesi konusunda her başım sıkıştığında yardımını esirgemeyen baldızım mimar Zeynep Gülser'e,

Eğitim alabilmek için hayatının ilk yıllarını çaldığım, sonrasında elini hiç bırakmadan destek olmak istediğim canım kızım Beril Karadaş'a,

Neredeyse ömrümün yarısı kadar yıldır kahrımı çeken, her zorlukta yanımda olan, son nefesimi verene kadar yanımda olmaktan gurur duyacağım, zorlu eğitim ve tez sürecinde sonsuz sabır gösteren çok kıymetlim, eşim Öğr. Gör. Dr. Ayşe Karadaş'a teşekkürü borç bilirim.

Dr. Adnan Karadaş

KISALTMALAR DİZİNİ

altGİK: Alt gastrointestinal sistem kanaması

AS: Acil servis

ASA: Asetilsalisilik asit

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

BT: Bilgisayarlı tomografi

BUN: Kan üre azotu

DM: Diyabetes mellitus

ES: Eritrosit süspansiyonu

EAKA: Epsilon-amino kaproik asit

GA: Güven aralığı

GBS: Glasgow-Blatchford Skorlaması

GİK: Gastrointestinal kanama

GİS: Gastrointestinal sistem

Hb: Hemoglobin

HT: Hipertansiyon

Htc: Hematokrit

INR: international normalized ratio

iv: İntravenöz

NG: Nazogastrik

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç

PAMBA: p-aminometilbenzoik asit

PCC: Protrombin kompleks konsantresi

PPI: Proton pompa inhibitörü

PT: Protrombin zamanı

PÜ: Peptik ülser

RR: Rölatif risk

RS: Rockall Skoru

t-PA: Doku plasminojen aktivatörü

TDP: Taze donmuş plazma

TEA: Traneksamik asit

TS: Trombosit süspansiyonu

üstGİK: Üst gastrointestinal sistem kanaması

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Üst gastrointestinal sistem kanama sebepleri

Tablo 2. Glasgow-Blatchford risk skoru

Tablo 3. Rockall skorlama sistemi

Tablo 4. Rockall skorlamasına göre yeniden kanama ve mortalite oranları

Tablo 5. AIMS65 skorlama sistemi

Tablo 6. AIMS65 skoru mortalite oranları

Tablo 7. Modifiye Forrest Sınıflaması

Tablo 8. Hastalara ait temel demografik özellikler

Tablo 9. Modifiye Forrest sınıflamasına göre kanama evreleri

Tablo 10. Araştırmadaki hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı

Tablo 11. Hastaların kanama etiyolojilerine göre dağılımları

Tablo 12. Hastalara uygulanan kan ve kan ürünlerinin dağılımı

Tablo 13. Araştırmadaki hastaların vital bulguları ve temel laboratuvar değerleri

Tablo 14. Araştırmanın primer ve sekonder sonlanım ölçütleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Traneksamik asidin antifibrinolitik etki mekanizması

Şekil 2. Çalışma akış şeması



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut üst gastrointestinal sistem kanaması (üstGİK) acil servise sık başvuru sebeplerinden biridir. ÜstGİK; yaş, komorbid hastalıklar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı gibi nedenlerle artmaktadır.^{1,2} Akut üstGİK'e bağlı mortalitenin azaltılmasında endoskopik teknikler ve uygulanan farmakolojik tedavilerin mutlak bir katkısı olsa da³, endoskopik teknikler her zaman ulaşılabilir değildir.

Plazminojenin plazmine çevrilmesini engelleyerek antifibrinolitik etkinliği olduğu bilinen traneksamik asit (TEA); birçok klinik durumda oral, intravenöz (iv) ve lokal uygulanabilen ilaçlardan biridir. Son yıllarda, CRASH-2 çalışması olarak da bilinen çok merkezli travma çalışmasında intravenöz yolla uygulanan TEA'nın, belirgin tromboembolik risk artışına yol açmaksızın multitravma hastalarında mortaliteyi azalttığı izlenmiştir.⁴ Bu çalışmanın ardından da TEA'nın çeşitli formlarının hemorajik olaylarda kullanıldığı birçok çalışma gündeme gelmeye başlamıştır. Bunlardan biri de, araştırma protokolü *Trials* dergisinde yayınlanan ve hala hasta toplanmasına devam edilen, akut üstGİK'e intravenöz TEA'nın uygulandığı HALT-IT çalışmasıdır.⁵

Geçmişte TEA'nın, lokal yolla uygulanmasının da etkili olabileceğini gösteren araştırmalar yayınlanmıştır.^{6,7,8} Fakat bu araştırmalar oldukça düşük sayıda hasta ile yapılmış ve farklı traneksamik asit dozları kullanılmıştır. Bu araştırmadaki amacımız, acil servise (AS) akut üstGİK ile başvuran hastalarda lokal olarak uygulanan TEA'nın kanamayı durdurmasında plaseboya üstünlüğünü test etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastrointestinal Kanama

Akut gastrointestinal sistem kanaması (GİK) toplumda yaygın olarak görülen önemli gastroenterolojik acillerden biridir. Hayati önem arz etmeyen kanamalar dışında, masif GİK'in mortalitesi %5-10 arasında seyretmektedir.⁹ Gastrointestinal kanamalar, kanama yerinin Treitz ligamanının üstünden ya da altından olmasına göre isimlendirilirler. Özofagus, mide ve duodenum kaynaklı kanamalar üstGİK, alt kısmından gelen kanamalar ise alt gastrointestinal sistemin kanaması (altGİK) olarak değerlendirilir. Yazının devamında ağırlıklı olarak üstGİK'ten bahsedilecektir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Son yıllarda endoskopinin ulaşabildiği ampulla vateri düzeyine kadar olan kanamalar üstGİK olarak tanımlanmakta, ampulla vateri düzeyinden terminal ileuma kadar bölümden kaynaklanan kanamalar ortaGİK ve terminal ileum ve kolon kaynaklı kanamalar ise altGİK olarak tanımlanmaktadır.¹⁰ Amerika Birleşik Devletleri'nde medikal tedaviler, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) uygulanan tedaviler, terapötik endoskopi ve cerrahi girişimlere rağmen üstGİK; yıllık %3,5-10 mortalite oranı ve yılda 100bin vakada 150'den fazla hastane yatışı sebebi olan abdominal acillerden birisidir.^{11,12} Yapılmış büyük serili çalışmalarda ölüm oranı üstGİK için %6-10'dur ve son 30-60 yıl arasında değişmeden kalmıştır.⁹ ÜstGİK'e bağlı ölüm oranları %9 civarında iken altGİK'e bağlı ölümler %4-6 civarındadır.^{1,13,14} Yaşla birlikte artış gösteren insidans, 30 yaşından sonra 75 yaşa kadar kümülatif artış göstererek 600 kata kadar artabilmekte ve erkeklerde neredeyse iki kat daha fazla görülmektedir.^{1,15,16} GİK olan hastaların neredeyse 1/3'ü başka sebeplerden dolayı hastanede yatan kişilerdir ve bu hastaların prognozu, altta yatan başka bir hastalık olmasından dolayı daha kötüdür. ÜstGİK insidansı 1990'lı yıllardan 2000'li yılların başına kadar önemli ölçüde azalmasına rağmen yeniden kanama ve mortalitede önemli azalma olmamıştır.¹⁷ Bütün üstGİK orijinli kanamaların neredeyse %30'unda, siroz hastalığı olan üstGİK hastalarının %90'ında görülen varis kanaması, hayatı tehdit edici şiddetli kanama sebebidir ve hızlı tanınmalıdır.¹⁸

2.1.2. Etiyoloji

ÜstGİK'in en yaygın sebepleri; aspirin ve NSAİİ ilaç kullanımının da dahil olduğu peptik ülser (PÜ) hastalığı, varis kanaması, Mallory-Weiss yırtıkları ve gastrik kanserlerin de dahil olduğu neoplazilerdir.^{13,19} Daha nadir görülen sebepler ise özofajit, eroziv gastrit/duodenit, vasküler ektaziler ve Dieulafoy lezyonlarıdır.²⁰ Başlıca ÜstGİK sebepleri **Tablo – 1**'de gösterilmiştir. Yaşlı kişilerde peptik ülser, özofajit ve gastrit en yaygın neden olmasına karşın gençlerde en sık sebepler içinde Mallory-Weiss yırtıkları, gastrointestinal sistem (GİS) varisleri ve gastropatiler görülmektedir. GİK'e bağlı ölümler nadir görülmesine rağmen, özofagus varisleri ve aortoenterik fistüller erken dönemde tanınmaz ve müdahale edilmezlerse hızlıca ölüme neden olabilirler. Epistaksis, diş ya da diş eti kanamaları olan ya da kırmızı yiyecekler yemiş kişiler AS'e hematemez şikâyeti ile gelebileceği gibi, bizmut içeren ilaçlar ya da demir preparatları kullanan hastalar karşımıza guiac testi negatif olan melena şikâyeti ile gelebilir. Peptik ülser üstGİK'in en sık sebebidir. Mide ülseri ise yaşlılık, NSAİİ ve kadın cinsiyet ile ilişkilidir.¹⁵ ÜstGİK etyolojisinde asetilsalisilik asit (ASA), warfarin ve NSAİİ'ler önemli bir rol oynar. Gastrik ülser ve NSAİİ kullanımı, şiddetli kanamanın bağımsız birer prediktörleridir.¹⁶ GİK benign sebeplerden kaynaklanabilse de, hayatı tehdit edici kanamalar varisler, ülserasyon, perforasyon ve malign neoplaziler göz önünde bulundurulmalı ve dikkatle dışlanmalıdır.^{19,21} Doğu ve batı ülkeleri arasındaki varis kanaması ve peptik ülser hastalığının önemli coğrafi varyasyonları olduğu gibi, doğu asyalılar alkolik olmayan siroz ve *helicobacter pylori* infeksiyonu gibi prognozu daha iyi olan etiyojilere sahiptirler.^{22,23}

Tablo 1 – Üst gastrointestinal sistem kanama sebepleri ²⁴⁻²⁸

Hastalık	Görülme Sıklığı %
Peptik ülser	31-67
Eroziv gastrit	7-31
Varis kanaması	4-20
Özofajit	3-12
Mallory-Weiss yırtığı	4-8
Maligniteler	2-8
Damarsal lezyonlar	2-8
Diğer	3-19

2.1.3. Patofizyoloji

Şokun en sık görülen formu olan hipovolemik şok, kanama sonucu olarak, eritrosit ve plazma kaybı ile ya da ekstrasvasküler alandan veya gastrointestinal, üriner ve/veya hissedilmeyen kayıplardan kaynaklanan plazma volüm kaybı sonucu ortaya çıkar. Şok tiplerinin başlangıçları farklı olsa da, semptom ve bulguları birbirine benzemektedir. Sempatik deşarj artmakta; hiperventilasyon, venöz damarlarda daralma, stres hormonlarında artış, intestinal ve renal kan akımında azalma görülmektedir.^{29,30}

Kan kaybının dolaşım açısından erken yanıtları kompensatördür; böbreklere, kalbe ve beyne kan akışını korumak için kutanöz, kas ve visseral dolaşımın ilerleyici vazokonstriksiyonunu içerir. Dolaşımdaki akut hacim kaybına verilen genel cevap, kalp debisini korumaya yönelik kalp hızındaki artıştır. Çoğu durumda, taşikardi en erken ölçülebilir dolaşım bozukluğu belirtisidir. Endojen katekolaminlerin salınımı, periferik vasküler direnci artırır, bu da diyastolik kan basıncını artırır ve nabız basıncı düşer. Bununla birlikte, kan basıncındaki bu artış hayati organların perfüzyonunu ve doku oksijenasyonunu artırır.

Hemorajik şoktaki hastalar için erken dönemde venöz dönüş, venöz sistemdeki kan hacminin kompensatuvar kontraksiyonu ile bir dereceye kadar korunur. Fakat bu telafi mekanizması sınırlıdır. Volüm replasmanı, sadece kanama durduğunda hastanın şok

durumundan iyileşmesine imkan sağlayacaktır. Bu sebeple, yeterli kardiyak output, uç organ perfüzyonu ve doku oksijenasyonu için en etkili yöntem, kanama kaynağının yerini tespit edip durdurarak venöz dönüşü normale döndürmektir.³¹

Hücresele düzeyde, yetersiz perfüze olan ve zayıf oksijenli hücreler, normal aerobik metabolizma ile temel substratlardan enerji elde edemezler. Eksik olan enerjinin telafisi ilk başta anaerobik metabolizma ile karşılanır, fakat anaerobik metabolizma laktik asit oluşumuna ve metabolik asidoz gelişmesine neden olur. Şok uzarsa, takip eden uç organ hasarı ve çoklu organ disfonksiyonu ortaya çıkabilir.

Uygun miktarda izotonik elektrolit çözeltisi, kan ve kan ürünlerinin uygulanması, şok ve hipoperfüzyonla mücadeleye yardımcı olur. Tedavi, kanamayı durdurarak ve yeterli oksijenasyon, ventilasyon ve uygun sıvı resüsitasyonu sağlayarak şok durumunu tersine çevirmeye odaklanmalıdır. Bu nedenle hızla intravenöz erişim sağlanmalıdır.

Kanamamanın kesin kontrolü ve yeterli dolaşım hacminin geri kazanılması hemorajik şok tedavisinin amaçlarıdır. Vazopressörler, doku perfüzyonunu kötüleştirdikleri için hemorajik şokun birinci basamak tedavisi olarak kullanılmamalıdır. Hastanın durumundaki herhangi bir bozulmayı tespit etmek için hastanın perfüzyon indeksleri, mümkün olduğu kadar erken tespit edilmeli, erken dönemde düzeltilmeleri sağlanmalıdır. Hastaların yakın izlemi ayrıca hastanın tedaviye cevabının değerlendirilmesine de izin verir. Yeniden değerlendirme, klinisyenlerin kompanse şoktaki hastaları belirlemesine ve kardiyovasküler kollaps meydana gelmeden önce kurtarıcı bir tedavi için hızlı hareket etmelerine imkan tanır.

2.1.4. Tanı

2.1.4.1. Öykü

İlk değerlendirmenin öncelikli amacı, hastanın acil müdahaleye (örneğin acil endoskopi, cerrahi veya transfüzyon ihtiyacı) gereksinimi olup olmadığını, gecikmiş endoskopiye alınıp alınmayacağını ya da ayaktan tedavi ile taburcu olup olamayacağını belirlemektir.¹² ÜstGİK genellikle hematemez (taze kırmızı renkte kanlı kusma), kahve telvesi renginde (sindirilmiş koyu renkli kan) kusma ya da melena (siyah katran renginde, kötü kokulu dışkılama) şikâyetleri ile kendini gösterse de, kanama miktarının fazla olduğu

üstGİK'lerde hastalar genellikle altGİK belirtisi olan hematokezya (kırmızı renkte kanlı dışkılama) ile de başvurabilirler.^{32,33} GİK şüphesi ile muayene ve tetkik edilen hastadan kanamanın zamanı, miktarı ve karakteri mutlaka öğrenilmeli ve hastada komorbid hastalık varsa neler olduğu detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Hastanın başvuru anındaki vital bulguları, gaytasının karakteri ve basit laboratuvar testleri, kanamanın nereden olduğuna ve tedavi seçenekleri yönetimi hakkında yardımcı olacaktır.³⁴ ÜstGİK, kan kaybının oranına bağlı olarak akut, kronik ya da belirsiz kanama olarak sınıflandırılabilir ve hasta hematemez, kahve telvesi renginde kusma veya melena şikâyetleri ile başvurabilir. Mikroskobik, az miktarda kanamanın sonucu olan gizli ya da kronik kanama, demir eksikliği anemisi olsun veya olmasın gaytada gizli kan pozitifliği ile tanınabilir.^{32,35}

2.1.4.2. Semptomlar

Öykü, fizik muayene ve ilk geliş testleri gibi birçok faktörün, hastanın müdahale ihtiyacı olmasını öngörüp öngöremeyeceğini gösteren çalışmalara rağmen, hasta ile ilgili olarak kullanılacak tek bir gösterge, hastanın triyajı için yeterli olmadığı, üstGİK şiddetini yansıtmadığı görülmüştür.^{12,36} Genellikle kanama miktarı; zayıflık, bitkinlik, çarpıntı, nefes darlığı, anjina, ortostatik sersemlik hissi, bilinç bulanıklığı ve soğuk ekstremiteler sebebi olan intravasküler kayıp derecesiyle koreledir. Hem alt hem de üst GİK'e eşlik edebilecek diğer semptomlar hemodinamik instabilite, karın ağrısı ve uyuşukluk, yorgunluk, senkop ve anjina gibi aneminin semptomlarını içerir.³⁷ En prediktif bireysel faktörler malignite ya da siroz öyküsü, hematemez ile başvuru, hipotansiyon, taşikardi ve şokun eşlik ettiği hipovolemi bulguları ve hemoglobin değerinin <8mg/dL olmasıdır.³⁸⁻⁴⁰ Çünkü Hb miktarı <8-10 gr/dL olduğunda doku perfüzyonunda kötüleşme, organ yetmezliği ve ölüme kadar giden bir durumun tetikleneceği öngörülmektedir.⁴¹ Erişkin bir hastada kanama miktarı 800 mL civarındayken hayati organlara oksijen taşınması bozulmaya başladığı için bu şikâyetler ortaya çıkmaya başlar ve miktar 1500 mL kadar olduğunda ise derin hipoksemi sonucunda ciddi semptomlar görülür; kapsamlı ve hızlı bir şekilde resüsitasyon yapılmalıdır.³⁴ Tekrarlayan dış eti kanaması hematemez şikâyetleri ile başvurduğunda koagülasyon bozukluğuna işaret edebilirken, sık sık öğürme ile birlikte kanlı kusma ile gelen hastada özofagus yırtıkları düşünülmelidir.

Hastalarda kanama miktarı ile ilgili bilgi alabilmek güvenilir ve her zaman mümkün olmasa bile, kusmanın içeriği, kusma sonrasında kan miktarı, pıhtının boyutu, klozet suyunun boyanması ya da tuvalet kâğıdına kanın bulaşma şekli sorularak kanamanın miktarı konusunda bilgi alınmaya çalışılmalıdır.

Hematemez ve melena genellikle üstGİK'i desteklese de hemodinamik olarak anstabil bir hastada hematokezya görünmesi üstGİK tanısını düşündürür. Yine GİS'te tıkanıklığı olan bir hastada melena görülebilir.

2.1.4.3. Tıbbi İlaç Hikâyesi

ÜstGİK ile başvuran hastalarda önceki öykülerinde GİK varlığı, varsa önceki kanamaya benzerliği ya da risk faktörlerinden neler olduğunu bilmek önemlidir, çünkü genellikle üstGİK'ler önceki kaynaklardan köken alırlar. Koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliğinin, GİK'li hastalarda mortalitesi yüksektir ve bu nedenle erken tanı ve müdahale gerektirir. NSAİİ, ASA, warfarin, klopidogrel, kortikosteroidler ve bazı kemoterapötik ilaçlar GİS'te kanama riskini arttırdıkları için önemlidirler.⁴² Kronik alkol kullanımı, siroz ve portal hipertansiyon, özofagus varis kanamasıyla kesin ilişkilidir ve bununla birlikte gastrit ve peptik ülser hastalığına da zemin hazırlamaktadır. Sigara kullanılması genel olarak yara iyileşmesini geciktirerek, var olan ülserlerin kanama riskini arttırmaktadır. GİK için düşük risk faktörlerinden olsa da GİS maligniteleri, sigara ve kronik alkol kullanımına bağlı görüldüğü de unutulmamalıdır. Aspirin ya da NSAİİ kullanım öyküsü gibi bazı faktörler hastanın ilk bakı sonrasında taburculuğu konusunda çok yardımcı olmasa da, peptik ülser etyolojisindeki GİK durumunda, ilacın bırakılması GİK yönetiminde önemli bir basamağı oluşturur.¹²

2.1.4.4. Fizik Muayene

Aktif GİK olan ve anstabil durumda olan hastalarda, acil resusitasyon herhangi bir tıbbi incelemeden (tetkik, görüntüleme vs.) önce gelmelidir. Spesifik tedavinin seçimi için doğru klinik teşhis en önemli basamağı oluşturmaktadır. Doğru bir tanı algoritması oluşturmak ve kullanmak, hastadaki kanamanın yapısını ve kaynağını öngörme, mevcut

risk sınıflandırmalarını kullanma ve bu tip bulguların klinikte görülme şekillerini tanımak anlamına gelmektedir.¹³ Acil serviste GİK şüphesi ile yapılan hasta muayenesinde ilk bakılması gereken bulgulardan olan hipotansiyon ve taşikardi, şokun erken evrelerini gösterebilir. Bununla birlikte GİK şüphesi ile bakılan hastada görülen normal vital bulgular kanamayı ekarte ettirmez.⁴³

Hemodinamik olarak stabil olan, mental durumu iyi, koopere ve oryante hastada görülen genel solukluk; subakut ya da kronik GİK (genellikle altGİK) anemi lehine değerlendirilebilirken, hemodinamisi anstabil hastada genel görünümde solukluk akut kan kaybına bağlanmalı ve hızlı bir şekilde resüsitasyona başlanmalıdır. Hızlı değerlendirme ve resüsitasyon, akut ve şiddetli kanaması olan anstabil hastalarda tanısal işlemlerden önce yapılmalıdır.⁴⁴ Ekimoz, peteşi, purpura ya da hematomların görülmesi mevcut bir koagülasyon bozukluğunu akla getirmelidir. Hastada görülen sarılık, palmar eritem, spider anjiom üstGİK'in özofagus varis kaynaklı kanama olduğunu düşündürebilir. Akut GİK durumunda; hastaların, yeniden kanama ve komplikasyon riski açısından değerlendirmeleri için Rockall, Glasgow-Blatchford ve AIMS65 skorlamaları geliştirilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁷

Karın muayenesinde bulunan hiperaktif barsak sesleri, aktif kanamanın etkisi ile karının peristaltizminin arttırması ile üstGİK'i destekleyebilir, bununla birlikte barsak seslerinde azalma, defans, yaygın hassasiyet ve rebound varlığı; şüpheli bir tıkanıklık, ileus ya da perforasyonu gösterebilir ve erken cerrahi konsültasyon gerektirir. Dijital rektal muayenede anal bölgede, hemoroid, polip veya fissür görülebileceği gibi, muayene kanamanın karakteri konusunda bilgi vereceğinden GİK şüphesi olan her hastaya yapılmalıdır.

Muayene ve değerlendirme sonucunda kanamanın üst ya da alt GİS'ten kaynaklandığı belirlenmeye odaklanılmalıdır. Nazogastrik tüp (NG) lavaj uygulamasının, melena ya da hematokezyası olan hastalarda üstGİK için düşük duyarlılık ve zayıf negatif prediktif değeri vardır. Bununla birlikte kan ya da 'kahve telvesi' renginde NG lavajı, üstGİK için yüksek riskli lezyondan kaynaklandığını veya kanamanın çok olduğuna işaret eder.^{48,38} Tüm üstGİK şüphesi olan hastalara NG takılması ve gastrik lavaj uygulanması tartışmalıdır ve yapılan çalışmalar klinik sonuçlarda bir yarar göstermemiştir.^{49,50}

2.1.4.5. Laboratuvar

GİK'li hastalarda yapılacak olan laboratuvar testleri risk değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır ve bu değerlendirme en azından hemoglobin, kan üre azotu (BUN), koagülasyon parametreleri ve trombosit seviyelerini içermelidir. Hemoglobin miktarı 10 gr/dL'nin altındaki kişilerde tekrar kanama ve mortalite açısından risk artmış olmakla birlikte, hemoglobin miktarı 7 gr/dL'nin altına düşmedikçe transfüzyon yapmamak gerekir. Çünkü hemoglobin miktarının gereksiz ve fazla yükseltilmemesi; daha fazla kanama riskini, resüsitasyon tedavisine ihtiyacı ve komplikasyon oranlarını azaltır.⁵¹

BUN seviyeleri, kanamalı hastalarda barsaklardan emilen sindirilmiş kanın sebebiyle ya da hipovoleminin neden olduğu prerenal azotemi sebebiyle yükselebilir. Akut üstGİK olan hastaların aksine, akut altGİK olan ve normal renal perfüzyonu olan hastalar genellikle normal BUN/kreatinin veya üre/kreatinin oranına sahiptir.⁵²

Pıhtılaşma testleri ve bunların arasından özellikle protrombin zamanı, karaciğer hastalığı ya da warfarin gibi antikoagülan ilaç kullanan kişilerde, kan kaybı ve replasmanın değerlendirilmesinde koagülopatiyi takip etmeyi sağlar.

Eğer GİK'li hasta hemodinamik olarak stabil ise, hastanın kendi kan grubundan transfüzyon hazırlığı amacıyla cross-match için kan bankasına örnek gönderilmelidir, fakat hasta hemodinamik olarak anstabil ya da aktif kanama mevcut ise cross-match beklenilmeden tip spesifik ya da 0 negatif kan transfüzyonu yapılmalıdır.

Diğer laboratuvar testleri GİK'li hastalarda çok değerli değildir. Tekrarlayan ve uzayan kusmaları olan hastada elektrolit anormallikleri, alltta yatan bir enfeksiyon odağı olmayan GİK hastasında lökositoz görülmesi, GİK'in GİS'te küçük ya da büyük arteriyel iskemine bağlı olduğu durumlarda laktat artışı görülebilecek laboratuvar anormalliklerindedir. Baz açığı ve / veya laktat seviyeleri, şokun varlığını ve şiddetini belirlemede yararlı olabilir.³¹

Bilinen aort grefti ya da abdominal aort anevrizması olan hastalar GİK ya da aneminin semptomlarından birisi ile başvurduklarında, aortoenterik fistül akla getirilmeli ve bu şüphe ile değerlendirilmelidir. Bu tanının araştırılması amacıyla abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ya da BT anjiyografi yapılması; aorttaki doku düzlem bozukluğu, kontrast ekstravazasyonu ya da greft enfeksiyonunu gösteren gaz varlığının gösterilmesi için en

ideal tetkiktir. Cerrahi girişimden önce üst endoskopi yapılması, BT bulguları kesin olmayan durumlarda diğer tanıların dışlanması amacıyla fayda gösterecektir.^{53,54}

2.1.4.6. Klinik Sınıflamalar

Bireysel klinik faktörler üstGİK'in şiddeti öngörmeye yetersiz kaldığı için, hastalığın seyri ve sonucu açısından tahmin kuralları geliştirilmiştir.⁵⁵ Tek başına klinik değişkenleri kullanmak yerine (örn. endoskopi öncesi), akut üstGİK olan hastaların triyajını kolaylaştırmak, acil endoskopik girişim ihtiyacı olanları belirlemek, kötü sonuç riskini öngörmek ve tedaviye rehberlik etmesi açısından skorlama araçları geliştirilmiş ve onaylanmıştır.^{45,47,56,57}

Rockall Skoru (RS) endoskopik bulguları kullanırken⁵⁷, Glasgow Blatchford Skoru (GBS), hastanın sistolik kan basıncı, nabız, melena varlığı, senkop, hepatik hastalık, kalp yetmezliği ve kan üre nitrojen ve hemoglobin gibi laboratuvar parametreleri gibi klinik bulgularına dayanmaktadır.

GBS > 0 ise ciddi kanamayı saptamada %99-100 oranında sensitiviteye sahip iken, spesifitesi %4-44 oranı ile oldukça düşüktür. Fakat bu düşük özgüllük değerlerine rağmen yüksek duyarlılık sayesinde mortalitesi büyük olan şiddetli üstGİK şüpheli hastalarda kullanılması desteklenmektedir.^{12,45,58} GBS'nin içeriği **Tablo-2**'de gösterilmiştir. Bir meta analizde, GBS'nin sıfır olmasının, acil müdahale gerektirme olasılığını azalttığı bulunmuştur (LR: 0.02, %95 güven aralığı [GA]: 0-0.05).¹¹ Bu nedenle GBS, acil serviste olduğu gibi, şüpheli akut üstGİK'in ilk risk değerlendirmesi için en uygun skorlama olabilir.¹³

Tablo 2 - Glasgow-Blatchford risk skoru⁴⁵

	Skor değeri
Kan üre miktarı (mmol/L)	
6,5-7,9	2
8,0-9,9	3
10,0-25,0	4
>25,0	6
Hemoglobin (erkek) (gr/L)	
120-129	1
100-119	3
<100	6
Hemoglobin (kadın) (gr/L)	
100-119	1
<100	6
Sistolik kan basıncı (mmHg)	
100-109	1
90-99	2
<90	3
Diğer belirteçler	
Nabız \geq 100 vuru/dk	1
Melena ile başvuru	1
Senkop ile başvuru	2
Hepatik hastalık öyküsü*	2
Kalp yetmezliği**	2

*Bilinen hikaye ya da akut veya kronik karaciğer hastalığını destekleyen klinik ve laboratuvar kanıtları

**Bilinen hikaye ya da kalp yetmezliğinin klinik ya da ekokardiyografi bulguları

Rockall skorlaması muhtemelen üstGİK hastalarında en çok bilinen skorlama yöntemidir. Klinik Rockall skorlaması (endoskopi öncesi yapılan skorlama), sadece hastanın başvurusu sırasında yapılır ve klinik değişkenleri temel alır. Tüm Rockall skoru, hastaların yeniden kanama ve mortalite riskini öngörmek amacıyla hem klinik hem de endoskopik bulguları temel alır. Rockall skoru 0-11 arasında değişmekte olup daha yüksek

puanlar daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur.⁵⁷ Rockall Skoru **Tablo-3**'te, Rockall skoruna göre yeniden kanama ve mortalite oranları **Tablo-4**'te gösterilmiştir. Klinik müdahaleye gereksinim duyan hastaların öngörülmesinde, Blatchford skorlamasının Rockall skorlamasından daha iyi olduğu gösterilmiştir.^{55,59-61}

Tablo 3 - Rockall skorlama sistemi⁵⁷

	Skor değeri
A. Yaş	
≥80	2
60-79	1
<60	0
B. Şok	
Hipotansiyon, sistolik kan basıncı <100mmHg	2
Taşikardi, sistolik kan basıncı ≥100mmHg ve nabız >100vuru/dk	1
Şok yok, sistolik kan basıncı ≥100mmHg ve nabız <100 vuru/dk	0
C. Eşlik eden hastalık	
Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, metastatik kanser	3
Kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, başka eşlik eden major hastalık	2
Major eşlik eden hastalık yok	0
D. Endoskopik tanı	
Üst gastrointestinal sistemde kanser	2
Peptik ülser, eroziv gastrit, özofajit	1
Lezyon yok, Mallory-Weiss yırtığı	0
E. Endoskopik yeni kanama bulgusu	
Temiz tabanlı ülser, düz pigmente spot	0
Üst GİS'te kan, aktif kanama, görünür damar, pıhtı	2

Tablo 4 – Rockall Skorlamasına göre yeniden kanama ve mortalite oranları⁵⁷

Risk	Skor								
	0	1	2	3	4	5	6	7	≥8
Yeniden kanama (%)	4.9	3.4	5.3	11.2	14.1	24.1	32.9	43.8	41.8
Mortalite (%)	0	0	0.2	2.9	5.3	10.8	17.3	27.0	41.1

Acil servise akut GİK şikayetleri ile başvuran hastalarda, ilk değerlendirme ile mutlaka GBS veya RS kullanılarak risk sınıflaması yapılmalıdır ve yüksek riskli olarak kabul edilen hastalar yakından takip edilmelidir.⁶²

AIMS65 skorlama sistemi, endoskopi öncesi elde edilen verileri kullanarak, GİK hastaların yatışındaki mortaliteyi, hastane kalış süresini ve maliyeti tahmin etmede yüksek bir doğruluk oranına sahiptir.^{63,64} Yapılan çalışmalar GBS, RS ve AIMS65 skorlama sistemlerinin, acil serviste hasta değerlendirmede birbirlerine çok da üstün olmadıklarını göstermektedir, gerçek zamanlı hasta bakımında ise bütün skorlamaları hasta bazlı değerlendirmek, hasta için daha iyi olacaktır.⁶⁵⁻⁶⁷ AIMS65 skorlama sistemi **Tablo 5**'te, AIMS65 skoruna göre düzenlenmiş mortalite oranları **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

Tablo 5 – AIMS65 skorlama sistemi⁴⁷

Risk Faktörleri	Skor
Albumin <3.0mg/dL	1
INR >1.5	1
Mental durum bozukluğu	1
SKB <90mmHg	1
Yaş >65	1

SKB: Sistolik kan basıncı

Tablo 6 - AIMS65 skoru mortalite oranları⁶⁸

Skor	Mortalite (%)
0	0,3
1	1
2	3
3	9
4	15
5	25

Endoskopi, son zamanlardaki hemorajinin değerlendirilmesinde tekrarlayan kanama riskine dair önemli prognostik bilgiler sağlamaktadır. Yaklaşık 40 yıl önce, ilk olarak Forrest ve ark. tarafından yayınlanan Forrest sınıflaması oluşturulmuştur. Bu sınıflamanın asıl amacı ilk başta kanaması olan olmayan diye ayırmak olmakla birlikte, sonraları kanaması olan hastaları mortalite ve tekrarlayan kanama riski açısından düşük riskli ya da yüksek riskli olarak ayırmak için kullanılmıştır⁶⁹. Modifiye Forrest Sınıflaması **Tablo-7**'de gösterilmiştir.

Tablo 7 – Modifiye Forrest Sınıflaması⁶⁹

Aktif kanama	
Forrest Ia	Arteriyel fişkırır tarzda kanama
Forrest Ib	Aktif sızıntı tarzında kanama
Yeni kanama bulgusu	
Forrest IIa	Kanamayan görünür damar
Forrest IIb	Ülsere yapışık pıhtı
Forrest IIc	Kırmızı/mavi düz noktalı ülser
Kanama olmaksızın görülen lezyonlar	
Forrest III	Zemini temiz ülser

2.1.5. Görüntüleme Teknikleri

Acut GİK araştırılması için seçenekler arasında üst endoskopi ve/veya kolonoskopi, nükleer sintigrafi, BT anjiyografi ve kateter anjiyografisi mevcuttur, fakat hangisinin yapılması gerektiği ya da hangisini ilk önce yapılması gerektiği, klinik tabloya dayanarak karar verilmelidir. Amerikan Gastroenteroloji Derneği ve 2010 International Consensus Önerileri'nin tavsiyesi bu hastalarda acil üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve/veya kolonoskopi yapılmasıdır.^{44,70}

2.1.5.1. Endoskopi

Acil servislere üstGİK şikayetleri ile başvuran hastalara yapılan endoskopi, üstGİK sebeplerinin çoğunun teşhisinde ve tedavisinde kullanılmaktadır ve yapılan bu girişim; kan transfüzyon ihtiyacını, yoğun bakım yatış süresini ve toplam hastanede kalış süresini azaltmaktadır.⁷¹⁻⁷³ Gastrik ve duodenal ülserlerin endoskopik olarak görüntülenmesi önemli bir prognostik bilgi sağlarken, aynı zamanda yeniden kanama ve endoskopik tedavi açısından hastaları sınıflandırmayı da sağlamaktadır.^{57,74} ÜstGİK düşünülen hasta için başvurudan sonraki ilk 24 saat içinde yapılan endoskopi ile geciktirilmiş endoskopi (24 saatten daha fazla zaman sonra) karşılaştırıldığında çok büyük farklar olmasa da, yapılan endoskopinin transfüzyon ve hastane yatış sürelerini azalttığı gösterilmiştir.⁷⁵ Endoskopi

ile değerlendirilen üstGİK'li, tekrarlayan kanama açısından düşük riskli ve hemodinamik olarak stabil olan hastalar güvenle taburcu edilip ayaktan takip edilebilirler.⁷⁶

Tanıyı doğrulamak için akut üstGİK olan hastaların çoğu morbidite, hastanede kalış süresi, tekrarlayan kanama riski ve cerrahi ihtiyacı gibi hedefe yönelik yapılan acil üst gastrointestinal sistem endoskopisinden fayda görür.⁴⁴ GİK'te üst gastroduodenoskopinin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %92-98 ve %30-100'dür.¹³ İlk endoskopide hemostaz sağlandıktan sonra ikinci bir endoskopik görüntüleme yapmanın gerekliliği tartışmalıdır. Yapılan iki meta-analizde, ikinci kez endoskopi yapılmasının peptik ülser kanamasında yeniden kanamayı önemli ölçüde azalttığı, fakat mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir.^{77,78} Fakat yüksek kanama riski olan hastalar dışında, ikinci kez endoskopi yapılması rutin olarak önerilmemektedir.⁴⁴

2.1.5.2. Bilgisayarlı Tomografi

Acil serviste GİK'li hastanın yaklaşımında toraks ve abdomen görüntülemesi nadiren de olsa kullanılabilir, peritoneal bulguları olan, klinik olarak perforasyondan şüphe edilen hastalar için batın BT, perforasyonun yeri ve şiddeti konusunda bilgi verecektir. Fakat GİK olan hastada, perforasyon, barsak tıkanıklığı ya da iskemisi kliniği yoksa, solid organların BT ile görüntülenmesi gereksizdir.³⁴

ÜstGİK nedenlerinden biri olan aortoenterik fistülün gelişmesi, teşhis edilmesi zor olan yıkıcı ve yaşamı tehdit eden bir durumdur; primer ve sekonder olmak üzere iki tipi olduğu bilinmektedir. Primer fistüller, en sık duodenum olmak üzere aort ve bağırsak arasında fistülize olabilir. Sekonder fistüller ise aort grefti ve barsak duvarı arasında oluşur. Gastroendoskopi ve BT, aortoenterik fistülün tanınmasında en yararlı testlerdir.⁵³

2.1.5.3. Anjiyografi

Endoskopi yapılamadığı ya da endoskopik olarak kanama odağı tespit edilemediği durumlarda BT anjiyografinin, hem tanı amaçlı hem de tedavi amaçlı yapılması GİK hastada endikedir ve tanısal sensitivitesi %85, spesifitesi %92'dir.³⁴ Geleneksel anjiyografi ise GİK hastalarının çok küçük bir bölümünde kullanılabilirken, anjiyografi ile

tespit edilebilen kanama odağı embolizasyon seçeneği ile tedavi edilebilir. Kanama odağının tespiti için kanama miktarının en az 0,5 mL/dk olması gereklidir⁷⁹ ve bu nedenle sensitivitesi %86 ve spesifisitesi %96'dır.⁸⁰ BT anjiyografinin, kateter anjiyografi ile karşılaştırıldığında minimal invaziv bir girişim olması önemli bir avantaj olmasının yanında, neoplazi ve vasküler malformasyonları da erken evreden itibaren göstermesi, GİK kaynağının kanıtlanması açısından önemlidir.^{81,82} Bununla birlikte BT anjiyografinin böbrek yetmezliği ve kontrast madde alerjisi olan hastalarda kullanımı sınırlıdır ve verilen kontrast madde sebebiyle kontrast nefropatisi riski vardır.⁸³ Hastaların hemodinamik olarak anstabil olduğu durumlarda ise BT anjiyografi yerine, kanamanın durdurulması ya da müdahalesine yönelik olarak kateter anjiyografi ya da cerrahi önerilmektedir.⁸¹

Kateter anjiyografi, kanama miktarının 0,5-1,5 mL/dk olduğu durumlarda kullanılabilir.^{84,85} Uç arteriyollerin fazlalığı nedeniyle akut altGİK'te çok daha iyi bir yöntem olmasına rağmen, akut üstGİK'te multiple kollateral damarlar nedeniyle daha zorlayıcı bir yöntemdir.⁸⁶ Kateter anjiyografinin GİK'teki sensitivitesi %42, spesifisitesi %42-86'dır.⁸⁷ GİK hastalarının 1/3'ünde kanamanın yeri lokalize edilebilir ve kateter anjiyografi ile selektif embolizasyon iyi bir seçenek olabilir.⁸⁸ Fakat kanamanın aralıklı olması, prosedürel gecikmeler, aterosklerotik anatomi, küçük ya da venöz kanamalar bu sensitivite ve spesifisiteyi etkilemektedir.^{89,90}

2.1.5.4. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Teknesyum 99m ile işaretlemiş eritrositlerin, 2 saat sonrasında tekrar dolaşıma verilmesiyle uygulanan nükleer görüntüleme tekniği ile kanama yeri tespit edilebilir. Bu yöntem yavaş yavaş ve bulunması zor kanama odakları için uygun olup, GİK hastaları için nadir kullanılan bir yöntemdir. Radyonüklid tarama ile lokalizasyon için GİK eşik hızı 0,1 mL/dk'dır ve bu GİK için en duyarlı görüntüleme yöntemidir.⁹¹ Radyonüklid taramanın en büyük dezavantajı, kanama bölgesini anatomik olarak net gösterememesidir. Bu sonraki anjiyogram sonuçlarını da olumsuz etkileyebilmektedir.^{92,93}

ÜstGİK hastalarında, baryumlu görüntüleme yöntemleri kontraendikedir, çünkü yapılacak olan ileri araştırma veya cerrahi müdahalelere engel olabilir.²⁰ Bununla birlikte

önceden var olan ve GİK sebebi olan barsak perforasyonu varsa, baryum uygulamasına bağlı peritonit de gelişebilir.⁹⁴

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1. Birincil Tedavi

Acil serviste karşılaşılan GİK hastasının tanı ve tedavi aşamasında kritik ve kilit karar noktaları vardır.

Her şeyden önce acil serviste değerlendirilen hastanın genel görünümü, vital bulguları ve hacim durumuna bakılarak, stabil ya da anstabil olup olmadığına dair sınıflama yapılması gerekir. İlk değerlendirme sonucunda anstabil olduğu kabul edilen hastaya, yeterli hayati organ ve doku perfüzyonu sağlama amacıyla kristaloid sıvılarla acilen resüsitasyona başlanmalıdır, bunun içinde hastaya antekubital bölgeden iki büyük iv kateter (18G veya daha büyük) ya da santral kateter yerleştirilmelidir.⁴³ Şok bulgularının düzeltilmesi için hayati organ ve dokuların yeterli perfüzyonunun sağlanması gereklidir. Sistolik kan basıncını >100mmHg olacak şekilde resüsitasyon yapmak, >1mL/kg/saat idrar çıkışını sağlamak, bilinç durumunda düzelme olmasını sağlamak; hayati organ perfüzyonunun sağlanması için yeterli olacaktır.³¹

Başlangıçta yeterli organ perfüzyonunu sağlamak için kristaloid infüzyonu yeterlidir. Şiddetli hipovolemi, şok ya da devam eden kanama varlığı söz konusu ise, hastalar yoğun bakım ünitesine alınmalıdırlar. Devam eden kanama durumunda, önemli miktarda kan kaybının olduğu durumlarda ya da iskemik kalp hastalığı olan hastalar için, eritrosit süspansiyonu gibi kan ürünleri ile transfüzyon yapılabilir. Koagülasyon faktörleri ve trombosit süspansiyonları gibi diğer kan ürünleri ise uygun klinik durumlarda kanamayı durdurmaya yardımcı olacaktır.¹²

Hastanın ilk aşamada stabilizasyonu sağlandıktan sonra GİK'in üstGİK ya da altGİK olduğunu belirlemek için, detaylı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Belirlenen risk faktörleri ve ayırıcı tanılar ile hastanın yönetimi daha uygun yapılmış olacaktır. Son olarak da üstGİK ya da altGİK'in ciddiyetini belirleyerek, acil serviste yönetim ve taburculuk konusunda bir karar vermek gerekir.

Genelde genç, anamnezine güvenilir, risk faktörleri olmayan, kanama odağı net olan (örneğin Mallory-Weiss yırtığı ile olan hafif kanama) ve hemodinamik olarak stabil olan hastalar, acil serviste 12 saatlik takip sonrasında taburcu edilebilir. Acil serviste sıvı ya da kan ile resüsitasyonu yapılmış ya da hemodinamik olarak anstabil olarak başvurmuş, ama resüsitasyon sonrasında stabilizasyonu sağlanmış hastalar için, daha ileri değerlendirme ve yatarak takip ve tedavi amacıyla gastroenteroloji konsültasyonu gereklidir. Hemodinamik olarak anstabil olan altGİK hastalarında acil cerrahi girişim açısından genel cerrahi konsültasyonu gereklidir.³⁴

Hemodinamik açıdan anstabil olan üstGİK hastalarında, şok ve kanamanın şiddetli olduğu durumlarda entübasyonun değerlendirilmesi, acil endoskopi için gastroenteroloji konsültasyonu yapılması ve yoğun bakım yatışı gereklidir. Hemodinamik olarak anstabil olan altGİK hastalarında, şok ve kanamanın şiddetli olduğu durumlarda entübasyonun değerlendirilmesi, acil cerrahi girişim açısından genel cerrahi konsültasyonu yapılması ve yoğun bakım yatışı gereklidir.

GİK'li hastalarda, perfüzyon bozukluğu nedenli akut koroner sendrom gelişebileceği unutulmamalıdır. Anormal EKG bulguları, artmış mortalite oranları ile ilişkili olduğu için yakın kardiyak monitörizasyon yapılmalıdır.

Çok da masum olmayan NG takma işlemi sırasında ağrı, acı, aspirasyon, pnömotoraks, faringeal, özofageal ya da gastrik perforasyon gibi komplikasyonlar olabileceği unutulmamalıdır. Bu hastalara NG takılması eskiden beri önerilse de, son yapılan çalışmalar ışığında çok da yararlı olmadığı, NG lavajın hematemezsis melenas veya hematokeziya hastalarında çok da yararlı olmadığı gösterilmiştir.⁴⁸ Gastroenterolog, yapacağı girişim esnasında görüşünü arttırmak amacıyla, NG takıp lavaj yapmak isteyebilir fakat bunun dışında üstGİK hastalarında rutin NG takılması önerilmemektedir.⁴⁸

Sengstaken-Blackmore tüpü endoskopiye hemen ulaşamayacak durumlarda ve masif özofagus varis kanaması olan seçilmiş hastalarda kullanılabilir, yatakbaşı müdahale seçeneğidir. Nadir kullanılan fakat acil hekimlerinin kontrolsüz varis kanamasının müdahalesinde aklında bulunması gereken bir yöntemdir.

2.1.6.2. İkincil Tedavi

2.1.6.2.1. Endoskopik Girişim

Üst GİS için yapılan endoskopik girişim, deneyimli kişilerce yapıldığında üstGİK için %90 başarıya ulaşabilen en etkili müdahale yöntemidir. Endoskopik hemostaz sağlanması; yeniden kanama, mortalite ve acil cerrahi oranlarını azaltır.⁹⁵ Bir ülserdeki aktif hemoraji ya da kanamaya yol açmayan görünür damarlar büyük bir tehlike oluşturmaktadır. Çünkü bunlar tekrarlayan kanama ve endoskopik tedavi açısından yüksek riski ifade ederler.^{57,74} Endoskopik tedaviler içinde enjeksiyon terapileri (salin, vazokonstriktörler, sklerozan maddeler, doku yapıştırıcıları ve bunların kombinasyonları), termal koagülasyon gibi temas yöntemleri, temassız argon plazma koagülasyon ve mekanik olarak da endoskopik klips yöntemleri mevcuttur. Kanama başladıktan sonra ilk 13 saatte yapılan endoskopi yüksek riskli hastalarda mortaliteyi azaltmaktadır⁹⁶ ve üstGİK hastalarında erken endoskopi (ilk 24 saatte) önerilmektedir.⁹⁷

Endoskopik girişim esnasında yapılabilen enjeksiyon metodları, koterizasyon ve mekanik yöntemler, üstGİK'li hasta yönetiminde kullanılabilir.⁹⁸ Enjeksiyon tedavisinde birincil mekanizması volüm tamponadı oluşturmaktır, ama kullanılan bazı ajanların ikincil etkisi de olabilmektedir. Etanol, etonolamin, polidokanol, trombin, fibrin ve siyonoakrilat gibi ajanlar kullanılabilse de, varis dışı üstGİK'de seyreltilmiş epinefrin en yaygın kullanılan ajandır.⁹⁹

Koterizasyon sırasında laser terapi, elektrokoter, ısıtıcı prob ve argon plazma koterizasyon yöntemleri kullanılabilir. Laser terapi, maliyet etkinlik gibi sebeplerden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. Elektrokoter, monopolar, bipolar ya da multipolar prob kullanılarak uygulanan; kan tamponalarını koagüle etmek için elektrik akımı kullanılan bir yöntemdir. Yüzeysel lezyonların tedavisinde en yaygın olarak kullanılan argon plazma koagülasyonu yöntemi ise temas olmaksızın iyonize gaz akımı kullanır ve bu sayede koagülasyon sağlayarak işe yarar.¹⁰⁰

Mekanik endoskopik koagülasyon metodları temelde fiziksel bir bariyer uygulamak anlamına gelmektedir. Bunun için de en yaygın kullanılan yöntemler klipsler ve bant ligasyonlarıdır.^{101,102} Kombine tedavi, endoskopi kullanılması ve yapışık pıhtıları olan

ülserlere yönelik medikal tedavi, tek başına medikal tedaviye kıyasla tekrarlayan kanama oranını önemli ölçüde azaltır.^{103,104}

İlk endoskopi sonrasında hemostaz sağlanmış ve hemodinamik olarak stabil olan hasta için ikinci kez endoskopi rutin olarak önerilmemektedir, fakat yeniden kanama olan ya da kanama şüphesi olan hastada ikinci endoskopi yapılması önerilmektedir.⁹⁷

2.1.6.2.2. Sıvı Tedavisi

Hipovolemik şok ya da şiddetli hipovolemisi olan hastalarda volüm replasmanı hızlı bir şekilde yapılmalıdır. Gecikmiş ya da yapılmamış volüm replasmanı sonucunda hastalarda, geniş bir doku hipoksisi ile iskemik doku hasarından multiorgan yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede klinik görülebilir.¹⁰⁵ Sıvı tedavisinin temeli, kaybedilen volümün yerine konmasıdır. Hastanın kaybı kan ise ilk verilmesi gereken de kan ürünleri olacaktır.¹⁰⁶

Sıvı replasmanı konusunda neredeyse her yıl yeni bir çalışma yayınlanan kolloid mi yoksa kristaloid mi sorusu; kristaloid sıvıların, hatta izotonik sıvıların, daha ucuz ve diğer sıvılar kadar etkili olduğu gerçeğini göstermektedir.¹⁰⁷⁻¹¹⁰ Bunun yanında akut böbrek hasarı riski, renal replasman tedavi gereksinimi ve mortaliteyi artırabileceği için kolloid sıvı verilmesinden kaçınılmalıdır.¹¹¹⁻¹¹³

2.1.6.2.3. Kan Transfüzyonu

Masif kanama, aktif hematemez, hipoksi, şiddetli takipne ya da değişen mental durum, havayolu güvenliği için erken entübasyon gerektirebilir. Hastaların hemodinamik olarak anstabil olup olmaması ya da tahmini kan kaybı miktarının bilinmesi, ilk resüsitasyon zamanına yardımcı olacaktır. Transfüzyon miktarını ya da zamanını belirlerken; yaş, komorbid hastalıklar (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar, kalp yetmezliği vb.), başlangıç hemoglobin ve hematokrit düzeyi de göz önünde bulundurulmalıdır. Kan transfüzyonu, başlangıç hemoglobin (Hb) miktarı 7-8 gr/dL nin altında olan ya da 2L kristaloid sıvı infüzyonuna rağmen sistolik kan basıncı <100 mmHg olan hastalara hemen yapılmalıdır. Genel transfüzyon stratejisi olarak kullanılan <9 gr/dL eşik değeri yerine, ek hastalığı olmayan GİK hastalarında sıkı transfüzyon stratejisi olan <7 gr/dL eşik değerini

kullanmak sonlanım ölçütlerinde iyileşme sağlamaktadır.^{51,114-116} Komorbid hastalığı olan, anemiden ciddi etkilenecek olan hastaların hedef Hb miktarlarını ≥ 9 gr/dL olması gereklidir.

Koagülopati özellikle karaciğer hastalığı olan ve masif transfüzyon yapılan hastalarda derhal düzeltilmelidir, fakat transfüzyon endoskopiye geciktirmemelidir.⁹⁷ Önerilen transfüzyon şekli, 1:1:1 ya da 2:1:1 olarak sırasıyla eritrosit süspansiyonu (ES), trombosit süspansiyonu (TS) ve taze donmuş plazmadır (TDP). Son yıllarda yapılan çalışmalarda masif transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda transfüzyonun yüksek ES/TDP oranıyla yapılmasının yararlı olduğu^{117,118} ve TS, TDP ve ES miktarlarının sırasıyla 1:2:4 oranında yapılmasının 1:1:1 oranına göre daha faydalı olduğu gösterilmiştir.^{119,120}

2.1.6.2.4. Tıbbi Tedavi

2.1.6.2.4.1. Proton Pompa İnhibitörleri

Proton pompa inhibitörleri (PPI) infüzyonu uzun zamandır akut GİK'li hastalarda kullanılsa da, son yıllardaki çalışmalarda ortaya konulan kanıtlar, GİK'te gerekliliği ile çelişmektedir. PPI'ların, GİK hastalarda mortalite, yeniden kanama veya cerrahi gereksinimi açısından faydalı olduğuna dair kanıt bulunamamıştır. Bununla birlikte endoskopi öncesinde yapılan yüksek doz PPI infüzyonunun, ülser kanama yerinin belirlenmesini kolaylaştırdığı, tekrarlayan endoskopik girişim ihtiyacını ve termokoagülasyon ihtiyacını azalttığı bulunmuştur.¹²¹ Tedavide 80 mg bolus ve sonrasında 3 günlük 8 mg/saat omeprazol infüzyonu önerilmektedir, fakat PPI tedavisi endoskopiye ertelememelidir⁹⁷ ve kullanılan ilacın oral formu iv formu ile eşdeğer ise taburculuk sonrasında oral tedavinin kullanılmasının maliyet etkin olduğu görülmüştür.¹²²

2.1.6.2.4.2. Somatostatin / Oktreotid

Somatostatin ve onun sentetik analogu olan oktreotid; intrahepatik ve kollateral kan damarlarında vazodilatasyon ile rezistansı düşürür, splanknik vazokonstriksiyon yapar, mide asit salınımını azaltır ve midede sitoprotektif etki ile sekonder koruma yapar. Özofagus varis kanaması olan hastalarda dirençli kanama, yeniden kanama ve transfüzyon

ihtiyacını azaltmaktadır.^{123,124} Oktreotid, karaciğer hastalığı olan, bilinen varis kanaması olan, alkolizm öyküsü ya da anormal karaciğer fonksiyon testleri olan akut GİK'li hastalarda profilaktik olarak uygulanmalıdır. Somatostatin ve oktreotidin varis dışı GİK hastalarında, diğer ilaçlara karşı ya da endoskopik girişimlerle karşılaştırıldığında, kullanımını destekleyici bir kanıt bulunamamıştır.¹²⁵

2.1.6.2.4.3. Vazopressin

Her ne kadar splanknik vazokonstriktör etkisi ile teorik olarak varis kaynaklı GİK hastalarında faydalı olacağı düşünülse de, myokardiyal ve mezenterik iskemi riski nedeniyle GİK hastalarında kullanılması önerilmemektedir.

2.1.6.2.4.4. Prokinetik Ajanlar

Üst endoskopiden önce tek doz kullanılacak olan eritromisin ve metoklopramid gibi prokinetik ajanlar, gastrik boşalmayı ve kanın, pıhtıların ve yiyeceklerin temizlenmesini sağlayacaktır. Prokinetik bir ajanın kullanılmasının, endoskopide daha iyi görüntü alınmasını sağladığı ve tekrarlayan endoskopi ihtiyacını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir.^{126,127}

2.1.6.2.4.5. H₂ Reseptör Blokörleri

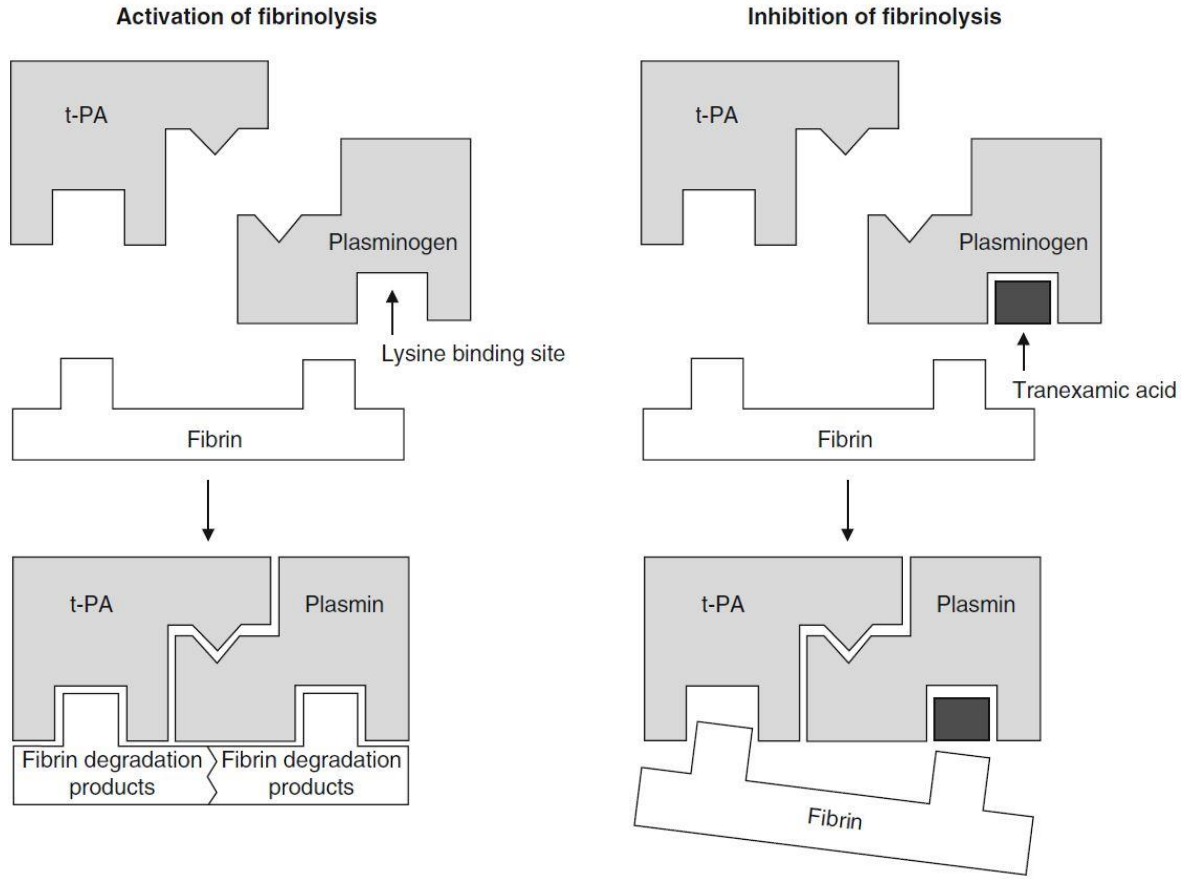
H₂ reseptör blokörleri ile PPI'leri karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır; fakat tekrarlayan endoskopik girişim, yeniden kanama ve girişim esnasında daha iyi görüntü alınması açısından PPI'ler kadar etkili olmadıkları görülmüştür.¹²⁸⁻¹³¹ Hatta H₂ reseptör blokörlerinin kullanımının, GİK'in en yaygın sebeplerinden gastrik ülser üzerinde çok az faydalı olduğu, duodenal ülserler de ise hiçbir faydasının olmadığı gösterilmiştir.¹³²

2.1.6.2.4.6. Traneksamik Asit (TEA)

Traneksamik asit, sentetik lizin analogudur. Fibrinolizis inhibisyonuna neden olan bir antifibrinolitik ajandır. TEA plazmin veya plazminojen ile geri dönüşümlü kompleksler oluşturur. Plazminojenin lizin bağlanma alanına TEA bağlanırsa plazminojenin yeri değişir ve aktif formu olan plazmin de yer değiştirerek fibrin yüzeyinden uzaklaşır. Plazminojenin fibrine bağlanmasının engellenmesi ile plazminojenin aktivasyonu önlenir ve fibrinolizis bloke edilmiş olur.^{133,134} TEA'nın etki mekanizması **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

Traneksamik asit, epsilon-aminokaproik asit (EAKA) ve p-aminometilbenzoik asit (PAMBA) birbirine benzer şekilde etki gösteren sentetik bir aminoasit olup, antifibrinolitik etkilerini, plasminojenin lizin bağlanma bölgelerini doldurarak gösterirler. Bir mol etki değerinde TEA, EAKA'dan en az 7 kat, PAMBA'dan 2 kat daha güçlü etkiye sahiptir.¹³⁵

TEA (Transamin®), belirli durumlarda, lokal veya sistemik hiperfibrinolizin dahil olduğu anormal kanama veya kanama eğilimleri ile kullanılmak üzere çeşitli ülkelerde endikedir.¹³⁴ Çoğu klinik çalışmanın gösterdiği TEA'nın yan etkileri hafif ya da orta şiddette görülüp, ciddi yan etkileri ise nadirdir. Bu nedenle diğer antifibrinolitik ilaçlara göre TEA daha iyi tolere edilebilir.¹³⁴



Şekil 1 – Traneksamik asitin antifibrinolitik mekanizması. Plasminojen, fibrin üzerindeki lizin bağlanma bölgeleri sayesinde normal olarak fibrine bağlanır ve doku plasminojen aktivatörü varlığında plasmine dönüşür. Plasmin daha sonra fibrini sindirir. Traneksamik asit, plasminojenin üzerindeki lizin bağlanma bölgesi olan yere bağlanarak plasminojenin, fibrine bağlanmasını engeller. Böylelikle anti-fibrinolitik etki sağlanır.¹³⁴ tPA: Doku plasminojen aktivatörü.

2.2. Traneksamik Asitin Tıpta Kullanım Alanları

2.2.1. Travma

2011 yılında yayınlanan, hemorajisi olan ya da hemorajik şoktaki 20.211 travma hastasında TEA kullanımını değerlendiren CRASH-2 çalışmasında, tüm sebeplere bağlı ölüm oranında anlamlı düzeyde azalma ve kanamaya bağlı ölüm oranında da azalma saptanmıştır. Üstelik TEA bu olumlu etkilerini herhangi bir vasküler oklüzyona ya da tromboza neden olmadan göstermiştir.^{4,136}

CRASH-2 çalışmasına benzer şekilde tasarlanmış ve askeri alanda yapılmış olan MATTERS çalışması, en az 1 ünite ES ihtiyacı olan multitravma hastalarında TEA tedavisi verilen grupta mortalitenin azaldığını göstermiştir. Üstelik masif transfüzyon yapılanlarda bu mortalite azalması daha belirgindir.¹³⁷

2.2.2. Epistaksis

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre TEA'nın epistaksisli hastalarda kullanımı; güvenilirlik ve etkinlik açısından belirsiz olmakla birlikte, kullanımı desteklenen 'tıbbi tedavi' sınıflamasındadır.¹³⁸ TEA'nın lokal kullanımının anterior nazal tamponla randomize karşılaştırıldığı bir araştırmada, TEA'nın topikal kullanımının, anterior nazal tampona göre epistaksis tedavisinde daha hızlı sonuç verdiği gösterilmiştir. Ayrıca, bir haftalık yeniden kanama oranının daha az, AS'te kalış süresinin daha kısa ve hasta memnuniyetinin daha yüksek olduğu görülmüştür.¹³⁹

2.2.3. Post Operatif Cerrahi

Büyük, randomize kontrollü çalışmalarda, traneksamik asit genellikle; by-pass, kardiyak cerrahi, total kalça ya da diz replasmanı ve prostatektomi dahil olmak üzere çeşitli cerrahi prosedürlerde plaseboya kıyasla perioperatif kan kaybını önemli ölçüde azaltmıştır. Birçok durumda, traneksamik asit ayrıca ameliyatla ilişkili transfüzyon gereksinimlerini de azaltmıştır.¹³⁴ Aprotininin piyasadan çekilmesinden sonra kardiyotorasik cerrahide intravenöz TEA kullanımı artmaktadır.¹⁴⁰ Ortopedik cerrahide, birçok çalışma artroplastilerde perioperatif iv TEA'nın yararlı olduğunu göstermiştir.^{141,142} En çok dikkat çeken araştırmalardan birisi, total kalça ya da total diz replasmanı geçiren 872.416 hastanın 2014'teki bir gözden geçirmesidir ki, bu da iv TEA'nın kan transfüzyonu ve yoğun bakım başvurusu ihtiyacını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.¹⁴³ Endoskopik sinüs cerrahisinde^{144,145,146} ve bir de adenotonsillektomide¹⁴⁷ yararlı olduğu gösterilmiştir. TEA'nın, daha küçük bir araştırma olan Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahi çalışmasında¹⁴⁸ herhangi bir yarar sağlamadığı görülürken, baş-boyun cerrahisini ele alan (n=35) bir çalışmada¹⁴⁹, postoperatif drenaj kanamasının azaltılmasında herhangi bir yarar

sağlamamıştır. Bir 2013 Cochrane derlemesinde, iv TEA'nın acil cerrahi girişimlerde transfüzyon ihtiyacını azalttığı ortaya konulmuştur.¹⁵⁰

2.2.4. Menometroraji

Menorajisi olan kadınlarda TEA tedavisi sırasında ortalama menstrüel kan kaybında plaseboya veya kontrollere göre %34-57,9 azalma görülmüştür. Ayrıca TEA, plasenta kanamasında, postpartum hemorajide ve serviks konizasyonunda da kanamanın azaltılması için kullanılmıştır.¹³³ 2001 yılında yapılan, ağır menstrüel kanaması olan kadınlarda TEA tedavisinin yaşam kalitesine etkisinin araştırıldığı çalışmada, kadınların kanamalarında azalmanın yanı sıra, hayat kalitelerinin de arttığı gösterilmiştir.¹⁵¹ 2017 yılında yayınlanmış geniş çaplı bir çalışma olan WOMAN çalışması, TEA'nın post-partum hemorajisi olan kadınlarda verilmesi önerilmiştir.¹⁵²

2.2.5. Hemoptizi

Hemoptizili hastalarda TEA konusunda yapılan çalışmalar çok sayıda olmasa da, sonuçlar olumlu olarak değerlendirilebilir. 2002 yılında yapılmış randomize kontrollü çift kör çalışmada TEA oral şekilde kullanılmıştır. Kanama süreleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.¹⁵³ Yapılan Cochrane derlemesinde, TEA'nın hemoptizili hastanın kanama zamanını kısalttığı gösterilmiştir.¹⁵⁴ Cochrane derlemesi dışında yapılan başka bir çalışmada, benzer şekilde hemoptizi hastalarında, TEA tedavisi yeniden kanamada etkili olmasa da kanama süresini azalttığı bulunmuştur.¹⁵⁵

2.2.6. Gastrointestinal Kanama

2.2.6.1. İntravenöz Kullanımı

2014 yılında araştırma protokolü yayınlanan büyük kapsamlı HALT-IT çalışması, GİK hastalarında iv kullanılan TEA'nın etkilerini araştırmaya yönelik bir çalışmadır. Çalışma bitmediği için henüz sonuçları yayınlanmamış olmakla birlikte; gelecekteki GİK hastalarında TEA kullanımı konusuna ışık tutacağı öngörülmektedir.⁵

Türkiye’de yapılan, TEA’nın endoskopik girişim, transfüzyon ihtiyacı ve mortalite üzerine etkisinin araştırıldığı randomize kontrollü bir uzmanlık tez çalışmasında, iv verilen TEA’nın plaseboya karşı üstün olmadığı görülmüştür. Varis kanaması tespit edilmiş hastalarda ise TEA verildiğinde endoskopik tedavi ihtiyacının azaldığı görülmüştür.¹⁵⁶

2.2.6.2. Oral Kullanımı

Literatürdeki en eski TEA araştırmalarından olan Cormack ve ark.’nın⁸ yaptığı çalışmada oral olarak verilen TEA’nın plaseboya karşı devam eden kanama, yeniden kanama, cerrahi gereksinimi ve transfüzyon ihtiyacı açısından herhangi bir fark görülmemiştir. Yine eski TEA çalışmalarından olan iki araştırmada oral TEA ile birlikte iv TEA da verilmesiyle yapılan çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında mortalite farkı görülmezken transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir.^{157,158}

2001 yılında yapılmış araştırmada Hawkey ve ark.⁶ TEA’yı, PPI ve plasebo ile karşılaştırmıştır. Araştırma sonucundan plasebo ile karşılaştırıldığında oral verilen TEA’nın mortalite ve cerrahi gereksinimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkı olmadığı görülmüştür.

Gluud ve ark.’nın¹⁵⁹ üstGİK üzerine yaptığı sistematik derlemede alt grupta rastgele etki analizlerinde, TEA’nın iv ve ardından oral uygulama denemelerinde, traneksamik asidin plaseboya göre mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Sadece oral yoldan uygulanan TEA’nın ise mortalite açısından anlamlı bir etkisi bulunamamıştır.

2.2.6.3. Lokal Kullanımı

TEA’nın iv kullanımını oldukça yaygınlaştırmış olmasına rağmen lokal kullanımı hala sınırlı kalmaktadır. Lokal TEA tedavisinin yapıldığı çalışması sayısı oldukça azdır. 2018’de yayınlanan lokal TEA, iv TEA ve plasebonun karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada; acil endoskopi ihtiyacı, endoskopik ve/veya cerrahi girişim oranları, kan transfüzyon ihtiyacı, yeniden kanama, 72 saat ve 1 aylık izlem sonundaki sağlık durumu karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.¹⁶⁰

TEA ile ilgili yapılmış en eski araştırmalardan birisi olan, 1980 yılında yayınlanan çalışmada NG'den verilen TEA'nın plaseboyla karşılatırılmasında mortalitede azalma görülürken, cerrahi gereksinimi açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.⁷



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Dizaynı

Prospektif, çift kör randomize kontrollü araştırmamız Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin aldıktan sonra Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda tek merkezli olarak gerçekleştirildi.

Araştırmamız için Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.09.2016 tarihinde KİA:2016/196 proje numarası ile onay alınmıştır.

Çalışmamız için hasta toplamaya başlamadan önce www.clinicaltrials.gov adresinden NCT02903017 numarası ile kayıt yapıldı.

3.2. Araştırma Düzeni ve Popölasyonu

Acil servise Ekim 2016 – Nisan 2018 Tarihleri arasında, üstGİK semptomlarından herhangi birisiyle başvuran hastalardan, dahil edilme kriterlerini karşılayan ve aydınlatılmış onamı okuyup onam verenler çalışmaya alındılar.

Araştırmanın yapıldığı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Tıp Anabilim Dalı üçüncü basamak bir acil servise sahiptir. Yıllık 54.000 hasta bakılan serviste 24 saat araştırma görevlisi hekimler görev almaktadır.

3.2.1. Dahil Etme Kriterleri

- ❖ Acil servise hematemez (ağızdan koyu renkli kan içeriği ya da kahve telvesi rengine kuma), hematokezya (kırmızı kanlı dışkılama) ya da melena (koyu, siyah, katran rengine, cıvık ve kötü kokulu dışkılama) şikâyetlerinden en az biri ile başvuran akut GİK düşünölen hastalar,
- ❖ 18 yaşından büyük hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların onamları hastaların bilinci açık ise kendilerinden, bilinci kapalı ya da imza veremeyecek durumda ise hastaların birinci derece yakınlarından alındı.

3.2.2. Dışlama Kriterleri

Klinik çalışmaya alınması değerlendirilen hastalardan;

- ❖ Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler,
- ❖ TEA'ya beyan edilen ya da dökümanente edilmiş alerjisi olanlar,
- ❖ Özofagus varis kanama öyküsü olanlar,
- ❖ Travmaya sekonder GİK olanlar,
- ❖ Böbrek fonksiyonları bozuk olanlar,
- ❖ Tromboembolik hastalık öyküsü olanlar çalışmadan dışlandılar

3.3. Randomizasyon ve Maskeleyme

Çalışma ve ilaç sıvıları, çalışmaya hasta alınmaya karar verildiğinde, o gün acil servisten sorumlu olan acil servis hemşiresi tarafından, kapalı bir alanda hazırlanarak numaralandırıldı. Numaralandırma, araştırma için www.sealedenvelope.com (Seed:251020155114264) üzerinden yapılan 2'li blok randomizasyon listesi üzerinden gerçekleştirildi. Bu liste hemşire masasında kilit altında tutularak, sadece çalışma ve ilaç sıvısını hazırlayacak sorumlu hemşirenin ulaşımına izin verildi. Hasta kriterlere uyup çalışmaya katılmayı kabul ettiğinde, çalışmadan sorumlu hekim randomizasyon sırasındaki numarayı sorumlu hemşireye iletti ve ilgili numaradaki ilaç hazırlanarak çalışmanın sorumlu hekimine iletildi. Çalışması sıvısını hastaya, çalışmadan sorumlu hekim uyguladı. Hastanın bakımında primer sorumlu olan hekim, bu çalışma sıvının uygulanmasında ya da hazırlanmasında herhangi bir görev almadı. Hastanın bakımından sorumlu hekim, çalışmanın sorumlu hekimi ve diğer acil servis çalışanların randomizasyona körlüğü bu sayede sağlandı.

Hazırlanan çalışma sıvıları iki farklı şekilde hazırlandı. Birinci gruba verilecek sıvı hazırlanırken %5 çözünürlüklü 250 mg/5mL Transamine® ampul kullanıldı. Bu ampullerden 8 adet kullanılarak çalışması sıvı hazırlandı. Körlüğün korunabilmesi için, 100 mL izotonik solüsyonunun içinden 40mL sıvı atılarak, 8 ampul Transamine® konuldu. Toplamda yine 100 mL olan çalışma sıvısı görüntü, hacim, renk ve koku bakımından, izotonik solüsyon ile farklı değildi. İkinci gruba 100 mL'lik serum fizyolojik sıvı hazırlandı. Sıvı hazırlama, çalışmaya aday hasta olduğunda yapıldı. Hazırlanmış halde ya

da numaralandırılmış şekilde çalışma sıvısı bekletilmedi. Hastanın dosyasında, tedavi talimat formlarında, verilen çalışma sıvısının numarası ile talimat verildi. Hastanın hemşiresi de talimatı o isimle kaydetti. (Örn; 122 nolu TEA çalışma sıvısı, NG'den verilecek)

Endoskopisi yapılan hastalara işlemler, hastanenin poliklinik binasında, gastroenterolojinin endoskopi ünitesinde gerçekleştirildi. İşlemler sırasında uygulanan endoskopi prosedürlerine (sedasyon, girişim, koagülasyon, klips vb.) mevcut çalışmanın sorumlu hekimi dahil olmadı ve hiçbir görev almadı. Endoskopi yapan ya da endoskopik girişim işlemlerinden sorumlu olan hekim/hekimler çalışmadan bağımsız ve körlenmişlerdir.

3.4. Araştırma Protokolü ve Uygulanan Girişimler

Araştırma tarihleri arasında acil servise yukarıda belirtilen kriterlere uygun hastalar araştırmaya alınması planlandı. Hastalar acil servis ilk karşılama ünitesinde acil tıp teknisyenleri/paramedikler tarafından triyajı yapıldıktan sonra, monitörlü gözlem ünitelerine alınarak muayenelerine vakit kaybedilmeden başlandı. Mevcut şikayetleri bakımından gastroenterolojik acil olarak kabul edilen hastaların, vital bulguları alındıktan sonra 16G branül ile antekubitalden en az iki damar yolu açıldı. Tetkik amacıyla gerekli miktarda kan tüpüne yeterli miktarda kan alındı. Acil laboratuvarına pnömotik sistem ile tam kan sayımı, koagülometrik testleri ve biyokimyasal parametreleri (kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, bilirubin değerleri, kolestaz enzimleri, pankreatik enzimler, protein değerleri) çalışması amacıyla mor EDTA'lı tüp, kuru biyokimya tüpü ve sitratlı mavi tüp ile kan örneği gönderildi. Kan bankasına acil servis yardımcı personelleri aracılığıyla cross-match ve kan hazırlığı için iki adet EDTA'lı tüp ile kan örneği gönderildi.

Hastaların detaylı fizik muayenesi esnasında kanamanın zamanı, miktarı, rengi, kıvamı ve eşlik eden diğer şikayetleri sorgulandı ve dosyalara kaydedildi. Diğer sistem muayenelerinin yanında elektrokardiyografisi çekilen hastaların rektal muayeneleri detaylı bir şekilde kaydedildi. Hastaların oral alımı stoplandı. Bulunan ve elde edilen veriler ışığında, hastaya ve yakınlarına, hastanın mevcut durumu hakkında detaylı bilgi verildi.

ÜstGİK ve altGİK ayrımı ve aktif kanamanın tayini açısından hastaya 16 chain (CH) boyutlu NG sonda takıldı. NG sondanın yeri kontrol edilerek kesinleştirildikten sonra sabitlendi. NG sonda kullanılarak, oda ısısında bekletilen izotonik ile mide lavajı yapıldı. Bu lavaj esnasında çam uçlu enjektör kullanıldı. İşlem esnasında lavajdan gelen aspiratın görüntüsü, karakteri ve miktarının ne kadar olduğu dosyasına kaydedildi. Daha sonra yıkama berraklaşana kadar işleme devam edildi.

Bu noktada hastanın bakımından sorumlu hekiminden bağımsız, bu araştırmanın sorumlu hekimi tarafından, çalışmaya dahil edilen hastalar için numaralandırılmış çalışma sıvısı çam uçlu enjektör ile NG'den verildi. Çam uçlu enjektör ile sıvı verilirken basınç uygulanmadı. Çam uçlu enjektör hastanın baş hizasından yukarı kaldırılarak, sıvının yavaş yavaş ve spontan drenaj ile mideye gitmesi sağlandı. Hazırlanmış olan çalışma sıvısının tamamı NG'den verildikten sonra hastanın NG'si uç kısmında kıvrılarak 30 dakika kleplendi. 30 dakika sonra torbaya bağlanan açık uç, spontan drenaja bırakıldı. Hastanın tetkik ve bakımı için, araştırmanın sorumlu hekimi tarafından ek öneri ya da tedavi girişimi yapılmadı. Hastanın bakımından sorumlu hekiminin görüşü doğrultusunda ilerleyen saatlerde NG çekildi ya da takılı kaldı.

Çalışmaya alınması planlanan hastalardan ilk değerlendirme sonucunda, anamnezinde hematemez, hematokezya ya da melena şikayeti olan hastalardan, çalışmaya dahil edilip çalışma sıvı NG ile verilmiş hastaya, herhangi bir sebepten dolayı endoskopi yapılmadı ya da yapılmadıysa, o hasta için kullanılan sıvının numarası randomizasyon listesinden çıkartılmadı. Bu hastaların da analize dahil edilmesi sağlandı.

Muayenesi sonucunda şok bulguları ya da ciddi kanama düşünülmeyen hastalar için hızlı bir şekilde izotonik sıvı replasmanına başlandı. Mevcut Kocaeli Üniversitesi Acil Servis ünitesinde GİK hastalar için uygulanan tedavide olan, oral alımın stoplanması, ilk doz 80 mg olacak şekilde iv 4x1 omeprozol (Omeref® 40mg) ve iv 250 ml/saat izotonik sıvı replasmanı uygulandı.

Hemorajik şok bulguları olan hastalar ya da ciddi kanama düşünülen hastalar için kan bankası telefonla aranarak acil transfüzyon amaçlı 0 Rh (-) negatif ES (ES yok ise tam kan) istendi. Acil serviste görevli personel ile kan ürünü kan bankasında temin edildi ve hastanın derhal kan replasmanına başlandı. Bunun dışında yukarıda bahsedilen

semptomları olmayan, GİK bulguları olan hastalar için transfüzyon eşiği <7 gr/dL olarak kabul edildi. Halihazırda vital bulguları stabil olan GİK hastalarında bu eşik değeri kullanılarak tanı, tetkik ve tedavi edilmekteydi.

AS'te takip edilen hastaların, mevcut bulgular eşliğinde gastroenteroloji ile konsülte edilmesine, hastanın bakımından sorumlu hekimi karar verdi. GİK düşünülmeyen, ya da düşük riskli kabul edilip taburculuğu yapılan hastalar konsülte edilmedi. Konsülte edilen hastaların, tanı, tetkik ve tedavi aşamasında, endoskopi (gastroduodenoskopi) yapıp yapılmamasına, hastanın konsültasyonun yapıldığı saatte görevli olan gastroenterolog hekim/hekimler karar verdi.

Araştırma tarihleri arasında acil serviste görev alan hekimler, hastaların tanı, tetkik ve tedavilerini çalışmadan bağımsız bir şekilde yürütmeye devam ettiler. Bu hastalara rutin olarak yapılan endoskopik girişimler, proton pompa inhibitörleri, kan ve sıvı tedavileri hiçbir değişiklik olmadan gerekli endikasyonda uygulanmaya devam edildi.

Hastaların acil servisteki tanı, tetkik, takip ve tedavilerinin bitimini takiben; 1 aylık süre içinde tekrarlayan endoskopi ihtiyacı, yeniden kanama, cerrahi gereksinimi, acil servise tekrarlayan başvuru ve mortalite parametreleri üzerinden telefonla aranarak bir anket uygulandı. Elde edilen veriler hastaların olgu rapor formuna kaydedildi.

Telefon ile aranarak anket uygulan hastalara, geçtiğimiz bir ay içinde herhangi bir acil servise başvurularının olup olmadığı, olduysa nedeni soruldu. Benzer şekilde GİK şüphesi oluşturabilecek semptomlardan herhangi biri nedenli acil servis başvuru olmuşsa, veri pozitif olarak kabul edildi. Anket sırasında sorulan diğer bir soru da yeniden kanama ile ilgili oldu. AS'e başvurusu olsun ya da hastanede yatıyor olsun en az bir kez daha endoskopik olarak kanama olduğu görülen hastaların verdiği bilgiler doğrultusunda veri pozitif olarak kabul edildi. Telefon ile ulaşılan hastaların çalışmaya alındıktan sonraki 1 ay içinde cerrahi gereksinimi, hastalara ameliyat olup olmadığı sorularak tespit edildi. Ameliyat sebebinin GİK olması üzerine veri pozitif kabul edildi.

Sekonder sonlanım ölçütleri (hastane ve AS kalış süresi, kan ürünü miktarı ve advers olay) ise çalışma formunda kaydedilen bilgilerden analizi yapılarak elde edildi.

3.5. Sonlanım Ölçütleri

Araştırmanın primer sonlanım noktası kompozit sonlanım olarak belirlendi. Bunlar bir aylık süre içinde mortalite, yeniden kanama, cerrahi gereksinimi, acil servise tekrarlayan başvuru ve ilk endoskopiye takiben herhangi bir nedene bağlı tekrarlayan endoskopik girişim ihtiyacıdır. Araştırmanın sekonder sonlanım noktaları ise acil serviste ve hastanede kaldığı süre, acil serviste uygulanan kan ve kan ürünlerinin miktarı ve ilaç uygulanmasına bağlı advers etkilerdir.

3.6. İstatistiksel Yöntem

Araştırma, randomize kontrollü çalışmalarda raporlama esaslarını belirleyen CONSORT 2010 kurallarına göre¹⁶¹ yapılandırıldı. Klinik etki büyüklüğünün normalizasyonu ve araştırmada ayrılan veya endoskopi yapılamayan hastaların analizi için intention-to-treat analizi yapılması planlandı. Buna göre eksik hasta verileri için, kötü olasılıklı sonlanımlar seçildi.

Araştırma için gerekli örneklem büyüklüğünün analizi, G-Power for Mac OS X (V.3.1.P.2; Universität Düsseldorf, Almanya) paket program yardımıyla yeniden kanama oranı açısından gerçekleştirildi. Wilkins ve arkadaşlarının çalışmasında; endoskopik tekniklere rağmen üstGİK yeniden kanama oranı %15 olarak geçmektedir, endoskopik teknikler %85 oranında başarılıdır.¹⁶² Buna göre; endoskopik ve medikal tedaviye ilişkin yeniden kanamayı engelleme başarısının %100 olabilmesi için 0,05 alfa değeri ve %80 power ile araştırmaya alınması gereken hasta sayısı 104 olarak hesaplandı. Protokoldeki sapmalara bağlı gelişebilecek kayıp göz önüne alınarak, %10'luk artışla, toplam 114 hastanın (her grup için n=57) araştırmaya dahil edilmesi planlandı.

Araştırmada verilerin analizi SPSS ver. 15.0 (Chicago, IL, USA) ile gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov – Smirnov testi ve histogramlar aracılığıyla değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin analizi için Student t testi kullanıldı ve veriler ortalama / standart sapma ile ifade edildi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin analizi için Mann Whitney U testi kullanıldı ve veriler ortanca / çeyreklikler aralığı ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizi için ki-

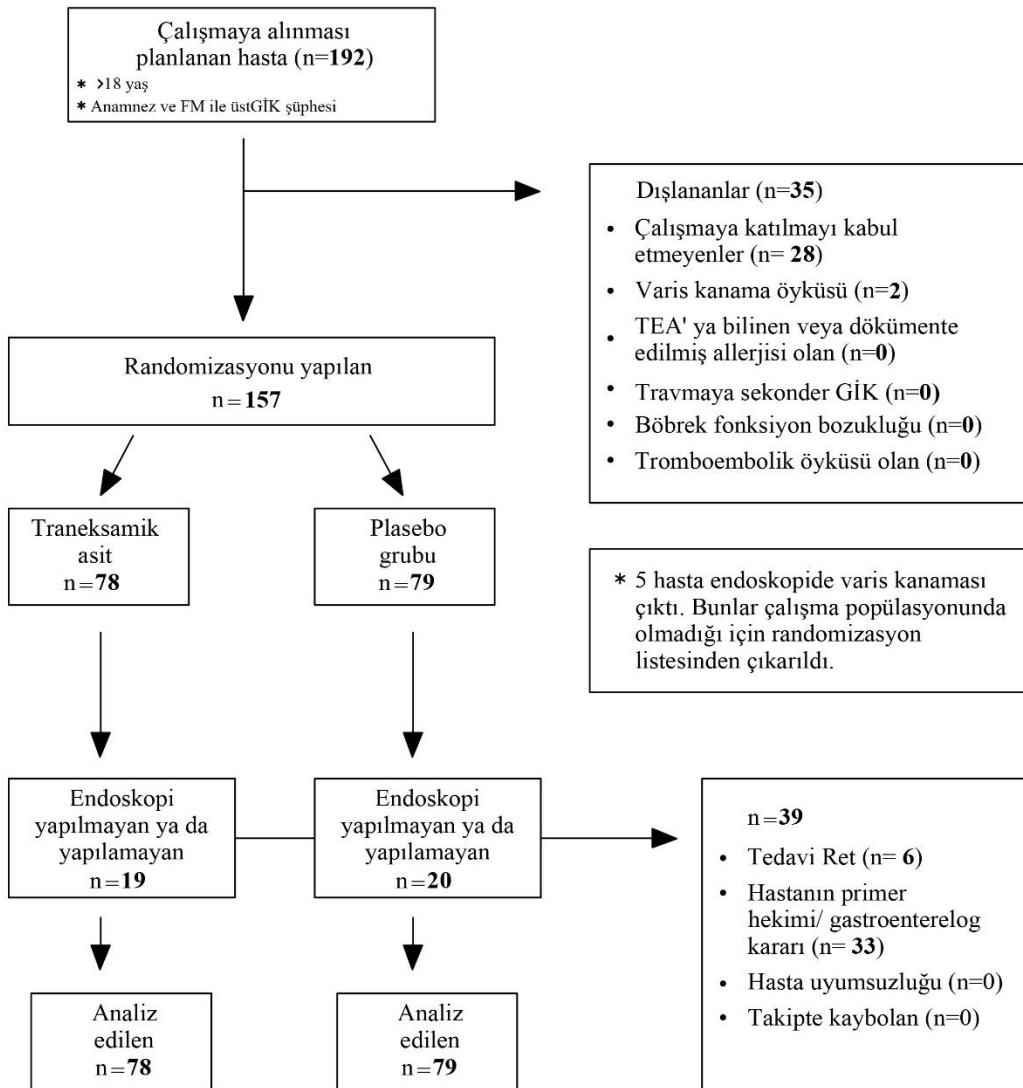
kare testi kullanıldı ve veriler sayı / yüzdelerle ifade edildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Araştırmaya alınması planlanan toplam 192 hasta değerlendirildi. Çalışmadan 35 hasta dışlandı ve dışlanma nedenleri **Şekil-2**'de gösterildi. Randomizasyona gruplara 78 ve 79 hasta düşecek şekilde toplam 157 hasta dahil edildi. Traneksamik grubundan 19 hastanın, plasebo grubundan 20 hastanın endoskopisi yapılamadı. Randomizasyonu yapılan hasta sayısı kadar hasta analiz edilerek sonuçlar elde edildi.

5 hasta endoskopisi sonrasında varis kanaması çıktığı için, randomizasyonda sıvı verilmelerine rağmen analizden çıkarıldılar.



Şekil 2 – Çalışma Akış Şeması

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, hipertansiyon (HT) gibi komorbid hastalar, sigara ve alkol alışkanlıkları, sigara kullanımı ya da malignite öyküsü gibi yüksek risk arz eden durumlar açısından, TEA ve normal salin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Randomizasyonu yapılan grupların diyabetes mellitus (DM) hastalık durumları karşılaştırıldığında TEA grubunda 10 hasta (%12,8), normal salin grubunda 22 hastada (%22,8) DM olduğu görüldü. Yapılan analizde DM açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p=0,019$). Yine grupların peptik ülser (PÜ) öyküsü karşılaştırıldığında TEA grubunda 30 hasta (%38,5), normal salin grubunda 18 hastada (%22,8) PÜ öyküsü tespit edildi. Yapılan analizde PÜ öyküsü açısından yapılan analizde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,033$). Hastaların daha önce geçirmiş oldukları GİS kanama öykülerinin karşılaştırılmasında TEA grubunda 29 hasta (%37,2), normal salin grubunda ise 19 hasta (%24,1) olduğu görülmüştür. Sayısal olarak farklı olsa da yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,074$). Hastalara ait temel demografik özellikler **Tablo-8'**de sunulmuştur.

Tablo 8 – Hastalara ait temel demografik özellikler

	TEA grubu (n=78)	Normal salin grubu (n=79)	p değeri
Yaş (ortalama±SD)	62,9 ± 18,7	63,2 ± 17,3	0,915
Erkek cinsiyet (n,%)	52 (%66,7)	54 (%68,4)	0,821
DM (n,%)	10 (%12,8)	22 (%27,8)	0,019
HT (n,%)	42 (%53,8)	36 (%45,6)	0,300
KAH (n,%)	19 (%24,4)	19 (%24,1)	0,964
HPL (n,%)	5 (%6,4)	11 (%13,9)	0,120
Geçirilmiş SVO öyküsü (n,%)	6 (%7,7)	8 (%10,1)	0,593
AF öyküsü (n,%)	6 (%7,7)	9 (%11,4)	0,430
Sigara kullanımı (n,%)	21 (%26,9)	31 (%39,2)	0,101
Alkol kullanımı (n,%)	5 (%6,4)	8 (%10,1)	0,398
PÜ öyküsü (n,%)	30 (%38,5)	18 (%22,8)	0,033
GİS kanama öyküsü (n,%)	29 (%37,2)	19 (%24,1)	0,074
Malignite öyküsü (n,%)	12 (%15,4)	20 (%25,3)	0,122
KT öyküsü (n,%)	3 (%3,8)	7 (%8,9)	0,328
RT öyküsü (n,%)	3 (%3,8)	2 (%2,5)	0,681

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, HPL: Hiperlipidemi, AF: Atriyal Fibrilasyon PÜ: Peptik Ülser, GİS: Gastrointestinal Sistem, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi

Çalışmamıza dahil edilen hastaların kanama ve kanama sıklığı arttırıcı ilaç kullanımları **Tablo – 9**'da gösterildi. Yapılan analizde TEA ve normal salin grupları arasında antiagregan, antiplatelet, antikoagulan, NSAİİ ve PPI kullanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo 9 – Araştırmadaki hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı

	TEA grubu (n=57) (n,%)	Normal salin grubu (n=57) (n,%)	p değeri*
Antiagregan	25 (%32,1)	24 (%30,4)	0,821
Antiplatelet	13 (%16,7)	8 (%10,1)	0,229
PPI	16 (%20,5)	21 (%26,6)	0,370
NSAID	25 (%32,1)	26 (%32,9)	0,908
Antikoagulanlar			
DMAH	0 (%0,0)	1 (%1,3)	
Warfarin	9 (%11,5)	10 (%12,7)	0,267
YOAK	7 (%9,0)	2 (%2,5)	

*p değeri Antikoagulanlar için ortak değerdir. PPI: Proton Pompa İnhibitörü, NSAİİ: Nonsteroid Antiinflatuar İlaç, DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, YOAK: Yeni Nesil Oral Antikoagulan

Çalışmaya dahil edilen TEA ve normal salin gruplarında elde edilen ateş, nabız, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, solunum sayısı ve SaO₂ değerleri ile laboratuvarında ölçülen Hb, hematokrit (Htc), beyazküre, trombosit, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve INR (*international normalized ratio*) değerleri karşılaştırıldığında, solunum sayısı dışında hiçbir değer açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Elde edilen veriler **Tablo – 10**'te gösterildi.

Tablo 10 – Araştırmadaki hastaların vital bulguları ve temel laboratuvar değerleri

	TEA grubu (n=78)	Normal salin grubu (n=79)	p değeri
Ateş (C°) (ortalama±SD)	36,2 ± 0,6	36,2 ± 0,7	0,541
Nabız (vuru/dk) (ortalama±SD)	101 ± 23	97 ± 19	0,237
SKB (mmHg) (ortalama±SD)	127 ± 28	127 ± 26	0,920
DKB (mmHg) (ortalama±SD)	72 ± 17	73 ± 17	0,669
SS (/dk) (median (IQR))	24 (20-24)	22 (20-24)	0,041
SaO ₂ (%) (median (IQR))	98 (96-99)	97 (95-99)	0,080
Hb (gr/dL) (ortalama±SD)	9,8 ± 4,3	9,6 ± 3,0	0,828
Htc (%) (ortalama±SD)	28,7 ± 9,4	29,3 ± 8,9	0,690
Lökosit (/mcL) median (IQR)	9900 (7150-13900)	9900 (7000-14500)	0,644
Trombosit (x1000/mcL) median (IQR)	243 (193-285)	225 (159-321)	0,330
BUN (mg/dL) median (IQR)	32 (21-51)	33 (20-60)	0,617
PT (sn) median (IQR)	14,4 (13,5-15,3)	14,2 (13,7-16,4)	0,731
aPTT (sn) median (IQR)	26,6 (21,7-29,3)	25,7 (23,6-29,1)	0,668
INR median (IQR)	1,13 (1,06-1,21)	1,12 (1,06-1,33)	0,962

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, SS: Solunum Sayısı, SaO₂: Oksijen Saturasyonu, Hb: Hemoglobin, Htc: Hemotokrit, BUN: Kan Üre Azotu

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yapılan endoskopik görüntüleme sonuçlarına göre Modifiye Forrest sınıflaması oluşturuldu. Elde edilen veriler ile yapılan analizde TEA ve normal salin grupları arasında, hiçbir Forrest sınıfında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0,733). Hastaların Modifiye Forrest sınıflamasına göre evrelemeleri **Tablo-11**'da gösterildi.

Tablo 11 – Modifiye Forrest sınıflamasına göre kanama evreleri

	TEA grubu (n=58) (n, %)	Normal salin grubu (n=59) (n, %)
1a	1 (%1,7)	2 (%3,4)
1b	11 (%19,0)	9 (%15,3)
2a	7 (%12,1)	4 (%6,8)
2b	5 (%8,6)	6 (%10,2)
2c	1 (%1,7)	0 (%0,0)
3	33 (%56,9)	38 (%64,4)

*Hepsi için p=0,733

Araştırmada yapılan endoskopik görüntüleme ve klinik karar sonucunda bulunan kanama etyolojileri **Tablo – 12**'de gösterilmiştir. Her iki grupta da PÜ en sık kanama sebebi olarak görülmektedir. Diğer sebepler arasında ilaç aşırı kullanımı ve malignite kanaması bulundu. Kanama etyolojileri bakımından yapılan analizde her üç sebep açısından TEA ve normal salin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,319$).

Tablo 12 – Hastaların kanama etiyolojilerine göre dağılımları

	TEA grubu (n=59) (n,%)	Normal salin grubu (n=60) (n,%)	p değeri*
PÜ	51 (%86,4)	52 (%86,7)	
İlaç overdozu	5 (%8,5)	2 (%3,3)	0,319
Malignite	3 (%5,1)	6 (%10,0)	

*p değeri tüm gruplar için ortak değerdir. PÜ: Peptik Ülser

Tablo 13 – Hastalara uygulanan kan ve kan ürünlerinin dağılımı

	TEA grubu (n=78)	Normal salin grubu (n=79)	p değeri
Kan/kan ürünü aldı (n,%)	34 (%43,6)	39 (%49,4)	0,468
ES median (IQR)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,496
TDP median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,987
TS median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,083
PCC median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,313

ES: Eritrosit Süspansiyonu, TDP: Taze Donmuş Plazma, TS: Trombosit Süspansiyonu, PCC: Protrombin Kompleks Konsantresi

Araştırmamızdaki TEA grubundaki 34 hastaya (%43,6) acil serviste kan ya da kan ürünü uygulanırken normal salin grubundaki 39 hastaya (%49,4) kan ya da kan ürünü uygulandı. Yapılan transfüzyon açısından yapılan analizde, TEA ve normal salin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,468$). Transfüzyon miktarlarının karşılaştırıldığı **Tablo – 13**'de gösterildiği gibi, TEA grubuna uygulanan ES miktarı

median değeri 0 (IQR: 0-2) ve normal salin grubuna uygulanan ES miktarı ise median değeri 0 (IQR: 0-2) olarak bulundu. Yapılan analizde TEA ve normal salin grubu arasında uygulanan ES miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,496$). TEA ve normal salin grupları TDP, TS ve protrombin kompleks konsantresi (PCC) miktarları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Çalışmanın hasta alımından 30 gün sonrasında, hastalara telefon ile ulaşılarak bilgi alındı. Primer sonlanım noktasında kompozit sonlanım değerlendirildi. Araştırmanın primer ve sekonder sonlanım ölçütleri **Tablo-14**'te gösterilmiştir. Kompozit sonlanım; totalde 48 hastada gerçekleşti. TEA hastalarının 25'inde (%32,1), normal salin grubunun 23'ünde (%29,1) gerçekleşti; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,690$). Mortalite açısından; TEA grubunda 8 hasta (%10,3), normal salin grubunda ise 10 hastanın (%12,7) öldüğü tespit edildi ($p=0,637$). Kompozit sonlanımın diğer bir kolu olan yeniden kanama, TEA grubunda 9 hastada (%11,5), normal salin grubunda da 8 hastada (%10,1) görüldü. Yapılan analizde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,766$). 30 gün sonunda ilk endoskopi sonrasında herhangi bir nedenden dolayı tekrarlayan endoskopik girişim gerektiren TEA grubunda 11 hasta (%14,1) bulunurken normal salin grubunda bu sayı 7 (%8,9) idi. Tekrarlayan endoskopik girişim açısından yapılan analizde TEA ve normal salin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,303$). 30 gün sonunda aranan hastalara yapılan ankette cerrahi gereksinimi açısından TEA grubunda da normal salin grubunda da 3 hastanın (%3,8) cerrahi gereksinimi olduğu tespit edildi. Yapılan analizde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=1,000$). TEA grubunda 14 hastanın (%17,9) 30 gün sonunda tekrarlayan acil servis başvurusu oldu, normal salin grubunda ise 10 hastanın (%12,7) tekrarlayan acil servis başvuruları tespit edildi. Tekrarlayan acil servis başvurusu için yapılan analizde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,357$).

Tablo 14 – Araştırmanın primer ve sekonder sonlanım ölçütleri

	TEA grubu (n=78)	Normal salin grubu (n=79)	p değeri
Kompozit Sonlanım (n,%)	25 (%32,1)	23 (%29,1)	0,690
Mortalite (n,%)	8 (%10,3)	10 (%12,7)	0,637
Yeniden kanama (n,%)	9 (%11,5)	8 (%10,1)	0,766
Tekrarlayan endoskopik girişim (n,%)	11 (%14,1)	7 (%8,9)	0,303
Cerrahi gereksinimi (n,%)	3 (%3,8)	3 (%3,8)	1,000
Tekrarlayan AS başvurusu (n,%)	14 (%17,9)	10 (%12,7)	0,357
Tromboembolik olay (n,%)	3 (%3,8)	1 (%1,3)	0,367
Acilde kalış süresi (saat) median (IQR)	10 (5-15)	10 (6-20)	0,161
Hastanede kalış süresi (gün) median (IQR)	1,5 (0-5)	1 (0-5)	0,871

AS: Acil Servis

Sekonder sonlanım noktasında yapılan çalışmada TEA'ya bağlı gelişebilecek advers olaylarda tromboembolik olaylar kaydedildi. TEA grubunda 3 hastada (%3,8) tromboembolik olay yaşandığı görülürken, normal salin grubunda 1 hastada (%1,3) tromboembolik olay kaydedildi. Advers olay açısından yapılan analizde TEA ve normal salin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,367$).

TEA grubundaki advers olay bakımından kaydı alınan üç hastadan ikisinin, hastane yatışı esnasından kaydedildi. Birisi hastane yatışı esnasında ST segment elevasyonsuz akut myokard enfarktüsü, diğeri pulmoner emboli olarak kaydedildi. TEA grubundaki diğerk hastanın ise telefonla yapılan ankette pulmoner emboli şüphesi ile tedavi aldığı öğrenildi ancak doğrulama yapılamadı. Normal salin grubunda advers olay olarak kaydedilen bir hasta, hastane yatışı esnasında ölen bir başka hastaydı. Bu hastanın da ölüm raporunda pulmoner emboli olduğu belirtildi.

Sekonder sonlanımın diğerk komponentleri olan acil serviste kalış süreleri saat olarak kaydedildiğinde, TEA ve normal salin gruplarının acil serviste kalış süreleri sırasıyla median değerleri 10 saat (IQR: 5-15) ve 10 saat (IQR: 6-20) olduğu görüldü. Her iki grubun hastanede kalış süreleri ise TEA grubunun median değerinin 1,5 gün (IQR: 0-5), normal salin grubunun median değeri 1 gün (IQR: 0-5) olduğu tespit edildi. Hastanede ve acil serviste kalış süreleri açısından ayrı ayrı yapılan analizlerde TEA ve normal salin

grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (AS kalış süresi $p=0,161$, hastane kalış süresi $p=0,871$). Analiz sonuçları **Tablo-13**'de gösterilen sekonder sonlanımın son ögesi olan AS'te uygulanan kan ürünü miktarları TEA grubunda 34 hasta (%43,6) ve normal salin grubunda 39 hasta (%49,4) bulunmuştur. Yapılan analizde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,468$).



5. TARTIŞMA

Tanısal ve terapötik endoskopi ve anjiyografideki ilerlemeler GİS'te kanamanın yerini lokalize etme ve tedavi etme yeteneğini geliştirmiştir, ancak farmakolojik tedavi GİK'in erken yönetimin önemli bir bileşeni olmaya devam etmektedir.¹⁶³ Akut üstGİK olgularında fibrinolitik inhibisyon üzerine yapılan az sayıda çalışma vardır. Bu nedenle mevcut girişimsel işlem ve farmakolojik yöntemlere ek olarak TEA'nın lokal etkisini test etmek amacıyla bu çalışma planlandı. Araştırmamızın sonucuna göre; TEA'nın normal saline göre mortalite, yeniden kanama, tekrarlayan endoskopik girişim, cerrahi ihtiyacı, tekrarlayan acil servis başvurusu, AS'te uygulanan kan ve kan ürünleri miktarı, AS'te kalış süresi, hastanede kalış süresi ve advers olay açısından istatistiksel olarak anlamlı farkı olduğu saptanmamıştır.

Araştırmamızda TEA ve normal salin grubundaki hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, kullandığı ilaçlar gibi demografik özellikleri bakımından mevcut literatür ile benzerlik göstermektedir.^{6,160,164-170}

TEA ile ilgili olarak, üstGİK hasta yönetiminde medikal tedavilerin etkinlik ve güvenliklerinin karşılaştırıldığı meta-analizde, TEA'nın üstGİK hastalarında umut vaat edici olduğu söylenmektedir.¹⁷¹ 2014 yılında yapılmış üstGİK'te iv TEA kullanımının değerlendirildiği Cochrane derlemesinde, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.² 2008 yılında yapılmış olan sistematik derlemede Gluud ve ark.'nın¹⁵⁹ TEA kullanımının GİK hastalarında cerrahi ve kanama açısından istatistiksel anlamı fark olmadığını, ama advers olaya sebep olmadan mortaliteyi anlamlı derece azalttığını göstermişlerdir.

Bunun dışında yapılmış büyük çapta randomize plasebo kontrollü çalışmalar TEA'nın, travma hastalarında advers etki göstermeden mortaliteyi azalttığı ve postpartum kanamalı hastalarda kanamayı durdurma açısından olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.^{4,137,172}

TEA araştırmaları ilacın kullanım yollarının çeşitliliği sebebiyle birçok kanama şeklinde yapılmış ve halen de devam etmektedir.^{5,173} TEA'nın iv olarak uygulanarak yapıldığı gözlemsel yapılmış çalışmalarda mortalite oranları mevcut literatürden daha düşük oranda bulunmuş fakat kontrol grubu olmadığı için karşılaştırılma yapılamamıştır.^{163,174,175}

Literatürde üstGİK hastalarında TEA'nın oral olarak uygulandığı araştırmaların ortak sonuçları, TEA'nın plaseboyla karşılaştırıldığında sonuçlarda olumlu bir fark görülmediğidir.^{6,8,157,158} Bununla birlikte 2008 yılında sistematik derlemedeki alt grup analizde TEA'nın iv verilmesinden sonra oral tedaviye devam edilmesinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.¹⁵⁹

İlk olarak Bergqvist ve ark.'nın⁷ araştırmasında GİK hastalarında lokal yolla uygulanan TEA'nın çalışmasında mortaliteye olumlu etkisi olduğu görülmüştür. Buna rağmen sonrasında TEA'nın lokal ve lokal+iv uygulandığı, plasebo kontrollü Tavakoli ve ark.'nın çalışması¹⁶⁰, lokal kullanılan TEA'nın mortaliteyi etkilemediğini göstermiştir.

Araştırmamızda TEA ve normal salin grubu çalışma sıvıları, hastalara NG sonda ile mideye lokal olarak uygulanmıştır. Sıvılar verildikten sonra 30dk. boyunca NG ucu kapatılarak, sıvıların midede kalması desteklenmiştir. 30dk. sonunda kapatılan NG ucu açılarak serbest drenaja bırakılmıştır. Bu işlem dışından hastaların tanı, tetkik ve tedavi bakımından herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Barer ve ark.'nın¹⁷⁶ 775 hasta ile yaptıkları çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmış; birinci gruba simetidin iv ve oral, ikinci gruba TEA iv+oral, plasebo grubunda normal salin iv+oral yolla verilmiştir. Cormack ve ark.'nın⁸ yaptığı çalışmada 150 hasta iki gruba ayrılmış, TEA ve plasebo grubuna 7 gün boyunca oral tedavi verilmiştir. Biggs ve ark.'nın¹⁵⁷ 200 hasta ile yaptıkları çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış, TEA grubuna 2 ampul iv sonrasında 2 tablet oral tedavi uygulanmış, 2 gün sonunda 3 gün daha oral TEA tedavisi devam edilmiştir. Engquist ve ark.'nın¹⁵⁸ 149 hasta ile yaptıkları çalışmada TEA grubuna 3 gün iv tedavi sonrasında 5 gün oral TEA tedavisi vermiştir. Bergquist ve ark.'nın⁷ 43 hasta ile yaptığı çalışmada TEA'yı NG ile sadece lokal olarak uygulamıştır. Stollings ve ark.'nın¹⁷⁷ YBÜ'deki 36 hasta ile yaptıkları çalışmada, iv kullanılan TEA'nın etkisi araştırılmıştır. Hawkey ve ark.'nın⁶ 414 hasta ile yaptıkları çalışmada; hastalar 4 gruba ayrılmış ve birinci gruba plasebo, ikinci gruba lansoprozol, üçüncü gruba TEA ve dördüncü gruba TEA+lansoprozol verilmiştir. Bütün grupların tedavileri oral yolla yapılmıştır. Tavakoli ve ark.'nın¹⁶⁰ 410 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastalar 3 gruba ayrılmış ve birinci gruba IV TEA, ikinci gruba iv+NG'den tek doz lokal TEA, üçüncü gruba iv normal salin verilmiştir. Literatürde yapılmış birçok çalışmada da görüldüğü gibi TEA'nın iv, oral ya da lokal kullanımı araştırılmaya devam edilmektedir.

5.1. Mortalite

Araştırmamızın primer sonlanım ölçütü olan mortalite oranı TEA grubunda %10,3 ve normal salin grubunda % 12,7 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde lokal uygulanan TEA ve normal salin grupları arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Bennett ve ark.'nın² sekiz çalışmayı ele aldıkları Cochrane derlemesinde iv TEA'nın plasebo ile karşılaştırıldığında GİK'te mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir (OR:0,60, %95 GA:0,42-0,87; p=0.007).

Bergqvist ve ark.'nın⁷ NG aracılığıyla lokal olarak uyguladıkları TEA ile plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmasında operasyon sıklığı iki grupta aynı olmakla birlikte, mortalite TEA ile tedavi edilen grupta (% 12,3) plasebo grubuna göre (%22,7) daha düşüktü.

Cronstedt ve ark.¹⁷⁴ ve Ostberg ve ark.¹⁷⁵ çalışmalarına dahil ettikleri tüm GİK hastalarında iv ve oral TEA kullanmışlar ve genel mortalite oranları sırasıyla %4.4 ve %4.1'dir. Fakat bu iki çalışmada da kontrol grubu olmadığı için, hastalarda ilacın etkisi üzerinde karşılaştırma yapılamamıştır.

Cormack ve ark.'nın⁸ yaptığı, çift kör randomize çalışmada 7 gün boyunca sekiz saatte bir 1,5 gr oral tedavi uygulanan TEA ve plasebo gruplarının, mortalite oranları aynı olduğu için mortalite bakımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Biggs ve ark.'nın¹⁵⁷ 200 GİK hastası ile yaptığı çalışmada iv+oral olarak uygulanan TEA'nın plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarında, mortalite açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Tavakoli ve ark.'nın¹⁶⁰ yaptıkları çalışmada üstGİK hastalarından oluşturulan A, B ve C gruplarına sırasıyla altı saatte bir 1 gr iv TEA, NG yol ile 1 gr lokal + altı saatte bir 1 gr iv TEA ve aynı miktarlarda %0,9 izotonik solüsyon iv ya da NG yol ile plasebo uygulanmıştır. Tedavi grupları arasında tüm nedenlere ve kanamaya bağlı mortalite oranları açısından anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir.

Hawkey ve ark.'nın⁶ 414 üstGİK hastasında, 4 randomize grup ile yaptığı çalışmada plaseboya karşı oral yolla verdiği lansoprozol, TEA ve TEA+lansoprozol gruplarını karşılaştırmıştır. Tüm grupların mortalitesinin %3,9 olduğu görülmüş, hasta sayısı az olduğundan gruplar arası karşılaştırma yapılamamıştır. Bizim çalışmamızda mortalite oranları bu çalışmaya göre neredeyse 3 kat daha yüksek çıkmıştır. Bu da bizim

çalışmamızda maligniteyi ve acil cerrahi gerektirecek kadar kanama olan hastaları dışlamadığımızdan kaynaklanmış olabilir.

Barer ve ark.'nın¹⁷⁶ yaptığı iv TEA, iv simetidin ve iv plasebonun karşılaştırıldığı 775 üstGİK hastası ile yapılan çalışmada, kontrol grubunda mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur. Ölen 49 hastanın %45,5'i şiddetli ya da tekrarlayan GİK sebepli ölmüştür. Bu hastaların 2'si TEA grubunda, 8'i simetidin grubunda ve 12'si plasebo grubunda görülmüştür. Bu durum, TEA'nın GİK açısından kötü prognozlu hastalar için daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Gluud ve ark.'nın¹⁵⁹ yaptığı sistematik derlemede TEA plasebo ile karşılaştırıldığında üstGİK hastalarında mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (%5'e karşılık %8; rölatif risk [RR]:0,61; %95 GA:0,42-0,89). Kanamayla ilişkili mortalite, TEA için plaseboya göre daha düşük olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (%3'e karşılık %5; RR:0,66; %95 GA:0,40-1,10; p=0,54). Alt grup analizlerinde, iv ve ardından oral uygulama kullanılarak yapılan denemeler, TEA'nın mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (RR:0,57; %95 GA:0,38-0,88). TEA'nın sadece oral yoldan kullanılması yoluna gidilen çalışmaların ise anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (RR:0,76; %95 GA:0,34-1,68).

GİK hastalarında TEA kullanımını bu şekilde iken, travma hastalarında TEA'nın kanamaya etkisi araştırılmıştır. Roberts ve ark.¹⁷⁸ kanamalı travma hastalarında yaptığı, yüksek hasta sayısına sahip CRASH-2 çalışmasında iv kullanılan TEA'nın plaseboya göre, tüm sebeplere bağlı mortalitede azalmaya yol açmıştır. Morrison ve ark.'nın¹³⁷ yaptıkları MATTERS çalışmasında, özellikle masif transfüzyon gerektiren travmatik kanamalı hastalarda iv TEA kullanımının sağkalımı olumlu etkilediğini gösterilmiştir.

Literatürde mortalite açısından TEA'nın özellikle iv kullanımının yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Tavakol ve ark.'nın¹⁶⁰ NG ile uyguladığı 1gr lokal TEA ve sonrasında iv TEA uyguladığı çalışmada lokal uygulanan TEA'nın mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir. Bergqvist ve ark.'nın⁷ yaptığı çalışmada TEA NG ile dört saatte bir 2 gr olarak toplam 2 gün boyunca verilmiştir. Çift kör randomize olarak tasarlanan bu çalışmada lokal uygulanan TEA'nın plasebo ile karşılaştırıldığında mortaliteye etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da lokal uygulanan 2 gr TEA, normal salin ile karşılaştırıldığında mortalite açısından benzer sonuçlara yol açmıştır. GİK hastalarında lokal yol ile TEA kullanımını destekleyen bir bulguya ulaşamamıştır.

5.2. Yeniden Kanama

Cormack ve ark.'nın⁸ üstGİK hastalarında yaptıkları çalışmada devam eden kanama, yeniden kanama ve transfüzyon ihtiyacı veya cerrahi ihtiyacına dayanarak, TEA alan hastaların 15'inde ve plasebo alan hastaların 20'sinde tedavi başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak; hiatal herni veya özofagus varislerine bağlı kanamaları olan hastalar hariç, TEA verilen 62 hastanın 7'sinde, plasebo tabletleri verilen 63 hastanın 17'sinde tedavi başarısız olmuştur. Bu fark anlamlıdır ve TEA'nın peptik ülserasyon veya erozyonun neden olduğu kanamayı olumlu etkilediğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada Bennett ve ark.² tarafından yapılan meta-analiz ile uyumlu olarak yeniden kanama, endoskopik ve cerrahi girişim ve kan transfüzyonu oranları anlamlı olarak azalmamıştır.

Tavakoli ve ark.'nın¹⁶⁰ yaptıkları çalışmada üstGİK hastalarından oluşturulan A, B ve C gruplarına sırasıyla altı saatte bir 1gr iv TEA, NG yol ile 1gr lokal + altı saatte bir 1gr iv TEA ve aynı miktarlarda %0,9 izotonik solüsyon iv ya da NG yol ile plasebo olarak verilmiştir. Bu çalışmada GİK hastalarında mortalite nedeni olarak gösterilen kanama prevalansı, (B) grubunda (A) ve (C) gruplarından daha düşük olduğu görülmüştür. Diğer mortalite nedenleri üç grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Gluud ve ark.'nın¹⁵⁹ yaptığı sistematik derlemede TEA plasebo ile karşılaştırıldığında üstGİK hastalarında yeniden kanama hasta sayısında anlamlı fark bulunmamıştır (%14'e karşılık %16; RR:0,88; %95 GA:0,66–1,18; p=0.30).

5.3. Tekrarlayan Endoskopik Girişim

Bizim araştırmamızda TEA ve normal salin grupları arasından 30 gün sonunda endoskopi ihtiyacı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Tavakoli ve ark.'nın¹⁶⁰ yaptıkları çalışmada üstGİK hastalarından oluşturulan A, B ve C gruplarına sırasıyla altı saatte bir 1gr iv TEA, NG yol ile 1gr lokal + altı saatte bir 1gr iv TEA ve aynı miktarlarda %0,9 izotonik solüsyon iv ya da NG yol ile plasebo olarak verilmiştir. Bu çalışmada (A), (B) ve (C) grupları arasında endoskopik ve/veya cerrahi

girişim oranları açısından anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir. Bunun yanında acil endoskopi ihtiyacı sırasıyla (A), (B) ve (C) grubunda sırasıyla %14.49, %10.52 ve %30.21 olarak görülmüştür ($p < 0.001$). Elde edilen sonuçlar, TEA'nın antifibrinolitik özelliklerinin, hem hekim hem de hastalar için daha iyi sonuçlarla, acil bir endoskopiye elektif bir prosedüre değiştirmede yardımcı olabileceğini göstermiştir.

5.4. Cerrahi Gereksinimi

Çalışmamızda randomize edilen hastalar içinde TEA grubunda cerrahi gereksinimi olan hastalar %3,8 iken normal salin grubunda da %3,8 olarak bulunmuştur. Araştırmamızın 30 günlük süre sonunda cerrahi gereksinim açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Hawkey ve ark.⁶, Biggs ve ark.¹⁵⁷, Engqvist ve ark.¹⁵⁸, Bergqvist ve ark.⁷, Tavakoli ve ark.¹⁶⁰ ve Gluud ve ark.¹⁵⁹ yaptıkları çalışmalarda üstGİK hastalarında cerrahi gereksinimi açısından TEA'nın plaseboyla karşılaştırılması sonucunda, istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

5.5. Tekrarlayan Acil Servis Başvurusu, Acil Servis ve Hastane Kalış Süresi

Bizim araştırmamızda randomize edilen TEA ve normal salin grupları arasında tekrarlayan AS başvurusu, AS ve hastanede kalış süresi oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Literatürde lokal, oral ya da IV TEA çalışmalarında tekrarlayan AS başvurusu, AS ve hastaneden kalış süresi ile ilgili herhangi bir sonuç bulunmamaktadır.

5.6. Advers Olay

Bizim çalışmamızda randomize ettiğimiz TEA grubunda 3 hastada, normal salin grubunda da 1 hastada advers olay görülmüştür. TEA grubundaki 3 hastanın birisinin akut koroner sendrom, birisinin kesin pulmoner emboli ve diğerinin ise kanıtlanmamış pulmoner emboli olduğu tespit edilmiştir. Yapılan analizde TEA ve normal salin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Gluud ve ark.'nın¹⁵⁹ üstGİK üzerine yaptığı sistematik derlemede üç çalışma^{158,170,176} TEA ve plasebo grubunda da ciddi tromboembolik olaylar ve derin ven trombozu sıklığını bildirmiştir. Randomize edilen 522 TEA hastanın 5'i ve 526 plasebo hastasının 4'ünde ciddi tromboembolik olaylar meydana gelmiştir. Bununla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (RR:1.4; %95 GA:0.36-5.28; p=0.36). Bunun sonucu olarak TEA ciddi tromboembolik olay riskini veya derin ven trombozu riskini önemli ölçüde artırmamıştır.

Montroy ve ark.'nın¹⁷⁹ yaptıkları ortopedi araştırmalarının meta-analizinde lokal TEA ve kontrol grupları veya lokal TEA'nın lokal+iv TEA grupları arasında venöz tromboembolik bir komplikasyon gelişme olasılığı arasında fark görülmemiştir. Lokal ve iv TEA arasında güvenlik ve etkinlik açısından büyük farklar görülmemiştir ve her ikisinin de kan kaybına ve transfüzyon gereksinimlerine göre plasebodan üstün olduğu tespit edilmiştir.

5.7. Acil Serviste Uygulan Kan ve Kan Ürünleri

Şiddetli GİK hayatı tehdit edici olabilir ve sıklıkla kan transfüzyonu gerektirir.⁵¹ GİK olan hastalarda TEA uygulamasının kan transfüzyonu ve yan etkileri üzerine etkisi halen bilinmemektedir. Araştırmamızda TEA ve normal salin grubu arasında kan transfüzyonu ihtiyacı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. TEA ve normal salin gruplarına uygulanan kan ürünlerinin karşılaştırılmasında, ES sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Engqvist ve ark.'nın¹⁵⁸ üstGİK hastalarında yaptıkları çalışmada tedavi grubundaki transfüzyon gereksinimi, başvurudan sonraki ilk günlerde plasebo grubundan daha azdı. Fark, yatıştan sonraki ikinci günde anlamlıydı.

Cormack ve ark.'nın⁸ yaptığı çalışmada TEA ile tedavi edilen grupta 8 ve plasebo grubunda 11 hastada transfüzyon ihtiyacı görülmüştür. Ancak plasebo grubunda hastalara toplam 83 ünite, TEA grubunda ise sadece 43 ünite kan/kan ürünü uygulanmıştır. Hasta sayısı olarak fark önemli olmamakla birlikte, TEA tedavisinin, transfüzyona daha fazla ihtiyaç duyan hastaların, ihtiyaç duyduğu kan miktarını azaltabilmesi olasılığını arttırmaktadır.

Biggs ve ark.'nın¹⁵⁷ yaptıkları çalışmada TEA grubundaki ilk üç gün sonunda transfüzyon hızında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür.

Berquist ve ark.'nın⁷ çalışmalarında benzer şekilde transfüzyon gereksinimleri açısından gruplar arasında fark tespit edilmemiştir.

Yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde plasebo grubu olmaksızın GİK olan 36 erişkin hastaya IV TEA verilmesi sonucunda, TEA uygulamasından sonra kan ürünü transfüzyonunun daha düşük olduğu saptanmıştır.¹⁶³

Tavakoli ve ark.'nın¹⁶⁰ yaptıkları çalışmada üstGİK hastalarından oluşturulan A, B ve C gruplarına sırasıyla altı saatte bir 1gr iv TEA, NG yol ile 1gr lokal + altı saatte bir 1gr iv TEA ve aynı miktarlarda %0,9 izotonik solüsyon iv ya da NG yol ile plasebo olarak verilmiştir. Bu çalışmada (A),(B) ve (C) grupları arasında kan transfüzyonu oranları açısından anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir.

Gluud ve ark.'nın¹⁵⁹ üstGİK üzerine yaptığı sistematik derlemede kan transfüzyon ihtiyacı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (%56'ya karşılık %57; RR:1,0; %95 GA:0,93-1.11; p=0,59).

Montroy ve ark.'nın¹⁷⁹ yaptıkları meta-analiz çalışmalarında dahil edilen ortopedi araştırmaları arasında üstGİK tanısı olan hastalar yoktur. Plasebo ile karşılaştırıldığında, topikal TEA'nın uygulanması hastalarda kan transfüzyonu yapılma olasılığını önemli ölçüde azaltmıştır. Buna rağmen, topikal uygulama iv uygulama ile kıyaslandığında, iki grup arasında transfüzyon gereksinimi açısından veya kan kaybı arasında fark olmadığı görülmüştür.

5.8. Kısıtlılıklar

Araştırmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Birincisi; çalışmamızda hastalar ya da hastaya bakım verenler aranarak 1 aylık ölüm oranları ve ölüm nedenleri kaydedilmiştir. Bu nedenle, ölüm bilgisi hasta yakınlarının ifadelerine dayanmaktadır. İkincisi; uygulanması gereken optimum lokal TEA dozu bilinmemektedir; araştırmamızda verilen doz mevcut literatüre göre planlanmıştır. Üçüncüsü; AS'e GİK şikâyetleri ile başvuran tüm hasta grupları çalışmaya alınmıştır; farklı gruplarda (malignite, PÜ, warfarin overdozu vs.)

yapılacak çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebilir. Dördüncüsü; NG ile verilen TEA'nın lezyon olan bölgeye temas edip etmediği konusunda herhangi bir fikrimiz yoktur. Son olarak; araştırma tek merkezli ve kısıtlı hasta sayısı ile gerçekleştirilmiştir, tüm popülasyona genellenemez.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızın sonucuna göre; TEA'nın normal saline göre mortalite, yeniden kanama, tekrarlayan endoskopik girişim, cerrahi ihtiyacı, tekrarlayan acil servis başvurusu, AS'te uygulanan kan ve kan ürünleri miktarı, AS'te kalış süresi, hastanede kalış süresi ve advers olay açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Gelecekte yapılacak olan TEA'nın lokal uygulanması ile ilgili çalışmalar, doz değişikliği yapılarak planlanabilir. Uygulanan TEA'nın miktar ve uygulanma sayısının değiştirilmesi fayda gösterebilir. Yine TEA'nın lokal uygulamasının farklı alt gruplarda yapılması, alt gruplarda farklı sonuçlar elde edilmesine yol açabilir.



7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Araştırmanın amacı acil servise akut üst gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran hastalarda lokal olarak uygulanan traneksamik asitin (TEA), plaseboya üstünlüğünü test etmektir.

Gereç ve yöntem: Çift kör, randomize kontrollü olarak tasarlanan araştırma, bir üçüncü basamak hastanenin acil servisinde 2016-2018 yılları arasında, acil servise üst gastrointestinal sistem kanaması (üstGİK) semptomlarıyla başvuran hastalarda gerçekleştirildi. ÜstGİK için standart tedavileri alan hastalardan; tedavi grubuna nazogastrik sonda içinde 100 mL'lik %0,9 serum fizyolojik içinde 2000mg %5'lik TEA çözeltisi, kontrol grubuna 100 mL %0,9'luk salin uygulandı. Hastaların acildeki tedavilerinin bitimini takiben 1 aylık süre sonunda kompozit sonlanım olarak; tekrarlayan endoskopi ihtiyacı, yeniden kanama, cerrahi gereksinimi, acil servise tekrarlayan başvuru ve mortalite parametreleri değerlendirildi. Verilerin analizi için Student t testi, Mann Whitney U testi ve ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Randomizasyona, gruplara 78 ve 79 hasta düşecek şekilde toplam 157 hasta dahil edildi. Endoskopik görüntüleme sonuçlarına göre hastaların çoğunun Forrest 3 sınıfında olduğu ve en sık kanama sebebinin peptik ülser olduğu saptandı. Kompozit sonlanım; TEA hastalarının 25'inde (%32,1), normal salin grubunun 23'ünde (%29,1) gerçekleşti; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,690$). TEA ve kontrol grupları arasında; mortalite (%10,3-%12,7; $p=0,637$), tekrarlayan acil servis başvurusu (%17,9-%12,7; $p=0,357$) ve tromboembolik komplikasyonlar (%3,8-%1,3; $p=0,367$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: ÜstGİK hastalarında nazogastrik yolla uygulanan 2000 mg traneksamik asit ve plasebo arasında; mortalite, yeniden kanama, tekrarlayan endoskopik girişim, cerrahi gereksinimi, tekrarlayan acil servis başvurusu, tromboembolik olay, hastane yatış süresi, acil servis kalış süresi ve acil serviste aldığı kan ürünleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Anahtar sözcükler: gastrointestinal kanama, traneksamik asit, acil servis (MeSH Sözlük)

8. SUMMARY

Background: The aim of this study was to test locally administered tranexamic acid (TXA) against placebo in the patients with upper gastrointestinal bleeding presented to the emergency department (ED).

Materials and Methods: This single-center, double-blind randomized controlled trial was performed in a tertiary ED in patients presented with upper gastrointestinal bleeding symptoms between 2016 to 2018. In the patients who received standard treatments for gastrointestinal bleeding; 2000 mg of 5% TXA in 100 mL of 0.9% saline solution was administered to the treatment group and 100 mL of 0.9% saline was administered to the control group using a nasogastric catheter. As a composite outcome, at the end of 1 month period following the end of the treatment of patients; recurrent endoscopy need, re-bleeding, surgery requirement, recurrent admission to the ED and mortality parameters were evaluated. The Student t test, Mann Whitney U test and chi-squared test were used for the analysis of the data.

Results: A total of 157 patients were included in the randomization, including 78 and 79 patients in TEA and placebo group. According to the endoscopic results, the majority of the patients were in Forrest 3 class and the most frequent cause of bleeding was peptic ulcer. The composite outcome was occurred in 25 of the TXA group (32,1%) and 23 of the normal saline group (29,1%), no statistically significant difference was found between groups ($p=0,690$). In addition, no statistically significant difference was observed between TXA and control groups regarding to mortality (10,3% vs 12,7%, $p=0,637$), recurrent ED admission (17,9% vs 12,7%, $p=0,357$) and thromboembolic complications (3,8% vs 1,3%, $p=0,367$).

Conclusion: In patients with upper gastrointestinal bleeding, no statistically significant difference was found regarding to mortality, recurrent bleeding, recurrent endoscopic intervention, surgery requirement, recurrent ED admission, thromboembolic event, duration of hospitalization, duration of ED stay and blood products administered at the ED between locally administered 2000 mg of TXA and placebo.

Keywords: gastrointestinal bleeding, tranexamic acid, emergency department (MeSH Database)

9. EKLER

9.1. Olgu Rapor Formu

ACİL SERVİSE AKUT ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMASIYLA BAŞVURAN HASTALARDA LOKAL TRANEKSAMİK ASİT UYGULAMASI: PLASEBO KONTROLLÜ RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA

<u>DAHİL EDİLME KRİTERLERİ</u>	<u>DIŞLAMA KRİTERLERİ</u>
<ul style="list-style-type: none">Anamnez ve FM ile akut üst gastrointestinal sistem kanamasıyla acil servise başvuranlar18 yaşından büyük olanlar	<ul style="list-style-type: none">Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenlerTraneksamik asite beyan edilen veya dokümente allerjisi olanlarTravmaya sekonder üst GİS kanama ile başvuranlarÖzefagus varis kanama öyküsü olanlarBöbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarTromboembolik hastalık öyküsü olanlar

Adı	DM	Modifiye Forrest Sınıflaması
Soyadı:.....	HT	(işaretleyiniz)
Dosya	HPL	1A – Arteriyel fışkırır tarzda
No.....	KBH	kanama
Cep	SVO	1B – Aktif sızıntı tarzında
Telefonu:.....	Sigara	kanama
Yaş:	Alkol	2A – Kanamayan visible vessel
.....	İlaç kullanımı:	2B – Ülsere yapışık pıhtı
Cinsiyet: E / K	2C – Kırmızı/mavi düz noktalı
Başvuru Tarih / Saati:	ülser
.....	3 – Zemini temiz ülser
Önceki peptik ülser öyküsü:	Endosk. girişim:
.....
Önceki GİS kanama öyküsü:
.....
Kanama etyolojisi:		

Ateş:° C	Nabız: / dk	TA: mmHg	SS:/dk.	SaO2: %.....
----------------	-------------------	----------------	---------------	--------------

(Başvurudaki) Hb: Htc: BK: Plt:
PT: aPTT: INR: BUN:
Acil serviste kan ürünü resusitasyonu: adet ES, adet TDP, PCC
Acil serviste kaldığı süre: saat
Hastanede yattığı gün sayısı: gün

Uygulama sonrası 1. ayın sonunda telefonla ulaşılan hastalarda değerlendirme

	(+)	(-)
	Cevap evetse sayıyı belirtiniz	
Tekrarlayan acil servis başvurusu		
Tekrarlayan endoskopik girişim		
Yeniden kanama		
Cerrahi gereksinimi		
Tromboembolik olay		
Mortalite		

KATILIMCI ONAM FORMU

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? Lütfen ismini yazınız....		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

9.2. Etik Kurul Belgesi



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



ETİK KURULUN ADI	Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
ADRES	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ara Kat 41380 Umuttepe Yerleşkesi /KOCAELİ
TELEFON	0262 303 74 50
FAKS	0262 303 74 63
E-POSTA	etikkurul@kocaeli.edu.tr

Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Açık Adı	Acil Servise akut üst gastrointestinal sistem kanamasıyla başvuran hastalarda lokal traneksamik asit uygulaması: Plasebo kontrollü randomize klinik çalışma			
	Araştırma Proje Numarası	KİA 2016/196			
	Koordinatörün Unvanı/Adı/Soyadı	Doç. Dr. Nurettin Özgür Doğan			
	Koordinatörün Uzmanlık Alanı	Acil Tıp			
	Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Araş. Gör. Dr. Adnan Karadaş			
	Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Acil Tıp			
	Araştırma Merkezi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD			
	Destekleyici				
	Araştırmanın Türü	Uzmanlık Tezi			
Araştırmaya Katılan Merkezler	Tek Merkezli	Çok Merkezli	Ulusal	Uluslararası	
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Açıklama
	Başvuru dilekçesi			
	Başvuru formu			
	Araştırma protokolü			
	Olgu Rapor Formu			
	Anket formu			
	Biyolojik Materyal Transfer Formu			
	Aydınlatılmış Onam Formu			
	Araştırma Bütçesi			
	Literatür örneği			
	Taahhütname			
	İzin Belgeleri			
	Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması			
	Özgeçmişler			
	Sigorta			
	Değişiklik Bilgi Formu			
Proje Sonuç Formu				

KÜ Klinik Araştırmalar için Başvuru Dilekçesi

Belge Kodu
Onay formu

Revizyon No
17/02/2016 - 03/07/2017

KARAR BİLGİLERİ	Proje No: KİA 2016/196	Tarih: 06/09/2016
	Doç. Dr. Nurettin Özgür Doğan sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420), 8 Mayıs 2014 tarih ve 26994 sayılı Resmi Gazetede ilan edilen Hasta Hakları Yönetmeliği'nde Değişiklik Yapılmasına dair Yönetmelik, Helsinki Bildirgesi (2013), İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu (Kasım 2015), Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (10 Mart 2011/6212), Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi (4 Nisan 1997), Ek Madde -10 (6 Nisan 2011, 6225) Resmi Gazetede 13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı ile yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, 25 Haziran 2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazetede ilan edilen İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik
---------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: PROF. DR. KADIR BABAĞLU
ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Nermin ERSOY Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	KOU Tıp Fak. Tıp Tarihi ve Etik AD	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	N. Ersoy
Prof.Dr. Zeynep CANTÜRK Başkan Yrd.	Endokrinoloji	KOU Tıp Fak. İç Hastalıkları AD	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Z. Cantürk
Doç. Dr. İpek K. ÇELİKYURT Raportör	Farmakoloji	KOU Tıp Fak. Farmakoloji AD	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Ipek K. Çelikyurt
Doç. Dr. Selim ÖNCEL Üye	Pediyatri	KOU Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hst. AD	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Selim Öncel
Doç.Dr. Ayşe KARSON Üye	Fizyoloji	KOU Tıp Fak. Fizyoloji AD	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Ayşe Karson
Uzm.Dr. Berna A. ŞERİFİ Üye	Halk Sağlığı	İzmit 1 Nolu AÇSAP	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Berna A. Şerifi
Arş. Gör. İŞİK Üye	Avukat	Kocaeli Barosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	İşik
Yasemin ÜLŞOY Üye	Hasta Hakları Temsilcisi	Ev Hanımı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Yasemin Ülşoy

KÜ Klinik Araştırmalar için Başvuru Dilekçesi

Belge Kodu:
Onay formu

Revizyon Tarihi: No: 1
13.02.2016/8/2016/11

10. KAYNAKÇA

1. Paspatis GA, Matrella E, Kapsoritakis A, et al. An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(11):1215-1220.
2. Bennett C, Klingenberg LS, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;21(11):CD006640. doi:10.1002/14651858.CD006640.pub3.www.cochranelibrary.com
3. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJY, et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: A meta-analysis. *Gastroenterology.* 2005;129(3):855-862. doi:10.1053/j.gastro.2005.06.070
4. The CRASH-2 collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9771):1096-1101, 1101.e1-2. doi:10.1016/S0140-6736(11)60278-X
5. Roberts I, Coats T, Edwards P, et al. HALT-IT--tranexamic acid for the treatment of gastrointestinal bleeding: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2014;15(1):450. doi:10.1186/1745-6215-15-450
6. Hawkey GM, Cole AT, McIntyre AS, Long RG, Hawkey CJ. Drug treatments in upper gastrointestinal bleeding: Value of endoscopic findings as surrogate end points. *Gut.* 2001;49(3):372-379. doi:10.1136/gut.49.3.372
7. Bergqvist D, Dahlgren S, Hessman Y. Local inhibition of the fibrinolytic system in patients with massive upper gastrointestinal hemorrhage. *Ups J Med Sci.* 1980;85(2):173-178. doi:10.3109/03009738009179185
8. Cormack F, Chakrabarti RR, Jouhar a J, Fearnley GR. Tranexamic acid in upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 1973;1(7814):1207-1208.
9. Peter DJ DJ. Evaluation of the patient with gastrointestinal bleeding: an evidence based approach. *Emerg Med Clin North Am.* 1999;17(1):239-261.
10. Raju GS, Gerson L, Das A LB. American Gastroenterological Association (AGA)

- Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1694-1696.
11. Srygley FD. Does This Patient Have a Severe Upper Gastrointestinal Bleed? *JAMA J Am Med Assoc*. 2012;307(10):1072. doi:10.1001/jama.2012.253
 12. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(6):1132-1138. doi:10.1016/j.gie.2012.02.033
 13. Kim BS, Li BT, Engel A, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(4):467-478. doi:10.4291/wjgp.v5.i4.467
 14. Wilcox CM, Clark WS. Causes and outcome of upper and lower gastrointestinal bleeding: the Grady Hospital experience. *South Med J*. 1999;92(1):44-50.
 15. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(2):206-210. doi:10.1097/01.mcg.0000248004.73075.ad
 16. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: Incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(4):439-447. doi:10.3109/00365521.2012.763174
 17. Leerdam M. van, M.D., Ph.D., et al. Acute upper GI bleeding: did anything change?: Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1499-1494. doi:10.1016/S0002-9270(03)00299-5
 18. Sharara et al. GASTROESOPHAGEAL VARICEAL HEMORRHAGE. *English J*. 2001;345(9):669-681.
 19. Lee EW, Laberge JM. Differential diagnosis of gastrointestinal bleeding. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2004;7(3):112-122. doi:S1089251604000484 [pii]
 20. Jutabha R, Jensen DM. Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease. *Med Clin North Am*. 1996;80(5):1035-1068.

21. Lewis JD, Brown A, Localio AR, Schwartz JS. Initial evaluation of rectal bleeding in young persons: A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2002;136(2):99-110.
22. Sarin SK, Kumar A, Angus PW, et al. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for study of the Liver recommendations. *Hepatol Int.* 2011;5(2):607-624. doi:10.1007/s12072-010-9236-9
23. John Terblanche et al. The Treatment of. 1992;43:69-82. doi:10.1136/bmj.1.4134.537
24. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, et al. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(2):212-224. doi:10.1016/j.gie.2008.10.051
25. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al. Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(7):1639-47; quiz 1648.
26. Hearnshaw SA, Logan RFA, Lowe D, Travis SPL, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: Patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut.* 2011;60(10):1327-1335. doi:10.1136/gut.2010.228437
27. Nahon, Hagege, Rosa. Epidemiological and prognostic factors involved in upper gastrointestinal bleeding: Results of a French prospective multicenter study. *Endoscopy.* 2012;44(11):998-1006.
28. Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2012;18(11):1202-1207. doi:10.3748/wjg.v18.i11.1202
29. Davis JW, Kaups KL, Parks SN. Base deficit is superior to pH in evaluating clearance of acidosis after traumatic shock. In: *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care.* Vol 44. ; 1998:114-118. doi:10.1097/00005373-199801000-00014

30. Wo CCJ, Shoemaker WC, Appel PL, Bishop MH, Kram HB, Hardin E. Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Crit Care Med.* 1993;21(2):218-223. doi:10.1097/00003246-199302000-00012
31. Ramenofsky M, Bell R. Chapter: 3. In: Ramenofsky; ML; Bell; RM, ed. *Advanced Trauma Life Support-ATLS*. 10th ed. Chicago: American College of Surgeons; 2018:42-61.
32. Palmer K. Acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. *CPD J Acute Med.* 2002;1(3):86-90.
33. Laine L, Shah A. Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower gi bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2636-2641. doi:10.1038/ajg.2010.277
34. Ron M. Walls, Robert S. Hockberger MG-H. Chapter 27: Gastrointestinal Bleeding. In: Goralnick E, ed. *Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018:242-248.
35. Bull-Henry K, Al-Kawas FH. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. *Am Fam Physician.* 2013;87(6):430-436. doi:10.1016/S0002-838X(13)60076-3
36. Khamaysi I, Gralnek IM. Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) - Initial evaluation and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(5):633-638. doi:10.1016/j.bpg.2013.09.002
37. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ FP. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(6):924-928.
38. Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun AN. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(2):172-178. doi:10.1016/S0016-5107(03)02543-4
39. Adamopoulos AB, Baibas NM, Efstathiou SP, et al. Differentiation between patients with acute upper gastrointestinal bleeding who need early urgent upper gastrointestinal endoscopy and those who do not . A prospective study. *J*

- Gastroenterol.* 2003;381-387. doi:10.1097/01.meg.0000050005.68425.22
40. Stoltzing H, Ohmann C, Krick M, Thon K. Diagnostic emergency endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. Do we have any decision aids for patient selection? *Hepatogastroenterology.* 1991;38(3):224-227.
 41. Yen AW. Blood transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding: are we back where we started? *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(4):150. doi:10.1038/s41424-018-0019-2
 42. Kayacetin E. Üst gastrointestinal sistem kanamaları: 52 vakanın incelenmesi. *Genel Tıp Derg.* 2003;13(8):119-122.
 43. Onur O. Gastrointestinal Kanamalı Hastaya Yaklaşım. *Klin Gelişim İstanbul Tabip Odası.* 2008;21(4):57. <http://www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/2008-4/7.pdf>.
 44. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152(2):101-113. doi:10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009
 45. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper- gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 2000;356:1318-1321.
 46. Rockall TA, Devlin HB, Logan RFA, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 1996;347(9009):1138-1140. doi:10.1016/S0140-6736(96)90607-8
 47. Timóteo AT, Papoila AL, Lopes JP, Oliveira JA, Ferreira ML, Cruz Ferreira R. Is it possible to simplify risk stratification scores for patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty? *Rev Port Cardiol.* 2013;32(12):967-973. doi:10.1016/j.repc.2013.06.006
 48. Palamidessi N, Sinert R, Falzon L, Zehtabchi S. Nasogastric aspiration and lavage in emergency department patients with hematochezia or melena without hematemesis. *Acad Emerg Med.* 2010;17(2):126-132. doi:10.1111/j.1553-2712.2009.00609.x
 49. Huang ES, Karsan S, Kanwal F, Singh I, Makhani M, Spiegel BM. Impact of nasogastric lavage on outcomes in acute GI bleeding. *Gastrointest Endosc.*

- 2011;74(5):971-980. doi:10.1016/j.gie.2011.04.045
50. Pallin DJ, Saltzman JR. Is nasogastric tube lavage in patients with acute upper GI bleeding indicated or antiquated? *Gastrointest Endosc.* 2011;74(5):981-984. doi:10.1016/j.gie.2011.07.007
 51. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1211801
 52. Edelman DA, Sugawa C. Lower gastrointestinal bleeding: a review. *Surg Endosc.* 2007;21(4):514-520. doi:10.1007/s00464-006-9191-7
 53. Busuttill SJ GJ. Diagnosis and management of aortoenteric fistulas. *Semin Vasc Surg.* 2001;14(4):302-311.
 54. Hagspiel KD, Turba UC, Bozlar U, et al. Diagnosis of Aortoenteric Fistulas with CT Angiography. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(4):497-504. doi:10.1016/j.jvir.2007.02.009
 55. Chen IC, Hung MS, Chiu TF, Chen JC, Hsiao CT. Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Am J Emerg Med.* 2007;25(7):774-779. doi:10.1016/j.ajem.2006.12.024
 56. Bozkurt S, Köse A, Arslan ED, et al. Validity of modified early warning, Glasgow Blatchford, and pre-endoscopic Rockall scores in predicting prognosis of patients presenting to emergency department with upper gastrointestinal bleeding. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2015;23(1):1-9. doi:10.1186/s13049-015-0194-z
 57. Rockall T, Logan R, Devlin H, Northfield T. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996;38(3):316-321. doi:10.1136/gut.38.3.316
 58. Masaoka T, Suzuki H, Hori S, Aikawa N, Hibi T. Blatchford scoring system is a useful scoring system for detecting patients with upper gastrointestinal bleeding who do not need endoscopic intervention. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(9):1404-1408. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04762.x

59. 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(9657):42-47. doi:10.1016/S0140-6736(08)61769-9
60. Srirajaskanthan R, Conn R, Bulwer C, Irving P. The Glasgow Blatchford scoring system enables accurate risk stratification of patients with upper gastrointestinal haemorrhage. *Int J Clin Pract*. 2010;64(7):868-874. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02267.x
61. Das A, Wong RCK. Prediction of outcome of acute GI hemorrhage: a review of risk scores and predictive models. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(1):85-93. doi:10.1016/S0016-5107(04)01291-X
62. Isik B, Buyukcam F, Ekiz F, Atik D, Karakilic ME. Comparison of some of the scoring systems and mean platelet volume in the prediction of mortality in patients admitted to the emergency department with upper gastrointestinal bleeding. *Abant Med J*. 2014;3(3):242-247. doi:10.5505/abantmedj.2014.92485
63. Robertson M, Majumdar A, Boyapati R, et al. Risk stratification in acute upper GI bleeding: Comparison of the AIMS65 score with the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(6):1151-1160. doi:10.1016/j.gie.2015.10.021
64. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(6):1215-1224. doi:10.1016/j.gie.2011.06.024
65. Yaka E, Yilmaz S, Özgür Dogan N, Pekdemir M. Comparison of the glasgow-blatchford and AIMS65 scoring systems for risk stratification in upper gastrointestinal bleeding in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2015;22(1):23-30. doi:10.1111/acem.12554
66. Tang Y, Shen J, Zhang F, Zhou X, Tang Z, You T. Scoring systems used to predict mortality in patients with acute upper gastrointestinal bleeding in the ED. *Am J Emerg Med*. 2018;36(1):27-32. doi:10.1016/j.ajem.2017.06.053

67. Hyett BH, Abougergi MS, Charpentier JP, et al. The AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(4):551-557. doi:10.1016/j.gie.2012.11.022
68. Saltzman JR. Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults. *uptodate.* 2017:1-16.
69. Forrest JAH, Finlayson NDC, Shearman DJC. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet.* 1974;304(7877):394-397. doi:10.1016/S0140-6736(74)91770-X
70. Zuccaro G. Management of the adult patient with acute lower gastrointestinal bleeding. American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(8):1202-1208. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.00395.x
71. Chak A, Cooper GS, Lloyd LE, Kolz CS, Barnhart BA, Wong RCK. Effectiveness of endoscopy in patients admitted to the intensive care unit with upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 2001;53(1):6-13. doi:10.1067/mge.2001.108965
72. Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, Bartelsman JF, Rauws EA, Tytgat GN. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(2):236-243. 9040198.
73. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *Bmj.* 1995;311(6999):222-226. doi:10.1136/bmj.311.6999.222
74. Katschinski B, Logan R, Davies J, Faulkner G, Pearson J, Langman M. Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. *DigDisSci.* 1994;39(0163-2116 (Print)):706-712.
75. Barkun A. What is the ideal timing for endoscopy in acute upper gastrointestinal bleeding? *Endosc Int Open.* 2017;05(05):E387-E388. doi:10.1055/s-0043-107613
76. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Piscopo R. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(1):1-5. doi:10.1067/mge.2002.119219
77. Ouali S El, Barkun AN, Wyse J, et al. Is routine second-look endoscopy effective

- after endoscopic hemostasis in acute peptic ulcer bleeding? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(2):283-292. doi:10.1016/j.gie.2012.04.441
78. Tsoi KKF, Chan HCH, Chiu PWY, Pau CYY, Lau JYW, Sung JJY. Second-look endoscopy with thermal coagulation or injections for peptic ulcer bleeding: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(1):8-13. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.06129.x
79. Kuhle WG, Sheiman RG. Detection of active colonic hemorrhage with use of helical CT: findings in a swine model. *Radiology.* 2003;228(3):743-752. doi:10.1148/radiol.2283020756
80. Chua AE, Ridley LJ. Diagnostic accuracy of CT angiography in acute gastrointestinal bleeding. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008;52(4):333-338. doi:10.1111/j.1440-1673.2008.01964.x
81. Jaskolka JD, Binkhamis S, Prabhudesai V, Chawla TP. Acute gastrointestinal hemorrhage: Radiologic diagnosis and management. *Can Assoc Radiol J.* 2013;64(2):90-100. doi:10.1016/j.carj.2012.08.001
82. Ernst O, Bulois P, Saint-Drenant S, Leroy C, Paris J-C, Sergent G. Helical CT in acute lower gastrointestinal bleeding. *Eur Radiol.* 2003;13:114-117. doi:10.1007/s00330-002-1442-y
83. Yoon W, Jeong YY, Shin SS, et al. Acute Massive Gastrointestinal Bleeding : Detection and Localization with Arterial Phase Multi-Detector Row Helical CT. *Radiology.* 2006;239(1):160-167. doi:10.1148/radiol.2383050175
84. Steer ML SW. Diagnostic procedures in gastrointestinal hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983;309(11):646-650. doi:10.1056
85. Zuckerman a, Bocchinl P. Massive Hemorrhage in the Lower Gastrointestinal Adults : Diagnostic Imaging and Intervention Tract in. 1993:703-711. doi:10.2214/ajr.161.4.8372742
86. Cherian MP, Mehta P, Kalyanpur TM, Hedgire SS, Narsinghpura KS. Arterial interventions in gastrointestinal bleeding. *Semin Intervent Radiol.* 2009;26(3):184-

195. doi:10.1055/s-0029-1225661
87. Vernava AM, Moore BA, Longo WE JF. Lower Gastrointestinal Bleeding. *Dis Colon Rectum*. 1997;40(7):846-858.
88. Charbonnet P, Toman J, Bühler L, et al. Treatment of gastrointestinal hemorrhage. *Abdom Imaging*. 2005;30(6):719-726. doi:10.1007/s00261-005-0314-8
89. Browder W, Cerise EJ, Litwin MS. Impact of emergency angiography in massive lower gastrointestinal bleeding. *Ann Surg*. 1986;204(5):530-536. doi:10.1097/00000658-198611000-00004
90. Pennoyer WP, Vignati P V., Cohen JL. Mesenteric angiography for lower gastrointestinal hemorrhage: Are there predictors for a positive study? *Dis Colon Rectum*. 1997;40(9):1014-1018. doi:10.1007/BF02050921
91. Dusold R, Burke K, Carpentier W, Dyck WP. The Accuracy of Technetium-99m-Labeled Red Cell Scintigraphy in Localizing Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(3):345-348. doi:10.1111/j.1572-0241.1994.tb07859.x
92. Hunter JM, Pezim ME. Limited value of technetium 99m-labeled red cell scintigraphy in localization of lower gastrointestinal bleeding. *Am J Surg*. 1990;159(5):504-506. doi:10.1016/S0002-9610(05)81256-5
93. Levy R, Barto W, Gani J. Retrospective study of the utility of nuclear scintigraphic-labelled red cell scanning for lower gastrointestinal bleeding. *ANZ J Surg*. 2003;73(4):205-209. doi:10.1046/j.1445-1433.2002.02567.x
94. Grobmyer AJ, Kerlan RA, Peterson CM, Dragstedt LR. Barium peritonitis. *Am Surg*. 1984;50(2):116-120. doi:10.1111/j.1572-0241.1975.tb00683.x
95. Thomas J. Savides, MD, and Dennis M. Jensen M. Therapeutic endoscopy for nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29(2):465-487. doi:10.1097/MPG.0b013e31809502bf
96. Lim LG, Ho KY, Chan YH, et al. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 2011;43(4):300-306. doi:10.1055/s-0030-1256110

97. Barkun AN, Epidemiology C, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH. Annals of Internal Medicine Clinical Guidelines International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152(2):101-113. doi:10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009
98. Conway JD, Adler DG, Diehl DL, et al. Endoscopic hemostatic devices. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(6):987-996. doi:10.1016/j.gie.2008.12.251
99. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. A prospective, randomized trial of large-versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(6):615-619. doi:10.1067/mge.2002.123271
100. Ginsberg GG, Barkun AN, Bosco JJ, et al Status T, Report E, Review TU. The argon plasma coagulator. 2002;(February):807-810.
101. Raju GS, Gajula L. Endoclips for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(2):267-279. doi:10.1016/S0016-5107(03)02110-2
102. Alis H, Oner OZ, Kalayci MU, et al. Is endoscopic band ligation superior to injection therapy for Dieulafoy lesion? *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2009;23(7):1465-1469. doi:10.1007/s00464-008-0255-8
103. Jensen DM, Kovacs TOG, Jutabha R, et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology.* 2002;123(2):407-413. doi:10.1053/gast.2002.34782
104. Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, et al. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: A randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(1):1-6. doi:10.1067/mge.2002.125365
105. Mandel J, Palevsky PM. Treatment of severe hypovolemia or hypovolemic shock in adults. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-severe-hypovolemia-or-hypovolemic-shock-in-adults?topicKey=PULM/1607&elapsedTimeMs=0&source=search_result&searchT

erm=repleo+de+volume&selectedTitle=4~150&view=print&displayedView=f
ull. Published 2018.

106. Rose BD PT. Fluid Transfusion. In: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorder*. 5th ed. New York; 2001:439.
107. Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2247-2256. doi:10.1056/NEJMoa040232
108. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ*. 1998;316(7136):961-964. doi:10.1136/bmj.316.7136.961
109. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2). doi:10.1002/14651858.CD000567.pub6
110. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock. *Jama*. 2013;310(17):1-9. doi:10.1001/jama.2013.280502
111. Schramko A, Suojaranta-Ylinen R, Kuitunen A, Raivio P, Kukkonen S, Niemi T. Hydroxyethylstarch and gelatin solutions impair blood coagulation after cardiac surgery: A prospective randomized trial. *Br J Anaesth*. 2010;104(6):691-697. doi:10.1093/bja/aeq084
112. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S. Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: Systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2013;39(4):558-568. doi:10.1007/s00134-013-2840-0
113. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC FD. Association of Hydroxyethyl Starch Administration With Mortality and Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *J Am Med Assoc*. 2013;309(12):1229. doi: 10.1001/jama.2013.430.

114. Odutayo A, Desborough MJR, Trivella M, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(5):354-360. doi:10.1016/S2468-1253(17)30054-7
115. Kuipers EJ. Restrictive blood transfusion for gastrointestinal bleeding. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(5):318-319. doi:10.1016/S2468-1253(17)30077-8
116. Duggan JM. Gastrointestinal hemorrhage: Should we transfuse less? *Dig Dis Sci*. 2009;54(8):1662-1666. doi:10.1007/s10620-008-0561-y
117. Bhangu A, Nepogodiev D, Doughty H, Bowley DM. Meta-analysis of plasma to red blood cell ratios and mortality in massive blood transfusions for trauma. *Injury*. 2013;44(12):1693-1699. doi:10.1016/j.injury.2012.07.193
118. Rowell SE, Barbosa RR, Diggs BS, Schreiber MA, The Trauma Outcomes Group. Effect of high product ratio massive transfusion on mortality in blunt and penetrating trauma patients. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2011;71(2 SUPPL. 3). doi:10.1097/TA.0b013e318227ef53
119. Brown JB, Cohen MJ, Minei JP, et al. Debunking the survival bias myth: Characterization of mortality during the initial 24 hours for patients requiring massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(2):358-364. doi:10.1097/TA.0b013e31825889ba
120. National Blood Authority Australia. *Patient Blood Management Guidelines: Critical Bleeding/ Massive Transfusion.*; 2011. www.nba.gov.au.
121. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(7):CD005415. doi:10.1002/14651858.CD005415.pub3
122. Sachar H, Haven N, Vaidya K, et al. HHS Public Access. 2015;174(11):1755-1762. doi:10.1001/jamainternmed.2014.4056.Intermittent
123. Bloom SR, Mortimer CH, Thorner MO, et al. Inhibition of gastrin and gastric-acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. *Lancet*.

- 1974;304(7889):1106-1109. doi:10.1016/S0140-6736(74)90869-1
124. Johansson C, Aly A. Stimulation of gastric mucus output by somatostatin in man. *Eur J Clin Invest.* 1982;12(1):37-39. doi:10.1111/j.1365-2362.1982.tb00937.x
 125. Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1997;127(12):1062-1071.
 126. Bai Y, Guo JF, Li ZS. Meta-analysis: Erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(2):166-171. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04708.x
 127. Barkun AN, Bardou M, Martel M, Gralnek IM, Sung JJ. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2010. doi:S0016-5107(10)01967-X [pii]\r10.1016/j.gie.2010.08.011
 128. Gisbert JP, González L, Calvet X, Roqué M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: A meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(7):917-926. doi:10.1046/j.1365-2036.2001.01012.x
 129. Lin HJ Lee FY, Perng CL, Tseng GY LWC, H.-J. L, W.-C. L, et al. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Arch Intern Med.* 1998;158(1):54-58.
 130. Van Rensburg C, Barkun AN, Racz I, et al. Clinical trial: Intravenous pantoprazole vs. ranitidine for the prevention of peptic ulcer rebleeding: A multicentre, multinational, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(5):497-507. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03904.x
 131. Collins R, Langman M. Treatment with histamine H2 antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage. Implications of randomized trials. *N Engl J Med.* 1985;313(11):660-666. doi:10.1056/NEJM198509123131104
 132. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of

- intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(6):1137-1142. doi:10.1046/j.1365-2036.2002.01274.x
133. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: A review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999;57(6):1005-1032. doi:10.2165/00003495-199957060-00017
 134. McCormack PL. Tranexamic Acid: A review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs.* 2012;72(5):585-617. doi:10.2165/11209070-000000000-00000
 135. Verstraete M. Clinical Application of Inhibitors of Fibrinolysis. *Drugs.* 1985;29(3):236-261. doi:10.2165/00003495-198529030-00003
 136. Ollidashi F, Kerçi M, Zhurda T, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: An exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9771):1096-1101, 1101.e1-1101.e2. doi:10.1016/S0140-6736(11)60278-X
 137. Morrison J, Dubose J, Rasmussen T, Midwinter M. Military application of the tranexamic acid in trauma emergency resuscitation (MATTERs) study. *Arch Surg.* 2012;147(2):113-119. doi:10.1001/archsurg.2011.287
 138. Kamhieh Y, Fox H. Tranexamic acid in epistaxis: a systematic review. *Clin Otolaryngol.* 2016;41(6):771-776. doi:10.1111/coa.12645
 139. Zahed R, Mousavi Jazayeri MH, Naderi A, Naderpour Z, Saeedi M. Topical Tranexamic Acid Compared With Anterior Nasal Packing for Treatment of Epistaxis in Patients Taking Antiplatelet Drugs: Randomized Controlled Trial. *Acad Emerg Med.* 2018;25(3):261-266. doi:10.1111/acem.13345
 140. Waldow T, Szlapka M, Haferkorn M, Bürger L, Plötze K, Matschke K. Prospective clinical trial on dosage optimizing of tranexamic acid in non-emergency cardiac surgery procedures. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;55(4):457-468. doi:10.3233/CH-131782
 141. Zhang H, Chen J, Chen F, Que W. The effect of tranexamic acid on blood loss and

- use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc.* 2012;20(9):1742-1752. doi:10.1007/s00167-011-1754-z
142. Huang F, Wu D, Ma G, Yin Z, Wang Q. The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis. *J Surg Res.* 2014;186(1):318-327. doi:10.1016/j.jss.2013.08.020
 143. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ.* 2014;349(August):g4829. doi:10.1136/bmj.g4829
 144. Abbasi H, Behdad S, Ayatollahi V, Nazemian N, Mirshamsi P. Comparison of two doses of tranexamic acid on bleeding and surgery site quality during sinus endoscopy surgery. *Adv Clin Exp Med.* 2012;21(6):773-780.
 145. Alimian M, Mohseni M. The effect of intravenous tranexamic acid on blood loss and surgical field quality during endoscopic sinus surgery: A placebo-controlled clinical trial. *J Clin Anesth.* 2011;23:611-615. doi:10.1016/j.jclinane.2011.03.004
 146. Amr Y, Albirmawy O, Eldaba A. Effects of tranexamic acid during endoscopic sinus surgery in children. *Saudi J Anaesth.* 2013;7(3):229. doi:10.4103/1658-354X.115314
 147. Brum MR, Miura MS, Castro SF de, Machado GM, Lima LH, Neto JFL. Tranexamic acid in adenotonsillectomy in children: A double-blind randomized clinical trial. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(10):1401-1405. doi:10.1016/j.ijporl.2012.04.028
 148. Langille MA, Chiarella A, Côté DWJ, et al. Intravenous tranexamic acid and intraoperative visualization during functional endoscopic sinus surgery: a double-blind randomized controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(4):315-318. doi:10.1002/alr.21100
 149. Chen CC, Wang CC, Wang CP, Lin TH, Lin WD, Liu SA. Prospective, randomized, controlled trial of tranexamic acid in patients who undergo head and neck procedures. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2008;138(6):762-767.

doi:10.1016/j.otohns.2008.02.022

150. Perel P, Ker K, Morales Uribe CH, Roberts I. Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD010245. doi:10.1002/14651858.CD010245.pub2
151. Winkler UH. The effect of tranexamic acid on the quality of life of women with heavy menstrual bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;99(2). doi:10.1016/S0301-2115(01)00414-6
152. Shakur H, Roberts I, Fawole B, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10084):2105-2116. doi:10.1016/S0140-6736(17)30638-4
153. Tscheikuna J, Chvaychoo B, Naruman C, Maranetra N. Tranexamic acid in patients with hemoptysis. *J Med Assoc Thai.* 2002;85(4):399-404. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118485>.
154. Prutsky G, Jp D, Ca S, et al. Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause (Review) Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. 2012;(4). doi:10.1002/14651858.CD008711.pub2.Copyright
155. Moen CA, Burrell A, Dunning J. Does tranexamic acid stop haemoptysis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(6):991-994. doi:10.1093/icvts/ivt383
156. Ilker Yesilkaya. Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda traneksamik asit kullanımının kanama üzerine olan etkisi. 2016.
157. Biggs JC, Hugh TB, Dodds AJ. Tranexamic acid and upper gastrointestinal haemorrhage: a double blind trial. *Gut.* 1976;17(9):729-734. doi:10.1136/gut.17.9.729
158. Engqvist A, Broström O, Feilitzen F V., et al. Tranexamic acid in massive haemorrhage from the upper gastrointestinal tract: A double-blind study. *Scand J Gastroenterol.* 1979;14(7):839-844. doi:10.3109/00365527909181413

159. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz SE. Systematic review: Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(9):752-758. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03638.x
160. Tavakoli N, Mokhtare M, Agah S, et al. Comparison of the efficacy of intravenous tranexamic acid with and without topical administration versus placebo in urgent endoscopy rate for acute gastrointestinal bleeding: A double-blind randomized controlled trial. *United Eur Gastroenterol J.* 2018;6(1):46-54. doi:10.1177/2050640617714940
161. CONSORT. <http://www.consort-statement.org/>. Published 2010. Accessed June 28, 2018.
162. Wilkins T, Khan N, Nabh A, Schade RR. Diagnosis and management of upper gastrointestinal bleeding. *Am Fam Physician.* 2012;85(5):469-476.
163. Stollings JL, Landsperger JS, Semler MW, Rice TW. Tranexamic acid for refractory gastrointestinal bleeds: A cohort study. *J Crit Care.* 2018;43:128-132. doi:10.1016/j.jcrc.2017.08.035
164. Dicu D, Pop F, Ionescu D, Dicu T. Comparison of risk scoring systems in predicting clinical outcome at upper gastrointestinal bleeding patients in an emergency unit. *Am J Emerg Med.* 2013;31(1):94-99. doi:10.1016/j.ajem.2012.06.009
165. Wang CH, Chen YW, Young YR, Yang CJ, Chen IC. A prospective comparison of 3 scoring systems in upper gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med.* 2013;31(5):775-778. doi:10.1016/j.ajem.2013.01.007
166. Türedi S, Gündüz A, Yandı M. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastaların Etyolojik ve Prognostik Değerlendirilmesi. *Türkiye Acil Tıp Derg.* 2010;10(1):20-25.
167. Başar CANDER et al. Acil Servise Gastrointestinal Kanama ile Başvuran Hastalarda Hastane Yatış Süresini Etkileyen Faktörler. 2011;16(2):51-54.
168. Gölgeci H, Ecirli S, Kutlu O, Baser H, Karasoy D. Üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle izlenen hastaların değerlendirilmesi Evaluation of the patients

- that followed up for upper gastrointestinal system bleeding. *Dicle Med J*. 2014;41(3):495-501. doi:10.5798/diclemedj.0921.2014.03.0461
169. Tuncer İ, Uygan İ, Kür M. Akut Üst Gastrointestinal Kanamalı Olgularımızın Demografik Özellikleri Ve Risk Faktörleri. *Van tıp Derg*. 2001;8(4):113-116.
 170. Von Holstein CC, Eriksson SB, Kallen R. Tranexamic Acid as an Aid to Reducing Blood Transfusion Requirements in Gastric and Duodenal Bleeding. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294(6563):7-10. doi:10.1136/bmj.294.6563.7
 171. Jiang M, Chen P, Gao Q. Systematic Review and Net-Work Meta-Analysis of Upper Gastrointestinal Hemorrhage Interventions. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(6):2477-2491. doi:10.1159/000452515
 172. Shakur H, Elbourne D, Gulmezoglu M, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial). *Trials*. 2010;11:40. doi:10.1186/1745-6215-11-40
 173. Dewan Y, Komolafe EO, Mejia-Mantilla JH, Perel P, Roberts I, Shakur H. CRASH-3 - tranexamic acid for the treatment of significant traumatic brain injury: study protocol for an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*. 2012;13:87. doi:10.1186/1745-6215-13-87
 174. Cronstedt J, Ostberg H, Carling L, et al. Diagnosis and treatment of acute gastrointestinal haemorrhage in a small district hospital. *Acta Med Scand*. 1976;199(1-2):129-132.
 175. Ostberg HO, Ulfberg J, Wennerholm M, Zellner K. Acute gastrointestinal haemorrhage. Experience with early panendoscopy and tranexamic acid in a rural hospital. *Acta Chir Scand*. 1977;143(7-8):463-468.
 176. David Barer AO. Cimetidine and tranexamic acid in the treatment of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding. *N Engl J Med*. 1983;308(26):1571-1575. doi:10.1056/NEJM198310133091503
 177. Stollings JL, Landsperger JS, Semler MW, Rice TW. Tranexamic acid for refractory gastrointestinal bleeds: A cohort study. *J Crit Care*. 2018;43:128-132. doi:10.1016/j.jcrc.2017.08.035

178. Roberts I, Shakur H, Coats T, et al. The CRASH-2 trial: A randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013;17(10):1-80. doi:10.3310/hta17100
179. Montroy J, Hutton B, Moodley P, et al. The efficacy and safety of topical tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2018:#pagerange#. doi:10.1016/j.tmr.2018.02.003

