



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

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ KULLANAN, NON-VARİSEAL ÜST
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALI HASTALARDA
TEKRAR KANAMAYI ÖNGÖRDÜREN FAKTÖRLER**

Dr. Rafet Hikmet ULU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA -2022



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

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ KULLANAN, NON-VARİSEAL ÜST
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALI HASTALARDA
TEKRAR KANAMAYI ÖNGÖRDÜREN FAKTÖRLER**

Dr. Rafet Hikmet ULU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İhsan ATEŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA -2022

1. TEŞEKKÜR

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başladığım ve Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde tamamlayacak olduğum uzmanlık eğitimim süresince gelişimime büyük katkısı olan, bilgi, destek ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen değerli hocam Sn. Doç. Dr. İhsan ATEŞ'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca, birlikte çalışabildiğim için çok şanslı hissettiğim, eğitim sürecimde ve tezimin hazırlık aşamalarında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli abimiz Uzm. Dr. Muhammed Fatih ACEHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince, en güzel zamanlarını beraber paylaştığım ve her konuda bana destek olan sevgili asistan hekim arkadaşlarım Dr. Kamil ENLİ, Dr. Hüseyin Çamlı, Dr. Barış Cengiz, Dr. Meryem Aslan ve tüm asistan hekim arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni hayatım boyunca koşulsuz olarak destekleyen sevgili anneme, babama, kardeşime, yol arkadaşım ve meslektaşım olan sevgili eşim Dr. Tuğba ULU ve biricik oğlum Arif Ali'ye çok teşekkür ederim.

Haziran 2022

Dr. Rafet Hikmet ULU

2. İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR	i
2. İÇİNDEKİLER.....	ii
3. SİMGELER VE KISALTMALAR	v
4. TABLO LİSTESİ	vii
5. ŞEKİL LİSTESİ	viii
6. ÖZET	ix
7. ABSTRACT	xii
8. GİRİŞ VE AMAÇ	1
9. GENEL BİLGİLER.....	3
9.1. ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI.....	3
9.2. NON-VARİSEAL ÜĞİS KANAMA EPİDEMİYOLOJİSİ	3
9.3. NON-VARİSEAL ÜĞİS KANAMA ETİYOLOJİSİ	4
9.3.1. Peptik Ülser Hastalığı	5
9.3.2. Gastrit ve Duodenit	6
9.3.3. Özefajit.....	6
9.3.4. Anjiyodisplazi	6
9.3.5. Mallory-Weiss Sendromu	7
9.3.6. Dieulafoy Lezyonu.....	7
9.3.7. Neoplaziler	8
9.3.8. Diğer Minor Nedenler.....	8
9.4. ÜĞİS KANAMALI HASTAYA YAKLAŞIM	9
9.4.1. İlk Değerlendirme	9
9.4.2. Anamnez	9
9.4.3. Fizik Muayene ve Vital Bulgular.....	10
9.4.4. Laboratuvar	12
9.4.5. Nazogastrik Lavaj	13
9.5. ÜĞİS KANAMA TANISI.....	14
9.5.1. Endoskopik İşlemler	14
9.5.2. Diğer Görüntüleme Yöntemleri	14

9.6. ÜGİS KANAMA TEDAVİSİ.....	15
9.6.1. Resüsitasyon	16
9.6.2. Medikal Tedaviler	17
9.6.3. Endoskopik Tedaviler	19
9.7. ÜGİS KANAMASINDA RİSK SKORLARI.....	20
9.7.1. Forrest Sınıflaması	21
9.7.2. Rockall Skorlaması	23
9.7.3. Glasgow-Blatchford Skorlaması	24
9.7.4. AIMS65 Skoru	25
9.8. ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR.....	26
9.8.1. Vitamin K Antagonistleri (VKA)	27
9.8.2. Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK)	29
9.8.3. Heparin ve Türevleri	32
9.8.4. Parenteral Direkt Trombin İnhibitörleri	33
9.9. ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ ENDİKASYONLARI.....	34
9.9.1. Atrial Fibrilasyon	34
9.9.2. Kalp Kapak Hastalıkları.....	36
9.9.3. Venöz Tromboembolizm (VTE).....	36
10. GEREÇ VE YÖNTEM	39
10.1. ÇALIŞMA DİZAYNI.....	39
10.2. TANIMLAR VE VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ.....	39
11. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	41
12. BULGULAR	42
12.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE İLK 48 SAATTEKİ KLİNİK BULGULARI	42
12.2. HASTALARIN ÖZGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ.....	44
12.3. HASTALARIN LABORATUVAR SONUÇLARI.....	46
12.4. HASTALARIN TAKİP VE TEDAVİ PARAMETRELERİ.....	48
12.5. HASTALARIN ENDOSKOPİ BULGULARI	49
12.6. CİDDİ KLİNİK OLAYLAR	50
12.7. TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZLER	51
12.7.1. Öngörücülerin Birleşik Sonlanım Noktası ve Tekrar Kanama için Tek	

Değişkenli Analizi	51
12.7.2. Öngörücülerin Birleşik Sonlanım Noktası ve Tekrar Kanama için Uygun Kesme Değerlerindeki Tahmin Performansları	52
12.7.3. Öngörücülerin Birleşik Sonlanım Noktası ve Tekrar Kanama İçin Eğri Altındaki Alan Değerleri	53
12.7.4. Öngörücülerin Uygun Kesme Değerlerindeki Kombinasyonlarının Birleşik Sonlanım Noktası için Kaplan Meier Survival Analizleri	55
12.7.5. Öngörücülerin Uygun Kesme Değerlerindeki Kombinasyonlarının Tekrar Kanama için Kaplan Meier Survival Analizleri.....	57
13. TARTIŞMA.....	59
14. SONUÇLAR	64
15. KAYNAKLAR:.....	65

3. SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AF	: Atriyal Fibrilasyon
ARK.	: Arkadaşları
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
APC	: Argon Plazma Koagülasyon
aPTT	: aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BUN	: Kan Üre Nitrojeni (<i>Blood Urea Nitrogen</i>)
dk.	: Dakika
DM	: Diyabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DOAK	: Direkt Oral Antikoagülan
DVT	: Derin Ven Trombozu
EAA	: Eğri Altındaki Alan
EKG	: Elektrokardiyografi
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
F	: Forrest
GA	: Güven Aralığı
GBS	: Glasgow-Blatchford Skoru
GGT	: Gama-Glutamil Transferaz
H2RA	: Histamin-2-Reseptör Antagonisti
HİT	: Heparin İlişkili Trombositopeni

HR	: Tehlike Oranı (<i>Hazard Ratio</i>)
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (<i>International Normalized Ratio</i>)
IV	: İntravenöz
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
mm Hg	: Milimetre Civa
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
ÖGD	: Özofagogastroduodenoskopi
PCC	: Protrombin Kompleks Konsantresi (<i>Prothrombin Complex Concentrate</i>)
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
PTE	: Pulmoner Tromboembolizm
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri
TDP	: Taze Donmuş Plazma
AfH	: Anfraksiyone Heparin
ÜGİS	: Üst Gastrointestinal Sistem
VKA	: Vitamin K Antagonisti

4. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve ilk 48 saatteki klinik bulguları.....	43
Tablo 2. Hastaların özgeçmiş özellikleri	45
Tablo 3. Hastaların laboratuvar sonuçları	47
Tablo 4. Hastaların takip ve tedavi parametreleri	48
Tablo 5. Hastaların endoskopi bulguları	49
Tablo 6. Ciddi klinik olaylar	50
Tablo 7. Birleşik sonlanım noktası ve tekrar kanama açısından öngörücülerin tek değişkenli analizi.....	51
Tablo 8. Yaş, GGT ve BUN parametrelerinin sonlanım noktalarına göre analizleri	52
Tablo 9. Öngörücülerin birleşik sonlanım noktası ve tekrar kanama için eğri altındaki alan (EAA) değerleri	53

5. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Üst gastrointestinal sistem kanama nedenleri (2).	4
Şekil 2. Fizik muayene bulguları ile ÜGİS kanama ciddiyeti arasındaki ilişki (48).	11
Şekil 3. Forrest Sınıflamasına Göre Peptik Ülserlerin Endoskopik Görünümü (84).	22
Şekil 4. Rekürren peptik ülser kanaması ile Forrest sınıflarının ilişkisi (67, 83).	22
Şekil 5. Rockall Skorlama Sistemi (85).	23
Şekil 6. Rockall Skorunun Rekürren Kanama ve Mortalite Oranları ile İlişkisi (87).	24
Şekil 7. Glasgow-Blatchford Skorunda Risk Belirteçleri ve Puanları (88).	25
Şekil 8. AIMS65 Skoru.....	26
Şekil 9. Majör Gastrointestinal Kanama için DOAK'lerin Varfarin ile Kıyaslandığı Risk Çalışmalarının Özeti	32
Şekil 10. CHA2DS2-VASC skoru(129) ve Antikoagülansız Bir Yıl Takipte İnme riski (130).	35
Şekil 11. HAS-BLED Skoru (84) ve Antikoagülasyon altında Bir Yıl Takipte Majör Kanama Riski (132).	36
Şekil 12. Yaş, GGT ve BUN parametrelerinin, birleşik sonlanım noktası ve tekrar kanama için tahmin performansları, (a) birleşik sonlanım noktası ve (b) tekrar kanama için.	54
Şekil 13. Birleşik sonlanım noktası açısından yaş, GGT ve BUN uygun kesme değerlerinin kombinasyonlarının survival analizi, (a) Yaş≤78 ve GGT≤24 U/L ve BUN≤63 mg/dL ve (b) Yaş>78 ve GGT>24 U/L ve BUN>63 mg/dL için.	56
Şekil 14. Tekrar kanama açısından yaş, GGT ve BUN uygun kesme değerlerinin kombinasyonlarının survival analizi, (a) Yaş≤78 ve GGT≤24 U/L ve BUN≤63 mg/dL ve (b) Yaş>78 ve GGT>24 U/L ve BUN>63 mg/dL için.	58

6. ÖZET

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ KULLANAN, NON-VARİSEAL ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALI HASTALARDA TEKRAR KANAMAYI ÖNGÖRDÜREN FAKTÖRLER

Amaç: Üst gastrointestinal kanama, son yıllarda endoskopik ve girişimsel tedavi yöntemlerinin yaygınlaşmasına rağmen, ciddi bir mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Uzun süreli antikoagülan tedavi kullanım endikasyonu olan hastalarda, en korkulan komplikasyon majör kanama gelişmesidir. Antikoagülan kullanımı ile ilişkili üst gastrointestinal kanamalar ise, hastaların genellikle ileri yaşta ve ek hastalıklara sahip olmalarından dolayı yönetilmesi zor olan, kısa ve uzun vadeli komplikasyonlarından korkulan bir tablodur. Üst gastrointestinal kanaması olması durumunda hastaların kullanmakta olduğu antikoagülan ilaç, hastane yatışında kesilmekte ve kanama kontrolü sağlandıktan sonra, eğer endikasyonu devam ediyor ise antikoagülasyona devam edilmesi gerekmektedir. Ancak, antikoagülasyona verilen aranın, hastanın tekrar kanama veya tromboembolik olay geçirmesi üzerine etkisi konusunda literatürde güçlü bir öneri bulunmamaktadır. Çalışmamızda; antikoagülan tedavi kullanımı sırasında, non-variseal üst gastrointestinal kanama tanısı ile hastanemizde yatarak tedavi gören hastaları, 90-120 gün boyunca takip ederek, hastaların tekrar kanama durumunu ve genel sağkalımını takip ettik. Antikoagülan tedaviye ara verilme süresinin, hastaların klinik durumu ve laboratuvar değerlerinin, komorbiditelerinin ve demografik özelliklerinin tekrar kanamaya ve genel sağkalıma etkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmamız, prospektif gözlemsel kohort araştırma çalışması olarak planlandı. Çalışmamıza, Ankara Şehir Hastanesi acil servisine, 31 Mayıs 2021 ile 28 Şubat 2022 tarihleri arasında başvuran, antikoagülan tedavi kullanan ve akut

non-variseal üst gastrointestinal sistem kanaması tanısı alarak, yatırılarak tedavi edilen hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamızda kanamayı takiben kesilen antikoagülan ilacın tekrar başlanma günü 0. Gün kabul edilerek, hastalar 90-120 gün süresince takip edildi. Bu sürede tekrar kanaması olan veya ölen hastalar ile geriye kalan hastalar birçok demografik, klinik ve laboratuvar bulgularına göre karşılaştırıldı. Çalışmanın sonlanım noktaları, 90-120 günlük takip sürecinde; (I) tekrar kanama ve (II) tekrar kanama ile ölümü beraber içeren birleşik sonlanım noktası olarak belirlendi. Tekrar kanama veya ölüm ile ilişkili faktörler belirlendi.

Bulgular: Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması $74,13 \pm 14,39$ idi. Popülasyon 28 kadın (%62,2) ve 17 erkek (%37,8) olmak üzere 45 hastadan oluştu. Çalışmamızda, ölüm veya yeniden kanamayı içeren birleşik sonlanım noktası ve yeniden kanama sonlanım noktalarını öngördüren faktörleri belirlemek için tek değişkenli COX regresyon analizi yapıldı. Birleşik sonlanım noktası için yaş, GGT ve BUN ilişkisi anlamlıydı (sırasıyla $p=0,044$, $p<0,001$ ve $p=0,008$). Tekrar kanama ile yaş ilişkili değişken ($p=0,216$), GGT ve BUN ilişkiliydi (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,009$). Yaş, GGT ve BUN için uygun kesme değerleri belirlendi. Buna göre, 78 yaştan büyük olan hastalar, olmayanlara göre birleşik sonlanım noktası için 5,5 kat (%95 GA: 1,3-24,3) artmış riske sahipti. GGT düzeyi 24 U/L'den yüksek olan hastalar, olmayanlara göre birleşik sonlanım noktası için 7,0 kat (%95 GA: 1,3-37,2) artmış riske sahipti. BUN değeri 63 mg/dL'den yüksek olan hastalar ise, olmayanlara göre birleşik sonlanım noktası için 4,1 kat (%95 GA: 1,0-15,9) artmış riske sahipti. Aynı zamanda, yaşı 78 ve daha küçük olan, GGT düzeyi 24 U/L ve daha az olan ve BUN düzeyi 63 mg/dL ve altında olan hiçbir hastada ölüm veya tekrar kanama gerçekleşmedi. 120 günlük takip süresince ölen veya tekrar kanayan hastalarda, yaş, GGT ve BUN parametrelerinden en az biri bu kesme değerlerinin diğer tarafındaydı.

Sonuç: Çalışmamızda, antikoagülan ilişkili non-variseal üst gastrointestinal sistem kanamasında, ölüm veya tekrar kanamayı öngördüren faktörler olarak; hastanın yaşı, başvuru anındaki GGT ve BUN düzeyini anlamlı bulduk. Antikoagülasyona

verilen aranın ölüm veya tekrar kanama üzerine etkisini, çalışmamızdaki hasta popölasyonunun yetersiz olması nedeni ile saptayamadık. Güncel literatürde, GGT düzeyi ile gastrointestinal sistem kanaması arasındaki ilişkiye dair güçlü bir dayanak yoktu. Bizim çalışmamızda GGT düzeyinin anlamlı çıkmasını, literatürde de bahsedilen GGT düzeyi ile kalp yetmeziliğı ve kardiyak hastalıklar arasındaki ilişkiye bağı olabileceğini düşündük.

Anahtar kelimeler: Üst gastrointestinal sistem kanaması, antikoğulan, tekrar kanama



7. ABSTRACT

PREDICTORS OF RECURRENT BLEEDING IN NON-VARICEAL UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS USING ANTI-COAGULANT THERAPY

Aim: Upper gastrointestinal bleeding emerges as a serious cause of mortality and morbidity, despite the widespread of endoscopic and interventional treatment methods. Major bleeding is one of the most feared complications in patients indicated to use long-term anticoagulant treatment. Upper gastrointestinal bleedings associated with the use of anticoagulants are difficult-to-manage conditions due to the advanced age of the patients and their comorbidities and are feared from its short and long-term complications. In the case of upper gastrointestinal bleeding, the anticoagulant drugs of the patients are discontinued during hospitalization, and anticoagulation should be continued if the indication continues after the bleeding controlled. However, there is no strong recommendation in literature regarding the effect of interruption of anticoagulation on rebleeding or thromboembolic event. In our study; we followed the patients who were hospitalized with the diagnosis of non-variceal upper gastrointestinal bleeding during the use of anticoagulant therapy, for 90-120 days, and we followed the re-bleeding status and overall survival of the patients. We aimed to determine the effect of the interruption period of anticoagulant treatment, clinical and laboratory findings, comorbidities and demographic characteristics of the patients on rebleeding and overall survival.

Materials and Methods: Our study was planned as a prospective observational cohort research study. Patients who applied to Emergency Department of Ankara City Hospital between 31 May 2021 and 28 February 2022, which were using anticoagulant therapy and hospitalized with the diagnosis of acute non-variceal

upper gastrointestinal system bleeding were included in our study. In the study, the day of re-initiation of the anticoagulant drug that was discontinued after bleeding was considered as day 0, and the patients were followed for 90-120 days. The study endpoints were determined as (I) rebleeding at 90-120 days of follow-up and (II) the composite endpoint of rebleeding and death. Factors associated with rebleeding or death were also determined.

Results: The mean age of the patients included in our study was 74.13 ± 14.39 years, and the population consisted of 45 patients, 28 women (62.2%) and 17 men (37.8%). In the study, univariate COX regression analysis was performed to identify factors that predict rebleeding endpoint or the composite endpoint of death and rebleeding. For the composite endpoint, the relation of age, GGT and BUN was significant ($p=0.044$, $p<0.001$ and $p=0.008$, respectively). While age was not associated with rebleeding ($p=0.216$), GGT and BUN were found related ($p=0.001$ and $p=0.009$, respectively). Appropriate cut-off values were determined for age, GGT and BUN. Regarding that, patients older than 78 years had a 5.5-fold (95% CI: 1.3-24.3) increased risk for the composite endpoint compared to patients who were not. Patients with a GGT level greater than 24 U/L had a 7.0-fold (95% CI: 1.3-37.2) increased risk for the composite endpoint compared to those without. Patients with a BUN greater than 63 mg/dL had a 4.1-fold (95% CI: 1.0-15.9) increased risk for the composite endpoint compared to those without. At the same time, no death or rebleeding occurred in patients aged 78 years and younger, with a GGT level of 24 U/L or less, and a BUN level of 63 mg/dL or less. In patients who died or bled again during the 120-day follow-up, at least one of the age, GGT, and BUN parameters was on the other side of these cut-off values.

Conclusion: In our study, we found the GGT and BUN levels of admission and patient's age to be significant as factors predicting death or rebleeding in anticoagulant-associated non-variceal upper gastrointestinal system bleeding. We could not determine the effect of the interruption in anticoagulation on death or

rebleeding due to the insufficient patient population in our study. There was no strong basis for the relationship between GGT level and gastrointestinal bleeding in current literature. In our study, we considered that the significance of GGT level might be relevant to its relationship between heart failure and cardiac diseases, which is also mentioned in the literature.

Keywords: Upper gastrointestinal system bleeding, anticoagulant, rebleeding



8. GİRİŞ VE AMAÇ

Üst gastrointestinal sistem (ÜĞİS) kanaması ciddi bir morbidite ve mortalite sebebi olup, genellikle hastane yatışı ve endoskopik veya girişimsel işlem gerektirerek tıbbi bakım maliyeti oluşturan yaygın tıbbi bir durumdur. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) akut ÜĞİS kanaması için yıllık hastaneye yatış insidansı 100.000 kişide yaklaşık 50 ile 160 arasında olup, alt gastrointestinal kanamasından daha yaygındır (1). Peptik ülser hastalığı, gastrit, özefajit, anjiyodisplazi, Mallory-Weiss ve özefagus varisleri ÜĞİS kanamasının sık nedenlerindendir (2). ÜĞİS kanamaları, bahsedildiği şekilde hem medikal hem de mali bir yük oluşturduğu için, buna neden olan ve bu riski arttıran sebepler iyice araştırılmalı ve gereken önlemler alınmalıdır. Antikoagülan kullanan hastalarda, yıllık gastrointestinal sistem kanaması için hastaneye yatış insidansı yaklaşık olarak 100 kişide 4,5 olup, genel popülasyonda görülen gastrointestinal sistem kanama insidansına göre oldukça yüksektir (3).

Antikoagülan tedaviler; sıklıkla atriyal fibrilasyon (AF) tanılı veya mekanik kalp kapağı olan hastalarda, inme ve sistemik tromboembolizmi engellemek amacıyla, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboembolizm (PTE) tablolarının engellenmesinde ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Antikoagülan tedavi almakta olan hastalarda akut kanama gelişmesi en korkulan yan etkilerin başında gelmektedir. Antikoagülan tedavi almakta olan hastalarda en sık görülen kanama odağının, gastrointestinal sistem olduğu görülmüştür (4). Özellikle antikoagülan tedavinin suçlandığı gastrointestinal sistem kanamalarında; ÜĞİS kanamalarının, alt gastrointestinal sistem kanamalarına göre daha sık olduğu saptanmıştır (5, 6). Gastrointestinal sistem kanaması geçiren hastalarda, tekrar antikoagülan tedavinin başlanması önerilmesine rağmen antikoagülan tedavinin kalıcı olarak kesilmesi de sık rastlanan bir tablodur (7). ÜĞİS kanaması sonrasında antikoagülan tedavinin kesilmesi, muhtemel tromboz ve ölüm riskinde artışa sebep olmaktadır. Bu nedenle kanama kontrolü sağlandıktan sonra, antikoagülan endikasyonu devam eden hastalarda tekrar antikoagülasyona başlanması önerilmekte olup, tekrar antikoagülan tedavinin kanamadan sonra ne zaman başlanacağı önemli bir sorudur. Ne yazık ki

güncel literatürde bu sorunun cevabı net olarak verilememekte ve bu konu hakkındaki tartışmalar devam etmektedir (8). Bu sorunun cevabını arayan birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, uluslararası kabul edilen bir konsensus oluşmamıştır (9, 10). Fakat çalışmalar ÜGİS kanaması sonrası, antikoagülana devam eden hastaların, uzun süre antikoagülansız kalan hastalara kıyasla daha iyi sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir (4, 9-11).

Biz bu çalışmamızda; antikoagülan tedavi kullanımı sırasında, non-variseal ÜGİS kanama tanısı ile hastanemizde yatarak tedavi gören hastaları 90-120 gün boyunca takip ederek, hastalarda tekrar ÜGİS kanama durumunu ve genel sağkalımı takip ettik. Antikoagülan tedaviye ara verilme süresinin, hastaların klinik ve laboratuvar değerlerinin, komorbidite ve demografik özelliklerinin tekrar kanamaya ve genel sağkalıma olan etkisini belirlemeyi amaçladık.

9. GENEL BİLGİLER

9.1. ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI

Gastrointestinal sistem kanamaları, terminal duodenumda bulunan Treitz ligamentinin (ligamentum suspensorium duodeni) proksimalinde veya distalinde gelişmesine göre üst ve alt gastrointestinal sistem kanamaları olarak ikiye ayrılmaktadır. ÜGİS kanamaları özefagusun başlangıç kısmından, Treitz ligamentinin proksimaline kadar olan bölgeden lümen içine kanamalar olarak tanımlanmaktadır. ÜGİS kanamaları, alt gastrointestinal sistem kanamalarına göre ortalama olarak 5 kat daha fazla sıklıkta saptanmaktadır (12). ÜGİS kanamaları non-variseal ve variseal kanamalar olarak sınıflandırılmaktadır. Non-variseal ÜGİS kanamalarının, en sık nedeni peptik ülser hastalığı olup, yüksek oranda non-steroid antiinflamatuar, antiagregan veya antikoagülan ilaçların kullanımı ile ilişkilidir (13). Variseal ÜGİS kanamalarına kronik karaciğer hastalıkları ve portal hipertansiyon ile ilişkili özefageal ve gastrik varisler neden olmaktadır. Non-variseal ÜGİS kanamalarının insidansı birçok ülkede variseal ÜGİS kanamalarına göre 5 kat daha fazla bulunmuş olup, non-variseal ÜGİS kanamaları ciddi bir mortalite sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (14).

9.2. NON-VARİSEAL ÜGİS KANAMA EPİDEMİYOLOJİSİ

Yapılan güncel çalışmalarda non-variseal ÜGİS kanaması insidansında, son yıllarda bir azalma olduğu görülmektedir. ABD’de yapılan bir çalışmaya göre ÜGİS kanama insidansı 2001 yılında 78,4/100.000 kişi iken, 2009’da 60,6/100.000 kişi olarak saptanmıştır (15). Yine ABD’de yapılan daha güncel bir çalışmaya göre non-variseal ÜGİS kanama insidansının 2002’den 2012’ye 81/100.000’den 67/100.000’e gerilediği saptanmıştır (2).

Non-variseal ÜGİS kanamalarına bağlı mortalite oranları zamanla düşme eğiliminde olmasına rağmen, halen ciddi bir mortalite nedeni olarak öne çıkmaktadır. İngiltere’de yapılan büyük bir çalışmada, non-variseal ÜGİS kanaması ile hastaneye

yatırılarak tedavi edilen hastalarda 28 günlük mortalite oranlarını belirlemeyi amaçlamışlardır. Bu çalışmada mortalite oranı 1999 yılında %14,7 iken, 2007 yılında 13,1 olarak saptanmıştır (16).

ÜĞİS kanamalarının insidansı ve mortalitesi zamanla azalma eğiliminde olmasına rağmen, yapılan endoskopik ve girişimsel tedavi oranlarındaki artış devam etmektedir. Bundan dolayı ÜĞİS kanamalarının ülkelerin sağlık sistemleri üzerine olan hasta yükü ve maliyeti gün geçtikçe artmaktadır (17).

9.3. NON-VARİSEAL ÜĞİS KANAMA ETİYOLOJİSİ

Non-variseal ÜĞİS kanama etiyojisi, lezyonun anatomik lokasyonu ve patofizyolojisi göz önüne alınarak yapılmaktadır. Non variseal ÜĞİS kanamaları anotomi olarak özefagus, mide ve duodenumdan kaynaklanmaktadır. Patofizyolojik olarak başlıca; ülseratif, eroziv, travmatik, vasküler, kitleye bağlı olanlar olarak sınıflandırılabilir. Peptik ülser hastalığı, çeşitli çalışmalarda %28 ile %59 arasında saptanmış olup, non-variseal ÜĞİS kanamalarının en sık nedeni olarak öne çıkmaktadır. Diğer sık karşılaşılan nedenleri; mukozal eroziv hastalıklar, Mallory-Weiss sendromu, özefajit ve malignitelerdir (1, 18).

Wuerth'in 2002-2012 yılları arasında 2.432.088 hastaneye yatırılarak tedavi edilen ÜĞİS kanama vakası ile ABD'de yaptığı çalışmadaki sonuçlar Şekil 1'de verilmiştir (2).

Neden	İnsidans
1.Peptik ülser hastalığı	%47,1
2.Gastrit	%18,1
3.Özefajit	%15,2
4.Mallory-Weiss	%6,9
5.Anjiyodisplazi	%6,2
6.Neoplazi	%3,7
7.Özefageal varis	%1,8
8.Dieulafoy lezyonu	%1,5

Şekil 1. Üst gastrointestinal sistem kanama nedenleri (2).

9.3.1. Peptik Ülser Hastalığı

Peptik ülserler, gastrointestinal sistemde asit ve pepsin içeriin gastrik sekresyonlar ile temas eden bölgelerde mukoza bütünlüğünün muskularis mukoza katmanını da içine alacak şekilde bütünlüğünü kaybetmesi ile oluşmaktadır. Geçmişte peptik ülserlere, yoğun strese bağlı olarak artan gastrik asit sekresyonunun ve diyet faktörünün neden olduğuna dair bir inanış vardı. Ancak 1982 yılında Marshall ve Warren, kültür ortamında peptik ülser ve gastrit biyopsi materyalini kullanarak *Helicobacter pylori*'yi üretmesi ile bu yaygın inanış değişmeye başladı (19). Bugün peptik ülser hastalığının etiyolojisinde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) rol oynadığını biliyoruz (20). Günümüzde *H. pylori* enfeksiyonuna karşı antibiyotik kullanımı ve gelişen hijyen standartlarına bağlı olarak peptik ülser hastalığında bir düşüş gözlemlenmiştir (21). Ancak bu düşüş halen daha yeterli düzeyde değildir.

H. pylori gastrik mukozada kolonize olup, gastrit gelişimi, peptik ülser hastalığı ve mide kanserine neden olabilen Gram-negatif bir bakteridir (22, 23). *H. pylori* toplumda taşıyıcılığı yaygın olmasına rağmen çok az sayıda hastada klinik hastalığa neden olur (23). NSAİİ ve düşük doz asetilsalisilat kullanımı; toplumda yaygın olup, peptik ülser hastalığı da dahil birçok gastrointestinal yan etkilerin artışına neden olmaktadır. NSAİİ kullanmayanlara göre, düşük doz asetilsalisilat kullananlar 2,9 kat ve NSAİİ kullananlar 4,0 kat semptomatik ülser gelişme riskine sahiptirler (24).

H. pylori enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımı peptik ülser hastalığının etiyolojisinde büyük bir yer kaplamasına rağmen, daha az yaygın olan diğer nedenler de tanımlanmıştır. Bunlardan; Zollinger-Ellison sendromu dahil gastrinomalar, kortikosteroidler, bifosfonatlar, selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI), sirolimus ve 5-flurourasil gibi ilaçlar ve sigara kullanımı başlıca sayılabilecekler arasındadır (25). Antikoagülan ilaçlar, direkt olarak gastrointestinal mukozaya etkileri olmamasına rağmen, antikoagülan kullanan hastalar, ÜGİS kanaması için artmış riske sahiptirler (26).

9.3.2. Gastrit ve Duodenit

Gastrik mukoza, asidik çevre koşullarından mukus ve bikarbonat sekresyonu ve prostaglandinler ile korunmaktadır. Eğer gastrik asit sekresyonu ve mukozal savunma mekanizmaları arasındaki denge bozulursa, gastrik asit mide epiteli ile etkileşerek gastrik mukozada hasara neden olur. Histolojik olarak gastrik mukozada ayrılmalar oluşur, ancak bu hasar muskularis mukozaya erişmediği için vasküler yapılara ulaşmaz ve bu nedenle majör kanamalara çok sık neden olmaz. Peptik ülser hastalığının nedenleri ile benzer bir etiyolojisi vardır. H. pylori enfeksiyonu, NSAİİ kullanımı, sigara ve alkol kullanımı, yanık, travmaya maruz kalma ve stres eroziv ve hemorajik gastropatinin gelişmesinde rol oynar. Antikoagülan tedavi kullanan hastalarda, eroziv gastropati gelişmesi halinde kanama riskinde artış beklenmektedir (3).

9.3.3. Özefajit

Özefajit, ÜGİS kanamalarında %5 ile %15'e kadar etiyolojide saptanan bir nedendir (2, 18, 27). Gastroözefageal reflü hastalığı ve alkol suistimali kanama ile komplike olan eroziv özefajitin başlıca nedenleridir. İlaç ilişkili özefajit (doksisiklin, NSAİİ'ler, varfarin, bifosfonatlar), eozinofilik özefajit, Crohn hastalığına bağlı özefajit, koroviz madde özefajiti ve enfeksiyöz özefajit (Herpes Simpleks virüs, Candida) ise diğer nedenler olarak gösterilmektedir (28). Özefajite bağlı ÜGİS kanaması olan hastalarda hematemez, melenaya göre daha sık görülmekte olup, melena varlığı daha ciddi özefageal kanama ile ilişkili bulunmuştur (29). Özefajite bağlı ÜGİS kanamalı hastalar, diğer nedenlere bağlı ÜGİS kanamalı hastalar ile karşılaştırıldığında; vital bulgulara daha az bozulma, hemotokrit oranlarında daha az düşme, BUN değerlerinde daha az yükselme, pre ve postRockall skorlarında daha az puan alarak, daha iyi klinik sonlanıma sahip oldukları görülmüştür (29).

9.3.4. Anjiyodisplazi

Gastrointestinal anjiyodisplaziler, kapiller damar yapıları ve venöz yapılar

arasında patolojik olarak dilatasyon gösteren ektazik, tortiyöz genellikle küçük (<10mm) damar yapılarıdır. Histolojik olarak incelendiğinde; mukoza ve submukozada yer alan, ektazik, ince duvar yapılı, ven, venül veya kapiller yapıların akümüasyonu ile oluşan, düz kas yapısına sahip olmayan endotel yapılarıdır (30). Anjiyodisplaziler, non-variseal ÜGİS kanamalarına %4 ile %7 arasında sebep olarak gösterilmektedir (31). Aort stenozu, Von Willebrand hastalığı ve kronik böbrek hastalığı (KBH) başlıca risk faktörleri olarak gösterilmektedir (32-34).

9.3.5. Mallory-Weiss Sendromu

Mallory-Weiss sendromu; aşırı kusma, öğürme ve hıçkırığa bağlı olarak, gastroözefageal bileşke bölgesinde oluşan, longitudinal ve superfisiyal mukozal veya submuzal laserasyonlar ve bunlara bağlı oluşan, genellikle kendi kendini sınırlayan kanama ile karakterizedir. Önde gelen risk faktörü, alkol suiistimalidir (35). Bulumia nevroza, hiperemezis gravidarum ve gastroözefageal reflü hastalığı diğer risk faktörleri olarak sayılabilir. Kanama yüksek oranda spontan olarak durma eğiliminde olup, sadece %10 hastada endoskopik girişim gerekmektedir (36). Tekrar kanama oranı %7'dir (36). Aktif kanama olmayan vakalarda antiemetik tedavi ve asit supresyon tedavisi yeterlidir. Aktif kanayan hastalarda endoskopik tedavi birinci tercihtir. Termal koagülasyon, hemoklips, bant ligasyonu ve epinefrin enjeksiyonu endoskopik girişimde uygulanabilecek tedavilerdir.

9.3.6. Dieulafoy Lezyonu

Dieulafoy lezyonu; ülserasyon olmaksızın mukozaya uzanım gösteren, 1-5 mm çapında, dilate submukozal arterlerdir. Altta yatan sebepler tam olarak anlaşılamamış olup, erkeklerde ve diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve KBH gibi ek hastalıklara sahip olanlarda daha sık karşılaşılmaktadır. İlk yapılan endoskopi ile lezyonun saptanma oranı %70'lere kadar ulaşmaktadır (37, 38). Ancak tekrarlayan endoskopiler yapılmasına rağmen, lezyonun yeri saptanamayan vakalarda, endoskopik ultrasonografi yapılması lezyonun yerinin bulunmasına

yardımcı olabilir (37-39).

9.3.7. Neoplaziler

Benign ve malign tümörler, tüm varis dışı üst gastrointestinal kanamaların %5 civarından sorumludurlar (40). Özefageal, gastrik ve duodenal maligniteler, ÜGİS kanamalarına neden olabilirler, ancak görece olarak akut ve ciddi kanamalara nadir olarak neden olurlar. ÜGİS maligniteleri, genellikle özefagus veya midede ülserovejetan kitleler halinde ortaya çıkarlar. Genellikle kendi kendini sınırlayan, gizli kanamalara neden olurlar ve demir eksikliği anemisi ile ortaya çıkarlar. Endoskopik tedavi ile hemostaz sağlanabilir ancak tekrar kanama oranları yüksektir. Cerrahi ve anjiyografik tedaviler ile uzun dönemde daha iyi kanama kontrolü sağlanabilir (41).

9.3.8. Diğer Minor Nedenler

Cameron lezyonu; hiatal herni kesesinde oluşan, nadiren majör ve aktif ÜGİS kanamasına neden olan ülser ve erozyonlardır. Sıklıkla demir eksikliği anemisine neden olur (42).

Portal hipertansif gastropati, portal hipertansiyonlu hastalarda, venöz yapıların genişleyerek ektazik şekle gelmesi ve mide mukozasının fragil hale gelmesi ile karakterizedir. Kanama genellikle, ektazik venöz yapılardan sızıntı şeklinde meydana gelir ve demir eksikliği anemisi ile ortaya çıkmaktadır (43).

Hemobilia, safra yollarından kaynaklanan kanama olarak tanımlanmaktadır ve ÜGİS kanamasının nadir görülen bir sebebidir. Genellikle perkütanöz karaciğer ve safra yolu girişimleri, hepatobiliyer cerrahi ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi gibi işlemler sonrasında iatrojenik olarak görülmektedir. Hemobilia nadir olarak safra yollarındaki hipervasküler yapıdaki bir tümörün kanaması sonucunda da görülebilir (44).

Aortoenterik fistüller, ÜGİS kanamasının çok nadir bir nedenidir. Aortoenterik

fistüller, abdominal aorta cerrahisi ve vasküler rekonstrüksiyon operasyonlarının geç bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir ve en sık karşılaşılan lokasyonu duodenumdur (45). Genellikle hematemez ya da hematokezya şeklinde haberci bir kanamayı takiben birkaç günlük sessiz dönem sonrası ani masif kanama ve kardiyovasküler kollaps şeklinde gelişir (46).

9.4. ÜĞİS KANAMALI HASTAYA YAKLAŞIM

9.4.1. İlk Değerlendirme

Akut ÜĞİS kanamalı hastalar genellikle melena, hematemez, hematokezya veya senkop gibi dramatik bulgular ile hastanelerin acil servislerine başvurmaktadırlar. İlk değerlendirme; hastanın öyküsünün alınması, vital bulgularının monitörize edilmesi, laboratuvar testlerinin istenmesi, rektal tuşe muayenesi de dahil genel muayene ve bazı durumlarda nazogastrik lavaj ile hastanın genel olarak değerlendirilmesini kapsar. Hastanın klinik ciddiyetini ve olası kanama nedenini belirlemeyi amaçlayan bu incelemeye göre, hastanın ihtiyacı olan acil tedavi yaklaşımı belirlenir. Hızlı olarak ilk değerlendirmenin yapılması ve resüsitasyona başlanması, akut kanamalı unstabil hastalarda kritik önem taşımaktadır (47).

9.4.2. Anamnez

Akut ÜĞİS kanamalı hastalar çeşitli klinik tablolar ile acil servislere başvurmakta olup, hastanın anamnezi hastanın mümkünse kendisinden veya yakınlarından alınmalıdır. Hastanın başvuru şikayeti dikkate alınmalı; senkop, melena, hematokezya, hematemez ve senkop sorgulanmalıdır.

Hastanın tekrarlayan gastrointestinal sistem kanama öyküsü dahil risk faktörü olan ek hastalıkları (kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer sirozu, koagülopatiler, maligniteler), kullanmakta olduğu ilaçları (NSAİİ'ler, glukokortikoidler, antikoagülanlar, antiagregan ajanlar, SSRI'lar) ve geçirdiği cerrahi operasyonlar öncelikle sorgulanmalıdır. Hastanın daha önceden H. pylori tanısı, alkol

ve sigara kullanımı, daha önce kan transfüzyon hikayesi ve soygeçmişi sorgulanmalıdır.

Hastaların tariflediği bazı semptomlar kanama nedeni hakkında bize bilgi verebilir. Epigastrik ve sağ üst kadranda ağrısı, peptik ülser hastalığını düşündürür. Odinofaji, disfaji, gastroözefageal reflü semptomları özefajit veya özefageal ülseri akla getirir. Kusma ve öğürmeden sonra hematemez olması, Mallory-Weiss yırtığının belirtisidir. Sarılık, anoreksia, abdominal distansiyon varis kanaması veya portal hipertansif gastropatiyi düşündürken; kaşeksi, istemsiz kilo kaybı, disfaji ve erken doyma hissi malignite işareti olabilir.

9.4.3. Fizik Muayene ve Vital Bulgular

Fizik muayenede öncelikli olarak hemodinamik instabilite durumu değerlendirilmelidir. Hipovolemi bulguları olan hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon ve taşikardiye dikkat edilmelidir. Başka bir neden olmadan dinlenme durumunda taşikardi olması hafif-orta hipovolemik duruma işaret etmektedir. Ortostatik hipotansiyon; yatar pozisyondan ayağa kalkılması durumunda, sistolik kan basıncında (SKB) 20 mm Hg'dan fazla düşme olması ya da dakikadaki nabız atımında 20 atımdan daha fazla artış olması olarak tanımlanmaktadır. Hastada ortostatik hipotansiyon olması %15 veya daha fazla kan kaybı olduğunu düşündürür (48). Dinlenme pozisyonunda hipotansiyon olması %40 ve üzeri kan kaybı olduğunu belirtisidir (48). Soğuk, nemli ekstremiteler ve zayıf, hızlı nabız hipovolemik şok tablosunun tipik özellikleridir (48). Aynı zamanda hastanın solunum sayısı, saatlik idrar çıkışı ve bilinç durumu yakından izlenmelidir. Kanama ciddiyeti ile fizik muayene bulguları arasındaki ilişki Şekil 2'de verilmiştir (48).

Abdomen muayenesi dikkatle yapılmalıdır. ÜGİS kanamasında proksimal barsak anslarında bulunan kan iritan etki göstererek peristaltizmi provoke edebilir. Bu durum hiperaktif barsak seslerine neden olabilir. Aksine alt gastrointestinal sistem kanamalarında normoaktif barsak sesleri beklenmektedir. Hipoaktif barsak sesleri ise mezenter iskemisi, ileus veya mekanik obstrüksiyon tablolarında beklenmektedir.

Abdominal hassasiyet gastrointestinal perforasyon, mekanik obstürüksiyon veya barsak iskemisi durumlarında ortaya çıkabilir. İstemsiz defans, rebound olması halinde; özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) yapılmadan önce gastrointestinal perforasyonun da neden olabileceği akut batın tablosu dışlanmalıdır.

Kanama Ciddiyeti

Fiziksel Bulgular	Hafif	Orta	Ciddi
Kan Kaybı	<1 L	1-2 L	>2 L
Kan Basıncı	Normal	Sınırdan Düşük	Hipotansif
Ortostatik	Yok	Muhtemel	Var
Nabız	Hafif Artmış	Taşikardik	Ciddi Taşikardik
Cilt	Sıcak	Diaforetik	Soğuk ve nemli
Solunum Sayısı	Normal	Hafifçe artmış	İrregüler
İdrar Çıkışı	Normal	Azalmış	Oligoürik
Bilinç Durumu	Alert durumda	Anksiyöz	Konfüze

Şekil 2. Fizik muayene bulguları ile ÜGİS kanama ciddiyeti arasındaki ilişki (48).

Gastrointestinal kanama şüphesi olan hastada rektal tuşe muayenesi atlanmaması gereken bir adımdır. Kanamanın prezentasyonu ve görünümü tablonun ciddiyetini ve aciliyetini değerlendirmede ve kanama bölgesinin yeri hakkında klinisyene yol gösterici olmaktadır. ÜGİS kanaması ile başvuran hastalarda hematemez, melena ve hematokezya klinikte gördüğümüz kanama prezentasyonlarıdır.

Hematemez; kan ve kan artıkları içeren kusma olarak tanımlanmaktadır. Treitz ligamentinin proksimalinde oluşan kanamayı işaret etmektedir. Parlak kırmızı renkte taze kan, kan pıhtıları veya kahve telvesi görünümünde kısmen sindirilmiş kan olarak görülebilir. Kahve telvesi görünümünde olması, parlak kırmızı renkli hematemeze göre daha sınırlı ve yavaş bir kanamanın işareti olarak değerlendirilir (48).

Melena; siyah renkli, katran kıvamında, kendine özgü kötü kokulu dışkılama olarak tanımlanmaktadır. Hemoglobinin intestinal mikrobiyom ve sindirim enzimleri tarafından hematine dönüştürülmesi ile ortaya çıkar. Melena sıklıkla ÜGİS kanaması sonucu ortaya çıkmakta olup, aynı zamanda ince barsak ve sağ kolon kaynaklı kanamalarda da saptanabilir (49). Oral demir tedavisi ve bizmut tedavisi alan hastaların dışkılarının siyah renkli olabileceği unutulmamalıdır. Melena ayırımı yapılması için hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır.

Hematokezya; parlak kırmızı veya vişne çürüğü renkli kanın ya da kan ile karışık feçesin dışkılanmasıdır. Alt gastrointestinal sistem kanamalarında ve aynı zamanda da hemoroid kanamalarında saptanmaktadır. Yoğun ÜGİS kanaması durumunda lümendeki kanın tamamının sindirilememesinden dolayı hematokezya görülebilir. Hematokezyalı hastaların etiyolojisinde %11'e kadar masif ÜGİS kanaması saptanmıştır (50).

9.4.4. Laboratuvar

Akut ÜGİS kanama şüpheli hastalarda öncelikle; tam kan sayımı, koagülasyon testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolit paneli istenmelidir. Ayrıca kan transfüzyonu ihtimaline karşı kan grubunun belirlenmesi de ilk istenen laboratuvar testleri arasında olmalıdır. Akut ÜGİS kanamasında, başlangıçta plazma ve eritrosit beraber kaybedildiğinden dolayı hematokrit oranında ilk 24 saatte anlamlı düşme beklenmez. Klinik takipte, hem ekstrasvasküler sıvının damar yatağına geçmesi ile hem de hastaya intravenöz (IV) hidrasyon yapılması ile hemodilüsyon gelişir. Başvuru anındaki hematokrit oranı, hastanın takibinde görülen hematokrit oranları ile karşılaştırılmalıdır. Bu karşılaştırma, hastanın klinik seyri hakkında yol gösterici olduğundan dolayı önemlidir.

Koagülasyon profili, protrombin zamanı, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı'nı (aPTT) kapsar. Protrombin zamanının uzama ve INR değerinde yükselme, antikoagülan tedavi kullanımı yoksa portal hipertansiyon ve karaciğer sirozu açısından dikkatli olunmalıdır. Malnütrisyon,

uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ya da yağ malabsorpsiyon sendromlarının K vitamini eksiliği yaparak protrombin zamanında uzama ve INR değerinde yükselme yapabileceği de akılda bulundurulmalıdır. Antikoagülan tedavilerden, özellikle vitamin K antagonisti (VKA) kullanımı INR’de yükselmeye yol açar.

Kanama sonucu gastrointestinal lümendeki kan proteinlerinin mikrobiyom ve sindirim enzimleri tarafından sindirilmesi ile üre açığa çıkmakta olup, kan üre nitrojeni (BUN) düzeyinde artış beklenmektedir. BUN yüksekliğine aynı zamanda hipovolemik durumdan kaynaklanan prerenal azoteminin de katkısı bulunmaktadır (51). BUN/kreatinin oranının 30’un üzerinde saptanması ÜGİS kanaması açısından anlamlı saptanmıştır (52).

Akut ÜGİS kanamasında, eritrositler normokrom ve normositer beklenmektedir. Mikrositer ve hipokromik eritrositler saptanması kanamanın kronik olduğunu ve demir eksikliği anemisine neden olduğunu düşündürür.

Özellikle yaşlı ve koroner arter hastalığı risk faktörüne sahip hastalarda hipotansiyon ve hipoperfüzyon, akut koroner sendromu tetikleyebilmektedir. Miyokardiyal infarktüsün dışlanması açısından serum kardiyak enzimler ve elektrokardiyografi (EKG) görülmesi önem arz etmektedir.

9.4.5. Nazogastrik Lavaj

Nazogastrik lavaj, mide içeriğinin örneklenmesini sağlayan bir yöntemdir. Ancak, gastrointestinal sistem kanaması şüpheli hastalarda rutin kullanımı tartışmalıdır (53). Nazogastrik tüp uygun şekilde yerleştirildikten sonra, oda sıcaklığındaki 100-200 ml izotonik salin tüpten mideye gönderilir. Devamında mide içeriği tüpten aspire edilerek, gelen sıvının rengi değerlendirilir. Parlak kırmızı renk aktif, taze kanamaya işaret ederken, kahve telvesi benzeri görünüm kanamanın daha yavaş ve durağan olduğunu düşündürür. Nazogastrik lavajda kan görülmemesi, kanamayı dışlamaz. Kanama birkaç saat önce durmuş ve mide içeriği barsak pasajında ilerlemiş olabilir veya duodenal bir odaktan kaynaklanan kanama, pilorik spazm

nedeni ile mideye geçememiş olabilir (54). Bazı klinisyenler özefageal varis varlığının, nazogastrik tüp takılmasına kısmi kontrendikasyon oluşturduğunu düşünmektedir. Ancak literatürde özefageal varis olsun veya olmasın nazogastrik lavajın, kanamayı klinik olarak kötü yönde etkileyerek, arttırdığına dair bir çalışma yoktur (52).

9.5. ÜGİS KANAMA TANISI

9.5.1. Endoskopik İşlemler

ÜGİS kanamalarında, başvuru anından sonraki ilk 12-24 saat içinde yapılan ÖGD tanısız açıdan altın standart yöntem olup, aynı zamanda tedaviye de olanak sağlamaktadır (55). ÖGD, non-variseal ÜGİS kanamasında, kanamakta olan lezyonun yerinin ve kanama şiddetinin belirlenmesi konusunda yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahiptir. ÜGİS kanamalarında endoskopinin duyarlılığı %92 ile %98 arasında, özgüllüğü göreceli olarak %30 ile %100 arasında bildirilmektedir (56). Endoskopi zamanlamasının doğru şekilde yapılması, hastaların mortalite oranlarını, hastanede yatış sürelerini, tekrar kanama oranlarını ve cerrahi müdahale oranlarını düşürmektedir (57).

ÖGD'nin başlıca riskleri; aspirasyon ihtimali, kullanılan sedatif ajanların potansiyel yan etkileri, perforasyon ve kanamayı durdurmaya yönelik tedavi teşebbüslerine bağlı kanamanın artması olarak sayılabilir. Yapılacak tüm endoskopik müdahalelerden önce, hasta hemodinamik olarak stabil edilmeli, endoskopi yapılırken vital bulgular ve EKG monitörize edilmelidir. Devam eden hematemizi olan hastalarda aspirasyon riskine karşı hastaya endoskopik işlem öncesi endotrakeal entübasyon uygulanması düşünülmelidir.

9.5.2. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Kanamanın çok şiddetli olmasından dolayı endoskopi ile kanama odağının görülemediği durumlarda veya kanamanın lokasyonuna endoskopinin ulaşamadığı Billroth II veya Whipple operasyonu geçmişine sahip olan hastalarda, bilgisayarlı

tomografi (BT), anjiyografi ve sintigrafi alternatif görüntüleme yöntemleridir.

Gastrointestinal sistem kanamalarında, BT mutlaka radyopak kontrast madde kullanılarak çekilmelidir. Kontrast maddenin, gastrointestinal lümeneye ekstreva olması ile 0,4 mL/dk.'ya kadar olan aktif kanama odakları saptanabilmektedir. Kontrast madde ile çekilen BT, aktif ÜGİS kanamalarını %92'ye ulaşan duyarlılık oranı ile saptamaktadır (58). Ancak BT, intermitten hemorajileri saptayamamaktadır. Aynı zamanda, BT çekimi sırasında kullanılan kontrast maddenin muhtemel risklerinin olması ve BT'nin görece yüksek doz radyasyon maruziyetine neden olmasından dolayı kullanımı sınırlıdır.

Transkateter anjiyografi yöntemi ile kanama odağının yeri belirlenebilmektedir. Aynı zamanda, kanamayı durdurmaya yönelik, intra-arteriyel vazopressin infüzyonu ya da arteriyel embolizasyon yapılabildiğinden dolayı sintigrafiye göre daha avantajlıdır. Transkateter embolizasyon yöntemi, intra-arteriyel vazopressin infüzyonu yöntemi ile karşılaştırıldığında, kanamayı daha kesin bir şekilde kontrol altına almaktadır. Yine de transkateter embolizasyon yönteminde %13'ten %33'e kadar barsak infarktüs oranları bildirilmiş olup, bu yöntem seçilirken mutlak endikasyon koşullarının sağlanması konusunda dikkatli olunmalıdır (59).

Nükleer sintigrafi, 0,1 mL/dk.'ya kadar olan kanama odaklarını bile saptayabilmekte olup, transkateter anjiyografi yöntemine kıyasla duyarlılığı daha yüksektir. Teknesyum sülfür kolloid (⁹⁹Tcm) perteknetat işaretli eritrositler kullanılarak, kanama odağı saptanmaktadır. Özellikle diğer yöntemler ile saptanamayan sebat eden kanamalarda sintigrafi faydalı olabilir (59).

Akut ÜGİS kanamalarında baryum kullanılarak yapılan görüntüleme yöntemleri, yapılacak olan diğer araştırma yöntemlerini engellediği için ve barsak duvarlarında perforasyon olması durumunda baryum peritonitine neden olma riskinden dolayı kontrendikedir (60).

9.6. ÜGİS KANAMA TEDAVİSİ

9.6.1. Resüsitasyon

Akut ÜGİS kanama tablosundaki hastalar öncelikle hastanelerin acil servislerine başvurmaktadır. Hastaların resüsitasyonuna, başvuru anında hızlıca yapılan ilk değerlendirme sonrası ivedilikle başlanmalı ve hastane yatış süresinde devam edilmelidir. İlk basamak resüsitasyondaki amaç; endoskopi öncesi dönemde hastayı hemodinamik açıdan stabilize edip, taşikardik ve hipotansif tabloyu düzeltmek olmalıdır.

ÜGİS kanama tablosu ile hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastaya öncelikle 2 adet büyük kaliperli periferik IV damaryolu açılmalıdır. Başvuru anında laboratuvar tetkikleri için venöz kan örnekleri alındıktan sonra hipovolemik tablonun düzeltilmesine yönelik sıvı resüsitasyonuna vakit kaybedilmeden başlanmalıdır. Sıvı replasmanının hızı, hastanın hipovoleminin derinliğine ve konjestif kalp yetmezliği gibi ek hastalık durumlarından kaynaklanabilecek hipervolemi riski taşımaya göre belirlenmelidir. Eğer hastanın hipotansif durumu yapılan sıvı resüsitasyonuna rağmen düzelmemiş ise vazopressör infüzyon tedavisine başlanarak, vital organlar hipoperfüzyon durumundan korunmalıdır. Hemodinamik instabilite, hematokrit seviyesi ve koagülopatinin erken ve agresif şekilde düzeltilmesinin, ölüm oranlarını düşürdüğü saptanmıştır (61).

Hematokrit oranı ve koagülopati endoskopi öncesinde uygun transfüzyon yapılarak düzeltilmelidir. Ciddi ek hastalıkları olmayan hastalarda, hemoglobin seviyesi 7 g/dL ile 9 g/dL arasında tutulacak şekilde eritrosit süspansiyonu (ES) kullanılarak transfüzyon yapılması önerilmektedir. Ancak hastanın aktif ve masif kanaması olması halinde veya unstabil koroner arter hastalığı olması halinde hemoglobin değerinin 9 g/dL'nin üstünde tutulacak şekilde ES transfüzyonu yapılması önerilmektedir (55).

ES, koagülasyon faktörlerini ve trombositleri içermediği için, hastaya 4 ünite ES verilmesi halinde ek olarak 1 ünite taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonu da yapılması önerilmektedir (62). Trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'den düşük olan aktif kanamalı hastalara trombosit transfüzyonu düşünülmelidir (62).

Akut ÜGİS kanaması durumunda; INR değeri 1,5'ten fazla olan hastaların, INR değeri 1,5'ten az olan hastalara kıyasla daha fazla ölüm oranına oranına sahip olduğu bilinmektedir (63). Güncel kılavuzlara göre; VKA kullanan ve hayatı tehdit eden kanaması olan hastalarda, protrombin kompleks konsantresi (PCC) ile birlikte düşük doz K vitamini replasmanı yapılarak, INR değerinin düşürülmesi önerilmektedir (57, 64). PCC temin edilememesi durumunda ise, TDP transfüzyonu kullanılabilir (57, 64). Ancak INR değerinin düşürülmesi için yapılan müdahalelerin, endoskopik tedaviyi geciktirmemesi önerilmektedir (57, 64). PCC tedavisi, maliyetinin yüksek olması ve tromboz riski taşımasından dolayı klinikte yaygın olarak kullanılmamaktadır. PCC'nin TDP'ye oranla yüksek konsantrasyonda koagülasyon faktörlerini içermesi, INR'de daha hızlı düşme sağlaması, volüm yükünün daha az olması, alerjik reaksiyon riskinin daha düşük olması ve kan yolu ile bulaşan enfeksiyonlar için taşıyıcı olmaması gibi üstünlükleri vardır (64, 65).

9.6.2. Medikal Tedaviler

Akut non-variseal ÜGİS kanaması ile hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda, farmakolojik tedavinin başlıca amacı gastrik asit sekresyonunun baskılanmasıdır. Proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanımı, ÜGİS kanamalarının tedavisinde standart tedavi haline gelmiştir. Gastrik asit ve pepsin, trombosit agregasyonunu inhibe ederek, intrinsik ve ekstrinsik koagülasyon yollarını sekteye uğratarak ve fibrinolizisi arttırarak kanamaya meyil oluşturmaktadır. PPI'lar, gastrik asit üretiminden sorumlu olan pariyetal hücrelerdeki H^+-K^+ -adenozin trifosfat pompasını inhibe ederek, gastrik asit üretimini baskılar ve midenin nötral pH ortamında kalmasını sağlar (64, 66, 67).

Yapılan çalışmalara göre; varis dışı ÜGİS kanaması için endoskopi öncesinde yüksek doz PPI tedavisi başlanması, ölüm ve yeniden kanama oranları üzerine faydalı etkisinin olmadığı saptanmıştır (67, 68). Güncel kılavuzlar, kanıt eksikliğine rağmen, akut ÜGİS kanaması düşünülen hastalara, endoskopi öncesinde yüksek doz PPI tedavisinin başlanmasını önermektedir (57, 64). Ancak, endoskopi öncesi yüksek doz PPI tedavisi başlanması, bu hastalara erken endoskopi yapılmasını geciktirmemesi

gerekmektedir (64).

Endoskopik işlem yapılarak hemostaz sağlanan veya Forrest IIB ülser saptanan hastalara; endoskopi sonrası dönemde 80 mg PPI IV bolus olarak verildikten sonra, 72 saat boyunca 8 mg/saatten PPI infüzyon tedavisi önerilmektedir (64). Yüksek doz PPI tedavisinden fayda görebilecek Rockall skoru 6 veya daha fazla olan seçili hastalara, 72 saatlik PPI infüzyon tedavisi bittikten sonra, günde 2 defa 40 mg PPI IV bolus veya oral yoldan verilerek, yüksek doz PPI tedavisine 11-14 güne kadar devam edilebilir (66, 69).

Aralıklı IV bolus PPI tedavisinin (günde 2 kez 40mg PPI), 80mg IV bolus sonrası infüzyon tedavisi kadar etkin olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (70).

PPI'lar gastrik asit sekresyonunu inhibe ederek, vücudun enfeksiyonlara karşı olan doğal savunma mekanizmasını bozmaktadırlar. Asidik pH ortamı bozulan mide, patojen bakteriler için ideal bir yaşam alanına dönüşür ve buradan akciğere ve distal gastrointestinal sisteme doğru ilerleyebilirler. Clostridium difficile diyaresi ve pnömoni PPI kullanımında endişe duyulan başlıca enfektif tablolarıdır. PPI'ların enfeksiyon komplikasyonu ile alakalı literatürde birbiri ile çelişkili çeşitli çalışmalar mevcut olup, özellikle ciddi ek hastalığı ve enfeksiyona yatkınlığı olan hastalarda PPI tedavisinin gereksiz uzatılmaması önerilmektedir (67, 71-74).

Histamin-2-reseptör antagonistleri (H2RA), ÜGİS kanamalarında PPI'lar kadar etkin değildir. Muhtemelen 72 saatlik infüzyon süresince taşıflaksi gelişerek anti sekretuar özelliklerini kaybetmektedirler. Gastrik pH'ı 4'ün üzerinde tutamamaktadırlar. H2RA'ların ÜGİS kanamasının takip ve tedavisinde yeri yoktur (64, 66, 67).

Eritromisin ve metoklopramid gibi prokinetik ajanların klinik sonlanıma etkisi olmamasına rağmen, endoskopiden 30 dakika önce verilmesi mide içeriğinin boşaltılmasını sağlayarak, endoskopik görüntülemeyi arttırarak, tekrarlayan endoskopi ihtiyacını azaltabilirler (67).

9.6.3. Endoskopik Tedaviler

Endoskopik tedavi yöntemleri, endoskopi ile tanısal çalışma yapılırken, kanama odağının saptanmasından sonra hızlıca uygulanabilmektedir. Enjeksiyon tedavileri, metalik klips ve bant ligasyonu gibi mekanik aparat yöntemleri ve termal tedaviler başlıca endoskopik tedavi yöntemleridir. Kanamanın lokasyonu, kanayan lezyonun çeşidi ve endoskopi yapan klinisyenin deneyimi ile kullanılacak olan endoskopik tedavi yöntemi belirlenir.

Enjeksiyon terapileri, bir iğne kullanılarak kanayan bölgeye lokal olarak epinefrin veya sklerozan bir ajanın enjekte edilmesidir. Epinefrin, 1:10.000 ile 1:20.000 arasında seyreltilerek, klinikte en sık kullanılan enjeksiyon ajanıdır. Kanama bölgesine genellikle 1-2 mL enjeksiyon yeterlidir. Kanama bölgesindeki vasküler sistem üzerlerine kompresyon ve kontraksiyon oluşturarak kan akımının yavaşlamasına ve böylelikle koagülasyon sisteminin aktivasyonuna yol açar. Başlıca yan etkisi, sistemik dolaşıma geçerek, geçici taşikardiye ve hipertansiyona neden olabilir. Variseal kanamalar hariç, diğer ÜGİS kanamalarında efektif bir şekilde kullanılabilir. Hemostaz oranı %75 ile %90 oranında bildirilmiştir (75). Etanol, sodyum tetradesil sülfat, polidacanol gibi sklerozan ajanlar kanayan damarın içine enjekte edilerek tromboz oluştururlar ve böylelikle hemostazı sağlarlar. Sklerozan ajanlar genellikle varis kanamalarında tercih edilirler. Enjeksiyon terapilerinin kanamayı arttırma, yeniden kanama, barsak iskemisi ve barsak perforasyonu gibi riskleri bulunmaktadır.

Mekanik terapi yöntemleri, bant ligasyonu ve klips gibi aparatlar kullanılarak tek başına veya diğer yöntemler ile birlikte uygulanır. Endoskopik klips, doku hasarına neden olmadan, kanama bölgesine basınç uygulayarak tamponize eder ve kanamayı durdurmaya amaçlar. Non-variseal kanamalarda etkin bir yöntemdir. Klipsler farklı boyut ve özelliklerde üretilmekte olup, genişliği 10-15 mm arasındaki lezyonlarda kullanım için idealdir. Polipektomi sonrası gelişen kanamalar, mukozal biyopsi sonrası gelişen kanamalar ve ülser tabanı kanamaları başlıca endikasyonlarıdır. Hemostaz başarısı %98 oranında bildirilmiş olup, tekrarlayan kanama oranları enjeksiyon tedavisine göre daha az görülmüştür (76). Bant ligasyonu, son yıllarda özefageal varis kanamalarının tedavisinde kullanılmakta olup, skleroterapinin önüne geçmiştir (77). Aynı zamanda dieulafoy lezyonu, gastrik ektaziler, Mallory-Weiss ve duodenal ülser

kanamalarında da kullanılabilmektedir.

Termal terapiler, kanayan dokuda koagülasyonu sağlamak amacı ile lokal olarak ısı enerjisini kullanır. Kanayan dokuda bulunan suyu buharlaştırarak, proteinleri denature ve koagüle ederek doku atrofisine neden olur (78). Termal terapiler, kontakt ve non-kontakt yöntemler olarak ikiye ayrılır. Heater probe, multipolar elektrokoter kontakt termal terapi yöntemleridir. Heater probe geçmişte kullanılmış olup, güncel üretimi durdurulmuştur. Multipolar elektrokoter, temas ettiği dokuya, lokal olarak elektirik akımı uygulayarak ısınmasını sağlar. Böylelikle, hemostaza yol açar. Argon plazma koagülasyon (APC) yöntemi, non-kontakt bir hemostaz yöntemi olup, kontakt yöntemlere alternatif bir yöntemdir. APC, yüksek frekanslı elektirik akımı ile argon gazını iyonize ederek, enerjiyi senkronize şekilde lezyona iletir. APC, adenomatöz dokunun ablasyonu, ülser kanamaları ve anjiyodisplastik lezyon kanamalarında tercih edilebilir. APC, diğer yöntemlerle kıyaslandığında penetrasyon derinliği daha az olduğundan dolayı daha güvenli kabul edilmektedir. Ancak APC daha derine nüfuz edemediği için yüzeysel lezyonlarda daha fazla tercih edilir. Lazer fotokoagülasyon yönteminin, yüksek maliyetli olması, yeterli deneyim ve teknik desteğin olmamasından dolayı çoğu merkezde yaygın bir kullanımı yoktur.

Hemosprey, hemostatik nanopartiküllerden oluşur, bu partiküller kanama bölgesindeki nem ile etkileşerek yapışkan bir form almaktadır. Böylelikle kanama bölgesinde mekanik bir tampon oluşturarak, trombositleri ve koagülasyon faktörlerini konsantre ve aktive ederek trombüs formasyonu oluşumunu sağlamaktadır. Hemosprey hızlıca geniş alanlara uygulanabilmekte olup, kanayan lezyona temas etmeden uygulanabilir. Ancak tek başına hemosprey kullanılarak etkin kanama kontrolü sağlanamamaktadır. Hemosprey, kesin tedavi yapılana kadar geçici olarak kanamayı durduran, köprü tedavi yöntemidir (79).

9.7. ÜĞİS KANAMASINDA RİSK SKORLARI

ÜĞİS kanaması ile hastaneye başvuran hastalarda risk sınıflaması yapmak, klinik tablonun aciliyeti ve ciddiyetini belirlemede klinisyene yol gösterici olmaktadır.

Yüksek riskli hastaları belirlemek ve acil müdahalelerini yapmak, mortalite, hastanede yatış süresi ve yeniden kanama gibi klinik sonlanım faktörlerini yakından etkilemektedir. ÜGİS kanaması ile hastaneye başvuran hastalarda, klinikte en yaygın olarak kullanılan risk skorlama sistemleri Glasgow-Blatchford Skoru (GBS) ve Rockall skorlama sistemidir. GBS ile Rockall skorlama sistemini karşılaştıran birçok çalışma yapılmış fakat iki skorlama sistemi arasında açıkça bir üstünlük saptanmamıştır (80). AIMS 65 risk skoru, ÜGİS kanamalı hastalarda mortaliteyi saptamayı amaçlayan görece yeni bir skorlama sistemidir. Forrest sınıflaması ise peptik ülser kanamalarında endoskopik bulguları baz alan bir sınıflamadır.

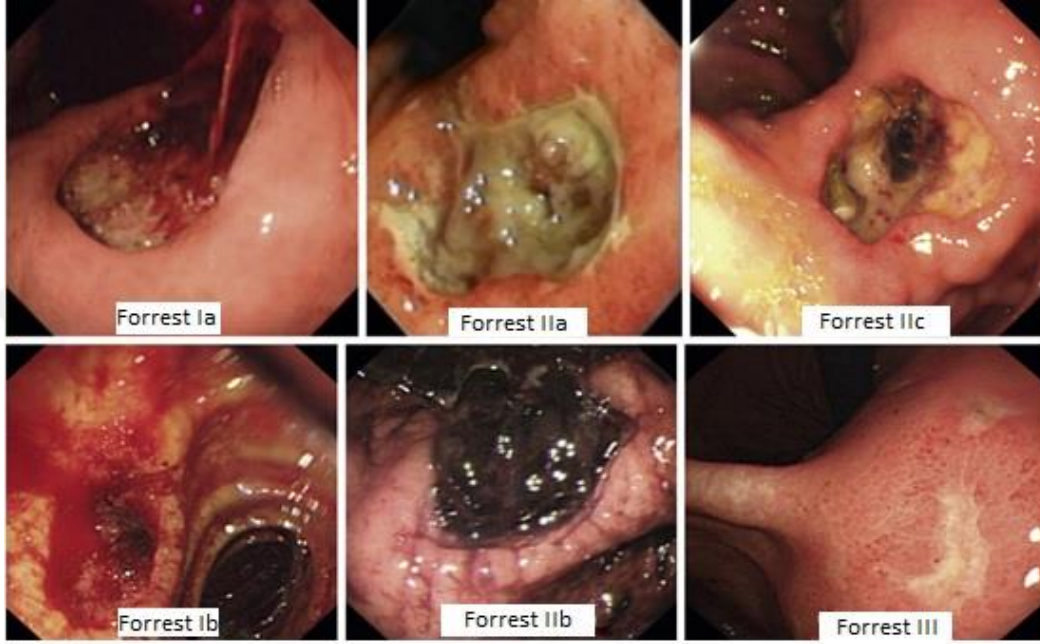
9.7.1. Forrest Sınıflaması

Forrest (F) sınıflaması, peptik ülserlerin endoskopik karakterlerini sınıflandırmak amacı ile 1974 yılından beri kullanılmaktadır (81). Forrest sınıflamasında; FIa fışkırır tarzda hemorajili ülseri, FIb sızıntı tarzında hemorajili ülseri, FIIa içinde aktif kanamayan damar görülen ülseri, FIİb yapışık pıhtılı ülseri, FIİc tabanı düz, pigmente ülseri ve FIII temiz tabanlı ülseri tanımlamaktadır. Peptik ülser kanamalarının Forrest sınıflamasına göre endoskopik görüntüleri Şekil 3'te verilmiştir. Birçok çalışmada Forrest sınıflaması, mortalite, tekrar kanama ve persistan kanama riskine sahip hastaları tanımlamak için kullanılmıştır. Bu çalışmaların birçoğunun gösterdiğine göre; FIa ve FIb persistan ve rekürren kanama için bağımsız risk faktörüdür (82). Rekürren kanama ve Forrest sınıflaması arasındaki ilişki Şekil 4'te verilmiştir (67, 83).

Aktif kanayan FIa, FIb ve aktif kanamayan FIIa ülser lezyonları, yüksek riskli endoskopik stigma olarak kabul edilmekte ve epinefrin enjeksiyonu ile kontakt termal terapi veya mekanik terapi kombine edilerek tedavi edilmesi önerilmektedir (64).

Yapışık pıhtılı peptik ülserlerin (FIİb), üstündeki pıhtının endoskopik olarak kaldırılması değerlendirilebilir. Eğer pıhtı kaldırıldı ise altından aktif kanayan FIa ve FIb ülser veya aktif kanamayan FIIa ülser saptanırsa, altta yatan stigmaya yönelik endoskopik olarak hemostaz tedavisi uygunlanması önerilmektedir (64).

Pigmente tabanlı ülser (FIIC) ve temiz tabanlı ülser (FIII), düşük riskli endoskopik stigmalar olarak tanımlanmakta, endoskopik hemostaz önerilmemektedir. Hastanın klinik bulgularına göre, taburculuğunun düşünülmesi önerilmektedir (64).



Şekil 3. Forrest Sınıflamasına Göre Peptik Ülserlerin Endoskopik Görünümü (84).

(Görsel, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-Book: Pathophysiology, Diagnosis, Management: Elsevier Health Sciences; 2020'den alınmıştır)

	Prevelans (%)	Rekürren Kanama İhtimali (%)
Forrest Ia+ Ib	12	55
Forrest IIa	8	43
Forrest IIb	8	22
Forrest IIc	16	10
Forrest III	55	5

Şekil 4. Rekürren peptik ülser kanaması ile Forrest sınıflarının ilişkisi (67, 83).

9.7.2. Rockall Skorlaması

Rockall skorlama sistemi; akut ÜGİS kanaması geçiren hastaları, risk faktörlerine göre skorlayarak, mortalite riskine göre kategorize etmek amacı ile 1996 yılında Dr. Rockall ve ekibi tarafından yayınlanmıştır (85).

Rockall Skorlama sistemi, iki basamaklı puanlama sistemidir. Klinik (pre-endoskopik) Rockall skoru, hastanın yaşı, şok tablosu ve mevcut komorbiditelerini kullanarak puanlama yapmaktadır. Tam Rockall skoru ise klinik Rockall skoruna, hastanın endoskopik tanısını ve endoskopik kanama bulgusunu ekleyerek hesaplanmaktadır. Alınabilecek en fazla puan; Klinik Rockall skorundan 7 puan iken, Tam Rockall skorundan 11 puandır. Şekil 5 Rockall Skorlama sistemini özetlemektedir.

Puan	0	1	2	3
I.Yaş	<60	60-79	≥80	-
II.Şok bulgusu	Şok bulgusu yok (SKB≥100 mm Hg ve Nabız<100/dk.)	Taşikardi (SKB≥100 ve Nabız≥100/dk.)	Hipotansiyon (SKB<100 mm Hg)	-
III.Komorbidite	Yok		Major Komorbiditeler (Böbrek yetmezliği, Karaciğer yetmezliği, Metastatik kanser hariç)	Böbrek yetmezliği, Karaciğer yetmezliği, Metastatik kanser
IV.Endoskopik tanı	Mallory-Weiss yırtığı veya Kanama bulgusu yok	Diğer malign olmayan tüm tanılar	ÜGİS maligniteleri	-
V.Kanama bulgusu	Yok veya Pigmente noktalanma	-	ÜGİS'de kan görülmesi, Yapışık pıhtılı ülser, Kanamayan görülebilir damar, Aktif kanayan ülser	-

Klinik (pre-endoskopik) Rockall Skoru: I + II + III

Tam Rockall Skoru: I + II + III + IV + V

Şekil 5. Rockall Skorlama Sistemi (85).

ÜGİS kanaması ile acil servise başvuran hastalarda, endoskopi öncesi risk sınıflamaları arasında yapılan bir çalışmada, mortalite, rekürren kanama ve girişimsel tedavi ihtiyacı dahil klinik sonuçları öngörmede GBS'nin klinik Rockall skoruna göre üstün olduğu belirlenmiştir (86). Güncel klinik rehberler, acil serviste düşük riskli, taburculuğu düşünülebilecek hastaları belirlemek için klinik Rockall skorunun kullanımını önermemektedir (57, 64).

Klinikte en sık kullanılan endoskopi sonrası skorlama sistemi tam Rockall skoru olup, hastanın mortalite ve tekrar kanama riski ile korele sonuçlar vererek, klinisyene yol gösterici olmaktadır (84). Şekil 6’da Rockall skorunun rekürren kanama ve mortalite oranları ile ilişkisini göstermektedir (87).

Toplam Skor	Sıklık (%)	Rekürren Kanama (%)	Mortalite (%)
0	5,6	4,9	0
1	11,0	3,2	0
2	12,8	5,0	0,3
3	15,9	12,2	2,0
4	17,8	13,8	4,2
5	14,5	16,9	7,9
6	9,4	29,4	15,1
7	8,0	39,6	19,8
≥8	5,1	47,7	39,1

Şekil 6. Rockall Skorunun Rekürren Kanama ve Mortalite Oranları ile İlişkisi (87).

9.7.3. Glasgow-Blatchford Skorlaması

Akut ÜGİS kanamalarında, Glasgow-Blatchford Skorlama sisteminden daha önce kullanılan risk skolarında, mortalite ve rekürren kanama için hastalar düşük ve yüksek riskli olarak ayrılmaktaydı ve hastaların tedavi ihtiyacını belirlemede kullanılan geçerli bir risk skorlama sistemi mevcut değildi. 2000 yılında yayınlanan GBS sistemi, hastaların tedavi ihtiyacını belirlemek için geniş çapta kabul gören bir risk skoru oluşturmayı amaçladı (88). GBS, hastanın endoskopi öncesi verileri ile kan transfüzyonu ihtiyacı, endoskopik veya cerrahi girişim gereksinimi ve mortalite riski hakkında klinisyenin öngöründe bulunmasına olanak verir.

GBS, ÜGİS kanamalı hastanın, hastane başvurusunda erken dönemde, hızlıca elde edilebilen; sistolik kan basıncı, nabız, melana varlığı, senkop geçmişi, hepatik hastalık öyküsü ve kalp yetmezliği öyküsünü içeren 6 klinik parametre ile, hemogloblin ve BUN’u içeren 2 laboratuvar parametreyi kullanarak, 0 ile 23 puan arasında skor belirtir. Şekil 7 Glasgow-Blatchford Skorunda risk belirteçlerini ve puanlarını göstermektedir.

Güncel kılavuzlar, akut ÜGİS kanaması ile hastaneye başvuran hastaların, endoskopi öncesi risk sınıflaması için GBS'nin hesaplanmasını önermektedir. GBS ≤ 1 olan hastaların hastanede yatarak tedavi gereksinimi, 30 günlük mortalitesi ve rekürren kanama riski çok düşük olup, taburcu edilerek, ayaktan endoskopi yapılmasını önermektedir (64, 89).

Başvurudaki Risk Belirteci	Puan
BUN, mmol/L	
$\geq 6,5 < 8,0$	2
$\geq 8,0 < 10,0$	3
$\geq 10,0 < 25,0$	4
$\geq 25,0$	6
Hemoglobin, g/dL (erkek)	
$\geq 12 < 13$	1
$\geq 10 < 12$	3
< 10	6
Hemoglobin, g/dL (kadın)	
$\geq 10 < 12$	1
< 10	6
Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)	
100-109	1
90-99	2
< 90	3
Diğer Risk Belirteçleri	
Nabız ≥ 100 (dakika)	1
Melena	1
Senkop	2
Hepatik hastalık	2
Kalp yetmezliği	2

Şekil 7. Glasgow-Blatchford Skorunda Risk Belirteçleri ve Puanları (88).

9.7.4. AIMS65 Skoru

AIMS65 skoru, akut ÜGİS kanama tablosu ile hastaneye yatırılan hastalarda, endoskopi öncesi başvuru parametrelerini kullanarak, yatak başında kolayca hesaplanabilecek, mortalite oranı ve hastanede yatış süresini tahmin edebilmek amacıyla Saltzman ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yayınlanmıştır (90).

Serum albümin değeri, INR değeri, hastanın mental durumu, sistolik kan

basıncı ve yaş olmak üzere endoskopi öncesi elde edilebilen beş parametreyi kullanarak puanlama yapılmaktadır. Her bir parametrenin pozitif olması durumunda sadece bir puan verilmektedir ve en yüksek 5 puan alınmaktadır. Şekil 8 AIMS 65 skorunu özetlemektedir.

AIMS65 skoru 2 puandan daha az saptanan hastalar, skoru 2 puan ve daha fazla saptanan hastalara göre, daha düşük mortalite riski, daha kısa hastane yatış süresi ve daha düşük hastane yatış maliyeti ile ilişkili bulunmuştur (90).

Parametre	Puan
Serum Albumin<3 g/dL	1
INR>1,5	1
Mental Durum Bozukluğu	1
Sistolik Kan Basıncı ≤ 90 mm Hg	1
Yaş> 65 yıl	1

Şekil 8. AIMS65 Skoru

9.8. ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

Antikoagülan ilaçlar, sekonder hemostazı oluşturan koagülasyon kaskadını, birbirinden farklı mekanizmalar ile bir veya daha fazla yoldan inhibe ederek, etkilerini oluştururlar. Antikoagülan ilaçlar, DVT ve PTE gibi venöz tromboembolizm (VTE) tablolarının engellenmesi ve tedavisinde, atriyal fibrilasyon tanılı hastalarda inme veya diğer iskemik hadiselerin engellenmesinde ve mekanik kalp kapağına sahip hastalarda inme veya sistemik tromboembolizmin engellenmesinde yaygın ve uzun süreli olarak kullanılmaktadır.

Antikoagülan tedavi alan hastalarda ciddi kanamalar çok sık görülmemekle beraber korkulan bir yan etki olmayı sürdürmektedir. Gastrointestinal kanamalar, antikoagülan kullanımının görece yaygın bir komplikasyonudur (91, 92). Antikoagülan kullanımı ile ilişkili gastrointestinal kanamalar, artmış mortalite ve kötü klinik sonuçları ile bağlantılı bulunmuştur (93).

9.8.1. Vitamin K Antagonistleri (VKA)

Varfarin, karaciğerde bulunan ve K vitamininin rejenerasyonundan sorumlu olan, Vitamin-K epoksit redüktazı inhibe ederek, Vitamin-K bağımlı olarak sentezlenen koagülasyon faktörleri olan, faktör II, VII, IX ve X'u aynı zamanda endojen antikoagülanlar olan protein C ve S'nin sentezini inhibe eder. Varfarin, K vitamininin foksiyonunu ve koagülasyon faktörlerinin sentezini inhibe etmesi sonucunda nihai olarak, trombin ve fibrin pıhtı oluşumunu engeller (94).

Varfarin, 1950'lerde klinik olarak kullanıma girmiş olup, VTE tedavisinde kullanılan ilk oral antikoagülan ilaçtır (95). Varfarin, yıllar boyunca kullanılabilen tek oral antikoagülan ilaç olmasından dolayı, klinikte yaygın olarak kullanılmıştır. Varfarin kullanımı için geniş klinik tecrübe oluşmuştur. Avantajları ve dezavantajları konusunda birçok bilimsel çalışma yapılmıştır. İlk akla gelen avantajları, piyasada yaygın olarak bulunması ve tedavi maliyetinin düşük olmasıdır. Ek olarak, varfarin kullanan atriyal fibrilasyonlu hastalarda, tedavi almayanlara göre, inme gelişmesi riskinde %62'lik bir düşüş sağlamakta olup, yüksek oranda etkin ve güvenilir bir tedavidir (96). Varfarinin antikoagülasyon derecesi, INR ve protrobin zamanı ile kolaylıkla değerlendirilebilmekte olup, klinik takipte avantaj sağlamaktadır. Hayatı tehdit eden bir kanama durumunda, varfarinin antidot ajanları iyi bilinmekte olup, Vitamin-K, TDP ve PCC acil servislerde hızlıca uygulanabilmektedir. Aynı zamanda, mekanik kalp kapağına sahip olan hastalarda önerilen tek oral antikoagülan ilaç varfarindir (97, 98).

Varfarinin, aynı zamanda birçok dezavantajı olup, bunlardan dolayı bazı hastalarda varfarin ile etkin profilaksi ve tedavi sağlanamamaktadır. Varfarinin antikoagülan etkisi, tedavinin ilk günlerinde hemen başlamamaktadır. Endojen antikoagülan etkili protein C'nin ve protein S'nin yarılanma ömürlerinin görece olarak, pro-koagülan etkili faktör II, VII, IX ve X'a göre daha kısa olmasından dolayı, tedavini ilk günlerinde pro-koagülan bir ortam oluşmaktadır. Ancak, varfarin 4-5 gün sonra istenilen antikoagülan etkisini ortaya çıkarabilmektedir. İstenilen antikoagülan etkinin geç başlamasından dolayı, varfarin tedavisinin ilk günlerinde eşzamanlı olarak parenteral antikoagülan bir ajan kullanılmaktadır (99).

Varfarin tedavisinin bir diğer dezavantajı ise, CYP2C9 ve VKORC1 genlerindeki polimorfizimden kaynaklanan, doz cevabının hastadan hastaya değişmesidir (100, 101). Aynı zamanda hastanın günlük diyeti, kullanmakta olduğu ek ilaç tedavileri ve diğer hastalıkları, varfarinin absorpsiyonunu ve metabolizmasını ciddi şekilde etkilemektedir (95). Varfarinin absorpsiyonunda azalma olması, hepatik klirensinde artma olması veya K vitamininden zengin gıda alımı ile istenilen antikoagülan etkide azalma oluşabilir ve tromboza yatkınlık artabilir. Diğer taraftan varfarin, hastanın diğer kullandığı ilaçlar ile etkileşime girerek dolaşımda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. Malnütrisyon veya antibiyotik kullanımı ile K vitamini eksikliğine bağlı olarak antikoagülan etkide istemeyen miktarda artışa neden olabilir. Bu nedenlere bağlı olarak majör kanamalar görülebilmektedir. Varfarinin terapötik aralığının dar olması ve etkinliğinde dalgalanmalar olmasından dolayı, yakın INR takibi gerektirmektedir. INR değerinin terapötik aralıkta kalması, kanamadan ve trombozdan kaçınmak için gereklidir.

Varfarin, gebelerde kontrendike olup fetal kanamalara ve ölüme neden olmaktadır (95).

Varfarin ilişkili gastrointestinal kanamalarda, %56 ile %63 arasında supratherapötik INR değerleri saptanmaktadır (92, 102). Literatürde endoskopik girişim öncesinde INR değerine müdahale edilmesi hakkında çelişkili yayınlar vardır. Hızlıca INR değerinin düzeltilmesinin, tromboembolizm riskinde artışa neden olduğu yayınlar mevcuttur (103, 104). Aynı zamanda INR değerinin 3,5'tan yüksek olması halinde endoskopik tedavilerin kanama kontrolünde daha az etkili olduğu bildirilmiştir (105). Güncel kılavuzlar, VKA kullanımı ile ilişkili ÜGİS kanamalarında, INR değerine yönelik müdahale için spesifik bir sınır değeri belirtmekten kaçınmaktadır (57, 64). Hayatı tehdit eden kanamalarda, INR değerine yönelik müdahaleyi önermektedir (57, 64). VKA ilişkili gastrointestinal kanamalarda, kanama riski ve trombotik olay riski iç içe geçmiş olup, yönetimi klinik açıdan zor bir tablo oluşturmaktadır.

VKA içinde yer alan, ancak ülkemizde varfarin kadar sık kullanılmayan, fenprokumon ve asenokumarol ise varfarinden yarılanma ömrü farklılığı ile ayrışır. Varfarinin yarılanma ömrü 36-42 saat iken, fenprokumonun yarılanma ömrü 72-270

saat ve asenokumarolün yarılanma ömrü 8-24 saattir. Bu gruptaki diğer ilaçların da Varfarin kadar etkinliğe sahip olduğu kabul edilir. Ancak literatürdeki çoğu çalışmada varfarin kullanıldığı için ve dünya çapında bu grupta en yaygın olarak kullanılan ilaç varfarin olduğu için VKA'ları temsil eden ilaç varfarin olarak kabul görmektedir (106).

9.8.2. Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK)

Dabigatran, 2010 yılında ilk kullanıma giren direkt etkili oral antikoagülan (DOAK) ilaç olup, koagülasyon kaskadının son enzimi olan trombine direkt olarak bağlanarak trombini inhibe eder, böylelikle fibrin pıhtı oluşumunu engeller (94). Araştırmacılar non-valvüler AF tanılı hastalarda, günde 2 kez 150 mg dabigatran tedavisini, varfarin tedavisinde hedef INR değeri olan 2 ile 3 arasında kalan hastalar ile kıyasladıklarında dabigatran tedavisini, inme ve sistemik trombozdan koruma açısından daha üstün buldular (107). Günde 2 kez 150 mg dabigatran tedavisi, tüm majör kanama olayları sonlanımı açısından varfarin ile benzer olmasına rağmen, gastrointestinal kanamalarda daha yüksek orana sahipti (107).

Dabigatran, rutin INR kontrolü gerektirmemekte olup, etkinliği hastanın diyeti ile değişmemektedir. Aynı zamanda diğer ilaçlar ile varfarine kıyasla daha az etkileşime girmektedir. Günde 2 kez alınması gerekliliği tedaviye uyum açısından sorun yaratabilmektedir. Renal yol ile metabolize olduğu için, kronik böbrek hastalığında kullanımı sınırlıdır (107). Mekanik kalp kapağı olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Mekanik kalp kapağı olan hastalarda dabigatran ve varfarinin kıyaslandığı çalışma, dabigatran kolunda yüksek tromboemboli ve kanama olayları görülmesinden dolayı sonlandırılmıştır (97). Yarı ömrünün kısa olmasından dolayı, hastanın dozunu aksatması halinde antikoagülan etki hızlıca son bulmakta ve hasta tromboembolik olaylar için risk altına girmektedir. Dabigatran tedavisi, kanama nedeni haricinde başka bir sebepten dolayı kesilmesi halinde, kısa yarı ömrü olduğundan dolayı, başka bir antikoagülan ilaç ile tedaviye devam edilmesi önemlidir. Dabigatran, AF'li hastalarda inme profilaksisi için, kreatinin klirensi 30 mL/dk. üstünde günde iki kez 150 mg olarak kullanımı önerilmektedir (108). Artmış kanama

riski olan, verapamil gibi P-glikoprotein inhibitörü kullanımı olan veya 80 yaş ve üstü hastalarda, günde iki kez 110 mg kullanılması önerilmektedir (108). Hayatı tehdit eden bir kanama olması durumunda, antidot tedavisi mevcut olup, Idarucizumab ile etkisi kısa sürede sonlandırılabilir (109).

Faktör Xa inhibitörleri, dabigatrandan daha sonra kullanıma girmiş olup, direkt oral antikoagülan ilaçlardır. Rivaroksaban, 2012 yılında sınıfın ilk üyesi olarak onay almıştır (110). Faktör Xa inhibitörleri, heparin ve türevlerinin aksine doğrudan faktör Xa'ya bağlanarak, faktör Xa'yı bloke ederler. Böylelikle protrombinden trombin oluşumunu engellerler. Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban ülkemizde kullanılmakta olup, grubun daha yeni üyesi olan betriksaban yurtdışında kullanılmaktadır. Bu gruptaki ilaçlar sadece oral formu mevcut olup, parenteral formu bulunmamaktadır.

Betriksaban haricindeki Faktör Xa inhibitörleri, non-valvüler AF'li hastalarda inme ve sistemik tromboembolizm profilaksisinde ve aynı zamanda VTE ve PTE tedavisinde endike olup, betriksaban sadece VTE ve PTE profilaksisinde onay almıştır. Ayrıca rivaroksaban ve apiksabanın tromboprofilaksi için onayı vardır.

Faktör Xa inhibitörlerinin hepsi benzer farmakolojik özelliklere sahip olup, sabit dozlarda kullanılırlar ve etkinliklerini ölçmek için rutin laboratuvar takibi gerekmez (111). Bu gruptaki ilaçların, gebelikte, kreatinin klirensinin 15 mL/dk.'dan daha düşük olan son dönem böbrek yetmezliği durumunda ve mekanik kalp kapağı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (112). Nöroaksiyel anestezi veya lomber ponksiyon yapılması durumunda, spinal kanama ve epidural hematoma riski mevcuttur. Yarılanma ömürleri kısa olduğu için, tedavinin kanama dışında kesilmesi halinde hızlıca antikoagülan etkileri kaybolarak tromboembolik olay riskinde artışa neden olurlar (112).

Faktör Xa inhibitörleri birçok benzer farmakolojik özellikleri paylaşmalarına rağmen bazı özellikleri kendilerine özgüdür. Rivaroksaban tabletlerinin emilimi açlık durumunda değişiklik gösterebilmekte olup, yemekler ile birlikte alınması önerilmektedir. Rivaroksaban ve edoksaban günde bir kez alınırken, apiksaban günde 2 kez alınması gerekmektedir. Faktör Xa inhibitörleri değişen oranlar ile karaciğer ve

böbrekte metabolize olmaktadır. Ciddi karaciğer yetmezliği tablolarında kullanılması önerilmemektedir. AF'li hastalarda inme profilaksisi için kullanımında; rivaroksaban, kreatinin klirensi 50 mL/dk. üstünde; günde bir kez 20 mg, 49-15 mL/dk. arasında ise doz düşürülerek günde bir kez 15 mg kullanılması önerilmektedir (108). Edoksaban, kreatinin klirensi 50-95 mL/dk. arasında günde bir kez 60 mg olarak kullanılması önerilmektedir (108). Eğer kreatinin klirensi 15 ile 50 mL/dk. arasında ise, vücut ağırlığı 65 kg ve altında ise veya verapamil, kinidin gibi potansiyel P-glikoprotein inhibitörü kullanımı var ise doz azaltılarak günde bir kez 30 mg olarak kullanılması önerilmektedir (108). Aynı zamanda, edoksabanın kreatinin klirensi 95 mL/dk. üstünde etkinliğinde azalma meydana geldiği için kullanımı önerilmemektedir (113). Apiksaban, rutin kullanım dozu günde iki kez 5 mg olup, (I) yaş $\geq$ 80, (II) vücut ağırlığı $\leq$ 60 kg, (III) kreatinin $\geq$ 1,5 mg/dL bu üç kriterden ikisini karşılaması halinde, doz düşürülerek günde iki kez 2,5 mg olarak kullanılmalıdır (108). Faktör Xa inhibitörleri için andexanet alfa antidot olarak 2018 yılında onay almıştır (114).

Direkt oral antikoagülanlar, dabigatran ve faktör Xa inhibitörleri dahil, güncel kılavuzlar tarafından VTE profilaksisi ve tedavisinde önerilmektedir (115, 116). Apiksaban, faktör Xa inhibitörleri arasında varfarin ile kıyaslandığında, majör gastrointestinal kanamalara daha az neden olduğu saptanmıştır (117). Ancak, rivaroksaban ve edoksaban, majör gastrointestinal kanamalar açısından varfarine göre daha riskli bulunmuştur (5, 118). Majör gastrointestinal kanama riski için DOAK'lerin varfarin ile kıyılanarak yapılan büyük çalışmaların özeti Şekil 9'da belirtilmiştir. Direkt etkili oral antikoagülan ilaçlar, klinik pratikte gittikçe daha sık reçete edilmekte olup, yeni nesil antikoagülan ilişkili gastrointestinal kanamalar ile daha sık karşılaşilmektedir.

İlaç ve Dozu	Klinik Çalışma	Rölatif Risk (GA %95)	Referans
Dabigatran 150 mg günde 2 kez	RE-LY	1.48 (1.18–1.85)	(107)
Dabigatran 110 mg günde 2 kez	RE-LY	1.08 (0.85–1.38)	(107)
Rivaroksaban 20 mg günde 1 kez	ROCKET-AF	1.61 (1.30–1.99)	(118)
Apiksaban 5 mg günde 2 kez	ARISTOTLE	0.89 (0.70–1.15)	(117)
Edoksaban 60 mg günde 1 kez	ENGAGE-TIMI 48	1.23 (1.02–1.50)	(5)
Edoksaban 30 mg günde 1 kez	ENGAGE-TIMI 48	0.67 (0.53–0.83)	(5)

Şekil 9. Majör Gastrointestinal Kanama için DOAK’lerin Varfarin ile Kıyaslandığı Risk Çalışmalarının Özeti

9.8.3. Heparin ve Türevleri

Anfraksiyone heparin (AfH) ve heparinden türetilen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve fondaparinuxs, direkt olarak koagülasyon faktörlerine bağlanmak yerine, antitrombine bağlanır. Heparin ve türevleri, antitrombine bağlanarak, antitrombinin aktivitesini artırır ve indirekt olarak faktör Xa aktivitesini inhibe ederler.

AfH, ilk kullanıma giren parenteral antikoagülan ilaç olup, yeni ajanlar klinik kullanıma girene kadar uzun yıllar kullanılmıştır. Domuz ve sığır barsağından izole edilmiştir. Anfraksiyone heparinin farmakolojik özellikleri klinik olarak çeşitli avantaj ve dezavantajlar sağlamaktadır. AfH sadece IV veya subkutan yol ile uygulanabilmektedir. AfH, IV yol ile uygulanmaya başlandığında etkisi anında başlar ve ilaç kesilmesi halinde etkisi hızlıca son bulur. AfH, karaciğer ve retiküloendotelyal sistemde metabolize olur. Böbrek fonksiyon bozukluğunda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Gebelerde kullanılabilmesi diğer bir avantajıdır (112, 119).

Heparin ilişkili trombositopeni (HİT), AfH kullanımının ölüme neden olabilecek potansiyel bir yan etkisidir. Bu tabloya, heparine ve platelet faktör 4’e karşı oluşan otoantikörler neden olmaktadır. HİT’de oluşan otoantikörler, trombositleri aktive ederek, arteriyel ve venöz trombozlara neden olmaktadır. HİT tablosu daha çok

AfH kullanımı ile ilişkilendirilmekte olup, DMAH'ler de HİT'ye neden olabilmektedir. AfH ve DMAH'nin HİT riskini belirlemek için yapılan bir meta-analizde, AfH kullanımında risk %2,6 saptanırken, DMAH'de risk %0,2 saptanmıştır (120). AfH kullanımı sırasında, titrasyon ve HİT takibi açısından, rutin laboratuvar test takibi yapılması gerekliliği de diğer bir dezavantaj olarak ortaya çıkmaktadır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, yeni kuşak parenteral antikoagülan ilaçlar olarak, ilk kez kullanıma 1998 yılında girdi. AfH'den enzimatik depolimerizasyon yöntemi ile derive edilen DMAH'ler, AfH'ye kıyasla daha fazla faktör Xa inaktivasyonu yapıp, trombin inhibisyonu daha zayıftır (119). DMAH'lerin rutin klinik kullanımında doz ayarlaması için laboratuvar takibi gerektirmemesi, daha az oranda HİT'e neden olması, uzun etkili olması başlıca üstünlükleridir. Renal yol ile eliminasyona uğraması, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerektirmektedir.

Fondaparinuxs, heparin sınıfı içinde geliştirilen en son ilaç olup, DMAH'ye göre daha kısa zincirli ve daha düşük molekül ağırlığına sahiptir. Fondaparinuxs küçük boyutundan dolayı, trombine bağlanmaz ve etkisini indirekt olarak faktör Xa inhibisyonu yaparak gösterir. Antikoagülan etkisi, diğer heparin grubundaki ilaçlara göre benzer seviyede olup, daha küçük bir molekül yapısında olduğu için HİT'ye daha az oranda neden olmaktadır. Fondaparinuxs, böbrekte eliminasyona uğramakta olup, kreatinin klirensi 30 mL/dk. altında, ciddi kanamalara neden olabileceği için kontrendikedir (115).

9.8.4. Parenteral Direkt Trombin İnhibitörleri

Parenteral direkt trombin inhibitörleri, bivalirudin ve argatrobanın dahil olduğu, direkt olarak trombinin etkisini bloke eden ilaç grubudur. Yine bu grupta sınıflandırılan desirudin ve lepirudin ise güncel üretimi durdurulmuştur.

Bivalirudin, 20 aminoasitten oluşan sentetik bir peptit olup, trombinin katalitik bölgesine bağlanarak, trombini geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Bivalirudinin peptit sekansı, medikal amaçlı kullanılan sülüklerin tükürük bezinden ekstrakte edilen

hirudinin analogudur. HİT durumunda, alternatif parenteral antikoagölan olarak kullanılması önerilmektedir (121). Etkinliği aPTT ile takip edilebilmektedir. Yarı ömrü yaklaşık olarak 25 dk. olup, IV infüzyon olarak uygulanmaktadır (122).

Argatroban, sentetik peptit yapıda olup, trombinin aktif bölgesi ile etkileşerek direkt trombin inhibisyonu yapar. HİT tablosunda alternatif antikoagölan olarak kullanılabilmektedir. Yarı ömrü 24 dk. olup kısa yarı ömre sahip olduğunda dolayı IV sürekli infüzyon şeklinde kullanılmaktadır. Etkinliği aPTT ile takip edilebilmekte olup doz bağımlı olarak protrombin zamanında da uzama yapmaktadır (123).

9.9. ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ ENDİKASYONLARI

9.9.1. Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon, yetişkin nüfustaki yaklaşık prevalansı %3 civarında olup, toplumdaki en sık görülen kardiyak aritmidir (124). Yaşlı hastalarda ve KBH, DM, kalp kapak hastalıkları, koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi ek hastalıklara sahip olan hastalarda daha sık görülmektedir (108). AF, yaklaşık olarak kadınlarda 2 kat ve erkeklerde 1,5 kat artmış genel ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (125). AF'li hastalarda, aritmisi olmayanlar ile kıyaslandığında daha yüksek oranda inme ve kalp yetmezliği görülmektedir (126). Güncel çalışmalara göre, iskemik inme tanısı alan tüm hastaların %20'si ile %30'unda AF saptanmaktadır (127). Oral antikoagölan tedaviler, AF'li hastalarda iskemik inme ve sistemik tromboembolik olayların engellenmesinde faydalı bulunmuştur (128).

Güncel ECG kılavuzu, AF'li birçok hastaya antikoagölan tedavileri önermektedir (108).

Mekanik kalp kapağı olan ya da orta-ağır mitral stenozu olan AF'li hastalarda, VKA'ların kullanımı önerilmektedir (108).

Non-valvüler AF'li hastalarda antikoagölan tedavi endikasyonu için CHA2DS2-VASC skorunun kullanılması önerilmektedir (108). CHA2DS2-VASC skoru erkekler için 0 puan, kadınlar için 1 puan olması halinde antikoagölan veya

antiagregan tedavi başlanması önerilmemektedir (108). CHA2DS2-VASC skoru erkekler için 1 puan, kadınlar için 2 puan olması halinde, hastaya özgü kanama riski hesaplanarak antikoagülan tedavinin değerlendirilmesi önerilmektedir (108). CHA2DS2-VASC skorunun erkek hastalar için 2 puan veya daha yüksek olması, kadın hastalarda 3 puan veya daha yüksek olması halinde oral antikoagülan tedavi önerilmektedir (108). CHA2DS2-VASC skora göre antikoagülansız bir yıl takipte inme riski Şekil 10’da özetlenmiştir (129, 130).

CHA2DS2-VASC Skoru		Antikoagülansız Bir Yıl için İnme Riski*	
Risk Faktörü	Puan	Puan	Risk (%)
Konjestif Kalp Yetmezliği	1	0	0,2
Hipertansiyon	1	1	0,6
75 yaş veya Üstü Olmak	2	2	2,2
Diyabetes Mellitus	1	3	3,2
İnme Geçmişi	2	4	4,8
Vasküler Hastalık	1	5	7,2
64 ile 75 Yaş Arasında Olmak	1	6	9,7
Kadın Olmak	1	7	11,2
Maksimum Puan	9	8	10,8
		9	12,2

*Eşzamanlı aspirin kullanımının inme riskine etkisi düzeltilmemiştir.

Şekil 10. CHA2DS2-VASC skoru(129) ve Antikoagülansız Bir Yıl Takipte İnme riski (130).

AF’li hastalarda kişiselleştirilmiş kanama riskinin hesaplanması için 2010 yılında yayınlanan HAS-BLED skoru kullanılması önerilmektedir (108, 131). HAS-BLED skorunun 3 veya daha üstü olması artmış kanama riskini belirtmektedir. Ancak yüksek kanama riski puanı, AF’li hastada antikoagülan tedavinin kesilmesi için bir neden değildir (108). Şekil 11’de HAS-BLED skoru ve antikoagülasyon altında bir yıl takipte majör kanama riski özetlenmiştir (131, 132).

HAS-BLED Skoru		Antikoagölasyon Altında Bir Yıl için Majör Kanama Riski	
Risk Faktörü	Puan	Puan	Risk (%)
Kontrolsüz Hipertansiyon	1	0	0,9
Anormal Renal ve/veya Hepatik fonksiyon	Her Biri için 1 Puan	1	3,4
İnme	1	2	4,1
Kanama Öyküsü veya Yatkınlık	1	3	5,8
Kararsız INR değeri	1	4	8,9
65 Yaştan büyük olma	1	5	9,1
Antiagregan veya NSAİİ kullanmak ya da Alkol Suistimali	Her Biri için 1 Puan	6-9	Yetersiz Veri
Maksimum Puan	9		

Şekil 11. HAS-BLED Skoru (84) ve Antikoagölasyon altında Bir Yıl Takipte Majör Kanama Riski (132).

9.9.2. Kalp Kapak Hastalıkları

Mekanik kalp kapağı olan hastalarda, ömür boyu VKA'lar ile antikoagölasyon önerilmektedir. Ancak bu öneriyi desteklemek için, kontrollü çalışmalardan gelen kısıtlı kanıt mevcuttur (108, 133). Hedef INR değeri, hastanın risk faktörleri ve kapağın tromboza yatkınlığı ile belirlenmesi önerilmektedir. Mekanik kalp kapağı olan hastalarda DOAK'lerin kullanımı kontrendikedir (108). Aynı zamanda, orta-ağır mitral stenozu olan AF'li hastalarda da DOAK'lerin kullanımı önerilmemektedir (108). Bioprostetik kalp kapak replasmanından sonra, ömür boyu antikoagölün tedavi rutin olarak önerilmemekte olup, hastada antikoagölün tedavi için AF veya PTE gibi endikasyonlar olması durumdan önerilmektedir (133).

9.9.3. Venöz Tromboembolizm (VTE)

Venöz Tromboembolizmin en yaygın görülen formları alt ekstremitenin derin

venlerindeki trombozu ve pulmoner embolizmdir. VTE'nin insidansı erkekler için 100.000'de 114, kadınlar için 100.000'de 105 olarak saptanmış olup, en yaygın görülen üçüncü kardiyovasküler hastalıktır (134). VTE'ye yatkınlık oluşturan nedenler kalıtsal veya sonradan kazanılmış olarak ayrılabilir. Faktör V Leiden mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin eksikliği ve protrombin G20210A mutasyonu kalıtsal nedenler arasındadır. Maligniteler, cerrahi müdahaleler (özellikle ortopedik cerrahi), travma maruziyeti, immobilizasyon, gebelik, oral kontraseptifler ve hormon replasman terapileri, obezite, anti-fosfolipid sendromu, ileri karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalıkları, inflamavutar barsak hastalıkları, nefrotik sendrom, myeloproliferatif hastalıklar (polisitemia vera, esansiyel trombositemi), 65 yaş üstü olma ve santral venöz katetere sahip olma başlıca VTE'ye risk oluşturan diğer nedenlerdir (135, 136).

VTE'nin patogenezinin temelini, Virchow triadı; kan akımında staz olması, hiperkoagülasyon durumu ve vasküler endotelyal hasar ile açıklar (137).

Antikoagülan tedavi, VTE'nin temel tedavi yöntemidir. Antikoagülasyonun amacı, rekürren trombozları, embolizasyonu ve ölümü engellemek olup, bu riskler tanıdan sonraki 3 ile 6 ay arasında çok yüksektir.

VTE tedavisinde, ilk 10 güne kadar olan başlangıç antikoagülan tedavide; AfH, DMAH veya fondaparinux gibi parenteral tedaviler kullanılması yanı sıra sekonder profilaksi için, 3 aydan 6 aya kadar uzun süreli olarak, oral antikoagülan ilaçlar (varfarin, DOAK'ler) veya parenteral subkütan antikoagülanlar (DMAH, fondaparinux) kullanılmaktadır.

Alt ekstremitenin DVT'si, trombozun popliteal, iliak ya da femoral venlerde olması durumunda proksimal DVT olarak tanımlanır. İzole distal DVT ise proksimal komponenti olmamakla birlikte, diz seviyesinin altındaki baldır venlerindeki trombozu ifade eder. Proksimal DVT'li hastaların tamamına antikoagülan tedavi endike olup seçilmiş distal DVT'li hastalara da antikoagülan tedavi verilmektedir. Antikoagülan tedavinin amacı, yeni oluşacak trombozları engellemek ve DVT'nin erken ve geç komplikasyonlarını engellemektir. Trombozun artarak daha geniş alana yayılması, olduğu yerden ayrılarak PTE'ye neden olması ve ölüm erken DVT komplikasyonları

arasında sayılabilir. Post trombotik (flebitik) sendrom, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve rekürren tromboz DVT'nin geç komplikasyonları arasındadır. Proksimal DVT'li hastalara, kontrendikasyon olmaması halinde en az üç ay süreli antikoagülan tedavi endikedir (138). Bazı seçilmiş hastalarda ise antikoagülan tedavi 6-12 aya kadar uzatılabilmektedir. Antikoagülan kontrendikasyonu olması durumunda inferior vena kava filtresi tercih edilebilir. Proksimal DVT'li hastalarda masif DVT'den dolayı alt ekstremitte iskemisi bulgusu veya riski varsa, antikoagülan tedavinin yanı sıra kateter aracılığı ile trombolitik tedavi verilmesi önerilmektedir. Trombolitik tedavi kontrendikasyonu olmasında ise, cerrahi olarak trombektomi yapılması ve inferior vena kava filtresi yerleştirilmesi önerilmektedir (138).

PTE, pulmoner arter veya dallarının, vücutta başka bir yerde oluşan, trombüs tarafından tıkanması tablosudur. Risk faktörleri ve patogenezi VTE ile benzerdir. Embolinin kaynağı çoğu zaman alt ekstremitenin proksimal venlerindeki trombüs olup, proksimal DVT saptanan hastaların yarısından fazlasında eşzamanlı PTE de saptanmaktadır (139). Distal venlerdeki DVT nadir olarak PTE'ye neden olur ve distal venlerdeki trombüslerin üçte ikisi kendi kendine kaybolur (140). Antikoagülasyon tedavisi DVT'nin antikoagülan tedavisi ile benzerdir.

Maligniteye sahip olan hastalar, VTE gelişimi için yüksek risklidirler. Malignite hastalarında, hastalığın kendisinden sonra gelen ikinci ölüm nedeni trombotik hadiselerdir (141). Maligniteye sahip olan hastalardaki VTE tedavisi temel olarak, diğer hastalardaki VTE tedavisi ile aynı olup, bu gruptaki hastalarda daha fazla oranda rekürren trombozlar ve kanama olayları ile karşılaşılmaktadır. Antikoagülan tedaviler, ek hastalık durumları, kullanılmakta olan kemoterapiler, girişimsel ve cerrahi prosedürler ile komplike olabilmektedir. Bu yüzden bu gruptaki hastalarda VTE tedavisi ve profilaksisi özel olarak ele alınmalıdır (142, 143).

10. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın bilimsel ve etik açıdan uygunluğu, Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 02/06/2021 tarih ve E2-21-561 sayı numarası ile oy birliğiyle uygun görülmüştür.

10.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmamız, prospektif gözlemsel kohort araştırma çalışması olarak planlandı. Çalışmamıza, Ankara Şehir Hastanesi acil servise, 31 Mayıs 2021 ile 28 Şubat 2022 tarihleri arasında başvuran, antikoagülan tedavi kullanan ve akut non-variseal üst gastrointestinal sistem kanaması tanısı alarak hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamızda, kanamayı takiben kesilen antikoagülan ilacın tekrar başlanma günü 0. gün kabul edilerek, hastalar 90-120 gün süresince takip edildi. Bu süreçte tekrar kanaması olan veya ölen hastalar ile geri kalan hastalar demografik, klinik ve laboratuvar bulgularına göre karşılaştırıldı. Çalışmanın sonlanım noktaları, 90-120 günlük takip sürecinde; (I) tekrar kanama ve (II) tekrar kanama ile ölümü beraber içeren birleşik sonlanım noktası olarak belirlendi. Tekrar kanama veya ölüm ile ilişkili faktörler belirlendi.

10.2. TANIMLAR VE VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ

Hastaneye başvuru anında, hematemez, melena veya hematokezya kanama bulgularına sahip hastalar, alt gastrointestinal sistem kanaması dışlanması halinde üst gastrointestinal sistem kanaması olarak değerlendirildi. Hastaların ÜGİS kanaması kabul edilme kriterleri; (I) oral alımın durdurulması, (II) 80 mg PPI IV yükleme dozunun ardından 8 mg/saat dozdan 72 saat boyunca PPI tedavisi gibi uygun medikal tedavi ve IV kristaloid replasman tedavisi başlanması, (III) başvuru anından sonraki 6 saat içinde gastroenteroloji bölümüne konsültasyon yapılması olarak belirlendi.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar, çalışmaya katılmak için gönüllü olup, onamları alındı. Çalışmaya, 18 yaş ve üzerindeki, antikoagülan kullanımı sırasında, varis dışı üst gastrointestinal sistem kanaması tanısı alıp, hastanemize yatışı yapılan hastalar dahil edilmiştir. Varis kanaması olanlar, gebe olanlar, aktif malignitesi olanlar, kanama diyatezi olanlar, kanama ve trombotik olaylar için ciddi risk oluşturan sepsis veya yaygın damar içi pıhtılaşma tanılı hastalar ve son 1 ay içinde venöz tromboemboliye yatkınlık yaratabilecek cerrahi işlem veya travma maruziyeti olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamızın verileri, hastaların bizzat kendilerinden ve yakınlarından aynı zamanda, hastaların elektronik ve matbu dosyaları üzerinden temin edildi. Her hasta için, yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler, hastaların başvuru ve takibindeki 24. ve 48. saat vital bulguları, toplam IV mayi ve ES replasman ihtiyaçları, varolan tıbbi hastalıkları, NSAİİ, steroid, antitrombotik ilaçlar gibi gastrointestinal kanamaya meyil oluşturabilecek tedavi bilgileri, daha önce üst gastrointestinal kanama ve geçirilmiş trombotik hadise hikayeleri, hastaneye başvuru şikayetleri (melena, hematemez, hemtokezya, senkop), elektronik sistemde var olan başvuru anındaki kan tetkikleri, yoğun bakım ve servis yatış süreleri, takibinde girişimsel veya cerrahi işlem ihtiyacı ve acil servis başvurusu ile endoskopi yapılana kadar geçen süre ve yapılan endoskopi bulguları belirlendi. Hastaların izni dahilinde 90-120 günlük takip süresi sonunda hastalar telefon ile aranarak, tekrar kanama ve sağkalım bilgileri hastaların kendilerine veya yakınlarına sorularak belirlendi.

Her hastanın başvuru anında; klinik (pre-endoskopik) ve Tam Rockall skoru, Glasgow-Blatchford risk skoru, AIMS65 skoru orijinal çalışmalarında belirtildiği şekilde hesaplandı (85, 88, 90).

Endoskopi yapılan hastaların, kanama nedenleri 7 farklı etiyoloji olarak sınıflandırıldı. Endoskopik bulgularına göre modifiye Forrest skorlaması yapıldı. Forrest IA, IB ve IIA yüksek riskli stigmata ve Forrest IIB, IIC ve III düşük riskli stigmata olarak sınıflandırıldı (81). Endoskopik olarak, enjeksiyon terapisi, termal terapi ve mekanik terapi yapılan hastalar, endoskopik girişim yapılan hastalar olarak değerlendirildi.

11. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 26.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler bölümünde, kategorik değişkenler; frekans (vaka sayısı) ve yüzde olarak, sürekli değişkenler; normal dağılım gösteriyor ise ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım göstermiyor ise ortanca (25-75 persentil aralığı) olarak ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov /Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi. Normallik analizinin bir sonucu olarak sürekli değişkenlerin verileri normal dağılım gösteriyorsa, iki grup arasında karşılaştırmalı analiz için Bağımsız Örneklem T-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermiyorsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact test ile risk faktörlerinin tek değişkenli analizi yapıldı. Laboratuvar parametrelerinin prognostik performanslarının değerlendirilmesi için ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan analiz edildi. Tekrar kanama ve ölüm ile ilişkili parametreler COX regresyon analizi ile değerlendirildi ve tehlike oranı (hazard ratio-HR) %95 güven aralığı ile hesaplandı. Uygun parametreler için kesme değerleri Youden metodu baz alınarak Receiver Operating characteristic (ROC) eğrisi ile hesaplandı. Takipte kanama veya ölüm için survival analizi Kaplan Meier eğrisi ile değerlendirildi. Çalışmada, $p < 0,05$ olması tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

12. BULGULAR

12.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE İLK 48 SAATTEKİ KLİNİK BULGULARI

Araştırmamıza katılan hastaların yaş ortalaması $74,13 \pm 14,39$ idi. Popülasyon 28 kadın (%62,2) ve 17 erkek (%37,8) olmak üzere 45 hastadan oluştu.

45 hastadan 13 (%28,9)'ü birleşik sonlanım noktasına sahipti. 32 hasta (%71,1) birleşik sonlanım noktası dışında kaldı.

Yaş ortalamaları, birleşik sonlanım grubunda $80,62 \pm 8,44$ yıl, birleşik sonlanım grubu dışında $71,50 \pm 15,55$ yıl idi. Hastalar birleşik sonlanım noktasına sahip olanlar ve olmayanlar olarak karşılaştırıldığında, yaş ortalaması birleşik sonlanıma sahip hastalarda daha yüksek olmasına rağmen, anlamlı fark saptanmadı. (P değeri=0,053).

Tüm popülasyonda, başvuru anında 39 hastada (%86,7) melena, 14 hastada (%31,1) hematemez, 4 hastada (%8,9) hematokezya ve 7 hastada (%15,6) senkop vardı.

Hastalar birleşik sonlanım noktasına sahip olanlar ve olmayanlar olarak karşılaştırıldığında, iki grup arasında genel demografik özellikler ve ilk 48 saatteki klinik bulgular açısından anlamlı fark saptanmadı. Tablo 1 hastaların demografik ve ilk 48 saatteki klinik özelliklerini göstermektedir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve ilk 48 saatteki klinik bulguları

Parametreler	Tüm popülasyon N=45	Birleşik sonlanım (+), N=13	Birleşik sonlanım (-), N=32	P değeri
Yaş, yıl	74.13 ± 14.39	80,62 ± 8,44	71,50 ± 15,55	0,053
Cinsiyet				
Kadın	28 (%62,2)	8 (%61,5)	20 (%62,5)	
Erkek	17 (%37,8)	5 (%38,5)	12 (%37,5)	1,000
Boy, cm	164,24 ± 8,28	163,08±9,16	164,72±8,00	0,553
Kilo, kg	76,62 ± 11,97	74,54±11,71	77,47±12,15	0,463
Asıl başvuru şikayeti				
Melena	39 (%86,7)	10 (%76,9)	29(%90,6)	0,334
Hematemez	14 (%31,1)	6 (%46,2)	8(%25,0)	0,286
Hematokezya	4 (%8,9)	1 (%7,7)	3(%9,4)	1,000
Senkop	7 (%15,6)	3 (%23,1)	4 (%12,5)	0,394
Başvurudaki vital bulgular				
Nabız, dakika	99,82±23,23	97,77±21,34	100,66±24,23	0,710
Sistolik kan basıncı, mm Hg	112,44±21,55	118,31±11,09	110,06±24,32	0,249
Diyastolik kan basıncı, mm Hg	62,44±13,18	65,62±9,0	61,16±14,47	0,309
Oksijen saturasyonu (%)	93,51±3,05	92,38±3,43	93,97±2,81	0,115
24.saatteki vital bulgular				
Nabız, dakika	97,33±18,85	103,38±21,84	94,88±17,26	0,173
Sistolik kan basıncı, mm Hg	111,00±13,50	108,92±15,53	111,84±12,75	0,517
Diyastolik kan basıncı, mm Hg	66,29±9,42	66,31±9,04	66,28±9,72	0,993
Oksijen saturasyonu (%)	93,60±3,01	91,85±4,00	94,31±2,21	0,053
48.saatteki vital bulgular				
Nabız, dakika	91,44±17,17	93,46±12,61	90,63±18,83	0,621
Sistolik kan basıncı, mm Hg	116,71±10,44	115,62±10,65	117,16±10,50	0,659
Diyastolik kan basıncı, mm Hg	69,58±8,41	70,23±7,68	69,31±8,79	0,744
Oksijen saturasyonu (%)	93,84±2,26	92,92±2,96	94,22±1,83	0,161
Ortanca skorlar				
Glasgow-Blatchford skoru	14 (11-15)	14(12-15)	13(9,5-15)	0,537
Klinik Rockall skoru	4(3-5)	5(3,5-5)	4(3-5)	0,547
Tam Rockall skoru	6(4-7)	6(4,5-6,5)	6(4-7)	0,893
AIMS65 skoru	2(1,5-3)	2(1,5-2,5)	2(1,25-3)	0,414

Kısaltmalar; cm: santimetre, kg: kilogram.

12.2. HASTALARIN ÖZGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ

Popölasyonda, en sık kullanılan antikoagölán tedaví %48,9 (n:22) varfarín ídì.

En sık karşılaşılan antikoagölán tedaví endikasyonu; %66,7 (n:30) non-valvüler atriyal fibrilasyon ídì.

Antikoagölán ilaç kullanım sürenin ortanca değeri 52 ay ídì.

En sık görölen kormorbíbidíte %95,6 (n:43) kardiyak hastalık ve hasta %91,1 (n:41) hipertansiyon oldu.

Hastalar birleşik sonlanım noktasına sahip olanlar ve olmayanlar olarak karşılaştırıldığında, iki grup arasında özgeçmiş özellikleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Tablo 2 hastaların özgeçmiş özelliklerini göstermektedir.

Tablo 2. Hastaların özgeçmiş özellikleri

Parametreler	Tüm popülasyon N=45	Birleşik sonlanım (+), N=13	Birleşik sonlanım (-), N=32	P değeri
Antikoagülan tipi				0,812
Varfarin	22(%48,9)	5(%38,5)	17 (%53,1)	
Direkt oral antikoagülan				
Dabigatran	3(%6,7)	1(%7,7)	2 (%6,3)	
Rivaroksaban	8(%17,8)	2(%15,4)	6 (%18,8)	
Edoksaban	4(%8,9)	1(%7,7)	3 (%9,4)	
Apiksaban	6(%13,3)	3(%23,1)	3 (%9,4)	
Düşük molekül ağırlıklı heparin	2(%4,4)	1(%7,7)	1 (%3,1)	
Antikoagülan endikasyonu				0,970
Atrial fibrilasyon	30(%66,7)	9(%69,2)	21 (%65,6)	
Kalp kapak hastalığı	11(%24,4)	3(%23,1)	8 (%25,0)	
Venöz tromboemboli	4(%8,9)	1(%7,7)	3 (%9,4)	
Antikoagülan kullanım süresi, ay	52 (22-80)	55 (34-77)	47,5 (16-83,75)	0,573
Antiplatelet				
Aspirin	9 (%20,0)	2(%15,4)	7 (%21,9)	1,000
Klopidogrel	4(%8,9)	0	4 (%12,5)	0,308
NSAİİ	4(%8,9)	0	4 (%12,5)	0,308
Steroid kullanımı	2(%4,4)	1(%7,7)	1 (%3,1)	0,499
Kanama öyküsü	14(%31,1)	5(%38,5)	9 (%28,1)	0,502
Tromboz öyküsü	15(%33,3)	2(%15,4)	13 (%40,6)	0,165
Alkol kullanımı	10(%22,2)	1(%7,7)	9 (%28,1)	0,238
Sigara kullanımı	2(%4,4)	0	2 (%6,3)	1,000
Ek hastalıklar				
Kardiyak hastalıklar	43(%95,6)	13(%100)	30 (%93,8)	1,000
Koroner arter hastalığı	42(%93,3)	13(%100)	29 (%90,6)	0,546
Konjestif kalp yetmezliği	31(%68,9)	9(%69,2)	22 (%68,8)	1,000
Kardiyak aritmisi	30(%66,7)	9(%69,2)	21 (%65,6)	1,000
Serebrovasküler hastalık	9(%20)	3(%23,1)	6 (%18,8)	0,704
Kronik böbrek hastalığı	11(%24,4)	5 (%38,5)	6 (%18,8)	0,251
Hipertansiyon	41(%91,1)	13 (%100)	28 (%87,5)	0,308
Hiperlipidemi	9(%20,0)	4 (%30,8)	5 (%15,6)	0,411
DM	18(%40,0)	6 (%46,2)	12 (%37,5)	0,591
Pulmoner hastalık	12 (%26,7)	3 (%23,1)	9 (%28,1)	1,000

Kısaltmalar: DM; Diyabetes Mellitus, NSAİİ; Nonsteroid Antiinflatuvar ilaç.

12.3. HASTALARIN LABORATUVAR SONUÇLARI

Tüm popülasyondaki hastaların gama-glutamil transferaz (GGT) ortanca değeri 24 U/L olarak saptandı. Birleşik sonlanım grubunda 34 U/L, birleşik sonlanım grubu dışında 20,5 U/L saptandı. Hastalar birleşik sonlanım noktasına sahip olanlar ve olmayanlar olarak karşılaştırıldığında GGT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (P değeri: 0,039)

Hastaların BUN değeri ortalaması $60,24 \pm 34,79$ mg/dL saptandı. BUN değeri, birleşik sonlanım grubunda $78,99 \pm 44,04$ mg/dL, birleşik sonlanım grubu dışında $52,63 \pm 27,56$ mg/dL olarak saptandı. Hastalar birleşik sonlanım noktasına sahip olanlar ve olmayanlar olarak karşılaştırıldığında, BUN ortalaması birleşik sonlanıma sahip hastalarda daha yüksek olmasına rağmen, anlamlı fark saptanmadı. (P değeri=0,062).

Hastaların hemoglobin değeri ortalaması $8,07 \pm 2,96$ g/dL saptandı. Hemoglobin değeri ortalaması, birleşik sonlanım grubunda $7,50 \pm 2,82$ g/dL idi, birleşik sonlanım grubu dışında $8,31 \pm 3,03$ g/dL idi. Hastalar birleşik sonlanım noktasına sahip olanlar ve olmayanlar olarak karşılaştırıldığında, hemoglobin ortalaması birleşik sonlanıma sahip hastalarda daha yüksek olmasına rağmen, anlamlı fark saptanmadı (P değeri: 0,414).

Hastalar birleşik sonlanım noktasına sahip olanlar ve olmayanlar olarak karşılaştırıldığında, iki grup arasında GGT değeri hariç laboratuvar sonuçları açısından anlamlı fark saptanmadı. Tablo 3, hastaların laboratuvar sonuçları özelliklerini göstermektedir.

Tablo 3. Hastaların laboratuvar sonuçları

Parametreler	Tüm popülasyon N=45	Birleşik sonlanım (+), N=13	Birleşik sonlanım (-), N=32	P değeri
Beyaz küre (10 ⁹ /L)	9,96±3,66	9,95±4,05	9,98±3,56	0,978
Nötrofil (10 ⁹ /L)	7,53±3,22	7,67±3,42	7,47±3,2	0,858
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1,61±0,83	1,55±1,04	1,64±0,74	0,726
Hemoglobin (g/dL)	8,07±2,96	7,50±2,82	8,31±3,03	0,414
Hematokrit (%)	25,80±8,8	23,96±8,43	26,55±8,96	0,377
Trombosit (10 ⁹ /L)	304,31±94,47	288,38±82,63	310,78±99,38	0,477
Amilaz (U/L)	62,5(42-89,25)	62,5(44-97,75)	63,5 (41,75-89,25)	0,731
Lipaz (U/L)	39,95(25,30-59,08)	51,95(26,88-75,4)	36,05(24,25-57,28)	0,288
Kan şekeri (mg/dL)	127(107-156)	130(109-164,5)	126,5 (103-152,75)	0,726
Kan üre nitrojeni (mg/dL)	60,24±34,79	78,99±44,04	52,63±27,56	0,062
Kreatinin (mg/dL)	1,68±1,42	1,81±0,92	1,64±1,59	0,719
Ürik asit (mg/dL)	7,64±3,29	8,71±3,83	7,29±3,08	0,241
Sodyum (mEq/L)	137,58±5,05	138,3±4,89	137,29±5,16	0,546
Potasyum (mEq/L)	4,62±0,7	4,55±0,83	4,65±0,66	0,682
Klor (mEq/L)	105,0±5,38	104,92±5,38	105,03±5,47	0,951
Magnezyum (mg/dL)	1,93±0,33	2,0±0,22	1,90±0,37	0,342
Kalsiyum (mg/dL)	8,46±0,61	8,57±0,63	8,42±0,61	0,453
Fosfor (mg/dL)	3,89±1,25	4,13±1,16	3,80±1,28	0,434
Total protein (g/L)	59,36±5,92	57,89±2,59	59,93±6,73	0,159
Albumin (g/L)	35,76±4,23	34,96±2,51	36,09±4,75	0,305
Alanin aminotransferaz (U/L)	15(11-22,5)	14(11,5-15,5)	16 (11-25,75)	0,219
Aspartat aminotransferaz (U/L)	18(13,5-23,5)	15 (11,5-21,5)	19(14,5-26,75)	0,153
Alkalen fosfat (U/L)	72(55-99)	82 (54-140)	70,5 (56,75-87,5)	0,281
Gama-glutamil transferaz (U/L)	24(15,5-40)	34 (24-141)	20,5(13,5-34,75)	0,039
Kreatinin kinaz (U/L)	47 (29,75-111,25)	71 (27-232,75)	47 (29,75-66,75)	0,762
Laktat dehidrojenaz (U/L)	221 (174-280)	183 (166-253)	227,5 (187,75-283,5)	0,086
Total bilirubin (mg/dL)	0,67±0,49	0,56±0,38	0,72±0,53	0,323
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,29±0,26	0,25±0,19	0,31±0,29	0,558
aPTT (sn)	42,25±24,75	38,24±23,22	43,85±25,55	0,514
INR	3,9±3,5	2,73±2,76	4,38±3,69	0,154
pH	7,33±0,09	7,32±0,10	7,34±0,08	0,522
pCO2 (mm Hg)	41,62±7,08	41,15±5,35	41,82±7,76	0,777
Laktat (mmol/L)	2,93±1,65	3,12±1,33	2,86±1,78	0,632

Kısaltmalar: INR; uluslararası normalleştirilmiş oran, aPTT; aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, sn; saniye, mg/dL; miligram/desilitre, U/L; Unite/Litre, mm Hg; milimetre Civa.

12.4. HASTALARIN TAKİP VE TEDAVİ PARAMETRELERİ

Çalışmamıza katılan tüm hastalara, kanamanın kontrol altına alınmasından sonra antikoagülan tedavi yeniden başlandı.

Oral alımın durdurulmasından, tekrar başlanmasına kadar geçen sürenin ortalaması $3,33 \pm 1,62$ gün idi.

Antikoagülan tedaviye verilen aranın ortalaması $4,89 \pm 4,01$ gün idi.

Tüm popülasyonda hastane ve yoğun bakım yatış sürelerinin ortanca değerleri sırayla, 11 gün ve 5 gün idi. Birleşik sonlanım noktasına sahip olan hastaların ortanca değerleri sırayla, 13 gün ve 7 gün idi. Birleşik sonlanım noktasına sahip olmayan hastaların ortanca değerleri sırayla, 8 gün ve 4 gün idi.

Hastalar birleşik sonlanım noktasına sahip olanlar ve olmayanlar olarak karşılaştırıldığında, iki grup arasında takip ve tedavi parametreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Tablo 4 hastaların takip ve tedavi parametrelerini göstermektedir.

Tablo 4. Hastaların takip ve tedavi parametreleri

Parametreler	Tüm popülasyon N=45	Birleşik sonlanım (+), N=13	Birleşik sonlanım (-), N=32	P değeri
Verilen IV mayi miktarı				
0.gün	2466,44±685,09	2408,46±605,33	2490±684,66	0,722
1.gün	2104±623,92	1930,77±413,09	2174,38±684,67	0,239
2.gün	1535,33±646,66	1496,15±461,19	1551,25±714,35	0,799
Verilen ES miktarı				
0.gün	2,27±1,64	2,46±1,66	2,19±1,65	0,618
1.gün	1,02±1,44	1,0±1,08	1,03±1,57	0,948
2.gün	0,4±0,65	0,92±0,86	0,19±0,4	0,01
Vazopressör ilaç ihtiyacı	2 (4.4%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	1.000
Oral alım kaçınıcı gün açıldı	3,33±1,62	3,69±1,55	3,19±1,65	0,35
Antikoagülan tekrar başlanma günü	4,89±4,01	5,31±2,84	4,72±4,43	0,661
Hastane yatış süresi, gün	11(6,5-15,5)	13(10-17,5)	8(6-14,75)	0,114
Yoğun bakım yatış süresi, gün	5(3-9,5)	7(3,5-12,5)	4(2,25-8,75)	0,127

Kısaltmalar: IV; intravenöz, ES; Eritrosit Süspansiyonu.

12.5. HASTALARIN ENDOSKOPİ BULGULARI

Hastaların acil servise başvuru anından itibaren endoskopi yapılana kadar geçen sürenin ortanca değeri 27,5 saat idi.

Endoskopik olarak saptanan en yaygın etiyoloji %51,1 (n:23) eroziv gastrit ve bulbit idi.

Takip edilen hastarın %6,7'sine (n:3) endoskopi yapılmadı.

Hastalar birleşik sonlanım noktasına sahip olanlar ve olmayanlar olarak karşılaştırıldığında, endoskopi bulguları açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastaların emdoskopi bulguları Tablo 5'te ayrıntılı olarak belirtildi.

Tablo 5. Hastaların endoskopi bulguları

Parametreler	Tüm popülasyon N=45	Birleşik sonlanım (+), N=13	Birleşik sonlanım (-), N=32	P değeri
Endoskopi zamanı, saat	27.5 (20-70)	27 (18,5-46,5)	28 (20-87)	0,389
Etiyoloji				0,219
Belirtilmemiş	1(%2,2)		1(%3,1)	
Duodenal ülser	9(%20)	2(%15,4)	7(%21,9)	
Gastrik ülser	4(%8,9)		4(%12,5)	
Gastro-duodenal ülser	1(%2,2)		1(%3,1)	
Anjiyodisplazi	3(%6,7)		3(%9,4)	
Eroziv gastrit/bulbit	23(%51,1)	10(%76,9)	13(%40,6)	
Diğer	1(%2,2)	1(%7,7)		
Endoskopi Yapılmayan	3(%6,7)		3(%9,4)	
Forrest sınıflandırması				0,241
Belirtilmemiş	28 (%62,2)	11(%84,6)	17(%53,1)	
Yüksek riskli stigma				
FIA	0			
FIB	2(%4,4)		2(%6,3)	
FIIA	2(%4,4)		2(%6,3)	
Düşük-riskli stigma				
FIIB	1(%2,2)	1(%7,7)		
FIIC	2(%4,4)		2(%6,3)	
FIII	7(%15,6)	1(%7,7)	6(%18,8)	

Kısaltmalar: F; Forrest.

12.6. CİDDİ KLİNİK OLAYLAR

Takip süresi boyunca 8 (%17,8) hastada yeniden kanama oldu. Yeniden kanama için geçen sürenin ortanca değeri 54,5 gün idi.

11 (%24,4) hasta takip süresinde hayatını kaybetti. Mortalite için geçen sürenin ortanca değeri 57 gün idi.

Hastaların %82,2'sine (n:37) ES replasmanı verildi.

ES replasmanı, girişimsel veya cerrahi müdahale ve endoskopik müdahale için birleşik sonlanım noktasına sahip olan hastalar ile birleşik noktasına sahip olmayan hastalar karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamda fark saptanmadı.

Ciddi klinik olaylar Tablo 6'da ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 6. Ciddi klinik olaylar

Parametreler	Tüm popülasyon N=45	Birleşik sonlanım (+), N=13	Birleşik sonlanım (-), N=32	P değeri
Mortalite	11 (%24,4)	11(%84,6)	-	-
Kaçıncı gün	57(30-120)	57(30-120)	-	-
Rekürren kanama	8(%17,8)	8(%61,5)	-	-
Kaçıncı gün	54,5(23-79,5)	54,5(23-79,5)	-	-
ES replasmanı	37 (%82,2)	11 (%84,6)	26 (%81,3)	1,000
Girişimsel/cerrahi müdahale	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1,000
	N=42			
Endoskopik müdahale	5 (%11,9)	0 (%0,0)	5 (%17,2)	0,302

Kısaltmalar: ES; Eritrosit süspansiyonu.

12.7. TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZLER

12.7.1. Öngörücülerin Birleşik Sonlanım Noktası ve Tekrar Kanama için Tek Değişkenli Analizi

Yaş, GGT ve BUN için birleşik sonlanım noktası ve tekrar kanama açısından tek değişkenli COX regresyon analizi yapıldı. Buna göre, birleşik sonlanım noktası ile yaş, GGT ve BUN ilişkiliydi (sırasıyla $p=0,044$, $p<0,001$ ve $p=0,008$) ve tehlike oranları sırasıyla 1,063 (%95 GA: 1,002-1,127), 1,016 (%95 GA: 1,008-1,024) ve 1,009 (%95 GA: 1,002-1,016) idi. Tekrar kanama ile yaş ilişkili değilken ($p=0,216$), GGT ve BUN ilişkiliydi (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,009$) ve tehlike oranları sırasıyla 1,044 (%95 GA:0,975-1,117), 1,017 (%95 GA:1,007-1,028) ve 1,011 (%95 GA:1,003-1,019) idi (Tablo 7).

Tablo 7. Birleşik sonlanım noktası ve tekrar kanama açısından öngörücülerin tek değişkenli analizi

Parametre	HR (95% GA)	P değeri
Birleşik sonlanım noktası		
Yaş	1,063 (1,002-1,127)	0,044
GGT	1,016 (1,008-1,024)	<0,001
BUN	1,009 (1,002-1,016)	0,008
Tekrar kanama		
Yaş	1,044 (0,975-1,117)	0,216
GGT	1,017 (1,007-1,028)	0,001
BUN	1,011 (1,003-1,019)	0,009

Kısaltmalar; GGT: Gama-Glutamil Transferaz, BUN: kan üre nitrojeni, HR: Hazard Ratio, GA: Güven Aralığı.

12.7.2. Öngörücülerin Birleşik Sonlanım Noktası ve Tekrar Kanama için Uygun Kesme Değerlerindeki Tahmin Performansları

Uygun kesme değerlerinde yaş, GGT ve BUN için tehlike oranı, duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri ve negatif tahmin değeri bulundu. Buna göre, yaş>78 olan hastalarda olmayanlara göre birleşik sonlanım noktası için 5,5 kat (%95 GA: 1,3-24,3) artmış riske sahipti. Yaş, 78 kesme değerinde birleşik sonlanım noktası için sırasıyla %76,9 ve %62,5 duyarlılık ve özgüllüğe sahipti. GGT>24 U/L olan hastalarda olmayanlara göre birleşik sonlanım noktası için 7,0 kat (%95 GA: 1,3-37,2) artmış riske sahipti. GGT, 24 U/L kesme değerinde birleşik sonlanım noktası için sırasıyla %84,6 ve %56,3 duyarlılık ve özgüllüğe sahipti. BUN>63 mg/dL olan hastalarda olmayanlara göre birleşik sonlanım noktası için 4,1 kat (%95 GA: 1,0-15,9) artmış riske sahipti. BUN, 63 mg/dL kesme değerinde birleşik sonlanım noktası için sırasıyla %61,5 ve %71,9 duyarlılık ve özgüllüğe sahipti. Öngörücülerin uygun kesme değerlerindeki tahmin performansları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Yaş, GGT ve BUN parametrelerinin sonlanım noktalarına göre analizleri

Değişken	Hasta sayısı (%)	Birleşik sonlanım noktası					Tekrar kanama				
		HR (95% GA)	Duy. (%)	Özg. (%)	PTD (%)	NTD (%)	HR (95% GA)	Duy. (%)	Özg. (%)	PTD (%)	NTD (%)
Yaş>78	22 (48,9)	5,5 (1,3-24,3)	76,9	62,5	45,5	87,0	1,9 (0,4-9,4)	62,5	54,1	22,7	87,0
GGT> 24 U/L	25 (55,6)	7,0 (1,3-37,2)	84,6	56,3	44,0	90,0	7,4 (0,8-66,2)	87,5	51,4	28,0	95,0
BUN>63 mg/dL	17 (37,8)	4,1 (1,0-15,9)	61,5	71,9	47,1	82,1	7,1 (1,2-40,7)	75,0	70,3	35,3	92,9

Kısaltmalar: PTD; Pozitif Tahmin Değeri, NTD; Negatif Tahmin Değeri, Duy; Duyarlılık, Özg; Özgüllük, HR: Hazard Ratio, GA: Güven Aralığı.

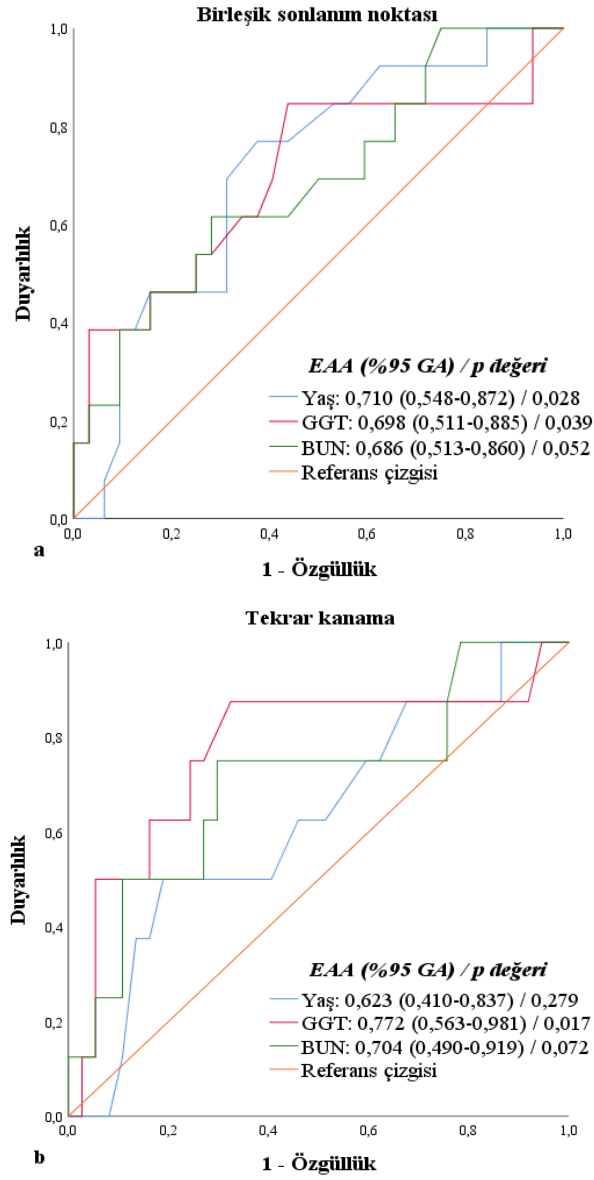
12.7.3. Öngörücülerin Birleşik Sonlanım Noktası ve Tekrar Kanama İçin Eğri Altındaki Alan Değerleri

Öngörücülerin birleşik sonlanım noktaları ve tekrar kanama için eğri altındaki alan (EAA) değerleri hesaplandı. Buna göre, yaş, GGT ve BUN için birleşik sonlanım noktası açısından EAA değerleri sırasıyla 0,710 (%95 GA: 0,548-0,872), 0,698 (%95 GA: 0,511-0,885) ve 0,686 (%95 GA: 0,513-0,860) idi. Öngörücülerin birleşik sonlanım noktası ve tekrar kanama için EAA değerleri Tablo 9’da, grafikleri Şekil 12’de gösterilmiştir.

Tablo 9. Öngörücülerin birleşik sonlanım noktası ve tekrar kanama için eğri altındaki alan (EAA) değerleri

Değişken	Birleşik sonlanım noktası			Tekrar kanama		
	EAA (%95 GA)	Standart hata	P değeri	EAA (%95 GA)	Standart hata	P değeri
Yaş	0,710 (0,548-0,872)	0,083	0,028	0,623 (0,410-0,837)	0,109	0,279
GGT	0,698 (0,511-0,885)	0,095	0,039	0,772 (0,563-0,981)	0,107	0,017
BUN	0,686 (0,513-0,860)	0,089	0,052	0,704 (0,490-0,919)	0,110	0,072

Kısaltmalar; GGT; Gama-Glutamil Transferaz, BUN; Kan Üre Nitrojeni, EAA; Eğri Altındaki Alan, GA; Güven Aralığı.

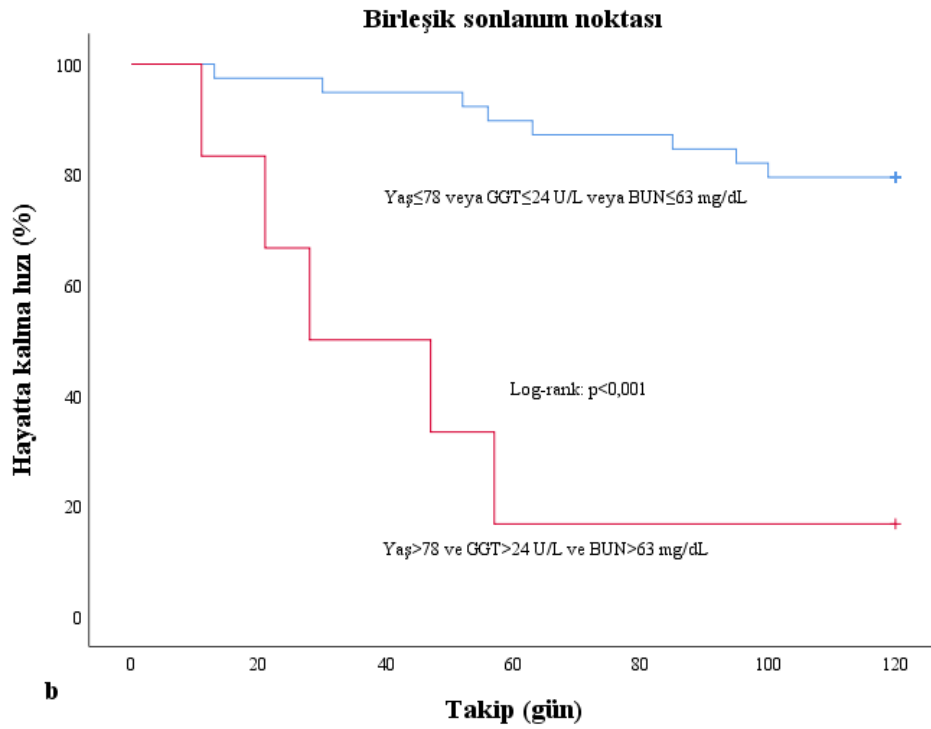
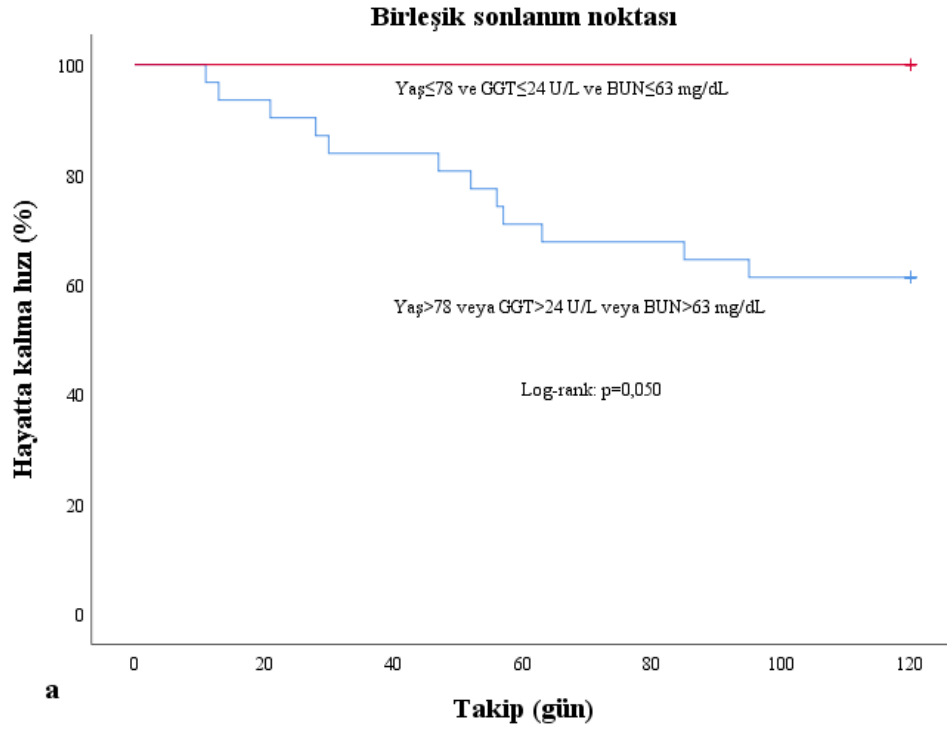


Şekil 12. Yaş, GGT ve BUN parametrelerinin, birleşik sonlanım noktası ve tekrar kanama için tahmin performansları, **(a)** birleşik sonlanım noktası ve **(b)** tekrar kanama için.

12.7.4. Öngörücülerin Uygun Kesme Değerlerindeki Kombinasyonlarının Birleşik Sonlanım Noktası için Kaplan Meier Survival Analizleri

Birleşik sonlanım noktası için öngörücülerin uygun kesme değerlerinin kombinasyonu gerçekleştirildi. Buna göre yaş $\leq$ 78 ve GGT $\leq$ 24 U/L ve BUN $\leq$ 63 mg/dL olan hiçbir hasta birleşik sonlanım noktasına sahip değilken, diğer grupta (yaş>78 veya GGT>24 U/L veya BUN>63 mg/dL) 13 (%35,1) vaka birleşik sonlanım noktasına sahipti (Log-rank: p=0,050).

Yaş>78 ve GGT>24 U/L ve BUN>63 mg/dL olan hastaların 5'i (%83,3) birleşik sonlanım noktasına sahipken, diğer gruptaki (yaş $\leq$ 78 veya GGT $\leq$ 24 U/L veya BUN $\leq$ 63 mg/dL) hastalardan 8'i (%20,5) birleşik sonlanım noktasına sahipti (Log-rank: p<0,001). Şekil 13 birleşik sonlanım noktası için öngörücülerin uygun kesme değerlerinin kombinasyonunun Kaplan meier survival grafiklerini göstermektedir.

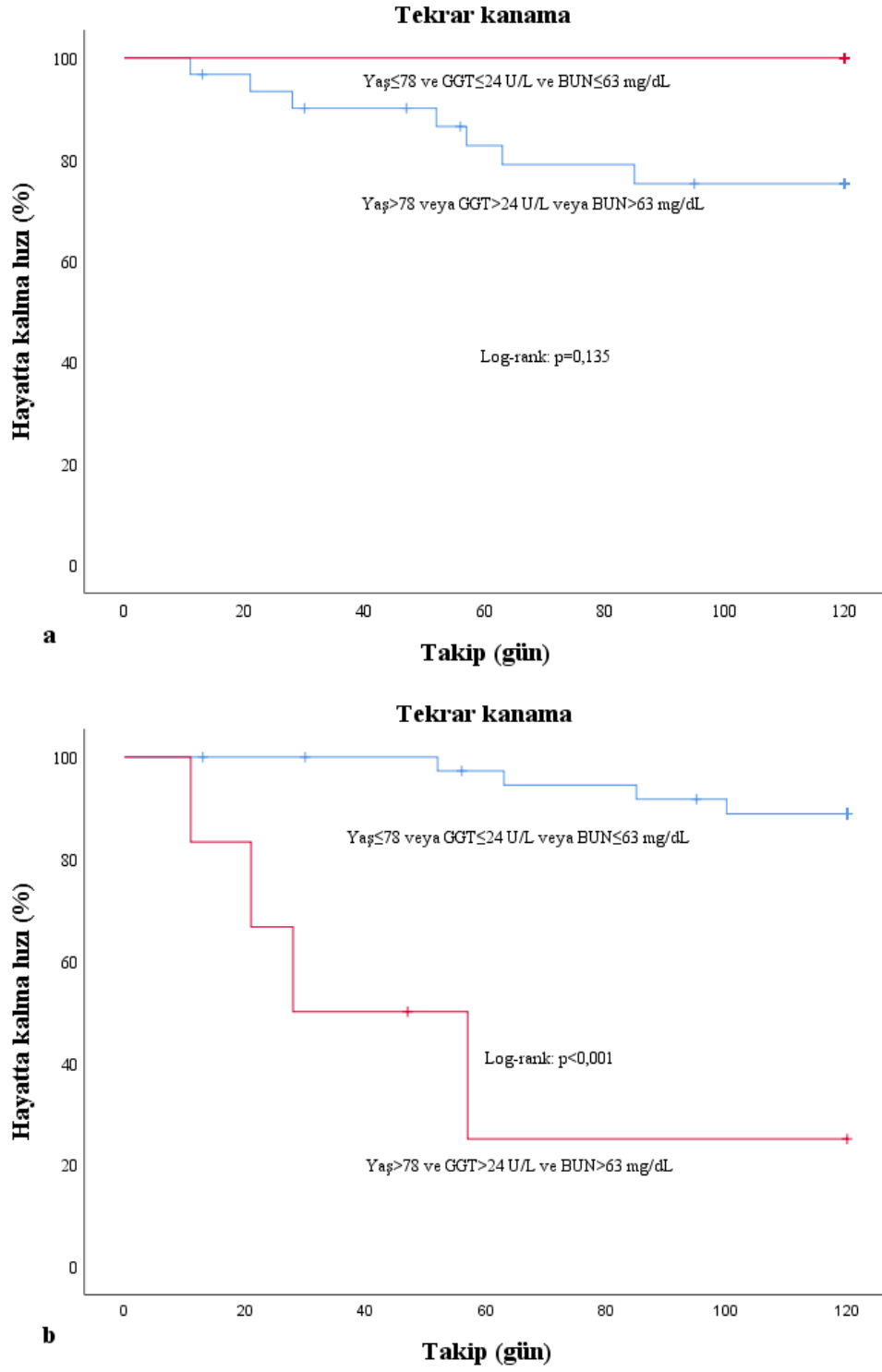


Şekil 13. Birleşik sonlanım noktası açısından yaş, GGT ve BUN uygun kesme değerlerinin kombinasyonlarının survival analizi, **(a)** Yaş≤78 ve GGT≤24 U/L ve BUN≤63 mg/dL ve **(b)** Yaş>78 ve GGT>24 U/L ve BUN>63 mg/dL için.

12.7.5. Öngörücülerin Uygun Kesme Değerlerindeki Kombinasyonlarının Tekrar Kanama için Kaplan Meier Survival Analizleri

Tekrar kanama için öngörücülerin uygun kesme değerlerinin kombinasyonu gerçekleştirildi. Buna göre yaş $\leq$ 78 ve GGT $\leq$ 24 U/L ve BUN $\leq$ 63 mg/dL olan hiçbir hasta tekrar kanamaya sahip değilken, diğer grupta (yaş>78 veya GGT>24 U/L veya BUN>63 mg/dL) 8 (%21,6) vaka tekrar kanamaya sahipti (Log-rank: p=0,135).

Yaş>78 ve GGT>24 U/L ve BUN>63 mg/dL olan hastaların 4 'ü (%66,7) tekrar kanamaya sahipken, diğer gruptaki (yaş $\leq$ 78 veya GGT $\leq$ 24 U/L veya BUN $\leq$ 63 mg/dL) hastalardan 4'ü (%10,3) tekrar kanamaya sahipti (Log-rank: p<0,001). Şekil 14 tekrar kanama için öngörücülerin uygun kesme değerlerinin kombinasyonunun Kaplan meier survival grafiklerini göstermektedir.



Şekil 14. Tekrar kanama açısından yaş, GGT ve BUN uygun kesme değerlerinin kombinasyonlarının survival analizi, **(a)** Yaş $\leq$ 78 ve GGT $\leq$ 24 U/L ve BUN $\leq$ 63 mg/dL ve **(b)** Yaş>78 ve GGT>24 U/L ve BUN>63 mg/dL için.

13. TARTIŞMA

Uzun süreli antikoagölan tedaviler, tromboemboli riski olan hastalarda profilaksi amacıyla ve venöz tromboemboli gelişen hastalarda tedavi ve profilaksi amacıyla, yıllardır kullanılmaktadır. Rutin INR monitörisasyonu gerektirmeyen, yeni nesil direkt etkili oral antikoagölan ilaçların klinik kullanıma girmesi ve yaşlanan nüfus oranındaki artış ile birlikte kullanım sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Antikoagölan ilişkili gastrointestinal kanama, gittikçe daha yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalara göre, antikoagölan ilişkili gastrointestinal kanamalar daha fazla üst gastrointestinal sistem kaynaklı olup, direkt oral antikoagölanlar arasında apiksaban hariç, varfarin ile kıyaslandığında daha yüksek gastrointestinal kanama riskine sahip olduğu görülmüştür (5, 107, 118). Çalışmamızda, antikoagölan ilişkili non-variseal ÜGİS kanama tanısı ile hastanemizde yatan hastaların 90-120 günlük takip süreci boyunca yeniden kanama ve sağkalımları izlenerek; demografik ve özgeçmiş özellikleri, laboratuvar parametreleri, endoskopik bulguları, hastanede yatış süreleri ve antikoagölan tedaviye verilen ara ile, tekrar kanama veya ölüm arasındaki ilişkileri incelendi. Antikoagölan kullanan non-variseal ÜGİS kanamalı hastalarda tekrar kanama ve ölümü öngördüren faktörler belirlendi.

Çalışmamızda, ölüm veya yeniden kanamayı içeren birleşik sonlanım noktası ve yeniden kanama sonlanım noktalarını öngördüren faktörler, birleşik sonlanım noktası için yaş, GGT ve BUN yeniden kanama için GGT ve BUN olarak belirlendi.

Akut ÜGİS kanamalarında yeniden kanama ve mortalite riskini belirlemeyi amaçlayan Rockall skorlama sisteminde ve hastane içi mortalite riskini belirlemeyi amaçlayan AIMS65 skorlama sisteminde, hastanın yaşı kullanılmakta olup, ileri yaşın mortalite ve yeniden kanama ile bağlantılı olduğu yapılan geniş ölçekli çalışmalar ile doğrulanmıştır (85, 90). Aynı zamanda, atriyal fibrilasyonlu hastaların oral antikoagölan kullanımı sırasında majör kanama geçirme riskini belirlemeyi amaçlayan HAS-BLED skorlama sisteminde de yaş, kanama geçirilmesi için risk faktörü olarak kullanılmaktadır (131). Turcato ve ark. yaptığı çalışmada, oral antikoagölan kullanımı sırasında gelişen gastrointestinal kanamada, kullanılan antikoagölanın çeşidinden

bağımsız olarak, 30 günlük takipte ölenlerin yaşı hayatta kalanlardan daha ileri saptanmıştır (144). Literatürde de görüldüğü üzere ileri yaş ile mortalite arasında yakın bir ilişki vardır. Bizim çalışmamıza katılan hastaların ortalama yaşı 74 yıl idi. Birleşik sonlanım noktası grubundaki hastaların ortalama yaşı, birleşik sonlanım grubu dışında kalan hastaların ortalama yaşından 9 yıl daha fazlaydı. Çalışmamızda yaptığımız prognostik analizlerde, yaş faktörü ölüm veya yeniden kanamayı içeren birleşik sonlanım noktasını öngördüren bağımsız bir faktör olarak saptandı. Çalışmamızda, yaşı 78'den büyük olan hastalar, olmayan hastalara göre ölüm veya tekrar kanama için 5,5 kat artmış riskli olarak saptandı. Antikoagülan tedavi kullanımı sırasında ÜĞİS kanaması geçiren hastaların progresyonunda, ileri yaş faktörünün kötü sonlanım ile ilişkili çıkması daha önce yapılan çalışmalar ile uyumluydu.

Gama-glutamil transferaz (GGT), vücudumuzdaki en önemli hücresel antioksidan mekanizmalardan biri olan glutatyon (G-SH) metabolizmasında kritik bir rolü olan, hücre yüzeyinde yaygın olarak bulunan bir enzimdir. Dolaşımdaki GGT aktivitesinin düzeyinin ölçülmesi, yaygın olarak karaciğer ve obstrüktif biliyer hastalıkların tanı belirteci ve alkol tüketiminin bir belirteci olarak kullanılmaktadır. GGT tanısal bir belirteç olarak kullanılmasının yanı sıra, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, kanser, metabolik sendrom ve DM ile ilişkisinden bahseden çalışmalar son yıllarda karşımıza çıkmaktadır (145). GGT ile gastrointestinal sistem kanaması ilişkisi açısından güncel literatürü taradığımızda yapılan çalışmalar kısıtlıydı. Zheng ve ark. yaptığı çalışmada, koroner arter hastalarında perkütan koroner girişim sonrasında, GGT-albumin oranını, kanama ve mortalite için bağımsız ve yeni bir öngördürücü faktör olarak önermekteydi (146). Ancak literatürde, GGT ile kalp hastalıkları arasındaki ilişkiden bahseden çalışmalar dikkati çekmekteydi. Hong ve ark. yaptığı çalışma; daha önce kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı ve karaciğer hastalığına sahip olmayan ama yüksek GGT düzeylerine sahip hastaların, ilerleyen süreçte kalp yetmezliği tablosu ile hastaneye yatmaları arasında ilişki olduğunu göstermiştir (147). Bu çalışma, yüksek GGT düzeyini, kalp yetmezliği tablosu ile hastaneye yatışı öngörmek için bağımsız bir risk faktörü olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (147). Tufan ve ark. yaptığı çalışmada, akut kalp yetmezliği tablosu ile hastaneye yatırırlararak tedavi edilen hastalarda başvuru anındaki yüksek GGT

düzeyinin, hastane içi kısa vadeli mortalite için bağımsız bir öngörücü olarak kullanılabileceğinden söz edilmektedir (148). Bizim çalışma popülasyonumuzdaki hastaların %96'sı kardiyak ek hastalığa sahipti. Aynı zamanda, hastaların antikoagülan kullanma endikasyonları, %91 kardiyak hastalıklar ile bağlantılı idi. Çalışmamıza katılan hastaların başvuru anındaki GGT düzeyi, ölüm veya tekrar kanamayı içeren birleşik sonlanım noktasını ve tekrar kanama sonlanım noktasını öngörmeye anlamlı bulundu. GGT düzeyi 24 U/L üzerinde olanlar, olmayanlara göre birleşik sonlanım noktası ve tekrar kanama sonlanım noktası için 7 kat artmış riske sahip olduğu saptandı. Ayrıca hem ölüm veya tekrar kanama hem de tekrar kanama için GGT'nin EAA değerleri sırasıyla 0,698 ve 0,772 idi ve tahmin performansı bu klinik sonlanımlar için oldukça yüksekti. GGT ile kalp yetmezliği arasında saptanmış olan ilişki, antikoagülan kullanan hastaların birçoğunda eşlik eden kardiyak hastalık olduğundan dolayı, antikoagülan kullanan hastaların non-variseal ÜGİS kanaması geçirmesi durumunda da GGT düzeyi ile mortalite ve yeniden kanama arasındaki ilişkinin anlamlı çıkmasını açıklayabilir. Antikoagülan kullanan ÜGİS kanamalı hastaların hastane başvuru anındaki yüksek GGT düzeyi ile ölüm veya yeniden kanamayı öngörme bizim çalışmamızda anlamlı bulundu. Ancak bu bulgunun daha geniş çaplı çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Gastrointestinal lümende bir kanama olduğu zaman, lümendeki kan proteinleri mikrobiyom ve sindirim enzimleri tarafından sindirilerek üre oluşmaktadır. Lümende oluşan üre, tekrar sistemik dolaşıma geçerek BUN düzeyinde artışa neden olmaktadır. Aynı zamanda kanamadan kaynaklanan hipovolemi ve dehidratasyon tablosu da prerenal azotemiye neden olarak, BUN düzeyindeki artışa katkı sağlamaktadır (149). Gastrointestinal kanamanın ciddiyeti ile BUN değeri arasındaki ilişki literatürde yaygın olarak çalışılmıştır. Klinikte hastaların tedavi ihtiyacını ve mortalite riskini belirlemek için yaygın olarak kullanılan Glasgow-Blatchford Risk Skoru'nda başvuru BUN düzeyi kullanılmaktadır (88). Blatchford ve ark. BUN/Kreatinin oranı hakkında daha önceden anlamlı çalışmalar olmasına rağmen, ÜGİS kanaması için BUN değerini bağımsız bir risk belirteci olarak BUN/kreatinin oranına tercih etmişlerdir (88). Chopra ve ark. ÜGİS kanaması şüpheli durumda, BUN değerini pozitif endoskopik bulguları ve aktif kanamayı öngörmeye kullanılabilecek bağımsız bir risk faktörü

olarak öne sürmüştür (150). Çalışmamızda, hastaların başvuru anındaki BUN değeri hem birleşik sonlanım noktasını öngörmeye hem de tekrar kanamayı öngörmeye anlamlı bulundu. BUN değerinin 63 mg/dL den fazla olması, ölüm veya tekrar kanama için 4 kat artmış riske ve tekrar kanama için 7 kat artmış riske sahipti. BUN değerinin bağımsız olarak tekrar kanama veya mortaliteyi öngörmeye kullanılması, literatür bilgisi ile uyumluydu.

Çalışmamızda anlamlı bulunan prognostik öngördürücü faktörlerden olan yaş, GGT düzeyi ve BUN değerini birlikte ele alarak, ölüm veya tekrar kanamayı içeren birleşik sonlanım noktası ve tekrar kanama sonlanım noktası için değerlendirdik. Yaşı 78 ve daha küçük olan, GGT düzeyi 24 U/L ve daha az olan ve BUN düzeyi 63 mg/dL ve altında olan hiçbir hastada ölüm veya tekrar kanama gerçekleşmedi. 120 günlük takip süresince ölen veya tekrar kanayan hastalarda, yaş, GGT ve BUN parametrelerinden en az biri bu kesme değerlerinin diğer tarafındaydı. Ayrıca takip süremiz boyunca, yaş>78, GGT>24 ve BUN>64 olan 6 hastanın 4'ü (%66,7) tekrar kanama geçirdi. Aynı zamanda bu grupta yer alan 6 hastadan 5'i (%83,3) ölüm veya tekrar kanamayı içeren birleşik sonlanım noktasına sahipti.

Güncel kılavuzlar, antikoagülan tedavi kullanan hastaların, akut ÜGİS kanaması ile hastaneye başvurmaları halinde, kullanmakta oldukları antikoagülan ilacın kesilmesini önermektedir (64, 151). Aynı zamanda, hastada hemodinamik instabiliteye neden olan ciddi kanama durumunda ise kullanmakta olduğu antikoagülan tedavinin etkisini ters çevirmek için antidot tedavilerin kullanılmasını önermektedir (64, 151). Endoskopik olarak kanama durdurulduktan sonra, bu hastalarda tekrar antikoagülan başlama kararı, yoğun bakım, gastroenteroloji ve kardiyoloji uzmanlarının dahil olduğu multidisipliner bir ekip değerlendirmesi ile verilmelidir. Tekrar antikoagülan tedavi başlamak için endikasyon ve kanama riski belirlenmesinde CHA2DS2-VASC ve HAS-BLED skorları klinisyene yol gösterici olmaktadır. Tekrar antikoagülan tedavi başlanma kararı verilen hastalarda ise, tedavinin ne zaman tekrar başlanması gerektiği konusunda güncel literatürde net bir öneri bulunmamaktadır. Güncel kılavuzlarda, antikoagülan tedavi endikasyonu devam eden hastalarda, kanama kontrolü sağlandıktan sonra en kısa sürede yeniden antikoagülasyonu başlanması önerilmektedir (64, 151). Qureshi ve ark. varfarin ile yaptığı çalışmada,

gastrointestinal kanama sonrası antikoagölasyona tekrar başlanması tromboembolizm ve mortalite oranlarında azalma ile ilişkili bulunmuştur (152). Antikoagölasyona, kanamadan 7 ile 15 gün sonra başlanması gastrointestinal kanama riskinde artış ile ilişkisiz bulunmuş ve 30 günden sonra başlanmasına göre tromboembolizm ve mortalite oranında düşüş ile ilişkili bulunmuştur (152). Aynı zamanda, antikoagölasyona 7 günden önce başlanması tromboembolizm riskinde azalma olmaksızın, tekrar kanama ile ilişkili bulunmuştur (152). Witt ve ark. yine varfarin ile yaptığı çalışmada, gastrointestinal kanama sonrasında antikoagölasyona verilen aranın ortalama değeri 4 gün olup, 1 ile 7 gün arasında tekrar başlanması, 7 gün sonra başlanan veya hiç başlanmayanlara göre kıyaslandığında, tekrar kanama oranında anlamlı artışa neden olduğu saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda ise, ÜGİS kanaması sonrasında, antikoagölasyona verilen ara ortalama 5 gün olup, birleşik sonlanım noktası ve tekrar kanama sonlanım noktasını öngörmede anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni, çalışmamızdaki örneklem sayısının kısıtlılığı olabilir. Bu nedenle daha büyük örneklem sayısına sahip prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın en önde gelen kısıtlılığı, hasta sayımızın görece az olmasıydı. Bu durumun nedenleri arasında, çalışmamıza uygun olan hastaların tamamının onam vermemesi, prospektif olarak hasta topladığımızdan dolayı hastanemize başvuran bazı hastaların gözden kaçması, gastrointestinal kanamadan sonra antikoagölün tedaviye devam edilmeyen hastaların olması, bazı hastaların gastrointestinal malignite tanısı alması, çalışmamızda hasta toplama süresinin 9 ay ile kısıtlı olması ve tek merkezli olarak yapılması sayılabilir. Çalışmamızın en güçlü yönü ise, 3. basamak bir hastanede gözlemsel prospektif kohort çalışması olarak yapılmasıdır. Tekrar kanama geçirmelerini ve sağkalımlarını hastaların bizzat kendilerine veya yakınlarına telefon ile ulaşarak sorguladık. Hastaların acil servisten yatışını takiben 48 saat içinde hastalardan onam alarak takibe başladık. Hastaların vital bulgularını, ES ihtiyaçlarını bizzat matbu dosyaları üzerinden takip ettik.

14. SONUÇLAR

Antikoagülan tedavi kullanan hastalarda üst gastrointestinal sistem kanamaları ciddi mortalite riski oluşturan, yönetimi antikoagülan ilişkili olmayan kanamalara göre daha komplike olan bir tablodur. Çalışmamızda, bu gruptaki yüksek riskli hastaların, demografik ve özgeçmiş özelliklerini, laboravutar ve klinik verilerini, tedavi parametrelerini ve bunların 120 günlük takip süresince ölüm veya yeniden kanama üzerine muhtemel etkilerini inceledik. Yönetimi zor olan bu hasta grubunda, prognoza etki edebilecek risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda, antikoagülasyon ilişkili non-variseal üst gastrointestinal kanama hastalarında ölüm veya tekrar kanamayı öngördüren faktörler; hastanın 78 yaşın üstünde olması, başvuru anında alınan kan tetkikinde ölçülen GGT düzeyinin 24 U/L'nin üstünde olması ve yine başvuru anında ölçülen BUN değerinin 63 mg/dL'nin üstünde olması olarak saptandı.

Çalışmamızın amaçları arasında yer alan, kanamadan sonra antikoagülan tedaviye verilen ara ile tekrar kanama veya ölüm arasındaki ilişkiyi, çalışmamızın en önde gelen kısıtlılığı olan hasta örneklem sayısındaki yetersizlik nedeni ile saptayamadık.

Çalışmamızda bulduğumuz sonuçların teyidi ve daha ileri değerlendirme yapabilmek için, daha büyük hasta popülasyonu ile çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

15. KAYNAKLAR:

1. van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2008;22(2):209-24.
2. Wuerth BA, Rockey DC. Changing Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the Last Decade: A Nationwide Analysis. Digestive diseases and sciences. 2018;63(5):1286-93.
3. Schelleman H, Brensinger CM, Bilker WB, Hennessy S. Antidepressant-warfarin interaction and associated gastrointestinal bleeding risk in a case-control study. PloS one. 2011;6(6):e21447.
4. Little DHW, Sutradhar R, Cerasuolo JO, Perez R, Douketis J, Holbrook A, et al. Rates of rebleeding, thrombosis and mortality associated with resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related bleeding. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2021;193(9):E304-e9.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The New England journal of medicine. 2013;369(22):2093-104.
6. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of upper gastrointestinal bleed and intracranial bleed with anticoagulants: cohort study to derive and validate the QBleed scores. BMJ (Clinical research ed). 2014;349:g4606.
7. Little D, Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Witt DM, Monreal M, Crowther MA, et al. Resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. Thrombosis research. 2019;175:102-9.
8. Witt DM, Delate T, Garcia DA, Clark NP, Hylek EM, Ageno W, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. Archives of internal medicine. 2012;172(19):1484-91.
9. Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, Tapper EB, Ketwaroo GA, Thaker AM, et al. The risks of thromboembolism vs. recurrent gastrointestinal bleeding after interruption of systemic anticoagulation in hospitalized inpatients with gastrointestinal bleeding: a prospective study. The American journal of gastroenterology. 2015;110(2):328-35.
10. Staerk L, Lip GY, Olesen JB, Fosbøl EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, et al. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ (Clinical research ed). 2015;351:h5876.
11. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. Thrombosis and haemostasis. 2015;114(4):819-25.
12. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. The American journal of gastroenterology. 1995;90(2):206-10.
13. Lanás A, Dumonceau JM, Hunt RH, Fujishiro M, Scheiman JM, Gralnek IM, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Nature reviews Disease primers. 2018;4:18020.
14. Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, Yung MY, Lau JY, Chiu PW. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. The American journal of gastroenterology. 2010;105(1):84-9.
15. Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding. Gastrointestinal endoscopy clinics of North America. 2015;25(3):415-28.
16. Crooks C, Card T, West J. Reductions in 28-day mortality following hospital admission for upper gastrointestinal hemorrhage. Gastroenterology. 2011;141(1):62-70.
17. Abougergi MS, Travis AC, Saltzman JR. The in-hospital mortality rate for upper GI hemorrhage has decreased over 2 decades in the United States: a nationwide analysis. Gastrointestinal endoscopy. 2015;81(4):882-8.e1.
18. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. Gut. 2011;60(10):1327-35.
19. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet (London, England). 1984;1(8390):1311-5.
20. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal

- antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *Journal of clinical gastroenterology*. 1997;24(1):2-17.
21. Sonnenberg A. Review article: historic changes of *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(4):329-42.
 22. Lochhead P, El-Omar EM. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2007;21(2):281-97.
 23. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical microbiology reviews*. 2006;19(3):449-90.
 24. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *American journal of epidemiology*. 2004;159(1):23-31.
 25. McColl KE. How I manage *H. pylori*-negative, NSAID/aspirin-negative peptic ulcers. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(1):190-3.
 26. Lamberts M, Lip GY, Hansen ML, Lindhardsen J, Olesen JB, Raunsø J, et al. Relation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to serious bleeding and thromboembolism risk in patients with atrial fibrillation receiving antithrombotic therapy: a nationwide cohort study. *Annals of internal medicine*. 2014;161(10):690-8.
 27. Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(11):1202-7.
 28. Grossi L, Ciccaglione AF, Marzio L. Esophagitis and its causes: Who is "guilty" when acid is found "not guilty"? *World journal of gastroenterology*. 2017;23(17):3011-6.
 29. Guntipalli P, Chason R, Elliott A, Rockey DC. Upper gastrointestinal bleeding caused by severe esophagitis: a unique clinical syndrome. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(12):2997-3003.
 30. Junquera F, Saperas E, de Torres I, Vidal MT, Malagelada JR. Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(4):1070-6.
 31. Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia - pathogenesis, diagnosis and management. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(1):15-34.
 32. Pate GE, Mulligan A. An epidemiological study of Heyde's syndrome: an association between aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *The Journal of heart valve disease*. 2004;13(5):713-6.
 33. Makris M. Gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. *Thrombosis research*. 2006;118 Suppl 1:S13-7.
 34. Chalasani N, Cotsonis G, Wilcox CM. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia. *The American journal of gastroenterology*. 1996;91(11):2329-32.
 35. Kortas DY, Haas LS, Simpson WG, Nickl NJ, 3rd, Gates LK, Jr. Mallory-Weiss tear: predisposing factors and predictors of a complicated course. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(10):2863-5.
 36. Nelms DW, Pelaez CA. The Acute Upper Gastrointestinal Bleed. *The Surgical clinics of North America*. 2018;98(5):1047-57.
 37. Baxter M, Aly EH. Dieulafoy's lesion: current trends in diagnosis and management. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2010;92(7):548-54.
 38. Chaer RA, Helton WS. Dieulafoy's disease. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;196(2):290-6.
 39. Lara LF, Sreenarasimhaiah J, Tang SJ, Afonso BB, Rockey DC. Dieulafoy lesions of the GI tract: localization and therapeutic outcomes. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(12):3436-41.
 40. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2013;48(4):439-47.
 41. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi K, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;75(6):1132-8.
 42. Brar HS, Aloysius MM, Shah NJ. Cameron Lesions. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
 43. Simbrunner B, Beer A, Wöran K, Schmitz F, Primas C, Wewalka M, et al. Portal hypertensive gastropathy is associated with iron deficiency anemia. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2020;132(1-

2):1-11.

44. Cathcart S, Birk JW, Tadros M, Schuster M. Hemobilia: An Uncommon But Notable Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Journal of clinical gastroenterology*. 2017;51(9):796-804.
45. Cendan JC, Thomas JBt, Seeger JM. Twenty-one cases of aortoenteric fistula: lessons for the general surgeon. *The American surgeon*. 2004;70(7):583-7; discussion 7.
46. Antinori CH, Andrew CT, Santaspirt JS, Villanueva DT, Kuchler JA, deLeon ML, et al. The many faces of aortoenteric fistulas. *The American surgeon*. 1996;62(5):344-9.
47. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Annals of internal medicine*. 2010;152(2):101-13.
48. Cappell MS, Friedel D. Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy. *The Medical clinics of North America*. 2008;92(3):491-509, xi.
49. Barnert J, Messmann H. Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2009;6(11):637-46.
50. Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology*. 1988;95(6):1569-74.
51. Stellato T, Rhodes RS, McDougal WS. Azotemia in upper gastrointestinal hemorrhage. A review. *The American journal of gastroenterology*. 1980;73(6):486-9.
52. Srygley FD, Gerardo CJ, Tran T, Fisher DA. Does this patient have a severe upper gastrointestinal bleed? *Jama*. 2012;307(10):1072-9.
53. Pallin DJ, Saltzman JR. Is nasogastric tube lavage in patients with acute upper GI bleeding indicated or antiquated? *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;74(5):981-4.
54. Witting MD, Magder L, Heins AE, Mattu A, Granja CA, Baumgarten M. Usefulness and validity of diagnostic nasogastric aspiration in patients without hematemesis. *Annals of emergency medicine*. 2004;43(4):525-32.
55. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanis A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):a1-46.
56. Jaskolka JD, Binkhamis S, Prabhudesai V, Chawla TP. Acute gastrointestinal hemorrhage: radiologic diagnosis and management. *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes*. 2013;64(2):90-100.
57. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Annals of internal medicine*. 2019;171(11):805-22.
58. Geffroy Y, Rodallec MH, Boulay-Coletta I, Jullès MC, Ridereau-Zins C, Zins M. Multidetector CT angiography in acute gastrointestinal bleeding: why, when, and how. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2011;31(3):E35-46.
59. Farrell JJ, Friedman LS. Gastrointestinal bleeding in the elderly. *Gastroenterology clinics of North America*. 2001;30(2):377-407, viii.
60. Grobmyer 3rd A, Kerlan R, Peterson C, Dragstedt 2nd LJ. Barium peritonitis. 1984;50(2):116-20.
61. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K, Rivilis S, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(4):619-22.
62. Maltz GS, Siegel JE, Carson JL. Hematologic management of gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology clinics of North America*. 2000;29(1):169-87, vii.
63. Shingina A, Barkun AN, Razzaghi A, Martel M, Bardou M, Gralnek I. Systematic review: the presenting international normalised ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(9):1010-8.
64. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanis A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy*. 2021;53(3):300-32.
65. Christos S, Naples R. Anticoagulation Reversal and Treatment Strategies in Major Bleeding: Update 2016. *The western journal of emergency medicine*. 2016;17(3):264-70.
66. Gisbert JP, González L, Calvet X, Roqué M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Alimentary*

pharmacology & therapeutics. 2001;15(7):917-26.

67. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(3):345-60; quiz 61.

68. Rahman SI, Saeian K. Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Critical care clinics*. 2016;32(2):223-39.

69. Beales I. Recent advances in the management of peptic ulcer bleeding. *F1000Research*. 2017;6:1763.

70. 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 internal medicine*. 2014;174(11):1755-62.

71. Fortinsky KJ, Bardou M, Barkun AN. Role of Medical Therapy for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2015;25(3):463-78.

72. Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, Alasmari FA, Garbati MA, AlGhamdi M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(12):e50836.

73. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut*. 2014;63(4):552-8.

74. Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(4):507-20; quiz 21.

75. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. Endoscopic injection with fibrin sealant versus epinephrine for arrest of peptic ulcer bleeding: a randomized, comparative trial. *Journal of clinical gastroenterology*. 2002;35(3):218-21.

76. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, Lau JY. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut*. 2007;56(10):1364-73.

77. Stiegmann GV, Goff JS, Sun JH, Davis D, Bozdech J. Endoscopic variceal ligation: an alternative to sclerotherapy. *Gastrointestinal endoscopy*. 1989;35(5):431-4.

78. Rey JW, Fischbach A, Teubner D, Dieroff M, Heuberger D, Nguyen-Tat M, et al. Acute gastrointestinal bleeding - a new approach to clinical and endoscopic management. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(5):483-91.

79. Gaiani F, De'Angelis N, Kayali S, Manfredi M, Di Mario F, Leandro G, et al. Clinical approach to the patient with acute gastrointestinal bleeding. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2018;89(8-s):12-9.

80. Park SM, Yeum SC, Kim BW, Kim JS, Kim JH, Sim EH, et al. Comparison of AIMS65 Score and Other Scoring Systems for Predicting Clinical Outcomes in Koreans with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gut and liver*. 2016;10(4):526-31.

81. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet (London, England)*. 1974;2(7877):394-7.

82. Elmunzer BJ, Young SD, Inadomi JM, Schoenfeld P, Laine L. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(10):2625-32; quiz 33.

83. Katschinski B, Logan R, Davies J, Faulkner G, Pearson J, Langman M. Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. *Digestive diseases and sciences*. 1994;39(4):706-12.

84. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-Book: Pathophysiology, Diagnosis, Management*: Elsevier Health Sciences; 2020.

85. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38(3):316-21.

86. Ramaekers R, Mukarram M, Smith CA, Thiruganasambandamoorthy V. The Predictive Value of Preendoscopic Risk Scores to Predict Adverse Outcomes in Emergency Department Patients With Upper Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2016;23(11):1218-27.

87. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Lancet (London, England)*. 1996;347(9009):1138-40.

88. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-

gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* (London, England). 2000;356(9238):1318-21.

89. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. 2021;116(5):899-917.
90. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;74(6):1215-24.
91. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013;128(21):2325-32.
92. Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higueras E, Ruiz-Gimenez N, Guijarro R, Marchena PJ, et al. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;100(5):789-96.
93. Hashash JG, Shamseddeen W, Skoury A, Aoun N, Barada K. Gross lower gastrointestinal bleeding in patients on anticoagulant and/or antiplatelet therapy: endoscopic findings, management, and clinical outcomes. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(1):36-42.
94. Iyer V, Singh HS, Reiffel JA. Dabigatran: comparison to warfarin, pathway to approval, and practical guidelines for use. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2012;17(3):237-47.
95. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *British journal of clinical pharmacology*. 2006;62(5):509-11.
96. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2003;349(18):1695-702.
97. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England journal of medicine*. 2013;369(13):1206-14.
98. Chu JW, Chen VH, Bunton R. Thrombosis of a mechanical heart valve despite dabigatran. *Annals of internal medicine*. 2012;157(4):304.
99. Hilal-Dandan R, Knollmann B, Brunton L. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th Edition: McGraw-Hill Education; 2017.
100. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, Eriksson N, Ghorji MJ, Bumpstead S, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood*. 2009;113(4):784-92.
101. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *Jama*. 2002;287(13):1690-8.
102. Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003;58(3):369-73.
103. Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128(11):1234-43.
104. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, Jr., Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* (London, England). 2015;385(9982):2077-87.
105. Peloquin JM, Seraj SM, King LY, Campbell EJ, Ananthakrishnan AN, Richter JM. Diagnostic and Therapeutic Yield of Endoscopy in Patients with Elevated INR and Gastrointestinal Bleeding. *The American journal of medicine*. 2016;129(6):628-34.
106. Altiok E, Marx N. Oral Anticoagulation. *Deutsches Arzteblatt international*. 2018;115(46):776-83.
107. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1139-51.
108. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and

management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*. 2021;42(5):373-498.

109. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *The New England journal of medicine*. 2015;373(6):511-20.
110. Turpie AG, Kreutz R, Llau J, Norrving B, Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;108(5):876-86.
111. Barr D, Epps QJ. Direct oral anticoagulants: a review of common medication errors. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2019;47(1):146-54.
112. Brien L. Anticoagulant Medications for the Prevention and Treatment of Thromboembolism. *AACN advanced critical care*. 2019;30(2):126-38.
113. [Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf.
114. Heo YA. Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(10):1049-55.
115. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;41(1):165-86.
116. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
117. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(11):981-92.
118. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(10):883-91.
119. Franchini M, Liumbruno GM, Bonfanti C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2016;14(2):175-84.
120. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*. 2005;106(8):2710-5.
121. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e495S-e530S.
122. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99(5):830-9.
123. Sheth SB, DiCicco RA, Hursting MJ, Montague T, Jorkasky DK. Interpreting the International Normalized Ratio (INR) in individuals receiving argatroban and warfarin. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(3):435-40.
124. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44(11):3103-8.
125. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
126. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The American journal of medicine*. 2002;113(5):359-64.
127. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520-6.
128. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):857-67.
129. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
130. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European heart journal*. 2012;33(12):1500-10.
131. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart

Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.

132. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(2):173-80.

133. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*. 2017;38(36):2739-91.

134. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(3):370-2.

135. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *British journal of haematology*. 2010;149(6):824-33.

136. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(1):1-7.

137. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology*. 2008;143(2):180-90.

138. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;41(1):32-67.

139. Girard P, Decousus M, Laporte S, Buchmuller A, Hervé P, Lamer C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(6):1033-7.

140. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I22-30.

141. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(3):632-4.

142. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-8.

143. Lee AY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *British journal of haematology*. 2005;128(3):291-302.

144. Turcato G, Bonora A, Zorzi E, Zaboli A, Zannoni M, Ricci G, et al. Thirty-day mortality in atrial fibrillation patients with gastrointestinal bleeding in the emergency department: differences between direct oral anticoagulant and warfarin users. *Internal and emergency medicine*. 2020;15(2):311-8.

145. Ndrepepa G, Collieran R, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2018;476:130-8.

146. Zheng YY, Wu TT, Chen Y, Hou XG, Yang Y, Ma X, et al. Gamma-glutamyl transferase to albumin ratio as a novel predictor of bleeding events and mortality in patients after percutaneous coronary intervention: A retrospective cohort study. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2020;95 Suppl 1:572-8.

147. Hong SH, Lee JS, Kim JA, Lee YB, Roh E, Yu JH, et al. Gamma-glutamyl transferase variability and the risk of hospitalisation for heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2020;106(14):1080-6.

148. Turfan M, Tasal A, Erdogan E, Vatankulu MA, Jafarov P, Sonmez O, et al. Serum gamma-glutamyl transferase levels and in-hospital mortality in patients with acute heart failure. *Kardiologia polska*. 2014;72(8):735-9.

149. Sanaka M, Kuyama Y, Nishinakagawa S, Yamanaka M. Age-specific diagnostic values of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in distinguishing upper from lower gastrointestinal bleeding. *Journal of clinical gastroenterology*. 1998;26(2):151-2.

150. Chopra D, Rosenberg M, Moayyedi P, Narula N. Is Blood Urea Concentration an Independent Predictor of Positive Endoscopic Findings in Presumed Upper Gastrointestinal Bleeding? *Digestive*

diseases (Basel, Switzerland). 2020;38(1):77-84.

151. Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, Lau JY, Goh K-l, Ho LH, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. 2018;67(10):1757-68.

152. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. The American journal of cardiology. 2014;113(4):662-8.

