



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**VARİS DIŞI ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM  
KANAMALARINDA LÖKOSİT SAYISI İLE  
KLİNİK SEYİR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET SÜLE**

**DANIŐMAN**

**Yard. Doç. Dr. Altay KANDEMİR**

**AYDIN-2017**

T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**VARİS DIŞI ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM  
KANAMALARINDA LÖKOSİT SAYISI İLE  
KLİNİK SEYİR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

DR. MEHMET SÜLE

**DANIŐMAN**

Yard. Doç. Dr. Altay KANDEMİR

**AYDIN-2017**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tezi yazmamda fikir ve destekleriyle emeği büyük olan, her konuda destek olan Yard. Doç. Dr. Altay KANDEMİR hocama; bana ve diğer asistan arkadaşlarıma yaklaşımlarından, desteğinden ötürü birçok konuda örnek aldığım Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU nezdinde tüm bölüm hocalarıma; aynı zamanda rotasyonlarım boyunca gösterdikleri ilgi ve katkılarından dolayı kardiyoloji, göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları bölümleri öğretim üyelerine;

Zor asistanlık sürecinde sevincimi, üzüntümü paylaştığım, her zaman desteklerini gördüğüm başta Deniz Armağan DENİZ olmak üzere tüm iç hastalıkları, kardiyoloji, enfeksiyon hastalıkları ve göğüs hastalıkları asistan ve yan dalcılarına;

İyi günde, kötü günde, benim en çekilmez hallerimin şahidi, ufkumu genişleten, hayatımı paylaştığım, hayatıma renk ve anlam katan sevgili eşime; bugüne gelmemde en büyük pay sahibi canım annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkürler.

Dr. Mehmet SÜLE

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Semptom ve Klinik Bulgular.....	3
2.1.3. Üst GİS Kanama Nedenleri.....	5
2.1.3.1. Peptik Ülser.....	5
2.1.3.2. Mallory-Weiss Yırtığı.....	6
2.1.3.3. Stres Gastriti.....	6
2.1.3.4. Dieulafoy lezyonu.....	6
2.1.3.5. Gastroözefageal varisler.....	7
2.1.3.6. Akut eroziv gastrit.....	7
2.1.3.7. Daha az görülen diğer nedenler.....	8
2.2. Varis dışı üst GİS kanamaları.....	9
2.2.1. Risk değerlendirmesi ve skorlama.....	9
2.2.2. Varis dışı üst gastrointestinal kanama tedavisi.....	12
2.2.2.1. Farmakolojik tedavi.....	13
2.2.2.2. Endoskopik tedavi.....	14
2.2.2.3. Cerrahi tedavi.....	15
2.3. Lökositoz.....	16
2.3.1. Lökositoz ve kanama:.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	19
3.2. Araştırma Grubu ve Hasta Seçimi.....	19
3.3. Araştırmanın Tipi.....	19
3.4. Araştırmanın Değişkenleri.....	19
3.5. Veri Toplama Aracı.....	20
3.6. Veri Toplama Yöntemi.....	20
3.7. Çalışmanın Hipotezleri.....	20

3.8. Laboratuvar Analizleri .....	20
3.9. Veri Analizi.....	21
3.10. Etik Konular ve İzinler.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA .....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
ÖZET .....	41
SUMMARY.....	42
KAYNAKLAR .....	43



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Semptom ve Klinik Bulgular .....	4
<b>Table 2.2.</b> Rockall Risk Skorlaması .....	10
<b>Tablo 2.3.</b> Glasgow-Blatchford risk skorlaması.....	11
<b>Tablo 2.4.</b> Varis dışı üst gastrointestinal kanamalarda endoskopik bulgulara göre tekrar kanama sıklıkları.....	12
<b>Tablo 4.1.</b> Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın).....	22
<b>Tablo 4.2.</b> Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların bazı kan değer ortalamalarının dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın) .....	22
<b>Tablo 4.3.</b> Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların sodyum, üre, kreatinin ortalamalarının dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın) .....	23
<b>Tablo 4.4.</b> Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların APTT, INR, yapılan eritrosit ve TDP replasman ünite ortalamalarının dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın).....	23
<b>Tablo 4.5.</b> Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların bazı tedavi özelliklerinin dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın) .....	24
<b>Tablo 4.6.</b> Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların ek hastalık ve ilaç kullanma özelliklerinin dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın) .....	25
<b>Tablo 4.7.</b> Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların kanama odağı ile ilgili bazı özelliklerin dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın) .....	26
<b>Tablo 4.8.</b> Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların cinsiyetine göre lenfosit sayısı, yapılan ES, TDP replasmanı ve hastanede yatış süre ortalamalarının dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın) .....	27
<b>Tablo 4.9.</b> Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların cinsiyetine göre ülser yeri, yoğun bakımda takip, cerrahi müdahalede bulunma ve tedavi sonucunun dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın) .....	28

**Tablo 4.10.** Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranına göre yapılan ES, TDP replasmanı ve hastanede yatış süre ortalamalarının dağılımı

(Eylül 2013- Mart 2017, Aydın) .....29

**Tablo 4.11.** Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranına göre yoğun bakıma yatırma, cerrahi müdahalede bulunma ve tedavi sonucunun dağılımı

(Eylül 2013- Mart 2017, Aydın) .....30



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Varis dışı gastrointestinal sistem kanamasında tanı ve tedavi basamakları .....13



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ASA</b>	Asetilsalisilik Asit
<b>CA</b>	Kanser Antijeni
<b>CEA</b>	Karsinoembriyonik Antijen
<b>ES</b>	Eritrosit süspansiyonu
<b>GA</b>	Güven aralığı
<b>GİS</b>	Gastrointestinal Sistem
<b>Hct</b>	Hematokrit
<b>Hgb</b>	Hemoglobin
<b><i>H. pylori</i></b>	<i>Helicobakter pylori</i>
<b>H<sub>2</sub>RA</b>	H <sub>2</sub> Reseptör Antagonisti
<b>IV</b>	İntravenöz
<b>NSAİD</b>	Non-steroid Anti-inflamatuvar İlaç
<b>OGD</b>	Özofago Gastro Duodenoskopi
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PPI</b>	Proton Pompa İnhibitörü
<b>TDP</b>	Taze donmuş plazma
<b>WBC</b>	Beyaz Kan Hücresi

# 1.GİRİŞ

Üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları gastrointestinal traktusun, özofagus üst kısmı ile duodenumda Treitz ligamenti seviyesi arasındaki herhangi bir lokalizasyonundan olan kan kaybıdır (1). Bu kanamalar gastrointestinal hastalıklar arasında en sık hastaneye yatış nedenidir (2). Gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen hala önemli morbidite, mortalite nedeni ve ekonomik yükü fazla olan bir sağlık sorunudur (3). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yılda ortalama 507 000 kişi GİS kanaması nedeniyle hastaneye yatırılmakta ve bu durum ülkeye 4 850 000 000 ABD Doları ekonomik yük oluşturmaktadır (4). Gastrointestinal kanamaların çoğunluğu özefagus, mide ya da duodenum olmak üzere üst GİS kaynaklıdır. Bu kanamaların %70-80'i kendiliğinden durur. Erkeklerde ve yaşlılarda daha fazla sıklıkta görülmektedir. Yaş arttıkça mortalite riski artmaktadır (60 yaşın altında mortalite %8, 60 yaşın üzerinde mortalite %13) (5). Üst GİS kanamaları, varis kaynaklı ve varis dışı olmak üzere iki kategoride sınıflandırılmaktadır.

Varis dışı üst GİS kanaması klinikte sık görülen ciddi hastalıklardan biridir. Bu terim gastrojejunostomi sonrasında anastomoz bozukluklarıyla ilişkili kanama ve pankreas ya da safra kanalı kanaması dahil olmak üzere, Treitz bağının üstündeki varis dışı üst GİS bozukluklarının neden olduğu kanamaları tanımlamaktadır (6).Varis dışı kanamalar üst GİS mukozasının erezyon ve ülserasyonları nedeniyle oluşur. En sık nedenleri duodenum ülseri, eroziv gastrit ve gastrik ülserlerdir. Daha nadir nedenleri ise özefajit, Mallory Weiss yırtığı, maligniteler ve vasküler anomalilerdir (7). Doksan üç klinik çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede varis dışı üst GİS kanamalarının yıllık insidansı 100 000'de 19,4-57,0, bir hafta içerisinde tekrarlama sıklığı %13,9 ve mortalite hızı %18,6 olarak belirlenmiştir (8). İleri yaş, böbrek yetmezliği, kalp hastalıkları, maligniteler gibi eşlik eden durumlarda mortalite sıklığı artmaktadır (5).

Varis dışı GİS kanaması tedavisinde birçok teknik mevcuttur. Bununla birlikte, mortaliteyi düşürmek zor olsa da daha etkili müdahalenin belirlenmesi amacıyla diğer klinik bulgular, primer hemostaz oranı, tekrar kanama sıklığı, hastanede kalış süresi, eritrosit ihtiyacı ve anjiyografik embolizasyon ya da cerrahi ihtiyaç gibi belirteçler kullanılmaktadır (3). Üst GİS kanamalı hastaların prognoz ve hastanede yatış süreleri birçok faktörden etkilenmektedir. Yaş, diyabet varlığı, başvuru sırasındaki vital bulgular, proton pompa inhibitörü (PPI) ya da non-

steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAID) kullanımı, kanamanın altında yatan hastalık ve endoskopi sonucunda elde edilen bulgular gibi birçok faktörün üst GİS kanamalı hastaların hastanede kalış süresi ve hastalığın klinik seyri açısından bilgi sağladığı, kişilerin hipotansif ve taşikardik olmasının kan kaybının derecesini yansıttığı saptanmıştır (9,10).

Yapılacak çalışmalar ile morbidite ve mortalitesi yüksek olan bu hastalığın başvuru sırasında klinik seyrinin ciddiyetini öngörmeye yardımcı olacak parametrelerin belirlenmesi, etkili tedavinin seçilmesi ve gerekli önlemlerin alınması açısından önemlidir. Gastrointestinal sistem kanamalarında karşılaşılan bulgular altta yatan nedene ve kanamanın yerine göre değişmektedir. Genellikle hemoglobun ve hematokrit seviyesi düşmekte, reaktif olarak lökosit, kreatinin, bilirubin karaciğer enzimleri ve bazı durumlarda CEA veya CA 19-9 artabilmekte, bazı elektrolit bozuklukları oluşabilmektedir (11). Bu değişkenler arasında lökosit sayısı bazı çalışmalarda hastanede kalış süresini (12) ve hastalığın klinik seyrini (10) anlamlı şekilde etkilemişken bazılarında değiştirmemiştir (13). Üst GİS kanamalı hastalarda lökositozun meydana gelmesi önemli bir durum olmasına rağmen, lökosit değeri ve önemi, belirlenen lökosit değerinin hastanın yoğun bakıma alınması, yoğun bakımda kalış süresi ve cerrahi müdahale gerekliliği gibi durumları öngörebilirliği konusunda yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Bu gerekçelerle bu çalışmada Eylül 2013- Mart 2017 tarihleri arasında gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalığı, ilaç kullanım öyküsü, hastanede yatış süresi, lökosit sayısı, eritrosit süspansiyonu replasman ihtiyacı, üre, kreatinin, sodyum değerleri ve üst GİS endoskopi bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Üst GİS kanamaları kliniklerde sıklıkla karşılaşılan bir durum olup, farklı ülkelerde sıklığı 40-150/100 000 vaka olarak değişmektedir (14). Hastalık yaşlılarda, erkek cinsiyette ve düşük sosyoekonomik düzeye sahip bölgelerde daha fazla sıklıkta görülmektedir. Vakaların yaklaşık %25'i kadınlardan, %75'i ise erkeklerden oluşmaktadır (15). Vakaların %80'inde kanamanın kesin nedeni belirlenebilmektedir. Hastalığın yaklaşık %75'i peptik ülser (%35-70) ve gastroduodenal erozyonlar (%8-15) kaynaklıdır. Ayrıca ABD'de yaklaşık yılda 507 000 hastaneye yatışa ve tedavi gereksinimine yol açarak sağlık maliyeti açısından önemli bir ekonomik yüke neden olmaktadır (4).

Yaşlılarda hastalık riski ile birlikte mortalite riski de anlamlı şekilde daha fazladır. Bu durum gastrointestinal mukoza koruyucu faktörlerin yaş ile azalması ve agresif faktörlerin prevalansının yaş ile beraber artması sonucu oluşmaktadır (16).

#### 2.1.2. Semptom ve Klinik Bulgular

Üst GİS kanaması nedeniyle başvurularda hastanın semptomları altta yatan hastalığın özelliğine göre değişkenlik göstermektedir. Bazı önemli nedenler, hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları **Tablo 2.1**'de verilmiştir (11). Hasta asemptomatik olabileceği gibi kanamanın ciddiyetine bağlı olarak, halsizlik, çabuk yorulma, baş dönmesi gibi semptomlar veya hipovolemik şok ile başvurabilir (17).

**Tablo 2.1.** Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Semptom ve Klinik Bulgular (11)

Hastalık	Hikaye	Fizik Muayene	Laboratuvar
Peptik Ülser	Dispepsi, erken doyma hissi, NSAID/ASA kullanımı, geçirilmiş ülser hastalığı	Hematemez, olası hematokezya veya melena, hemodinamik instabilite (taşikardi, hipotansiyon)	Düşük hemoglobin seviyesi, muhtemel artmış kreatinin, muhtemel artmış WBC, <i>Helicobacter pylori</i> pozitif olabilir
Mallory-Weiss yırtığı	Kusma / uyuşma, zayıflama, baş dönmesi	Hematemez, olası hematokezya veya melena, hemodinamik instabilite (taşikardi, hipotansiyon)	Düşük hemoglobin seviyesi, muhtemel artmış kreatinin, muhtemel artmış WBC
Stres gastriti	Kafa travma öyküsü, şiddetli yanıklar, travma, mekanik entübasyon, kronik steroid kullanımı, koagülopati	Hematemez (çoğunlukla kahve telvesi gibi), melene (yavaş kanama şeklinde), hemodinamik instabiliteye neden olmaz	Düşük hemoglobin, muhtemel artmış WBC
Dieulafoy lezyonu	Dispepsi, zayıflık, baş dönmesi, senkop, daha önce geçirilmiş kanama hikayesi olmayabilir	Hematemez (parlak kırmızı), hematokezya veya melena, hemodinamik instabilite	Düşük hemoglobin seviyesi, muhtemel azalmış hematokrit, muhtemel artmış WBC
Gastroözefageal varisler	Alkol / tütün kullanımı, Zayıflık, baş dönmesi, senkop	Kronik karaciğer hastalığı belirtileri, hematemez, hematokezya veya melena, hemodinamik instabilite	Düşük hemoglobin seviyesi, muhtemel azalmış hematokrit, elektrolit bozuklukları, artmış bilirubin/karaciğer enzimleri
Mide kanseri	Alkol / tütün kullanımı, sıklıkla asemptomatik	Hematemez, melena, palpe edilebilir supraklavikular veya anterior aksiller lenf düğümü, palpe edilebilir sert mide (matara mide)	Düşük hemoglobin seviyesi, kötü beslenme laboratuvar bulguları, CEA veya CA 19-9'u yükselebilir
Hemobilia	Geçirilmiş travma, bilier ağaca müdahale, safra taşları	Sağ üst kadranda abdominal ağrı, sarılık, hematemez, melena	Düşük hemoglobin seviyesi, artmış bilirubin, WBC artabilir
Aortoduodenal fistül	Karın ağrısı, bel ağrısı, Abdominal Aort Anevrizması onarımı öyküsü, asemptomatik olabilir	Hematemez veya melena, pulsatil abdominal kitle	Düşük hemoglobin seviyesi, WBC artabilir

ASA, asetilsalisilik asit; CA, kanser antijeni; CEA, karsinoembriyonik antijen; NSAID, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç; WBC, beyaz kan hücresi.

Hasta başvurusunda genellikle hematemez, melena veya hematokezya hikayesi bulunmaktadır. Ağızdan gelen üst GİS kökenli kanama hametamez olarak tanımlanmaktadır. Hematemez taze kan şeklinde kırmızı renkli olabileceği gibi sıklıkla kanın mide asidi ile karşılaşması ve hemoglobinin hematine dönüşmesiyle “kahve telvesi” gibi koyu kahverengi olmaktadır. Kanamaya neden olan hastalığın özelliğine, lokalizasyonuna ve kanamanın şiddetine bağlı olarak miktarı az ya da çok olabilmektedir (18).

Genellikle üst GİS kanamalarında görülen siyah renkli, pis kokulu, akışkan ve yapışkan özellikli gaita ise melena olarak tanımlanmaktadır. Mide asidi, barsaklarda bulunan bakteriler ve enzimlerin etkisi ile sindirilmiş kan gaitaya bu görünümünü vermektedir. Melenanın oluşabilmesi için 50-100 ml kanama yeterlidir. Müdahale ile kanama kontrol altına alınsa bile dışkıının bu özelliği 1-3 gün, sonrasında da gaitada gizli kan pozitifliği bir hafta 10 gün devam edebilmektedir. Bazı durumlar melena ile karışabilmektedir (aktif kömür, demir veya bizmut içeren ilaçların alımı), fakat bu durumlarda gaitaya rengini veren sindirilmiş kan değildir (18).

Genellikle ilioçekal valvin daha alt bölgesindeki kanamalar, daha nadir olarak ise kanın sindirilmeden rektuma ulaşabildiği şiddetli üst GİS kanamaları ile karakterize taze, parlak kırmızı renkte olan kanama hematokezya olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca GİS kanamaları hafif şekilde olduğunda hastalar asemptomatik olarak sadece gaitada gizli kan pozitifliği şeklinde tespit edilebilmektedir. Bu tip hastalar halsizlik, yorgunluk, solukluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kulak çınlaması gibi demir eksikliğine bağlı bulgular ile başvurabilmektedir (18).

### **2.1.3. Üst GİS Kanama Nedenleri**

Üst GİS kanamalarının farklı patofizyolojilere sahip birçok nedeni vardır. Bu nedenlerin her biri için tanı koyma ve uygun müdahalenin seçiminde kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu nedenler arasında en sık görülenleri sıklık sırasına göre peptik ülser (%38), gastrik ya da özefageal varisler (%16), özofajit (%13), üst GİS malignensileri (%7), anjioma (%6), Mallory-Weiss yırtığı (%4), erozyonlar (%4) ve Dieulefoy lezyonudur (%2) (18). Bu bölümde bu nedenler arasında en sık görülenlere değinilecektir.

#### **2.1.3.1. Peptik Ülser**

Gastrik ve duodenal ülserler üst GİS kanamalarının en yaygın görülen nedenleridir. Duodenal ülserlerin %90'ı, gastrik ülserlerin ise %70'i *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) ile ilişkilidir. 1982 yılında tanımlanan bu gram negatif bakteri, mukozal bariyeri bozarak mide ve duodenum mukozasında inflamasyona neden olmaktadır (11). Peptik ülserin diğer önemli bir

nedeni ise mukozal prostaglandin sentezini azaltarak mukoza savunma sistemini bozan NSAID kullanılmasıdır. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların kullanımı sonucu ülser görülme sıklığındaki artış gastrik ülserlerde 40 kat, duodenum ülserlerinde ise 8 kat olmak üzere, midede duodenumdan daha belirgin olmaktadır. Uzun süre NSAID kullanan kişilerin yaklaşık %20'sinde mukozal ülserasyon oluşmaktadır (19). Ülserler etyolojisine bakılmaksızın, mukozadan submukozaya ilerledikçe, arteryel duvarların zayıflamasına ve nekrozuna, psödoanevrizma oluşumuna ve ardından rüptür ve kanamaya yol açar. Kanamanın ciddiyeti doğrudan etkilenen damarların büyüklüğü ile ilgilidir (11).

#### **2.1.3.2. Mallory-Weiss Yırtığı**

Üst GİS kanamalarının önemli nedenlerinden biri olan Mallory-Weiss yırtıkları, midenin kardiyası ya da gastroözefageal bölgede meydana gelen longitudinal yırtıkları kapsamaktadır (20). Bu yırtıklar ilk defa 1929 yılında Mallory ve Weiss tarafından, aşırı alkol alımı sonrasında kusma ile ilişkili olarak tarif edilmiştir (21). Bu tanım sonrasında, intragastrik basıncı ani olarak artıran durumları kapsayacak şekilde genişletilmiştir (11). Hastaların %80-90'ında kanama kendiliğinden durur ve %2-5 vakada tekrar kanama meydana gelebilmektedir (22). Hastalar genellikle öncesinde kansız kusmanın eşlik ettiği hematemez ile başvururlar (23).

#### **2.1.3.3. Stres Gastriti**

Midenin mukozası salgıladığı mukus, bikarbonat, prostaglandinler ve kan akışı ile düşük PH seviyesinden korunmaktadır. Midenin asit salgısı ve mukozal savunma dengesinin bozulduğu durumlarda, asit epitel ile etkileşerek hasara neden olmaktadır. Stres gastritinde, midenin asit salınımında artışın nedenine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır; mukozal savunmanın bozulması mukozanın hasar görmesine ve daha sonra kanamaya neden olmaktadır (24). Klasik olarak bu hastalar intrakranyal basınç artışı (Cushing ülseri) ve major yanıkları (Curling ülseri) olan hastalar olmak üzere iki şekilde tanımlanmaktadır (11).

#### **2.1.3.4. Dieulafoy lezyonu**

Dieulafoy lezyonları, submukozada histolojik olarak normal olan büyük ve yaygın damarlardır. Mukozada meydana gelen hasarlar bu damarların gastrik asite maruz kalmasına ve sonucunda nekroz ve rüptür riski oluşmasına neden olmaktadır (25). Bu lezyonlar çoğunlukla midenin küçük kurvaturu üzerinde gastroözefageal bileşkenin 6 cm etrafında yer almaktadır (11). Epinefrin enjeksiyonu ve termal tedavinin beraber uygulanması ile akut kanamalar kontrol edilebilir ve tekrar kanama engellenebilir (26).

### **2.1.3.5. Gastroözefageal varisler**

Gastroözefageal varisler portal hipertansiyonun bir sonucu olarak, portal venöz sistemin sistemik dolaşıma dekompresyonuna sekonder oluşmaktadır. Bu varisler 8-10 mm/Hg arasında ortaya çıkmakta ve 12 mm/Hg'de kanama riski artmaktadır (27). Özofagus varisleri koroner venin genişlemesinden kaynaklanmaktadır. Mide varisleri ise kısa gastrik venlerdeki (Vena gastrica breves) ters yöndeki kan akışına sekonder oluşmaktadır. Kanamaların en yaygın yeri, bu damarların en yüzeysel seyrettiği ve en ince duvara sahip olduğu kısım olan gastroözefageal bileşkedir. Portal hipertansiyonun korkulan komplikasyonlarından biri olan akut varis kanaması sirozlu hastaların %25-40'ında görülmekte ve %25-30 sıklığında mortalite riski taşımaktadır (27). Bu hastalarda kanama kontrolünün yanı sıra profilaktik antibiyotiklerin kullanılmasının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (28). Tedavileri farklı olduğu için ayırt edilmeleri önemlidir. Gastrik varis nedeniyle kanaması olan hastalar basit bir splenektomi ile tedavi edilebilirler ve altta yatan herhangi bir karaciğer bozukluğu olmadığı için klinik seyir daha iyi olmaktadır (29).

### **2.1.3.6. Akut eroziv gastrit**

Akut eroziv gastrit, gastrik mukozada akut inflamatuvar değişiklikler oluşturabilecek birçok bozukluğu kapsayan geniş bir terimdir. Akut hemorajik gastrit ve akut enfeksiyöz gastrit olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Akut hemorajik gastrit hızla ortaya çıkan semptomlarla karakterize, altta yatan mekanizmanın (kimyasal ya da fiziksel) ortadan kaldırılmasıyla hızla düzelen bir hastalıktır. Akut gastrit genellikle yüksek doz aspirin ya da NSAID kullanılması, aşırı alkol alınması ya da major bir travmayı takiben iskemik hasar ile birlikte gelir. Çoğu vakada altta yatan neden bilinmemektedir. Genellikle hasar ve onarım mekanizmalarındaki denge, hasar tarafına kaydığında semptom vermektedir. Asit, pepsin, safra tuzları, NSAID, alkol ve diğer kimyasallar gibi mukozal iritanlar hasara neden olmaktadır. Gastrik mukus, prostaglandinler, intramural pH, bikarbonatlar, epidermal büyüme faktörü, mukozal kan akımı ise rejeneratif özellikler barındırmaktadır. Hasar kimyasal maddelerin doğrudan iritan özelliğiyle başlar ve mukozal erozyon, nekroz ve kanamaya kadar ilerleyebilir. Proton pompa inhibitörleri ile asit salınımının bastırılması, mukozal hasarın şiddetini azaltabilir ve mukozal iyileşmeyi kolaylaştırır (30).

Klinik semptomlar basit mide yakınmalarından, masif kanamaya ya da gastrik perforasyona kadar değişen bir yelpazede değişebilir. Genellikle, epigastrik yanma, mide bulantısı, kusma, hematemez, melena ve gizli kanama gibi akut gastroenterit benzeri

semptomlarla başvurumaktadırlar. Aspirin ve diğer NSAİD'ler ile indüklenen gastritli hastalar, kronik kanamaya bağlı hipokromik, mikrositer anemi ile başvurabilirler (30).

Akut gastritin insidansı tam olarak bilinmemektedir. Çoğu zaman hastalar tanı almadan tedavi edilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çoğunda mukozal ülserler gelişmekte, yaklaşık %20'si aşikar ve %5'i hayatı tehdit edecek boyutta kanama ile karşılaşmaktadır. Yapılan çalışmalar, üst GİS kanamalarının %6-34'ünün hemorajik gastrit kaynaklı olduğunu göstermektedir (30).

Akut eroziv gastrit her yaş grubunda, özellikle de 60 yaş üzeri bireylerde sık görülmektedir. Kadın ve erkekte benzer sıklıktadır. Stresle ilişkili ülserler fundus ve korpusta, NSAID ile ilişkili erozyonlar ve alkol ile ilişkili hasar antrumda daha sıktır (30).

Tedavide hastalığa neden olan durum önceliklendirilmelidir. Hastaların İV sıvı ve kan transfüzyonu, H<sub>2</sub>RA, PPI ve prostaglandin analogları kullanılarak stabilize edilmesi gerekebilir. Olguların yaklaşık %5'inde masif kanamanın durdurulması için cerrahi müdahale gerekebilir. Altta yatan tanıya göre kanamanın şiddeti değişmektedir. Çoğu vaka komplikasyonsuz olarak kısa sürede iyileşmektedir. Aspirin ya da alkol nedeniyle oluşan hasarlar genellikle hızla iyileşirken, hipoperfüzyona bağlı gastritin (stres ülseri) morbidite ve mortalitesi yüksektir. Akut hemorajik gastritin mortalitesi %50 gibi önemli seviyelere ulaşabilmektedir. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanan hastalarda PPI ve anti asitlerin profilaktik olarak verilmesinin yararlı olduğu kanıtlanmıştır (30).

#### **2.1.3.7. Daha az görülen diğer nedenler**

Üst GİS kanamasının az görülen nedenleri arasında kanser, hemobilia ve aortoduodenal fistüller yer almaktadır. Mide kanserleri sıklıkla hastalığın erken dönemlerinde asemptomatik olması nedeniyle geç tanı almaktadır. Belirtiler hafif olmakla beraber erken tokluk, dispepsi, melena ve hematemez şeklinde görülmektedir. Semptomların görülmesi hastalığın ilerlediğini ve kötü prognozu göstermektedir. Hemobilia splanknik dolaşım ve safra sistemi arasında oluşan bir fistülden kaynaklanmaktadır. Bir vasküler malformasyona sekonder olabilese de, daha yaygın olarak öncesinde travma, karaciğer biyopsisi veya safra kanallarına müdahale gibi provake edici bir neden vardır. Aortaduodenal fistül primer (Abdominal aort anevrizması onarımından önce) ya da sekonder (greft yerleştirdikten sonra) olabilmektedir (11).

Bu gibi nedenlerin görülmesini kolaylaştıran bazı faktörler arasında; kişide *H. pylori* bulunması, Aspirin ve NSAID kullanımı, gastrik asit salınımını artıran durumlar, emosyonel

stress, alkol ve sigara kullanılması, antikoagülan tedavi ve bazı ek hastalıkların bulunması yer almaktadır (31). Bu risk faktörlerinin kontrol altına alınması tekrar riskini azaltmaktadır (32).

## **2.2. Varis dışı üst GİS kanamaları**

Varis dışı üst GİS kanamalı hastalar klinikte sık görülen ciddi hastalıklardan biridir. Bu terim gastrojejunostomi sonrasında anastomoz bozukluklarıyla ilişkili kanama ve pankreas veya safra kanalı kanaması dahil olmak üzere, Treitz bağının üstündeki varis dışı üst GİS bozukluklarının neden olduğu kanamaları tanımlamaktadır (6). Varis dışı üst GİS kanamalarının yıllık insidansı 100 000'de 19,4-57,0, bir hafta içerisinde tekrarlama sıklığı %13,9 ve mortalite hızı %18,6'dır (8).

### **2.2.1. Risk değerlendirmesi ve skorlama**

Hastanın endoskopik, laboratuvar ve klinik verilerine göre yapılan risk değerlendirmesi üst GİS kanamalı hastalarda çok önemlidir (33). Bu bulgular harmanlandığında hastalığın klinik seyri ve tekrar kanama riskine yönelik öngörü modelleri oluşturulabilmektedir (34). Gastrointestinal kanamalarda risk skorlamaları genellikle tedavi gereksinimlerini hedef alırken, bazı skorlama sistemleri ise mortalite ve tekrar kanama sıklığını tahmin etmeye yöneliktir. GİS kanamalarında kullanılan bazı skorlamalar Rockall, Blatchford, SAPS (Simplified Acute Physiology Score), Apache, Baylor, Forrest, Cedars Sinai'dir (35).

Bu skorlamalar arasında en sık kullanılanı Rockall skorlamasıdır. Rockall skorlaması mortalite ve tekrar kanama olasılığını tahmin etmek için kullanılmaktadır. Skorlamada hastanın yaşı, komorbid hastalık ve şok bulgularının olup olmaması, endoskopik bulgular ve yakın zamandaki kanama bulguları kullanılmaktadır (**Tablo 2.2**) (36).

**Table 2.2.** Rockall Risk Skorlaması (36)

Yaş	Puan
<60	0
60-79	1
≥80	2
<b>Şok bulguları</b>	
Sistolik kan basıncı >100 mm/Hg, nabız <100/dk	0
Sistolik kan basıncı >100 mm/Hg, nabız >100/dk	1
Sistolik kan basıncı <100 mm/Hg	2
<b>Komorbidite</b>	
Önemli bir komorbidite yok	0
Koroner kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığı	2
Böbrek veya karaciğer yetmezliği, malignite metastazı	3
<b>Endoskopik Tanı</b>	
Mallory Weiss yırtığı veya lezyon yok	0
Tüm diğer tanılar	1
Üst gastrointestinal sistem malignitesi	2
<b>Yakın Zamanda Kanama</b>	
Kanama yok ya da koyu kırmızı nokta şeklinde	0
Üst gastrointestinal kanalda kan, yapışık pıhtı, gözlenebilen damar	3
Skor sonucu 0-2 olan hastalar düşük risk grubu, 3-4 olan hastalar orta risk grubu ve ≥5 olan hastalar yüksek risk grubu	

Rockall skoru sonuçlarına göre, hastaların tekrar kanama ve mortalite sıklıkları belirlenmektedir. Skorlara göre tekrar kanama ve mortalite tahminleri (36):

Skor 0-2 arası:	Tekrar kanama %3,5-5,3, mortalite % 0-0,2
Skor 3:	Tekrar kanama %11,2, mortalite % 2,9
Skor 4:	Tekrar kanama %14,1, mortalite % 5,3
Skor 5:	Tekrar kanama %24,1, mortalite % 10,8
Skor 6:	Tekrar kanama %32,9, mortalite % 17,3
Skor 7:	Tekrar kanama %43,8, mortalite % 27
Skor 8 ve üzeri:	Tekrar kanama %41,8, mortalite % 41,1

Endoskopi sonrası skor için altında ise tekrar kanama ve ölüm riski düşüktür ve erken dönemde taburculuk önerilir; üçün üstünde ise yatırılarak izlem ve takip gereklidir; sekiz ve üzeri bir puan yeniden kanama riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (36).

Diğer sık kullanılan skorlama sistemi ise Glasgow-Blatchford risk skorlamasıdır. Bu skorlama kanama kontrolü için müdahelenin gerekliliğini belirlemek için kullanılmaktadır (37). Skorlamada kan üre değeri, hemoglobin konsantrasyonu, sistolik kan basıncı ve diğer bazı belirteçler kullanılmaktadır (**Tablo 2.3**).

**Tablo 2.3.** Glasgow-Blatchford risk skorlaması (37)

<b>Kan üre değeri (mg/dL)</b>		<b>Puan</b>
<18		0
18-22		2
23-27		3
28-70		4
>70		6
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>		
<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	
<10,0	<10,0	6
10,0-11,9	-	3
12,0-12,9	10,0-11,9	1
≥13,0	≥12,0	0
<b>Sistolik kan basıncı (mm Hg)</b>		
<90		3
90-99		2
100-109		1
≥110		0
<b>Diğer belirteçler</b>		
Kalp yetmezliği		2
Karaciğer hastalığı		2
Senkop birlikteliği		2
Melena		1
Nabız ≥ 100/dakika		1

Skorun 0 olmasının hastanın transfüzyon, endoskopi ya da ameliyat gerektirecek kadar ciddi bir durumu olmadığını ve ayaktan tedavi ile erken dönemde taburculuk için bir gösterge olduğu kabul edilir. Skorun sıfırdan yüksek olması transfüzyon, endoskopi ve ameliyat gibi tıbbi müdahale ihtiyacını, altı ve üzerinde olması ise bu hastaların yarısına müdahale gerekeceğini göstermektedir (37).

Peptik ülser kanamalarının yaklaşık %80'i spontan olarak durmaktadır. Bazı bulguları olan hastalarda tekrar kanama potansiyeli vardır. Bu bulguları temel alan Forrest sınıflaması

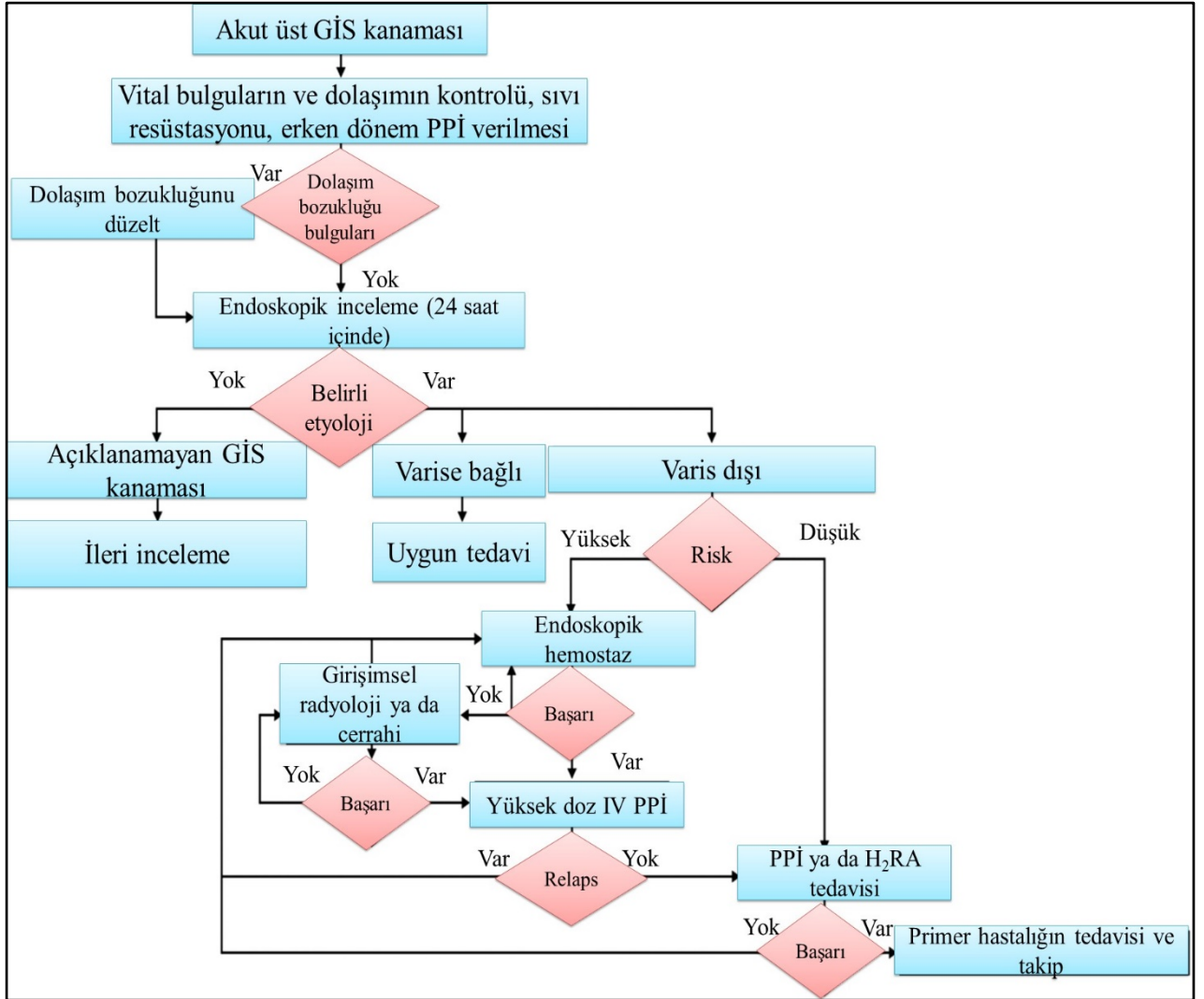
lezyonun bazı endoskopik özelliklerine göre belirlenmektedir (38). Bu sınıflama ile tekrar kanama olasılığı tahmin edilebilmektedir (**Tablo 2.4**).

**Tablo 2.4.** Varis dışı üst gastrointestinal kanamalarda endoskopik bulgulara göre tekrar kanama sıklıkları (39,40)

<b>Forrest sınıflaması</b>	<b>Endoskopik özellikler</b>	<b>Tekrar kanama (%)</b>
1a	Fıskırır tarzda aktif kanama	55-100
1b	Sızıntı şeklinde aktif kanama	55-100
2a	Kanamayan, görünür damar	40-50
2b	Yüzeyde yapışık pıhtı	20-30
2c	Düz, pigmente lezyon	10
3	Temiz zeminli ülser	5

### **2.2.2. Varis dışı üst gastrointestinal kanama tedavisi**

Varis dışı üst GİS kanamalarının tedavisi hastalığın durumuna göre belirlenmelidir. Yüksek riskli kanamanın tedavisi, ilgili alanlarla işbirliği içinde uygulanmalıdır. Önerilen tanı ve tedavi prosedürü **Şekil.2.1**'de gösterilmiştir (6).



**Şekil 2.1.** Varis dışı gastrointestinal sistem kanamasında tanı ve tedavi basamakları (6)  
IV, İntravenöz; GİS, Gastrointestinal sistem; H<sub>2</sub>RA, H<sub>2</sub> reseptör antagonisti; PPI, proton pompa inhibitörü

### 2.2.2.1. Farmakolojik tedavi

Asitin artması ve fazla salgılanan pepsin hemostazisi bozarak fibrin degradasyonuna neden olabilir. Midenin pH değerinin 6'nın üzerinde olduğu durumda peptik aktivite azalmakta, trombosit fonksiyonları optimal düzeye ulaşmakta ve fibrinolizis inhibe olmaktadır. Bu etkilerle ülser üzerindeki pıhtı formasyonu stabilize olur (41). Yapılan çalışmalar PPI'lerin 72 saat boyunca mide pH'ını 6'nın üzerinde tuttuğunu göstermektedir. Ayrıca PPI'lerin H<sub>2</sub>RA ve plaseboya göre nüks açısından anlamlı şekilde daha iyi bir seçenek olduğu belirtilmiştir (42,43). Yüksek doz PPI kullanımı ile tekrar kanama sıklığında azalma, transfüzyon gereksinimi ve cerrahi ihtiyacında azalma saptanmıştır. Hastanede kalma süresi kısalmıştır (8). *Helicobacter pylori*'nin eradike edilmesinin tekrar kanama ve ülser rekürrensinde azalma ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (44). Somatostatin ve analogları varis dışı üst GİS kanamalı hastaların tedavisinde önerilmemektedir (45).

### **2.2.2.2. Endoskopik tedavi**

Hemostazı sağlamak için çeşitli endoskopik teknikler bulunmaktadır. Epinefrin enjeksiyonu akut dönemde etkinliği yüksek ve uygulaması kolay bir yöntemdir. Dezavantaj olarak hemen tüm hastalarda yeniden kanama meydana gelmektedir. Bu nedenle, başka bir yöntemle birlikte kullanılmalıdır. Klip uygulanması, termokoagülasyon, sklerozan ajan, fibrin ya da trombin yapıştırıcı enjeksiyonu tek başına kullanılabilir. Ayrıca epinefrin enjeksiyonuyla kombinasyon halinde uygulanabilmektedir (46).

Öncelikle altta yatan lezyonun görülebilmesi için ülser yatağı kan ve pıhtıdan temizlenmelidir. Sadece irigasyon ile altta yatan lezyon vakaların %26-43'ünde görülebilmektedir (47). Yapışık pıhtıların kaldırılması için soğuk giyotinleme gibi daha kuvvetli yöntemlerin kullanılması hala tartışma konusudur (48). Endoskopik tedavi ile yüksek doz PPI'nin beraber kullanılması ve sadece yüksek doz PPI kullanılmasının karşılaştırıldığı Asya kökenli bir çalışmada: irigasyon ile yapışık pıhtıları alınamayan hastalarda kanamanın tekrar etmediği görülmüştür (49). Asya kökenli kişiler ile Kafkas kökenli kişilerin PPI metabolizmasının farklı olması nedeniyle bu sonuçlar Avrupa ve Kuzey Amerika nüfusu için genellenememektedir (46). Diğer bazı çalışmalarda yüksek riskli hastalarda tekrar kanama sıklığı %25-35 olarak bildirilmiştir (50). Yayınlanan bir meta analizde beş randomize kontrollü çalışma (RKÇ) değerlendirilmiş, yapışık pıhtılı hastalarda sadece endoskopi ya da medikal terapinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (48). Bu veriler altı RKÇ'nin dahil edildiği diğer bir meta analiz ile doğrulanmıştır (51). Yayınlanan bir sistematik derlemeye göre ise endoskopik tedavinin komplikasyon riskini artırmadığı gösterilmiştir (52). Tekrar kanama açısından yüksek riske sahip, ülser tabanında irigasyona dirençli yapışık pıhtısı bulunan hastalarda soğuk giyotinleme sonrasında endoskopik tedavi yararlı olabilir (46).

Çok sayıda araştırma yüksek riske sahip hastalarda endoskopik tekniklerin etkinliğini araştırmıştır (48). Tek başına epinefrin enjeksiyonunun kullanılması tek başına medikal tedaviye göre üstündür. Fakat tek başına klip uygulanması, termoregülasyon, alkol, fibrin ya da trombin yapıştırıcı ile uygulanması tek başına epinefrin uygulanmasından daha üstündür (53). Epinefrin enjeksiyonunun yukarıda belirtilen yöntemlerden biriyle kombinasyonu, tekrar kanama, ameliyat ve mortalite sıklıklarını önemli ölçüde azaltmaktadır (54). Klip ve epinefrin enjeksiyon kombinasyonu sadece epinefrin enjeksiyonundan daha etkili iken, sadece klip

kullanımına göre etkinliği gösterilememiştir (53). Bu durum ikinci defa enjeksiyon ve termoregölasyon için de geçerlidir (52). İlk endoskopiden sonra kontrol endoskopinin rutin olarak yapılmasının gerekliliği tartışma konusudur. Birçok çalışma ikincil endoskopinin faydasını değerlendirmiştir. Güncel bir meta analiz rutin kontrol endoskopisi ve termoregölasyon ile endoskopik tedavinin tekrar kanama riskini düşürdüğünü göstermiştir (55). Farklı bir çalışmada ise kontrol endoskopisi ile mortalitenin değişmediği, tekrar kanama ve cerrahi ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir (56). Sonuç olarak tekrar kanama açısından yüksek riske sahip kişilere rutin kontrol endoskopisi yapılması yararlı olacaktır (46).

Endoskopi ve PPI kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların yeniden kanama riski en yüksek olduğu dönem ilk 72 saattir. Tekrar kanamanın %60-76'sı ilk üç gün içerisinde gerçekleşmektedir (57). Bu nedenle yüksek riske sahip hastaların en az üç gün yatırılarak takip edilmesi önemlidir. Yeniden kanama riski olan hastalar en az 24 saat yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Bununla birlikte ülser boyutu 15 mm'den küçük olan hastalar, komorbiditesi olmayanlar, uygun aile desteği olan ve şok bulguları olmayan hastalar güvenle ayaktan tedavi edilebilir (58).

Hemostazın başarısız olması ya da kanamanın tekrarlaması mortalitede artış ile ilişkilidir. Hastalar genellikle kan kaybından değil kardiyak olaylar, akut böbrek yetmezliği, enfeksiyon gibi komorbiditeden kaynaklanan sorunlardan dolayı ölürler. Endoskopik tedavinin başarısız olduğu hastalar gecikmeden ameliyat için değerlendirilmelidir. Yüksek riskli ve cerrahi için aday olan hastalarda, perkütan veya transkateter arteriyel embolizasyon alternatif olarak düşünölmelidir (59). Kontrollü olmayan çalışmalardan elde edilen verilere göre başarı sıklığı %52-98, yeniden kanama sıklığı ise %10-20 arasındadır. İşlemler sırasında mortalite %25-30'dur. İlerleyen yaş ve ameliyata karar vermede gecikme bunun olası nedenleri arasındadır (60). Bu işlemlerin muhtemel komplikasyonları arasında bağırsak iskemisi ya da mide, karaciğer veya dalak enfarktüsü bulunmaktadır (61).

### **2.2.2.3. Cerrahi tedavi**

Üst GIS kanamasına bağlı hemodinamik olarak stabil olmayan, resüsitasyona dirençli olan hastalarda anjiyografi hemen yapılamıyorsa ameliyat düşünölmelidir. Ayrıca diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu hastalarda cerrahi müdahale gerekebilmektedir (11). İlaç tedavisi, endoskopik ve girişimsel radyolojik tedavilerin başarısız olduğu acil hastalarda, laparotomi seçeneği değerlendirilebilir (6).

Transfüzyon yapılması için gerekli değerler değişkendir. Cerrahi müdahalenin gerekliliği transfüzyon miktarına göre değil, hastanın kliniğine göre belirlenmelidir. Cerrahi gerektiren üst GİS kanamalı hastalarda mortalite hızı son 10 yılda sabit kalmıştır. Bu durumun olası nedenleri arasında artan yaş ile beraber komorbidite sıklığının artması ve konservatif tedavinin başarısız olduğu hastalara müdahalede gecikme yer almaktadır (62). Gerekli cerrahi müdahale altta yatan hastalığa göre değişmektedir (11).

Kanama nedeninin kesin olarak belirlendiği hastalarda, tedavi etkinliğini artırmak ve tekrar kanamayı önlemek için primer hastalığın etyolojisine yönelik tedavi yöntemleri kullanılmalıdır. Örnek olarak, peptik ülserli *H. pylori* pozitif hastalara eradikasyon tedavisi ve ülser tedavisi verilmelidir. Eradikasyon tedavisine kanama durduktan sonra hemen başlanmalı, tedavinin etkinliği takipler sırasında değerlendirilmelidir (63).

### 2.3. Lökositoz

Lökositoz; gebelik durumu hariç lökosit değerinin  $11\ 000/\text{mm}^3$ 'den daha fazla olması şeklinde tanımlanmaktadır (64). Klinisyenler için lökositozlu hastalarda malign durumları malign olmayan etiyolojilerden ayırabilmek ve lökositozun malign olmayan en sık nedenlerinin bilinmesi önemlidir (64). Bazı durumlarda ortaya çıkan, lökosit sayısının  $50\ 000\text{-}100\ 000/\text{mm}^3$  arasına yükselmesi durumu ciddi enfeksiyonlarda olabildiği gibi; sepsis, organ rejeksiyonu gibi durumlarda da oluşabilmektedir (65). Lökosit sayısının  $100\ 000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıktığı durumlarda ise hemen her zaman lösemi akla gelmelidir (66).

Lökositoz en sık nötrofil sayısının artmasından kaynaklanmaktadır. Bununla beraber lenfosit, eozinofil, monosit ve çok nadiren bazofil artışına da bağlı oluşabilmektedir. Lökositozun sınır değerleri belirlenirken, yaş ve yaşanılan topluma bağlı olacak şekilde nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil ortalamaları incelenmelidir (67). Lökositozu neden olan hücre grubu ve sık nedenleri **Tablo 2.6**'da verilmiştir (64).

**Tablo 2.6.** Beyaz kan hücrelerinde artışın seçilmiş sık görülen durumlarla ilişkisi (64).

<b>Beyaz kan hücre serisi</b>	<b>Karakteristik olarak artışa neden olan durumlar</b>
Bazofili	Alerjik durumlar, lösemiler, enfeksiyonlar, Hodgkin hastalığı splenektomi, endokrin bozukluklar (hipotiroidi, ovülasyon, östrojenler)
Eozinofili	Alerjik durumlar (astım, alerjik rinit, atopik dermatit, ürtiker), dermatolojik hastalıklar (egzema, psöriazis, pemfigus vulgaris), eozinofilik özofajit, idiopatik hipereozinofilik sendrom, maligniteler, ilaç reaksiyonları, parazit enfeksiyonları, pulmoner hastalıklar (bronşiektazi, kistik fibrozis, Löfler sendromu), kolestatik hepatit, adrenal yetmezlik, interstisyel nefrit
Lenfositoz	Akut ya da kronik lösemi (ALL, KLL, Prolenositik lösemi, tüylü hücreli lösemi, erişkin T hücreli lösemi, büyük granüler lenfositik lösemi), hipersensitivite reaksiyonu, enfeksiyonlar (viral, pertussis)
Monositoz	Hematolojik hastalıklar (AML, KML, Polisitemia Vera, KLL, Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalar, histiyositoz, hemolitik anemi, İTP), Otoimmün hastalıklar (Romatoid artrit, SLE, temporal arterit, Miyozit, PAN, sarkoidoz), enfeksiyonlar (Epstein-Barr virüs, fungus, protozoa, riketsiya, tüberküloz), splenektomi
Nötrofili	Hereditör nötrofili, kronik idiopatik nötrofili, myeloproliferatif hastalıklar, kemik iliği stümilasyonu, kronik inflamasyon, konjenital anomali ve enfeksiyonlar, ilaçlar, reaktif, splenektomi, lökosit adezyon eksikliği

ALL, akut lenfoblastik lösemi; KLL, kronik lenfositik lösemi; AML, akut myeloblastik lösemi akut; KML, kronik myeloid lösemi; İTP, idiopatik trombositopenik purpura; SLE, sistemik lupus eritamatozus; PAN, Poliarteritis nodoza

### **2.3.1. Lökositoz ve kanama:**

Üst GİS kanamalı hastalarda yaygın olarak lökositoz görülmekle beraber, bu durumun önemi ve görülme sıklığı konusunda yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır. Yapılan bir kohortta Üst GİS kanamalı hastalar değerlendirilmiş genel olarak lökositozun fazla sıklıkta görüldüğü ve

hastaların %5'inde  $20\ 000/\text{mm}^3$ 'den daha fazla lökosit olduğu belirlenmiştir. Lökositoz buna ek olarak kanamanın şiddeti ve kan kaybının derecesini de yansıttığı için kötü prognoz ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (68). Üst GİS kanamalı hastalarda hastanın yaşı, başvuru anındaki vital bulguları, NSAID kullanımı, kanamanın etiyojisi ve endoskopik bulgular gibi bazı faktörlerin kanamanın prognozu konusunda bilgi sağladığı bilinmektedir. Başvuru anındaki vital bulgular arasında kan basıncındaki değişimin derecesi ve kalp atım hızı, bu hastalarda kan kaybının derecesi ile yakından ilişkilidir (18). Chalasani ve arkadaşları lökositozlu hastaların taşikardik ve hipotansif olma riskinin yüksek olduğunu ve dolaylı olarak lökositozun kanamanın şiddetini yansıttığını belirtmiştir (68).

Posthemorajik lökositozun büyük oranda nötrofillerin artmasından oluştuğu gösterilmiştir (69,70). Hemoraji sonrasında lökositoz ve nötrofilinin gelişme mekanizması ise tam olarak anlaşılamamıştır. Posthemorajik nötrofilinin mekanizmasını değerlendiren hayvan çalışmaları hemoraji sonrası 1-3 saat arasında meydana gelen nötrofilinin nedeninin nötrofillerin dolaşıma demarjinasyonu, 3-6 saatler arasında meydana gelen nötrofilinin nedeninin ise kemik iliğinden nötrofillerin dolaşıma salınması olduğunu belirtmiştir. Bu hayvan çalışmasında meydana gelen lökositoz genel olarak 72 saatten daha kısa sürmüştür (70).

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu retrospektif çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Ana Bilim Dalında Eylül 2013 – Mart 2017 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

### 3.2. Araştırma Grubu ve Hasta Seçimi

Araştırmaya gastroenteroloji kliniğinde Eylül 2013-Mart 2017 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastalar dahil edilmiştir. Araştırmada örnek seçilmemiş olup, grubun tümüne erişilmesi planlanmıştır. Hastalar toplanırken bazı özellikli hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmanın dışlama kriterleri:

- Lökositoz yaptığı bilinen ilaç kullanım öyküsü (ör: steroid),
- Tanılı malignite (hematolojik ya da solid organ malignitesi),
- Kreatinin değerinin 2 mg/dL üzerinde olması,
- Gastrointestinal varis kanaması olan,
- Kayıtlarına ulaşılamayan,
- Aktif enfeksiyonu olan,
- Endoskopide kitle saptanan ve biyopsi sonucu malign olan hastalar

### 3.3. Araştırmanın Tipi

Araştırma girişimsel olmayan gözlemsel klinik çalışmadır.

### 3.4. Araştırmanın Değişkenleri

#### Bağımsız Değişkenler

- Cinsiyet,
- Yaş,
- Bazı kan değerleri (Hemoglobin, Hematokrit, WBC, nötrofil, lenfosit, eozinofil, monosit, üre, kreatinin, başvuru-3. gün-5. gün sodyum değerleri, İNR, APTT)
- Ek hastalık durumu,
- Ek ilaç kullanımı,
- Lökosit sayısı,
- Nötrofil/lenfosit oranı
- Özofago Gastro Duodenoskopi (OGD) bulguları

- Ülser yeri
- Forrest sınıflaması

#### **Bağımlı Değişkenler:**

- Yapılan eritrosit süspansiyonu (ES) replasmanı (ünite)
- Yapılan taze donmuş plazma (TDP) replasmanı (ünite)
- Hastanede yatış süresi (gün)
- Yoğun bakım ihtiyacı
- Cerrahi müdahalede bulunulma durumu
- Yapılan tedavinin sonucu

### **3.5. Veri Toplama Aracı**

Araştırma verilerini toplamak için araştırmacı tarafından oluşturulan ve dosyaları tararken eş zamanlı doldurulan veri toplama formu kullanılmıştır (Ek-1). Veri toplama formunun ilk bölümünde hastaların kimi sosyodemografik özellikleri ile çalışmanın sonucunu etkileyebileceği düşünülen bazı faktörlerin belirlenmesine yönelik sorular yer almaktadır.

Veri toplama formunun ikinci bölümünde hastaların bazı kan değerleri, tanı ve tedavi özelliklerinin belirlenmesine yönelik sorular bulunmaktadır.

### **3.6. Veri Toplama Yöntemi**

Veriler, hazırlanan standart veri toplama ve bilgi formu kullanılarak bir araştırmacı (MS) tarafından toplanmıştır. Veriler retrospektif olarak toplanmış olup, belirlenen tarihli hasta dosyalarından veri toplama formuna geçirilmiştir.

### **3.7. Çalışmanın Hipotezleri**

1. Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalarında lökosit sayısı ile klinik seyir arasında bir ilişki vardır. Lökosit sayısına ile varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamasının prognozu öngörülebilir.

2. Nötrofil/lenfosit oranı ile varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamasının prognozu öngörülebilir.

### **3.8. Laboratuvar Analizleri**

- Hastalardan alınan kan örnekleri hemogram parametreleri çalışılmak üzere içerisinde etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) bulunan mor kapaklı BD vacutainer markalı tüplere yeteri kadar doldurulmuş ve BC-6800 Mindray cihazı ile değerler belirlenmiştir.

- Koagülasyon parametreleri için alınan kan, içerisinde sodyum sitrat bulunan mavi kapaklı BD vacutainer marka tüpler içerisine doldurulmuş ve BCSXP Siemens marka cihaz ile koagülasyon parametrelerinin belirlenmesi sağlanmıştır.
- Biyokimya parametrelerinin değerlendirilmesinde Vacuser marka sarı kapaklı tüplere alınan kan Architect E8000 marka cihaz ile işlem görmüş ve biyokimya parametreleri elde edilmiştir.
- Endoskopiden elde edilen veriler Pentax EPK-1 cihazı ile belirlenmiştir.

### **3.9. Veri Analizi**

Verilerin analizi için SPSS 23.0 istatistik programı kullanılmıştır.

İstatistiksel analizlerde sayı ve yüzde dağılımları incelenerek; gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Ki Kare testi, sürekli değişkenler için Student t testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değerlendirmeleri için tip I hata (alfa) değeri 0,05 olarak kabul edilmiştir.

### **3.10. Etik Konular ve İzinler**

- Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Ek-2) yazılı izin alınmıştır.
- Veri toplama sırasında hastaların isimleri kayıt edilmemiştir.
- Araştırmada toplanan veriler amacı dışında kullanılmayacaktır.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde Eylül 2013- Mart 2017 tarihleri arasında varis dışı üst gastrointestinal kanama tanısı ile yatırılarak takip edilen ve çalışma kriterlerine uygun olan 156 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların bazı sosyodemografik özellikleri **Tablo 4.1**'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1.** Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın)

Özellik	Sayı	Yüzde
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	104	66,7
Kadın	52	33,3
<b>Toplam</b>	156	100,0
Yaş ortalaması ± SS	63,8 ± 17,6 min= 20 max= 97	

Araştırmaya katılan kişilerin 103'ü (%66,7) erkek, 52'si (%33,3) kadın cinsiyette olup yaş ortalamaları 63,8 ± 17,6'dır (**Tablo 4.1**).

**Tablo 4.2.** Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların bazı kan değer ortalamalarının dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın)

Özellik (n=156)	Ortalama ± SS	En küçük	En büyük
Hemoglobin (g/dL)	9,8 ± 2,4	4,2	15,6
Hematokrit (%)	30,4 ± 7,2	13,5	46,1
Lökosit/mm <sup>3</sup>	10544,6 ± 3348,7	4020	20950
Nötrofil/mm <sup>3</sup>	7876,9 ± 3210,3	1850	17380
Lenfosit/mm <sup>3</sup>	1901,2 ± 918,8	330	5780
Eozinofil/mm <sup>3</sup>	119,2 ± 171,7	10	1540
Monosit/mm <sup>3</sup>	610,2 ± 233,5	60	1360
Nötrofil/lenfosit	5,53 ± 5,22	0,77	49,06

Katılımcıların bazı ortalama kan değerleri incelendiğinde Hgb değeri 9,8 ± 2,4 g/dL, Htc değeri %30,4 ± 7,2, WBC değeri 10.544 ± 3348,7/mm<sup>3</sup> olmuştur (**Tablo 4.2**).

**Tablo 4.3.** Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların sodyum, üre, kreatinin ortalamalarının dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın)

Özellik (n=156)	Ortalama $\pm$ SS	En küçük	En büyük
<b>Sodyum değeri (mg/dL)</b>			
Başvuru	137,7 $\pm$ 3,1	122	145
3. gün	137,9 $\pm$ 2,8	129	148
5. gün	137,7 $\pm$ 3,2	128	148
<b>Üre (mg/dL)</b>	76,0 $\pm$ 38,5	15,0	225,0
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,91 $\pm$ 0,31	0,52	2,0

Ortalama sodyum değeri başvuruda 137,7  $\pm$  3,1, 3. günde 137,9  $\pm$  2,8, 5. günde ise 137,7  $\pm$  3,2 mg/dL'dir. Üre değeri ortalama 76,0  $\pm$  38,5 mg/dL, kreatinin değeri ise 0,91  $\pm$  0,31 mg/dL olmuştur (**Tablo 4.3**).

**Tablo 4.4.** Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların APTT, INR, yapılan eritrosit ve TDP replasman ünite ortalamalarının dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın)

Özellik	Ortalama $\pm$ SS	En küçük	En büyük
INR* (n=19)	2,91 $\pm$ 1,71	0,88	6,30
APTT (saniye) (n=156)	27,9 $\pm$ 11,8	15,60	123,00
ES replasmanı (ünite) (n=156)	2,6 $\pm$ 2,2	-	10
TDP replasmanı (ünite) (n=156)	0,6 $\pm$ 1,8	-	9

\*Değerler varfarin kullanan 19 hasta üzerinden verilmiştir.

ES, eritrosit süspansiyonu; TDP, taze donmuş plazma

Varfarin kullanan 19 hastanın ortalama INR değeri 2,91  $\pm$  1,71, tüm hastaların ortalama APTT değeri 44,27  $\pm$  24,0 saniyedir. Tedavi amacıyla hastalara ortalama 2,6  $\pm$  2,2 ünite ES replasmanı, 0,6  $\pm$  1,8 ünite TDP replasmanı yapılmıştır (**Tablo 4.4**).

**Tablo 4.5.** Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların bazı tedavi özelliklerinin dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın)

<b>Özellik</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Yoğun bakım ihtiyacı</b>		
Olan	68	43,6
Olmayan	88	56,4
<b>Cerrahi müdahale</b>		
Olan	4	2,6
Olmayan	152	97,4
<b>Tedavi sonucu</b>		
Tedavi olan	152	97,4
Eksitus olan	4	2,6
<b>Toplam</b>	156	100,0
<b>Hastanede kalış süre ortalaması ± SS</b>	5,23 ± 3,01 min= 1 max= 19	

Çalışmaya dahil edilen 156 gastrointestinal kanamalı hastanın 68'i (%43,6) yoğun bakımda takip edilmiştir. Sadece 4 hastaya (%2,6) cerrahi müdahale yapılmış ve hastaların 152'si (%97,4) tedavi olurken, 4 hasta (%2,6) hayatını kaybetmiştir. Kişilerin ortalama hastaneye yatış süresi  $5,23 \pm 3,01$  gündür (**Tablo 4.5**).

**Tablo 4.6.** Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların ek hastalık ve ilaç kullanma özelliklerinin dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın)

Özellik	Sayı	Yüzde
<b>Ek hastalık (n=156)</b>		
Yok	40	25,6
Var	116	74,4
Hipertansiyon	48	41,4*
Koroner Arter Hastalığı	21	18,1*
Diyabetes Mellitus	18	15,5*
Konjestif kalp yetmezliği	12	10,3*
<b>İlaç (n=156)</b>		
Kullanmayan	70	44,9
Kullanan	86	55,1
Aspirin	28	32,6**
NSAID	22	25,6**
Varfarin	19	22,1**
Yeni nesil antikoagülan	7	8,1**
Klopidogrel	6	7,0**
Diğer	54	62,8**

\*Yüzdeler ek hastalığı olan kişiler üzerinden alınmıştır. Bir kişinin birden fazla ek hastalığı olabilir.

\*\*Yüzdeler ilaç kullanan kişiler üzerinden alınmıştır. Bir kişi birden fazla ilaç kullanabilmektedir.

NSAID, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç

Kişilerin 116'sının (%74,4) çeşitli ek hastalık/hastalıkları bulunmakta, 86'sı (%55,1) çeşitli ilaç/ilaçlar kullanmaktadır. Bu ek hastalıklar arasında en sık dört tanesi: 48 (%41,4) hipertansiyon, 21 (%18,1) koroner arter hastalığı, 18 (%15,5) diyabet, 12 (%10,3) konjestif kalp yetmezliğidir. En sık kullanılan ilaçlar arasında beş tanesi: 28 (%32,6) aspirin, 22 (%25,6) NSAID, 19 (%22,1) varfarin, 7 (%8,1) yeni nesil antikoagülan, 6 (%7,0) klopidogrel olduğu saptanmıştır (**Tablo 4.6**).

**Tablo 4.7.** Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların kanama odağı ile ilgili bazı özelliklerin dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın)

Özellik	Sayı	Yüzde
<b>OGD bulguları (n=156)</b>		
Ülser	121	77,6
Hiperemik pangastrit	15	9,6
Eroziv gastrit	14	9,0
Mallory Weiss Sendromu	2	1,3
Anjiyodisplazi	2	1,3
Dieulafoy lezyonu	1	0,6
Gasrik polip	1	0,6
<b>Ülser yeri (n=121)</b>		
Duodenal	55	45,4
Gastrik	52	43,0
Özefageal	14	11,6
<b>Forrest sınıflaması (n=121)</b>		
Forrest 1a	8	6,6
Forrest 1b	7	5,8
Forrest 2a	3	2,5
Forrest 2b	3	2,5
Forrest 2c	1	0,8
Forrest 3	99	81,8

#### OGD, Özofago Gastro Duodenoskopi

Kanamaya neden olan altta yatan patolojinin belirlenmesi amacıyla yapılan OGD bulgularına göre çoktan aza doğru sırasıyla tanılar: 121 (%77,6) ülser, 15 (%9,6) hiperemik pangastrit, 14 (%9,0) eroziv gastrit, 2 (%1,3) Mallory Weiss Sendromu, 2 (%1,3) anjiyodisplazi, 1 (%0,6) Dieulafoy lezyonu, 1 (%0,6) gastrik poliptir. Ülseri olan 121 hastanın ülser lokalizasyonu incelendiğinde, ülserlerin 55'i (%45,4) duodenal, 52'si (43,0) gastrik, 14'ü (%11,6) özefageal yerleşimli olmuştur. Forrest sınıflamasına göre ülserlerin 99'su (%81,8) Forrest 3, 8'i (%6,6) Forrest 1a, 7'si (%5,8) Forrest 1b sınıfındadır (**Tablo 4.7**).

**Tablo 4.8.** Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların cinsiyetine göre lenfosit sayısı, yapılan ES, TDP replasmanı ve hastanede yatış süre ortalamalarının dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın)

Özellik	Cinsiyet		
	Kadın	Erkek	p
ES replasman ort $\pm$ SS (ünite)	2,1 $\pm$ 2,0	2,8 $\pm$ 2,3	0,08
TDP replasman ort $\pm$ SS (ünite)	0,9 $\pm$ 2,3	0,5 $\pm$ 1,5	0,28
Hastanede yatış süre ort $\pm$ SS (gün)	4,8 $\pm$ 2,9	5,4 $\pm$ 3,1	0,21

ES, Eritrosit süspansiyonu; TDP, Taze donmuş plazma

Eritrosit süspansiyon replasman ortalaması kadınlarda 2,1  $\pm$  2,3, erkeklerde 2,8  $\pm$  2,3 ünite (p=0,08), TDP replasman ortalaması kadınlarda 0,9  $\pm$  2,3, erkeklerde 0,5  $\pm$  1,5 ünite (p=0,28), hastaneye yatış süre ortalaması ise kadınlarda 4,8  $\pm$  2,9, erkeklerde 5,4  $\pm$  3,1 gün (p=0,21) olmuştur. Hastanede yatış süresi, ES ve TDP replasman ortalamaları cinsiyete göre fark göstermemektedir (**Tablo 4.8**).

**Tablo 4.9.** Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların cinsiyetine göre ülser yeri, yoğun bakımda takip, cerrahi müdahalede bulunma ve tedavi sonucunun dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın)

Özellik	Cinsiyet				p
	Kadın		Erkek		
	n	%	n	%	
<b>Ülser yeri</b>					
Özefageal	7	17,9	7	8,5	<b>0,001</b>
Gastrik	<b>24</b>	<b>61,5</b>	<b>28</b>	<b>34,1</b>	
Duodenal	<b>8</b>	<b>20,5</b>	<b>47</b>	<b>57,3</b>	
<b>Yoğun bakım ihtiyacı</b>					
Var	21	40,4	47	45,2	0,57
Yok	31	59,6	57	54,8	
<b>Cerrahi müdahale</b>					
Var	-	-	4	3,8	0,30*
Yok	52	100,0	100	96,2	
<b>Tedavi sonucu</b>					
Kür	50	96,2	102	98,1	0,60*
Eksitus	2	3,8	2	1,9	

\*Fisher's Exact Test değeri verilmiştir.

Ülser lokalizasyonu incelendiğinde kadınlarda 24 gastrik (%61,5), 8 duodenal (%20,5), 7 özefageal (%17,9) yerleşimli, erkeklerde 47 duodenal (%57,3), 28 gastrik (%34,1), 7 özefageal (%8,5) yerleşimli ülser saptanmıştır. Cinsiyete göre ülserin yerleşim yerinin dağılımı istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). Bu fark cinsiyete göre gastrik ve duodenal yerleşimli ülserlerin dağılımından kaynaklanmaktadır.

Kadınların 21'i (%40,4), erkeklerin 47'si (%45,2) yoğun bakımda takip edilmiştir (p=0,57). Cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyan hastaların tamamı erkek cinsiyettedir (4 kişi, p=0,30). Kişilerin tedavi sonucu cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınların 2'sinin (%3,8), erkeklerin 2'sinin (%1,9) kanama sonucu hayatını kaybettiği saptanmıştır (p=0,60, **Tablo 4.9**)

**Tablo 4.10.** Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranına göre yapılan ES, TDP replasmanı ve hastanede yatış süre ortalamalarının dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın)

Özellik	Lökosit sayısı/mm <sup>3</sup>			Nötrofil/lenfosit		
	<10 000	≥10 000	p	<1,65	≥1,65	p
ES replasman ort ± SS (ünite)	2,6 ± 2,3	2,5 ± 2,1	0,78	1,8 ± 1,4	2,6 ± 2,3	0,19
TDP replasman ort ± SS (ünite)	0,8 ± 2,1	0,4 ± 1,4	0,15	-	0,7 ± 1,9	0,23
Hastanede yatış süre ort ± SS (gün)	4,9 ± 2,9	5,6 ± 3,1	0,12	<b>3,3 ± 2,1</b>	<b>5,4 ± 3,0</b>	<b>0,02</b>

ES, Eritrosit süspansiyonu; TDP, Taze donmuş plazma

Eritrosit süspansiyon replasman ortalaması, lökosit sayısı 10 000/mm<sup>3</sup>'ün altında olanlarda 2,6 ± 2,3, 10 000/mm<sup>3</sup> ve üzerinde olanlarda 2,5 ± 2,1 ünite (p=0,78), nötrofil/lenfosit oranı 1,65'den daha az olanlarda 1,8 ± 1,4, 1,65 ve üzerinde olanlarda 2,6 ± 2,3 ünite olmuştur (p=0,19).

Taze donmuş plazma replasman ortalaması, lökosit sayısı 10 000/mm<sup>3</sup>'ün altında olanlarda 0,8 ± 2,1, 10 000/mm<sup>3</sup> ve üzerinde olanlarda 0,4 ± 1,4 ünite (p=0,15), nötrofil/lenfosit oranı 1,65'den daha az olanlarda hiç yapılmamışken, 1,65 ve üzerinde olanlarda 0,7 ± 1,9 ünite olmuştur (p=0,23).

Hastanede yatış süre ortalaması değerlendirildiğinde, lökosit sayısı 10 000/mm<sup>3</sup>'ün altında olanlarda 4,9 ± 2,9, 10 000/mm<sup>3</sup> ve üzerinde olanlarda 5,6 ± 3,1 gün (p=12), nötrofil/lenfosit oranı 1,65'den daha az olanlarda 3,3 ± 2,1, 1,65 ve üzerinde olanlarda ise 5,4 ± 3,0 gün olmuştur (**p=0,02**). Kişilerin nötrofil/lenfosit oranına göre hastanede yatış süre ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (**Tablo 4.10**).

**Tablo 4.11.** Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranına göre yoğun bakıma yatırma, cerrahi müdahalede bulunma ve tedavi sonucunun dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın)

Özellik	Lökosit sayısı/mm <sup>3</sup>				p	Nötrofil/lenfosit				p
	<10 000		≥10 000			<1,65		≥1,65		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
<b>Yoğun bakım ihtiyacı</b>										
Var	33	41,3	35	46,1	0,54	5	41,7	63	43,8	1,00
Yok	47	58,8	41	53,9		7	58,3	81	56,3	
<b>Cerrahi müdahale</b>										
Var	2	2,5	2	2,6	1,00*	-	-	4	2,8	1,00*
Yok	78	97,5	74	97,4		12	100,0	140	97,2	
<b>Tedavi sonucu</b>										
Kür	79	98,8	73	96,1	0,36*	12	100,0	140	97,2	1,00*
Eksitus	1	1,3	3	3,9		-	-	4	2,8	

\*Fisher's Exact Test değeri verilmiştir.

Lökosit sayısı 10 000/mm<sup>3</sup> altında olan 80 kişinin 33'ü (%41,3) yoğun bakımda takip edilmiş, 2'sine (%2,5) cerrahi müdahalede bulunulmuş, 1'i (%1,3) hayatını kaybetmiştir. Lökosit sayısı 10 000/mm<sup>3</sup> ve üzerinde olan 144 kişinin ise 35'i (%46,1) yoğun bakımda takip edilmiş, 2'sine (%2,6) cerrahi müdahalede bulunulmuş, 3'ü(%3,9) hayatını kaybetmiştir. Lökosit sayısı ile yoğun bakım ihtiyacı (p=0,54), cerrahi müdahaleye ihtiyaç (p=1,00), tedavi sonucu (p=0,36) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Nötrofil/lenfosit oranı 1,65'in altında olan 12 kişinin 5'i (%41,7) yoğun bakıma ihtiyaç duymuş, hiçbirine cerrahi müdahalede bulunulmamış, hiçbirisi vefat etmemiştir. Nötrofil/lenfosit oranı 1,65 ve üzerinde olan 144 kişinin 63'ü (%43,8) yoğun bakımda takip edilmiş, 4'üne (%2,8) cerrahi müdahalede bulunulmuş, 4'ü (%2,8) hayatını kaybetmiştir. Nötrofil/lenfosit oranına göre yoğun bakımda takip edilme (p=1,00), cerrahi müdahalede bulunma (p=1,00) ve tedavi sonucu (p=1,00) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (**Tablo 4.11**).

**Tablo 4.12.** Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların ülser yerine göre hastanede yatış süre, ES, TDP replasmanı ve nötrofil/lenfosit ortalamasının dağılımı (Eylül 2013- Mart 2017, Aydın)

Özellik	Ülserin yeri		p
	Gasrik (n=52)	Duodenal (n=55)	
Hastanede yatış süre ortalaması (gün)	5,77 ± 2,92	5,24 ± 3,18	0,37
Yapılan ES replasmanı ortalaması (ünite)	2,94 ± 2,32	2,45 ± 2,06	0,25
Yapılan TDP replasman ortalaması (ünite)	0,73 ± 1,98	0,25 ± 1,09	0,13
Nötrofil/lenfosit ortalaması	5,86 ± 6,91	5,21 ± 4,47	0,57

ES, Eritrosit süspansiyonu; TDP, Taze donmuş plazma

Gastrik ülseri olan 52 ve duodenal ülseri olan 55 hastanın ülser yerine göre hastanede yatış süresi, tedavi amacıyla uygulanan ES, TDP ünite sayısı ve nötrofil/lenfosit ortalamaları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak herhangi fark tespit edilmemiştir (**Tablo 4.12**).

## 5. TARTIŞMA

Gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen halen üst GİS kanamalı hastalarla klinikte sık karşılaşılmaktadır (3). Bu durum gastrointestinal hastalıklar arasında en sık hastaneye yatış nedeni olmaya devam etmektedir (2). Hastalığın prognozunun önceden tahmin edilmesi tanı ve tedavisini kolaylaştıracak, morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde azaltacaktır. Prognoz ile ilgili olabileceği düşünülerek varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalığı, ilaç kullanım öyküsü, hastanede yatış süresi, lökosit sayısı, eritrosit süspansiyonu replasman ihtiyacı, üre, kreatinin, sodyum değerleri ve üst GİS endoskopi bulgularının değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmaya toplam 156 hasta dahil edilmiştir. Hasta sayısı bazı analiz ve değerlendirmelerin yapılmasını ve sonuçların genellenebilirliğini sınırlandırmış olabilir.

Üst GİS kanamalarının görülme sıklığı ve şiddeti birçok faktörden etkilenmektedir. Bunlar arasında yaş, cinsiyet, diyabet varlığı, başvuru sırasındaki vital bulgular, PPI ya da NSAID kullanımı, kanamanın altında yatan hastalık ve endoskopi sonucu gibi durumlar yer almaktadır. Hastalık yaşlılarda ve erkek cinsiyette daha yüksek sıklıkta görülmektedir (15). Çeşitli çalışmalarda hastalığın görülmesini erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre daha fazla sıklıkta olduğunu (71,72), ülkemizde yapılan bir çalışmada da aynı şekilde hastaların yaklaşık %75'inin erkek olduğu belirtilmiştir (73). Varis dışı üst GİS kanama tanılı hastaların dahil edildiği çalışmalarda yaş ortalaması genellikle 60-70 yaş arasında değişmektedir (71-73). Yapılan bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak erkekler kadınlara göre iki kat daha fazla sıklıkta yer almış, en az 20, en çok 97 olmak üzere kişilerin yaş ortalaması 63,8 olmuştur. Erkeklerde hastalık daha fazla sıklıkla görülmekle beraber hastalığın prognozu ve tedavi özelliklerindeki değişim cinsiyete göre anlamlı bulunmamıştır.

Kanamanın tanısı ve kan kaybının derecesinin belirlenmesi amacıyla birçok laboratuvar bulgusu kullanılmaktadır. Bunlar arasında hemoglobin (Hgb) ve hematokrit (Hct) değerlerinin düşmesi beklenen bulgular arasındadır (74). Hafif lökositoz ve trombositoz görülebilmekte, üre değerleri yükselebilmektedir (75). Tomizawa ve arkadaşları üst gastrointestinal kanamalı hastaların bazı laboratuvar değerlerini incelemiştir. Kanama bulguları ile uyumlu olarak Hgb ve Hct değerlerinin düştüğü, hafif lökosit ve üre artışı olduğu gözlenmiştir (74). Olt ve arkadaşları klinikte takip edilen üst GİS kanamalı hastaların laboratuvar bulgularında benzer sonuçlar elde edilmiştir (12). Bu çalışmada da kanama bulguları ve literatür ile uyumlu olarak Hgb, Hct seviyelerinde azalma, üre ve lökosit sayısında artış olduğu görülmüştür. Üst gis

kanamalarında meydana gelen lökositozun birçok sebebi bulunmaktadır. Herhangi stres nedenli meydana gelen katekolamin salınımı kemik iliğinin uyarılmasına ve lökosit sayısının artmasına neden olabilmektedir. Hemoliz ya da hemorajilerin yenilenme fazında da reaktif olarak lökositoz görülebilmektedir. Aynı şekilde kanamaya eşlik eden herhangi bir enfeksiyon varlığında da lökositoz artışı beklenen bir bulgudur (64). Üre vücuda fazla miktarda kan ya da protein girdiğinde artabilmektedir (76). Bu çalışma ile uyumlu olarak Al-Naamani ve arkadaşları üst gis kanamalarında üre artışı olduğunu göstermiş, artan üre değerlerinin kanamanın şiddetini belirlemede önemli bir gösterge olduğunu belirtmişlerdir (77). Bu hastalarda yükselen üre değerinin olası nedeni meydana gelen kanamanın GİS'den geri emilimi ile üre yükünün artması olabilir (76).

Üst GİS kanamalarında cerrahi müdahale nadir olarak uygulanmaktadır. Mortalite sıklığı %3-14 arasında değişmektedir (16). Bor ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %66,9'unda kanama medikal tedavi ile durmuş, %3,7'sinde cerrahi müdahalede bulunmuş ve %1,1'i hayatını kaybetmiştir. Hastaların %93,9'u hastaneye yatırılmış, %64,2'si yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir (78). Olt ve arkadaşlarının çalışmasında mortalite sıklığı %3,5 olarak saptanmıştır (12). Bu çalışmada da az sayıda hastaya cerrahi olarak müdahale edilmiş (%2,6), hastaların yarıya yakını yoğun bakımda takip edilmiş (%43,6) ve az sayıda hasta hayatını kaybetmiştir (%2,6). Bu çalışmaya dahil edilme kriterlerinde bazı kötü prognozlu hastaların çalışma dışında bırakılması literatüre göre daha az sıklıktaki mortalitenin olası bir nedeni olabilir (%2,6). Sarı ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların ortalama hastanede yatış süresi 4,1 gün (79), Hay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 4,6 gün olmuştur (80). Bu çalışmada da yatış süreleri yaklaşık olarak benzer seviyede olmuştur (ortalama 5,23 gün).

Gastrointestinal kanamalı hastalar genellikle birden fazla kronik hastalığı olan yaşlı bireylerden oluşmaktadır (12,78,80). Türkiye'de 1 339 varis dışı üst GİS kanamalı hastanın dahil edildiği çok merkezli retrospektif bir çalışmada, üst gis kanamalı hastaların yarısından fazlasında ek hastalıkların eşlik ettiği görülmüş ve bu hastalıklar arasında en sık üç tanesi hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı olmuştur (78). Bu çalışmada da her dört kişiden üçünün en az bir ek hastalığı bulunmaktadır. Genel popülasyon ve literatürle uyumlu olarak bu hastalıklar arasında en yüksek sıklıkta hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diyabet yer almıştır. Yapılan diğer çalışmalarda üst GİS kanama nedenlerine bakıldığında en sık nedenin duodenal ve gastrik ülserler olduğu ve çoğunluğunun Forrest 3 sınıfında olduğu görülmüştür (81-83). Bu çalışmada da ÖGD bulgularına göre kanamaya neden olan asıl patoloji genellikle

ülserdir (%77,6). Ülserlerin lokalizasyonu değerlendirildiğinde, duodenal ve gastrik ülserler benzer sıklıkta, özefageal ülserler daha az sıklıkta belirlenmiştir. Diğer çalışmalarla benzer olarak en yüksek sıklıkta Forrest 3 sınıfında ülser olduğu belirlenmiştir.

Enfeksiyon veya enflamasyonun bir göstergesi olarak yaygın kabul edilen lökositoz, travma, egzersiz, steroid veya lityum gibi ilaçlar ile malignite, zehirlenme, psikoz ve diyabetik ketoasidoz gibi çeşitli diğer klinik durumlarda da ortaya çıkabilir (84,85). Lökositozun artmış mortalite ve morbidite riski gibi hastalık prognostik faktörleri ile ilişkisi konusunda çalışma sayısı sınırlıdır. Bu etki, koroner kalp hastalığı (86) ve serebrovasküler hastalık (87) için iyi tanımlanmış, bununla beraber hipertansiyon (88), glukoz intoleransı (89) ve genel mortalite riski ile de ilişkilendirilmiştir (90).

Lökositozun hastalıkların prognozunu önemli bir belirteci olabileceği ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (91). İspanya'da yapılan bir araştırmada, koroner kalp hastalığı tanılı ancak miyokard enfarktüsü veya enfeksiyon kaynağı olmayan 152 erkekte lökosit sayısının beş yıllık sağ kalım ilişkisi araştırılmıştır (92). Lökosit sayısının çoklu damar hasarı olanlar ve ölenler arasında hayatta kalanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu doğrultuda yazarlar artan lökosit sayısının sağkalım süresini kısalttığını belirtmiştir. De Labry ve arkadaşlarının Normative Aging Study'de (ortalama yaş: 47 yıl) başlangıçtaki 2 011 sağlıklı erkeği prospektif olarak lökosit sayısı açısından 13 yıl izlemiştir (90). Başlangıçta lökosit değeri  $9\ 000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olanlarda ölüm riski yılda 12,2/1 000 kişi ve lökosit sayısı daha düşük olanlardan 1,8 kat daha fazla olmuştur. Yazarlar lökosit sayısının tüm nedenlere bağlı mortaliteyi bağımsız olarak etkilediğini belirtmiştir. Farklı bir çalışmada akut koroner sendrom tanılı 7 561 hasta değerlendirilmiş, lökosit sayısının yüksek olması 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (91). Serebrovasküler olay tanılı hastalarda tanı anındaki lökositin hastalığın prognozu açısından bilgi verici değeri olup olmadığını belirlemek amacıyla Polonya'da yapılan bir çalışmada; lökosit sayısının  $10\ 000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olmasının ölüm riskini 75 kat artırdığı gösterilmiştir [Odds Ratio (OR): 75,2, %95 Güven Aralığı (GA): 8,9-635,8] (87). Ayrıca başvuru anındaki lökosit değerindeki her binlik artışın hastanede ölüm riskini iki kat arttırdığı belirtilmiştir (OR=2,2; GA=1,4-3,6; p=0,0008). İnme sonrası ilk 12 saat içinde lökosit değerinin hastalığın prognozu açısından bağımsız ve güçlü bir öngörü faktörü olduğu sonucuna varmışlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada Co-operative Cardiovascular Proje veritabanında yer alan 153 213 hastanın yaklaşık üçte birinde lökosit sayısının arttığı, artan lökosit ile birlikte 30 günlük mortalite riskinde de artış olduğu

belirlenmiştir (86). Toplum tabanlı çalışmalarda aynı şekilde artmış lökosit ile hastalıkların prognozu arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. ABD’de sağlıklı kadınların takip edildiği bir çalışmada beş yıl boyunca takip edilen kadınlarda başlangıçta ölçülen lökosit değerinin sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (93). Farklı bir çalışmada Güney Kore’de sağlık kontrollerinden geçen sağlıklı 40-95 yaş nüfus takip edilmiş ve bütün nedenli ölümlerde lökosit sayısı ile anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (94). Hollanda’da 64-84 yaş arası rasgele seçilmiş sağlıklı erkekler beş yıl takip edilmiş ve artmış lökosit sayısı koroner kalp hastalığı ve bütün nedenli ölüm sıklığında artış için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (95). Biri Japonya (96), ikisi Avustralya’dan (97,98), üç farklı toplum tabanlı çalışmada da lökosit değerlerinin en yüksek ve en düşük çeyrekleri arasında mortalite karşılaştırılması yapılmıştır. Relatif riskin kardiyovasküler mortalite için 2,01, bütün nedenli mortalite için 1,68, kanser nedenli mortalite için ise 1,73 kat fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca lökosit değerinin respiratuvar hastalıklar (99), maligniteler (100), ve kafa travması (101) gibi geniş bir yelpazede yer alan çeşitli hastalıkların prognozunu öngerebilir olduğu belirtilmiştir. Farklı bir çalışma da herhangi bir sebeple hastaneye başvuru sırasında bakılan lökosit değerinin yüksek olmasının hastane ölümleri ile yakından ilişkili olduğu göstermiştir (102). Weng ve arkadaşları 322 üst GİS kanamalı hastanın katılımıyla yaptığı retrospektif kohort çalışmasında, lökosit sayısı anormalliği ( $4\ 000/\text{mm}^3$ ’den az ya da  $11\ 000/\text{mm}^3$ ’den fazla) hayatını kaybeden kişilerde tedavi olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek sıklıkta görülmüştür (%56,7-%36,2,  $p=0,001$ ). Lökosit sayısının normal değerler arasında olmamasının üst GİS kanamasında mortaliteyi 1,59 kez arttırdığı belirtilmiştir (%95 GA=1,03-2,45) (103). Çalışmada sadece lökosit sayısının fazla olması değil az olması da değerlendirilmeye katıldığı için bu çalışmadan farklı sonuç elde edilmiş olabilir. Diğer taraftan bakıldığında Chalasani ve arkadaşlarının ABD’de yaptığı bir çalışmada sadece üst gastrointestinal kanamalı hastalar dahil edilmiş ve lökositoz sınırı olarak  $8\ 500/\text{mm}^3$  değeri baz alınmıştır. Bu kriterlere göre karşılaştırma yapıldığında, lökositoz olan ve olmayan gastrointestinal kanamalı hastaların mortalitesi arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (%8,7-%6,4,  $p=0,27$ ) (68). Benzer şekilde bu çalışmada da, lökosit seviyesi  $10\ 000/\text{mm}^3$  üzeri ve altında olan hastalar ile üst gastrointestinal kanama mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmada değerlendirilen hastalar arasında eksitus sıklığının oldukça az olması ( $n=4$ , %2,6) bu ilişkinin analizlerde gösterilmesini zorlaştırmış olabilir.

Mortalite etkilerinin yanı sıra artmış lökosit değerlerinin morbidite ilişkisi olduğunu gösteren farklı birçok çalışma bulunmaktadır. Japonya’da başlangıçta hipertansiyon tanısı olmayan 9 383 hastanın takip edildiği bir kohort çalışmasında, kişilerin gelecekte hipertansif olması ile lökosit sayısının artması arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir (88). Almanya’da yapılan prospektif bir çalışmada rastgele seçilen non-diyabetik katılımcılar değerlendirilmiş, lökositozun bozulmuş glukoz toleransı ile pozitif korelasyon gösterdiği, insülin duyarlılığı ile ise negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (89). Ayrıca Japonya’da 24-36 yaş arasındaki askerlerin katılımıyla yapılan bir çalışmada, lökositozun sağlıklı genç askerlerde organ hasarı konusunda prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir (104). ABD’de koroner anjiyografi yapılan 389 kişinin katılımıyla gerçekleştirilen bir kohort çalışmasında, artan lökosit değerlerinin anjiyografik olarak tanı alan koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğu ve ayrıca çoklu damar hastalığının öngördüğü belirlenmiştir (84). Zorilla ve arkadaşlarının ABD’de yaptığı çalışmada lökositoz ile major depresyon arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (105). Literatürde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde lökositoz ve mortalite arasında (özellikle koroner ve serebrovasküler) anlamlı bir ilişki olduğu değerlendirilmiştir. Aynı şekilde mortaliteye göre daha zayıf ilişki içerisinde olsa da morbidite ilede ilişki bildirilmiştir. Yükselen lökosit sayısı ile artan mortalite arasında olan bu ilişkinin mekanizması ve sebepleri net değildir. Lökosit sayısı CRP gibi çeşitli hastalıklarda ve koşullarda artabilmektedir. Dolaşımda bulunan katekolaminler lökositozu neden olabilmektedir. Bu durumda genel stres cevabının bir parçası olarak ortaya çıkabilmektedir (106).

Lökositozun üst gastrointestinal kanama mortalite riskini göstermedeki önemi ve mekanizmasının incelendiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Lökosit tek başına ya da diğer klinik ve laboratuvar parametrelerle kombine edilerek, akut olarak hastaneye yatırılan hastalarda mortalite potansiyelinin ölçülmesinde önemli bir marker olabilir (102). Srygley ve arkadaşları gastrointestinal kanamaların şiddetini incelemiş, değerlendirilen laboratuvar bulgularından Hgb 8 g/dL’den düşük olanlar (4,5-6,2 kat), serum üre nitrojeni 90 mg/dL’den daha yüksek olanlar (3,6 kat, %95 GA, 2,4-5,5) ya da lökosit değeri  $12\ 000/\text{mm}^3$ ’den fazla olanlarda (3,4 kat; %95 GA, 2,2-5,1) üst GİS kanama olasılığının ciddiyetinin çeşitli sıklıklarda arttığı belirlenmiştir. Aksine Hgb değeri 8 g/dL’nin üzerinde olanlar (0,36-0,41 kat), üre değeri 90 mg/dL’nin altında olanlar (0,45 kat; %95 GA, 0,31-0,65) ve lökosit değeri  $12\ 000/\text{mm}^3$ ’den düşük olanlarda (0,48 kat; %95 GA, 0,34-0,68) şiddetli üst GİS kanama olasılığını azaldığı belirlenmiştir (107). Chalasani ve arkadaşları kanamanın kontrol altına alınması için cerrahi

müdahalede bulunma ve hastaların hastanede yatış süresi gibi değişkenlerin lökositoz ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde değiştiğini saptamıştır. Bununla birlikte lökositoz ile mortalite ilişkisi belirlenmemiştir. Bunun olası nedeni olarak ise çalışmaya 731 kişi katılmasına rağmen mortalite sıklığının düşük olması ve lökosit değişimi ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yeterli sayıda kişinin çalışmada yer almaması olabileceği düşünülmüştür. Lökositozun Üst GİS kanamalı hastalarda genel olarak görüldüğü belirtilerek, kanamanın şiddetini gösterdiği ve kanamanın prognozu ile yakından ilişkili olduğu değerlendirilmiştir (68). Lökositoz başta olmak üzere çeşitli laboratuvar bulgularının kanama prognozunu etkilediği çalışmaların aksine bu çalışmada lökosit değerleri kanama tedavi özelliklerini ve sonucunu değiştirmemiştir. Lökosit sayısı-üst gis kanama şiddeti ilişkisinin bu çalışmadan farklı olması, çalışmaların farklı toplumlarda yapılmış olması, farklı bir kesim noktası alınmış olması, hasta sayılarındaki farklılık gibi nedenlerden kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışma ile uyumlu olarak Cander ve arkadaşları GİS kanamalı hastaların, başvuru sırasındaki kan lökosit değerleri ile hastanede yatış süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (13). Benzer olarak bu çalışmada da lökosit sayısının  $10\ 000/\text{mm}^3$  ve üzerinde olması ve altında olmasının, hastalığın prognozunu değerlendirmede kullanılacak parametreleri etkilemediği belirlenmiştir

Bu çalışmada ayrıca nötrofil/lenfosit oranının üst gis kanama prognozu ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Literatürde, kanserler ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli durumlarda morbidite ve mortalitenin bağımsız bir prognostik faktörü olarak nötrofil lenfosit oranını inceleyen birçok örnek çalışma bulunmaktadır (108,109). Nötrofil/lenfosit oranı, inflamatuvar durumların saptanmasında ve postoperatif komplikasyonların tahmininde faydalıdır (110,111). Forget ve arkadaşları 413 sağlıklı erişkinin nötrofil/lenfosit oranlarını değerlendirmişler ve bu değerlerin 0,78 ile 3,53 arasında değiştiğini (ortalama 1,65) tespit etmişlerdir (108). Abe ve arkadaşları kardiyovasküler hastalığı olan kişilerin prognozunun nötrofil/lenfosit oranı ile korele olduğunu belirtmişlerdir (112). Yao ve arkadaşları küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde tedavi öncesi ölçülen nötrofil/lenfosit oranının önemli bir prognostik faktör olduğunu, kemoterapiye direnci gösterebildiğini saptamıştır (113). Ayrıca yakın tarihli diğer çalışmalarda artan nötrofil lenfosit oranının meme kanseri (114), endometriyal kanser (115), akciğer küçük hücreli kanseri (116), prostat kanseri (117), özefagus skuamöz hücreli kanser (118) ve kolorektal kanser (119) gibi birçok kanser türünün tanı ve prognozunun belirlenmesinde önemi bir biyomarker olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar arasında

Henoch-Schonlein Purpura hastası çocuklarda meydana gelen gis kanamalarında nötrofil/lenfosit oranının önemli bir marker olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (120,121). Literatürde nötrofil/lenfosit oranı ile üst GİS kanama prognoz ilişkisi konusunda yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, nötrofil/lenfosit oranının 1,65 ve üzerinde olması ile altında olmasının yoğun bakımda takip edilme, cerrahi müdahalede bulunma ve tedavi sonucunu değiştirmediği, nötrofil/lenfosit oranı 1,65 ve üzerinde olan kişilerin hastanede yatırılma süre ortalamalarının, 1,65'in altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu belirlenmiştir (p=0,02). Benzer şekilde Gohil ve arkadaşları kolorektal kanser cerrahisi sonrasında (122), Lee ve arkadaşları kolesistit nedeniyle hastaneye yatış sonrasında (123) hastanede yatış süresi ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değiştiğini belirtmişir. Diğer taraftan Bayhan ve arkadaşları apendektomi sonrasında hastaların nötrofil/lenfosit oranlarının hastanede yatış sürelerini etkilemediğini saptamıştır (124). Başvuru anındaki nötrofil/lenfosit oranı ile üst GİS kanama prognoz ilişkisinin incelendiği daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Eylül 2013- Mart 2017 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde yatırılarak takip edilen varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalığı, ilaç kullanım öyküsü, hastanede yatış süresi, lökosit sayısı, eritrosit süspansiyonu replasman ihtiyacı, üre, kreatinin, sodyum değerleri ve üst GİS endoskopi bulgularının değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar şu şekildedir.

- 1) Belirlenen tarihlerde gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan toplam 156 varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar arasında erkekler kadınlara göre iki kat daha fazla sıklıkta yer almıştır. En az 20, en çok 97 olmak üzere kişilerin yaş ortalaması  $63,8 \pm 17,6$  olmuştur.
- 2) Hastaların bazı kan değer ortalamaları değerlendirildiğinde kanama ile uyumlu olarak, Hgb (9,8 g/dL) ve Hct (%30,4) değerlerinin normal sınırların altında ve hafif lökositoz ( $10.545/\text{mm}^3$ ) olduğu görülmüştür.
- 3) Başvuru anında, 3. gün ve 5. günde ölçülen sodyum değeri, başvuru kreatinin değeri ortalaması ve APTT değeri normal sınırlar arasında olmuştur. Üre değeri ortalaması ve beklendiği gibi varfarin kullanan hastaların INR değerleri normal sınırın üzerinde tespit edilmiştir.
- 4) Kanamalı hastaların bazı tedavi özellikleri incelendiğinde, kişilere tedavi amacıyla en fazla 10; ortalama  $2,6 \pm 2,2$  ünite ES, en fazla 9; ortalama  $0,6 \pm 1,8$  ünite TDP replasmanı yapılmıştır. Hastaların yarıya yakını yoğun bakımda takip edilmiştir (%43,6). Az sayıda hastaya cerrahi olarak müdahale edilmiş ve az sayıda hasta hayatını kaybetmiştir (%2,6). Kişiler en fazla 19 gün; ortalama  $5,23 \pm 3,01$  gün hastanede yatırılmıştır.
- 5) Her dört kişiden üçünün ek hastalığı bulunmaktadır. Genel popülasyonla uyumlu olarak bu hastalıklar arasında en yüksek sıklıkta hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diyabet yer almıştır. Kişilerin yarıdan fazlasının (%55,1) herhangi ilaç kullandığı belirlenmiştir. Her üç kişiden biri aspirin, her dört kişiden biri NSAID ve her beş kişiden biri varfarin kullanmaktadır.
- 6) Özofago Gastro Duodenoskopi bulgularına göre kanamaya neden olan asıl patoloji genellikle ülserdir (%77,6). Ülserlerin lokalizasyonu değerlendirildiğinde, duodenal ve

gastrik ülserler benzer sıklıkta, özefageal ülserler daha az sıklıkta balirlenmiştir. Forrest sınıflamasına göre ülserlerin çoğunluğu Forrest 3 sınıfındadır. Kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla gastrik ülser görülürken (K:%61,5-E:%34,1), erkeklerde duodenal ülserler daha sık görülmüştür (K%20,5, E:%57,3, p=0,001).

- 7) Cinsiyete göre değerlendirilen ES, TDP replasmanı, yoğun bakım, cerrahi müdahale ihtiyacı, tedavi sonucu ve hastanede yatış gün ortalaması gibi bazı tedavi özelliklerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir.
- 8) Lökosit sayısının  $10\ 000/\text{mm}^3$  ve üzerinde olması ile altında olmasının ES ve TDP replasmanı, hastanede yatış süresi, yoğun bakımda takip edilme, cerrahi müdahalede bulunma ve tedavi sonucunu değiştirmedeği belirlenmiştir.
- 9) Nötrofil/lenfosit oranının 1,65 ve üzerinde olması ile altında olmasının ES ve TDP replasmanı, yoğun bakımda takip edilme, cerrahi müdahalede bulunma ve tedavi sonucunu değiştirmedeği belirlenmiştir. Nötrofil/lenfosit oranı 1,65'in altında olan kişiler hastanede ortalama 3,3 gün, 1,65 ve üzerinde olan kişiler ise 5,4 gün yatırılarak takip edilmiştir. Nötrofil/lenfosit oranı 1,65 ve üzerinde olan kişilerin hastanede yatırılma süre ortalamaları, 1,65'in altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır (p=0,02).

Bu çalışmada varis dışı üst GİS kanamalı hastalarda lökosit sayısı başta olmak üzere bazı değişkenlerin, hastalığın prognozuna etkisi değerlendirilmiştir. Lökosit sayısı ile hastalığın prognozunun öngörülebilirliği arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmada hasta sayısının az olması, retrospektif dosya taraması olması gibi bazı sınırlılıklardan dolayı lökosit sayısının prognoz üzerine etkisi tam olarak değerlendirilememiş olabilir. Lökosit sayısı ve diğer değişkenlerin bu hastalığın prognozunu öngörülebilirliği açısından daha fazla sayıda ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

**Süle M. Varis Dışı Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Lökosit Sayısı ile Klinik Seyir Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Aydın, 2017.**

Bu çalışmada Eylül 2013- Mart 2017 tarihleri arasında gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen 156 varis dışı üst gastrointestinal kanama tanılı hastanın lökosit sayısı başta olmak üzere bazı değişkenlerin, hastalığın prognozuna etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Araştırma retrospektif olarak yapılmış kesitsel tipte bir çalışmadır. Hastalar arasında (n=156), erkekler kadınlara göre iki kat daha fazla sıklıkta yer almıştır. Hastaların bazı kan değer ortalamaları değerlendirildiğinde kanama ile uyumlu olarak, Hgb (9,8 g/dL) ve Hct (%30,4) değerlerinin normal sınırların altında ve hafif lökositoz ( $10\ 545/\text{mm}^3$ ) olduğu görülmüştür. Kanamalı hastaların bazı tedavi özellikleri incelendiğinde, kişilere tedavi amacıyla en fazla 10; ortalama  $2,6 \pm 2,2$  ünite ES, en fazla 9; ortalama  $0,6 \pm 1,8$  ünite TDP replasmanı yapılmıştır. Hastaların yarıya yakını yoğun bakımda takip edilmiştir (%43,6). Az sayıda hastaya cerrahi olarak müdahale edilmiş ve az sayıda hasta hayatını kaybetmiştir (%2,6). Kişiler en fazla 19 gün; ortalama  $5,23 \pm 3,01$  gün hastanede yatırılmıştır. Kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla gastrik ülser görülürken (K:%61,5-E:%34,1), erkeklerde duodenal ülserler daha sık görülmüştür (K%20,5, E:%57,3,  $p=0,001$ ). Lökosit sayısının  $10\ 000/\text{mm}^3$  ve üzerinde olması ile altında olmasının ES ve TDP replasmanı, hastanede yatış süresi, yoğun bakımda takip edilme, cerrahi müdahalede bulunma ve tedavi sonucunu değiştirmediği belirlenmiştir. Nötrofil/lenfosit oranı 1,65'in altında olan kişiler hastanede ortalama 3,3 gün, 1,65 ve üzerinde olan kişiler ise 5,4 gün yatırılarak takip edilmiştir ( $p=0,02$ ).

Lökosit sayısı ile hastalığın prognozunun öngörülebilirliği arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Lökosit sayısı ve diğer değişkenlerin bu hastalığın prognozunu öngörülebilirliği açısından daha fazla sayıda ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Nötrofil/lenfosit oranı ile hastanede yatış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ancak başvuru anındaki nötrofil/lenfosit oranı ile üst GİS kanama prognoz ilişkisinin incelendiği daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır

**Anahtar Kelimeler:** Gastroenteroloji, Varis Dışı Üst Gastrointestinal Kanama, Lökosit Sayısı, Nötrofil/Lenfosit Oranı

## SUMMARY

**Süle M. Evaluation of the Relationship Between the Leukocytes Count and the Clinical Course in Non-Variceal Upper Gastrointestinal System Bleeding, Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis of Internal Medicine Specialty, Aydın, 2017**

In this study, it was aimed to evaluate the effect of some variables, especially the leukocyte count, on the prognosis of the disease in patients with non-variceal gastrointestinal bleeding who were admitted to the gastroenterology clinic between the dates of September 2013 and March 2017.

The study was a retrospective cross-sectional study. Among the patients (n=156), males were twice as often as females. When means of some blood values of the patients were evaluated, Hgb (9.8 g / dL) and Hct (30.4%) values were below normal limits and mild leukocytosis (10 545 / mm<sup>3</sup>) was found, consistent with the bleeding. When some treatment features of hemorrhagic patients were examined, a maximum of 10; average 2,6 ± 2,2 units eritrocyte suspension, and a maximum 9; an average of 0.6 ± 1.8 units fresh frozen plazma replacement was performed. Approximately half of the patients were followed up in intensive care unit (43.6%). A small number of patients were intervened surgically and a small number of patients lost their lives (2,6%). Patients were hospitalized for an average of 5.23 ± 3.01 days, 19 days maximum. Duodenal ulcers were more frequent in males (F 20.5%, M: 57.3%, p = 0.001) while females had more gastric ulcers (F: 61.5% -M: 34.1%, p = 0.001) and both were statistically significant. Comparison between leucocyte count below and above 10 000 / mm<sup>3</sup> showed no statistical difference in of eritrocyte suspension and fresh frozen plazma replacement, hospitalization, intensive care follow-up, surgical intervention and treatment outcome. Patients with a neutrophil / lymphocyte ratio less than 1.65 were followed up at an average of 3.3 days in the hospital and those with a 1.65 or more neutrophil/ lymphocyte ratio were followed up at an average of 5.4 days (p = 0.02).

There was no relationship between the leukocyte count and the predictability of the disease prognosis. Extensive research on the effect of the number of leukocytes and other variables on the prognosis of the disease is needed. There is a significant relationship between the neutrophil / lymphocyte ratio and the length of hospitalization, but there is a need for a large scale study of the relationship between the rate of neutrophil / lymphocyte at presentation and upper gastrointestinal bleeding prognosis.

**Keywords:** Gastroenterology, Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding, Leukocyte Count, Neutrophil / Lymphocyte Ratio

## KAYNAKLAR

1. Freidman SL, McQuaid KR. Current diagnosis & treatment in gastroenterology. Lange medical books/McGraw-Hill. Çeviri editörü Sivri B. 2. baskı Ankara: Güneş Kitabevi, 2007; 3; 53.
2. Laine L. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. N Engl J Med 2016; 374: 2367-2376.
3. Ghassemi KA, Jensen DM. What does lesion blood flow tell us about risk stratification and successful management of non-variceal ugi bleeding? Curr Gastroenterol Rep 2017; 19: 17-21.
4. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. Gastroenterology 2015; 149: 1731-1741.
5. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: A population- based study. Am J Gastroenterol 1997; 92: 419-424.
6. Bai Y, Li ZS. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. J Dig Dis 2016; 17; 79-87.
7. Peter RM. Gastrointestinal sistem / karaciğer sırları. Çeviri editörü Beşışık F. 1. Baskı Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; 373-377.
8. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. Digestion 2011; 84: 102-113.
9. Coskun F, Topeli A, Sivri B. Patients admitted to the emergency room with upper gastrointestinal bleeding: factors influencing recurrence or death. Adv Ther 2005; 22: 453-461.
10. Keçeci M, Sevinç C, Kayataş K, Koçhan K, Şahin A, Demirtaş ZE, ve ark. Varis dışı akut üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda lökositoz ile kanama ciddiyeti arasındaki ilişki. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2014; 13: 7-12.
11. Freinman M, Haut ER. Upper gastrointestinal bleeding. Surg Clin N Am 2014; 94: 43-53.
12. Olt S, Uslan İ, Eminler AT; Tamer A, Akçay EÜ, Baştemir A, ve ark. Üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle takip edilen hastaların geriye dönük incelenmesi. Sakarya Med J 2015; 5:130-134.
13. Cander B, Ertekin B, Kara H, Gül M, DüNDAR D, Koçak S, ve ark. Acil servise gastrointestinal kanama ile başvuran hastalarda hastane yatış süresini etkileyen faktörler. Fırat Tıp Dergisi 2011; 16: 51-54.
14. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies. Drugs Aging 2007; 24: 815-828.
15. Kim JJ, Sheibani S, Park S, Buxbaum J, Laine L. Causes of bleeding and outcomes in patients hospitalized with upper gastrointestinal bleeding. J Clin Gastroenterol. 2014; 48: 113-118.
16. van LeerdaM ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008; 22: 209-224.
17. Goldman L, Schafer AI: Goldman's Cecil Medicine. 24th edition: 2011; 137; 857.
18. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Slesenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 1st edition Oxford: Elsevier Health Sciences, 2010: 133-154.
19. Pilotto A, Maggi S, Noale M, Franceschi M, Parisi G, Crepaldi G. Development and

- validation of a new questionnaire for the evaluation of upper gastrointestinal symptoms in the elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 174–178.
20. Sugawa C, Benishek D, Walt AJ. Mallory-Weiss syndrome. A study of 224 patients. *Am J Surg* 1983; 145: 30–33.
  21. Mallory GK, Weiss SW. Hemorrhages from lacerations of the cardiac orifice of the stomach due to vomiting. *Am J Med Sci* 1929; 178: 506–512.
  22. Hauser SC, Pardi DS, Poterucha JJ. *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*. 2nd Edition Florida: Mayo Clinic Scientific Press, 2008: 151-158.
  23. Yüceyar H. *Gastrointestinal sistem acil hastalıkları*. 1. Baskı İstanbul: Mart Matbaacılık Sanatları 2005: 96-108.
  24. Yardley JH, Hendrix TR. Gastrointestinal hemorrhage. Yamada T, eds. *Textbook of gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 2001; 1456–1493.
  25. Baxter M, Aly EH. Dieulafoy’s lesion: current trends in diagnosis and management. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 97: 548–554.
  26. Steinert D, Masand-Rai A. Successful combination endoscopic therapy for duodenal Dieulafoy’s lesion (letter). *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 818-819.
  27. Wright AS, Rikkers LF. Current management of portal hypertension. *J Gastrointest Surg* 2008; 9: 992–1005.
  28. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 193–200.
  29. Hamoui N, Docherty SD, Crookes PF. Gastrointestinal hemorrhage: is the surgeon obsolete. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21: 1017–1056.
  30. Carneiro F, Chaves P, Ensari A. *Acute gastritis, pathology of the gastrointestinal tract*, 1st ed. Switzerland: Springer International Publ, 2017: 12-17.
  31. Hallas J, Lauritsen J, Villadsen HD, Gram LF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying high-risk groups by excess risk estimates. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 438-444.
  32. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, Rallis E, Giannikos N. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 1-4.
  33. Pang SH, Ching JY, Lau JY, Sung JJ, Graham DY, Chan FK. Comparing the Blatchford and pre-endoscopic Rockall score in predicting the need for endoscopic therapy in patients with upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1134-1140.
  34. Das A, Wong RC. Prediction of outcome of acute GI hemorrhage: a review of risk scores and predictive models. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 85-93.
  35. Laursen SB. Treatment and prognosis in peptic ulcer bleeding. *Dan Med J*. 2014; 61: 47-97.
  36. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996; 38: 316-321.
  37. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for uppergastrointestinal haemorrhage. *Lancet*. 2000; 356: 1318-1321.
  38. Forrest JA, Finlayson ND, Sherman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2: 394-397.
  39. Huggins RM, Scates AC, Latour JK. Intravenous proton-pump inhibitors versus H2-antagonists for treatment of bleeding. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 433-437.
  40. Conrad SA. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: causes and treatment modalities. *Crit Care Med* 2002; 30: 365-358.

41. Jensen DM. Treatment of patients at high risk for recurrent bleeding from a peptic ulcer. *Ann Intern Med* 2003; 139: 294-295.
42. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitors in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1763-1765.
43. Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Metaanalysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 677-686.
44. Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, Brennenstuhl M, Raschka C, Hammar CH. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 5-7.
45. Tsibouris P, Zintzaras E, Lappas C, Moussia M, Tsianos G, Galeas T, et al. High-dose pantoprazole continuous infusion is superior to somatostatin after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1192-1199.
46. Biecker E. Diagnosis and therapy of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6: 172-182.
47. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 345-360.
48. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1755-1762.
49. Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, Shaw MJ, Harford WV, Keate RF, et al. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 1-6.
50. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ, Bleau BL, Jung HK, Eckert G, Imperiale TF. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 129: 855-862.
51. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 279-289.
52. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 786-799.
53. Vergara M, Bennett C, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: 55-84.
54. Kim JW, Jang JY, Lee CK, Shim JJ, Chang YW. Comparison of hemostatic forceps with soft coagulation versus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcer--a randomized trial. *Endoscopy* 2015; 47: 680-687.
55. El Ouali S, Barkun AN, Wyse J, Romagnuolo J, Sung JJ, Gralnek IM, et al. Is routine second-look endoscopy effective after endoscopic hemostasis in acute peptic ulcer bleeding? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 283-292.
56. Spiegel BM, Ofman JJ, Woods K, Vakil NB. Minimizing recurrent peptic ulcer hemorrhage after endoscopic hemostasis: the cost effectiveness of competing strategies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 86-97.
57. Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, et al. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21: 716-721.

58. Defreyne L, Vanlangenhove P, De Vos M, Pattyn P, Van Maele G, Decruyenaere J, et al. Embolization as a first approach with endoscopically unmanageable acute nonvariceal gastrointestinal hemorrhage. *Radiology* 2001; 218: 739-748.
59. Lee HH, Park JM, Chun HJ, Oh JS, Ahn HJ, Choi MG. Transcatheter arterial embolization for endoscopically unmanageable non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 809-815.
60. Huang YS, Chang CC, Liou JM, Jaw FS, Liu KL. Transcatheter arterial embolization with N-butyl cyanoacrylate for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in hemodynamically unstable patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2014; 25: 1850-1857.
61. Poultides GA, Kim CJ, Orlando R, Peros G, Hallisey MJ, Vignati PV. Angiographic embolization for gastroduodenal hemorrhage: safety, efficacy, and predictors of outcome. *Arch Surg* 2008; 143: 457-461.
62. Czymek R, Großmann A, Roblick U, Schmidt A, Fischer F, Bruch HP, et al. Surgical management of acute upper gastrointestinal bleeding: still a major challenge. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 768–773.
63. Liu WZ, Xie Y, Cheng H, Lu NH, Hu FL, Zhang WD, et al. The fourth Chinese national consensus report on the management of Helicobacter pylori infection. *Chin J Dig* 2012; 32: 655–661.
64. Riley LK, Ruppert J. Evaluation of patients with leukocytosis. *Am Fam Physician* 2015; 92: 1004-1011.
65. Cerny J, Rosmarin AG. Why does my patient have leukocytosis? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012; 26: 303-319.
66. Jain R, Bansal D, Marwaha RK. Hyperleukocytosis: emergency management. *Indian J Pediatr* 2013; 80: 144-148.
67. Özet G. Lökositoz: sebebini nasıl anlarım?. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, III. Hematoloji ilk Basamak Kursu. 2003; 99-112.
68. Chalasani N, Patel K, Clark WS, Wilcox CM. The prevalence and significance of leukocytosis in upper gastrointestinal bleeding. *Am J MedSci* 1998; 315: 233-236.
69. Musser JH. The leukocytes after hemorrhages. *Am J MedSci.* 1921; 162: 40-46.
70. Gaylor MS, Chervenick PA, Boggs DR. Neutrophil kinetics after acute hemorrhage. *Proc Soc Exp Bio Med.* 1969; 131: 1332-1336.
71. Paspatis GA, Matrella E, Kapsoritakis A, Leontithis C, Papanikolaou N, Chlouverakis GJ, et al. An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1215-1220.
72. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. *BMJ* 1997; 315: 510-514.
73. Özen E, Tekin F, Oruç N, Özütemiz Ö, Aydın A, Günşar F, ve ark. Varis dışı üst gastrointestinal kanamalı 412 olgunun irdelenmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2007; 6: 62-67.
74. Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, Shirai Y, Motoyoshi Y. Laboratory test variables useful for distinguishing upper from lower gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6246-6251.
75. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J, et al. eds. *Gastrointestinal Bleeding.* In: *Harrison's Manual of Medicine*, 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2014; 1281-1286.
76. Cohn TD, Lane M, Zuckerman S, Messenger N, Griffith A. Induced azotemia in humans following massive protein and blood ingestion and the mechanism of azotemia in

- gastrointestinal hemorrhage. *Am J Med Sci* 1956; 231: 394-401.
77. Al-Naamani K, Alzadjali N, Barkun AN, Fallone CA. Does blood urea nitrogen level predict severity and high-risk endoscopic lesions in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding? *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 399-403.
  78. Bor S, Dağlı Ü, Sarer B, Gürel S, Tözün N, Sivri B, et al. A retrospective study demonstrating properties of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 249-254.
  79. Sarı O, Tanoğlu A, İnal V, Türkoğlu Hİ, Öztürk B, Sağlam K. GATA Acil Dahiliye Kliniğinde üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle takip edilen hastaların sosyodemografik özelliklerinin incelenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2007; 49: 226.
  80. Hay JA, Lyubashevsky E, Elashoff J, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt AG. Upper gastrointestinal hemorrhage clinical guideline determining optimal hospital length of stay. *Am J Med* 1996; 100: 313-333.
  81. Koruk İ, Çam H, Aydınlı M, Yılmaz N, Dağ MS, Demir U, ve ark. Üst gastrointestinal sistem kanaması ön tanısı ile refere edilen hastalarda endoskopik aktif kanama oranları. *Endoscopy Gastrointestinal* 2013; 21: 11-14.
  82. Yenigün EC, Pirpir A, Aytan P, Ulusal G, Yıldırım İS. Üst gastrointestinal sistem kanamalı hastaların özelliklerinin değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006; 5: 116-122.
  83. Aksöz K, Ünsal B, Akyol Z. Üst gastrointestinal kanamalı 2568 hastanın değerlendirilmesi. *Turk J Gastroenterol* 1995; 6: 262-264.
  84. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Ruwende C, Yanamadala S, Eng C, et al. Usefulness of the white blood cell count as a predictor of angiographic findings in an unselected population referred for coronary angiography. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1189.
  85. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment, *Am Fam Physician* 2000; 62: 2053-2060.
  86. Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients over 65 years of age. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1654-1661.
  87. Kazmierski R, Guzik P, Ambrosius W, Kozubski W. Leukocytosis in the first day of acute ischemic stroke as a prognostic factor of disease progression, *Wiad Lek* 2001; 54: 143-151.
  88. Tatsukawa Y, Hsu WL, Yamada M, Cologne JB, Suzuki G, Yamamoto H, et al. White blood cell count, especially neutrophil count, as a predictor of hypertension in a Japanese population, *Hypertens Res* 2008; 31: 1391-1397.
  89. Fritsche A, Haring H, Stumvoll M. White blood cell count as a predictor of glucose tolerance and insulin sensitivity. The role of inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 244-248.
  90. de Labry LO, Champion EW, Glynn RJ, Vokonas PS. White blood cell count as a predictor of mortality: results over 18 years from the Normative Aging Study, *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 153-157.
  91. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators, *Am J Cardiol* 2001; 87: 636-639.
  92. Amaro A, Gonzalez-Juanatey JR, Iglesias C, Martinez-Sande L, Trillo R, Garcia-Acuna J, et al. Leukocyte count as a predictor of the severity ischaemic heart disease as evaluated by coronary angiography, *Rev Port Cardiol* 1993; 12: 913-917.
  93. Leng SX, Xue QL, Huang Y, Ferrucci L, Fried LP, Walston JD. Baseline total and

- specific differential white blood cell counts and 5-year all-cause mortality in community-dwelling older women. *Exp Gerontol* 2005; 40: 982-987.
94. Jee SH, Park JY, Kim HS, Lee TY, Samet JM. White blood cell count and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a cohort of Koreans. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 1062-1069.
  95. Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. White blood cell count and the risk of coronary heart disease and all-cause mortality in elderly men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 499-503.
  96. Tamakoshi K, Toyoshima H, Yatsuya H, Matsushita K, Okamura T, Hayakawa T, et al. White blood cell count and risk of all-cause and cardiovascular mortality in nationwide sample of Japanese – results from the NIPPON DATA90. *Circ J* 2007; 71: 479-485.
  97. Shankar A, Mitchell P, Rohtchina E, Wang JJ. The association between circulating white blood cell count, triglyceride level and cardiovascular and all-cause mortality: population-based cohort study. *Atherosclerosis* 2007; 192: 177-183.
  98. Shankar A, Wang JJ, Rohtchina E, Yu MC, Kefford R, Mitchell P. Association between circulating white blood cell count and cancer mortality: a population-based cohort study, *Arch Intern Med* 2006; 166: 188-194.
  99. James AL, Knuiman MW, Divitini ML, Musk AW, Ryan G, Bartholomew HC. Associations between white blood cell count, lung function, respiratory illness and mortality: the Busselton Health Study. *Eur Respir J* 1999; 13:1115–1119.
  100. Erlinger TP, Muntner P, Helzlsouer KJ. WBC count and the risk of cancer mortality in a national sample of U.S. adults: results from the Second National Health and Nutrition Examination Survey mortality study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1052-1056.
  101. Keskil S, Baykaner MK, Ceviker N, Aykol S. Head trauma and leukocytosis. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 131:211–214.
  102. Asadollahi K, Hastings IM, Beeching NJ, Gill GV. Laboratory risk factors for hospital mortality in acutely admitted patients. *QJM* 2007; 100: 501–507.
  103. Weng SC, Shu KH, Tarng DC, Tang YJ, Cheng CH, Chen CH, et al. In-hospital mortality risk estimation in patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding undergoing hemodialysis. *Ren Fail* 2013; 35: 243–248.
  104. Kayashima S, Ohno H, Fujioka T, Taniguchi N, Nagata N. Leukocytosis as a marker of organ damage induced by chronic strenuous physical exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995; 70: 413–420.
  105. Zorilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 199–226.
  106. Benschop RJ, Rodriguez-Feuerhan M, Schedlowski M. Catecholamine-induced leukocytosis; early observations, current research and future directions. *Brain Behav Immun* 1996; 10: 77–79.
  107. Srygley FD, Gerardo CJ, Tran T, Fisher DA. Does this patient have a severe upper gastrointestinal bleed?. *JAMA* 2012; 307: 1072-1079.
  108. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Pel MCV, Kock MD. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?. *BMC Res Notes* 2017; 10: 12-16.
  109. Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil- lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: a 4- year follow- up study. *Angiology* 2012; 64: 456–465.
  110. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gökce EI, Seker G, Tunç G, et al.

- Neutrophil- to- lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014; 20: 19–22.
111. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil- to- lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg* 2012; 97: 299–304.
  112. Abe T, Kato S, Tsuruta Y, Sugiura S, Katsuno T, Kosugi T, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients: a Japanese prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19: 718-724.
  113. Yao Y, Yuan D, Liu H, Gu X, Song Y. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2013; 62: 471-479.
  114. Faria SS, Jr PCF, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Jr RF, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *ecancer* 2016; 10: 702-714.
  115. Cummings M, Merone L, Keeble C, Burland L, Grzelinski M, Sutton K, et al. Preoperative neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *Br J Cancer* 2015; 113: 311–320.
  116. Kang MH, Go SI, Song HN, Lee A, Kim SH, Kang JH, et al. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 452–460.
  117. Lorente D, Mateo J, Templeton AJ, Zafeiriou Z, Bianchini D, et al. Baseline NLR is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid. *Ann Oncol* 2015; 26: 750–755.
  118. Zhou XL, Li YQ, Yu CH, Song YQ, Wang WW, He DC, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy. *Sci Rep.* 2017; 7: 42-52.
  119. Pine JK, Morris E; Hutchins GG. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: the relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour. *Br J Cancer* 2015; 113: 204–211.
  120. Makay B, Gücenmez ÖA, Duman M, Ünsal E. The relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio with gastrointestinal bleeding in Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatol Int* 2014; 34: 1323-1327.
  121. Gayret OB, Erol M, Nacaroglu HT. The relationship of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio with gastrointestinal bleeding in Henoch-Schonlein Purpura. *Iran J Pediatr* 2016; 26: 81-91.
  122. Gohil R, Rishi M, Tan BH. Preoperative serum albumin and neutrophil lymphocyte ratio are associated with prolonged hospital stay following colorectal cancer surgery. *Br J Med Med Res* 2014; 4: 481–487.
  123. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim SJ. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surg* 2014; 14: 100-107.
  124. Bayhan Z, Zeren S, Kargi E, Yaylak F, Korkmaz M, Sanal B, et al. Does neutrophil to lymphocyte ratio predict hospital stay in appendectomy patients? *Int Surg* 2016; 101: 222–226.

Ek-1

## OLGU RAPOR FORMU

Hasta Adı Soyadı:

Dosya No:

Yaş:

Cinsiyet:  Kadın  Erkek

Ek Hastalık: 1)HT 2)DM 3)KAH 4)KKY

5)DİĞER

İlaç Kullanımı: 1)NSAİİ 2)ASİRİN 3)VARFARİN 4)KLOPİDOGREL

5)DİĞER

Başvuru Anındaki:

Hg:

Htc:

Wbc:

Nötrofil:

Lenfosit:

Eozinofil:

Monosit:

Üre:

Kreatinin:

Sodyum: 3. Gün: 5. Gün:

INR:

APTT:

Yapılan ES replasman sayısı:

Yapılan TDP replasman sayısı:

Endoskopi bulgusu:

Yoğun bakım ihtiyacı:  Oldu  Olmadı

Hastanede yatış süresi:

Cerrahi Girişim İhtiyacı  Oldu  Olmadı

Tedavi Sonucu:  Tedavi oldu  Eksitus oldu

Ek-2

Evrak Tarih ve Sayısı: 11/08/2017-E.44742



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04  
Konu : Kararlar

Sayın Yrd.Doç.Dr. Altay KANDEMİR  
Öğretim Üyesi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.08.2017 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 3 nolu karar aşağıda sunulmuştur.  
Bilgilerinize sunarım.

**e-imzalıdır**

Doç.Dr. Tolga ÜNÜVAR  
Kurul Başkan Yardımcısı

### KARAR 3

**Protokol No** : 2017/1208  
**Sorumlu Yürütücü** : Yrd.Doç.Dr. Altay KANDEMİR  
İç Hastalıkları AD

Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Altay KANDEMİR'in "Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalarında lökosit sayısı ile klinik seyir arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.