

**T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**WARFARİN KULLANAN HASTALARDA AKUT
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARININ VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tayfun TEMİZ

2013

**T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**WARFARİN KULLANAN HASTALARDA AKUT
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARININ VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tayfun TEMİZ

DANIŞMAN

Doç.Dr. M.İhsan USLAN

2013

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince büyük destek ve yakınlığını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bana yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı, Sayın Doç.Dr. M.İhsan USLAN'a

Klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, değerli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Ali TAMER'e, Doç. Dr. Hakan CİNEMRE'ye

Saygıdeğer hocam Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hüseyin GÜNDÜZ'e,

Saygıdeğer hocam Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Oğuz KARABAY'a

Birlikte uyum içinde çalıştığımız, tecrübeleriyle ve bilgileriyle bize yardımcı olan değerli uzmanlarım ve ağabeylerim, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Tarık EMİNLER'e, Uzm. Dr. Cengiz KARACAER'e ve diğer tüm uzmanlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan değerli anneme ve babama, desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş: Kanama warfarinin en sık yan etkisi olup, gastrointestinal sistem kanamanın en sık görüldüğü yerdir. Bu çalışmada warfarin kullanan ve gastrointestinal sistem kanaması ile yatırılan hastaların klinik özelliklerini ve kanama riskini artıran faktörleri araştırmayı hedefledik.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada, 2009 ve 2013 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde warfarine bağlı GİS kanaması teşhisi ile yatarak tedavi olan 45 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Dosyaları incelenerek hastaların endoskopik bulguları, klinik bulguları, tedavileri, klinik sonuçları gözden geçirildi. Takipli ve takipsiz hastalar ile tedavi başlayan kliniğe göre hastalar gruplandırılarak karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 45 hastanın, 22 (%48,9)'i kadın ve 23 (%51,1)'u erkekti. Hastaların ortalama yaşı $67,3 \pm 12,9$ idi. Hastaların tümü üst GİS kanama idi. Warfarinle birlikte 6 (%30) hasta da asetilsalisilikasit kullanımı, 3 (15,8) hastada non steroid antiinflamatuvar kullanımı mevcuttu. 15 (57,7) hasta profilaktik olarak proton pompa inhibitörü kullanmaktaydı. Hastaların 14 (%31,1)'üne kardiyoloji, 7 (%15,6)'sine nöroloji, 23 (%51,1)'üne kardiyovasküler cerrahi, 1 (%2,2) hastaya ise hematoloji tarafından warfarin başlanmıştı. Warfarin başlanan bölümlere göre yapılan altgruplarda başvuru İNR düzeyleri, geliş hemodinamik parametreleri ve klinik sonuçları arasında fark yoktu. En sık endoskopik tanı eroziv gastrit veya odağı belli olmayan kanamalar idi. İNR takipli ve takipsiz hastalar geliş tansiyon, geliş nabız, geliş hemoglobin, geliş İNR ve TDP ihtiyacı bakımından farklı değildi. TDP verilen hastalarda delta İNR yi etkileyen faktörler yaş, cinsiyet, warfarin endikasyonu ve K-vit uygulamasıydı.

Sonuç: Warfarine bağlı GİS kanama hastalarını çoğunlukla kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi hastalarının oluşturduğu gözükmektedir. Hastalar genellikle yaşlı ve yandaş problemleri olan hastalardır. Bu hastaların tedavisinde warfarin etkisini azaltmak için yaş, cinsiyet ve warfarin endikasyonu göz önünde bulundurulmalıdır.

SUMMARY

Introduction: The most common adverse effect of warfarin is bleeding which most commonly takes place in the gastrointestinal tract. In this study, we aimed to investigate the clinical features and risk factors for bleeding of the patients who were hospitalized for upper gastrointestinal bleeding while on coumadin therapy.

Materials and Methods: In this study, we evaluated retrospectively 45 patients who were hospitalized at our gastroenterology clinic from 2009 to 2013 for gastrointestinal bleeding. The endoscopic and clinical findings, treatment, and clinical outcomes were reviewed. Patients were evaluated according to warfarin indication and reversal.

Results: Of the 45 patients, 22 (48.9%) were female and 23 (51.1%) were male. The mean age was $67,3 \pm 12,9$. All of the patients had upper gastrointestinal bleeding. Six (30%) patients were using acetylsalicylic acid, and three (15.8) patients were on non-steroidal anti-inflammatory drugs. 15 (57.7) patients had been using proton pump inhibitor as a prophylactic measure. When warfarin indications were analyzed according to the clinics, 14 patients (31.1%) were prescribed warfarin by cardiology clinic, seven (15.6%) patients by neurology clinic, 23 (51.1%) patients by cardiovascular surgery clinic and one (2.2%) patient by hematology clinic. There was no difference in the initial INR levels, hemodynamic parameters and clinical outcomes between the clinics that started warfarin. The most common endoscopic diagnosis was erosive gastritis or bleeding from unknown source. Initial INR levels, blood pressure, heart rate, initial hemoglobin, and the amount of FFP used were not different between groups of patients remained on follow-up and lost to follow up. Predictors affecting delta INR in patients receiving FFP were found to be age, gender, indication for warfarin and presence of vitamin K treatment.

Conclusion: Most of the patients with gastrointestinal bleeding due to warfarin seems to be from cardiology and cardiovascular surgery. Also, these patients were usually elderly with co-morbid diseases. We suggest that age, gender and warfarin starting indication should be considered in the treatment of gastrointestinal bleeding due to warfarin to ensure effective dose for warfarin reversal.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
TABLO ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. Anamnez, Semptomve Bulgular	2
2.2.1. Laboratuvar Bulguları	4
2.3. Tanı ve Tedavi Yaklaşımı.....	5
2.4. Prognoz	5
2.5. Peptik Ülser Etyopatogenezi.....	7
2.5.1. Midenin Defans Mekanizmaları.....	7
<i>Pre-epitelyal Defans Mekanizmaları</i>	8
<i>Epitelyal Defans Mekanizmaları</i>	8
<i>Postepitelyal Defans Mekanizması</i>	9
2.5.2. Üst GİS Kanama İçin Predispozan Faktörler	9
2.5.3. Ülser Kanamasındaki Prognostik Faktörler	14
2.5.4. Peptik Ülser Kanamasının Tedavisi:	15
2.5.5. Rekürren Ülser Kanamalarının Önlenmesi	19
2.6. Hemorajik ve Eroziv Gastrite Bağlı Kanamalar	19
2.7. Üst GİS Kanamasının Diğer Sebepleri	21
2.7.1. Özofajit.....	21
2.7.2. Mallory-Weiss Yırtığı	21
2.7.3. Duodenit	22
2.7.4. Malignite	22
2.7.5. Dieulafoy Lezyonu	22
2.7.6. Vasküler Lezyonlar	23
<i>Arteriyovenöz Malformasyonlar (AVM)</i>	24
<i>Hereditör Hemorajik Telenjektazi (HHT) (Osler-Weber-Rendu Hastalığı)</i> .	24
<i>Hemanjiom</i>	24
<i>Gastrik Vasküler Ektazi</i>	25
<i>Aortaenterik Fistül</i>	25
2.7.7. Nadir Görülen Üst GİS Kanama Sebepleri	25
2.8. Warfarin	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Araştırmanın Etik Yönü.....	29
3.2. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	38
6. KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR

AF	:Atriyal Fibrilasyon
AVM	: Arterio Venöz Malformasyon
BUN	: Blood Ure Nitrogen
Ca	: Kalsiyum
DM	: Diabetes Mellitus
GİS	:Gastrointestinal Sistem
H₂	:Hidrojen
Hgb	: Hemoglobin
Hp	: Helikobakter Piloni
HT	:Hipertansiyon
İNR	:İnternationel Normalized Ratio
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
KKY	:Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVC	:Kardiyovaskuler Cerrahi
NG	:Nasogastrik
NSAİİ	:Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
PVT	:Periferik Venöz Tromboz
SVO	:Serebrovaskuler Olay
TDP	: Taze Donmuş Plazma
VİP	:Vazointestinal Peptid

TABLO ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. Akut üst GİS kanamalarda kötü prognostik faktörler

Tablo 2. Forrest sınıflamasına göre ülserlerde tekrar kanama riski

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

Tablo 4: Hastalarda mevcut yandaş hastalıkların dağılımı

Tablo 5: Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

Tablo 6: Olası kanama nedeni olan warfarin ile ilişkili parametreler

Tablo 7: Hastaların tedavi ile ilişkili parametrelerin klinik sonlanımı

Tablo 8: Takipli ve takipsiz grup arasında kanama şiddeti ile ilişkili faktörlerin karşılaştırılması

Tablo 9: Warfarin tedavisi başlanan disiplinler arasında kanama riski ve şiddeti ile ilişkili faktörlerin karşılaştırılması

Tablo 10: Rockall skoru düşük ve yüksek olan gruplarda hastane yatış sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 11: TDP verilen hastalarda Delta İNR yi etkileyen faktörlerin varyans analizi

Şekil 1: Kanama sıklıklarının dağılımı

Şekil 2: Ülser tanılı hastalarda forrest sınıflamasına göre dağılımı

Şekil 3: Verilen TDP miktarı ile INR düzeyleri arasındaki ilişki

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Üst GİS kanamaları, özofagusun üst kısmı ile treitz ligamanı arası herhangi bir yerden lümen içine olan kanamalara denir. Akut üst GİS kanamaları sık karşılaşılan mortalite ve morbidite nedenlerindedir. İnsidansı yıllık hastane başvurularının 100000' de 50-150'si arasında değişmektedir (1). Üst GİS kanamaları; yoğun bakım tedavisinde, tanısız ve terapötik işlemlerde olan gelişmelere rağmen mortalitesi hala %10 civarında önemli bir sağlık sorunudur (1). Üst GİS kanamalarında ölümlerin çoğu 60 yaş üzerindeki ciddi kalp hastalığı, kanser, böbrek yetmezliği gibi ek ağır hastalığı bulunanlarda daha sık olmaktadır (2).

Üst GİS kanamalarının büyük çoğunluğu spontan durur ve sadece destek tedavisi gerektirir (3). Üst GİS kanamalarına yaklaşımda en önemli nokta, hastanın hemodinamik durumunun başvuruda süratle ve takipte gerekli sıklıkta değerlendirilmesi ve hemodinamik stabilizasyonun uygun bir şekilde yapılmasıdır. Diğer önemli nokta ise kanama sebebinin saptanması ve gerekli tedavi yaklaşımlarını uygulayarak yeniden kanamanın önlenmesidir (2).

Üst GİS kanamalarının en sık sebepleri peptik ülser, eroziv hastalıklar ve özofagus varisleridir (2). Peptik ülser akut üst GİS kanamalarının en sık karşılaşılan nedenidir. Üst GİS kanamaların %50' sinin nedenidir. Ülser hastalığına yönelik daha etkin tedavi ile birlikte, ülserojen ilaçların kullanılması, gastrik asidite, H. pilori, emosyonel stres, aşırı fiziksel zorlanma, enfeksiyonlar, sigara ve alkol kullanılması gibi predispozan faktörlere dikkat edilmesi durumunda ülsere bağlı kanama insidansının azalacağı öngörülmektedir (4).

Warfarin çeşitli endikasyonlarla yaygın kullanılmaktadır. Uzun dönem warfarin kullanan hastalarda %1-3 oranında kanama komplikasyonu görülebilmektedir, en sık kanama odağı ise gastrointestinal sistemdir.

Çalışmamızda, 2009-2013 tarihleri arasında Gastroenteroloji Kliniği' nde warfarin kullanan ve üst GİS kanama teşhisiyle interne edilerek tedavi edilen hastaların dosyalarını retrospektif olarak inceleyerek warfarin kullanan hastalarda kanamaya neden olan risk faktörlerini araştırmayı amaçladık amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Varis dışı üst GİS kanamalar, özofagusun üst kısmı ile Treitz ligamanı arasında lümen içine olan kanamalardır. Üst GİS kanamaları hemen hemen her zaman organik bir lezyonun belirtisi ve habercisidir.

2.1. Epidemiyoloji

Büyük çoğunlukla mukozal erozif hastalıktan kaynaklanan akut üst GİS kanamaların, Amerika Birleşik Devletleri' ndeki yıllık ölümlerin 20000 kadarından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Akut üst GİS kanaması ile ilgili genel insidansın, 100000 hastaneye kabul edilme başına yaklaşık 100 kadar bir yıllık hastaneye yatırılma oranı ile birlikte, 100000 hasta yılı başına 50 ile 100 olduğu tahmin edilmektedir (5). Üst GİS kanama insidansı yaşlı insanlarda yükselmektedir. Yapılan bir çalışmada, üst GİS kanaması bulunan hastaların %30 kadarını 65 yaşından büyüklerin oluşturduğu bulunmuştur (6).

2.2. Anamnez, Semptomve Bulgular

Akut üst gastrointestinal sistem kanaması, genellikle hastanın acile başvurmasına neden olan dramatik belirtilerle kendini gösterir. Bunlar hematemez, melena, hematokezya veya hızlı kan kaybına bağlı olan belirtilerdir. Hematemez kan kusma anlamındadır. Parlak kırmızı renkte taze kan, pıhtı parçaları veya kahve telvesi şeklinde ağızdan olan kusmaları içerir. Kahve telvesi görünümü, kanın mide de hidroklorik asit ile karşılaştığını gösterir. Melena, siyah, katran gibi cıvık ve yapışkan, kötü kokulu dışkılamadır. 50-60 ml kadar az miktarda kan bile melenaya neden olabilir. Melena hemen hemen her zaman (%95) üst gastrointestinal kanaldan olur fakat distal ince barsak ve sağ kolondan da olabilir. Melena, kanama durduktan sonra barsak uzunluğu nedeniyle bir süre daha devam eder. Hematokezya, parlak kırmızı veya vişne çürüğü renginde kanın anüsten çıkışına denir. Barsağa giren kanın hangi renkte dışarı atılacağı kanamanın lokalizasyonu ve şiddetine göre değişir. Ayrıca lümeneye dökülen kan miktarı arttıkça barsak transit hızıda artar.

Bu nedenle, barsak pasajının hızlandığı masif üst gastrointestinal sistem kanamalarında, özellikle kan pıhtısı veya vişne çürüğü tarzında, hematokezya %5-10 gibi bir oranda görülebilir. Oransal olarak az da olsa, bir kısım ciddi gastrointestinal sistem kanaması olan hasta, herhangi bir açık kanama bulgusu olmaksızın, kan hacmi kaybının ve aneminin yol açtığı belirtilerle başvurabilir. Bu belirtiler arasında; halsizlik, dispne, senkop, solukluk, angina, soğuk terleme, bilinç bulanıklığı, ajitasyon ve şok sayılabilir (11-13).

Nazogastrik (NG) lavaj, kanamanın lokalizasyonunu, üst veya alt GİS' den kaynaklandığını belirlemek için sıkça kullanılan bir yöntemdir. Kanlı aspirat, kanamanın üst GİS kaynaklı olduğunu doğrularken; yanlış pozitif sonuçlar genellikle nazogastrik travmaya bağlıdır. Ancak NG lavaj ile kanamanın aktivitesini ve ciddiyetini belirlemek zordur. NG lavaj, aktif kanama için %79 duyarlılığa ve %55 özgüllüğe sahiptir. Bu yüzden aktif kanamayı değerlendirmede vital bulguları ve diğer diagnostik kriterleri birlikte kullanmak daha etkilidir (4).

Kan içermeyen bir NG aspirat, kanamanın üst GİS dışından kaynaklandığını düşündürür ancak üst GİS kanamalarının %25' inde NG aspiratı negatif olabilir. Duodenum içeriğini düşündüren safralı bir aspirat bile üst kaynaklı bir kanamayı ekarte ettirmez (4). Lokalizasyonundan şüphe duyulan özellikle hemodinamisi bozuk, hematokezyalı hastalarda NG lavaj uygulanmalıdır. NG aspiratta gizli kan bakmak nadiren, örneğin kahve telvesi görünümüyle yiyecek varlığında gerekli olabilir. Ancak bu inceleme pratikte kullanılmamaktadır.

Anamnez ve fizik muayenenin yardımı oldukça önemlidir. Bunlar, tanı anında kanamanın prognozunu tahmininde de çok değerlidirler. İlk belirtinin hematemez olması hekimi kaygılandıran bir bulgudur. Tek başına melena selim, tek başına koyu hematemez orta halli bir gidişe işaret eder. Melenaya sonradan eklenen hematemez ya da salt kırmızı hematemez kötü bir prognoz habercileridir (14).

Hasta kanama öncesinde epigastrik bölgede yemek ya da antiasitle geçen ağrı tanımlıyor ise peptik ülser, yoğun alkol alımı ve NSAİİ kullanım anamnezi mevcut ise erozif-hemorajik gastrit öncelikle düşünülmelidir. Yoğun alkol alımına ya da başka nedenlere bağlı sürekli bulantı, kusma ve öğürtüsü olan hastada Mallory-Weiss sendromu, dudaklarında telenjektazileri ve aile anamnezinde sık burun kanaması olan

hastada Osler-Weber-Rendu hastalığı akla gelmelidir. Aort anevrizması nedeniyle cerrahi müdahale geçiren kişide melena görüldüğünde aorto-enterik fistül olabileceği hatırlanmalıdır. Ciltte peteşileri ve üremik kokusu olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda arterio venöz malformasyon (AVM) akla gelmelidir. Çünkü bu hastalarda AVM sıktır (15).

Karaciğer sirozunun periferik bulguları (palmar eritem, arteriyel örümcek, kasatofisi, sarılık, vb.) ve/veya portal hipertansiyon bulguları (splenomegali, asit, kollateral) olan ve üst GİS kanaması ile müracaat eden hastada öncelikle varis kanaması düşünülmelidir. Özellikle bu kanama hematemez şeklinde ve bol miktarda ise bu şüphe daha da kuvvetlenir (15).

2.2.1. Laboratuvar Bulguları

Gastrointestinal kanama şüphesi ile başvuran her hastada tam kan sayımı, protrombin zamanı, üre ve kreatinin değerlerine bakılmalıdır, transfüzyon ihtimalini de düşünerek kan grubu bilinmiyorsa belirlenmelidir. İlk alınan hemoglobin ve hematokrit değerleri kanamanın derecesini tam olarak göstermeyebilir. Çünkü kanama ile hem kan elemanları hemde sıvı kaybı olmuş, hemokonsantrasyon gelişmiştir. Bu nedenle saatler içinde dışarıdan sıvı replasmanı ve ekstravasküler bölgeden intravasküler bölgeye sıvı geçmesi ile kan dilüe olur, hematokrit değeri düşer ve kanamanın gerçek derecesini gösterir, bu süre 24-48 saat olabilir. Düşük hematokrit değeri mikrositer eritrosit morfolojisi ile birlikte ise bu kronik bir kanamanın işareti olabilir. Bu nedenle akut kanamanın derecesini göstermez. Akut kanamaya bağlı anemide eritrositler normositerdir. Trombositopeni, lökopeninin varlığı portal hipertansiyona bağlı hipersplenizmde görülebilir. Protrombin zamanındaki uzama antikoagulan kullanımını ya da akut, kronik bir karaciğer hastalığının işaretidir. Fazla miktardaki üst GİS kanamalarında kan üresinde yükselme vardır. Bunun nedeni barsaklarda kandan açığa çıkan protein ürünlerinin emilmesi ve hipovolemidir. Bu durumda kreatinin değeri yükselmemiştir. Üre yüksekliği kreatinin değerindeki artış ile beraber ise böbrek yetmezliği düşünülmelidir (15).

2.3. Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

Üst GİS kanamasının değerlendirmesine yönelik primer tanı yöntemi, halen ösofagogastroduodenoskopidir. Baryum radyografi çoğu üst GİS lezyonuna doğru bir şekilde tanı koyabilmekle birlikte, yöntem hiçbir tedavi sağlamaz ve akut üst GİS kanamada önerilmez. Endoskopi seçkin yöntem olmasına rağmen hemodinamik bakımdan önemsiz kanaması bulunan hastaların bu prosedürü gerektirip gerektirmediği konusunda tartışma devam etmektedir (4).

Diğer yandan, önemli kanaması bulunan hastalar ile ilgili olarak, hastaların kanayan lezyonlarına yönelik başlıca tedavi endoskopik tedavidir. Gerçekte, hemodinamik olarak önemli akut üst GİS kanaması bulunan hastalarda, endoskopik tedavinin tartışmasız şekilde prognozu iyileştirmesi nedeniyle, kanayan lezyonlar ösofagogastroduodenoskopi için majör gerekçedir. Bu yüzden, bu tip hastalara, ösofagogastroduodenoskopi mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Ek olarak, belirli lezyonların endoskopik görünümü sayesinde, hastaneye yatırılma giderleri azaltılabilir. Örneğin, acil serviste erken dönemde gerçekleştirilen endoskopi, hastanede kalma süresini anlamlı şekilde azaltmak suretiyle varis kaynaklı olmayan üst GİS kanamalı hastaların %46' sını güvenli bir şekilde ayaktan tedaviye yönlendirmiştir (9).

Tedaviye yönelik yaklaşım, destekleyici tedavi dışında, üst GİS kanamalı hastaya sunulabilecek az sayıda genel tedavi yöntemleri bulunmaktadır. (10).

2.4. Prognoz

Akut üst GİS kanamalı hastalar, önemsiz klinik tablolarla başvurabilecekleri gibi, fulminan ve ölümcülde seyredebilirler. Üst GİS kanama ile ilgili mortalite oranının %14 kadar yüksek olduğu rapor edilmiştir. Ancak, gerçekleştirilen çoğu çalışmada bu oran, son 30 ile 40 yılda %8 ile %10 seviyesinde sabit kalmış gibi görünmektedir (1). Yaşlanan popülasyon ve bu popülasyondaki eşlik eden hastalıkların daha yüksek oranlarda bulunduğu göz önüne alınırsa, sağ kalım oranı yükseliyor olabilir. Son teknolojik gelişmelerle hastalıkların erken teşhis olanağının artması ve tedavideki gelişmeler de mortalitenin azalmasında pay sahibidir.

Üst GİS kanamalarının yaklaşık %80' i, spontan düzelir ve yalnızca destekleyici tedavi uygulanmasını gerektirir (3). En önemli iki prognostik değişken, kanamanın

nedeni ile altta yatan başka bir hastalığın bulunması gibi görünmektedir. Örneğin, varis kanamalı hastalar, ilk hastaneye yatırımları sırasında en az %30' luk bir mortalite oranı ile birlikte %60' lara yaklaşan bir 1 yıllık mortalite oranına sahiptir (7).

Üst GİS kanamalı hastalarda, istenmeyen sonuçlara ilişkin yüksek riske sahip olan hastaları tanımlamak üzere birkaç skorlama sistemi tasarlanmıştır; ölçümler, genellikle ölüm riski veya yeniden kanamaya ilişkin matematiksel modellerden tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bu tür sistemlerin kullanımı yaygın bir şekilde desteklenmemekte ve esas olarak klinik uygulamada benimsenmemektedir. Aynı zamanda, akut üst GİS kanaması ile başvuran hastaların hastanede tedavi gerektirip gerektirmediğini değerlendirmek üzere modeller de geliştirilmiştir. Bir çalışmada, "hızlı-izleme" şeklinde kısaltılan ve basit klinik özelliklere dayanan bir tarama skoru geliştirilmiştir (8). Bu gereç, hastaları başvuru sırasında aşağıdakilerin hepsinin doğru olması durumunda, müdahale gerektiren düşük riskli hastalar şeklinde sınıflamıştır: 6,5 mmol/L' den daha düşük BUN, erkekler için 13g/dL ve kadınlar için 12 g/dL' den daha yüksek hemoglobin konsantrasyonu, 100mmHg' den daha yüksek sistolik kan basıncı ve 100' den daha düşük nabız. Gerçekte tedavi gerektiren bütün hastalar düşük riske yönelik bu kriterleri karşılamakta başarısız olmakla birlikte, düşük bir hemoglobin konsantrasyonu, yüksek BUN seviyesi, taşikardi veya göreceli sistolik hipotansiyon mevcut olmaktadır. Bu tarama skoru ile hiçbir müdahale gerektirmeyen minör kanamaların yalnızca %32' si saptanabilmektedir (8).

Tablo1. Akut üst GİS kanamalarda kötü prognostik faktörler

Yüksek yaş
Eşlik eden hastalıkların varlığı
Kanama nedeni (varis kanaması>diğer)
Kusma ve/veya dışkıda kırmızı kan
Başvuru sırasında şok veya hipotansiyon olması
Transfüze edilen kan ünitesi sayısının artması(24 saatte 6 üniteden daha fazla kan transfüzyon ihtiyacı olması)
Endoskopi sırasında aktif kanama bulunması
Büyük ülserlerden (>2,0 cm) kanama olması

2.5. Peptik Ülser Etyopatogenezi

Mide anatomik olarak özofagustan sonra kardia, fundus, korpus, antrum olarak 4 bölümden oluşur. Pilor mideyi bulbusa bağlayan geçiş kanalıdır. Bulbus ise duodenumun 2. kıtası ile devam eder. Üst GİS kanamalarının değerlendirilmesinde bu anatomik yapının önemi büyüktür. Midede pilorik ve fundik olmak üzere 2 tip bez bulunur. Fundik bezler midenin korpus ve fundusunu kaplar. Fundik bezleri, yüzeyde pitlere doğru ilerleyen mukus salgılayan hücreler, hidroklorik asit ve intrinsik faktör salgılayan pariyetal hücreler ile pepsinojen salgılayan "chief hücreler" döşer. Pilorik bezler antrum ve pilorik kanalda izlenir. Bu bezlerde de mukus salgılayan hücreler vardır. Hem fundik hem pilorik bezlerde hormon salgılayan endokrin hücreler de izlenir. Örneğin gastrin pilorik bezlerde bulunan G hücreleri tarafından salgılanır. Mide de pariyetal hücreden asit sekresyonu üç endojen madde tarafından uyarılmaktadır. Bunlar; asetilkolin, gastrin ve histamindir. Asetilkolin vagal efferent nöronlar tarafından salınan nöral bir transmittedir. Gastrin, pilorik bezlerde bulunan G hücrelerinde oluşuktan sonra, dolaşıma katılır. Lamina propriada bulunan mast hücreleri tarafından salgılanan histamin intersellüler boşluğa diffüze olup, pariyetal hücreye ulaşır ve parakrin mekanizma ile asit salınımını uyarır. Asetilkolin, gastrin ve histaminin pariyetal hücre üzerindeki reseptörler aracılığı ile asit sekresyonu oluşturdukları kabul edilmektedir. Asetil kolin ve gastrin pariyetal hücre membranının Ca permeabilitesini artırır. Kolinerjik uyarı ve gastrin ile fosfoinositol metabolizmasını da etkileyerek, protein C kinaz aracılığıyla sonuçta H⁺ K⁺ ATP' az enzimi aktive olur. Hücrenin apikal yüzeyinde bulunan bu enzim H⁺ iyonlarının sekresyonunda proton pompası olarak iş görmektedir. Histamin ise adenilat siklazı aktive ederek hücre içi CAMP düzeyini artırır. Bu protein kinaz A üzerinden, proton pompasının aktivasyonuna neden olur. Histamin ayrıca hücre içi depolardan kalsiyum salınımına yol açar. Hücre içi kalsiyum da proton pompasını aktive eder. Pepsin gastrik lümene inaktif formu olan pepsinojen olarak salgılanır. Bir kez lümene salgılandıktan sonra hidroklorikasit ile pepsine döner. Bu dönüşüm için optimal pH 1.8 ile 3.5 arasındadır. Pepsin salınımı için esas uyaran kolinerjik uyarıdır.

2.5.1. Midenin Defans Mekanizmaları

Midenin defans mekanizmaları, preepitelyal, epitelyal ve postepitelyal olmak üzere 3 başlıkta incelenir.

Pre-epitelyal Defans Mekanizmaları

Pre-epitelyal defans mekanizmaları, epitelyal hücreler ile gastrointestinal lümendeki zararlı ajanlar arasındaki teması engeller. Gastrik ve duodenal epitelyal hücreler normalde, asit-peptik saldırıdan, belirgin mukus tabakası ve bikarbonattan zengin su tabakası ile korunur (16,17). Mukus tabakasında; glikoproteinler pepsin diffüzyonuna karşı fiziksel bir bariyer oluştururken, bikarbonat iyonları da asidi nötralize etmede glikoproteinlere eşlik ederler.

Mukus tabakası, epitelyal hücrelerin salgıladığı yüzey-aktif fosfolipidler içerir. Bu fosfolipidler, luminal yüzeyde hidrofobik bir tabaka oluşturarak, mukozayı korurlar. Tüm bu pre-epitelyal defans mekanizmalarının sonucunda, lümendeki pH 2.0'ın altına düşse bile, gastroduodenal epitelyal hücre yüzeyindeki pH değerinin nötral aralıkta kalmasını sağlar.

Eğer bu mekanizma bozulursa peptik ülser hastalığı oluşabilir

Epitelyal Defans Mekanizmaları

Asit ve pepsin, pre-epitelyal defansı geçtiğinde, hasarı engellemede epitelyal mekanizmalar devreye girerler. Apikal hücre membranları ve yüzey hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri, H⁺ iyonlarının mukozaya diffüzyonunu engelleyen önemli bariyerlerdir. Bu defans mekanizmaları aşıldığında oluşan mukozal defektler 'hızlı kurtarma' denilen bir süreç ile çabucak onarılır. Bu süreçte, sağlıklı hücreler membranda oluşan mukozal boşluğu kapatmak üzere hareket ederler. Bu işlem kısmi olarak büyüme faktörleri (epidermal, fibroblast büyüme faktörleri gibi) tarafından regüle edilir. "Hızlı kurtarma" hücre bölünmesini değil, sadece hücre göçünü içerir ve sadece minör mukozal defektleri onarabilir.

Daha geniş peptik lezyonlar, ancak hücre bölünmesiyle yeni hücrelerin oluşturulduğu 'rejenerasyon' ile onarılabilir. Rejenerasyon da büyüme faktörleriyle regüle edilir (18).

Postepitelyal Defans Mekanizması

Postepitelyal defans mekanizması mukus üretimi bikarbonat salgılanması gibi epitelyal hücre fonksiyonları ve hücreler için gerekli enerji substratları sağlayan mukozal kan akımından oluşur

Hasarlı mukozadan diffüze olan asidi, ortamdan mukozal kan akımı ile uzaklaştırılır. Gastrik asit sekresyonu sırasında, pariyetal hücre membranından taşınan HCO_3 iyonları submukozada 'alkaline ortam' oluşturur. Alkaline ortamdaki HCO_3 iyonlarını yüzey epitel hücrelerine taşıyarak, asit peptik hasara karşı koruma sağlayan yine mukozal kan akımıdır. Peptik ülserasyon, gastrointestinal lümendeki asit ve pepsin, bu üç epitelyal defansı aştığı zaman ortaya çıkar.

2.5.2. Üst GİS Kanama İçin Predispozan Faktörler

- Ülserojen ilaçlar (Aspirin, NSAİİ, ACTH, Kortizon, Butazolidine vb.).
- Gastrik asit
- H. Pylori
- Emosyonel stres
- Aşırı fiziksel zorlanma ve yorgunluk
- Bazı enfeksiyonlar (özellikle üst solunum yolları)
- Aşırı sigara, alkol, kola ve benzerleri
- Koagülasyon bozukluğu yapan hastalıklar
- Antikoagülan ilaçlar
- Hipertansiyon
- Portal hipertansiyon

Yukarıdaki risk faktörlerinden en belirgin olanları gastrik asit, H. Pylori ve NSAİİ' ların kullanılmasıdır. Bunlara ek olarak altta yatan tıbbi durum kanamayı

kolaylaştırır. 1122 hasta ile 2231 kontrol üzerinde gerçekleştirilen olgu kontrollü bir çalışmada, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, peptik ülserle ilişkili üst GİS kanamanın bağımsız prediktörleri olmuştur (19). Aynı zamanda, etanol de NSAİİ' ların mukozadaki hasar verici etkisini güçlendirebilir ve bu durumda da beklendiği gibi antikoagülanlar kanamayı kolaylaştıracaktır (4).

Gastrik Asit

Peptik ülserasyonun etyolojisinde gastrik asid rolüne ilişkin güçlü kanıtlar mevcuttur (4). Tek başına antiasit tedavisinin üst GİS ülserasyonunu iyileştirmeye yönelik gücü de asidin rolünü desteklemektedir. Üst GİS ülseratif kanaması olan veya son zamanlarda kanama geçiren hastalarda proton pompası inhibitörleri ile asidin azaltılmasının, kanama veya yeniden kanama riskini azalttığını gösteren verilerden gelmektedir (20).

H. Pylori

Midenin asidik ortamı nedeniyle steril olacağı düşünüldüğünden bakteriyel çalışmalar son 30 yıl da başlamış ve 1983' de Barry Marshall ve Robin Warren tarafından gastrik biyopsi örneklerinde Hp' nin üretildiğinin bildirilmesi ile güncel hale gelmiştir (21-23).

Hp infeksiyonu dünyada yaygın olarak görülür. Duodenal ülserli hastaların %95' inde, mide ülserli hastaların %70-80' inde saptanmıştır. Non ülser dispepsili hastalarda ise yaklaşık %50 oranında Hp görülmektedir. Hp infeksiyonu taşıyan bireylerde Hp negatif olanlara göre daha fazla peptik ülser gelişme riski vardır. Prospektif ve retrospektif çalışmalarda gastrik kanser ve gastrik lenfomada %90 oranında Hp pozitifliği bulunmuştur (24). Hp infeksiyonunun seroprevalansı, yaşla birlikte artma göstermektedir. Ayrıca sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda Hp rastlanma oranı daha yüksektir. Batılı ülkelerde 40 yaşın altındaki kişilerin %20' si, 60 yaşın üzerindekiilerin %50' si Hp ile enfektedir. 20 yaşın altında prevalans %20' nin altındadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise prevalans %80' e ulaşmaktadır (25). Gelişmekte olan ülkelerde çocukların yaklaşık %50' si 5 yaşına kadar; %70-90' ı 10 yaşına kadar; 50 yaş civarı erişkinlerin %90-100' ü Hp ile kolonize olurlar.

Gelişmiş ülkerlerdeki Hp prevalansı gelişmekte olan ülkerlere göre çok daha azdır, bunun en önemli nedeni sosyo ekonomik ve hijyen arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.

H.Pylori' nin esas bulaşma yolu kesin olarak bilinmemekle birlikte; bulaşmanın insandan insana direkt yolla ve su kaynaklı olduğu yönünde veriler mevcuttur. Direkt bulaşmada olası yollar; oral-oral, fekal-oraldır (25,26).

Üst GİS endoskopisi uygulanan hastalarda nazokomial Hp enfeksiyonunun geliştiği; bu oranın, endoskopun uygun şekilde temizlenmesi durumunda; %1-3 olduğu bildirilmiştir. Gastroenterologlar ve üst GİS salgılarıyla temas eden sağlık çalışanlarında saptanan yüksek seropozitiflik oranları bu kişilerin risk grubunda yer aldıklarını düşündürmektedir (25,27). Enfekte kişilerin diğer aile fertlerinde Hp enfeksiyon oranının yüksek olması insandan insana bulaşmanın mümkün olabileceğini göstermektedir.

Hp mide epitelinin ve duodenal bulbustaki metaplazik gastrik epitelin yüzeyine kolonize olur ve burada kronik inflamasyona yol açar. Hp' nin çeşitli virulans faktörleri, kolonizasyon sağlanması ve idame ettirilmesinde, inflamasyonun modülasyonunda ve gastrik mukozal hasarın oluşturulmasında direkt ya da indirekt rol oynar. Hp tanısında kullanılan testler invazif ve noninvazif olarak 2 ana gruba ayrılırlar. İnvazif testler doku örneği alınarak gerçekleştirilir, dolayısıyla endoskopik biopsi gerektirir.

İnvazif Testler:

- 1- Biopsi-Üreaz testi (Hızlı üreaz testi)
- 2- Histoloji
- 3- Kültür

Non-İnvazif Testler:

- 1- Seroloji
- 2- C 13 ve C 14 üre nefes testi
- 3- Gaitada Hp Antijeni

Kronik Hp enfeksiyonu olan kişilerin büyük bir kısmında belirgin bir klinik semptom ortaya çıkmazken bazılarında aşağıdaki klinik durumlar ortaya çıkabilir

Hp enfeksiyonunun olası klinik sonuçları:

1. Enfeksiyonun bulaştırılması
2. Midede yapısal ve fonksiyonel hasar oluşturması (% 100)
3. Hipo veya aklorhidri oluşturması (% 25)
4. Peptik ülser gelişmesi (~ % 17)
5. Ülser komplikasyonları(~ % 20)
6. Midede adenokarsinom gelişmesi (% 1-3)
7. Midede MALT lenfoma gelişmesi
8. Fonksiyonel dispepsi gelişmesi

Emosyonel Stres

Her ne kadar Emosyonel stresin tek başına peptik ülserasyonu tetikleyeceğine yönelik bilgiler mevcutsa da Hp eradikasyonu ve NSAİİ kullanımı azaltıldığında ülser rekurrensinin önlendiği görülmüştür (28).

Aspirin ve Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)

Aspirin ve NSAİİ' lar, ülser kanaması bakımından en önemli predispozan faktörlerdendir. Hasar ve ülserasyon mekanizması karmaşıktır, ancak siklooksijenaz tarafından salgılanan prostaglandinlerin azalması sorumlu tutulmaktadır. Prostaglandinler gastroduodenal mukozanın bütünlüğü ve onarımının devam ettirilmesinde kritik bir rol oynarlar. Bu nedenle prostaglandin sentezinin kesintiye uğraması mukoza savunmasını ve onarımını bozabilir, sistemik mekanizmalar aracılığı ile olan mukoza yaralanmasını kolaylaştırır (29).

Mukoza zararlanması NSAİİ' ların lokal etkilerinin sonucunda da olabilir. Aspirin ve pek çok NSAİİ' lar zayıf asittirler ve midenin asit ortamında bulduklarında noniyonize lipofilik şekilde kalırlar. Bu şartlar altında NSAİİ' lar epitelyum hücrelerinin lipid membranından hücre içine geçerler, iyonize şekilde

tutulduklarından hücre zararına neden olurlar. Lokal NSAİİ' lar aynı zamanda yüzey mukus tabakasını değiştirebilirler, hidrojen iyonunun ve pepsinin geri diffüzyonuna yol açarak epitelyum hücre hasarının ilerlemesine neden olurlar (29).

Bifosfonat, kortikosteroidler ve etanol NSAİİ' ların ülserojenik etkisini güçlendirir gibi görünmektedir ve üst gastrointestinal kanamaya yatkınlık sağlayabilir (30-32).

Etanol

Etanolun gastrik mukozal hasarı artırdığı ve ülser kanamasına neden olabileceği iyi bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ile İsveç' de gerçekleştirilen olgu kontrollü bir çalışmada, peptik ülser veya gastrite bağlı akut üst GİS kanama nedeniyle hastaneye yatırılan 1224 hasta, 2945 kontrol ile karşılaştırılmıştır. Akut üst GİS kanama ile ilgili göreceli risk, haftada 2 kadeh veya daha fazla içenlerde 2,8 seviyesine çıkacak şekilde artmıştır. Bu risk 325 mg üzeri dozlarda düzgün aspirin alanlarda 7,0 olurken, daha düşük dozlarda düzenli kullanıma karşılık gelen değer tahmini değer 2,8' dir, yani etanolun düşük doz asprin kadar üst GİS kanamaya neden olabileceği gösterilmiştir (32).

Sigara

Sigara kullanımı, peptik ülser hastalığı ve komplikasyonları için bir risk faktörüdür. Ayrıca, sigara peptik ülser iyileşmesini aksi yönde etkileyip, Hp tedavisi yokluğunda ise relaplara neden olabilir. Sigara içenlerin gastrik ve duodenal mukozada prostaglandin konsantrasyonunda azalma olduğu ve sigaranın mukozal bikarbonat sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Sigaranın gastrik asiditeyi ve Hp proliferasyonunu artırarak, peptik ülserasyona sebep olabileceği öne sürülmüştür (33).

Ek Hastalık

GİS kanamayla birlikte bulunan diğer hastalıklar, direkt bir etkisi olmamakla birlikte farklı mekanizmalarla kanamayı hazırlayıcı faktörler olarak değerlendirilebilir. Bu faktörler arasında diyabetes mellitus (DM) ve üremi önemli bir rol oynamaktadır. Diyabetik hastalardaki parasempatik tutulum varlığı, klinik olarak gastrik atoni, diabetik gastroparezi ve uzamış mide boşalma zamanından sorumludur. Mide de gıda birikimi, asit ve gastrin sekresyonunda artışla ülsera neden olabilir. Mideye reflü olan safra ve pankreatik enzimlerin boşalması da geciktiğinden, gastrik mukozal hasar, gastrit ve

ülser oluşabilir. Ancak hastaların çok az bir kısmında, mide kanamasıyla direkt ilişkisi saptanmıştır (4).

Üremide görülen trombosit fonksiyon bozukluğunun, direkt bir ilişki saptanmasa da, GİS kanamalar için kolaylaştırıcı zemin hazırladığı düşünülmektedir. Ayrıca Lanas ve arkadaşlarının çalışmasında, kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıkların, peptik ülserle bağlı üst GİS kanamalarına zemin hazırlayan bağımsız prediktörler olduğu gösterilmiştir (34).

2.5.3. Ülser Kanamasındaki Prognostik Faktörler

Çoğu ülser kanaması spontan durur ve herhangi bir sorun olmadan düzelme olur. Üst GİS kanamada vurgulanan prognostik faktörler, kanayan ülserler için de geçerlidir. Örneğin, ileri yaş, komorbid durumların bulunması, agresif kanamaya ilişkin klinik kanıt, büyük ülserler (çap olarak 2 cm'den daha büyük) ve hastaneye yatırılma sırasında kanamanın başlaması, yeniden kanama önemli prediktörlerdir (35).

Ülser kanamasındaki en kritik endoskopik özellikler: aktif arteriyel fışkıрма, sızan kan, görünür bir damar, taze veya eski pıhtıdır. Görünür damarlar, ülser kraterinden çıkıntı yapan, yüksek, koyu kırmızı veya mor lezyonlar şeklinde tanımlanmaktadır (4). Sonuçları ön görmek üzere endoskopik bulguların değerlendirilmesindeki kritik bir nokta, endoskopik lezyonların vizüel görünüşü ve yorumundaki önemli değişkenliktir (4). Bir ülser içindeki kanayan damarın endoskopik olarak görünür bir damardan daha koyu, daha küçük ve daha yassı büyük koruyucu bir pıhtıdan kaybolan beyaz bir fibrin pıhtısı ile yer değiştirmesine doğru giden bir sırayı izlemesi nedeniyle, belirsizlik sürpriz olmamalıdır (36). Böylelikle, ülserlerin kanamadan sonra rapor edilen endoskopik özellikleri değişiklik göstermektedir.

Forrest sınıflamasında kanayan ülserler görünümüne göre şu şekilde sınıflanır;

Forrest 1a, fışkırır tarzda aktif kanama,

Forrest 1b, sızıntı tarzında aktif kanama,

Forrest 2a, kanamayan görünür damar,

Forrest 2b, yapışık pıhtı,

Forrest 2c, düz pigmente lezyon,

Forrest 3, kanama bulgusu yok (4).

Tablo 2. Forrest sınıflamasına göre ülserlerde tekrar kanama riski

Forrest sınıflaması	Tanım	Tekrar Kanama Riski
I a	Aktif kanama (pulsatil)	%90-100
I b	Aktif kanama (sızma)	%80-85
II a	Görünen damar + pıhtı	%40-50
II b	Yapışık pıhtı	%20-30
II c	Siyah zemin (kahverengi leke)	%5
III	Kanama bulgusu yok	%1-2

2.5.4. Peptik Ülser Kanamasının Tedavisi:

Üst GİS kanamaların en sık karşılaşılan ve en önemli formunda tedavinin amaçları şunlardır:

- 1) Peptik ülseri ve böylece kanamayı tedavi etmek;
- 2) Aktif kanamayı durdurmak
- 3) Yeniden kanamayı önlemek

Farmakolojik Tedavi

Aktif ülser kanamasını tedavi etmek üzere birkaç farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Bu ajanlar proton pompa inhibitörleri, H₂ reseptör antagonistleri, oktreotid, somatostatin, vazopressin, sekretin, antifibrinolitikler ve prostaglandinlerdir. Bunların içinden, ülser kanamasını durduran ve yeterli kanıt bulunan tek tedavi proton pompası inhibitörleridir. Ülser hastalığından kanama ile ilgili en yüksek risk, kanama atağından sonraki ilk 72 saattir. Aslında, farmakolojik tedavinin yararı, ya akut kanamayı durdurmak ya da erken yeniden kanamayı önlemektir. Mevcut literatürün çoğu, bu iki olayı birbirinden ayırt etmekte yetersiz kalmaktadır. Üstelik, çoğu araştırma, proton pompası inhibitörlerini terapötik endoskopi döneminde incelemiştir. Bu yüzden, bu ajanların etkisi, terapötik endoskopiye ek olarak değerlendirilmek zorundadır.

Labarotuvarda ortamında, asidik pH'nın pıhtılaşmayı geciktirdiğini ve pepsin gibi proteolitik enzimler yardımıyla pıhtı çözünmesini güçlendirdiğini gösterilmiştir (4). İntragastrik pH seviyesinin yükseltilmesi, platelet agregasyonunu kolaylaştırabilir (4). Klasik oralantiasitler, ülser hastalığından kaynaklanan kanamaların doğal seyrini etkilemez. H₂-reseptör antagonistleri ile 2500 kadar hasta üzerinde gerçekleştirilen 27 randomize kontrollü çalışmayı içeren klinik çalışmalar; bu ajanların, yeniden kanama, cerrahi ve ölüme ilgili oranları sırasıyla %10, %20 ve %30 azaltabildiğini göstermekle birlikte, bu sonuçlar, yalnızca cerrahi ve ölüme yönelik olarak marjinal etkinlik göstermiştir (37).

H₂-reseptör antagonistlerinin her yerde bulunulabilmesi, toksik olmaması ve diğer ajanlar ile kıyaslandığında pahalı olmaması nedeniyle, ülser hastalığı bulunan hastalarda kullanılmaktadır (4).

Khuroo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada omeprazolün rekürren kanamalarda cerrahi girişimi azalttığını göstermişlerdir (20). Bu çalışma endoskopik tedaviden bağımsızdır. Aktif kanamalı veya görünür damarlı kanamasız hastalardaki başka bir randomize çalışmada omeprazolün (terapötik endoskopi sonrası 80 mg IV alım ve sonrasındaki 72 saatlik 8 mg/saat infüzyon) plasebo ile karşılaştırıldığında tekrar kanama riskini azalttığı gösterilmiştir (38). Tedaviye erken başlandığında kanama tekrarının önüne geçilebilir.

Endoskopik Tedavi

Üst GİS kanaması geçiren her hastada endoskopik tetkik yapılmalı zamanlama ise hastanın genel durumuna ve kanamanın seyrine göre olmalıdır. Kanaması devam eden ya da tekrarlayan, karaciğer siroz, portal hipertansiyon veya aorto-enterikfistül düşünülen her hastada en kısa sürede endoskopi yapılmalıdır. Acil endoskopinin amacı tanı koyma ve hastanın endoskopik tedaviye ihtiyaç duymasındandır. Ayrıca cerrahi girişim ön görülüyorsa kanayan odak hakkında bilgi verir. Kanamanın durduğu düşünülen ve genel durumu iyi olan hastalarda endoskopi elektif şartlarda yapılabilir. Perforasyon kuşkusu, bilinç kaybı olan veya kardiopulmoner yönden stabil olmayan hastalarda endoskopi kontrendikedir.

a) Termal Metotlar:

1. Laser: Argon ve neodymium-yttrium alüminium garnet (Nd: YAG) laserlerin kontrollü çalışmalarında belirgin yararı gösterilmiştir. Ancak pahalı olması, taşınabilir olmaması doku hasarı nedeniyle günümüzde çok önerilmemekle birlikte, seçilmiş hasta grubunda kullanılabilir.

2. Monopolar elektrokoagulasyon: Birçok endoskopi ünitesinde bulunabilir. Kanamayan görünen damarlı ülserlerde önemli yararı gösterilmiştir, yan etkisi doku hasarıdır.

3. Bipolar veya multipolar elektrokoagulasyon: Relatif olarak ucuzdur, taşınabilir ve doku yaralaması diğer yöntemlere göre daha azdır. Kanama kontrolünde etkindir, hastanede kalma süresini, kan transfüzyonunu, acil cerrahi girişimleri azaltır.

4. Heater probe: Bipolar elektrokoagulasyon (BPEC)' nin avantajlarına sahiptir. 25-30 joule' de kuvvetli tamponad yapar. Ülser kanamalarında birçok kez kullanılabilmesi nedeniyle tercih edilir. Aktif kanamalarda ve kanamayan görünen damarlı ülser hastalarında, hemostazda kontrol, acil cerrahi girişim, hastanede kalma ve mortalitede önemli bir yararı vardır.

b) İnjesiyon Tedavisi

Kanamayan ülser kaidesine injesiyon tedavisinde epinefrin, saf alkol gibi sklerozan ajanlar (polidacanol, sodyum tetradesil sülfat, suda %50 dextroz) ve tuz solüsyonu kullanılır. Epinefrinin lokal tamponat yanında vazokonstriksiyon rolü de vardır. Kullanılan tüm ajanların birbirine üstünlükleri yoktur. Yaygın kullanılan yöntem termal tedaviden sonra epinefrin injesiyonudur.

c) Yeni Endoskopik Tedaviler

Kanamayı durdurmak için kullanılan yeni tedaviler arasında metal klipsler, lastik bant ligasyonu, endolooplar, argon plazma koagülasyonu ve sütür aletleri bulunur. Hemokliplerin kullanılmasıyla tekrarlayan kanama oranı, hastanede kalış süresi ve transfüzyon ihtiyacı azalır (4).

Anjiyografik Tedaviler

Anjiyografik tedavi ülser kanamalı hastalarda nadiren gerekir. Ciddi, persistan kanaması olanlarda, endoskopik tedavinin başarısız olduğu hastalarda, endoskopik tedavi mümkün olmadığında veya cerrahi girişim çok riskli olduğunda anjiyografi gerekebilir. IV vazopresin düz kas konstrüksiyonu ve vazokonstrüksiyon yaparak etki gösterir. Hastaların %20-80' inde ülser kanamasını durdurur (39). Komplikasyonları kalıcı olabilir. Barsak iskemisi, MI, beyin, böbrek ve diğer uç organ hasarlarına neden olabilir. Vazopresin belirgin koroner arter hastalığı olanlarda, göreceli olarak barsak iskemisinde kontraendikedir. Kanayan arterlerin jelatin sünger gibi embolik ajanlarla selektif oklüzyonu, doku yapıştırıcıları, çıkarılabilir mekanik tıkaçlar (klipsler, bilyeler) birçok vakada kanamayı kontrol altına alırlar. Ancak bu yöntemlerde tekrarlayan kanama yaygın olup, hedef ve diğer dokularda iskemi, enfarkt, perforasyon, abse gibi komplikasyonlar görülebilir (4).

Cerrahi Tedavi

Farmakolojik tedavi ile ülser kanamalı hastalarda cerrahi tedaviye ihtiyaç azalmıştır. Buna rağmen medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan hastalar cerrahi olarak tedavi edilir. Baştan cerrahi endikasyon olmasa bile cerrahi tedaviye ihtiyaç olabileceği unutulmamalı ve bir cerrahın hastadan haberi olmalıdır. Kanamanın tekrarlayabileceği, rekurren kanamalarda mortalitenin daha yüksek olduğu unutulmamalıdır (29).

Peptik ülser kanamasında cerrahi endikasyonlar:

- Hastanın akut başlayan kanamasının hem melena hem de hematemez ile beraber olması, şokun hemen gelişme meyli göstermesi,
- Kanama başladıktan sonra kan değerlerini normal hale getirebilmek için 5 üniteden fazla kan transfüzyonuna gerek duyulması,
- Devam eden günlerde kan değerlerini normalde tutmak için hergün 1-2 ünite kan gereksiniminin olması,
- Kanamanın hastanede durduktan sonra iyi bir tedaviye rağmen tekrar başlaması,

- Endoskopik tedavi yapıldıktan sonra kanamanın devam etmesi,
- Hastada sistemik bir hastalığın bulunması,
- Koroner yetmezliğin varlığı (hasta; kanama esnasında oluşan hipovolemi ve hipotansiyon nedeniyle miyokard infarktüsünden kaybedilebilir).

2.5.5. Rekürren Ülser Kanamalarının Önlenmesi

Peptik ülserli hastaların rekürren hastalık riskinin yüksekliği bilinmektedir. Peptik ülserde uzun dönem tedavi etyolojiye göre farklılık göstermektedir. Kanayan peptik ülserli hastalar, NSAİİ kullanıyorlarsa bu ilaçları kesmelidirler. Eğer bu mümkün değilse, peptik ülser tedavisi bir proton pompa inhibitörüyle yapılmalıdır (40).

NSAİİ almayan hastalarda tercihen antral biyopsi veya üre nefes testiyle Hp varlığı araştırılmalıdır. Varsa eradike edilmelidir. Eğer Hp varlığı saptanmazsa antisekretuar ajanlarla uzun süreli tedavi başlanması gerekmektedir. NSAİİ alan ve Hp saptanmış hastalarda mümkünse iki risk faktörü de elimine edilmelidir. Hp' ye bağlı ülserleri olan hastalarda NSAİİ' ler ülserasyon riskini arttırmaları da var olan ülser hastalığının komplikasyonlarını arttırabilirler.

2.6. Hemorajik ve Eroziv Gastrite Bağlı Kanamalar

Gastrit, mide mukozasında inflamasyon anlamına gelen ve histolojik bir tanıdır. Hemorajik ve eroziv gastrit ile kanamaya neden olabilen ve endoskopik olarak saptanabilen erozyonlar ve subepitelyal hemorajiler gibi lezyonlar kastedilir. Histolojik lezyon mukozadaki bir açılmadır ve bu açılma muskularis mukozaya erişmediğinden major kan damarları etkilenmez ve majör kanamalara çok sık neden olmaz. Tüm üst GİS kanamalarının %10-20' sinden sorumludur (2). En iyi tanı yöntemi endoskopidir. Endoskopik olarak, üzerinde veya etrafında pıhtı veya sızdırır tarzda kanama olan, 5 mm' den küçük, derin olmayan, nekrotik tabanlı mukozal defekt şeklinde görülürler.

Hemorajik ve eroziv gastritin alkol, NSAİİ alımı ve stress olmak üzere 3 önemli sebebi vardır. En sık neden aspirin ve diğer NSAİİ' lardır. NSAİİ' lara bağlı eroziv gastrit; genellikle kendi kendini kısıtlayan bir hastalık olup, ajan kesildikten sonra hızla iyileşir. Kanamalar genellikle spontan dursa da medikal tedavi sıklıkla verilir. Alkole

bağlı gastrit; ilaçlara bağlı gastritler gibi, kendi kendini sınırlar, alkol kesildiğinde hızla iyileşir ve nadiren invazif girişim gerektirir. Stress ülserlerinde; asit salgılayan mukozada diffüz yüzeyel yırtıklar vardır ve genellikle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ortaya çıkar. Etyolojide, mukozal kan akımında azalma ve mukus, bikarbonat gibi diğer koruyucu faktörlerde azalma olması suçlanmaktadır (4).

Stress ülserinin en sık görüldüğü durumlar:

- Majör cerrahi sonrası
- Ağır yanıklar
- Kafa travması veya intrakraniyal hastalık
- Solunum yetmezliği (ventilatöre bağımlılık)
- Akut böbrek yetmezliği
- Peritonit
- Sarılık
- Şok

Bu hastalıklar nedeniyle yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yaklaşık %10-20' sinde mide kaynaklı kanamalar gelişir (2). Altta yatan hastalığın ciddiyeti arttıkça kanama riskide artar. Ayrıca kanamanın olması hastanın mortalitesini artırır. Kanama sızma şeklinde olsada, yaygın mukozal tutulum nedeniyle ciddi boyutta da olabilir.

Lezyonlar çok hızlı gelişir. Bu hastalarda; kanama olduktan sonra, kanama kontrolü sağlandığından profilaksi çok önemlidir. Profilaksi için antiasitler, proton pompa inhibitörleri, H₂ reseptörantagonistleri ve sükralfat kullanılmıştır. Kanamaların önlenmesinde tümü etkilidir. Diğer stres ülserli hastaların aksine, kafa travmalı hastaların gastrik asiditesi çok yüksektir. Bu hastalardaki stress ülserleri daha derin ve perfore olmaya eğilimli olup cushing ülserleri olarak adlandırılırlar. Lezyonların yüzeyel olması ve geniş bir alana yayılmaları nedeniyle endoskopikolarak tedavi edilmeleri pek mümkün değildir. Ancak, suçlu ajanın (alkol, NSAİİ) bırakılmasıyla beraber, H₂ reseptör antagonistleri veya proton pompa inhibitörü tedavisiyle lezyonlarda

hızlı iyileşme görülür. Selektif intraarteriyel vazopressin infüzyonu, müdahale gerektiren kanamaların %75-80' ini durdurabilir (2). Stress gastritinden kanayan hastaların operatif mortalitesi oldukça yüksek ve cerrahi sonrası tekrar kanama sıktır. Bu nedenle cerrahi tedavi en son seçenek olarak düşünülmelidir. Cerrahi olarak tam veya tama yakın gastrektomi ve gastrik devaskularizasyon yapılır.

2.7. Üst GİS Kanamasının Diğer Sebepleri

2.7.1. Özofajit

Üst GİS kanamalı hastaların %8' ine kadar olan bir kısmında, özofajitten önemli kanama oluşmaktadır (1). Özofajit kaynaklı kanama, akut kanamadan daha çok gizli kan kaybına yol açmaktadır. Klinik olarak belirgin olan kanamanın, geniş çaplı ülseratif hastalığı veya altta yatan bir koagülopati hastalığı bulunan hastalarda oluşması daha muhtemeldir. Spesifik tedavi, altta yatan lezyonun tedavisidir. Özofajitte altta yatan neden genellikle reflü özofajittir ve tedavide yüksek doz proton pompası inhibitörleri kullanılır.

Kanayan lezyonların endoskopik yöntemle tedavi edilmesi işleminden ösofageal varisi ve görünür damarları bulunan hastalar yararlanabilir, ancak perforasyon riski nedeniyle bu işlem dikkatli yapılmalıdır (4).

2.7.2. Mallory-Weiss Yırtığı

Mallory-Weiss yırtıkları, tipik olarak gastrik mukozada oluşmakla birlikte %10 ile %20 oranında ösofageal mukozada da oluşabilen, gastroözofageal bileşke bölgesindeki laserasyonlardır. Bunlar, üst GİS kanamanın önemli bir nedenidir ve üst GİS kanama olgularının yaklaşık %5 ile %10' undan sorumludur (1). Aşırı kusma, öğürme ve hıçkırığa bağlı olarak oluşur. Yırtık birden fazla sayıda olabilir ve erkeklerde daha fazla görülür.

Masif kanama ile ortaya çıkar. Klasik hikaye; alkol kullanımı olan hastada, hematemezden önce, şiddetli bir öğürme veya kan içermeyen kusma döneminin olmasıdır. Alkol kullanımı olmadan da, şiddetli öğürtü nöbeti ve/veya tekrarlayan kusmalar sonrasında gelişebilir.

Özofagusta tam kat rüptür olursa buna Boerhaave Sendromu denir. Mallory-Weiss Sendromu'nda tanı, klinik ve endoskopi ile konur. Mallory-Weiss yırtıklarından kaynaklanan kanama, hastaların %80-90'nda spontan olarak durmakta ve hastaların %5'inden daha az kısmı yeniden kanamaktadır (4). Bu nedenle, büyük çoğunluğuna sadece destekleyici tedavi verilmesi yeterli olur ve 24 saat içerisinde taburcu edilebilirler. Kanaması spontan durmayan hastalara, endoskopik injeksiyon tedavisi veya termal tedavi yapılabilir. Nadiren, cerrahi müdahaleyle yırtığın dikilmesi gerekebilir (4).

2.7.3. Duodenit

Duodenit üst GİS kanamalarının ayırıcı tanıları arasında bulunmakla beraber nadiren akut kanamaya neden olur. Şiddetli eroziv duodenit için risk faktörleri; kanayan peptik ülserli hastalarda olduğu gibi NSAİİ'lar ve Hp' dir. Genellikle antikoagülan tedavi ile bağlantılıdır. Kanama genellikle kendi kendini sınırlar ve nadiren müdahale gerektirir (4).

2.7.4. Malignite

Özofagus, mide ve üst ince bağırsak neoplazileri nadiren üst GİS kanamaya neden olur. Bu tarz lezyonlar genellikle gizli ve asemptomatik kanamalar meydana getirir ve bunlar genellikle kendi kendini sınırlayıcıdır. Klinik olarak önemli akut üst GİS kanama oluşturan tümörlerin büyük kısmı maligndir. Üst GİS kanamaya neden olan tümörlerden en yaygın olanı ileri evre gastrik adenokarsinomudur. Kanayan lezyonların küçük bir kısmı enjeksiyon veya koagülasyon ile tedavi edilirken kanayan polipoid lezyonlar bazen alınabilir, ancak büyük ve/veya sapsız kanayan lezyonlar cerrahi müdahale gerektirebilir. Tümör nedeniyle üst GİS kanama geçiren bu hastalarda 1 yıllık sağ kalım oranı %11' dir (4).

2.7.5. Dieulafoy Lezyonu

Dieulafoy lezyonu, mukozaya yaklaştıkça çapı artan anormal büyüklükte bir arterdir. Bu büyük damarın mukozayı komprese ettiği ve küçük bir erozyona neden olarak damarın lümen içerisine doğru yırtılmasına sebebiyet verdiği düşünülmektedir. Masif kanamaya yol açar. Dieulafoy lezyonları nadir değildir ve üst GİS kanamalarının

%6' sına neden olur (4). Hastaların çoğu yaşlı erkeklerdir. Genellikle ilk endoskopide gözden kaçır ve birden fazla endoskopik incelemeyi gerektirir. Dieulafoy lezyonları tipik olarak midenin proksimal kısmında, genellikle gastroösofageal bileşkenin 6 cm yakınında bulunurlar, ancak gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde yerleşebilirler. Lezyon hemen daima tektir ve en sık fundusta (%53), ikinci sıklıkla duodenumda (%18) bulunur (4). Yuvarlak mukozal defekt ortasında kabarıklık yapan arter görülebilir. Bu nedenle endoskopik değerlendirme sırasında proksimal midenin dikkatle incelenmesi gerekir. Kanamaların tedavisinde termal tedavi veya injeksiyon tedavisi yeterlidir, nadiren cerrahi tedavi gerekir. Tedaviden sonra nüks etmezler ve takip endoskopisine gerek yoktur (4).

2.7.6. Vasküler Lezyonlar

Vasküler Ektazi

Vasküler lezyonlar üst GİS kanamalarının nadir ancak önemli bir nedenidir. Birçok vasküler bozukluk üst GİS kanamaya neden olabilir ancak en sık rastlanan vasküler lezyonlar vasküler ektazilerdir (4). Bunlar daha çok mide ve duodenumda bulunurlar. Vasküler ektaziler üst GİS kanal kanamasından çok gizli alt GİS kanamalara neden olur. Pek çok farklı durumlarda bu lezyonlar bulunabilir (böbrek yetmezliği, siroz, skleroderma, CREST sendromu, radyasyon hasarı, psödoksantoma elastikum ve Ehler-Danlos sendromu gibi kollajen hastalıklar ve Von Willebrand hastalığı gibi). Vasküler ektaziler en çok kronik böbrek yetmezliği ile bağlantılıdır. Elli aylık bir periyodu kapsayan prospektif bir üst GİS kanama çalışmasında, böbrek yetmezliği (serum kreatinin düzeyi 2,0 mg/dL üzerinde) olan hastaların %13'ünde üst GİS kanama nedeni vasküler ektazi olarak bulunmuştur. Renal yetmezliği olan hastalarda normal renal fonksiyonlu hastalara kıyasla daha sık vasküler ektaziye bağlı üst GİS kanaması görülür (43).

Vasküler ektazilerin tedavisi zordur, çünkü nadiren izole halde bulunurlar. Kolayca tespit edilebilen veya aktif olarak kanayan lezyonları olan hastalarda en iyi tedavi endoskopik lazer, bipolar elektrokoagülasyon, bantlama, enjeksiyon tedavisi veya argon plazma koagülasyondur; her bir teknik etkin ve kendi alanında güvenlidir. Ancak gastrointestinal kanal perforasyonu riski vardır ve bu risk özellikle elektrokoagülasyon

veya lazer tedavisi için belirgindir. Masif kanamalar anjiyografik tedavi ile durdurulabilir.

Endoskopik veya anjiyografik tedavi sonrasında spesifik kanayan bir lezyondan yeniden kanama oluşması nadirdir; cerrahi tedavi kanama odağı açıkça tespit edilebilen düşük riskli hastalarda düşünülmelidir (4).

Arteriyovenöz Malformasyonlar (AVM)

Endoskopide kabarık veya nodüler lezyonlar olarak görülebilen gerçek AVM'ler nadirdir. Bu lezyonlar muhtemelen konjenitaldir ve vasküler ektazilerin aksine submukozada bulunurlar. Büyük boyutta olabilirler ve barsak duvarının herhangi bir bölümünde bulunabilirler. Primer tedavi etkilenen barsak bölümünün çıkarılmasıdır.

Herediter Hemorajik Telenjektazi (HHT) (Osler-Weber-Rendu Hastalığı)

HHT otozomal dominant bir hastalıktır. Cilt, mukus membranlar ve gastrointestinal kanal telenjektazileri ile karakterizedir. Yaşamın 6. dekatında insidans en yüksektir ve gastrointestinal kanalın herhangi bir bölgesinde telenjektaziler bulunabilir. Epistaksis en sık klinik belirtidir ve tipik olarak 2. dekattan önce ortaya çıkar. Dudaklar, nazofarengeal membranlar, dil ve periungal alanlarda telenjektazilerin yokluğu durumunda teşhisten şüphe edilmelidir. Endoskopik tedavi aktif kanayan lezyonların kanamasının durdurulmasında en etkin yöntemdir. Ancak lezyonlar sayıca multipl olduğundan kanama sıklıkla tekrarlar. Cerrahi tedavi kanama odağı tespit edilen lezyonlara uygulanır (4).

Hemanjiom

Üst GİS kanamaya neden olan hemanjiomlara en çok üst ince barsakta rastlanır. Prolifere damarlardan oluşan bu benign vasküler tümörlerin çoğu kavernöz hemanjiomdur. Tek veya birden fazla, kırmızı, mor veya mavi nodüler lezyonlar olarak görülürler. Mavi nevüs sendromu cilt, gastrointestinal kanal ve diğer iç organların kavernöz hemanjiomlarıyla karakterizedir. Bu lezyonlar endoskopik olarak tedavi edilmemelidir. Anjiyografik tedavi kanamayı durdurabilir ancak en etkin tedavi cerrahidir (4).

Gastrik Vasküler Ektazi

Gastrik vasküler ektazi yakın zamanda tanımlanmış bir hastalıktır ve akut üst GİS kanamasının nadir bir nedenidir. Bu lezyon bir araya gelmiş kırmızı noktalar ile karakterizedir. Bu noktalar mide antrumunda lineer bir paternde dizilmiş ise gastrik antral vasküler ektazi veya karpuz mide terimi kullanılır. Bunun zıttı olarak ektatik kırmızı noktalar daha yaygın olabilir ve mide proksimalinde bulunabilir, bu durumda yaygın gastrik vasküler ektazi terimi kullanılır. Bu lezyonu portal hipertansif gastropatiden ayırt etmek zordur. Gastrik vasküler ektazi eşlik eden aklorhidri, atrofik gastrit ve sirozu olan orta yaş veya yaşlı kadınlarda en sıktır. Patogenezi bilinmemektedir. Ne beta blokerlerin ne de standart portal dekompresyonun gastrik vasküler ektazi tedavisinde kanıtlanmış bir etkinliği yoktur, aynı durum endoskopik termal tedavi ve antrektomi için de geçerlidir. Günlük alınan etinil estradiol (30 mikrogram) ve norethisteron (1,5 mg) ile yapılan bir çalışmada hastaların büyük kısmında transfüzyon gereksinimi önemli oranda azalmıştır (44).

Aortaenterik Fistül

Gastrointestinal traktın herhangi bir bölgesiyle, bu bölgeye komşu aorta arasında fistül gelişmesine aortaenterik fistül denir. Aortaenterik fistüller %75 oranında duodenumu tutar (2). Genellikle duodenum üçüncü kıtası ile aorta arasında fistül gelişir. Primer aortaenterik fistül, aortada gelişen anevrizmaların komşu barsak duvarını erode etmesiyle ortaya çıkar ve seyrekdir. Sekonder aortaenterik fistül daha sıktır ve abdominal aortik greftile komşu barsak arasında oluşur. Masif kanama atağından önceki dönemde hastaların %20-100' ünde kendiliğinden duran bir üst GİS kanama atağı olur ve bu durum haberci kanama adını alır. Aortaenterik fistüle bağlı kanamalar; hızla tanı konulup erken müdahale edilmezse, hemen daima fatal seyirlidir. Bu nedenle üst GİS kanaması olan bir hastada (özellikle aortik greft öyküsü varsa) endoskop ile duodenumun en uzak yerine kadar girilmeli ve üçüncü kıta görülmeye çalışılmalıdır (2). Cerrahi tedavide greft çıkarılarak ekstra-anatomik by-pass yapılır.

2.7.7. Nadir Görülen Üst GİS Kanama Sebepleri

- Duodenal divertikül
- Crohn hastalığı

- Behçet hastalığı
- Primer kan diskrazileri
- Kollajen doku hastalıkları (Poliarteritis nodoza, Sistemik lupus eritromatozus)
- AIDS
- Amiloidoz
- Myokard infarktüsü
- Hemobilia
- Pankreas kaynaklı kanamalar

Hemobilia safra yollarından, hemosuccus pancreaticus ise pankreastan olan kanamadır. Mortaliteli yüksektir. Hemobiliyalı hastalar; kanamaya eşlik eden biliyer kolik ve sarılıkla başvurur. Tanı; endoskopi sırasında ampulla vateriden kan geldiğinin görülmesiyle ve/veya anjiyografi ile konulur. Anjiyografik olarak arteriyel embolizasyon yapılması en seçkin tedavidir. Anjiyografi başarısız olduğunda cerrahi gerekebilir. Primer kan diskrazileri ve kollajen doku hastalıkları ciddi üst GİS kanamaya neden olabilirler. Poliarteritis nodozalı hastalarda ince barsak veya midede vaskülitte bağlı ülserler gelişebilmektedir. Sistemik lupus eritromatozuslu hastaların %5' inde GİS kanama görülür (2).

AIDS' de fırsatçı enfeksiyonlara ve kaposi sarkomaya bağlı kanamalar gelişebilir. Amiloidoz, mide tutulumu varsa ciddi kanama oluşturabilir. Ciddi myokard infarktüsü sonrası hemorajik duodenit gelişmesi sonucunda gastrointestinal kanama oluşabilir (2).

2.8. Warfarin

Warfarin tromboembolik hastalıkların primer ve sekonder tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Uzun dönem warfarin kullanan hastalarda hemoraji nedeniyle hastaneye yatış ve ölüm oranları yıllık %1-3 civarındadır (69,70). Atrial fibrilasyonda inmenin önlenmesi, mekanik kalp kapaklarında trombüs oluşumunun önlenmesi, venöz tromboembolinin tedavisi warfarinin en sık kullanma endikasyonudur. Birçok warfarin

kullanma endikasyonunda hedef INR değeri 2.0-3.0 arasındır (venöz tromboemboli, mitral kapak haricindeki tek mekanik kalp kapağı bulunması). Mitral mekanik kalp kapağı ve kombine aort ve mitral kalp kapaklarında ise hedef değer 2.5-3.0 arasındır (71).

Kanama warfarin tedavisinin en sık görülen komplikasyonudur. Bu komplikasyonun sıklığı INR değeriyle ilişkili olarak artmaktadır. INR değerindeki yükselmeler kanama riskini arttırsa da, çoğu intrakraniyel kanamalarda INR değeri normal terapötik değerlerde bulunmuştur. Bu oran AF' li hastalarda yıllık %0.5-1.0 arasında görülmektedir (64,65).

Kanama riski aynı zamanda yaş, önceki kanama öyküsü, bazı spesifik komorbid durumlar gibi hastayla ilişkili faktörlere bağlı olabilir. Yaşlı hastalar genellikle warfarine daha duyarlıdırlar ve daha düşük doz tedaviye gereksinim duyarlar (66,67). Kanama riski tedavinin başlangıcının ilk 3 ayında en yüksektir. Warfarin ile birlikte kullanılan ilaçlar hastanın warfarine cevabını etkileyebilir ve kanama riskini arttırabilir. Antibiyotikler, amiodaron, statinler, antikonvulsifler ve bazı bitkisel ilaçlar warfarinin metabolizmasını etkileyebilmektedir. Küçük ve orta düzeyde kullanılan alkol de warfarin metabolizması üzerinde küçük bir etkiye sahiptir. Ancak yüksek miktarda alkol kullananlarda alkole bağlı gastrit, kötü beslenme ve dşknlk bu ilaca bağlı kanama insidansını arttırabilmektedir. Kanama komplikasyonlarını öngörmek için bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Örneğin atrial fibrilasyon için geliştirilen HAS-BLED (hipertansiyon, anormal karaciğer ve renal fonksiyon, inme, kanama öyküsü ve kanama eğilimi, labil INR, yaşlılık (65 yaş üstü), eşlik eden ilaç ve alkol kullanımı) skorlamasıyla kanamayı arttırabilecek bazı risk faktörlerinin öngörülerek, bazı faktörlerin düzenlenmesi sağlanabilmektedir (68).

Warfarine bağlı kanama komplikasyonlarında ve etkisinin geri çevrilmesinin gerektiği durumlarda taze donmuş plazma, oral veya intravenöz K vitamini kullanılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 2009-2013 yılları arasında tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği' nde warfarine bağlı üst GIS kanaması teşhisi ile yatarak tedavi gören hastaların retrospektif olarak dosya kayıtlarının taraması yapılarak gerçekleştirildi.

Çalışma protokolü için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

1. 18 yaş üstü
2. Warfarin kullanan
3. Gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle hastaneye yatan hastalar

Varis kanaması olan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastane kayıtlarından ulaşılarak incelenen hasta dosyalarından, hastaların laboratuvar bulguları, endoskopik bulguları, klinik bulguları, tedavileri, klinik sonuçları gözden geçirildi. Çalışmaya alınan hastalar INR takibi ve tedavi başlanan disipline göre alt gruplara ayrılarak karşılaştırıldı. Hastaların klinik ve endoskopik bulgularına göre Rockall skorları hesaplandı. Hesaplama yaş > 80 ise 2, 60-80 ise 1, < 60 ise 0; sistolik kan basıncı < 100 mm/Hg ise 2, sistolik kan basıncı \geq 100 mm/Hg ve nabız > 100/dk ise 1, sistolik kan basıncı \geq 100 mm/Hg ve nabız < 100/dk ise 0 puan; komorbidite yoksa 0, kalp yetersizliği, iskemik kalp hastalığı ve majör komorbidite varsa 2, böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği ve yaygın malignitelerde 3 puan; endoskopide odak yoksa ya da Mallory Weiss yırtığında 0, malignitelerde 2, diğer endoskopik tanılarda 1 puan; kanama işareti yok ya da benek işareti varsa 0, görünen damar, yapışık pıhtı ya da aktif kanama varsa 2 puan olacak şekilde hesaplama katıldı. Rockall skoru \leq 2 ile \geq 3 olan hastalar ayrı olarak gruplandırıldı. Hastalara verilen TDP miktarı ile İNR değişimi arasındaki ilişki incelendi.

3.1. Araştırmanın Etik Yönu

18/06/2013 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul sayı no: 71522473.050.01.04/46

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS 17.0 programı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL). Çalışmadan elde edilen sayısal veriler ortalama \pm standart sapma veya ortanca (min-max), kategorik veriler ise sayı ve yüzdelik oran olarak belirtildi.

INR takibi, tedavi başlanan disiplin ve rockall skoruna göre alt gruplara ayrılmış olan hastalar arasında karşılaştırmalar yapıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin 2' li alt grup karşılaştırmalarında t-testi, dağılım normal değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. 2' den fazla alt grup karşılaştırıldığında ise normal dağılım gösteren sayısal veriler tek yönlü ANOVA, dağılım normal olmayan sayısal veriler Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Hastaların INR düzeyleri verilen TDP ünitelerine göre değişimi değerlendirmek için tekrarlı ölçümler ANOVA ve general lineer model varyans analizi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $<0,05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşı 41 ile 86 arasında değişmekte olup, ortalama yaşı $67,3 \pm 12,9$ idi. Olguların 22 (%48,9)' i kadın ve 23 (%51,1)' u erkekti. Üç hasta da NSAİİ kullanım öyküsü mevcuttu. Warfarin ile birlikte 6 hastanın aspirin kullandığı tespit edildi. 38 hastada warfarin endikasyonu dışında ek hastalık mevcuttu, 1 hasta sigara kullanmaktaydı, daha önce kanama geçiren hasta sayısı 5 (%11,1) iken eski ülser tanılı hasta sayısı 1 idi ve tamamı üst GİS kanamaydı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 3' de gösterilmiştir.

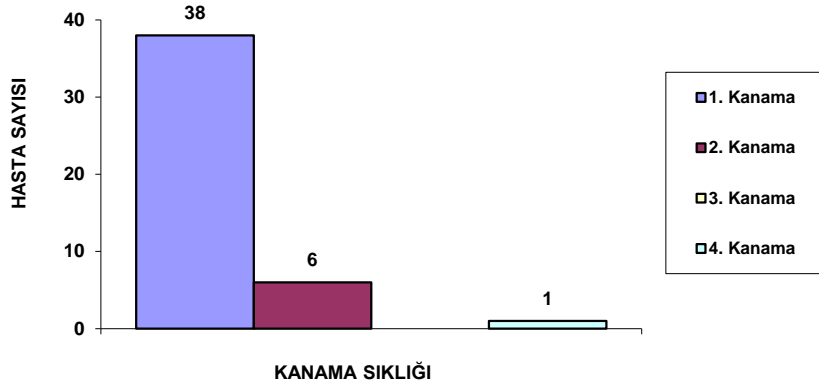
Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

Parametre	Değer
Cinsiyet(E/K)	23 (51,1) / 22 (48,9)
Yaş*	$67,3 \pm 12,9$
NSAİİ kullanım öyküsü	3 (15,8)
Asetilsalisilik asit kullanımı	6 (30)
Sigara	1 (7,1)
Ülser öyküsü	1 (5,6)
Kanama öyküsü	5 (11,1)
PPI kullanımı	15 (57,7)
Yandaş hastalık	38(84,4)

Aksi belirtilmedikçe değerler n(%) olarak belirtildi.

*ortalama standart sapma

Hastaların kanama sıklıklarına baktığımızda, daha önce üst GİS hemoraji geçirmeyen hasta sayısı 38 (%84,4) iken, 6 hasta ikinci kez üst GİS hemoraji geçirmekteydi, 1 hasta ise daha önce 3 kez üst GİS hemoraji geçirmişti (Şekil 1).



Şekil 1: Kanama sıklıklarının dağılımı

Takip edilen hastaların warfarin endikasyonu dışındaki ek hastalıklarına baktığımızda 6 (%15,8) hasta DM, 11 (%28,9) hasta SVO, 2 (%5,3) hasta AF, 2 (%5,3) hasta KAH, 2 (%5,3) hasta KKY, 3 (%7,9) hasta malignite, 4 (%10,5) hasta HT, 1 (%2,6) hasta KOAH' 1 idi. (Tablo 4).

Tablo 4: Hastalarda mevcut yandaş hastalıkların dağılımı

Parametre	Değer
DM	6(15,8)
SVO	11(28,9)
AF	9(23,7)
KAH	2(5,3)
KKY	2(5,3)
MALİGNİTE	3(7,9)
HT	4(10,5)
KOAH	1(2,6)

*Aksi belirtilmedikçe değerler n(%) olarak belirtildi.

Hastaların 37 (%82,2)' si melena, 8' i (%17,8) ise hematemez şikâyetiyle başvurmuştu, takip edilen tüm hastalara ortalama 24 saatte (min-max 6-96) üst GİS endoskopisi yapıldı, bunların 2 (%4,4)' sinde doedonal ülser, 9 (%20)' unda gastrik ülser, 1 (%2,2)' inde hem gastrik hem doedonal ülser, 1 (%2,2)' inde özafajit, 1 (%2,2)' inde dieulafoy lezyonu, 15 (%33,3)' inde eroziv gastrit saptandı ve 16 (%35,6)' da

kanama odağı saptanamadı. Hastaların başvuru İNR değerleri 6,1 (2,5-40), başvuru hgb değeri 8,1±1,9' du.

Başvuru anındaki sistolik kan basıncı 111±24 mm/Hg iken diastolik kan basıncı 70±84 mm/Hg idi. Geliş nabızı 83±89 /dk idi. Hastaların ortalama rockall skoru ise 3 (0-7) idi. (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

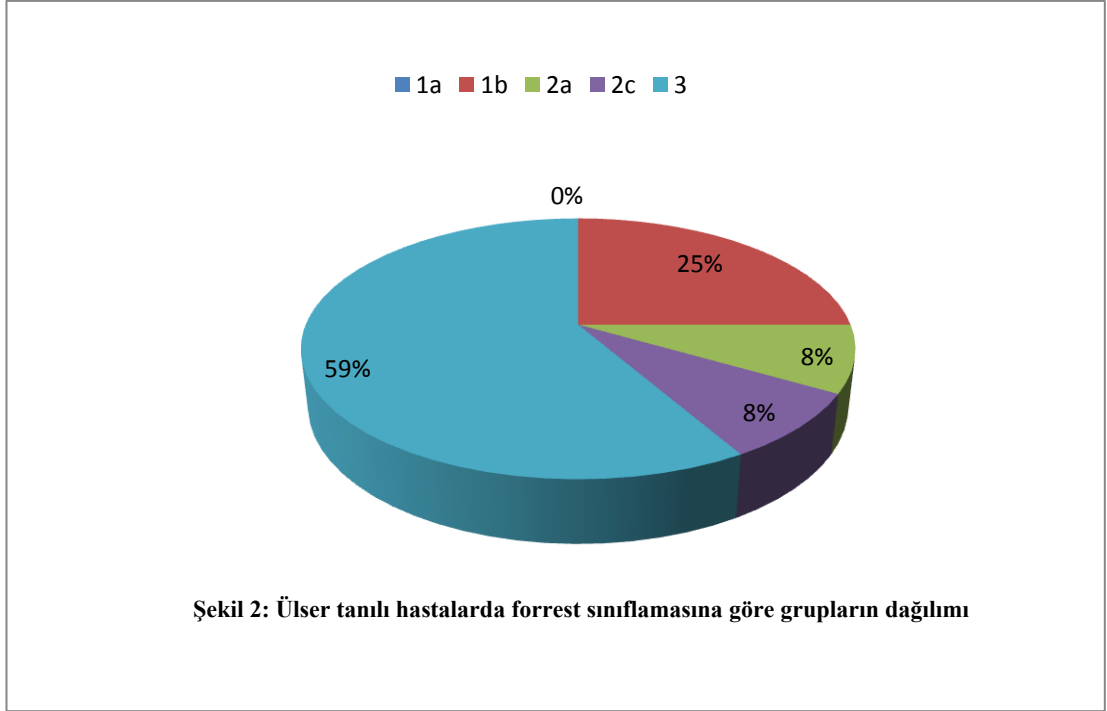
Parametre	Değer
Kanama Şekli	
Melena	37(82,2)
Hematemez	8(17,8)
Endoskopik tanı	
Duodenal ülser	2 (4,4)
Gastrik ülser	9 (20)
Gastrik ve duodenal	1 (2,2)
Özefajit	1(2,2)
Dieulafoy lezyonu	1(2,2)
Erozif gastrit	15(33,3)
Odak saptanmayan	16(35,6)
Rockall skoru**	3(0-7)
Geliş INR**	6,1(2,5-40)
Geliş Hb*	8,1±1,9
Geliş sistolik kan basıncı*	111±24
Geliş diastolik kan basıncı*	70±84
Geliş nabız*	83±89

Aksi belirtilmedikçe değerler n(%) olarak belirtildi

*ortalama standartta

**medyan (min-max)

Yapılan gastroskopi sonucunda 12 hastada ülser saptandı, forrest sınıflamasına göre dağılımı ise; 3 (%25) hastada forrest 1b,1 (%8,3) hastada forrest 2a, 1 (%8,3) hastada forrest 2c, 7 (%58,3) hastada forrest 3 şeklindeydi (Şekil 2).



Hastaların 16 (%35,6)' sı atriyal fibrilasyon, 18 (%40)' i kapak replasmanı nedeniyle, 5 (11,1%)' i daha önce geçirilen serebrovasküler hastalık nedeniyle, 1 (2,2%)' i ise geçirilmiş periferik vasküler tromboz nedeniyle warfarin kullanmaktaydı.

Hastalara warfarin başlayan klinik branşlara bakıldığında 14 (%31,1)' üne Kardiyoloji, 7 (%15,6)' sine Nöroloji, 23 (%51,1)' üne Kardiyovasküler Cerrahi, 1 (%2,2) hastaya ise Hematoloji tarafından warfarin başlanmıştır. Hastalar ortalama 5 (2,5-5) mg warfarin kullanmaktaydı ve ortalama 36 (1-200) aydır bu ilacı kullanıyorlardı. Hastalarda olası kanama nedeni olan warfarin ile ilişkili parametreler Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6: Olası kanama nedeni olan warfarin ile ilişkili parametreler

Parametre	Değer
Warfarin endikasyonu	
AF	16 (35,6)
Kapak replasmanı	18 (40)
SVO	5 (11,1)
DVT	5 (11,1)
PVT	1 (2,2)
Warfarin başlayan bölüm	
Kardiyoloji	14 (31,1)
Nöroloji	7 (15,6)
KVC	23 (51,1)
Hematoloji	1 (2,2)
Warfarin kullanım süresi**	36(1-200)
Warfarin kullanım dozu**	5(2,5-5)
INR takipli	34(75,6)

Aksi belirtilmedikçe değerler n(%) olarak belirtildi

**medyan (min-max)

Hastaların genel olarak yatış süresi 4 (min-max 2-17) gündü, büyük çoğunluğuna ilk 24 (min-max 6-96) saatte gastroskopi yapıldı. Toplam 3 hasta endoskopik tedaviye ihtiyaç duydu, bir hastaya argon, 2 hastaya skleroterapi enjeksiyonu yapıldı. Ortalama 3, 4±2 ünite eritrosit replasmanı, 2,7±1,8 taze donmuş plazma replasmanı yapıldı. Hastaların genel olarak yatış süresi 4 (min-max 2-17) gündü, 1 (%2,2), hastaların hiç birinde tekrar kanama olmadı, cerrahi konsültasyona ihtiyaç duyulmadı, bir hasta komorbid hastalıkları nedeniyle exitus oldu. Hastaların tedavileri ve klinik sonuçları Tablo 7’ de gösterilmiştir.

Tablo 7: Tedavi ile ilişkili parametreler ve klinik sonlanım

Parametre	Değer
Endoskopi Zamanı	24(6-96)
K-vit uygulanması	6(13,3)
TDP Ünite	2,7±1,8
ERT ünite	3,4±2
Endoskopik tedavi	3 (6,7)
Yatış süresi	4(2-17)
Mortalite	1(2,2)

Hastaların INR ölçümlerini düzenli yaptırıp yaptırmayanlara göre iki gruba ayırıp karşılaştırma yapıldığında kanama şiddeti ile ilişkili geliş hemodinamik parametreler, geliş INR ve geliş Hb düzeyleri, ihtiyaç duydukları taze donmuş plazma ve eritrosit miktarları ile yatış süreleri farklı değildi (Tablo 8).

Tablo 8: Takipli ve takipsiz grup arasında kanama şiddeti ile ilişkili faktörlerin karşılaştırılması

Parametre	Takipli hastalar n=34	Takipsiz hastalar n=11	P değeri
Geliş sistolik tansiyon*	111,5±19,1	110,1±16,2	0,82
Geliş nabız*	82,7±12,7	87,5±11,8	0,27
Geliş hemoglobin*	8,2±2,1	7,9±1,2	0,66
Geliş INR	6,05(2,5-40)	6,2(3,1-12)	0,45
TDP ünite	3(0-8)	3(1-4)	0,87
Eritrosit transfüzyonu (ünite)	3(0-10)	3(2-6)	0,29
Yatış süresi (gün)	4(2-17)	3(2-9)	0,31

Aksi belirtilmedikçe değerlermedyan (min-max)

*ortalama standart sapma

Hastalara warfarin başlanılan bölümlere göre bakıldığında, bizim takip ettiğimiz hastalara Kardiyoloji, Nöroloji, Kardiyovasküler Cerrahi ve Hematoloji bölümleri tarafından warfarin başlanmıştır, warfarin başlanılan bölümlere göre parametreleri karşılaştırdığımızda, warfarin ile birlikte asetilsalisilikasit kullanım birlikteliği, Kardiyoloji de 3 (%30) hasta, Nöroloji de 1 (%33,3) hasta, KVC de 2 (%33,3) hasta idi.

Kardiyoloji tarafından warfarin başlanılan hastaların geliş İNR düzeyi 4,9 (2,9-40,0), Nöroloji tarafından başlanılan hastaların geliş İNR düzeyi 7,0 (3,1-12,0), kardiyovasküler cerrahi tarafından başlanılan hastaların geliş İNR düzeyi 6,9 (2,5-11,0), hematoloji tarafından başlanılan hastaların geliş İNR düzeyi 6,0 (6,0-6,0) idi. Karşılaştırılan diğer parametreler Tablo 9’ da gösterildi. Geliş İNR düzeyleri, hemodinamik parametreleri, TDP ihtiyaçları ve yatış süreleri gruplar arasında farklı değildi.

Tablo 9: Warfarin tedavisi başlanan disiplinler arasında kanama riski ve şiddeti ile ilişkili faktörlerin karşılaştırılması

Parametre	Kardiyoloji n=14	Nöroloji n=7	KVC n=23	Hematoloji n=1	P değeri
Asetilsalisilikasit kullanım birlikteliği	3(30)	1(33,3)	2(33,3)	0(0)	0.92
Geliş İNR	4,9(2,9-40,0)	7,0(3,1-12,0)	6,9(2,5-11,0)	6,0(6,0-6,0)	0.44
Geliş sistolik Tansiyon	110(60-140)	120(110- 140)	110(80-160)	130(130-130)	0.19
Geliş nabız	78(60-98)	78(65-92)	88(80-117)	80(80-80)	0.17
Geliş hemoglobin	7,8(4,6-11,6)	8(6-9,5)	8,3(4,1-11,3)	9(9-9)	0.88
TDP replasmanı	2,5(0-7)	3,5(2-4)	2(0-8)	2(2-2)	0.40
ERT replasmanı	3(1-10)	3(2-5)	3(0-6)	4(4-4)	0.81
Yatış süresi	4(2-17)	4(3-5)	4(2-9)	5(5-5)	0.88

Takip edilen hastaların yatış süreleri ve Rockall puanına göre karşılaştırdığımızda Rockall puanı ≤ 2 olan hastalar $5,4\pm 3,6$ gün yatarken, Rockall puanı ≥ 3 olan hastalar $4\pm 1,6$ gün yatmıştır (Tablo 10).

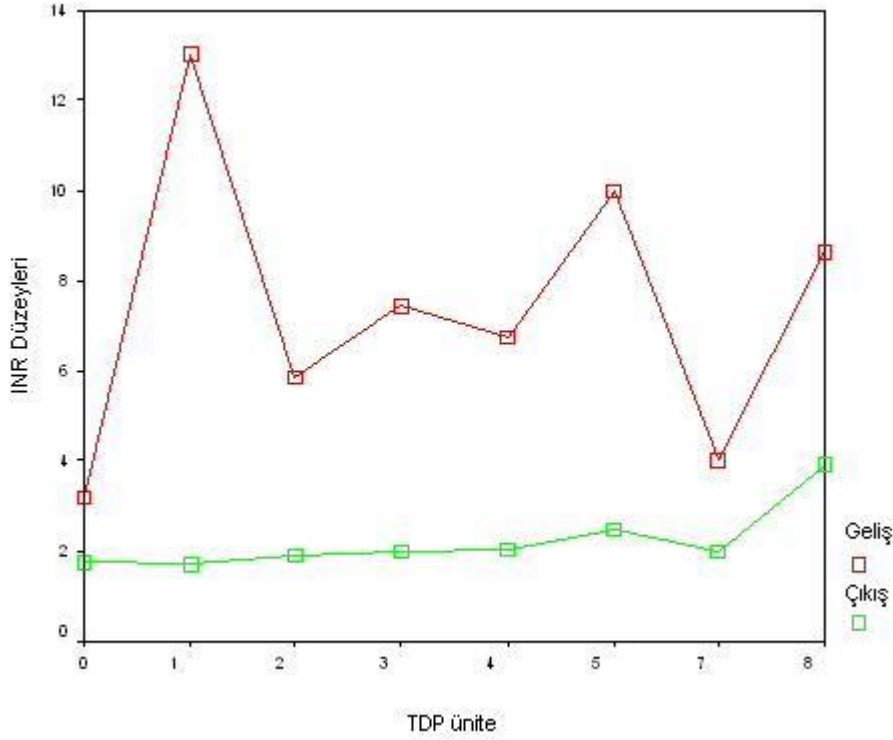
Tablo 10: Rockall skoru düşük ve yüksek olan gruplarda hastane yatış sürelerinin karşılaştırılması (n=45)

Parametre	Rockall ≤ 2 n=19	Rockall ≥ 3 n=26	P değeri
Hastaneye yatış süresi**	$5,4\pm 3,6$	$4\pm 1,6$	0,10

** medyan(min-max)

Başvuran hastaların geliş İNR düzeyleri terapötik aralıktan oldukça yüksek olması nedeniyle hastalara taze donmuş plasma ve K vitamini replasmanı yapıldı. Tedavi sonrası İNR düzeyleri terapötik aralığa geriledi. Artan TDP miktarlarına göre geliş İNR düzeylerinde ne kadar düşüş sağlandığına bakıldığında tekrarlanan İNR

ölçümleri ile verilen, TDP miktarı arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.296$). Geliş ve çıkış İNR düzeyleri artan TDP ünitelerine rağmen paralel seyretti (Şekil 3). Hastaların delta İNR düzeyleri, yaş, cinsiyet, başvuru hgb, warfarin dozu, warfarin kullanım süresi ve K-vit. replasmanına göre, general lineer model varyans analizi ile karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, warfarin endikasyonu ve K-vit uygulanması anlamı idi ($p<0.05$) (Tablo 11).



Şekil 3: Verilen TDP miktarı ile İNR düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo 11. TDP verilen hastalarda delta İNR yi etkileyen faktörlerin varyans analizi

Parametre	R ²	P değeri
Yaş	31,89	0,046
Cinsiyet	34,25	0,039
Geliş hemoglobin	20,9	0,103
Warfarin dozu	10,12	0,251
Warfarin kullanım süresi	15,09	0,163
Warfarin endikasyonu	24,92	0,021
K vit uygulaması	31,56	0,047

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Warfarin tromboemboli riski olan hastalarda profilaksi ve tedavi amacıyla uzun yıllardır etkin bir biçimde ve yaygın olarak kullanılmaktadır (54). Terapötik aralığının düşük olması nedeniyle organ ve dokulardaki kanamalar başta olmak üzere kullanımıyla ilgili birçok sorunlar oluşabilmektedir (55). Komplikasyonların en başında gelen ise üst GİS hemorajileridir. Çalışmamızda warfarine bağlı üst GİS kanama ile başvuran hastaların demografik verileri, warfarin endikasyonu, geliş hemoglobinleri, geliş İNR'leri, endoskopi sonuçları, yatış süreleri ve bu parametrelerin birbirleriyle ilişkileri incelendi.

Hastaların ortalama yaşı 67 ± 12 idi. Hastaların ileri yaşta olması, yaşla birlikte warfarin kullanım sıklığının artmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Warfarine bağlı kanama komplikasyonu ile yaş arasında net bir ilişki gösterilemese de yapılan bazı çalışmalarda 40 yaşından sonra her bir dekada riskin önemli derecede arttığı gösterilmiştir (55-56).

Üst gastrointestinal kanamalar gizli veya aşikâr şekilde olabilir. Aşikâr kanamalar; klinikte kendini hematemez, melena veya hematokezya şeklinde gösterir (4). Çalışmamızda acil servise başvuru şikayetleri incelendiğinde; hastaların %82,2' sinin melena, %17,8' inin hematemezle başvurduğu görüldü. Hastaların en sık başvuru sebebi melena olarak tespit edildi. Lewis ve arkadaşlarının üst GİS kanamalarla ilgili yaptığı bir çalışmada en sık geliş şikâyetinin çalışmamızdaki gibi melena olarak belirtmiştir (57).

Hastaların endoskopi bulgularına bakıldığında hastaların %35,6' sında herhangi bir odak saptanmazken, odak saptanan hastalarda en sık eroziv gastrit mevcuttu (%33,3). Diğer endoskopik bulgular ise gastrik ülser (%20), duodonal ülser (%4,4) ve ozafajit (%2,2)' di. Thomopoulos KC ve arkadaşlarının warfarin kullanımına sekonder gelişen üst GİS kanamalı hastalarda yaptığı bir çalışmada ise kanama odağı olarak en sık peptik ülser (%45) tespit edilmiştir. Diğer sık bir neden eroziv gastrit olarak saptanmış ve hastaların %29,7' sinde herhangi bir odak saptanmamıştır (58). Warfarinin peptik ülser patogenezinde yer almadığı bilinmekle beraber var olan peptik ülseri

kanatabileceği göz önüne alındığında Thomopoulos KC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık kanama odağının peptik ülser olarak saptanmasını çalışma grubundaki hastaların peptik ülser insidansının bizim gruptaki hastalardan yüksek olması ile açıklayabiliriz.

Johnsen ve arkadaşları oral antikoagulan kullanan 4204 hastayı incelemiş olup, oral antikoagulana bağlı üst GİS kanamalarında eşlik eden ilaç kullanımının (asetaminofen dahil) üst GİS kanamasını artırdığını ve bu hastaların daha yüksek riskli olduğunu rapor etmişlerdir (59). Çalışmamızda 45 hastanın 9' unda eşlik eden ilaç kullanımı mevcuttu. Younissi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada oral antikoagulanlarla birlikte NSAİİ kullanımının üst GİS kanama riskini 13 kat arttırdığını göstermişlerdir (60).

Üst GİS kanamalarında prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri ek hastalık varlığıdır. Warfarin endikasyonu doğuran hastalık dışında, hastaların %82,2 sinde komorbid hastalık mevcuttu, komorbid hastalık sıklığı literatürle uyumlu olarak bulundu (58).

Hastalarımızın %95,2' sine kan transfüzyonu yapılırken, Thomopoulos KC ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların sadece %2,3' üne kan transfüzyonu yapılmıştı. Bizim çalışmamızda transfüzyonun fazla yapılmasının nedeni hastaların kanama başladıktan sonra hastaneye geç başvurusu ve minör kanamaların hastaneye hiç başvurmaması gibi hasta ile ilişkili faktörler ya da transfüzyon endikasyon sınırlarının daha katı uygulanması ve ilk endoskopinin daha geç yapılması gibi klinik ile ilişkili faktörlere bağlı olabilir.

Literatürde warfarine bağlı kanama komplikasyonların kadınlarda daha sık olduğunu gösteren çalışmalar olsa da bizim çalışmamızda, warfarine bağlı üst GİS kanama geçiren hasta sayısı kadın/erkek oranı arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Rubin ve arkadaşlarının, warfarin tedavisi alan akut gastrointestinal kanamalı hastaları incelediği bir çalışmada hastalar normal terapötik aralıkta INR (2-3.9) ve terapötik aralığın üzerindeki INR (4 ve üzeri) olarak iki gruba ayrılmış, iki gruptaki endoskopik bulgular, klinik bulgular ve sonlanım noktaları araştırılmıştır. Çalışmada gastrointestinal kanama nedeniyle hospitalize edilmiş, INR değeri terapötik değerlerin üstünde saptanan 55 hasta ve INR değeri terapötik aralıktaki 43 hasta karşılaştırılmış.

INR değeri terapötik değerin üzerinde saptanan hastaların %67' ine (37 hasta) üst GİS endoskopisi yapılmış, bunlardan %81.1' inde pozitif bulgular, %18.9' unda peptik ülser hastalığı saptanmış olup, hastaların %7.2' inde endoskopik tedaviye ihtiyaç duyulmuştur. Bu hastaların %38' ine alt GİS endoskopisi yapılmış ve bunlardan %57.1' inde anormal bulgular saptanmıştır ve bunların %9.5' i endoskopik tedaviye ihtiyaç duymuştur. INR değeri terapötik değerin üstünde saptanan hastalardan 4 tanesi (%7.3) hastane takiplerinde ölmüştür. Bu bulgular, INR değeri terapötik aralıktaki hasta grubuyla karşılaştırıldığında iki grup arasında hastanede kalış süresi, transfüzyon yapılan kan miktarı, rekürren kanama sıklığı, cerrahi gereksinimi ve hastane içi mortalite oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular neticesinde INR değeri terapötik değerin üzerinde olan gastrointesitinal kanamalı hastalarda endoskopik bulguların önemi vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların tümüne üst GİS endoskopisi yapılmış olup, hastaların %45' inde peptik ülser tespit edildi. Hastaların %6.7' inde endoskopik tedaviye ihtiyaç duyulmuştur.

Rashidi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada verdikleri TDP ünitesine göre delta İNR' yi tahmin etmek için kullandıkları formülde hastaların yaş, vücut ağırlığı, cinsiyeti anlamlı buldukları görülmüştür (63). Biz de yaptığımız çalışmada İNR' si yüksek olan hastalara yaptığımız TDP replasmanın İNR' yi düşürme oranını aynı olmadığını gördük. Bu durumun hastaların yaş, cinsiyet, geliş hemoglobin, K-vit. replasmanı, warfarin dozu, warfarin kullanım süresi ve warfarin endikasyonu ile ilişkili olabileceğini düşünerek general lineer istatistiksel analizine göre; yaş, cinsiyet, warfarin endikasyonu ve K-vit. uygulamasının INR düzeylerindeki düşüşü etkileyen faktörlerden olduğunu bulduk.

Değişik klinik durumlar nedeniyle warfarin başlanan hastalar İNR ile takip edilmektedir, farklı hastalık tablolarında istenilen İNR düzeyleri de değişkenlik arz etmektedir. Bu nedenle warfarin başlayan bölümlere göre değerlendirme yapıldı. Kanamayla gelen hastaların üçte ikisi AF ve kapak replasmanı tanılı Kardiyoloji ve KVC tarafından takip edilen hastalardı. İNR değeri istenilen düzeyin altında tromboz riski artarken, istenilen düzeyin üstünde saptandığında ise başta GİS kanama olmak üzere, kanama riskini artırmaktadır. Bu durum; yandaş hastalıklar, kullanılan diğer ilaçlar, diyet ve ilaca uyum gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Dolayısıyla bu hastaların takibi tedavi başlayan klinik dışında diyetisyen, eczacı ve hasta yakınlarının içinde olduğu bir ekip tarafından yapılmalıdır. Bu yüzden hastalar düzenli İNR ölçümü

ile takip edilmelidir. Bizim çalışmamızda hastalar İNR takiplerine göre iki gruba ayrıldı, İNR takipli ve İNR takipsiz hastaların geliş sistolik tansiyonu, geliş nabızı, geliş hemoglobini, geliş İNR, verilen TDP ve eritrosit suspansiyon ünite sayısı ve yatış süresi karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. İNR takipli ve takipsiz hastalar arasında beklenen asıl durum kanama sıklığıdır fakat toplumda tüm warfarin kullanan hastaların bilgileri dökümente edilemediğinden kanama sıklığı tespit edilemedi.

Gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran hastalar düşük ve yüksek olmak üzere risk gruplarına ayrılmalıdır. Bu ayrımın hastalar da tekrar kanama ve erken endoskopik girişim tahmininde önemi vardır ve günümüde risk tayininde birçok skorlama sistemi mevcuttur. Bunlardan biride Rockall skorlama sistemidir.

Rockall skoru tekrar kanama riski ve mortaliteyi tahmin etmek amacı ile 5 değişken üzerine kurulmuş bir sistemdir. Rockall 2 ve altındakiler düşük risk grubunun oluştururken 3 ve üzeri yüksek risk grubunu oluşturur. Yüksek risk grubunda tekrar kanama riski yüksektir, erken endoskopi gerekliliğini işaret eder ve kötü prognozla ilişkilidir. Düşük risk grubundaki hastalar tekrar kanama ihtimali düşüktür ve iyi prognoz grubunu oluşturur. Duodonal ülserli kanamalı 72 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada, düşük risk grubundaki hastaların erken taburcu edilmesinin güvenli olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada tüm hastaların vital bulguların stabil, 60 yaş altı ve endoskopi de ülser üzerinde pıhtı veya kanama odağı saptanmamış ve ortalama yatış süresi 1.4 gün tespit edilmiştir. Bu hastalar taburcu olduktan 2 gün sonra değerlendirildiğinde hemogramlarının stabil seyrettiği ve tekrar kanama epizotunun olmadığı görülmüştür (62). Hastalar Rockall puanı ≤ 2 ve ≥ 3 üstünde olmak üzere iki gruba ayrıldığında hastaların yatış süreleri ile Rockall skoru arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Bunun nedeni takip edilen hastaların çoğunun Rockall skoru yüksek olsa bile tekrar kanama oranı düşük olan odağı saptanamamış kanama ve erozif kanamalardan oluşması olabilir.

Thomopoulos ve arkadaşlarının oral antikoagulan alan 111 üst GİS kanamalı hastayı değerlendirdiği bir çalışmada mortalite oranı %3.6 bulunmuştur (58). Yine aynı çalışmada antikoagulan almayan üst GİS kanamalı hastalarla karşılaştırıldığında kanamaya bağlı ölüm oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak; kanama ile komplike olmuş warfarin kullanan hasta popülasyonunu çoğunlukla kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi hastalarının oluşturduğu gözükmektedir. Hastalar genellikle yaşlı ve yandaş problemleri olan hastalardır. Bu nedenle hastalarda etkin doz sağlama ve monitörizasyon prosedürlerinin yeniden gözden geçirilmesi ve ekip çalışmasının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu hastaların tedavisinde warfarin etkisini azaltmak için yaş, cinsiyet ve warfarin endikasyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, warfarin kullanımında en önemli sorun başta üst GİS kanama olmak üzere kanama komplikasyonu olduğundan, kanamaya yol açan risk faktörlerinin ortaya konması adına kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Gilbert DA. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc*1990; 36: 8.
2. Alkım H, Şaşmaz N. Akut üst gastrointestinal sistem kanaması. Edit: Özden A,Şahin B, Yılmaz U, ve ark. *Gastroenteroloji*. 2002: 141-48.
3. Fleischer D. Etiology and prevalence of severe persistent upper gastrointestinalbleeding. *Gastroenterology* 1983; 84: 538.
4. Edit: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger & Fordtran'sGastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management. 7thed. : 211-243.
5. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinalhemorrhage: A population- based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 206.
6. Rosen AM, Fleischer DE. upper GI bleeding in the elderly: Diagnosis andmanagement. *Geriatrics* 1989; 44: 26.
7. Shara A, Rockey DC. Esophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345:669.
8. Blatchford O, Murray WR, Blacthford M. A risk score to predict need fortreatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356: 1318.
9. Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, et al. Endoscopy-based triage significantlyreduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: Arandomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 755.
10. Andrus CH, Ponsky JL. The effect of irrigant temperature in upper gastrointestinalhemorrhage: A requiem for iced saline lavage. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:1062.
11. Alkım H, Şaşmaz N. Akut üst gastrointestinal sistem kanaması. Edit: Özden A,Şahin B, Yılmaz U, ve ark. *Gastroenteroloji*. 2002: 141-48
12. Hamoui N, Docherty SD, Crookes PF. Gastrointestinal hemorrhage: is thesurgeon obsolete. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21(4):1017-1056
13. Gökçe Ö. Üst gastrointestinal sistem kanamalar&. Sayek _ (ed). *Temel Cerrahi*.2. bask&. Ankara: Güne_ Kitabevi; 1996. Cilt 1: 950-959.
14. Gökşen Y. Peptik ülser ve stress gastriti. Kalaycı G (ed). *Genel Cerrahi*. 1.baskı. istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. Cilt 2: 973-1003.

15. Mungan Z. Üst gastrointestinal sistem kanamaları. Edit: Ökten A. Gastroenterohepatoloji. Nobel Tıp Kitabevleri 2001: 75-89
16. Flemstrom G, Garner A: Gastroduodenal HCO₃ transport :Characteristics and proposed role in acidity regulation and mucosal protection. Am J Physiol 1982;242:G183-G193
17. Allen A, Garner A: Mucus and bicarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection. Gut 1980;21:249-262
18. Barnard JA, Beauchamp RD, Russell WE, et al: Epidermal growth factor-related peptides and their relevance to gastrointestinal pathophysiology: Gastroenterology 1995;108:564-580
19. Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2000; 343: 834.
20. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 1997; 336: 1054.
21. Dunn B E, Cohen H, Blaser M J. Helicobacter pylori. Clinical microbiology Reviews 1997; 720-741.
22. Dooley CP. Background and historical considerations of Helicobacter pylori, Gastroenterol, Clin. North Am. 1993;22(1):1-19.
23. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet, 1984:1311-1314.
24. Forman D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9(suppl2):71-76.
25. Everhart J E. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. Gastroenterology Clinics of North America 2000; 29 :559-579
26. Dunn B E, Cohen H, Blaser M J. Helicobacter pylori. Clinical microbiology Reviews 1997; 720-741.
27. Vaira D, Holton J, Ricci C, Menegatti M. Review article: the transmission of Helicobacter pylori from stomach to stomach. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15(1):33-42
28. Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2000; 384: 834.
29. Podolsky DK, Isselbacher K. Gastrointestinal sistem hastalıkları. Edit: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison iç hastalıkları prensipleri. Nobel Tıp Kitabevleri. 15. baskı 2004: 1649-65

30. Lanza F, Rack MF, Simon TJ, et al. Effect of alendronate on gastric and duodenalmucosa. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 753.
31. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and pepticulcer disease: Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med*1991; 114: 735.
32. Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE, et al. The risk of acute major uppergastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3189.
33. Ainsworth MA, Hogan DL, Koss MA, Isenberg JI. Cigarette smoking inhibitsacid-stimulated duodenal mucosal bicarbonate secretion. *Ann Intern Med* 1993;119: 882-886.
34. Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, othertonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinalbleeding. *N Engl J Med* 2000; 343: 834.
35. Terdiman JP, Ostroff JW. Gastrointestinal bleeding in the hospitalized patient: Acase-control study to assess risk factors, causes, and outcome. *Am J Med* 1998;104: 349.
36. Lau JY, Chung SC, Leung JW, et al. The evolution of stigmata of hemorrhage inbleeding peptic ulcers: A sequential endoscopic study. *Endoscopy* 1998; 30: 513.
37. Collins R, Langman M. Treatment with histamine H2 – antagonist in acute uppergastrointestinal hemorrhage. Implications of randomized trials. *N Engl J Med*1985; 313: 660.
38. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrentbleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343: 310.
39. Kramer SC, Gorich J, Rilinger N, et al. Embolization for gastrointestinalhemorrhages. *Eur Radiol* 2000; 10: 802.
40. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole withranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. AcidSuppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated UlcerTreatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 719.
41. Yenigün EC, Pirpir A, Aytan P ve ark. Üst gastrointestinal sistem kanamalıhastaların özelliklerinin değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*,2006; 5: 116-22
42. Giray A, Kalaycı C. Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları. Edit: YüceyarH. *Gastrointestinal Sistem Acil Hastalıkları*. Syf 95-114.
43. Chalasani N, Cotsonis G, Wilcox CM. Upper gastrointestinal bleeding in patientswith chronic renal failure: Role of vascular ectasia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2329.

44. Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M, et al. Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: An open pilot study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2909.
45. Friedman PA, Rosenberg RD, Hauschka PV, et al. A spectrum of partially carboxylated prothrombins in the plasmas of coumarin treated patients. *Biochim Biophys Acta* 1977, 494, 271–6.
46. Malhotra OP, Nesheim ME, Mann KG. The kinetics of activation of normal and gamma carboxy glutamic acid deficient prothrombins. *J Biol Chem* 1985, 260, 279–87.
47. Patel P, Weitz J, Brooker LA, et al. Decreased thrombin activity of fibrin clots prepared in cord plasma compared to adult plasma. *Pediatr Res* 1996, 39, 826–30.
48. Zucker S, Cathey MH, Sox PJ, et al. Standardization of laboratory tests for controlling anticoagulant therapy. *Am J Clin Pathol* 1970, 53, 348–54.
49. Poller L. Progress in standardisation in anticoagulant control. *Hematol Rev* 1987, 1, 225–41.
50. Latallo ZS, Thomson JM, Poller L. An evaluation of chromogenic substrates in the control of oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1981, 47, 307–18.
51. Kirkwood TBL. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost* 1983, 49, 238–44.
52. Hirsh J. Is the dose of warfarin prescribed by American physicians unnecessarily high? *Arch Intern Med* 1987, 147, 769–71.
53. Kar H, Peker Y, Cin N, Kahya MC, Koç O, Karabuğa T, ve ark. Kontrolsüz warfarin kullanımına bağlı gelişen intraabdominal kanama: iki olgu sunumu. *Marmara Medical Journal* 2010; 23: 377-81.
54. Uzun S. Warfarin kullanan bireylerin eğitiminde hemşirenin rolü. *MNKardiyoloji* 2006; 5: 352-4.
55. Eroğlu M, Çınar O, Çevik E, Yamanel L, Durusu M, İnal V, ve ark. Warfarin tedavisine bağlı komplikasyonlar nedeniyle acil servisten yoğun bakıma yatırılan olguların analizi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2011; 11: 9-12.
56. Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1557-62.
57. Lewis, James D, Edward J, et al. Characterization of gastrointestinal bleeding in severely ill hospitalized patients. *Critical Care Medicine* 2000; 28: 46-50.
58. Konstantinos C Thomopoulos, Konstantinos P Mimidis, George J Theocharis, Anthie G Gatopoulou, Georgios N Kartalis, Vassiliki N Nikolopoulou. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy:

Endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol* 2005;11(9):1365-1368

59. Johnsen SP, Sørensen HT, Mellekjoer L, Blot WJ, Nielsen GL, McLaughlin JK, Olsen JH. Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2001 Aug;86(2):563-8.

60. Younossi ZM, Strum WB, Schatz RA, Teirstein PS, Cloutier DA, Spinks TJ. Effect of combined anticoagulation and low-dose aspirin treatment on upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci.* 1997 Jan;42(1):79-82.

61. Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2003 Sep;58(3):369-73.

62. Lai KC, Hui WM, Wong BC, Ching CK, Lam SK. A retrospective and prospective study on the safety of discharging selected patients with duodenal ulcer bleeding on the same day as endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1997 Jan;45(1):26-30.

63. Rashidi A, Tahhan HR. Fresh frozen plasma dosing for warfarin reversal: a practical formula. *Mayo Clin Proc.* 2013 Mar;88(3):244-50. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.12.011. Epub 2013 Feb 27.

64. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-428.

65. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol* 1997; 42: 857-865.

66. White RH, Beyth RJ, Zhou H, Romano PS. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. *Am J Med* 1999; 107: 414-424.

67. Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1557-1562.

68. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.

69. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893-900.

70. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141 (2 Suppl): e419S-e494S.

71. Whitlock RP, Sun JC, Frenes SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 141 (2 Suppl): e576S-600S.