



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALT-ÜST GİS (NON-VARİSİYEL) KANAMA AYRIMINDA
TFF-2'NİN ROLÜ VE KLİNİK SONLANIMLA İLİŞKİSİ

Dr. Muhammet GÖV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ALT-ÜST GİS (NON-VARİSİYEL) KANAMA AYRIMINDA
TFF-2'NİN ROLÜ VE KLİNİK SONLANIMLA İLİŞKİSİ**

Dr. Muhammet GÖV

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. İhsan ATEŞ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmam süresince, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, değerli zamanını esirgemeyen, manevi olarak da her zaman yanımda olan, klinisyen ve araştırmacı bakış açısı kazanmama yardım eden değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İhsan ATEŞ'e,

Tezin başlangıcından olgunlaşmasına kadar tüm basamaklarında yardımlarını esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca hekimliğin bilginin yanında, sosyal yönüyle de bütüncül olduğunu gösteren, klinik ve akademik başarı noktasında bizlere örnek olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ZENGİN'e,

Bilgisi ve deneyimleriyle asistanlık eğitimime büyük katkıları olan, tıbbi ve manevi tüm sorunlarımızla her zaman ilgilenen, çözüm üreten, yol gösteren hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Eğitim ve İdari Sorumlusu Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER'e,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, kısa süre de olsa, bilgi, tecrübe ve yaklaşımlarıyla hekimliğime yön veren, desteklerini daima yanımda hissettiğim Doç.Dr.Emra ASFUROĞLU KALKAN, Doç.Dr.Betül ERİŞMİŞ, Dr. Öğr. Üyesi Nuray YILDIZ ÇAKMAK, Uzm.Dr.Yusuf Can YILMAZ'a,

İhtisas süresince, rotasyonlar sırasında çalışma fırsatı bulduğum, üzerimde emekleri olan tüm hocalarıma,

Tanımdan son derece mutlu olduğum ve asistanlık eğitimimi daha güzel ve keyifli hale getiren tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yanımda olan, sevgi ve desteklerini her aşamada hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili annem babam ve kardeşlerime,

Tüm tıp eğitimim süresince, sabır ve anlayışla bana her zaman destek olan, hayatımı güzelleştiren, en büyük şansım, yol arkadaşım, değerli eşim Hilal GÖV'e,

Sonsuz saygı, sevgi ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GASTROİNTESTİNAL KANAMALARIN TANIMI, SINIFLANDIRILMASI	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. ETYOLOJİ.....	3
2.3.1. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Etyoloji	3
2.3.1.1. Peptik Ülser Hastalığı	4
2.3.1.2. Özefagogastrik Varisler	4
2.3.1.3. Gastrik ve Duodenal Erozyonlar	5
2.3.1.4. Özefajit	5
2.3.1.5. Dieulafoy Lezyonları	5
2.3.1.6. Mallory Weiss Kanamaları	6
2.3.1.7. Maligniteler.....	6
2.3.1.8. Diğer Nedenler.....	6
2.3.2. Alt Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Etyoloji	6
2.3.2.1. Divertiküler Kanama	7
2.3.2.2. Hemoroidler ve Anal Fissür.....	7
2.3.2.3. Anjiodisplaziler (Anjioektaziler, Arteriyovenöz Malformasyonlar (AVM)).....	8
2.3.2.4. Kolon kanseri/polipler	8
2.3.2.5. Post-polipektomi.....	9

2.3.2.6. Kolitler (İnflamatuvar Barsak Hastalıkları /İskemik / Enfeksiyöz).....	9
2.3.2.7. Meckel Divertikülü.....	9
2.3.2.8. Radyasyon Koliti/proktit	10
2.3.2.9. Rektal Ülser	10
2.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMASI OLAN HASTALARA	
YAKLAŞIM	10
2.4.1. Anamnez.....	11
2.4.2. Fizik Muayene	11
2.4.3. Laboratuvar	12
2.4.4. Görüntüleme ve Görüntüleme ile Eş zamanlı Tedavi Yöntemleri	13
2.4.4.1. Endoskopi	13
2.4.4.2. Sintigrafi	15
2.4.4.3. Kesitsel Görüntülemeler	15
2.4.4.4. Anjiografi.....	16
2.4.4.5. Cerrahi	16
2.4.5. Farmakolojik, Kan Ürünü ve Sıvı Replasman Tedavileri	17
2.4.5.1. Farmakolojik Tedavi.....	17
2.4.5.2. Kan Ürünü Tedavileri	18
2.4.5.3. Sıvı Replasman Tedavileri.....	19
2.4.6. Risk Skorlama Sistemleri	19
2.4.6.1. AIMS65	19
2.4.6.2. Glasgow-Blatchford Bleeding Skoru (GBS)	20
2.4.6.3. Rockall Skoru	21
2.4.6.4. Forrest Sınıflaması.....	22
2.4.6.5. Oakland Skoru	23
2.5. GASTRİK MUKOZAL DEFANS.....	24
2.6. TREFOİL FAKTÖR AİLESİ (TREFOIL FACTOR FAMILY (TFF)).....	25
2.6.1. Trefoil Factor Family-2 (TFF-2)	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, HASTA SEÇİMİ, DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER	29

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	44
5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	50
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR	53
8. ÖZGEÇMİŞ	67
9. EKLER.....	68
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	68
EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU	74



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGİS	: Alt Gastrointestinal Sistem
AVM	: Arteriyovenöz Malformasyonlar
BK	: Birleşik Krallık
BUN	: Kan-Üre-Azotu
Cys	: Sistein
DBE	: Double-Balloon Enteroscopy (Çift balonlu enteroskopi)
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
GA	: Güven Aralığı
GBS	: Glasgow-Blatchford Bleeding Skoru
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GİST	: Gastrointestinal Stromal Tümör
GÖRH	: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
H.pylori	: Helicobacter Pylori
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
İNR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
KK	: Korelasyon Katsayısı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
NSAİİ	: Non-Steroida Antienflamatuvar İlaçlar
OR	: Odds Ratio
ÖGD	: Özefagogastroduodenoskopi
p	: persentil
PG	: Prostaglandin

PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
PÜH	: Peptik Ülser Hastalığı
SB	: Sistolik Kan Basıncı
SS	: Standard Sapma
TAE	: Transarteriyel Embolizasyon
TFF	: Trefoil Factor Family (Trefoil Faktör Ailesi)
ÜGİS	: Üst Gastrointestinal Kanamalar
VCE	: Videokapsül Endoskopi



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İnsanlardaki 3 TFF peptit yapılarının şematize edilmiş hali (115).	26
Şekil 2: Tüm gruplarda cinsiyet dağılımı oranları.....	32
Şekil 3: Gastrointestinal Kanama Bölgesini Öngörebilecek TFF-2 Düzeyi ROC Analizi (ÜĞİS/AGİS)	43
Şekil 4: Üst Gastrointestinal Kanama Bölgesini Kontrol Grubundan Ayırabilecek TFF-2 Düzeyi ROC Analizi (ÜĞİS/kontrol).....	43



TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	AGİS Nedenleri, Kaynak: UCLA-CURE Hemostaz Araştırma Grubu veritabanı.....	7
Tablo 2:	Glasgow-Blatchford Skoru, (0 puan düşük risk. Skor >0 müdahaleye ihtiyaç duyma riski yüksek)	21
Tablo 3:	Pre-Rockall ve Tam-Rockall Skorları.....	22
Tablo 4:	Forrest Sınıflaması ve Risk Oranları.....	23
Tablo 5:	Oakland Skoru.....	24
Tablo 6:	TFF'lerin lokalizasyonları ve hedef hücreleri (128)	27
Tablo 7:	Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri (N=136)	33
Tablo 8:	Gastrointestinal Kanama Geçiren Hastaların Kanamaya Ait Özellikleri (N=106).....	34
Tablo 9:	Gastrointestinal Kanama Geçiren Hastaların Laboratuvar Değerleri (N=106)	35
Tablo 10:	Gastrointestinal Kanama Geçiren Hastaların Karşılaştırılması.....	36
Tablo 11:	Kategorik Değişkenlere Göre Trefoil Faktör-2 Seviyeleri.....	38
Tablo 12:	Trefoil Faktör-2 ile Diğer Sayısal Değişkenlerin Korelasyonunun İncelenmesi	40
Tablo 13:	Gastrointestinal Kanama Yeri ile Trefoil Faktör-2 Arasındaki İlişkinin Yaş ve Cinsiyetten Bağımsız İlişkisinin İncelenmesi.....	41
Tablo 14:	Üst Gastrointestinal Kanama İle Kontrol Grubu Arasında TFF-2 Düzeylerindeki İlişkinin Çok Değişkenli Olarak İncelenmesi.....	41
Tablo 15:	Alt Gastrointestinal Kanama İle Kontrol Grubu Arasında TFF-2 Düzeylerindeki İlişkinin Çok Değişkenli Olarak İncelenmesi.....	42
Tablo 16:	Gastrointestinal Kanama Bölgesini Öngörebilecek TFF-2 Düzeyi ROC Analizi Sonuçları	42
Tablo 17:	Üst Gastrointestinal Kanama Bölgesini Kontrol Grubundan Ayıracabilecek TFF-2 Düzeyi ROC Analizi Sonuçları	42

ÖZET

Amaç: GİS kanamaları, tıbbi aciller arasında hastaneye başvuruların, ciddi morbidite ve mortalitenin, kaynak kullanımının en önemli nedenlerindendir. GİS kanamaların patofizyolojisinde mukozal bariyerlerin bozulmasının rolü çok önemlidir. Bu mukozal bariyerde önemli rol oynayan Trefoil ailesinden TFF-2'nin serumda ölçümünü kullanarak, non-varisiel GİS kanamaların ayrımını (alt/üst), klinik izlemini ve sonlanımını tahmin etmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya 25.04.2023 – 25.11.2023 tarihleri arasında Acil Servis'e GİS kanama bulguları ile başvuran, kanama odağı gösterilen 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne GİS dışındaki yakınmayla başvuran, GİS kanaması/GİS operasyonu öyküsü olmayan gönüllüler dahil edilmiştir. 70 non-varisiel ÜGİS odağı, 36 AGİS kanama odağı saptanan hasta, 30 sağlıklı topkam 136 gönüllü alındı. Hastaların verileri, kendileri ve yakınlarından, elektronik ve basılı dosyalarından alındı. Hastaların başvuru anındaki ve sağlıklı gönüllülerin kontrol kanlarından, serum TFF-2 düzeyi ölçüldü. ÜGİS, AGİS kanama grupları arasında ve sağlıklı gönüllülerde TFF-2 düzeyi karşılaştırıldı. TFF-2 düzeyi hastaların demografik özellikleri, özgeçmişleri, vital bulguları, kanama odakları(alt/üst), laboratuvar tetkikleri, yoğun bakım ihtiyaçları, kan ürünü replasman ihtiyaçları, skorlama sistemleri (AIMS65, Glasgow-Blatchford, Rockall, Forrest, Oakland), hastanede yatış süreleri, mortaliteleri, taburculuk sonrası 3 ay rekanama durumları ile karşılaştırıldı. SPSS 24.0 kullanılarak analizler yapıldı, $p<0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $66,08 \pm 14,05$, kontrol grubunun yaş ortalaması 61'di. Hastalarda erkek oranı daha yüksekti (%64,2). Hastalar en sık melena (%50) ile başvurmuştu. Hastalardaki komorbidite %78,3 ve en sık hipertansiyondu (%52,8). Hastaların %66'ı ÜGİS kanaması, %34'ü ÜGİS kanamasıydı. ÜGİS kanamada en sık tanı peptik ülserdi(%78,1). TFF-2 düzeyi, ÜGİS ve AGİS kanamaların ayrımını yapmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve ÜGİS kanamasında daha yüksektir ($p=0.03$). TFF-2 düzeyi ÜGİS kanamalarda, ilk 24 saat ES replasmanı ihtiyacında ($p=0.001$), mental durum değişikliğinde ($p=0.02$) ve

mortalitede ($p=0.001$) daha yüksekti. TFF-2 düzeyleri, tüm hasta grubunda; ilk 24 saat replase edilen ES miktarının yüksekliğiyle ($p=0.004$), hemoglobin ve hematokrit değerlerinin düşüklüğüyle ($p=0.005$, $p=0.02$) ilişkili bulunmuştur. ÜGİS kanamalarda; TFF-2 düzeyi, AIMS65 ($p=0.007$), Pre-Rockall ($p=0.048$), Tam-Rockall($p=0.04$) skorlarındaki yükseklikle ilişkili saptandı. ÜGİS kanama ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyetten bağımsız ilişkisi incelendiğinde TFF-2'nin ÜGİS kanamada anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü (OR: 1.003, %95 GA 1.001-1.005, $p=0.001$). GİS kanamalarında, kanama bölgesini (alt/üst) öngörebilecek TFF-2 düzeyi ROC analizi sonucunda 2471.0 pg/mL (%95 GA 0.519-0.735, ($p=0.02$)), ÜGİS kanamayı, kontrol(sağlıklı) grubundan ayırabilecek TFF-2 düzeyi 2018.0 pg/mL (%95 GA 0.665-0.850, ($p<0.001$)) olarak saptandı.

Sonuçlar: Bu çalışmamızla TFF-2 düzeyinin, GİS kanamaların ayırımında (AGİS/ÜGİS) kullanılabileceğini, özellikle ÜGİS kanamalı hastaların prognozunu, replasman gereksinimlerini, klinik progresyonlarını ve sonlanım noktalarını belirleyebileceğini göstermiş olduk, TFF-2'nin biyobelirteç olarak kullanımının, sağlık sistemindeki maliyetlerin azaltılmasına katkı sağlayacağını, hekimlere yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Trefoil Faktör Ailesi, TFF-2, Gastrointestinal Kanama, Üst Gastrointestinal Kanama, AIMS65, pre-Rockall.

ABSTRACT

Aims: GI bleeding is one of the most important causes of hospital admissions, serious morbidity and mortality, and resource utilization among medical emergencies. The role of disruption of mucosal barriers in the pathophysiology of GI bleeding is very important. We aimed to predict the differentiation (upper/lower), clinical follow-up and outcome of non-variceal GI bleeding by measuring in serum TFF-2, a member of the Trefoil family that plays an important role in this mucosal barrier.

Materials and methods: Patients aged 18 years and over who presented to the Emergency Department between 25.04.2023 and 25.11.2023 with GI bleeding findings and who were identified as bleeding site were included in the study. Volunteers who presented to Internal Medicine Outpatient Clinics with complaints other than gastrointestinal complaints and who had no history of GI bleeding/GI operation were included as the control group. Seventy patients with non-variceal UGI bleeding sites, 36 patients with LGI bleeding sites and 30 healthy total 136 volunteers were included.

Patients' data were obtained from themselves and their relatives and from their electronic and printed files. Serum TFF-2 levels were measured at the time of admission and in control blood samples of healthy volunteers. TFF-2 levels were compared between UGI and LGI bleeding groups and in healthy volunteers. TFF-2 level was compared with demographic characteristics, medical history, vital signs, bleeding sites (upper/lower), laboratory tests, intensive care needs, blood product transfusion needs, scoring systems (AIMS65, Glasgow-Blatchford, Rockall, Forrest, Oakland), duration of hospitalization, mortality, and rebleeding status 3 months after discharge. Analyses were performed using SPSS 24.0, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The mean age of the patients was 66.08 ± 14.05 years, and the mean age of the control group was 61 years. Patients were more likely to be male (64.2%). Patients most commonly presented with melena (50%). Comorbidity was 78.3% and hypertension was the most common (52.8%). UGI bleeding was 66% and 34% of patients had UGI bleeding. The most common diagnosis in UGI bleeding was peptic

ulcer (78.1%). TFF-2 level was statistically significant in differentiating between UGI and LGI bleeding and was higher in UGI bleeding ($p=0.03$). TFF-2 levels were higher in UGI bleeding, in patients who needed blood transfusion in the first 24 hours ($p=0.001$), in patients with altered mental status ($p=0.02$) and in mortality ($p=0.001$). In all patient groups, TFF-2 levels were found to be correlated with a higher amount of blood units transfused in the first 24 hours ($p=0.004$) and lower hemoglobin and hematocrit values ($p=0.005$, $p=0.02$). TFF-2 level was associated with higher AIMS65 ($p=0.007$), Pre-Rockall ($p=0.048$) and Complete-Rockall ($p=0.04$) scores in UGI bleeding. When the age- and gender-independent correlation between UGI bleeding and the control group was analyzed, TFF-2 was significantly higher in UGI bleeding (OR: 1.003, 95% CI 1.001-1.005, $p=0.001$). As a result of ROC analysis, the TFF-2 level that could predict the bleeding site (upper/lower) in GI bleeding was found to be 2471.0 pg/mL (95% CI 0.519-0.735, ($p=0.02$)) and the TFF-2 level that could distinguish UGIS bleeding from the control (healthy) group was found to be 2018.0 pg/mL (95% CI 0.665-0.850, ($p<0.001$)).

Conclusions: With this study, we have shown that TFF-2 levels can be used in the differentiation of GI bleeding (AGI/UGI) and can determine the prognosis, replacement requirements, clinical progression and endpoints of patients with UGI bleeding. We think that the use of TFF-2 as a biomarker will contribute to the reduction of costs in the healthcare system and guide physicians.

Keywords: Trefoil Factor Family, TFF-2, Gastrointestinal Bleeding, Upper Gastrointestinal Bleeding, AIMS65, pre-Rockall.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal (GİS) kanamalar, geliştirilen tedavi protokolleri ve skorlama sistemlerine rağmen, günümüzde halen hastaneye yatış gerektiren, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili acil bir durumdur. GİS kanamalar kanama bölgesine göre ikiye ayrılır. Bu ayrım kanama odağının Treitz adı verilen ligamentin proksimalinden veya distalinden olmasına göre üst gastrointestinal (ÜGİS) kanamalar ve alt gastrointestinal (AGİS) kanamalar olarak adlandırılır. Amerika Birleşik Devletleri(ABD) ve Birleşik Krallık (BK)'ta GİS kanama nedeniyle hastane başvurularının yıllık 100000 nüfus başına 150 hastaya kadar çıktığı ve mortalite oranının %5-10 olduğu tahmin edilmektedir (1–4). GİS kanamalar ölümcül durumlar olsa da, birçok vakanın da ayakta tedavi edilebileceği ve güvenli bir şekilde yönetilebileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (5). Bu hastalarda hızlı teşhis, risk sınıflandırmaları, uygun görüntüleme yöntemleri, cerrahi-endoskopik ve radyolojik girişimsel işlemin seçilmesi ve zamanlaması tedavi hayatidir.

Literatür incelendiğinde GİS kanamalar içerisinde;ÜGİS kanamalar, AGİS kanamalardan daha yaygın olarak görülür ve ÜGİS kanama etyolojisinde en yaygın neden peptic ülserdir (6–9). Ülserler mukozal bariyer mekanizmalarının ekjojen veya endojen faktörlerle baskılanması sonucu oluşur. GİS mukozal homeostazı koruyan, yenileyen bir çok mekanizma görev alır (10).

Son yıllarda çalışmalara konu olan Trefoil Factor Family (TFF) peptitleri de mukozal bariyerin oluşmasında ve yenilenmesinde bir çok fizyolojik mekanizmaya aracılık eden müsin ilişkili salgı moleküllerinin bir ailesidir. TFF peptitlerinin, gis mukozal hasarına yanıtta ve inflamasyonda önemli rolleri vardır. Akut GİS mukozal hasarına yanıt olarak, TFF peptitleri, hasarlı alanı lümen içeriğinden kapatmak için hücre göçünü hızlandırırken, kronik inflamasyonda ise hasarın daha fazla ilerlemesini engellemek için TFF ekspresyonunun artmasına neden olur (11). Memelilerde trefoil faktör ailesi üç peptitten oluşur: TFF-1(pS2), TFF-2(pankreatik spasmolitik polipeptid,PSP) ve TFF-3(intestinal trefoil faktör,ITF).

TFF-2 korpus ve antral mide bölgelerinin gastrik bezlerinin derinliklerindeki epitel hücre tiplerinde, gastrik mukoza boyun hücrelerinde ve duodenal brunner

bezinde eksprese edildiği, TFF-2 nin asit salgısını inhibe ettiği, mukozal proliferasyonu arttırdığı gösterilmiş ve TFF-2'nin özofagus, ince bağırsak ve kolondaki ekspresyonunun ihmal edilebilir düzeyde olduğu görölmüşür (12–14).

Küçük bir peptit olan TFF-2(17 kD) ,mukozal hasar sonrası hızla salgılanıp ,bozulmuş bariyerlerden kolayca dolaşıma geçer ,gastrointestinal dokudaki hasara yanıt olarak salınan TFF-2 düzeyini yansıtır (15).

Çalışmamızda TFF-2'nin fonksiyonu ve lokalizasyonu göz önünde bulundurulduğunda, acil servise varis dışı GİS kanama bulguları ile başvuran hastalarda TFF-2 düzeyi ölçölerek; mortalite, kanama odağı(ÜGİS/AGİS), tekrar kanama durumu, uzamış yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı , skarlama sistemleri ile birlikte değeriendirilmesi amaçlandı.

Bu ilişkinin gösterilmesi, erken müdehale, doğru girişimsel işlemin seçilmesi, hastanın risk değeriendirmesinin daha isabetli yapılip uygun servis/yoğun bakım yatışının sağlanması, rekanama açısından uygun takibin yapılmasına fayda sağlayacağı düşünöldü.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GASTROİNTESTİNAL KANAMALARIN TANIMI, SINIFLANDIRILMASI

GİS kanamaları, ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan, acil servise sık başvuru nedenlerindendir. GİS kanamaları anatomik olarak 2 'ye ayrılır. Kanama odağı Treitz adı verilen ligamentin proksimalinden kaynaklar ise ÜGİS kanamalar, distalinden kaynaklanır ise AGİS kanamalar olarak adlandırılır. GİS kanamaları gaitada gizli kandan, mortaliteye neden olabilecek durumlara kadar geniş bir spektrum şeklinde kendini gösterebilir. GİS kanamaları iyi huylu bir patolojiden kaynaklanabilir olsa da, yaşamı tehdit eden kanamalar, varis, ülserasyon ve malign neoplazmlar gibi patolojilerin de dikkatle düşünülmesi ve dışlanması gerekir (16,17).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

GİS kanamalar ile ABD de yıllık ortalama 300000 acil başvurusunun nedenidir (18). ABD 'de tüm GİS kanamalarında hastaneye yatış insidansı yılda 121.9 / 100000 olarak gösterilmiştir. (7). ÜGİS kanamalar, AGİS kanamalarına göre 3 kat daha fazla görülür (19). ÜGİS kanamalar erkek hastalarda daha sık görülür ve prevalansı yaş ile artar (19,20). Son yapılan sistematik derlemede ÜGİS kanama insidansı 100000'de 15-172 arasında, AGİS kanama insidansı 100000'de 20,5-87 arasında değişmekte olduğu belirtilmiş, mortalite oranları ise ÜGİS kanamada %0,7-4,8 ,AGİS kanamada %0,5-8 arasında görülmüştür (21).

2.3. ETYOLOJİ

2.3.1. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Etyoloji

ÜGİS kanamalar Treitz ligamentinin proksimalini içeren, özofagus, mide ve duodenumdan kaynaklanabilen kanamalardır. Üst GİS kanamaları anatomik ve patofizyolojik faktörlere göre kategorize edersek; ülseratif, vasküler, travmatik, iyatrojenik, tümörler, portal hipertansiyon olarak sınıflanır. ÜGİS kanamaların büyük çoğunluğunu(%80-90) varis dışı kanamalar oluşturur. Varis dışı kanama etyolojileri

incelendiğinde, gastro-duodenal peptik ülser (%20-50), gastroduodenal erozyonlar (%8-15), erozif-özofajit (%5-15), Mallory-Weiss yırtığı (%8-15), arteriyo-venöz malformasyonlar/ gastrik antral vasküler ektazi (%5), daha az sıklıkla ise , Dieulafoy lezyonu, maligniteler gelir. Özefagogastrik varis kanamaları ise tüm ÜGİS kanamaları ele alındığında PÜH dan sonra ikinci sırada bulunur (22,23).

2.3.1.1. Peptik Ülser Hastalığı

ÜGİS kanamanın en yaygın nedeni PÜH'dır. Ülser oluşumu, üst gastrointestinal sistemdeki mukozal savunma mekanizmaların endojen (asit, pepsin, safra) veya eksojen (helicobacter pylori, aspirin ve nonsteroid antienflamatuvar ilaç (NSAİİ), kortikosteroidler, sigara, alkol, stres) faktörler tarafından baskılanmasıyla ortaya çıkar. PÜH'ün en yaygın 2 nedeni NSAİİ kullanımı ve helicobacter pylori enfeksiyonudur. İkisi de gastrik veya duodenal ülserasyonla kendini gösterebilir. NSAİİ' ler prostoglandin sentezini inhibe edip, mukozal koruyucu mekanizmaları bozarak ülsera sebeb olur. Duodenal ülserasyon, antral baskın H.pylori gastriti olan hastalarda daha yaygın görülür, somatostatin üreten D hücrelerinin yıkımını arttırıp, gastrin ve duodenumun asit yükünü arttırarak ülserasyona neden olur. PÜH'ün diğer, daha az yaygın nedenleri arasında fizyolojik stres, asit hipersekresyonu (gastrinoma) ve malignite yer alır (24). Stres kaynaklı ülserasyonun yoğun bakım ünitesindeki ağır hastalarda görülme olasılığı yüksektir; uzun süreli mekanik ventilasyon ve koagülopati etkili olan risk faktörleridir (25).

PÜH de epigastrik ağrı şikayetlerinin yanında, klasik olarak, mide ülseri olan hastalar gıda tüketimi ile ağrının kötüleştiğini, duodenal ülseri olanlar ise gıda alımı ile ağrının gerilediğini ifade eder. PÜH, altta yatan etiyolojiden bağımsız olarak ağrısız da ortaya çıkabilir (24).

2.3.1.2. Özefagogastrik Varisler

Özefagogastrik varis kanaması ÜGİS kanamanın PÜH 'den sonra ikinci en sık nedenidir, portal hipertansiyonu olan hastalarda ayırıcı tanıda her zaman düşünülmelidir. Sirozu olan hastaların yaklaşık %50'sinde, yükselmiş hepatik venöz basınç gradiyentinin(>10-12 mm Hg) neden olduğu gastro-özefageal varisler bulunur (26). Ancak, siroz tanılı hastalarda meydana gelen ÜGİS kanamanın yaklaşık %60 'ı

artmış portal basınçla ilişkili değildir (27). Varislerin boyutuna bağlı olarak, kanama riski yılda %5-15 arasındadır (28). Sirozu olan hastalarda, hastalığın şiddeti (Child-Pugh skoru), hastanın varislerinin olma olasılığı ile doğrudan ilişkilidir. Varis kanaması olan hastalar, kanamanın şiddetiyle ilişkili olarak hematemez, melen veya hematokezya ile başvurabilir. Fizim muayene de, asit, kaput medusa ve spider anjiomaları gibi bulgular portal hipertansiyon açısından uyarıcı olmalıdır (29).

2.3.1.3. Gastrik ve Duodenal Erozyonlar

Gastroduodenal erozyonlar, muskularis mukozaya sınırlı hasarlardır, lokalizasyonları PÜH ile benzerdir. Helicobacter pylori, NSAİİ'ler, alkol kullanımı, safra asitleri otoimmün mekanizmalar gibi faktörlerin direk etkisi ile travma, yanık, sepsis, kemoterapotik ajanlar gibi faktörlerin hipoksik etkileri sonucu oluşabilen mukozal hasarlardır. Bu tür kanamalar mukozal olduğu için genellikle ciddi kanamalara neden olmazlar (30).

2.3.1.4. Özofajit

Özofajit, ÜGİS kanamalarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Şiddetli gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve alkol, kanamayla komplike olan eroziv özofajit için en yaygın 2 risk faktörüdür. Kanama ile ilişkili özofajitin diğer nedenleri arasında ilaca bağlı özofajit ve enfeksiyöz özofajit yer almaktadır (31). Nadir de olsa, iskemi özofagus nekrozuna yol açabilir ve ÜGİS kanama öncesinde hemodinamik instabilite öyküsü olan bir hastada ayırıcı tanıda yer almalıdır. Özofajite sekonder ÜGİS kanamalı hastalarda hematemez, melenadan daha yaygındır (32).

2.3.1.5. Dieulafoy Lezyonları

Dieulafoy lezyonu mukozadan protrude olup ancak ülserasyonla ilişkisi olmayan büyük, anormal, submukozal bir arterdir. Çoğunlukla midenin proksimalinde görülür. Etiyolojisi net değildir, doğuştan olabilir. Aralıklı kanamalar deneniyle Dieulafoy lezyonlarını tespit etmek zordur. Genellikle aktif olarak kanarken tespit edilir. Klipsler, bant ligasyonu, termal koagülasyon ile tedavi edilebilir. Endoskopik olarak hemostaz sağlandıktan sonra, tekrar kanama oranları düşüktür. Dieulafoy

lezyonun çevresini endoskopi ile işaretlemek/boyamak gelecekteki bir kanama durumunda lezyonu bulmayı kolaylaştırabilir (29).

2.3.1.6. Mallory Weiss Kanamaları

Mallory-Weiss kanamaları(yırtıkları) gastroözofageal bileşkede meydana gelen mukozal laserasyonlardır. Hastalar genellikle hematemez ile başvururlar. Tipik olarak, şiddetli öğürme-öksürme sonrası, önceden kanlı olmayan kusma sonrası veya ağır alkol alımı sonrasında başlama öyküsü vardır. Çoğu yırtık hafiftir ve 48 saat içinde tedavisiz iyileşir. Kanama şiddetinin fazla olduğu, vital bulguları stabil olmayan hastalarda , endoskopik işlem ve yatış gerekebilir (33).

2.3.1.7. Maligniteler

Özefagus-mide-duodenum malignitelerinden ve metastazlardan kaynaklanan kanamalar nadir olsa da, hastalığın ilk bulgusu olabilir. Endoskopik müdahalelerle bu kanamalarda kısa sürede hemostaz sağlanabilen seriler olsada, rekanama oranları çok yüksektir (34). Endoskopi ile kontrol altına alınamayan kanamalara anjiyografi ile müdahale edilmesi düşünülebilir (29).

2.3.1.8. Diğer Nedenler

Cameron ülseri, hemobilia, arteriyo-venöz malformasyonlar, gastrik antral vasküler ektaziler, anjiomlar(GAVE), Osler-Weber-Rendu sendromu gibi durumlar da ÜGİS kanaması yapan diğer nadir nedenlerdir (29).

2.3.2. Alt Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Etyoloji

AGİS kanamalar Treitz ligamentinin distalinden başlayan, duodenum son kısmını içine alıp, anal kanala kadar olan kısımlardan kaynaklanan kanamalardır. AGİS kanamalar ,tüm GİS kanamalar içerisinde %20-25 arasında görülür (35) .AGİS kanamaların etyolojileri ve sıklıkları tablo 1 gösterildiği şekilde UCLA-CURE veritabanı kaynak alınarak belirtilmiştir. Diğer büyük merkezli çalışmalarda da benzer oranlar görülmüştür (36). AGİS kanamalarda yaşa göre etyolojilerin sıklığı değişebilmektedir. 65 yaş üzerinde en sık görülen AGİS nedeni anjiyodisplaziler,50 yaş altında en sık hemoroidler görülür (37–39).

Tablo 1: AGİS Nedenleri, Kaynak: UCLA-CURE Hemostaz Araştırma Grubu veritabanı

TANI	SIKLIĞI (%)
Divertikülozis	30
Hemoroidler	14
İskemi	12
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	9
Post-polipektomi	8
Kolon kanseri/polipler	6
Rektal Ülser	6
Vasküler ektaziler	3
Radyasyon koliti/proktit	3
Diğer	6

2.3.2.1. Divertiküler Kanama

Kolon divertikülleri, kolon mukozası ve submukozanın muskularis propria boyunca fıtıklaşmasıyla oluşur. Bu divertiküller kanama, inflamasyon, abse, striktür, fistül, rüptür şeklinde komplike olabilir (40). Arteriyel kanama olan divertiküler kanamalar, tipik olarak ağrısız hematokezya olarak kendini gösterir ve genellikle divertikül boynu veya kubbesindeki küçük arterlerin kanamasıyla oluşur. Divertiküler kanamalar, kolonoskopide aktif kanama (fıskırma/sızma), kanamayan görünür bir damar veya yapışık bir pıhtı (yıkama ve aspirasyon ile çıkarılamayan) şeklinde görülebilir (41). Divertiküllerin çoğunlukla sol hemikolonda bulunur, ancak özellikle sigmoid ve sağ kolondaki divertiküller kanamaya daha eğilimlidir (42).

2.3.2.2. Hemoroidler ve Anal Fissür

Hemoroidal kanama tipik olarak tuvalet kağıdında, dışkı yüzeyinde veya bağırsak hareketinden sonra klozette görülen parlak kırmızı kan ile kendini gösterir. Dış (dentat çizginin altından kaynaklanan) hemoroidler genellikle ağrılı ve kaşıntılıyken, iç (dentat çizginin üstünden kaynaklanan) hemoroidler ağrılı değildir ancak yine de kaşıntılı olabilir. Hemoroidal kanamadan şüphelenilen 40 yaşından genç hastalar, alarm semptomları (örn. kilo kaybı, ateş, anemi, kişisel veya ailesel kolon

kanseri öyküsü) göstermedikçe endoskopi gerektirmez. Anoskopi yardımıyla doğrudan değerlendirilebilir (43,44).

Anal fissür, anal kanal mukozasında ,dentat çizgiden anal distaline kadar uzanan doğrusal bir yırtıktır, iyileşmezse kronik anal fissüre ilerler (45). Anal fissürler sıklıkla kanlı dışkıya neden olsa da, akut kanama nadirdir. Fissürler anüs muayenesiyle kolaylıkla teşhis edilir. Hastada tipik olarak anüs açıldığında ağrı hissedilir. Lokal anestezi madde enjekte edildikten sonra. Genellikle kanama durur. Gerekirse adrenalin ile local müdahale edilebilir (42).

2.3.2.3. Anjiadisplaziler (Anjioektaziler, Arteriyovenöz Malformasyonlar (AVM))

Anjiyodisplazi, GİS duvarlarında dilate ve kıvrımlı submukozal venlerle bağlantı kuran mukozal kapillerlerin vasküler genişlemesinden oluşan tek ya da birden fazla vasküler anormalliklerdir. Endoskopideki tipik görünümü, düzenli sınırlara sahip, yuvarlak ve ya yıldız şeklindeki parlak kırmızı, düz bir lezyondur. Çoğunlukla sağ kolon ve çekumda (%80) bulunurlar. İnce bağırsak ve mide de görülebilirler. Bu oluşumların patofizyolojisi hala net değildir (46). Farklı vaka serilerinde değişmekle birlikte tüm AGİS kanamalar içerisinde %3-10 arasında görülür (35,46). Yüzde 90 vakada kanama kendini sınırlar ,ancak tekrar kanama riski (1 yılda %26 , 3yılda %45) yüksektir (47,48).

2.3.2.4. Kolon kanseri/polipler

Kolon kanseri ile ilişkili kanama AGİS kanamaların %2-9'unu oluşturur, kanama tümör yüzeyindeki erozyonlar nedeni ile oluşur (49). Tipik olarak ağrısızdır ve bağırsak alışkanlığı değişiklikleri ve istemeden kilo kaybına ek olarak aralıklı hematokezya, parlak kırmızı rektal kanama veya melena şeklinde dışkı atakları ile kendini gösterebilir. Bu hastalara tanısal kolonoskopi gereklidir (50).

Kolon polipleri (polipektomi sonrası kanama dahil) hastaların %5-11'inde AGİS kanama nedenidir. Çapı >1 cm olan daha büyük polipler daha sık kanama yapar. En fazla benign poliplerin, polipektomisi sonrası kanama görülür (49).

2.3.2.5. Post-polipektomi

Polipektomi sonrası kanama sık görülür ,14 gün içinde ortaya çıkabilir, çoğunlukla kendini sınırlar (51).

2.3.2.6. Kolitler (İnflamatuvar Barsak Hastalıkları /İskemik / Enfeksiyöz)

Enfeksiyöz kolit kanaması, yakın zamanda seyahat ya da bakteriyel maruziyet (şüpheli gıda) öyküsü olup akut başlayan kanlı ishal ile prezente olur. Sorumlu patojeni tespit etmek ve uygun antibiyoterapi vermek için dışkı kültürleri alınması gerekir (52–55).

İskemik kolit, akut veya kronik farketmeksizin, kolon ve/veya rektum duvarının arteriyel ya da venöz hipoksisine bağlı gelişen iskemiye sekonder eroziv lezyonlardır. ÜGİS kanamaların %3-9'unu oluşturur (35). İskemik kolit kanaması, kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olan hastalarda kanlı ishal yanında fizik muayene bulgularıyla orantısız akut karın ağrısı ile kendini gösterir. Bu hastalar acil tanısal kolonoskopi için sevk edilmelidir. Bağırsağa giden vasküler akımı değerlendirmek için bilgisayarlı tomografik anjiyografi de istenebilir (50).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları(İBH) genellikle aralıklı kanlı ishal, tekrarlayan karın ağrısı ve kilo kaybı ile kendini gösterir. Bu semptomlara sahip hastalar tanısal kolonoskopi gerekir, fekal kalprotektin seviyesi İBH tespitinde faydalıdır (56,57). İBH ilişkili kanamaların yaklaşık yarısında kanama kendiliğinden durur, ancak tekrar kanama oranı %35 tir (58).

2.3.2.7. Meckel Divertikülü

Meckel divertikülü GİS'in en yaygın görülen konjenital malformasyonudur (insidans %2-4). Bu embriyonik kalıntı, omfalomezenterik kanalın(midgut-vitellin arasındaki bağlantı) tam kapanmamasından kaynaklanır. Varlığı genellikle asemptomatiktir ancak vakaların %4-16'sında komplikasyonlarla ilişkilidir (59). Ektopik mide mukozasının asit salgısı ile, komşu ince bağırsak mukozasında ülserasyona ve bu da kanamaya neden olur. Bu komplikasyon özellikle çocuklarda yaygındır ve yaşla birlikte giderek azalır (60).

2.3.2.8. Radyasyon Koliti/proktiti

Radyasyon koliti/proktiti, pelvik radyoterapi olan hastalarda, radyasyon çeşitli mukozal değişikliklere neden olur ve doku iskemisi oluşur, bu durum ise dışkılama sırasında ve sonrasında kanama meydana gelmesine neden olur. Bu hastalar tipik olarak anemi ve rektumda kronik kırmızı kan ile başvururlar (61).

2.3.2.9. Rektal Ülser

Soliter rektal ülserlerin patogenezinde, lokal iskeminin rol oynadığı düşünülmektedir.

Rektal prolapsus veya ıkınma sırasında puborektalis kasının inhibisyonu eksikliği suçlanmaktadır. Ağır kanama nadirdir (42).

2.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMASI OLAN HASTALARA YAKLAŞIM

Acil servise başvuran GİS kanama şüphesi olan hastaların nedenine bakılmaksızın vital ve kardiyak olarak monitorize edilmeli, hemodinamik instabilitesi olan her hasta hızlı bir şekilde değerlendirilip, uygun resüsitasyon sağlanmalıdır. Hava yolu açıklığı sağlanmalı, hedef oksijen düzeyine göre oksijenasyonu düzenlenmelidir (62). Geniş çaplı iki periferik ya da santal venöz katater ile uygun damar yolu açılarak, sıvı kayıpları replase edilerek(kristaloid intravenöz sıvılar) hemodinamik stabil hale getirilmelidir. Özellikle yaşlı ve eşlik eden kardiyo-pulmoner hastalığı olan hastalarda uygun oksijenasyonun yanında, kolloidal sıvılar ve eritrosit süspansiyonu replasmanları ile hipotansif ve taşikardik durumun ortadan kaldırılmasına ek olarak endikasyon dahilinde ise koagülopatinin düzeltilmesi için taze donmuş plazma/trombosit replasmanları yapılmalıdır (63).

GİS kanamalarında amacımız, kan hacmini normal seviyesine getirerek hipovolemiyi tedavi etmek, kanama bölgesini ve altta yatan nedeni teşhis edip, mümkün olduğunca kanamanın nedenini ortadan kaldırmaktır.

Hematemez, melena ve hematokezya GİS kanamasının belirtileridir. Hematemiz, açık kırmızı veya kahve telvesi şeklinde olabilen kanlı kusma, Melena siyah renkli dışkı, hematokezya parlak kırmızı renkte(taze kanlı) dışkı olarak

adlandırılır. Hematemez, kanamanın ÜGİS'ten, genellikle özefagus, mide veya proksimal duodenumdan olduğunu gösterir. Bazen hemoptizi veya burun kanaması sonrası yutulan kanın kusulması, hematemez ile karışabilir, dikkat edilmelidir. Gaitanın kanlı ya da siyah renkli mi olduğu sorgulanmalı, siyah renge örnek gösterilerek netleştirilmeli. Melena genellikle ÜGİS kanama, hematokezya AGİS kanama anlamına gelse de, bazı durumlarda tersi olabilir. Örneğin yavaş bağırsak geçisi olan hastalarda melena AGİS kanama kaynaklı olabilir, ciddi ve çok hızlı kanayan (örn arteriyel) ÜGİS kanama odağı ise hematokezya olarak kendini gösterebilir (64).

2.4.1. Anamnez

Hastanın öyküsünde dışkı rengi ve sıklığı da dahil olmak üzere kanamanın özellikleri ve süresi, ayrıca karın ağrısı, bağırsak alışkanlıklarında yakın zamanda meydana gelen değişiklikler, alkol tüketimi, ateş, bağırsak spazmı ve kilo kaybı sorgulanmalıdır. Özgeçmişinde bilinen hastalıklarının yanında, önceki kanama atakları, travma öyküsü, batin operasyonları, PÜH, inflamatuvar bağırsak hastalığı, karın ve pelvise radyasyon tedavisi öyküsü sorgulanmalı. Kanama riskini arttıran ilaçlar özellikle NSAİİ'lar, antikoagülanların, antiplatelet ajanların ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri başta olmak üzere tüm ilaçları ve alerjileri sorgulanmalıdır. Göğüs ağrısı/çarpıntı olup olmaması, istirahat veya efor sırasında nefes darlığı, baş dönmesi ortostatik semptomları anamnezde yer almalıdır (65).

2.4.2. Fizik Muayene

Fizik muayene hastanın inspeksiyonu ve bulguların değerlendirilmesiyle başlar. İstirahat halindeki taşikardi çoğunlukla hipovoleminin ilk belirtisidir. Kan kaybının ek belirtileri arasında hipotansiyon (yatar pozisyon/ortostatik), takipne, idrar çıkışında azalma ve merkezi sinir sistemi semptomları (konfüzyon ve letarji) yer alır (66).

Kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi, galo ritmi veya sistolik üfürüm gibi bulgular kronik kan kaybına dair kanıtlar sağlayabilir. Hastanın cildi, karaciğer sirozunu ve olası özofagus varislerini düşündüren, palmar eritem, spider anjiom, jinekomasti, asit, splenomegaly, telanjiektaziler ve sarılık açısından

değerlendirilmelidir. Palpasyonda PÜH'ı işaret eden bir epigastrik ağrı bulgusu açısından karın muayenesi yapılmalıdır. Hiperaktif bağırsak sesleri, intestinal yolda kan olduğunu düşündürebilir, hipoaktif bağırsak sesleri ve şişkinlik ise kolon kanseri veya divertiküler hastalıktan kaynaklanan bir ileustan kaynaklanabilir. Batının sert olması, perforé ülser sonrası kanamanın peritonu irrite etmesini düşündürebilir. Rektal muayenede kitle, melena veya parlak kırmızı kan tespit edilebilir, bunlar tanıda yol gösterebilir (65).

Kanama odağı fizim muayene sonrasında şüpheli ise, nazogastrik aspirat/lavaj kullanılabilir. Nazogastrik lavajda pozitif bulgunun olması(kanama+), ÜGİS kanama olasılığının çok yüksek olduğunu gösterir. Ancak negative ise ÜGİS kanamayı dışlayamaz (67).

2.4.3. Laboratuvar

GİS kanamalarında başlangıç laboratuvar testleri; ABO kan grubu, cross-match, tam kan sayımı(hemoglobin, hematokrit, trombosit), koagülasyon paneli, serum biyokimya(üre, kreatinin, elektrolit, albümin,transaminazlar,bilirubin) (42).

Kan üre nitrojeni (BUN)/kreatinin oranı, kanama kaynağının yerini tahmin etmek için yararlı bir tetkik olabilir. BUN/kreatinin oranının 36'dan büyük olması, ÜGİS kanamayı düşündürür (%90 sensitif) (68).

Hemoglobin ya da hematokrit değerleri, klinik risklere bağılı olarak 2-12 saatte bir kontrolü sağlanmalıdır. (genellikle 6 saatte bir). Akut durumda, başlangıçta hemoglobin ve hematokrit değerleri normal olabilir, resüsitasyon sonrasında bu değerler düşmeye başlar ve gerçek kan kaybı değerlerini gösterir. Düşük MCV ve yüksek RDW, demir eksikliği anemisi ve kronik kanama veya kronik kanama üzerine akutun bindiğini gösterir. Ayrıca düşük trombosit sayısı portal hipertansiyonun varlığına işaret edebilir (69).

2.4.4. Görüntüleme ve Görüntüleme ile Eş zamanlı Tedavi Yöntemleri

2.4.4.1. Endoskopi

Videokapsül endoskopi (VCE): Peristaltizm ile GİS'den geçerken ince bağırsak boyunca mukozal yüzeyin görüntülerini doğrudan ve ağrısız bir şekilde yakalayan videokapsül endoskopi, ince bağırsak hastalıklarının teşhisi için önemli tetkiktir (70). Çeşitli marka ve modellere göre saniyede 2-20 arasında görüntü alabilir. VCE ince bağırsak patolojilerini saptamada altın standart olan double-balloon enteroscopy(DBE) ile karşılaştırıldığında %41-80 arasında tanısal değere sahiptir. Yararlılığı kabul edilmiş olsa da bazı durumlarda; Rouxen-Y jejunal loop gibi opere edilmiş bir bağırsağa erişememesi, divertiküllerin gözden kaçırabilmesi ve hızlı geçiş nedeniyle duodenum ve proksimal jejunum boyunca ince bağırsak tümörlerinin gözden kaçırabilmesi VCE'nin eksiklikleridir (71-73). Ayrıca obstrüksiyonlarda retansiyon yaptığı için, ince bağırsak tıkanıklığı olan veya önceden geçirilmiş ince bağırsak tıkanıklığı öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.(74)

Çift balonlu enteroskopi (DBE): İnce bağırsak hastalıklarının teşhisi için önemli bir tekniktir. Ayrıca DBE, hemostaz, balon dilatasyonu ve ince bağırsağın derinliklerinde polip rezeksiyonu dahil olmak üzere endoskopik doku örneklemeleri ve tedavilerini gerçekleştirebilir. Bu prosedür, derin sedasyon altında hem oral hem de anal yaklaşımla yapılabilir. DBE'deki yerleştirme prosedürleri sırasında, ÜGİS ve kalın bağırsak da dikkatle incelenmelidir, çünkü kanama lezyonları muhtemelen buralarda bulunur (74).

Özefagogastroduodenoskopi (ÖGD): ÜGİS kanaması olan hastalara hem tanı hem tedavi amacıyla özofagoduodenoskopi yapılmalıdır. Çoğu hasta için özofagoduodenoskopi, uygun resüsitasyon yapıldıktan sonra, hastaneye yatıştan sonraki 24 saat içinde yapılmalıdır. Ancak, yüksek riskli klinik özelliklere sahip hastalarda ideal olarak 12 saat içinde acil endoskopi yapılmalıdır. Ayrıca, varis kanaması şüphesi olan hastalar için 12 saat içinde endoskopi yapılması standarttır (75). Kanama riski yüksek ülserlerin endoskopik tedavisi genellikle vazokonstriksiyonu artırmak için adrenalin enjeksiyonu ve bipolar elektrokoter ya da hemoklip yerleştirme ile birlikte basınç tamponadını içerir. Argon plazma koagülasyonu, yüzeysel vasküler lezyonlar için kullanılabilen temassız bir ablatif tedavidir (76).

Termal Koagülasyon Problemleri(elektrokoter); endoskopik hemostazın temelidir. En sık kullanılan bipolar problemler kullanılır. Termal koagülasyon problemleri 2 mm'ye kadar arterleri kapatabilir. Termal problemlerin riskleri arasında perforasyon ve daha fazla kanamanın tetiklenmesi yer alır. Enjeksiyon Tedavisi; kanama bölgesinin etrafındaki submukozaya seyreltilmiş epinefrinin (1: 10 000 veya 1: 20 000) enjekte edilmesi için endoskopik skleroterapi iğnesi kullanılarak gerçekleştirilir. Avantajları yaygın olarak bulunabilmesi, nispeten ucuz olması ve koagülopati durumunda kullanılabilmesidir. Ayrıca termal koagülasyon problemlerine göre delinme veya termal yanık hasarı riski daha azdır. Enjeksiyon aynı zamanda etanolamin gibi bir sklerozanla da yapılabilir. Endoskopik Klipsler; kanama bölgesine mekanik baskı uygulamasından dolayı cerrahi klipslere benzer. Klipslerin avantajı termal yaralanmaya neden olmamasıdır, ancak skopun pozisyonuna ve lezyon konumuna bağlı olarak yerleştirilmelerinin zor olabilmesi dezavantajdır. Bant Ligasyonu; Özefagus/rektal varis, divertiküller, hemoroidal, dieulafoy lezyonu, kolon polip ve post-polipektomi kanamalarında kullanılır. Prensibi kanayan alanın bant yardımıyla kanlanması sıkıştırılarak boğulmasıdır. Lastik bant lezyonu bağlar ve sonunda bantlı lezyon dökülür (29,42).

Kolonoskopi:Hızlı bir bağırsak temizliğinden sonra yapılan acil kolonoskopinin güvenli olduğu ve tanısal bilgi verip, tedavi edici müdahalelere izin verdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle kolonoskopi genel olarak, akut AGİS kanamalarında ve hastaneye yatış gereken ciddi hematokezyası olan hastaların değerlendirilmesinde kullanılan ilk yöntem olarak kullanılır Çoğu AGİS kanaması kendini sınırladığı için, kolonoskopi kan transfüzyonu ve bağırsak hazırlığına süre tanınması için, genellikle hastaneye yatıştan 24 saat veya daha uzun bir süre sonra yapılır. Literatürde acil barsak hazırlığı ve kolonoskopi yapmak için en uygun zaman tartışmalıdır. Erken kolonoskopi (hastaneye yatıştan hemen sonra) tanısal verimliliğin yüksek olması nedeniyle daha kısa bir hastanede kalış süresi ile ilişkilendirilmiştir. Maliyet analizi ve tanısal verimlilik karşılaştırıldığında ise uygun bağırsak temizliği sonrası yapılan acil kolonoskopi diğer stratejilere göre daha uygun maliyetli ve tanısal verimliliği yüksek bulunmuş. (77,78).

Fleksible Sigmoidoskopi: Fleksible sigmoidoskopi, distal kolon/rektal kaynaklı kanadığı düşünülen genç hastalarda ilk tanı ve hatta tedavi yöntemi olabilir. Ancak daha önce hiç kolonoskopi yaptırmamış, kolorektal kanser ve polip taraması için

uygun yaşıta olan hastalara, kanama kaynağı daha distalde olacağı düşünülse bile, tam kolonoskopik değerlendirme yapılmalıdır. Fleksible sigmoidoskopi, soliter rektal ülser, ülseratif kolit, radyasyon proktiti, infeksiyöz kolit, iskemik kolit, post-polipektomi kanaması(rektum/sol kolon), internal hemoroid şüphelenilen hastalarda kullanışlıdır. Kanamanın etyolojisine bağlı olarak, epinefrin enjeksiyonu, hemoklips, termal prob, argon plazma koagülasyonu, bant ligasyonu kullanılabilir (79,80).

Anoskopi:Anoskopi,aktif internal hemoroid kanamasında ya da fissür, fistül, proktit gibi ano-rektal hastalıklarda yararlı olabilir. Anoskopi, lastik bant ligasyon ya da medikal tedavinin yapılmasına olanak sağlar. Ancak hastaneye yatan hastaların çoğunda, kolonon geri kalan kısımlarını değerlendirmek için kolonoskopiye ihtiyaç duyulur (6).

2.4.4.2. Sintigrafi

Teknesyum-99m işaretli eritrosit sintigrafisi, dakikada yalnızca 0,1 ml'lik bir kanama hızının lokalizasyonunu tespit edebilir 13 Ancak kolonoskopinin ve mezenterik anjiografinin duyarlılığına veya özgüllüğüne sahip değildir14 Diğer tetkiklerde kanama odağı tespit edilememiş durumlarda kullanılır, terapötik bir potansiyeli yoktur ancak devam eden veya tekrarlayan kanama durumunda rezeksiyona rehberlik edebilir (81–83).

2.4.4.3. Kesitsel Görüntülemeler

AGİS kanamalı hastaların hemodinamik olarak stabil olmadığı veya ilk resüsitasyon sonrası şok indeksinin (kalp hızı/sistolik kan basıncı) >1 olduğu ve/veya aktif kanamadan şüphelenildiği durumlarda BT Anjiografinin kanama lokalizasyonunu en hızlı ve en az invaziv şekilde belirleyen görüntüleme yöntemi olarak British Society of Gastroenterology tarafından önerilir (84).

Dinamik BTA ,gastrointestinal stromal tümör (GİST), lenfoma, metastaz gibi büyük tümörler hakkında, crohn ve ülseratif kolit, instestinal tüberküloz gibi inflamatuvar hastalıklar hakkında, AVM ve iskemik enterit gibi vasküler hastalıklar hakkında bilgi verebilir (71,72). BT anjiyografi, transkateter anjiyografiden daha

duyarlı olduğu ve 0.3 mL/dk oranlarında kanamayı tanımladığı için anjiyografiden önce noninvaziv bir tanı aracı olarak yararlı olabilir (85).

2.4.4.4. Anjiografi

Anjiografi spesifik GİS kanamalarında kullanılır, ancak klinik kullanıma ilişkin veriler kısıtlıdır. Aktif kanama $\geq 0,5$ mL/dk hızında meydana geldiğinde, mezenterik anjiyografide kontrastın bağırsak lümenine sızması görülebilir. Transarteriyel embolizasyon (TAE), akut GİS kanamanın tedavisinde etkili bir prosedür olsa da, bağırsak enfarktüsü en ciddi komplikasyondur. Bu komplikasyon oranı akut GİS kanamalı hastalarının %4,3'ünde rapor edilmiştir ve hastane içi mortaliteyle ilişkili önemli bir faktördür (86,87).

Anjiyografi hem akut kanamalı hem de kanamasız lezyonları (özellikle genişlemiş arter, nidus ve erken venöz dönüş gibi sıklıkla karakteristik anjiyografik özelliklere sahip olan AVM'lerde) tespit edebilir (71).

2.4.4.5. Cerrahi

Cerrahi tedavi, AGİS kanama kaynağının kolonoskopi, anjiyografi, bilgisayarlı tomografi veya eritrosit sintigrafisi ile tespit edilemeyen durumlarda bir seçenektir. Bu durumlarda segmental rezeksiyon (örneğin çekal anjiyodisplazi için sağ hemikolektomi veya kanamalı divertiküler hastalık için sigmoid kolektomi) yapılabilir. Kanama odağı bilinmiyorsa, laparotomi için anestezi uygulanan hastalarda ÜGİS endoskopisi, operasyon öncesi yapılmalıdır. Laparotomide kan geri aktığı için kanama kaynağını tespit etmek genellikle zordur. Ameliyat masasında kolon lavajı ve kolonoskopi, yada kanla dolan segmenti belirlemek için bağırsak segmentlerini yumuşak klemplerle klemlemek kaynağın belirlenmesine yardımcı olabilir. Kanama kaynağı belirsiz kalırsa, uç ileostomili subtotal kolektomi tercih edilen prosedürdür. Nadiren rektumdan kanayan İBH hastalarında acil proktektomi yapılabilir (88,89).

ÜGİS kanamalarda, hemostaz sonrası, rekanama durumunda ikinci endoskopi yapılmalı, eğer ikinci endoskopide de hemostaz sağlanamazsa anjiografi ile embolizasyon ya da cerrahi uygulanmalıdır (29).

2.4.5. Farmakolojik, Kan Ürünü ve Sıvı Replasman Tedavileri

2.4.5.1. Farmakolojik Tedavi

Proton pompa inhibitörleri(PPI); Kuzey Amerika ve Avrupa kılavuzları, endoskopik tedavi gerektiren yüksek riskli varis dışı ÜGİS kanamalarda, pre-endoskopik yüksek doz PPI(80 mg bolus ve ardından 8 mg/saat infüzyon) tedavisinin, temel tedavi olarak kullanılmasını önermektedir. Varis dışı ÜGİS kanama sonrası endoskopik tedaviye ihtiyaç duyan yüksek risk altındaki hastalar için, endoskopi sonrasında yüksek dozda proton pompası inhibitörlerinin kullanılmasının yeniden kanama riskini azalttığı gösterilmiştir. Başarılı endoskopik hemostazdan sonra aktif kanamalı ülseri, kanamayan görünür damarı veya yapışık pıhtısı olan hastalara 80 mg bolus ve ardından 72 saat boyunca 8 mg/saat sürekli infüzyonla intravenöz PPI tedavisi verilmelidir. Düz pigmentli veya temiz tabanlı ülseri olan hastalar, standart PPI tedavisi alabilir (örn. günde bir kez oral). (75,90).

Prokinetik etkili ajanlar; pre-endoskopik (endoskopiden 20-120 dakika önce) intravenöz eritromisin veya metoklopramidin uygulamasının, AGİS kanaması olan hastalarda kanamanın yerini ve nedenini belirlemek için tekrar endoskopi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Bu durum, teşhis koymaya, kesin tedaviyi uygulamaya ve hastaların gereksiz tekrarlanan prosedürlere maruz kalmasını önlemeye yardımcıdır; ek olarak prokinetik ajanların kullanımının hastanede kalış süresini de azaltabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla rutin olarak önerilmese de, midede taze kan veya pıhtı bulunma olasılığı yüksek olan hastalarda, üst endoskopi uygulandığı zaman tanısal verimi artırmak için kullanılmalıdır (91,92).

Vazoaktif ilaçlar; varis kanamasında farmakolojik tedavi splanknik vazokonstriktörlerden (vazopressin ve analogları, somatostatin ve analogları), non-selektif beta blokerlerden ve venodilatörlerden (nitratlar) oluşur. Vazokonstriktörler, splanknik vazokonstriksiyon oluşturarak ve portal venöz akışı azaltarak etki ederler. Venodilatörler teorik olarak intrahepatik ve/veya portokollateral direnci azaltarak etki gösterirler. Bununla birlikte, mevcut tüm venodilatörlerin (örn. izosorbit mononitrat) sistemik hipotansif etkisi vardır ve portal basınçtaki azalmanın, dirençteki azalmadan ziyade hipotansiyonla (yani akıştaki azalma) daha fazla ilişkili olduğu görülmektedir.

Bir vazokonstriktör ve bir vazodilatörün kombinasyonu sinerjistik portal basıncını azaltıcı etkiye sahiptir (93).

Daha uzun biyolojik aktiviteye ve önemli ölçüde daha az yan etkiye sahip olan, vazopressinin sentetik bir analogu olan Terlipressin, akut varis kanamasının kontrolünde etkilidir ve mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Terlipressin, her 4 saatte bir 2 mg IV'lük başlangıç dozuyla uygulanır ve kanama kontrol altına alındıktan sonra her 4 saatte bir 1 mg IV'e kadar titre edilebilir (94).

Somatostatin ve onun analogları oktreotid ve vapreotid de farmakolojik dozlarda splanknik vazokonstriksiyona neden olur. Bu etkinin vazodilatör peptitlerin (esas olarak glukagon) salınımının inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülse de, son çalışmalar oktreotidin lokal vazokonstriktif etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Oktreotid ve vapreotidin avantajı güvenli olmaları ve beş gün veya daha uzun süre sürekli olarak kullanılabilmesidir. Oktreotid çoğunlukla 50 mg'lık başlangıç IV bolusunu takiben 50 mg/saatlik sürekli infüzyon olarak kullanılır. Somatostatin, 250 mg IV bolus ve ardından 250 mg/saat infüzyondan oluşur. Vapreotid 50 mg IV bolus olarak verilir ve ardından saatte 50 mg infüzyon olarak kullanılır (95).

Antibiyoterapi:ÜĞİS kanaması olan sirozlu hastalarda, varis kanamasının erken nüksüne ve daha yüksek mortaliteye neden olabilen ciddi bakteriyel enfeksiyonların (örn. spontan bakteriyel peritonit ve diğer enfeksiyonlar) gelişme riski yüksektir. Sirozlu ve asitli veya asitsiz gastrointestinal kanamalı hastalarda kısa süreli profilaktik antibiyotik kullanımının sadece bakteriyel enfeksiyon oranını azaltmakla kalmayıp aynı zamanda hastanın hayatta kalma oranını arttırdığı da gösterilmiştir (96).

2.4.5.2. Kan Ürünü Tedavileri

Mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı için, hemodinami, hematokrit seviyesi ve koagülopati erken dönemde düzeltilmelidir. Hemoglobin seviyesi 7 g/dL'nin altında olan hastalarda kan transfüzyonu düşünülmelidir, ancak stabil olmayan koroner arter hastalığı veya aktif devam eden kanaması olan hastalar için daha yüksek bir transfüzyon eşiği gerekebilir. Aktif kanaması olan ve trombosit sayısı 50.000 'den az olan hastalara trombosit transfüzyonu uygulanmalıdır. Acil endoskopinin gerekli

olduğu durumlarda, uluslararası normalleştirilmiş oran (İNR) 2,5'in altında olduğunda endoskopi güvenli bir şekilde yapılabilir (97–99).

Antikoagülan kullanan hastalarda durdurma veya koagülasyonu artırma kararı hastanın tromboembolizm risklerini değerlendirip hastaya göre karar verilmelidir. Yaşamı tehdit eden GİS kanaması olan hastalarda varfarin kesilmeli ve 4 faktörlü protrombin kompleksi ve K vitamini verilmelidir (100).

2.4.5.3. Sıvı Replasman Tedavileri

Sıvı resüsitasyonu yeterli doku perfüzyonunu sürdürmeyi amaçlar. Hedeflenen sistolik kan basıncı 90-100 mmHg çeşitli kılavuzlar tarafından önerilmiştir. Hipovolemik şokta resüsitasyonda intravenöz kristaloid veya kolloidin üstün olup olmadığı tartışmalıdır; ancak çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma, sıvılarla tedavi edilen kişiler arasında 28 günlük mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. İngiliz Gastroenteroloji Derneği, hemodinamik şokta olan hastalara 15 dakikadan kısa sürede 500 mL kristaloid verilmesini önermektedir. Sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyonu devam eden hastalar yoğun bakımda takai edilmelidir (100) .

2.4.6. Risk Skorlama Sistemleri

2.4.6.1. AIMS65

AIMS65 skoru, akut ÜGİS kanamalı hastalarda mortaliteyi öngörmek için kullanılan ve yatak başı kolayca hesaplanabilen bir skorudur. Akut ÜGİS kanaması ile hastaneye yatan 29222 hastanın retrospektif bir kohortundan geliştirilen bu skorda, bağımsız olarak artmış yatan hasta mortalitesi ile ilişkili 5 kabul faktörü bulunmuştur. Bu faktörler;

- albümin < 3,0 g/dL
- INR > 1,5
- Sistolik kan basıncı $\leq$ 90 mmHg
- Yaş > 65
- Mental durumda değişiklik var/yok

AIMS65 skoru 32.504 hastadan oluşan bir kohortta doğrulanmış ve risk skorlarını karşılaştıran bir çalışmada mortaliteyi Glasgow-Blatchford Bleeding Skorundan daha doğru tahmin ettiği gösterilmiştir (101–103).

2.4.6.2. Glasgow-Blatchford Bleeding Skoru (GBS)

GBS, ÜGİS kanaması olan hastalarda, hastane bazlı müdahale (kan nakli, endoskopik tedavi veya ameliyat) ihtiyacını tahmin etmek için geliştirilmiş olup bu skora sisteminde, sistolik kan basıncı, BUN, hemoglobin (cinsiyete göre), nabız, melena, senkop, karaciğer hastalığı ve kalp yetmezliği gibi değişkenlerin ölçümlerine puan verilir (Tablo 2). Puanlar 0 ile 23 arasında değişmektedir; yüksek puanlar daha yüksek riske işaret etmektedir. GBS değeri 0 olan hastaların endoskopik müdahale gerektirme olasılığı %1'den azdır ve bu nedenle endoskopi yapılmadan önce güvenli bir şekilde taburcu edilebilirler. Ancak hastaların %90'ında GBS değeri 0'ın üzerindedir ve bu nedenle yatarak tedavi gerektirir (69).

Avrupa, Kuzey Amerika, Asya ve Okyanusya'da altı büyük hastanede yapılan bir çalışmada GBS 1'e eşit veya daha az ise , müdahaleye gerek kalmadan sağkalımı öngörür (duyarlılık %98.6, özgüllük %34.6), ve bu hastalar ayaktan tedavi ve tanı testleri için acil servisten taburcu edilebilir (104).

Tablo 2: Glasgow-Blatchford Skoru, (0 puan düşük risk. Skor >0 müdahaleye ihtiyaç duyma riski yüksek)

Glasgow-Blatchford Skoru (GBS)		
BUN (mg/dl)	<18.2	0
	18.2-22.3	2
	22.4-28	3
	28-70	4
	>70	6
Hemoglobin (g/dL) Erkek	Kadın	
>13	>12	0
12-13	10-12	1
10-12	-	3
<10	<10	6
Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)	≥110	0
	100–109	1
	90–99	2
	<90	3
Nabız ≥100 /dk		1
Melena		1
Senkop		2
Karaciğer Hastalığı Öyküsü		2
Kardiyak yetmezlik		2

2.4.6.3. Rockall Skoru

Pre-endoskopik Rockall skoru (0 – 7 aralığında) yalnızca başvuru anında mevcut olan ve kanama epizodunun ciddiyetiyle ilgili klinik verileri kullanır (sistolik kan basıncı ve nabız) ve hastaya (yaş ve komorbiditeler) göre değişir (Tablo 3). ÜGİS kanaması ile hastaneye yatırılan bir hasta popülasyonunda daha fazla kanama ve ölüm riskini öngördüğü gösterilmiştir (105).

Tam-Rockall Skoru

Tam (post-endoskopik) Rockall skoru, hastanın yeniden kanama ve ölüm riskini tahmin etmek için hem klinik hem de endoskopik kriterleri kullanır (Tablo 3).

Tam-Rockall skoru 0 ila 11 puan arasında değişir; yüksek puanlar daha kötü sonuçlanım (rekanama ve mortalite) ile ilişkilidir (105).

Tablo 3: Pre-Rockall ve Tam-Rockall Skorları

Tam-Rockall Skoru	Pre-Endoskopik Rockall Skoru	Yaş	<60	0
			60-79	1
			≥80	2
		Şok	Yok (SB ≥100 VE Nabız <100)	0
			Taşikardi(SB ≥100 VE HR ≥100)	1
			Hipotansiyon(SP <100)	2
		Kororbidite	Major kororbidite yok	0
			Böbrek, Karaciğer yetm ve/veya yaygın malignite dışında bir kororbidite var	2
			Böbrek, Karaciğer yetm ve/veya yaygın malignite varlığı	3
	Endoskopik Tanı		Mallory-Weiss	0
			Lezyon yok ve yakın zamanda olan bir kanama bulgusu yok	0
			Diğer tüm tanımlar	1
			ÜGİS malignitesi var	2
	Kanama Bulgusu		Yok	0
			Koyu pigment	0
			ÜGİS Kanama bulgusu	2
			Yapışık pıhtı	2
			Visible vessel / Fışkıran kanamalı damar	2

2.4.6.4. Forrest Sınıflaması

Yaygın olarak benimsenen Forrest sınıflandırması (Tablo 4), endoskopide ülser morfolojisinin kategorize edilmesini sağlar ve tedavi gerektiren yüksek riskli lezyonların belirlenmesine yardımcı olur. Fışkırır ve sızdırır şeklindeki aktif kanamalı damarlar (Forrest 1A ve 1B), görünür damarları(visible vessel) olan lezyonlar (Forrest 2A), müdahale gerektiren kalıcı veya tekrarlayıcı kanama için bağımsız risk faktörleridir. Endoskopik tedavi yapılanlar ile endoskopik tedavi yapılmayan hastaları karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde; fışkırır veya sızdırır şeklinde kanamalı lezyonları olan ve görünür damarları olan(visible vessel) hastalarda endoskopik tedavi

uygulandığında devam eden kanamaların oranlarının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bu gruplar da aynı zamanda cerrahi ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir. Yapışık pıhtısı olan lezyonlarda (Forrest 2B) endoskopik tedavi ihtiyacı tartışmalıdır ve mevcut kılavuzlar tek başına endoskopik veya medikal tedaviyi savunmaktadır. Endoskopik müdahale gerektirmeyen düşük riskli lezyonlar ise pigmentli veya temiz tabanlı olanlar (Forrest 2C ve 3) bulunmaktadır (90,106–109).

Tablo 4: Forrest Sınıflaması ve Risk Oranları

Sınıflama	Özellik	Rekanama Oranı %	Mortalite %
1 (Aktif Kanama Var)	A	Aktif Fışkırr Kanama	55
	B	Aktif Sızıntı Şeklinde Kanama	55
2 (Aktif Kanama Yok)	A	Kanamayan Visible Vessel (görünür damar)	43
	B	Yapışık Pıhtı	22
	C	Düz Pigmentli Lezyon	10
3 (Aktif Kanama Yok)	Temiz Tabanlı Ülser	5	2

2.4.6.5. Oakland Skoru

Oakland ve ark. AGİS kanaması ile Kabul edilen hastaların Birleşik Krallık'daki verileri kullanarak, yeniden kanama, kan transfüzyonu, terapötik müdahale veya 28 gün içinde hastaneye tekrar yatış olmaması, olarak tanımlanan güvenli taburculuğu tahmin etmek için bir klinik skor elde etmiş ve doğrulamıştır. Daha sonra bu skor, Birleşik Krallık'taki 2 hastanedeki 288 AGİS kanamalı hastalarda yaş, cinsiyet, AGİS kanama öyküsü, rektal muayene bulguları, kalp atış hızı, sistolik kan basıncı ve hemoglobin seviyesi kullanılarak doğrulanmıştır (Tablo 5). Bu bileşenler Oakland skorunu oluşturdu; 8 veya daha düşük bir puan, %95 oranında güvenli bir taburculuğu öngörür. Oakland skoru, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 140 hastaneden oluşan bir ağdan elde edilen veriler kullanılarak doğrulandı. European Society for Gastrointestinal Endoscopy ve British Society of Gastroenterology, kendini sınırlayan AGİS kanaması olan ve olumsuz klinik özellikleri olmayan hastalarda, ayaktan tedavi için ≤ 8 'lik bir Oakland skoru kullanılabileceğini tavsiye etmektedir (84,110–112).

Tablo 5: Oakland Skoru

Yaş	<40		40-69		≥70	
	0		1		2	
Cinsiyet	Erkek			Kadın		
	1			0		
Önceki AGİS Kanama öyküsü	Var			Yok		
	1			0		
Rektal muayene	Kanlı			Kan bulgusu yok		
	1			0		
Nabız sayısı/dakika	≥110		90-109		70-89	<70
	3		2		1	0
SB mmHg	50-89		90-119	120-129	130-159	≥160
	5		4	3	2	0
Hemoglobin (g/dL)	3.6-6.9	7-8.9	9-10.9	11-12.9	13-15.9	≥16
	22	17	13	8	4	0

2.5. GASTRİK MUKOZAL DEFANS

Mide mukozası, 0,1 mol/L HCl ve pepsin gibi dokuyu sindirebilecek kapasitede olan zararlı faktörlere sürekli maruz kalmasına rağmen yapısal bütünlüğünü ve işlevini korur. Normal koşullar altında mukozal bütünlük, preepitelyal faktörler (mukus-bikarbonat-fosfolipid bariyeri), epitelyal bir bariyer (sıkı bağlantılarla bağlanan ve bikarbonat, mukus, fosfolipidler, trefoil peptidleri, prostaglandinler (PG'ler) ve heat shock proteinleri üreten yüzey epitel hücreleri), progenitor hücrelerin çoğalmasıyla gerçekleştirilen sürekli hücre yenilenmesi (büyüme faktörleri, PGE2, survivin tarafından düzenlenir), mukozal mikrodamarlardan sürekli olan kan akışı, endotelial bir bariyer, duysal innervasyon ve PG'ler ve nitrik oksit üretimi, gibi çeşitli savunma mekanizmaları ile korunur. Mukozal hasar, zararlı faktörlerin sağlam bir mukozal savunmayı yendiğinde veya mukozal savunma bozulduğunda meydana gelebilir.

Lokal gastrik mukozal savunma mekanizmalarından, olan mukus-bikarbonat-fosfolipid bariyeri mukozal savunmanın ilk hattını oluşturur. Mukus jel tabakasından oluşan bu bariyer, bikarbonat ve sürfaktan fosfolipidlerden oluşur, bunlar mukozal yüzeyi kaplar. Bu tabaka, yüzey epitel hücrelerinde nötr bir mikro çevre (pH ~7.0)

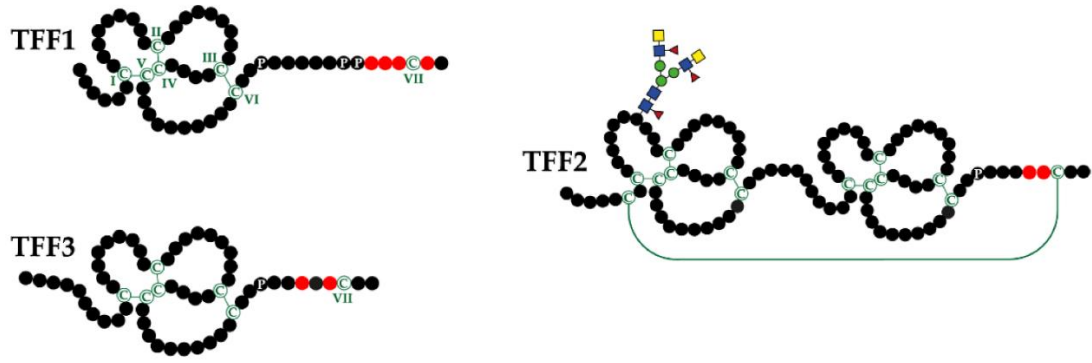
sağlamak için, yüzey epitel hücreleri tarafından salgılanan bikarbonatı tutar ve pepsinin penetrasyonunu dolayısıyla yüzey epitelinin proteolitik sindirimini önler. Fosfolipidleri içeren ve sürfaktan fosfolipid filmi ile lüminal yüzeyi kaplayan bu mucus jel tabakası, güçlü hidrofobik özellik gösterirler.

Mukus jeli, düşük moleküler ağırlıklı trefoil faktör ailesi peptidleri (TFF'ler) ile birlikte salgılanır. TFF'ler hücre içi mukus salgı veziküllerinin ayrılmaz bir parçasıdır ve müsinlerin hücre içi montajında ve/veya paketlenmesinde rol oynar. TFF-2 gastrik müsinin viskozitesini artırır ve mukozal jel ağını stabilize eder. Mukus sekresyonu gastrin ve sekretin gibi gastrointestinal hormonların yanı sıra PGE2 ve kolinerjik ajanlar tarafından uyarılır. Aspirin ve safra tuzları gibi ülserojenik maddeler mukus jelinin ve fosfolipid tabakasının dağılmasına neden olarak asit difüzyonuna ve mukozal hasara yol açar (113).

Bir diğer lokal gastrik mukozal savunma mekanizmalarından olan; yüzey epitel hücreleri, reepitelizasyonu düzenleyen ve mukozal koruyucu etki gösteren TFF'leri salgılar (114).

2.6. TREFOİL FAKTÖR AİLESİ (TREFOIL FACTOR FAMILY (TFF))

Memelilerde 3 trefoil faktör ailesi (TFF) peptidi vardır. TFF-1, TFF-2, TFF-3. En son kullanılan isimlendirilmesine 1996 yılında Philippe Laudat Konferansı'nda karar verilmiştir. Trefoil peptit ailesinin üyeleri, P tipi domain adı verilen, tanımlayıcı bir üç yonca yaprağı yapısı üreten, 6 sisteinin(Cys1-Cys5, Cys2-Cys4, Cys3-Cys6) 3 disülfid bağı ile stabilize edilen kovalent düğümleri oluşturan, korunmuş 40 amino asitlik bir diziyi paylaşır (Şekil 1). Bu konformasyonel yapı, proteaz, asit ve ısı tarafından bozunmaya karşı direnci artırır ve memeli dokularında yapısal ve işlevsel olarak stabil TFF peptidlerini oluşturur. Hem TFF-1 hem de TFF-3 tek bir trefoil alanı içerirken, TFF-2 iki trefoil alanına sahiptir (11).



Şekil 1: İnsanlardaki 3 TFF peptit yapılarının şematize edilmiş hali (115).

TFF'lerin Tarihi

TFF-2 (SML1(spasmodysin 1), SP (spasmodytic polypeptide, pSP (mouse), rSP(rat), hSP(human))

İzole edilen ve karakterize edilen ilk trefoil faktörü domuz pankreatik spazmolitik polipeptidi, pSP (pTFF-2) olmuştur. Bu peptit yetmişli yılların sonlarında Danimarka'daki Novo Araştırma Enstitüsü'nde pankreastan domuz insülini üretiminden elde edilen bir yan fraksiyonun bileşeni olarak izole edilmiştir. Amino asit bileşimi de dahil olmak üzere pSP'nin ayrıntılı özellikleri ilk olarak Eylül 1981'de Amsterdam'da düzenlenen Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği'nin 17. Yıllık Toplantısı'nda yayınlanmıştır (13,116).

TFF-1 (BCEI (breast cancer estrogen-inducible), human breast cancer-associated, S2, pS2 (mouse), rS2(rat), hS2(human))

Aralık 1982'de Masiakowski ve çalışma arkadaşları MCF-7 insan meme kanseri hücre hattından östrojenle düzenlenen bir genin klonlanmasını yayınlamıştır; ancak bu çalışmada herhangi bir dizi bilgisi verilmemiştir (117). MCF-7 hücrelerindeki pS2 olarak adlandırılan östrojenle indüklenen elementin nükleotid dizisi iki bağımsız grup tarafından yayınlanmıştır: Jakowlew ve çalışma arkadaşları Mart 1984 ve Prud'homme ve çalışma arkadaşları 1985'te (118,119). Üç yıl sonra, Biochemical Journal'da iki küçük notun yayınlanmasıyla, pSP'nin iki domaini ile pS2'deki bir domain arasındaki dizi homolojisi tanımlanmıştır (120,121).

TFF-3 (ITF, intestinal trefoil factor, pITF (mouse), rITF (rat), hITF (human))

Memeli trefoil peptitlerinin üçüncü ve şimdiye kadarki son üyesi 1991 yılında Suemori ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu peptit ITF, yani bağırsak yonca faktörü olarak adlandırılmıştır (122).

TFF'lerin Yerleşimleri

TFF'ler (Tablo 6), sindirim sistemi, solunum ve ürogeniter yollar, konjonktiva, iç kulak gibi mukoza epitelinin tipik bileşenleridir ve tipik olarak müsinlerle birlikte salgılanırlar. TFF peptitleri ayrıca tükürük, mide suyu, idrar, kan ve anne sütünde de görülür. Patolojik olarak, TFF peptitleri doku yaralanmasından sonra, inflamatuvar hastalıklarda ve çeşitli tümörlerde ektopik olarak eksprese edilir. Ayrıca bağışıklık ve merkezi sinir sistemlerinde endokrin olarak salgılanırlar. TFF-1 ve TFF-2 için ana ekspresyon bölgesi midedir ve TFF-3 için bağırsaktır. Çok sayıda in vivo ve in vitro çalışma, TFF peptitlerinin mukozal koruma ve onarım süreçlerinde kilit oyuncular olduğunu göstermektedir. Buna göre, TFF peptitleri, lektin benzeri davranış sergiledikleri, hücre bağlantılarını, apoptozu, anjiyogenezi ve mukozal farklılaşma süreçlerini modüle ederken mukozal hücre göçünü arttıran mukus bariyerinin bileşenlerindendir. Ayrıca transgenik TFF eksikliği olan farelerde, GİS ve bağışıklık sistemde anormallikler gözlenmiş (123–126). TFF peptidleri hem serum hem de GİS luminal sıvısında tespit edilmiştir (127).

Tablo 6: TFF'lerin lokalizasyonları ve hedef hücreleri (128)

TFF'ler	Etkileşim Yeri	Hedef Konumu
TFF-1	GKN2	AGS, HT-29, HGT-1 ve NS-1 hücreleri
	MUC2, MUC5AC	Mide ve duodenum
	RF-LPS	Helicobacter pylori
TFF-2	CXCR4	Jurkat ve AGS
	PAR4	HT-29 hücreleri
	DMBT1	Domuz mide zarları
	β -integrin	Domuz mide zarları
	MUC6	Gastrik mukus
TFF-3	CXCR4, CXCR7	Oküler doku yüzeyi
	PAR2	HT-29 hücreleri
	FCGBP	İnsan kolon dokusu
	DMBT1	Bronkoalveoler lavaj ve kolon

GKN2: gastrokine 2; MUC: mucin; RF-LPS: oligosaccharide portion of lipopolysaccharide; CXCR: C-X-C chemokine receptor; PAR: protease-activated receptors; DMBT1: deleted in malignant brain tumours 1; FCGBP: IgG Fc binding protein; MS mass spectrometry.

2.6.1. Trefoil Factor Family-2 (TFF-2)

TFF-2 tanımlanan ilk TFF molekülüdür. Asit ve üst GI proteazlara karşı dirence yardımcı olan 2 homolog yonca alanı bulunan 106 amino asit (12KD) içeren bir moleküldür. TFF-2 hem kemirgenlerde hem de insanlarda benzer lokalizasyonlarda, yani korpus ve antral mide bölgelerinin gastrik bezlerinin derinliklerindeki epitel hücrelerinde, gastrik mukoza boyun hücrelerinde ve duodenal Brunner bezinde eksprese edilir. TFF-2'nin özofagus, ince bağırsak ve kolonda ihmal edilebilir düzeyde ekspresyonu tespit edilmiştir. TFF-2 knockout (inhibe edilmiş gen) (KO) fare midesinde, epitelde azalmış proliferasyon aktivitesi ve azalmış gastrik mukozal kalınlık görülmüştür, ayrıca TFF-2 KO farelerde bazal gastrik asit salgısı artmıştır, bu da TFF-2 uygulamasının asit salgısını inhibe ettiğine dair bulgularla tutarlıdır (12–14,129).

TFF-2, gastrointestinal hasardan sonra tüm gastrointestinal epitel tarafından hızla salgılanır ve bir çok mekanizmayla, hasarlı mukozayı korur ve eski haline getirir. TFF-2'nin etkinliği, anti-apoptoz, epitel hücrelerinin hasarlanmış yüzeylerini kaplaması için hücre göçünün teşviki, mukozal bariyeri güçlendirmek için müsin ile etkileşim gibi mekanizmalardan oluşur. Bu mekanizmalar hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonu tarafından düzenlenir ve doğal bağışıklık reaksiyonuna katkı sağlar (13,125,130–132).

TFF-2 eksikliği olan farelerle yapılan çalışmalarda gastrik hücre çoğalmasının azaldığına, ve gastrik mukozal hasara karşı duyarlılığın arttığına dair kanıtlar gösterildi (129). Son yıllarda yapılan insanlı çalışmaların birinde; 119 hastanın endoskopik biyopsileri ve subtotal gastrektomi materyalleri (kronik gastrit (yüzeyel/atrofik), intestinal metaplazi, gastrik epitelyal displazi, gastrik karsinom, h.pylori enfeksiyonu) TFF-2 açısından incelenmiş; kronik yüzeyel gastritte TFF-2 ekspresyonu düzeyinin artması gastrik mukozal hasar ile ilişkilendirilmiş, kronik atrofik gastritte ise TFF-2 ekspresyonu düzeyinin düşük olması TFF-2 eksprese eden gland hücrelerinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (133). Akut pankreatitlerde ,gastrointestinal hasar la ilgili TFF-2 düzeyinin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise TFF-2 plazma düzeyinin GİS hasarın bir belirteci olabileceği gösterilmiş (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız mesai içi ve mesai dışı dahil gastroenterolojik/girişimsel/cerrahi işlem yapılabilen yılda 400000-500000 acil hasta başvurusunun olduğu 3. basamak bir hastane olan Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde planlanmış ve sonuçlandırılmıştır. Çalışmaya Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan E2-23-3985 numarası ve 25.04.2023 tarihiyle etik kurul onayı alınarak, Helsinki Deklarasyonu ve iyi klinik uygulamaları prensiplerine uygun olarak başlanmıştır.

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, HASTA SEÇİMİ, DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

Çalışmamız prospektif, tek merkezli, bir kohort çalışması ve tıpta uzmanlık tezi olarak, Nisan 2023 – Nisan 2024 tarihleri arasında planlanmıştır.

Çalışmaya 25.04.2023 – 25.11.2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Acil Servis'e GİS kanama bulguları ile başvuran, kanama odağı ya da tedavi için girişimsel işlem, endoskopi veya görüntüleme planlanan; işlem ve görüntüleme sonrası kanama odağı gösterilen 18 yaş ve üzerindeki çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan, katılmaya gönüllü hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne GİS yakınması dışında şikayetlerle başvuran, GİS kanaması/ GİS operasyonu öyküsü olmayan gönüllü hastalar dahil edilmiştir. Kriterlere uygun olarak 106 hasta çalışmaya alındı. Non-varisiyel ÜGİS kanama odağı saptanan 70 hasta, AGİS kanama odağı saptanan 36 hasta, kontrol grubu olarak 30 sağlıklı olmak üzere toplam 136 gönüllü alındı. Belirtilen kriterleri sağlayan ve dışlama kriterleri göz önüne alınarak hastaların başvuru anındaki kontrol kanlarından, 5ml kan örneği alındı, santrifüj edildikten sonra, uygun saklama koşullarında (-80 santigrat derece) çalışma gününe kadar muhafaza edildi.

Hastaların verileri, hastaların kendileri ve yakınlarından, hastaların elektronik ve basılı dosyaları üzerinden, temin edildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş,cinsiyet), tıbbi özgeçmişleri (bilinen hastalıkları, kullandığı ilaçları), vital bulguları (başvuru tansiyonu ve nabız), başvurusunda ve takibindeki klinikleri,

endoskopik, radyolojik girişimsel işlem, görüntüleme, cerrahi sonuçları, laboratuvar tetkik sonuçları (başvuru üre, bun, kreatinin, bun/kreatinin, ast/alt, bilirubinler, albumin, inr, hemoglobinin(başvuru ve ilk 24 saat takibi), hematokrit, trombosit), yoğun bakım ihtiyaçları, kan ve kan ürünü replasman ihtiyaçları, skorlama sistemleri (AIMS65, Glasgow-Blatchford, Rockall, Forrest, Oakland), hastanede yatış süreleri, mortaliteleri, taburculuk sonrası 3 ay rekanama durumları incelendi, TFF-2 düzeyleri ile karşılaştırıldı. TFF-2 düzeyleri ÜGİS, AGİS kanamalı hastalarda ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Serum TFF-2 düzeyinin belirlenmesi: Acil servise başvuran hasta ve polikliniğe başvuran kontrol gruplarında yer alan katılımcılardan 12 saat açlık sonrası serum tüplerine venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri 4000xg'de 10 dk santrifüj edildikten sonra serumlar eppendorf tüplere ayrılarak -80 ° C'de saklandı. Serum TFF-2 düzeyleri (USCN, China) kiti kullanılarak enzim bağlı immunassay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü. Ölçümler iki kez tekrarlandı ve ortalamaları alınarak değerlendirmeler yapıldı. Kitin çalışma içi ve çalışmalar arası %CV değerleri sırasıyla < %10 ve < %12 olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş veya üzerinde olup; Gastrointestinal kanama bulguları ile acil servise başvuran, servis takibi sırasında akut gastrointestinal kanama bulgusu olan;endoskopik/radyolojik/girişimsel görüntüleme yöntemleri ile gastrointestinal kanama odağı olduğu gösterilen
- Kontrol grubu İç hastalıkları Polikliniğine gastrointestinal yakınma dışındaki şikayetlerle başvuran, gis kanaması/operasyonu geçirmeyen 18-85 yaş gönüllüler

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 18 yaşından küçük bireyler
- 18 yaş veya üzerinde olup
- Akut böbrek yetmezliği,ciddi kardiyak hastalığı ve ileri evre (evre 4-5) kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
- Son 3 ay içerisinde GİS kanaması geçiren hastalar

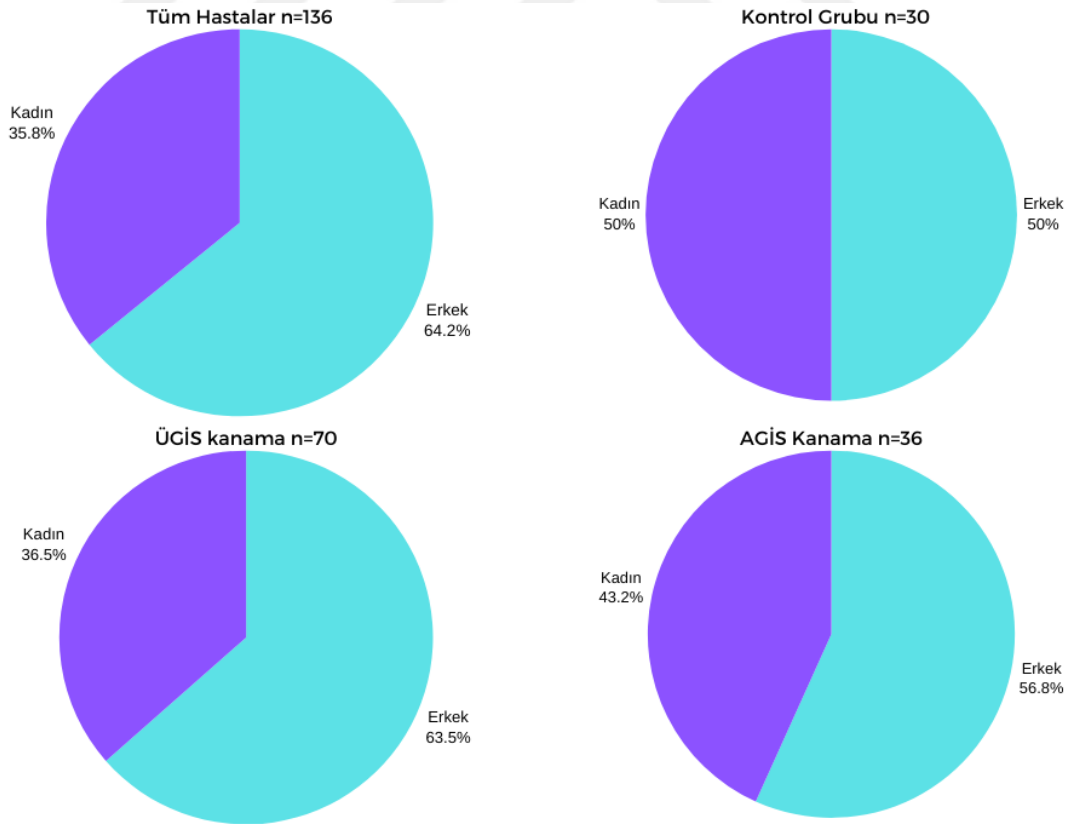
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olan, başvurusunda divertikülit olan hastalar
- Varis kanaması olan hastalar
- Mallory-weiss kanaması tespit edilen hastalar
- Başvuru anında gastrointestinal sistem malignitesi olan hastalar
- Gastrik karsinom tanısı olan hastalar
- Geçirilmiş mide ,özofagus ve duodenum cerrahi operasyon öyküsü olan hastalar

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

SPSS 24.0 kullanılarak analizler yapıldı. Verilerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov–Smirnov testi ile denetlenmiştir. Devamlı değişkenler normal dağılım durumuna göre ortalama ve standart sapma (SS) veya ortanca ve persentilleri (p) ile belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan bağımsız değişkenler için bağımsız gruplar t-testi, normal dağılmayan bağımsız değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Sayısal değişkenlerin birbirleriyle korelasyonu değerlendirmede normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman rho testi kullanıldı. Trefoil faktör-2'nin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak gastrointestinal kanama bölgesini öngörüp göremediğini saptamak için binary lojistik regresyon analizi yapıldı. Gastrointestinal kanama bölgesini öngörebilecek TFF-2 kesim noktası saptamak için ROC analizi yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza endoskopik, girişimsel ve görüntüleme yöntemleri ile kanama odağı belirlenen 70 non varisiyel ÜGİS kanaması olan, 36 AGİS kanaması olan ,toplam 106 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 136 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 136 katılımcının ortalama yaşı 67.0 yılken (57.5-74.5) %39,0'u (n=53) kadındı. Katılımcıların 70'i (%51,5) ÜGİS kanama, 36'sı (%26,5) AGİS kanama geçirmişti. Kontrol grubundaki birey sayısı 30'du (%22,1), kadın: erkek gönüllü oranı 1 eşitti, yaş ortalaması 61'di. Total hasta grubunun yaş ortalaması 66,08 (n=106) di, 68'i (%64,2) erkek ,38'i (35,8) kadındı. Hasta grubunda da en sık olarak görülen kronik hastalık HT (n=56, %52,8) iken onu diyabetes mellitus izlemekteydi (n=39, %36,8). Antikoagülan kullanan hasta oranı %53,8'di (n=57). Yirmi bir (%19,8) hastanın daha önce kanama hikayesi vardı (Tablo 7). ÜGİS kanaması olan hastaların yaş ortalaması 65,38 (n=70), erkek (%63,5), kadın (%36,5)'idi. AGİS kanamalı hastalarda yaş ortalaması 67,44 (n=36), erkek (%56,8), kadın (%43,2)'dı (Şekil 2).



Şekil 2: Tüm gruplarda cinsiyet dağılımı oranları.

Tablo 7: Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri (N=136)

	N (%)
Yaş ^a (yıl)	67.0 (57.5-74.5)
Cinsiyet (kadın)	53 (39.0)
Hasta Grubu	
Kontrol	30 (22.1)
Alt GİS Kanama	36 (26.5)
Üst GİS Kanama	70 (51.5)
Kronik Hastalıklar (n=106)	
Kronik Karaciğer Hastalığı	-
Kronik Böbrek Hastalığı (evre 1-2-3)	8 (7.5)
Konjestif Kalp Yetmezliği	25 (23.6)
Diabetes Mellitus	39 (36.8)
Hipertansiyon	56 (52.8)
İskemik Kalp Hastalığı	26 (24.5)
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	7 (6.6)
Astım	4 (3.8)
Romatoid Artrit	2 (1.9)
Antikoagulan/Antiaggregan Kullanımı (n=106)	57 (53.8)
Daha Önce Kanama Hikayesi (n=106)	21 (19.8)

^aOrtanca (25p-75p), GİS: Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal kanama geçiren hastaların kanamaya ait özellikleri Tablo 8’de incelendi. En sık kanama bulgusu melenaydı (n=50, %47,2). Ortalama ($\pm$ SS) sistolik kan basıncı 122.8 $\pm$ 18.1 mmHg, ortanca diyastolik kan basıncı 68.0 (59.0-75.0) mmHg, ortalama ($\pm$ SS) nabız 88.9 $\pm$ 18.5/dk idi. İlk 24 saat ES replasman ihtiyacı olan hasta sayısı 40 (%37.7), ortanca haemoglobin düşüşü 1.25’ti (0.60-1.90). Yoğun bakım yatışı olan 28 (%26.4) varken 11 (%10.4) hasta tekrar kanamıştı. Ortanca hastanede yatış süresi 7.5 (3.0-11.0) gündü. İki (%1.9) hastada eksitus gerçekleşmişti. Kanama şiddeti skorları ve Forrest sınıflamasına göre dağılım da Tablo 8’de belirtildi.

Tablo 8: Gastrointestinal Kanama Geçiren Hastaların Kanamaya Ait Özellikleri (N=106)

	N (%)
Kanama Bulgusu	
Hematemez	14 (13.2)
Melana	50 (47.2)
Hematemez+Melana	7 (6.6)
Hematokezya	35 (33.0)
Vital Bulgular	
Sistolik Kan Basıncı ^a (mmHg)	122.8±18.1
Diastolik Kan Basıncı ^b (mmHg)	68.0 (59.0-75.0)
Nabız ^a (dakikada)	88.9±18.5
Sonlandımlar-Sonuçlar	
İlk 24 Saat ES Replasmanı İhtiyacı	40 (37.7)
İlk 24 Saat Replase Edilen ES Miktarı ^b	0.0 (0.0-1.0)
İlk 24 Saat Hemoglobin Düşüşü ^b	1.25 (0.60-1.90)
Mental Durum Değişikliği	3 (2.8)
Senkop	4 (3.8)
Yoğun Bakım Yatışı	28 (26.4)
Hastanede Kalış Süresi ^b (gün)	7.5 (3.0-11.0)
Tekrar Kanama	11 (10.4)
Mortalite	2 (1.9)
Kanama Şiddeti Skorları	
AIMS65 ^b (n=70)	1.0 (0.0-1.0)
Oakland ^b (n=36)	14.0 (11.0-19.5)
Glasgow-Blatchford ^b (n=70)	10.0 (6.0-11.0)
Rockall-Preendoskopi ^b (n=70)	3.0 (2.0-4.0)
Rockall-Tam ^b (n=68)	4.0 (3.0-7.0)
Forrest Sınıflaması (n=70)	
Sınıflanmamış	9 (12.9)
1A	-
1B	9 (12.9)
2A	7 (10.0)
2B	4 (5.7)
2C	7 (10.0)
3	34 (48.6)

^aortalama±standart sapma, ^bortanca (25p-75p), mmHg: Millimetre Civa, ES: Eritrosit Süspansiyonu, AIMS65: Albumin, Uluslararası Normalize Oran (INR), Mental Durum, Sistolik Kan Basıncı, 65 yaş

Laboratuvar değerlerine bakıldığında ortalama TFF-2 1981.9 pg/mL (1750.0-2339.6), ortalama üre 54.0 mg/dL (34.0-77.0), ortalama kreatinin 0.90 mg/dL (0.75-1.07), ortalama BUN/kreatinin 27.1 (19.2-41.9), ortalama albumin 38.0 g/dL (36.0-42.0), ortalama ALT 20.0 U/L (14.0-24.0), ortalama AST 19.0 U/L (13.0-27.0), ortalama LDH 226.5 U/L (183.0-304.0), ortalama INR 1.1 (1.0-1.2), ortalama ($\pm$ SS) hemoglobin 10.8 ± 3.0 g/dL ve ortalama ($\pm$ SS) trombosit $258518.9 \pm 83637.2 \times 10^6/L$ idi (Tablo 9).

Tablo 9: Gastrointestinal Kanama Geçiren Hastaların Laboratuvar Değerleri (N=106)

	Değer
Trefoil Faktör-2 ^a (n=136) (pg/mL)	1981.9 (1750.0-2339.6)
Üre ^a (mg/dL)	54.0 (34.0-77.0)
Kreatinin ^a (mg/dL)	0.90 (0.75-1.07)
Kan Üre Azotu/Kreatinin	27.1 (19.2-41.9)
Albumin ^a (g/dL)	38.0 (36.0-42.0)
Aspartat Transaminaz ^a (U/L)	19.0 (13.0-27.0)
Alanin Transaminaz ^a (U/L)	20.0 (14.0-24.0)
Laktat Dehidrogenaz ^a (U/L)	226.5 (183.0-304.0)
Total Bilirubin ^a (mg/dL)	0.5 (0.4-0.7)
Direkt Bilirubin ^a (mg/dL)	0.1 (0.1-0.2)
Uluslararası Normalize Oran ^a (INR)	1.1 (1.0-1.2)
Hemoglobin ^b (g/dL)	10.8 ± 3.0
Hematokrit ^b (%)	33.5 ± 9.8
Trombosit ^b ($\times 10^6/L$)	258518.9 ± 83637.2

^aortalama (25p-75p), ^bortalama $\pm$ standart sapma

Gastrointestinal kanama geçiren hastaların karşılaştırılması Tablo 10'de incelendi. Nabız ve ilk 24 saatte replase edilen ES miktarı üst GİS kanamada istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0.02$ & $p=0.045$, sırasıyla). Hastanede kalış süresi, tekrar kanama oranı, alt GİS kanamada istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0.04$ & $p=0.04$, sırasıyla). Laboratuvar değerlerinde üst GİS kanamada TFF-2, üre, BUN/kreatinin ve trombosit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek iken ($p=0.03$ & $p<0.001$ & $p=0.02$, sırasıyla) albumin, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha

düşüktü (p=0.01 & p=0.001 & p=0.001, sırasıyla). Diğer değişkenlerde ise GİS kanama bölgesine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak fark saptanmadı.

Tablo 10: Gastrointestinal Kanama Geçiren Hastaların Karşılaştırılması

	Alt (n=36, %34.0)	Üst (n=70, %66.0)	p
Yaş ^a (yıl)	68.5 (57.0-79.5)	68.0 (58.0-77.0)	0.68
Cinsiyet (kadın)	15 (41.7)	23 (32.9)	0.37
Kronik Hastalıklar			
Kronik Karaciğer Hastalığı	-	-	-
Kronik Böbrek Hastalığı	2 (5.6)	6 (8.6)	0.71
Konjestif Kalp Yetmezliği	10 (27.8)	15 (21.4)	0.47
Diabetes Mellitus	13 (36.1)	26 (37.1)	0.92
Hipertansiyon	22 (61.1)	34 (48.6)	0.22
İskemik Kalp Hastalığı	10 (27.8)	16 (22.9)	0.58
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	2 (5.6)	5 (7.1)	1.0
Astım	2 (5.6)	2 (2.9)	0.60
Romatoid Artrit	1 (2.8)	1 (1.4)	1.0
Antikoagulan/Antiaggregan Kullanımı	20 (55.6)	37 (52.9)	0.79
Daha Önce Kanama Hikayesi	4 (11.1)	17 (24.3)	0.11
Kanama Bulgusu			<0.001
Hematemez	-	14 (20.0)	
Melana	-	50 (71.4)	
Hematemez+Melana	1 (2.8)	6 (8.6)	
Hematokezya	35 (97.2)	-	
Vital Bulgular			
Sistolik Kan Basıncı ^a (mmHg)	125.0 (119.0-142.5)	121.0 (109.0-130.0)	0.11
Diastolik Kan Basıncı ^a (mmHg)	68.0 (62.0-77.5)	67.0 (58.0-74.0)	0.32
Nabız ^a (dakikada)	80.0 (73.5-92.5)	89.0 (77.0-102.0)	0.02
Sonlandımlar-Sonuçlar			
İlk 24 Saat ES Replasmanı İhtiyacı	9 (25.0)	31 (44.3)	0.05
İlk 24 Saat Replase Edilen ES Miktarı ^a	0.0 (0.0-0.5)	0.0 (0.0-2.0)	0.045
İlk 24 Saat Hemeoglobin Düşüşü ^a	1.3 (0.6-2.0)	1.2 (0.6-1.9)	0.85
Mental Durum Değişikliği	1 (2.8)	2 (2.9)	1.0
Senkop	-	4 (5.7)	0.30

Tablo 10: Gastrointestinal Kanama Geçiren Hastaların Karşılaştırılması(devam)

	Alt (n=36, %34.0)	Üst (n=70, %66.0)	p
Yoğun Bakım Yatışı	6 (16.7)	22 (31.4)	0.10
Hastanede Kalış Süresi ^a (gün)	9.5 (4.5-14.0)	7.0 (2.0-9.0)	0.04
Tekrar Kanama	7 (19.4)	4 (5.7)	0.04
Mortalite	-	2 (2.9)	0.55
Kanama Şiddeti Skorları			
AIMS65 ^a	-	1.0 (0.0-1.0)	0.76
Oakland ^a	14.0 (11.0-19.5)	-	
Glasgow-Blatchford ^a	-	10.0 (6.0-11.0)	
Rockall-Preendoskopi ^a	-	3.0 (2.0-4.0)	
Rockall-Tam ^a	-	4.0 (3.0-7.0)	
Forrest Sınıflaması			
Sınıflanmamış	-	9 (12.9)	
1A	-	-	
1B	-	9 (12.9)	
2A	-	7 (10.0)	
2B	-	4 (5.7)	
2C	-	7 (10.0)	
3	-	34 (48.6)	
Laboratuvar			
Trefoil Faktör-2 ^a (pg/mL)	1913.6 (1668.3-2127.9)	2035.5 (1758.1-2519.2)	0.03
Üre ^a (mg/dL)	35.0 (30.0-51.0)	64.0 (45.0-96.0)	<0.001
Kreatinin ^a (mg/dL)	0.89 (0.76-1.06)	0.90 (0.74-1.10)	0.89
Kan Üre Azotu/Kreatinin	20.6 (17.7-25.6)	35.7 (20.2-45.4)	<0.001
Albumin ^a (g/dL)	39.5 (38.0-44.0)	37.0 (34.0-41.0)	0.01
Aspartat Transaminaz ^a (U/L)	20.0 (15.0-28.0)	18.0 (12.0-26.0)	0.31
Alanin Transaminaz ^a (U/L)	21.0 (17.5-26.0)	19.0 (13.0-24.0)	0.08
Laktat Dehidrogenaz ^a (U/L)	246.5 (209.5-311.5)	216.0 (177.0-270.0)	0.10
Total Bilirubin ^a (mg/dL)	0.6 (0.4-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.42
Direkt Bilirubin ^a (mg/dL)	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.2)	0.21
Uluslararası Normalize Oran ^a (INR)	1.1 (1.0-1.2)	1.1 (1.0-1.2)	0.68
Hemoglobin ^a (g/dL)	13.1 (10.0-14.3)	10.3 (8.3-12.0)	0.001
Hematokrit ^a (%)	39.6 (31.3-43.6)	31.0 (25.5-36.3)	0.001
Trombosit ^a (x10 ⁶ /L)	227000.0 (196000.0-259000.0)	271500.0 (208000.0-320000.0)	0.02

TFF-2 düzeyleri üst GİS kanama grubunda ($p<0.001$), kronik böbrek hastalığı olanlarda ($p=0.006$), ilk 24 saat ES replasmanı ihtiyacı olanlarda ($p=0.001$), mental durum değişikliği gelişenlerde ($p=0.02$) ve mortalite gerçekleşenlerde ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (Tablo 11).

Tablo 11: Kategorik Değişkenlere Göre Trefoil Faktör-2 Seviyeleri

	Trefoil Faktör 2 (TFF-2)	p
Cinsiyet		0.78
Kadın ^a	1905.5 (1765.0-2256.6)	
Erkek ^a	1900.1 (1724.6-2170.8)	
Hasta Grubu		<0.001
Kontrol ^b	1887.8±339.5	
Alt GİS Kanama ^b	1746.9±187.0	
Üst GİS Kanama ^a	2035.5 (1758.1-2519.2)	
Kronik Hastalıklar		
Kronik Karaciğer Hastalığı		-
Var	-	
Yok ^a	1981.9 (1750.0-2339.6)	
Kronik Böbrek Hastalığı(evre 1-2-3)		0.006
Var ^a	2449.6 (2149.4-2810.0)	
Yok ^a	1924.3 (1736.6-2253.9)	
Konjestif Kalp Yetmezliği		0.21
Var ^a	2063.6 (1897.4-2428.1)	
Yok ^a	1921.6 (1736.6-2304.8)	
Diabetes Mellitus		0.46
Var ^a	2044.8 (1740.7-2473.7)	
Yok ^a	1926.9 (1772.9-2173.5)	
Hipertansiyon		0.08
Var ^a	2054.2 (1763.5-2375.8)	
Yok ^a	1890.7 (1709.8-2176.2)	
İskemik Kalp Hastalığı		0.08
Var ^a	2177.5 (1736.6-2404.0)	
Yok ^a	1921.6 (1751.4-2190.9)	
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı		0.47
Var ^a	1859.9 (1742.0-2043.5)	
Yok ^a	2002.0 (1751.4-2355.7)	
Astım		0.43
Var ^a	2160.1 (1908.2-2416.1)	
Yok ^a	1965.8 (1744.7-2339.6)	
Romatoid Artrit		0.90
Var ^a	1995.3 (1905.5-2085.0)	
Yok ^a	1981.9 (1747.4-2355.7)	

Tablo 11: Kategorik Değişkenlere Göre Trefoil Faktör-2 Seviyeleri(devam)

	Trefoil Faktör 2 (TFF-2)	p
Antikoagulan/Antiaggregan Kullanımı		0.13
Var ^b	1993.6±463.7	
Yok ^a	1884.0 (1752.7-2154.7)	
Daha Önce Kanama Hikayesi		0.63
Var ^a	1996.6 (1723.2-2690.7)	
Yok ^b	2033.1±417.7	
Kanama Bulgusu		0.10
Hematemez ^a	1943.0 (1846.5-2154.7)	
Melana ^b	2187.1±514.1	
Hematemez+Melana ^a	1862.6 (1815.7-2319.6)	
Hematokezya ^b	1873± 332.6	
Sonlandımlar-Sonuçlar		
İlk 24 Saat ES Replasmanı İhtiyacı		0.001
Var ^b	2227.2±432.7	
Yok ^a	1880.0 (1709.8-2170.8)	
Mental Durum Değişikliği		0.02
Var ^a	3138.3 (2613.0-3146.4)	
Yok ^a	1964.4 (1747.4-2280.7)	
Senkop		0.45
Var ^a	1827.8 (1693.8-2075.7)	
Yok ^a	1999.3 (1750.0-2371.8)	
Yoğun Bakım Yatışı		0.29
Var ^a	2064.9 (1803.7-2386.5)	
Yok ^a	1944.4 (1734.0-2304.8)	
Tekrar Kanama		0.23
Var ^a	1921.6 (1618.7-2038.2)	
Yok ^a	1996.6 (1751.4-2375.8)	
Mortalite		0.001
Var ^a	3146.4 (3138.3-3154.4)	
Yok ^a	1965.8 (1747.4-2280.7)	
Forrest Sınıflaması		0.07
Sınıflanmamış ^a	2393.2 (2170.8-2647.8)	
1A	-	
1B ^a	1897.4 (1709.8-2170.8)	
2A ^a	2111.8 (2024.7-2881.0)	
2B ^a	1924.3 (1601.3-2424.1)	
2C ^a	2058.2 (1936.3-2647.9)	
3 ^a	1870.7 (1752.7-2371.8)	

^aortanca (25p-75p), ^bortalama±standart sapma

TFF-2 ile diğer sayısal değişkenlerin korelasyonunu Tablo 11’de incelendi. Tüm katılımcıların dahil edildiği analizde TFF-2 düzeyi ile yaş (p=0.001), ilk 24 saat içinde replase edilen ES miktarı (p=0.004), üre (p=0.04) ve kreatinin (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf kuvvette korelasyon gösterirken

hemoglobin (p=0.005) ve hematokrit (p=0.02) ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf kuvvette korelasyon göstermekteydi. Alt GİS kanama grubunda TFF-2 ile kreatinin pozitif yönde zayıf kuvvette (p=0.04), direkt bilirubin negatif yönde zayıf kuvvette (p=0.03) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde koreleydi. Üst GİS kanama grubunda TFF-2 ile yaş (p=0.04), AIMS65 (p=0.007), Rockall-Preendoskopi (p=0.048), Rockall-Tam (p=0.04) ve kreatinin (p=0.002) istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf kuvvette koreleydi (Tablo 12).

Tablo 12: Trefoil Faktör-2 ile Diğer Sayısal Değişkenlerin Korelasyonunun İncelenmesi

	Toplam		Alt GİS Kanama		Üst GİS Kanama	
	KK	p	KK	p	KK	p
Yaş	0.28	0.001	0.27	0.11	0.25	0.04
İlk 24 Saat Replase Edilen ES Miktarı	0.28	0.004	0.24	0.17	0.22	0.07
İlk 24 Saat Hemoglobin Düşüşü	0.04	0.70	0.27	0.11	-0.08	0.50
AIMS65	0.32	0.007	-	-	0.32	0.007
Oakland	0.12	0.49	0.12	0.49	-	-
Glasgow-Blatchford	0.23	0.05	-	-	0.23	0.05
Rockall-Preendoskopi	0.24	0.048	-	-	0.24	0.048
Rockall-Tam	0.25	0.04	-	-	0.25	0.04
Üre	0.20	0.04	0.19	0.27	0.12	0.31
Kreatinin	0.33	0.001	0.35	0.04	0.36	0.002
Kan Üre Azotu/Kreatinin	0.03	0.74	0.05	0.78	-0.05	0.66
Albumin	-0.18	0.06	-0.03	0.85	-0.18	0.13
Aspartat Transaminaz	0.01	0.88	-0.04	0.82	0.08	0.50
Alanin Transaminaz	-0.04	0.68	-0.16	0.36	0.05	0.66
Laktat Dehidrogenaz	0.15	0.14	0.12	0.47	0.23	0.06
Total Bilirubin	-0.14	0.14	-0.27	0.11	-0.06	0.61
Direkt Bilirubin	-0.07	0.49	-0.36	0.03	0.002	0.99
Uluslararası Normalize Oran(INR)	0.14	0.15	0.06	0.71	0.20	0.10
Hemoglobin	-0.27	0.005	-0.18	0.29	-0.21	0.08
Hematokrit	-0.24	0.02	-0.18	0.30	-0.19	0.12
Trombosit	0.13	0.18	-0.16	0.36	0.13	0.30

KK: Korelasyon Katsayısı, GİS: Gastrointestinal Sistem, ES: Eritrosit Süspansiyonu, AIMS65: Albumin, Uluslararası Normalize Oran (INR), Mental Durum, Sistolik Kan Basıncı, 65 yaş

Gastrointestinal kanama yeri ile TFF-2 arasındaki ilişkinin yaş ve cinsiyetten bağımsız ilişkisi incelendiğinde TFF-2'deki her bir birim artış kanamanın üst GİS

kanama olması ihtimalini %2 arttırmaktaydı (OR: 1.002, %95 GA 1.001-1.003, p=0.003) (Tablo 13).

Tablo 13: Gastrointestinal Kanama Yeri ile Trefoil Faktör-2 Arasındaki İlişkinin Yaş ve Cinsiyetten Bağımsız İlişkisinin İncelenmesi

	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	p
Yaş (yıl)	0.98	0.95-1.01	0.17
Cinsiyet (kadın)	0.60	0.25-1.45	0.26
Trefoil Faktör-2	1.002	1.001-1.003	0.003

Model: Yaş, cinsiyet, trefoil faktör-2

Üst gastrointestinal kanama ile kontrol grubu arasında TFF-2 düzeylerindeki ilişkinin yaş ve cinsiyetten bağımsız ilişkisi incelendiğinde TFF-2'nin üst GİS kanama istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü (OR: 1.003, %95 GA 1.001-1.005, p=0.001) (Tablo 14).

Tablo 14: Üst Gastrointestinal Kanama İle Kontrol Grubu Arasında TFF-2 Düzeylerindeki İlişkinin Çok Değişkenli Olarak İncelenmesi

	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	p
Yaş (yıl)	1.00	0.97-1.04	0.94
Cinsiyet (kadın)	0.44	0.16-1.18	0.10
Trefoil Faktör-2	1.003	1.001-1.005	0.001

Model: Yaş, cinsiyet, trefoil faktör-2

Alt gastrointestinal kanama ile kontrol grubu arasında TFF-2 düzeylerindeki ilişkinin yaş ve cinsiyetten bağımsız ilişkisi incelendiğinde TFF-2 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde bir fark yoktu (OR: 1.001, %95 GA 1.000-1.003, p=0.14) (Tablo 15).

Tablo 15: Alt Gastrointestinal Kanama İle Kontrol Grubu Arasında TFF-2 Düzeylerindeki İlişkinin Çok Değişkenli Olarak İncelenmesi

	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	p
Yaş (yıl)	1.04	0.99-1.08	0.14
Cinsiyet (kadın)	0.75	0.27-2.11	0.59
Trefoil Faktör-2	1.001	1.000-1.003	0.14

Model: Yaş, cinsiyet, trefoil faktör-2

ROC analizleri;

ĞİS kanama bölgesini öngörebilecek TFF-2 düzeyi (ÜĞİS/AGİS) ROC analizi sonucunda 2471.0 ng/mL olarak saptandı (Şekil 3). Eğri altında kalan 0.627 iken %95 GA 0.519-0.735 idi (p=0.02). Spesifisitesi mükemmel (%100) iken sensitivitesi düşüktü (%28.6) (Tablo 16).

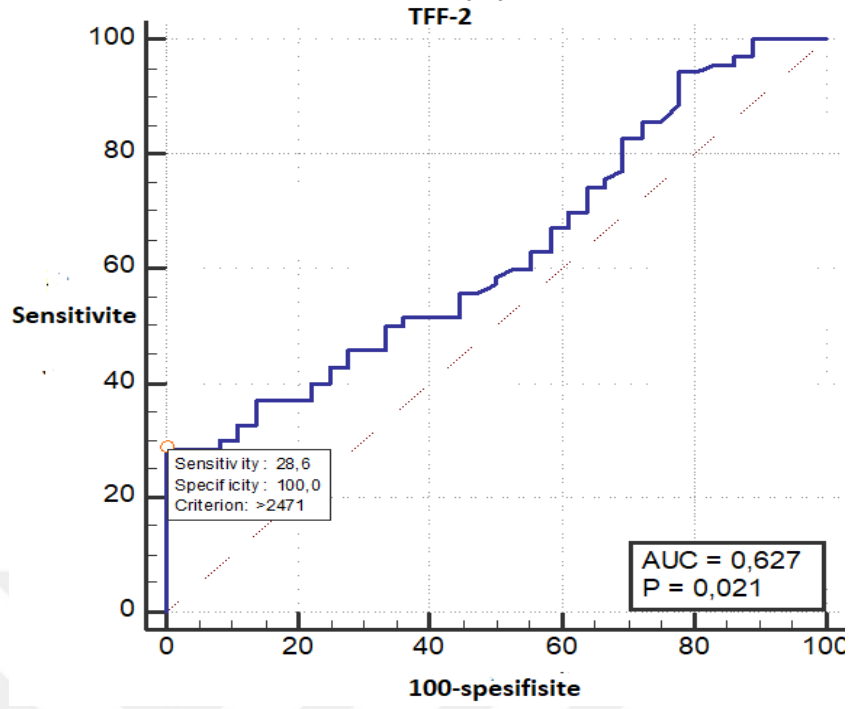
Tablo 16: Gastrointestinal Kanama Bölgesini Öngörebilecek TFF-2 Düzeyi ROC Analizi Sonuçları

Kesim Noktası	Eğri Altındaki Alan	%95 Güven Aralığı	p	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
2471.0	0.627	0.519-0.735	0.02	28.6	100.0

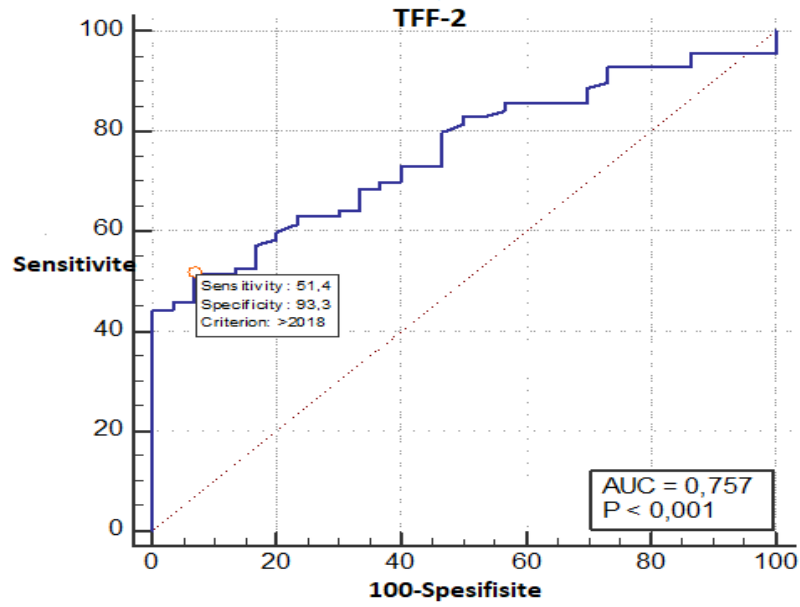
ÜĞİS kanama bölgesini, kontrol(sağlıklı) grubundan ayırabilecek TFF-2 düzeyi kesim noktası ROC analizi sonucunda 2018.0 ng/mL olarak saptandı (Şekil 4). Eğri altında kalan 0.757 iken %95 GA 0.665-0.850 idi. (p<0.001). Spesifisitesi mükemmel (%93.3) iken sensitivitesi düşüktü (%51.4) (Tablo 17).

Tablo 17: Üst Gastrointestinal Kanama Bölgesini Kontrol Grubundan Ayırabilecek TFF-2 Düzeyi ROC Analizi Sonuçları

Kesim Noktası	Eğri Altındaki Alan	%95 Güven Aralığı	p	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
2018	0.757	0.665-0.850	<0.001	51.4	93.3



Şekil 3: Gastrointestinal Kanama Bölgesini Öngörebilecek TFF-2 Düzeyi ROC Analizi (ÜGİS/AGİS)



Şekil 4: Üst Gastrointestinal Kanama Bölgesini Kontrol Grubundan Ayırabilecek TFF-2 Düzeyi ROC Analizi (ÜGİS/kontrol)

5. TARTIŞMA

GİS kanamaları, tıbbi aciller arasında hastaneye başvurularının önemli bir nedeni olmakla beraber, ciddi morbidite, mortalite ve sağlık sisteminin her basamağındaki kaynakların yoğun bir şekilde kullanımından sorumludur. GİS insidansı ile ilgili çok miktarda analiz literatürde yer almakta, aralarında farklılıklar görülmektedir; ÜGİS kanamalar için yılda 100.000 kişide 15-172 arasında, AGİS kanamalarda ise yılda 100.000 kişide 20,5-87 arasında değişmektedir ve mortalite oranları ise halen yüksekliğini korumakta olup ÜGİS kanamalarda %4,8 leri, AGİS kanamalarda %8 leri bulmaktadır(21). Hastaların klinik sonuçları çok değişkendir. Kanamaları kendiliğinden sınırlayan, acil müdahale gerektirmeyen hastalar uygun medikal tedavi ile ayaktan izlenebilirler, diğer bir taraftan ise kanama odağı ve stabilizasyonu saptanamayan hastalar, yüksek riskli girişimsel ve cerrahi müdahalelere, yoğun bakım yatışlarına ihtiyaç duymaktadır(16,17). Bu riskleri tahmin etmek için kullanılan bir çok skorlama sistemi mevcuttur, ancak hem prognozu hem de kanama odağını belirleyici bir faktör bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda AGİS ve ÜGİS kanama ayrımını yapmak, uygun erken müdahale, girişimsel işlemin seçilmesinde, hastanın risk değerlendirilmesinin daha isabetli bir şekilde yapılarak uygun takibinin(ayaktan, servis, yoğun bakım) yapılmasında faydalı olabileceğini öngörerek, son yıllarda literatürde yer almaya başlayan, lokalizasyonları ve fonksiyonları ile dikkat çeken TFF-2 biyobelirteçlerinin tüm bu değerlendirmelere katkı sağlayacağını düşünerek çalışmamızı gerçekleştirdik ve literatüre katkı sağlayacağını düşündük.

Tanımlanan ilk TFF molekülü olan TFF-2'nin literatürde fonksiyonları ve lokalizasyonları, gerek hayvan deneylerinde ve gerek klinik çalışmalarda ortaya konmuş olup, mide de gastrik mukoza boyun hücrelerinde ve epitel hücrelerinde, duodenal brunner bezlerinde büyük miktarda eksprese olduğu, özefagus, ince bağırsak ve kolonda ihmal edilebilir düzeyde eksprese olduğu tespit edilmiştir. Hasar olmadığı durumlarda mide mukozasının asit ve proteazlara karşı korunmasında, gastrointestinal hasar durumunda ise hızla sekresyonunu artırarak, hücre göçünü sağlayıp, hasarlı mukozayı eski haline çevirip güçlendirdiği ortaya konmuştur. Çalışmamızda ise TFF-2'nin lokalizasyonunun ve hasara sekonder artışının avantajını kullanarak GİS

kanamalarda odak tespitini ve klinik sonlanımla ilişkisini, mevcut kullanılan skorlarla(AIMS65, Glaskow-Blatchford, Rockall(pre/tam endoskopik), Forrest, Oakland) beraber kullanılabilirliğini hedefledik (12–14,125,129–132).

Çalışmamızın Türkiye'nin en büyük hastanelerinden biri olan, yıllık acil hasta başvuru sayısının yaklaşık 400.000 sayılarına ulaştığı bilinen, çevre illerden çok sayıda hasta sevki alan, acil olarak girişimsel, endoskopik, cerrahi tüm prosedürlerin uygulanabildiği, 3. basamak bir Merkez olan Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde gerçekleştirilmesi, popülasyonun genelini yansıtmada büyük bir avantaj olarak değerlendirilmektedir.

Yüz altı kişiden oluşan hasta grubumuzun yaş ortalaması literatürdeki çalışmalara (Laursen ve ark. 2305 vakalık çalışmasında ortalama yaş 64.2 ve Velayos ve ark çalışmasında ortalama yaş 69) yaş ortalaması ile benzer olarak $66,08 \pm 14,05$ 'dir (134,135).

Robertson ve ark. yaptığı 424 hasta grubunun olduğu bir çalışmada erkek hasta oranı %66 olarak bulunmuş, bizim çalışmamızda da bu orana benzer olarak hastalarımızın cinsiyet oranı; erkek (%64,2), kadın(%35,8) olarak hesaplanmıştır (136).

Hastalarımızın acil servise prezentasyonunda en sık melena (%50), 2. sıklıkta hematokezya (%35),sonrasında sırayla hematemez (%14), hematemez+melena(%7) saptanmıştır, literatürdede benzer şekilde Ratiu ve ark. yapmış olduğu çalışmada varis dışı kanaması olan 995 hastada en sık iki prezentasyon çalışmamıza benzer olarak, melena (%50,2), hematokezya(%25) bulunmuş. (137).

Saydam ve ark. Yapmış olduğu sistematik derlemede ÜGİS kanamaların insidansı, AGİS kanamalardan daha yüksek olarak bulunmuş, bizim çalışmamızda da benzer olarak ÜGİS(%66) olarak bulunmuştur (21).

Hasta grubumuzda komorbiditesi olanlar (%78,3), en sık hipertansiyon (%52,8) görülmüş, Gölge ve ark. yapmış olduğu 285 hastalı GİS kanamalı hastaların takibinde komorbidite oranı bizim çalışmamızdan daha düşük olarak komorbidite oranı %69,46, benzer olarak en sık hipertansiyon(%31,58)saptanmış (138). Antiagregan ve antikoagülanlar GİS kanamaları için risk faktörleridir (139). Türkiye'den Okutur ve ark. 'nın 230 GİS kanamalı bir çalışması analiz edildiğinde

antikoagulan ve/veya antiagregan oranı %41,73 olarak hesaplanmış, ancak bizim çalışmamızda %53,8 olarak literatüre göre yüksek saptanmıştır (140). Bizim çalışmamızda komorbidite, antikoagulan ve antiagregan kullanımının literatüre göre yüksek bulunması, çalışmamızın 3.basamak referans hastanede olması nedeniyle, komorbidite ve antikoagulan/antiagregan tedavi alan hastaların sevk edilmesi nedeniyle olduğunu düşündük.

Çalışmamızda hastalarımızın (%37,7) hipotansif ve/veya taşikardikti(>100), literatürle karşılaştırıldığında daha düşük görüldü (Kisuule ve ark.'nın çalışmasında %56,25) (141).

İlk 24 saatte ES replasman ihtiyacı olan hastalarımızın oranı, ÜGİS kanamasında (%44,3), AGİS kanaması olanlarda (%25,0)'ti, literatürdeki transfüzyon ihtiyacı oranları ÜGİS kanamasında (%42,1), AGİS kanamasında (%26,3) olarak benzerdir (142,143). Hasta grubunda yoğun bakım ihtiyacı olanlar %26,4 olarak hesaplanmış olup, literatür bu konuda kısıtlı olmakla beraber, ülkemizde yapılan Ayık ve ark.'ının çalışmasında %12,8 olarak görülmüş, instabil hastaların daha çok sevk edildiği 3. basamak hastane olmasının bir sonucu yorumlanmıştır.

5 ayrı çalışmayı inceleyen sistematik derlemede, non varisyonel-ÜGİS kanamada rekanama(%2,9-20,3), 2 çalışmada ise AGİS kanamada (6,7 ve 13,5) olarak hesaplanmış (19,21,144), bizim çalışmamızda tüm hastaların tekrar kanama oranı %10,4, ÜGİS'de (%5,7), AGİS'te(%19,4) şeklinde hesaplanmış istatistiksel olarak AGİS kanamalı hastalarımızda rekanama daha yüksekti ($p=0.04$).

Hasta grubumuzun hastanede ortalama yatış süresi 7,5 (3-11), ÜGİS'te 7,0 (2,0-9,0), AGİS'te 9,5 (4,5-14,0) gündü ve istatistiksel olarak AGİS kanamalarda yatış günü yüksekti ($p=0.04$). Literatürde ise yatış süresi çok değişkendi: ÜGİS kanamasında; Robertson ve ark.'ın çalışmasında ortalama 5gün (3-10), Gölgeci ve ark.'ın çalışmasında ortalama 8,3 gün (136,138), AGİS kanamasında; Oakland ve ark.'ın ortalama 3gün, Lanas ve ark.'ın ortalama 11,6 olarak bulunmuş (3,143).

İstatistiksel olarak çalışmamızda, AGİS kanamalarındaki, hem yatış günü hemde rekanama oranlarının, ÜGİS kanamalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Tekrar kanama olarak ve yatış süresinin literatürün tam tersine AGİS kanamalarındaki yüksekliğin nedeni, AGİS kanama odağı saptanan hastanın sayısının düşük olmasına

bağlanabilir, kanama odağının etyolojisini saptamak için elektif kolonoskopi gerekliliğine bağladık.

Mortalite ise çalışmamızda %1,9 olarak saptandı. Literatürde ÜGİS kanamada %0,7-4,8 arasında, AGİS kanamada %0,5-8 arasında görülmüştü((21)). Mortalitenin değişkenliği, literatürdeki çalışmalardaki 3. yada 2. basamak hastane farklılıklarından, hasta sayısının düşük ya da yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda TFF-2 nin lokalizasyonu düşünülerek, özefagus orjinli kanamalar alınmamış (özefajit,varis, Mallory-Weiss) olup, 70 ÜGİS kanaması tanısı konulan hastadan %78,1' i ülser olarak Forrest sınıflamasına dahil edilmiştir, literatürde varis dışı ÜGİS kanamalarda etyoloji olarak ülser oranları çok değişken (%31-67 arasında) olmakla beraber, bu çalışmalarda özefajitler (%3-12), Mallory-Weiss(%4-8) dışlanmadığı için (145–147), bizim çalışmamızda daha yüksek oran bulunmuştur. Bu durumun beslenme alışkanlığımızdan ve helicobacter pylori eradikasyonundaki, ülkemizdeki antibiyoterapi direnciyle ilişkilendirilebilir (148).

ÜGİS ve AGİS kanamalı hastalarımızın karşılaştırılmasında; nabız ve ilk 24 saatte replase edilen ES miktarı ÜGİS kanamada istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0.02$ & $p=0.045$, sırasıyla) .Literatürü incelediğimizde ise çalışmamıza paralel olarak, Hearnshaw ve ark'ın yaptığı 6750 ÜGİS kanamalı hasta analizinde, taşikardi %22 (146), Oakland ve ark.'ın yaptığı 2528 AGİS kanamalı hastada taşikardi %15,3 (143), Lanas ve ark'ın çalışmasında ÜGİS kanamasında ES transfüzyonu $1,50 \pm 2.32$, AGİS de 1.29 ± 2.41 bulunmuş (3)olup, ÜGİS kanamalarda taşikardi ve transfüzyon miktarının yüksek olması , mortalitesinde daha yüksek olmasının nedenlerinden biri olabilir.

Kanama odağı ÜGİS olan hastalarla, AGİS olan hastalarımızın laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında: ÜGİS kanamalarında anlamlı olarak üre, BUN/kreatinin oranı ve trombosit sayısı yüksekti ($p<0.001$ & $p<0.001$ & $p=0.02$), albumin, hemoglobin ve hematokrit değerleri düşüktü ($p=0.01$ & $p=0.001$ & $p=0.001$, sırasıyla). Literatürde de hemoglobin ve hematokrit düşüklüğünün, üre, BUN/kreatinin oranının yüksekliğinin ÜGİS kanama olasılığını arttırdığı tespit edilmiştir, hipoalbuminemi ise AİMS65 te de yer almasıyla ÜGİS kanamalarda mortaliteyi arttıran bir değer olduğu

gösterilmiş; bu durum ÜGİS kanamalarının ,AGİS ‘ e göre mortalite oranlarının daha fazla olmasının nedenlerinden birisi olabilir (4,69,149).

Literatürde Trefoil Faktör ailesi ve TFF-2 ile ilgili, hayvan deneyleri ve patolojik yaklaşımlarla GİS üzerindeki fonksiyonları ve lokalizasyonları ile ilgili çalışmalar sıkça yer bulmakta, klinik çalışmalarda giderek artmaktadır(11,113), ancak GİS kanama ile ilgili bir çalışması bulunmaması çalışmamızın özgünlüğünü ve literatüre yeni bir bakış açısı getirmesi açısından önemlidir.

Literatürde mukozal bariyerde önemli rolleri olduğu gösterildikten sonra, klinik çalışmalardan Xie ve ark.'nın yapmış olduğu akut pankreatitlerde GİS hasarını tespit etmede TFF-2'nin kullanılabileceğini göstermesi, bizim bu molekülün GİS kanamalarında hem lokalizasyonu (alt/üst) hemde klinik sonlanımı tahmin etmede yeri olabileceğini düşündürdü (15).

ÜGİS ve AGİS kanamalı 106 bireyden oluşan hastalarımızın kan örneklerinde çalıştığımız TFF-2 düzeyi, ÜGİS ve AGİS kanamaların ayrımını yapmada istatistiksel olarak anlamlı olarak sonuçlanmıştır ($p=0.03$). Bu sonuçla TFF-2 molekülü acil servislerde kullanılabilir, kanama odağını belirlemede bir yol gösterici olabilir, bu da daha hızlı müdahalelere ve girişimsel işlemleri odaklı olarak yönlendirip, işlem miktarının azaltılabilmesine katkı sağlayabilir, girişimsel işlemlerden sonra odak saptanamayan hastalarda da klinisyene yol gösterici olabilir.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun kan örnekleri, TFF-2 kitinin klavuzuna uyularak santrifüj sonrası serumda çalışıldı. Xie ve ark.'ın çalışmasında ise TFF-2 plazmadan çalışılmış, Aikou ve ark.'ın TFF-1,2,3 ile yaptığı çalışmada ise serumda gösterilmiş (15,127).

ÜGİS kanamada TFF-2 düzeyleri kronik böbrek hastalığında(evre 1-2-3) anlamlı olarak yüksekti ($p=0.006$), çalışmamıza benzer olarak Lebherz-Eichinger ve ark.'ın yaptığı çalışmada kronik böbrek yetmezliğinde idrar TFF-2 nin hastalığın ilerlemesi ile azalırken, idrar ve serum TFF-2 nin ise erken KBH evresinden, ileri evrelere doğru progresif olarak arttığı bulunmuş. Ancak bu çalışmada erken evre ile ilgili serum TFF-2'deki farklılıktan ziyade, idrardaki fonksiyonel atım açısından normale göre farklılıklar ön plana çıkarılmış. Bizim çalışmamızda ileri (evre 4-5) KBH hastaları dahil edilmediği için, çalışmamızın sonuçlarını etkilemediğini düşündük.

Önceki çalışmaları da destekleyici olarak çalışmamızın bu bulgusunu vurgulamak istedik (150).

TFF-2 düzeyleri ÜGİS kanama grubunda, ilk 24 saat ES replasmanı ihtiyacı olanlarda ($p=0.001$), mental durum değişikliği gelişenlerde ($p=0.02$) ve mortalite gerçekleşenlerde ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. Bu sonuç, daha önceki patoloji çalışmalarında hasar durumunda TFF-2 artışının, ve bir klinik çalışma olan Xie ve ark.'ın akut pankreatitte hastaların klinik şiddetinin artışıyla, TFF-2 düzeyinin artışı göstermesine benzer olarak sonuçlanması (15,113), TFF-2 düzeyinin sadece kanama odağını belirlemesinin yanında, hasarın büyüklüğünün belirteci olarak da kullanılabileceğinin, bu durumun klinik progresyonun, mortalitenin, tedavi ihtiyacının da bir göstergesi olarak kullanılabileceğini ispatlar niteliktedir.

Çalışmamızda TFF-2'nin ÜGİS kanamalar lehine daha yüksek bulunması, ÜGİS kanamaların en sık nedeni olan peptik ülserin, çalışmamızda da literatüre benzer ve hatta daha yüksek oranda bulunması(%78,1) ve peptik ülserin oluşmasında en çok suçlanan etkenin h.pylori olması (139), bizden önceki çalışmalarda Xia, H H-X ve ark.'ın h.pylori pozitif hastaların gastrik biyopsilerinde ve Aikou ve ark.'ın h.pylori pozitif kontrol grubunda h.pylori negatif kontrol grubuna göre, serum da TFF-2 düzeyinin yüksek olarak bulmasını (127,151), destekler niteliktedir.

Çalışmamızda TFF-2 düzeyleri AGİS ve ÜGİS kanaması olan tüm hasta gruplarında; ilk 24 saat replase edilen ES miktarının yüksekliği ($p=0.004$) ile, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin düşüklüğüyle ($p=0.005$, $p=0.02$) korelasyon analizinde anlamlı bulunmuştur. Taha ve ark.'ın çalışmada, yüksek transfüzyon oranının ve hemoglobin düşüklüğü mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştü (142), bu bize TFF-2'nin sadece AGİS kanamasında değil, tüm varis dışı GİS kanamalarında klinik takip ve tedavide yol gösterici olabileceğini düşündürür.

TFF-2 düzeyinin, ÜGİS kanama grubunda, AIMS65 ($p=0.007$), Pre-Rockall ($p=0.048$), Tam-Rockall($p=0.04$) risk skorlarındaki yükseklikle istatistiksel olarak ilişkili olduğu saptanmış, literatürde tekrarlı çalışmalarla bu risk skorlarının doğrulaması yapılmış (152) (Radaelli ve ark) ve hali hazırda en sık kullanan bu skorların TFF-2 düzeyi ile pozitif korelasyonu olduğunun saptanması, biyobelirteç

olarak erken risk belirlenmesinde kullanılabilir, hastane yatışlarını ve sağlık sistemine olan yükü azaltmada etkili olabilir.

ÜGİS kanama ile kontrol grubu arasında TFF-2 düzeylerindeki ilişkinin yaş ve cinsiyetten bağımsız ilişkisi incelendiğinde TFF-2'nin ÜGİS kanamada istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü (OR: 1.003, %95 GA 1.001-1.005, $p=0.001$). AGİS kanama ile kontrol grubu arasında bu durum incelendiğinde anlamlı bir fark yoktu (OR: 1.001, %95 GA 1.000-1.003, $p=0.14$). Bu da bize TFF-2'nin tek başına hastaların ÜGİS kanaması olup olmadığı hakkında da fikir sağlayabileceğini, yani sağlıklı bireylerle ÜGİS kanaması olan hastaları ayırabileceğini, ancak sağlıklı bireylerle AGİS kanama hakkında fikir veremeyeceğini gösterir. GİS kanamalarında, kanama bölgesini (alt/üst) öngörebilecek TFF-2 düzeyi ROC analizi sonucunda 2471.0 olarak saptandı. Eğri altında kalan 0.627 iken %95 GA 0.519-0.735 idi ($p=0.02$). Spesifisitesi mükemmel (%100) iken sensitivitesi düşüktü (%28.6).

Bu çalışmamızla TFF-2 düzeyinin, GİS kanamaların ayırımında (AGİS/ÜGİS) kullanılabileceğini, özellikle ÜGİS kanamalı hastaların prognozunu, replasman gereksinimlerini, klinik progresyonlarını ve sonlanım noktalarını belirleyebileceğini göstermiş olduk. Bu öngörücü biyobelirteçin, sağlık sistemindeki maliyetlerin azaltılmasına katkı sağlayacağını, hekimlere hastaların triyajından, tedavi protokollerini uygulamalarına kadar, tüm basamaklarda yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

- 1) Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılıklardan birisi tek merkezli olmasıdır.
- 2) Hastaların 3 aylık takipleri sonrası kontrol TFF-2 düzeyinin ölçülememesi, kanama olmadığı dönemdeki serum TFF-2 verilerine ulaşılamayıp korelasyonun yapılamamasına neden olmuştur.
- 3) Hasta sayısının düşük olması bir diğer kısıtlılığımızdır, ancak çalışmanın prospektif olarak dizayn edilmesi gücünü arttırmıştır.
- 4) Metabolik bir peptit olan serum TFF-2 vucut kitle indeksinden etkilenebilir, ancak bizim hasta ve sağlıklı gönüllülerin vucut kitle indeksi kaydı yapılamamıştır, bu durum vki ile TFF-2'nin korelasyon yapılamamasına neden olmuştur.

6. SONUÇ

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran 106 hasta, 30 sağlıklı gönüllü değerlendirildi. Elde edilen sonuçlara göre:

- 1) Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması 66,08'idi, %64,2'si erkek, %35,8'i kadındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 61'di, kadın:erkek oranı 1'di.
- 2) Hastaların en sık prezentasyonu melenaydı.
- 3) Hastaların %66'ı ÜGİS kanaması, %34'ü ÜGİS kanaması olarak saptandı.
- 4) Hastalar içerisinde en sık görülen komorbite hipertansiyondu.
- 5) İlk 24 saatte ES replasman ihtiyacı ÜGİS kanamasında daha yüksekti(%44,3 > 25,0).
- 6) Hastaların %26,4 'ü yoğun bakımda takip edilmişti.
- 7) Hastanede yatış süresi ÜGİS kanamada 7,0 gün, AGİS kanamada 9,5 olarak AGİS kanamada yatış süresi daha fazlaydı.
- 8) Hastaların %98,1'i taburcu olurken, %1,9 u exitus oldu.
- 9) Hastalardaki mortalite ÜGİS'de daha yüksekti.
- 10) Tüm hastalarda rekanama oranı %10,4 olarak hesaplandı, AGİS kanamasında daha fazlaydı.
- 11) ÜGİS kanamada ensık endoskopik tanı peptik ülserdi(%78,1).
- 12) ÜGİS kanamada taşikardi ve replase edilen ES miktarı daha fazlaydı (p=0.02 & p=0.045, sırasıyla).
- 13) ÜGİS kanamalarında, AGİS'e göre üre,BUN/kreatinin oranı ve trombosit sayısı daha yüksekti (p<0.001 & p<0.001 & p=0.02), hemoglobin,hematokrit,albumin değeri daha düşüktü (p=0.01 & p=0.001 & p=0.001, sırasıyla).

- 14)** TFF-2 düzeyi, ÜGİS ve AGİS kanamaların ayırımını yapmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve ÜGİS kanamasında daha yüksektir.(p=0.03)
- 15)** TFF-2 düzeyi ÜGİS kanamalarda, ilk 24 saat ES replasmanı ihtiyacı olanlarda (p=0.001), mental durum değişikliği gelişenlerde (p=0.02) ve mortalite gerçekleşenlerde (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti.
- 16)** TFF-2 düzeyleri, tüm hasta grubunda;ilk 24 saat replase edilen ES miktarının yüksekliğiyle (p=0.004), hemoglobin ve hematokrit değerlerinin düşüklüğüyle (p=0.005, p=0.02) korelasyon analizinde anlamlı bulunmuştur.
- 17)** TFF-2 düzeyinin, ÜGİS kanama grubunda, AIMS65 (p=0.007), Pre-Rockall (p=0.048), Tam-Rockall(p=0.04) risk skorlarındaki yükseklikle istatistiksel olarak korelasyonu saptandı.
- 18)** ÜGİS kanama ile kontrol grubu arasında TFF-2 düzeylerindeki ilişkinin yaş ve cinsiyetten bağımsız ilişkisi incelendiğinde TFF-2'nin ÜGİS kanamada istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü (OR: 1.003, %95 GA 1.001-1.005, p=0.001).
- 19)** GİS kanamalarında, kanama bölgesini (alt/üst) öngörebilecek TFF-2 düzeyi ROC analizi sonucunda 2471.0 pg/mL (%95 GA 0.519-0.735, (p=0.02)), ÜGİS kanamayı, kontrol(sağlıklı) grubundan ayırabilecek TFF-2 düzeyi 2018.0 pg/mL (%95 GA 0.665-0.850, (p<0.001)) olarak saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. *BMJ*. 30 Ağustos 1997;315(7107):510-4.
2. Hilsden RJ, Shaffer EA. Management of gastrointestinal hemorrhage. *Can Fam Physician*. Kasım 1995;41:1931-41.
3. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, vd. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. Temmuz 2009;104(7):1633-41.
4. Srygley FD, Gerardo CJ, Tran T, Fisher DA. Does this patient have a severe upper gastrointestinal bleed? *JAMA*. 14 Mart 2012;307(10):1072-9.
5. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, Mowat C, Gaya DR, Thompson E, vd. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet Lond Engl*. 03 Ocak 2009;373(9657):42-7.
6. Ghassemi KA, Jensen DM. Lower GI bleeding: epidemiology and management. *Curr Gastroenterol Rep*. Temmuz 2013;15(7):333.
7. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, vd. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. Ağustos 2005;100(8):1685-93.
8. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. Şubat 1995;90(2):206-10.
9. Wuerth BA, Rockey DC. Changing Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the Last Decade: A Nationwide Analysis. *Dig Dis Sci*. Mayıs 2018;63(5):1286-93.
10. Cryer B, Mahaffey KW. Gastrointestinal ulcers, role of aspirin, and clinical outcomes: pathobiology, diagnosis, and treatment. *J Multidiscip Healthc*. 03 Mart 2014;7:137-46.
11. Aihara E, Engevik KA, Montrose MH. Trefoil Factor Peptides and Gastrointestinal Function. *Annu Rev Physiol*. 10 Şubat 2017;79:357-80.

12. Hanby AM, Poulson R, Singh S, Elia G, Jeffery RE, Wright NA. Spasmolytic polypeptide is a major antral peptide: distribution of the trefoil peptides human spasmolytic polypeptide and pS2 in the stomach. *Gastroenterology*. Ekim 1993;105(4):1110-6.
13. Jørgensen KD, Diamant B, Jørgensen KH, Thim L. Pancreatic spasmolytic polypeptide (PSP): III. Pharmacology of a new porcine pancreatic polypeptide with spasmolytic and gastric acid secretion inhibitory effects. *Regul Pept*. Mart 1982;3(3-4):231-43.
14. Lefebvre O, Wolf C, Kédinger M, Chenard MP, Tomasetto C, Chambon P, vd. The mouse one P-domain (pS2) and two P-domain (mSP) genes exhibit distinct patterns of expression. *J Cell Biol*. Temmuz 1993;122(1):191-8.
15. Xie RL, Chen WW, Qi MZ, Tan D, Zhao B, Huang J, vd. Trefoil factor-2, an early predictor for acute gastrointestinal injury in patients with acute pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 16 Temmuz 2021;100(28):e26624.
16. Jd L, A B, Ar L, Js S. Initial evaluation of rectal bleeding in young persons: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 15 Ocak 2002 [a.yer 26 Şubat 2024];136(2). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790061/>
17. Lee EW, Laberge JM. Differential diagnosis of gastrointestinal bleeding. *Tech Vasc Interv Radiol*. Eylül 2004;7(3):112-22.
18. Manning-Dimmitt LL, Dimmitt SG, Wilson GR. Diagnosis of gastrointestinal bleeding in adults. *Am Fam Physician*. 01 Nisan 2005;71(7):1339-46.
19. Gf L. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Mart 1997 [a.yer 26 Şubat 2024];92(3). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9068461/>
20. Gf L. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Şubat 1995 [a.yer 26 Şubat 2024];90(2). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7847286/>
21. Saydam ŞS, Molnar M, Vora P. The global epidemiology of upper and lower gastrointestinal bleeding in general population: A systematic review. *World J Gastrointest Surg*. 27 Nisan 2023;15(4):723-39.
22. Esrailian E, Gralnek IM. Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Epidemiology and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 01 Aralık 2005;34(4):589-605.

23. Boonpongmanee S, Fleischer DE, Pezzullo JC, Collier K, Mayoral W, Al-Kawas F, vd. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated. *Gastrointest Endosc.* 01 Haziran 2004;59(7):788-94.
24. Kamboj AK, Hoversten P, Leggett CL. Upper Gastrointestinal Bleeding: Etiologies and Management. *Mayo Clin Proc.* 01 Nisan 2019;94(4):697-703.
25. Ali T, Harty RF. Stress-induced ulcer bleeding in critically ill patients. *Gastroenterol Clin North Am.* Haziran 2009;38(2):245-65.
26. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD, Practice Guidelines Committee of American Association for Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* Eylül 2007;102(9):2086-102.
27. Lyles T, Elliott A, Rockey DC. A risk scoring system to predict in-hospital mortality in patients with cirrhosis presenting with upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol.* Eylül 2014;48(8):712-20.
28. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med.* 13 Ekim 1988;319(15):983-9.
29. Savides TJ. Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding. İçinde: *Practical Gastroenterology and Hepatology Board Review Toolkit* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [a.yer 27 Şubat 2024]. s. 138-44. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119127437.ch22>
30. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, vd. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition ,Peptic ulcer disease and related disorders,Gastrointestinal Bleeding. Mcgraw-hill; 2008.
31. Esophagitis and its causes: Who is “guilty” when acid is found “not guilty”? - PubMed [İnternet]. [a.yer 26 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533657/>
32. Guntipalli P, Chason R, Elliott A, Rockey DC. Upper gastrointestinal bleeding caused by severe esophagitis: a unique clinical syndrome. *Dig Dis Sci.* Aralık 2014;59(12):2997-3003.
33. Kortas DY, Haas LS, Simpson WG, Nickl NJ, Gates LK. Mallory-Weiss tear: predisposing factors and predictors of a complicated course. *Am J Gastroenterol.* Ekim 2001;96(10):2863-5.

34. Sheibani S, Kim JJ, Chen B, Park S, Saberi B, Keyashian K, vd. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* Temmuz 2013;38(2):144-50.
35. Arpurt JP, Lesur G, Heresbach D, Soudan D, Barrioz T, Richard-Molard B. Consensus en endoscopie digestive: h morrhagie digestive basse aigu . *Acta Endosc.* 01 Ekim 2010;40(5):379-83.
36. Gayer C, Chino A, Lucas C, Tokioka S, Yamasaki T, Edelman DA, vd. Acute lower gastrointestinal bleeding in 1,112 patients admitted to an urban emergency medical center. *Surgery.* Ekim 2009;146(4):600-6; discussion 606-607.
37. Boley SJ, Sammartano R, Adams A, DiBiase A, Kleinhaus S, Sprayregen S. On the nature and etiology of vascular ectasias of the colon. Degenerative lesions of aging. *Gastroenterology.* Nisan 1977;72(4 Pt 1):650-60.
38. Boley SJ, DiBiase A, Brandt LJ, Sammartano RJ. Lower intestinal bleeding in the elderly. *Am J Surg.* Ocak 1979;137(1):57-64.
39. Korkis AM, McDougall CJ. Rectal bleeding in patients less than 50 years of age. *Dig Dis Sci.* Temmuz 1995;40(7):1520-3.
40. Peery AF. Colonic diverticula and diverticular disease: Ten Facts A Clinician Should Know. *N C Med J.* 2016;77(3):220-2.
41. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, Kovacs TO. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med.* 13 Ocak 2000;342(2):78-82.
42. Barnert J, Messmann H. Management of lower gastrointestinal tract bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 01 Nisan 2008;22(2):295-312.
43. Mott T, Latimer K, Edwards C. Hemorrhoids: Diagnosis and Treatment Options. *Am Fam Physician.* 01 Şubat 2018;97(3):172-9.
44. Davis BR, Lee-Kong SA, Migaly J, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* Mart 2018;61(3):284-92.
45. Goligher JC. Surgery of the anus, rectum and colon. *Bailliere Tindall.* 1980;924-5.
46. Dray X, Camus M, Coelho J, Ozenne V, Pocard M, Marteau P. Treatment of gastrointestinal angiodysplasia and unmet needs. *Dig Liver Dis.* 01 Temmuz 2011;43(7):515-22.

47. Richter JM, Christensen MR, Colditz GA, Nishioka NS. Angiodysplasia. Natural history and efficacy of therapeutic interventions. *Dig Dis Sci.* Ekim 1989;34(10):1542-6.
48. Junquera F, Feu F, Papo M, Videla S, Armengol JR, Bordas JM, vd. A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology.* 01 Kasım 2001;121(5):1073-9.
49. Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding. Part II: etiology, therapy, and outcomes. *Gastrointest Endosc.* Şubat 1999;49(2):228-38.
50. Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol.* Nisan 2016;111(4):459-74.
51. Rex DK, Lewis BS, Waye JD. Colonoscopy and endoscopic therapy for delayed post-polypectomy hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 1992;38(2):127-9.
52. Becq A, Rahmi G, Perrod G, Cellier C. Hemorrhagic angiodysplasia of the digestive tract: pathogenesis, diagnosis, and management. *Gastrointest Endosc.* Kasım 2017;86(5):792-806.
53. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 Kasım 2012;11(11):CD001167.
54. Barr W, Smith A. Acute Diarrhea in Adults. *Am Fam Physician.* 01 Şubat 2014;89(3):180-9.
55. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med.* 01 Ocak 2004;350(1):38-47.
56. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl.* 29 Nisan 2017;389(10080):1756-70.
57. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, vd. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* Aralık 2012;18(12):2218-24.
58. Robert JR, Sachar DB, Greenstein AJ. Severe gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. *Ann Surg.* Mart 1991;213(3):207-11.
59. Sagar J, Kumar V, Shah D. Meckel's diverticulum: a systematic review. *J R Soc Med.* 2006;99(10):501-5.
60. Marion Y, Lebreton G, Le Pennec V, Hourn E, Viennot S, Alves A. The management of lower gastrointestinal bleeding. *J Visc Surg.* 01 Haziran 2014;151(3):191-201.

61. Zuccaro G. Epidemiology of lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(2):225-32.
62. Wilkins T, Wheeler B, Carpenter M. Upper Gastrointestinal Bleeding in Adults: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 01 Mart 2020;101(5):294-300.
63. Khamaysi I, Gralnek IM. Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) - initial evaluation and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Ekim 2013;27(5):633-8.
64. Wilson ID. Hematemesis, Melena, and Hematochezia. İçinde: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editörler. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 3rd bs Boston: Butterworths; 1990 [a.yer 29 Şubat 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK411/>
65. Carlson SA. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding. *J Am Acad Nurse Pract.* Ekim 1999;11(10):441-9; quiz 450-2.
66. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. Clinical review: Hemorrhagic shock. *Crit Care.* 2004;8(5):373-81.
67. Usefulness and Validity of Diagnostic Nasogastric Aspiration in Patients Without Hematemesis [İnternet]. [a.yer 29 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://oce.ovid.com/article/00000566-200404000-00017>
68. Ernst AA, Haynes ML, Nick TG, Weiss SJ. Usefulness of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med.* 01 Ocak 1999;17(1):70-2.
69. Simon TG, Travis AC, Saltzman JR. Initial Assessment and Resuscitation in Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* Temmuz 2015;25(3):429-42.
70. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature.* 25 Mayıs 2000;405(6785):417.
71. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology.* Kasım 2007;133(5):1697-717.
72. Arakawa D, Ohmiya N, Nakamura M, Honda W, Shirai O, Itoh A, vd. Outcome after enteroscopy for patients with obscure GI bleeding: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* Nisan 2009;69(4):866-74.

73. Honda W, Ohmiya N, Hirooka Y, Nakamura M, Miyahara R, Ohno E, vd. Enteroscopic and radiologic diagnoses, treatment, and prognoses of small-bowel tumors. *Gastrointest Endosc.* Ağustos 2012;76(2):344-54.
74. Ohmiya N, Nakagawa Y, Nagasaka M, Tahara T, Shibata T, Nakamura M, vd. Obscure gastrointestinal bleeding: diagnosis and treatment. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* Mart 2015;27(3):285-94.
75. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol.* Mart 2012;107(3):345-60; quiz 361.
76. Arasaradnam R, Donnelly M. Acute endoscopic intervention in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Postgrad Med J.* Şubat 2005;81(952):92-8.
77. Strate LL, Syngal S. Timing of colonoscopy: impact on length of hospital stay in patients with acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* Şubat 2003;98(2):317-22.
78. Jensen DM, Machicado GA. Colonoscopy for diagnosis and treatment of severe lower gastrointestinal bleeding. Routine outcomes and cost analysis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* Temmuz 1997;7(3):477-98.
79. Manner H, Plum N, Pech O, Ell C, Enderle MD. Colon explosion during argon plasma coagulation. *Gastrointest Endosc.* Haziran 2008;67(7):1123-7.
80. Jutabha R, Jensen DM, Chavalitdhamrong D. Randomized prospective study of endoscopic rubber band ligation compared with bipolar coagulation for chronically bleeding internal hemorrhoids. *Am J Gastroenterol.* Ağustos 2009;104(8):2057-64.
81. Feingold DL, Caliendo FJ, Chinn BT, Notaro JR, Oliver GC, Salvati EP, vd. Does hemodynamic instability predict positive technetium-labeled red blood cell scintigraphy in patients with acute lower gastrointestinal bleeding? A review of 50 patients. *Dis Colon Rectum.* Mayıs 2005;48(5):1001-4.
82. Olds GD, Cooper GS, Chak A, Sivak MV, Chitale AA, Wong RCK. The yield of bleeding scans in acute lower gastrointestinal hemorrhage. *J Clin Gastroenterol.* Nisan 2005;39(4):273-7.
83. Suzman MS, Talmor M, Jennis R, Binkert B, Barie PS. Accurate localization and surgical management of active lower gastrointestinal hemorrhage with technetium-labeled erythrocyte scintigraphy. *Ann Surg.* Temmuz 1996;224(1):29-36.

84. Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairath V, vd. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. Mayıs 2019;68(5):776-89.
85. Kuhle WG, Sheiman RG. Detection of active colonic hemorrhage with use of helical CT: findings in a swine model. *Radiology*. Eylül 2003;228(3):743-52.
86. Baum S, Athanasoulis CA, Waltman AC, Ring EJ. Gastrointestinal hemorrhage. II. Angiographic diagnosis and control. *Adv Surg*. 1973;7:149-98.
87. Hongsakul K, Pakdeejit S, Tanutit P. Outcome and predictive factors of successful transarterial embolization for the treatment of acute gastrointestinal hemorrhage. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. Mart 2014;55(2):186-94.
88. Fearnhead NS. Acute lower gastrointestinal bleeding. *Medicine (Baltimore)*. 01 Mart 2007;35(3):164-7.
89. Farner R, Lichliter W, Kuhn J, Fisher T. Total colectomy versus limited colonic resection for acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Surg*. Aralık 1999;178(6):587-91.
90. Im G, Aj S, Aj M, M C, J L, A L, vd. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy [Internet]*. Mart 2021 [a.yer 01 Mart 2024];53(3). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567467/>
91. Altraif I, Handoo FA, Aljumah A, Alalwan A, Dafalla M, Saeed AM, vd. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 01 Şubat 2011;73(2):245-50.
92. Barkun AN, Bardou M, Martel M, Gralnek IM, Sung JJY. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 01 Aralık 2010;72(6):1138-45.
93. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases the PPC of the AC of G. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46(3):922-38.
94. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a cochrane meta-analysis. *Gastroenterology*. 01 Mayıs 2003;124(5):1277-91.

95. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, Ko W, Kerlikowske K. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 01 Mart 2001;120(4):946-54.
96. Longacre AV, Garcia-Tsao G. A Commonsense Approach to Esophageal Varices. *Clin Liver Dis*. 01 Ağustos 2006;10(3):613-25.
97. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K, Rivilis S, vd. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol*. Nisan 2004;99(4):619-22.
98. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, vd. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 03 Ocak 2013;368(1):11-21.
99. ASGE Standards of Practice Committee, Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, vd. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. Ocak 2016;83(1):3-16.
100. Orpen-Palmer J, Stanley AJ. Update on the management of upper gastrointestinal bleeding. *BMJ Med* [Internet]. 01 Eylül 2022 [a.yer 29 Şubat 2024];1(1). Erişim adresi: <https://bmjmedicine.bmj.com/content/1/1/e000202>
101. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. Aralık 2011;74(6):1215-24.
102. Nakamura S, Matsumoto T, Sugimori H, Esaki M, Kitazono T, Hashizume M. Emergency endoscopy for acute gastrointestinal bleeding: Prognostic value of endoscopic hemostasis and the AIMS65 score in Japanese patients. *Dig Endosc*. 2014;26(3):369-76.
103. Liang PS, Saltzman JR. A National Survey on the Initial Management of Upper Gastrointestinal Bleeding. *J Clin Gastroenterol*. Aralık 2014;48(10):e93.
104. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, vd. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ*. 04 Ocak 2017;356:i6432.
105. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. Mart 1996;38(3):316-21.
106. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet Lond Engl*. 17 Ağustos 1974;2(7877):394-7.

107. Elmunzer BJ, Young SD, Inadomi JM, Schoenfeld P, Laine L. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol*. Ekim 2008;103(10):2625-32; quiz 2633.
108. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Ocak 2009;7(1):33-47; quiz 1-2.
109. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 25 Mart 2019;364:l536.
110. Oakland K, Jairath V, Uberoi R, Guy R, Ayaru L, Mortensen N, vd. Derivation and validation of a novel risk score for safe discharge after acute lower gastrointestinal bleeding: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Eylül 2017;2(9):635-43.
111. Oakland K, Kothiwale S, Forehand T, Jackson E, Bucknall C, Sey MSL, vd. External Validation of the Oakland Score to Assess Safe Hospital Discharge Among Adult Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding in the US. *JAMA Netw Open*. 07 Temmuz 2020;3(7):e209630.
112. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, Oakland K, Manes G, Radaelli F, vd. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. Ağustos 2021;53(8):850-68.
113. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. Temmuz 2008;135(1):41-60.
114. Taupin D, Podolsky DK. Trefoil factors: initiators of mucosal healing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Eylül 2003;4(9):721-32.
115. Hoffmann W. Trefoil Factor Family (TFF) Peptides and Their Links to Inflammation: A Re-evaluation and New Medical Perspectives. *Int J Mol Sci*. Ocak 2021;22(9):4909.
116. Thim L. Trefoil peptides: from structure to function. *Cell Mol Life Sci CMLS*. Aralık 1997;53(11-12):888-903.
117. Masiakowski P, Breathnach R, Bloch J, Gannon F, Krust A, Chambon P. Cloning of cDNA sequences of hormone-regulated genes from the MCF-7 human breast cancer cell line. *Nucleic Acids Res*. 20 Aralık 1982;10(24):7895-903.
118. Jakowlew SB, Breathnach R, Jeltsch JM, Masiakowski P, Chambon P. Sequence of the pS2 mRNA induced by estrogen in the human breast cancer cell line MCF-7. *Nucleic Acids Res*. 26 Mart 1984;12(6):2861-78.

119. Prud'homme JF, Fridlansky F, Le Cunff M, Atger M, Mercier-Bodart C, Pichon MF, vd. Cloning of a gene expressed in human breast cancer and regulated by estrogen in MCF-7 cells. DNA Mary Ann Liebert Inc. Şubat 1985;4(1):11-21.
120. Thim L. A surprising sequence homology. Biochem J. 01 Temmuz 1988;253(1):309.
121. Baker ME. Oestrogen-induced pS2 protein is similar to pancreatic spasmolytic polypeptide and the kringle domain. Biochem J. 01 Temmuz 1988;253(1):307-9.
122. Suemori S, Lynch-Devaney K, Podolsky DK. Identification and characterization of rat intestinal trefoil factor: tissue- and cell-specific member of the trefoil protein family. Proc Natl Acad Sci U S A. 15 Aralık 1991;88(24):11017-21.
123. Hoffmann W. Trefoil factor family (TFF) peptides and chemokine receptors: a promising relationship. J Med Chem. 12 Kasım 2009;52(21):6505-10.
124. Barrera GJ, Tortolero GS. Trefoil factor 3 (TFF3) from human breast milk activates PAR-2 receptors, of the intestinal epithelial cells HT-29, regulating cytokines and defensins. Bratisl Lek Listy. 01 Ocak 2016;117(6):332-9.
125. Kjelle S. The trefoil factor family - small peptides with multiple functionalities. Cell Mol Life Sci CMLS. Nisan 2009;66(8):1350-69.
126. Hoffmann W. TFF2, a MUC6-binding lectin stabilizing the gastric mucus barrier and more (Review). Int J Oncol. Eylül 2015;47(3):806-16.
127. Aikou S, Ohmoto Y, Gunji T, Matsuhashi N, Ohtsu H, Miura H, vd. Tests for Serum Levels of Trefoil Factor Family Proteins Can Improve Gastric Cancer Screening. Gastroenterology. Eylül 2011;141(3):837-845.e7.
128. Emidio NB, Hoffmann W, Brierley SM, Muttenthaler M. Trefoil factor family: unresolved questions and clinical perspectives. Trends Biochem Sci. 04 Nisan 2019;44(5):387.
129. Jj F, D T, Tj K, D C, Cm Z, Dk P, vd. TFF2/SP-deficient mice show decreased gastric proliferation, increased acid secretion, and increased susceptibility to NSAID injury. J Clin Invest [Internet]. Ocak 2002 [a.yer 06 Mart 2024];109(2). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11805131/>
130. Mh S, Ss P, R O, W H, E N. Trefoil factor family peptides in the human foetus and at birth. Eur J Clin Invest [Internet]. Temmuz 2011 [a.yer 06 Mart 2024];41(7). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21651517/>

131. S K, K Y, M S, K K, A S, K M, vd. Pathophysiological investigation of the gastric surface mucous gel layer of patients with *Helicobacter pylori* infection by using immunoassays for trefoil factor family 2 and gastric gland mucous cell-type mucin in gastric juice. *Dig Dis Sci* [Internet]. Aralık 2011 [a.yer 06 Mart 2024];56(12). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21559742/>
132. Aa S, M M, I R, M LP, P B, K K, vd. Increased susceptibility to *Yersinia enterocolitica* Infection of Tff2 deficient mice. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol* [Internet]. 2012 [a.yer 06 Mart 2024];30(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907484/>
133. Hu GY, Yu BP, Dong WG, Li MQ, Yu JP, Luo HS, vd. Expression of TFF2 and *Helicobacter pylori* infection in carcinogenesis of gastric mucosa. *World J Gastroenterol WJG*. 15 Mayıs 2003;9(5):910-4.
134. Laursen SB, Dalton HR, Murray IA, Michell N, Johnston MR, Schultz M, vd. Performance of new thresholds of the Glasgow Blatchford score in managing patients with upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Ocak 2015;13(1):115-121.e2.
135. Velayos FS, Williamson A, Sousa KH, Lung E, Bostrom A, Weber EJ, vd. Early predictors of severe lower gastrointestinal bleeding and adverse outcomes: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Haziran 2004;2(6):485-90.
136. Robertson M, Majumdar A, Boyapati R, Chung W, Worland T, Terbah R, vd. Risk stratification in acute upper GI bleeding: comparison of the AIMS65 score with the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems. *Gastrointest Endosc*. 01 Haziran 2016;83(6):1151-60.
137. Rațiu I, Lupușoru R, Popescu A, Sporea I, Goldiș A, Dănilă M, vd. Acute gastrointestinal bleeding: A comparison between variceal and nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Medicine (Baltimore)*. 11 Kasım 2022;101(45):e31543.
138. Gölge H, Ecirli Ş, Kutlu O, Başer H, Karasoy D. Üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle izlenen hastaların değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Derg*. 01 Eylül 2014;41(3):495-501.
139. Rotondano G. Epidemiology and Diagnosis of Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 01 Aralık 2014;43(4):643-63.
140. Okutur SK, Alkim C, Bes C, Gürbüz D, Kinik Ö, Gültürk E, vd. Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları: 230 olgunun analizi. *Akad Gastroenteroloji Derg*. 01 Nisan 2007;6(1):30-6.

141. Kisuule I, Seremba E, Kagimu M. Prevalence of gastrointestinal bleeding and frequency of selected predictors of mortality on the medical emergency ward at Mulago hospital. *Afr Health Sci.* Mart 2023;23(1):622.
142. Taha AS, McCloskey C, Craigen T, Angerson WJ, Shah AA, Morran CG. Mortality following blood transfusion for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Frontline Gastroenterol.* Ekim 2011;2(4):218-25.
143. Oakland K, Guy R, Uberoi R, Hogg R, Mortensen N, Murphy MF, vd. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. *Gut.* 01 Nisan 2018;67(4):654-62.
144. Bramley PN, Masson JW, McKnight G, Herd K, Fraser A, Park K, vd. The role of an open-access bleeding unit in the management of colonic haemorrhage. A 2-year prospective study. *Scand J Gastroenterol.* Ağustos 1996;31(8):764-9.
145. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, Bellina L, Rossi K, Groppo M, vd. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc.* 01 Ağustos 2009;70(2):212-24.
146. Hearnshaw SA, Logan RFA, Lowe D, Travis SPL, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut.* 01 Ekim 2011;60(10):1327-35.
147. Nahon S, Hagège H, Latrive JP, Rosa I, Nalet B, Bour B, vd. Epidemiological and prognostic factors involved in upper gastrointestinal bleeding: results of a French prospective multicenter study. *Endoscopy.* Kasım 2012;44(11):998-1008.
148. Emre S, Lux KM. TÜRKİYE’DE ANTİBİYOTİK TÜKETİM MİKTARININ VE BİRİNCİ BASAMAK SAĞLIK HİZMETLERİNDE ANTİBİYOTİK REÇETELEME UYGULAMALARININ OECD ÜLKELERİ İLE KARŞILAŞTIRMALI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ. *Sağlık Bilim Derg.* 09 Nisan 2021;30(1):56-62.
149. Balderas V, Bhore R, Lara LF, Spesivtseva J, Rockey DC. The hematocrit level in upper gastrointestinal hemorrhage: safety of endoscopy and outcomes. *Am J Med.* Ekim 2011;124(10):970-6.
150. Lebherz-Eichinger D, Tudor B, Ankersmit HJ, Reiter T, Haas M, Einwallner E, vd. Increased trefoil factor 2 levels in patients with chronic kidney disease. *PloS One.* 2017;12(3):e0174551.

151. Xia HHX, Yang Y, Lam SK, Wong WM, Leung SY, Yuen ST, vd. Aberrant epithelial expression of trefoil family factor 2 and mucin 6 in *Helicobacter pylori* infected gastric antrum, incisura, and body and its association with antralisation. *J Clin Pathol*. Ağustos 2004;57(8):861-6.
152. Radaelli F, Rocchetto S, Piagnani A, Savino A, Di Paolo D, Scardino G, vd. Scoring systems for risk stratification in upper and lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 01 Aralık 2023;67:101871.



8. ÖZGEÇMİŞ

I. Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Muhammet Göv

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Evli

İletişim Adresi:

E-posta Adresi:

Yabancı Dili: İngilizce

II. Eğitim Bilgileri

Gazi İlköğretim Okulu

Gaziantep Anadolu Lisesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

III- Ünvanları

2020- Asistan Doktor

IV. Mesleki Deneyimi

Nurdağı İlçe Devlet Hastanesi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

28.Mknz.Piyade Tug. Kom.Birinci Bas Muayene Mer.

SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-3985 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nde planlanan; Doç. Dr. İhsan Ateş’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Alt-Üst Gis (Non-Varisiyel)Kanama Ayrımında TFF-2’nin Rolü ve Klinik Sonlanımla İlişkisi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

25/04/2023

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alt-Üst Gis (Non-Varisiyel)Kanama Ayırımında TFF-2'nin Rolü ve Klinik Sonlanımla İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. İhsan Ateş			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Kliniği			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Muhammet GÖV'ün tezi)			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza 

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alt-Üst Gis (Non-Varisiyel)Kanama Ayrımında TFF-2'nin Rolü ve Klinik Sonlanımla İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-23-3985	Tarih: 25.04.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza: 

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alt-Üst Gis (Non-Varisiyel)Kanama Ayrımında TFF-2'nin Rolü ve Klinik Sonlanımla İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Türk Standartları Enstitüsü Direktifler Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza: _____

Etik Kurul Revizyon



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-24-6076 No'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde planlanan; Doç. Dr. İhsan Ateş'in sorumlu araştırmacısı olduğu "Alt-Üst Gis (Non-Varisiyel) Kanama Ayrımında TFF-2'nin Rolü ve Klinik Sonlanımla İlişkisi" konulu çalışma önemli değişiklik talebi ile incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

10/01/2024

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197–721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alt-Üst Gis (Non-Varisiyel) Kanama Ayrımında TTF-2'nin Rolü ve Klinik Sonlanımla İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİL EN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Belge Adı			Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒		-Gönüllülerin 3. ay kontrol kanlarının çalışmadan çıkarılması talebi -Hasta sayısının artırılması talebi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-24-6076 Tarih: 10/01/2024 Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 07.06.2023-250207



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100-250207
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik
Kurulu Kararları

07.06.2023

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 05.06.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 41 (kırk bir) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet ÖZLER
Dekan V.

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSDK4N0595* Pin Kodu : 73722

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:<http://sbu.edu.tr>
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

S NO	UZM.ÖĞR. ADI ve SOYADI	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ
1	Dr. Demet MUMCU	Ankara SUAM	Gebelerin beden algısı ile fiziksel aktivite tutumları arasındaki ilişkinin incelenmesi	Kabul Edildi.
2	Dr. Mammad JAFAROV	GTF Plastik ve Rekons.AD. Bşk.İlğı	Sıçan tendon yara iyileşmesi modelinde topikal ve sistemik uygulanan çoklu doymamış yağ asitlerinin peridentinöz adezyonlar üzerinde etkileri	Kabul Edildi.
3	Dr. Vusal RASULZADE	GTF Plastik ve Rekons.AD. Bşk.İlğı	Kontakt donuk rat modelinde topikal calendula ofgfcinalis ve matricaria recutita'nın yara iyileşmesi üzerine etkileri	Kabul Edildi.
4	Dr.Oğuz YILMAZ	GTF Acil Tıp AD.Bşk.İlğı	Acil serviste epileptik nöbet sonrası başvuran hastalarda Optik Sinir Kılıf Çapının, hastaneye yatarak tedavi edilen hastalarla ayakta tedavi ile taburcu edilen hastalarda karşılaştırılması	Kabul Edildi.
5	Dr. Muhammet GÖV	Ankara SUAM Şehir	Alt-üst gis(nonvarisiyel) kanama ayırımında TFF-2'nin rolü ve klinik sonuçları ile ilişkisi	Kabul Edildi.
6	Dr. Elif YILMAZ	Ankara SUAM Şehir	Çocuk acil serviste Kreatin Kinaz (CK) yüksekliği saptanmış hastalarda klinik ve laboratuvar bulguların değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
7	Dr. Zühre Melike ÖNCEBE	Ankara SUAM Şehir	Doğum ağırlığı 4000 gram ve üzeri olan bebeklerin antenatal ve perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
8	Dr. Songül KARAASLAN YARŞI	Ankara SUAM Şehir	Ektopik gebelikte medikal tedavinin başarısız olup cerrahi tedavi gerektiren faktörlerin incelenmesi	Kabul Edildi.
9	Dr. Ayşen Dilara AKAR HOROZ	Ankara SUAM Şehir	Ankara Şehir Hastanesi Sigara Bırakma Polikliniği'ne başvuran hastalarda Cilt Sorunlarının Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
10	Dr. İbrahim Emre BULUT	Ankara SUAM Şehir	Renal hücreli karsinomlarda PTP4A3 ve Pentraxin 3 ekspresyonlarının immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi aralarındaki ilişkinin saptanması ve prognostik faktörler ile ilişkisi	Kabul Edildi.
11	Dr. Merve TAŞ	Ankara SUAM Şehir	Ankara Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran Melazma hastalarındaki Sistemik komorbiditeler ve Güneşten korunma yöntemleri hakkındaki genel tutum ve bilgi düzeylerinin ölçülmesi	Kabul Edildi.
12	Dr. Yiğit Can BULUT	Ankara SUAM Sağlık	Dabigatran eteksilatin sıçan sırtında oluşturulmuş random paternli deri flebi yaşayabilirliğine etkisinin asetilsalisilik asit ile kontrollü karşılaştırılması	Kabul Edildi.
13	Dr. Mahsun ÇINAR	Ankara SUAM Sağlık	Sıçan sırtından hazırlanan random dolaşımli deri flebinde izole fondaparinux tedavisi ve izole enoksapirin tedavisinin flep yaşayabilirliğine olan etkilerinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
14	Dr. Batuhan ÖZMEN	Ankara SUAM Sağlık	Sıçan sırtından hazırlanan random dolaşımli deri flebinde izole aspirin tedavisi ile izole rivaroksaban tedavilerinin flep yaşayabilirliğine olan etkilerinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
15	Dr. İbrahim Ethem AKIN	GTF Suallı ve Hiperbarik AD.Bşk.İlğı	SBU Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışan asistan hekimlerin Crush/Yaralanması/İskelet KasKompartman Sendromu ve Hiperbarik Oksijen Tedavisi Hakkındaki Bilgi Düzeyi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
16	Dr.Büşra NUR ÜNAL	Ankara SUAM Şehir	Seksen yaş ve üzeri hastalarda akut kolanjit varlığında erken endoskopik retrograd kolanjiopankreatografinin klinik sonuçları üzerine etkisi	Kabul Edildi.
17	Dr.Selcen BÜŞRA BOLAT	Ankara SUAM Şehir	Seboreik Dermatitli hastalarda B vitamini (B1,B2,B3,B5,B6,B7,B9 ve B12) düzeylerinin ölçümü ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	Kabul Edildi.

Evrak Tarih ve Sayısı: 07.06.2023-250207



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--250207
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik
Kurulu Kararları

07.06.2023

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 05.06.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afileye olan SUAM'larda görevli 41 (kırk bir) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet ÖZLER
Dekan V.

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı
Başkanlığına
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSDK4N0595* Pin Kodu : 73722
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: http://sbu.edu.tr
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Muhammet GÖV
Telefon:	
E-Posta:	
Uzmanlık Dalı:	İç Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Ankara Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	24.02.2020
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	24.02.2024
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Doç. Dr. İhsan Ateş
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Doç. Dr. İhsan Ateş
Telefon:	
E-Posta:	

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)

Alt-üst gis(non-varisiyel) kanama ayırımında TFF-2'nin rolü ve klinik sonuçlarıyla ilişkisi

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Gis(non-varisiyel) kanama bulguları ile başvuran hastalarda başvuru/kanama bulgusu saptandığı andaki ve takibinin 3.ayındaki TFF-2 düzeyinin, pre-endoskopik, cerrahi öncesi, radyolojik görüntüleme ve girişimsel görüntüleme öncesi dönemde kanama odağının yeri(alt-üst), prognozu, 3 ay içerisindeki tekrar kanama riski, mortalite ve mukozal iyileşme hakkında fikir verebilir mi ?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Gastrointestinal(GİS) kanamalar, sayısız çalışma, geliştirilen tedavi protokolleri skorlama sistemlerine rağmen, günümüzde halen hastaneye yatış gerektiren yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili acil bir durumdur. Gastrointestinal kanamalı hastalarda hızlı teşhis, uygun risk değerlendirmesi ve tedavi hayatidir. Bu hastalarda risk sınıflandırmaları, uygun görüntüleme yöntemleri, cerrahi-endoskopik veya radyolojik girişimsel işlemin seçilmesi ve zamanlaması hala tartışmalıdır. GİS kanamalar kanama bölgesine göre 2'ye ayrılır. Bu ayırım kanama odağının Treitz adı verilen ligamentin proksimalinden veya distalinden kaynaklanmasına göre üst gis kanama, alt gis kanama olarak adlandırılır. Üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastalar genellikle hematemez, meleno ile, kan kaybına bağlı halsizlik, hipotansiyon, çarpıntı, baş dönmesi, senkop gibi semptom ve bulgularla, nadiren hematokezya ile başvurur. Üst gis kanamaların insidansı 100000 de 40-150, mortalite oranı ise %6-10 arasında değişmektedir. Alt gastrointestinal kanamalar treitz ligamentinin altından kaynaklanmakta olup, gaita da gizli kan pozitifliği ile anemi bulgularından şok tablosuna kadar birden çok semptom ve bulgu ile karşımıza çıkmaktadır. Hastalar sıklıkla hematokezya ile, ilioçekal valvin üzerinden kaynaklanıp veya kolon geçiş süresinin uzadığı durumlarda ise meleno şeklinde ya da kronik anemi bulgularıyla da başvurabilir. Alt gis kanama insidansı 100000 de 20-27, mortalite oranları ise %4-10 arasında değişmektedir.

Bahsedilen fizik muayene ve bulguların yönlendirmesi dışında, özefagogastroduodenoskopi, enteroskopi, kolonoskopi, rektoskopi gibi endoskopik işlemler, görüntüleme teknikleri (bilgisayarlı tomografi/MRG/radyonüklid sintigrafi), anjiyografi-embolizasyon, cerrahi ve medikal tedaviler gibi hem odağın belirlenmesi hemde tedavi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Prognoz ve risklerin belirlenmesi için

ise çeşitli skorlama sistemleri mevcuttur. Üst gis kanamalarda ,işlem öncesi mortalite ve tekrar kanama riskini belirlemek için AIMS65, Glasgow-Blatchford ve pre-Rockall , işlem sonrasında Forrest, complete-Rockall ,alt gis kanamalarda ise Oakland gibi skorlama sistemleri mevcuttur.

Gastrointestinal kanamalar içerisinde en sık hospitalizasyon gerektiren kanamalar üst gis kanamalar olup etyolojisinde en yaygın neden peptik ülserdir. Ülşerler üst gastrointestinal sistemdeki mukozal savunma mekanizmalarının endojen(asit,safra,pepsin) ve eksojen(helicobacter pylori, aspirin ve NSAİİ, kortikosteroidler, sigara, alkol, stres) faktörler tarafından baskılanmasıyla ortaya çıkar. Gastrointestinal sistemde mukozal homeostazi koruyan, yenileyen bir çok mekanizma (koruyucu mukus tabakası,bikarbonat,apikal bariyer,bazolateral membranda fazla H iyonlarının dışarı atılması, epitelin sitoproteksiyon özelliği,yüzey epitelinin altında yer alan kapiller ağ,epitel göçü,hızlı rejenerasyon gibi) bulunmaktadır.

Literatürde son yıllarda yer edinen Trefoil Factor Family(TFF) peptitleri de mukozal bariyerin oluşmasında yenilenmesinde bir çok fizyolojik mekanizmaya aracılık eden mün ilişkili salgı moleküllerinin bir ailesidir.TFF peptitlerinin, gis mukozal hasarına yanıtta ve inflamasyonda önemli rolleri vardır. Akut GİS mukozal hasarına yanıt olarak, TFF peptitleri, hasarlı alanı lümen içeriğinden kapatmak için hücre göçünü hızlandırırken, kronik inflamasyonda ise hasarın daha fazla ilerlemesini engellemek için TFF ekspresyonunun artmasına neden olur.

Memelilerde trefoil faktör ailesi üç peptitten oluşur: TFF1(pS2), TFF2(pankreatik spasmolitik polipeptit,PSP) ve TFF3(intestinal trefoil faktör,ITF). TFF1 ve TFF3'ün birer trefoil(yonca) alanı varken, TFF2'nin iki yonca alanı vardır. Bu yonca alanlarının düğüm yapısını (yonca benzeri şekilli yapıyı), 6 sisteinin 3 disülfid bağı ile bağlanan amino asit dizileri oluşturur.Trefoil peptidlerinin proteolitik sindirime, asitlere ve termal bozunmaya direnci, peptitlerin kompakt yonca yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir.TFF1'in ağırlıklı olarak gastrik foveolar hücrelerde ve yüzey epitel hücrelerinde eksprese edildiği, TFF3'ün ise özellikle ince bağırsak ve kolondaki goblet hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiği, TFF2 'in midenin mukus boyun hücreleri ve antral bezlerinde, duodenumdaki brunner bezinde eksprese edildiği, mide mukusunun vizkozitesini ve elastikyetini arttırdığı, koruyucu bariyere katkıda bulunabileceği gösterilmiş. Küçük bir peptit olan TFF-2(17 kD) ,mukozal hasar sonrası hızla salgılanıp ,bozulmuş bariyerlerden kolayca dolaşıma geçer ,gastrointestinal dokudaki hasara yanıt olarak salınan TFF-2 düzeyini yansıtır. (4). Literatürde TFF-2 ve helicobacter pylorinin karsinogenezdeki rolü ilgili çalışmada , mukozal hasarın TFF2 ekspresyonunu arttırdığı gözlemlenmiş. Gastrik karsinomda ise serum TFF-2 ekspresyonunun düşük olduğu görülmüş.

Çalışmamızda akut gis kanama bulgularıyla acil servise başvuran , yoğun bakım ya da serviste takibi sırasında akut gis kanama bulguları görülen ve kanama odağı tespiti ve/veya tedavi amacıyla endoskopik, cerrahi, girişimsel görüntüleme, radyolojik görüntüleme planlanan hastaların, bu işlemler öncesi kontrol kanlarından 5ml kan örneği alınıp, uygun saklama koşullarında (-80 santigrat derece) muhafaza edilecek. Tanı ve tedavi için yapılan işlemler sonrası kanama odağı saptanan hastaların işlem öncesi alınan kanlarında ve kanama sonrası takibinin 3. ayında TFF-2 düzeyi çalışılacak olup; hastalar 3 ay takip edilecek ve mortalite, kanama odağı, tekrar kanama durumu, uzamış yatış süresi, yoğun bakım yatış öyküsü ,bahsedilen skorlama sistemleri ile birlikte değerlendirilerek , 3.ayda kontrol TFF-2 düzeyi görülerek alt-üst gis kanama ayrımında ve klinik sonlanımla arasındaki ilişki araştırılacaktır.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Bu çalışmada gis kanama bulguları ile başvuran hastalarda başvuru/kanama bulgusu saptandığı andaki ve takibinin 3.ayındaki TFF-2 düzeyinin, pre-endoskopik, cerrahi öncesi, radyolojik görüntüleme ve girişimsel görüntüleme öncesi dönemde kanamanın odağının yeri(alt-üst), prognozu, 3 ay içerisindeki tekrar kanama riski, mortalite ve mukozal iyileşme ile ilişkisini göstermek

4-Hipotez (Hypothesis)

H0: Gastrointestinal(non-varisiel) kanama bulguları olan hastalarda başvuru/kanama bulgusu saptandığı andaki TFF-2 düzeyinin, kanama odağı(alt-üst) ve/veya klinik sonlanım hakkında fikir verebilir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Prospektif çalışma
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) Ankara Şehir Hastanesi
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) Araştırmaya dahil olma kriterleri 18 yaş veya üzerinde olup; - Gastrointestinal kanama bulguları ile acil servise başvuran, servis takibi sırasında akut gastrointestinal kanama bulgusu olan;endoskopik/radyolojik/girişimsel görüntüleme yöntemleri ile gastrointestinal kanama odağı olduğu gösterilen Araştırmaya almama kriterleri 18 yaşından küçük bireyler 18 yaş veya üzerinde olup - Akut böbrek yetmezliği,ciddi kardiyak hastalığı ve ileri evre kronik böbrek yetmezliği olan hastalar - Son 3 ay içerisinde GIS kanaması geçiren hastalar - İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olan,başvurusunda divertikülit olan hastalar - Varis kanaması olan hastalar - Mallory-weiss kanaması tespit edilen hastalar - Başvuru anında gastrointestinal sistem malignitesi olan hastalar - Gastrik karsinom tanısı olan hastalar - Geçirilmiş mide ,özofagus ve duodenum cerrahi operasyon öyküsü olan hastalar
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Primer sonlanım noktası: Gastrointestinal(non-varisiel) kanama bulguları olan ; yukarıda çalışma amacı ve tasarımı belirtilen çalışmamızda, kanama odağı(alt-üst) ve risk skorlama sistemleri ile prognoz olarak değerlendirilecektir. Çalışmanın ikincil sonlanım noktaları;mortalite, rekanama ,hastanede uzamış yatış öyküsü ve yoğun bakım yatış öyküsü olarak belirlenmiştir.3 ay süre ile hastalar belirtilen kriterler çerçevesinde takip edilecektir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sistolik kan basıncı takibi , mental durum takibi , kalp hızı takibi , melena olup olmaması , takibi sırasında senkop olup olmaması , hastaların tıbbi özgeçmişi (kardiyak , hepatik hastalık öyküsü , malignite , böbrek yetmezliği gibi majör komorbid durumlar) , düzenli kullandığı ilaçların öyküsü ,albümin düzeyi , INR düzeyi , hemoglobin düzeyi , trombosit düzeyi , BUN düzeyi , üre , kreatinin düzeyi , ASA skoru , endoskopik bulguları not alınarak değerlendirmeye alınacaktır.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Araştırmamız prospektif , tek merkezli , bir kohort çalışması olarak planlanmıştır. Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra gastrointestinal sistem kanama bulguları ile Ankara Şehir Hastanesi Acil Servis'ine başvuran ve Acil Dahiliye İç hastalıkları Yoğun Bakım ve ya Servislerinde akut gastrointestinal kanama geçiren hastalar etik kurul onay tarihi ve 6 ay sonrasında çalışmamızın dahil edilme kriterlerini karşılayan gönüllüler alınacaktır.Gönüllülerin başvuru anındaki ve takiplerinin 3.ayındaki kan örneklerinden Trefol Factor Family 2(TFF-2) protein düzeyi çalışılacaktır.Başvuru anındaki ve 3.ay takibinde alınan TFF-2 düzeyinin pre-endoskopik, cerrahi öncesi, radyolojik görüntüleme ve girişimsel görüntüleme öncesi dönemde kanamanın odağının yeri(alt-üst), prognozu, 3 ay içerisindeki tekrar kanama riski, mortalite ve mukozal iyileşme ile ilişkisi incelenecektir.Aynı zamanda gönüllülerin üst-alt gastrointestinal kanamalarda mortalite ve rekanama açısından klinik olarak kullanılan AIMS65 ,

Glasgow Blatchford skoru ,pRS, cRS, Oakland skoru hesaplanacak ve TFF-2 düzeyi ile ilişkisi değerlendirilecektir. Gönüllüler 3 ay boyunca takip edilecektir

Çalışmanın tip 1 hatası (α) 0,05, tip 2 hatası (β , 1-güç) 0,20 ve gücü 0,8 olarak ve etki genişliği 0,4 olarak belirlenmiş , G*Power software programı ile gereken en az örnek sayısı hesaplanmış olup üst gis kanaması olan 60, alt gis kanaması olan 30 ,toplam 90 gönüllü hedeflenmiştir.Daha fazla hasta bulunması durumunda araştırmaya dahil edilecektir. Dahil edilen hastalar 3 ay boyunca mortalite , rekanama ,uzamış yatış süresi ve yoğun bakım yatış öyküsü açısından değerlendirilecek, çalışmamızın süresi toplam 9 ay olarak planlanmıştır. Bu süreç içerisinde Ankara Şehir Hastanesi Acil Servis'e gis kanama bulguları ile başvuran yada acil dahiliye yoğun bakım ve servislerde yatışı sırasında akut gis kanama bulguları olan, kanama odağı /tedavi için girişimsel işlem/endoskopi planlanan; işlem ve görüntüleme sonrası kanama odağı gösterilen 18 yaş ve üzerindeki hastalar çalışmamıza dahil edilecektir. Cinsiyet ayrımı yapılmayacaktır.

Hasta takip formlarının doldurulması Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde Dr. Muhammet GÖV tarafından yapılacaktır.
Prospektif planlanan bu çalışmaya etik kurul onayından sonra başlanacak olup hedeflenen hasta sayısı elde edilene kadar devam edilecektir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)

Çalışmanın tip 1 hatası (α) 0,05, tip 2 hatası (β , 1-güç) 0,20 ve gücü 0,8 olarak ve etki genişliği 0,4 olarak belirlenmiş , G*Power software programı ile gereken en az örnek sayısı hesaplanmış olup üst gis kanaması olan 60, alt gis kanaması olan 30 ,toplam 90 gönüllü hedeflenmiştir.Daha fazla hasta bulunması durumunda araştırmaya dahil edilecektir.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

SPSS (Statistical Program for Social Sciences) versiyon 26.0 for Windows ile;
Kolmogorov-Smirnov test
Student T-test veya 3 ve daha fazla grup için ANOVA test
Chi-square ve Fisher's Exact Chi-Square test
Stepwise logistic regression ve multivariable linear regression analizi
Repeated measure ANOVA
ROC Curve analizi

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilecek ve araştırma etik kuralları ile çalışmayacaktır.

13- Anahtar kelimeler (Key words)

Gastrointestinal kanama ,üst gastrointestinal kanama, alt gastrointestinal kanama, trefoil factor family 2,

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

- 4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.
- 5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.
- 6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.
- 7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacak grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.
- 8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçeneqli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss ≥ 500 mL/blood loss < 500 mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.
- 9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.
- 10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.
- 11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.
- 12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.
- 13- Anahtar kelimeler (Key words): Mesh (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

Tez Danışmanı
Doç.Dr. İhsan ATEŞ

Klinik Eğitim Sorumlusu
Doc. Dr. Enes Sevdâ SAHİNER