



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**VARFARİN KULLANAN HASTALARDA GELİŞEN ÜST
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMASININ CYP2C9 GEN
POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mahmut UÇAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakan ALAGÖZLÜ

SİVAS

2009

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**VARFARİN KULLANAN HASTALARDA GELİŞEN ÜST
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMASININ CYP2C9 GEN
POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mahmut UÇAR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hakan ALAGÖZLÜ

SİVAS
2009

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

.../ ../2009

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte kurulunun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım klavuzuna göre yazılmıştır

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşumunda değerli katkılarını benden esirgemeyen, ve çalışmamın her aşamasında beni yönlendiren Sayın Hocam Prof.Dr. Hakan ALAGÖZLÜ'ye teşekkürü bir borç bilir, yine değerli katkılarından dolayı, Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a ve Prof. Dr. Öztürk Özdemir'e teşekkür ederim.

Ayrıca; eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Hocalarım Prof.Dr.Mehmet ŞENCAN, Prof.Dr.Saniye TOPÇU, Prof.Dr.H.Sebla DÖKMETAŞ, Prof.Dr.Fusun GÜLTEKİN, Prof.Dr.Ferhan CANDAN, Prof.Dr.Mansur KAYATAŞ, Prof.Dr.Hakan ALAGÖZLÜ, Doç.Dr. N. Özlem YÖNEM SAYGILI, Yrd.Doç.Dr.Serhat İÇAĞASIOĞLU, Yrd.Doç.Dr.Cihat SARKIŞ' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince bana destek olan ve sorumluluklarımı paylaşan eşime ve aileme teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Varfarin atriyal fibrilasyon gibi kronik hastalıklarda tromboembolik olaylardan korunmak için kullanılan bir antikoagülandır ve ABD’de 1 milyondan fazla reçete edilmektedir. Varfarinin terapötik indeksi dar olduğundan ve kanama olaylarını arttırabileceğinden tedavi antikoagülasyon durumunu gösteren bir ölçü olan INR takibi ile bireyselleştirilir. Eşlik eden hastalıklar, diyet, ilaçlar gibi birçok faktöre bağlı olarak hasta cevabında değişkenliklerden ötürü varfarin tedavisinin yönetimi zordur. İlaveten S-varfarinin metabolizmasında primer rolü olan hepatik mikrozomal enzim CYP2C9’un genetik varyasyonları varfarine hasta cevabında ciddi değişkenliklere neden olabilir. Bu çalışma ile amacımız, varfarin kullanmakta iken üst gastrointestinal sistem kanaması geçiren hastaların, CYP2C9 gen polimorfizmlerini ve kanamaya etkili faktörleri tespit etmek böylece varfarin tedavisine alınmadan önce hastanın genotipine göre ilaç dozunun öngörülmesi ve risk faktörlerinin değerlendirilmesini sağlamaktır.

Çalışmaya varfarin kullanırken INR’si 3’ün üzerinde olup üst gastrointestinal sistem kanaması geçiren ve varfarin kullanan INR’si 3 ün altında stabil olan kanama geçirmemiş olmak üzere toplam 67 hasta alındı. Birinci grup 19’u erkek, 18’i kadın toplam 37 kişiden oluşan üst gastrointestinal sistem kanaması olan olgulardı. İkinci grup INR’si stabil, kanama geçirmeyen olgulardan oluşuyordu. Bu grupta 14’ü erkek 16’sı kadın toplam 30 kişi vardı.

Tüm hastaların kullandıkları varfarin dozu, INR düzeyleri ve CYP2C9 gen polimorfizmleri, kullandıkları ek ilaçları kaydedildi. Gruplar arasında kullanılan varfarin dozu açısından fark yoktu. Kanaması olan grupta mutant genotip, INR, aspirin kullanımı anlamlı olarak farklı bulundu. İlaç etkileşimi açısından bakıldığında iki grup arasında fark yoktu.

Sonuç olarak CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 polimorfizmleri varfarin kullanan hastalarda aşırı antikoagülasyon ve kanama riski artışıyla ilişkilidir. Aspirin kullanımı varfarin kullanan hastalarda kanama riskini arttırır. Varfarin tedavisi başlanacak hastalarda CYP2C9 varyantlarının ortaya konması klinisyene ilaç yan

etkisini azaltmak ve hastaya özgü doz rejimi ve takip aralığı oluşturmakta yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: **Varfarin, kanama, CYP2C9, aspirin**



SUMMARY

Warfarin is an agent used for the prevention of thromboembolic events in patients with chronic conditions such as atrial fibrillation, and is prescribed to more than 1 million patients in the United States annually. Because warfarin has a narrow therapeutic range and may increase the risk of bleeding events, therapy is individualized by monitoring the prothrombin time international normalized ratio (INR), a measure of anticoagulation status. Management of the warfarin treatment is difficult due to the variabilities in the patient response depending on many factors such as dietary intake, drugs and concomitant diseases. In addition, genetic variation of the hepatic microsomal enzyme CYP2C9, the activity of which constitutes the primary pathway for the metabolism of S-warfarin, may lead to significant differences in patient response to warfarin. In this study, we aimed that detecting the CYP2C9 gene polymorphisms of patients who have undergone upper gastrointestinal bleeding while use warfarin, and the factors which affect the bleeding, thus provide assessment of risk factors and prediction of drug doses according to patient's genotype before give a warfarin treatment.

Total 67 patients, who had undergone upper gastrointestinal bleeding while using warfarin and which their INR's upper 3 and who have not undergone bleeding which their INR's remained under 3 and use warfarin, included to this study. First group included total 37 individuals (19 male and 18 female) with upper gastrointestinal system bleeding. The second group was composed of cases having a stable INR and is not bleeding. In this group, there were 30 persons (14 male, 16 female).

The INR levels, CYP2C9 gene polymorphisms, warfarin doses used and additional drugs used by all patients were recorded. There was no difference in the warfarin dose used between the groups. In the bleeding group mutant genotype, INR, aspirin using was significantly different. When evaluated in terms of drug interaction, there was no difference between the two groups.

In conclusion, CYP2C9*2 and CYP2C9*3 polymorphisms are associated with an increased risk of overanticoagulation and bleeding in patients receiving warfarin. In patients, aspirin use increases the bleeding risk. Identifying CYP2C9 variants may be helpful in decreasing warfarin side effects and establishing the patient-specific dose regimen and the follow-up interval.

Key words; Warfarin, bleeding, CYP2C9, aspirin



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HEMOSTAZ.....	3
2.1.1. Damar Spazmı.....	3
2.1.2. Trombosit Tıkaçı Oluşumu.....	4
2.1.3. Pıhtılaşma.....	4
2.1.4 Fibrin stabilizasyonu.....	8
2.1.5 Fibrinolizis.....	8
2.2. PIHTILAŞMA TESTLERİ.....	9
2.2.1. Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ).....	10
2.2.2. Protrombin zamanı (PZ).....	10
2.3. TROMBÜS OLUŞUMU.....	10
2.4. DOĞAL ANTİKOAGÜLAN MEKANİZMALAR.....	12
2.5. ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR.....	12
2.5.1. Varfarin.....	12
2. 5. 1. 1 Varfarin etkinliğinde genetik faktörler.....	15
2. 5. 1. 2. Varfarin etkinliğinde çevresel faktörler.....	18

2.6. ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMASI.....	21
2.6.1. Üst gastrointestinal sistem kanamalarında etyoloji.....	21
2.6.2. Üst GİS kanamasında öykü, belirti, bulgu ve yaklaşım.....	25
2.6.3. Tanısal ve terapötik endoskopi.....	32
2.6.4. Farmakoterapi.....	35
2.6.5. Başarısız endoskopik ve farmakolojik tedavide yaklaşım.....	37
2.6.6. Varfarinle ilişkili kanama.....	38
2.6.6.1. Varfarin ile ilişkili kanamalarda tedavi.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1. Çalışmanın şekli:.....	43
3.2. Olgu seçimi:.....	43
3.3. Endoskopik değerlendirme.....	44
3.4. INR düzeyi tayini.....	44
3.5. Genetik polimorfizm tayini.....	44
3.5.1.Kullanılan cihaz ve kimyasallar.....	44
3.5.2. DNA izolasyonu.....	45
3.5.3. Kan dokusundan DNA izolasyonu protokolü.....	46
3.5.4. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR).....	46
3.5.5. Agaroz Jel Elektroforezi.....	47
3.5.6. Revers-Hibridizasyon (Southern Blot).....	48
3.5.7. Revers Hibridizasyon basamakları ve kullanılan solüsyonlar.....	48
3.5. 8. Striplerin Değerlendirilmesi.....	49
3.6. İstatiksel Analiz.....	49
4.BULGULAR.....	51
5.TARTIŞMA.....	61

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
7. KAYNAKLAR.....	71



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1. Pıhtılaşma faktörleri.....	6
Tablo 2.2 Tromboemboliye yatkınlık yaratan risk faktörleri.....	11
Tablo 2. 3. CYP2C9 polimorfizmlerinin etnik farklılıkları.....	17
Tablo 2. 4. Varfarinle kombinasyonda INR'yi arttıran ilaçlar.....	19
Tablo 2.5. Varfarinle kombinasyonda INR'yi azaltan ilaçlar.....	20
Tablo 2.6. Varfarinle kombinasyonda INR'yi hem arttıran hem de azaltan ilaçlar.....	20
Tablo 2. 7. INR'yi etkileyen hastalıklar.....	20
Tablo 2. 8. Üst gastrointestinal sistem kanaması nedenleri.....	22
Tablo 2. 9. Kanama miktarı ve bulgular.....	27
Tablo 2. 10. Rockall risk skorlama sistemi.....	29
Tablo 2. 11. Forrest sınıflaması.....	32
Tablo 2. 12. Randomize ve Kohort çalışmalarda varfarinle ilişkili majör kanama oranları.....	39
Tablo 2. 13. OAK ile ilişkili kanama tanımı.....	40
Tablo 2. 14. Kanaması olan veya olamayan erişkin hastada yükselmiş INR değerinin yönetimi.....	42
Tablo 4.1. Gruplar arası endikasyonlar.....	51
Tablo 4. 2. INR ve kullanılan doz yönünden grupların dağılımı.....	52
Tablo 4. 3. Ek hastalık yönünden grupların karşılaştırılması.....	53
Tablo 4. 4. Ek ilaç kullanımı yönünden grupların karşılaştırılması.....	53
Tablo 4. 5. Sık kullanılan ilaçlar açısından grupların karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.6. Grupların ilaç etkileşimi yönünden karşılaştırılması.....	55
Tablo 4. 7. Gruplarda sigara kullanımı.....	56
Tablo 4. 8. Gruplarda genotip dağılımı.....	58

Tablo 4. 9. Potansiyel risk faktörlerinin belirlenmesi	59
--	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Pıhtılaşma kaskadı.....	7
Şekil 2.2. Alternatif hipoteze göre pıhtılaşma kaskadı.....	8
Şekil 2.3. Fibrinolizis reaksiyonu.....	9
Şekil 2.4. Varfarinin moleküler yapısı.....	13
Şekil 2.5. Varfarin metabolizması.....	14
Şekil 2.6. CYP2C9 gen polimorfizmlerinin şeması.....	16
Şekil 4.1. Genotipin gruplara göre dağılımı.....	57
Şekil 4.2. Kanayan hastaların endoskopi sonuçları.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

A III:	Antitrombin III
ACE:	Anjiotensin converting enzim
AF:	Atrial fibrilasyon
AFI:	Atrial Fibrillation Investigators;
AFFIRM:	Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management;
APC	:Argon plazma koagulasyon
aPTT	:Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı
Arg	:Arginin
BAFTA	:Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged;
Ca	:Kalsiyum
CYP450	:Sitokrom P 450
CYP2C9	:Sitokrom P 450 2C
Cys	:Sistein
EDTA	: Etilendiamin tetra asetikasid
F	:Faktör
GGC	:Gamaglutamil karboksilaz
H	:Helikobakter
HRA	:Histamin reseptör antagonisti
INR	:İnternational normalized ratio
İle	:İzolösün
ISI	:İnternational sensitivity index
Leu	:Lösün

MDR1	:Multidrug rezistance gene 1
Nd-YAG	:Neodymium-doped yttrium aluminium garnet
NSAİİ	:Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
OAK	:Oral antikoagülasyon;
PAI	:Plazminojen aktivatör inhibitörü
PPI	:Proton pompa inhibitörü
PT	:Protrombin zamanı
PZR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
SPAF	:Stroke Prevention in Atrial Fibrillation;
SPORTIF	:Stroke Prevention using an oral direct Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation
t-PA	:Doku plazminojen aktivatörü
TAE	:Tri-asetat
TDP	:Taze donmuş plazma
TF	:Doku faktörü
TFPI	: Doku faktörü yol inhibitörü
VKORC1	:Vitamin K epoksid redüktaz kompleks subünit 1
VWF	:Von willebrand faktör

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İlaç etkilerindeki kalıtsal farklılıkların klinik gözlemlenmesi ilk kez 1950’li yıllarda rapor edilmiştir (1-4). Aynı ilaca karşı farklı hasta cevabı iyi tanımlanmıştır (5). Genetik farklılığın ilaçların etkisindeki değişkenliğin %20-95’ini oluşturabileceği tahmin edilmektedir (6). Hastalığın doğası, ilaç etkileşimi, eşlik eden tedavi, organ fonksiyonu, yaş gibi ilaçların etkilerine tesir eden birçok genetik olmayan faktör olmasına rağmen artık ilaçları metabolize eden enzimleri, ilaç taşıyıcılarını ve ilaç hedeflerini kodlayan genlerdeki değişikliklere bağlı ilaç cevabında bireyler arası farklılıklara çokca örnekler vardır (7-9). Bu yeni genomik süreçde farmakogenomik, birçok genin etkisi ile hastanın ilaca verdiği yanıtın etkilerini değerlendirir (10-12).

Farmakogenetik kavramı literatüre 1950’lerde girdiği halde son 10 yılda özellikle moleküler tıptaki gelişmelerle ve kronik ilaç kullanılan hastalıklarda tedaviyi modifiye etmek açısından ümit olmuştur.

Varfarin venöz ve arteriyel tromboembolik bozuklukların tedavi ve profilaksisinde dünyada en yaygın olarak kullanılan oral antikoagülan maddedir (13). Atrial fibrilasyon, tekrarlayan inme, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve kalp kapağı protezinde profilaksi amacıyla kullanılır (14). Varfarinin terapötik aralığının dar olması ve bireylerarası etkisinin farklılık göstermesinden ötürü, tedaviye devam etmek oldukça güçtür (15). Uygun olmayan dozlarda, özellikle tedavinin başlangıç dönemlerinde, ağır kanamalara yol açabilir veya tromboemboliyi engellemede yetersiz korunmaya neden olabilir. Kişiler arası etkinlik farklılığının nedenleri arasında cinsiyet, yaş, vitamin K alımı, eşlik eden hastalık ve birlikte ilaç kullanımı sayılırken son yıllarda genetik farklılıklar temelinde değişen ilacın farmakokinetiğindeki ve farmakodinamiğindeki farklılıkların ana neden olduğu gösterilmiştir. Varfarinin sitokrom P 450 (CYP450) enzim sisteminden metabolize olduğunun keşfinden sonra bu enzimdeki polimorfik değişikliklerin ilaç yanıtında ve hatta yan etkilerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle varfarinin daha aktif formu olan S-varfarinin %80-85 oranında metabolizmasından sorumlu olan sitokrom P450 ailesinden IIC

alt ailesinin, 9. polipeptid (CYP2C9) enziminin polimorfik yapılarının varfarin metabolizmasını yavaşlattıkları gösterilmiştir (16-17).

Bu çalışma ile amacımız, varfarin kullanmakta iken üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması geçiren hastaların, CYP2C9 gen polimorfizmlerini ve kanamaya etkili faktörleri tespit etmek böylece varfarin tedavisine alınmadan önce hastanın genotipine göre ilaç dozunun öngörülmesi ve risk faktörlerinin değerlendirilmesini sağlamaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. HEMOSTAZ

Hemostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik mekanizmadır. Fizyolojik mekanizmanın kanın sıvı halde kalmasını sağladığı gibi, kan damarlarında herhangi bir travma sonucu oluşan kanamayı durdurduğu ve daha sonra aynı damarın fonksiyonunu devam ettirmesi için damarın pıhtıdan temizlenerek açıldığı ve bu fonksiyonu da hemostaz aracılığı ile gerçekleştirildiği bilinmektedir (18).

Hemostaza katılan başlıca komponentler damar duvarı, trombositler, pıhtılaşma faktörleri, pıhtılaşma inhibitörleri ve fibrinolitik sistem faktörleridir (19).

Normal hemostatik sistemi, trombosit tıkaçlarının oluşturulduğu primer hemostaz ve fibrin bantlarının oluşturulduğu sekonder hemostaz oluşturur.

Damar yırtılması veya zedelenmesini takiben;

- 1- Şiddetli damar daralması (20)
- 2- Trombosit tıkaçının oluşması (20, 21)
- 3- Kanın pıhtılaşması (20, 21)
- 4- Yaralı bölgede fibröz dokunun gelişmesi ve yarayı onarması yoluyla hemostaz gerçekleşmektedir (22).

2.1.1. Damar Spazmı

Kan damarı kesildikten veya yırtıldıktan hemen sonra, travmanın damar üzerine etkisi ile damar duvarı kasılır; bu hasarlanan damardan kan kaybının azalmasına neden olur. Kasılma sinirsel refleksler, lokal miyojenik spazm ve hasarlanan dokular ile trombositlerden kaynaklanan lokal humoral faktörler sonucu gelişir. Sinirsel refleksler, hasarlanan damar ve çevre dokulardan

kaynaklanan ağrı veya diğer uyarılar ile başlatılır. Damar spazmının büyük kısmı olasılıkla damar duvarına doğrudan hasarla başlayan lokal miyojenik kasılmalar sonucu gelişir. Daha küçük damarlarda spazm büyük kısmından vazokonstriktör bir madde olan tromboksan A₂'yi serbestleştiren trombositler sorumludur. Damar ne kadar çok zedelenirse spazm derecesi o kadar büyük olur; buna göre keskin bir aletle yaralanan kan damarı ezilen bir damardan daha çok kanar. Bu lokal damar spazmı dakikalar ve hatta saatlerce sürebilir ve bu süre içinde trombosit tıkaçı oluşumu ve kan pıhtılaşması gelişir (22).

2.1.2. Trombosit Tıkaçı Oluşumu

Akan trombositler hasarlı bir damarın altındaki subendotelyal dokuyla temas ettiği zaman kollajene, integrin reseptör glikoprotein (GP) Ia/IIa aracılığıyla ve von Willebrand faktöre (vWF), GP Ib/IX-V reseptörü aracılığıyla bağlanırlar. Bu bağlanma trombositlerde erken aktivasyon işleminin başlamasına neden olur ve trombositler şekil değişikliğine uğrayarak psödopodları uzar. Trombositlerin GPIb/IX-V ile vWF'ye bağlanması diğer integrin reseptörü olan GPIIb/IIIa'da değişikliğe neden olur ki, bu da vWF'ye daha sıkı bağlanmayı sağlar (23).

Adezyonu, trombositlerin agregasyonu takip eder. Agregasyon veya trombositlerin birbirine yapışarak küme oluşturması esnasında trombositlerin GPIIb-IIIa reseptörleri ve fibrinojen ara bağlayıcı molekül görevi üstlenir. Trombositlerde fosfolipaz aktivasyonu araşidonik asit üzerinden tromboksan A₂ sentezine varacak reaksiyonlarla trombosit agregasyonuna neden olacaktır (18).

2.1.3. Pıhtılaşma

Pıhtılaşma; kanamanın durması sırasında damar dışında, tromboz sırasında ise damar içinde meydana gelir. Pıhtılaşma; trombositlerin aktive edilmesine ve onlarla birlikte, çoğu plazmada bulunan pıhtılaşma faktörleri adlı özel proteinlerin etkileşmesine bağlı kompleks bir olaylar zinciridir. Pıhtılaşma faktörleri tablo 2.1'de özetlenmiştir. Hemostaz sırasında zedelenen damar çeperinde aktive edilen trombositler primer tıkaçı oluştururken, plazma

koagülasyon faktörleri o bölgede aktive olarak lokal pıhtılaşma olayını başlatır

Plazma faktörleri	Amaç
-------------------	------

(24).

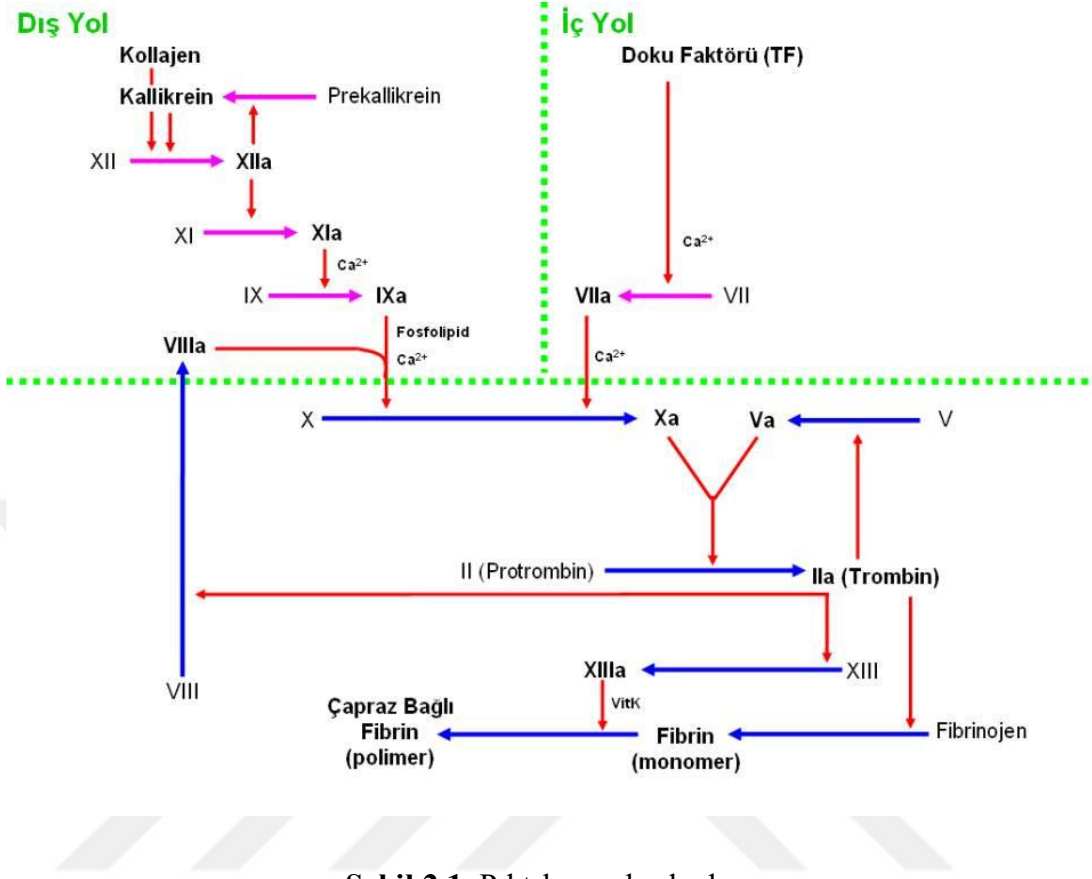
Pıhtılaşma faktörlerinin önemli bir bölümü (faktör II, VII, IX, X, XI, XII ve prekallikrein) fonksiyonel bakımdan serin proteazlardır. Bu faktörler pıhtılaşma dışında plazmada inaktif prekürsör yani zimojen şeklinde bulunurlar. Faktör (F) II, VII, IX ve X'un N ucuna yakın kısmında yer alan 9-12 adet glutamat rezidüsü, faktörlerin karaciğerdeki biyosentezinden sonra gamma karboksilasyona uğramasına imkan sağlayarak, faktörlerin kalsiyum (Ca) bağlayıp pıhtılaşma için aktifleşmelerine mücade eder. Bu faktörlerin aktivasyonu için diğer faktörlerden farklı olarak Ca ve potasyuma ihtiyaçları vardır. F II'nin aktivasyonu sonucu trombin oluşur (25).

FV, VIII ve doku faktörü non enzimatik protein kofaktörleridir. FV plazmada serbest olarak ve trombositler içinde bulunurken, FVIII damar endotelinde sentez edilip VWF'ye bağlı olarak bulunur. Trombin, FV ve FVIII'i aktive ederek FIX'un etkinliğini artırır. Bir diğer non enzimatik faktör ise, yüksek molekül ağırlıklı kininojendir. İn vitro tromboplastin testlerinde FXII'nin kofaktörü olarak pıhtılaşmaya katkıda bulunur (26).

İN vivo pıhtılaşma ekstrinsik yolakla başlarken in vitro pıhtılaşma intrinsik yolakla başlar ve her ikisi ortak yolla devam eder. İntrinsek yolak F IX, X, XI ve XII ile başlayıp ortak yolla devam ederken; ekstrinsik yolak ise damar zedelenmesi ile başlayıp, faktör VII ve X'un aktivasyonu ile devam eder ve ortak yolakla fibrin oluşması takip eder. Pıhtılaşma yolağının ortak kısmı ise F Xa, Ca²⁺, FVa ve trombosit kaynaklı fosfolipid miçellerinin yardımı ile protrombini trombine dönüştürerek başlar. Trombin fibrinojeni fibrine dönüştürür, trombosit agregasyonunu uyarır (24) . Şekil 2.1'de pıhtılaşma kaskadı gösterilmiştir.

I. Fibrinojen	Fibrinin öncülüdür
II. Protrombin	Fibrinojeni fibrine dönüştüren, FV, VII ve XIII' ü aktive eden ve trombomodüline bağlanınca protein C'yi aktive eden serin proteaz trombinin öncülüdür. Vit K'ya bağımlıdır.
V. Proakselerin	FVa'ya aktive olunca, protrombini aktive eden FXa/Va/fosfolipid kompleksinde enzim FXa için kofaktör olarak görev yapar. Aktive olmuş protein C tarafından inaktive olan trombosit alfa granulozda bulunur.
VII. Prokonvertin	Doku faktörüne bağlanır ve sonra aktive olarak F IX ve X' u aktive eden F VIIa/doku faktörü kompleksinin enzim bileşenini oluşturur. Vitamin K' ya bağımlıdır.
VIII. Antihemofilik globülin	F VIIIa'ya aktive olunca, F X'u aktive eden F IXa/VIIIa/ fosfolipid kompleksinde enzim, F IXa için kofaktör olarak görev yapar. Aktive protein ile inaktive olur. F V ile ortak özellikleri vardır. Plazmada VWF faktörüne bağlı olarak dolaşır.
IX. Christmas faktör	FIXa' ya aktive olunca faktor X' u aktive eden FIXa/VIIIa/ fosfolipid kompleksinde enzim olarak işlev görür. Vitamin K' ya bağımlıdır.
X. Stuart-Prower faktör	FXa' ya aktive olunca protrombini aktive eden F Xa/Va/ fosfolipid kompleksinde enzim olarak işlev görür. Vitamin K' ya bağımlıdır.
XI. Plazma tromboplastin öncülü	FXIa' ya aktive olunca kalsiyum iyonları dışında, kofaktör gerektirmeyen bir reaksiyonda faktor IX' u aktive eder. Yüksek molekül ağırlıklı kininojen ile biyomoleküler kompleks olarak dolaşımında bulunur.
Prekallikrein, fletcher faktör	Temas aktivasyonunun resiprokal reaksiyonunda yer alarak FXIIa tarafından kallikreine aktive olur; kallikrein ise FXII' nin FXIIa' ya aktive edilmesini katalize eder. Yüksek molekül ağırlıklı kininojen ile biyomoleküler kompleks olarak dolaşımında bulunur.
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen	FXI ya da prekallikrein ile biyomoleküler kompleks olarak dolaşımında bulunur. Negatif yüklü bir yüzeye emildiğinde FXI ve prekallikreini de yüzeye adsorbe eder.
XII. Hageman faktörü, temas faktörü	Negatif yüklü yüzeyler ya da kallikrein tarafından F XIIa' ya aktive olunca temas aktivasyon reaksiyonlarında prekallikrein ve F XI' i aktive eder ve in vitro olarak kanın pıhtılaşmasını tetikler
Hücre yüzey faktörleri Doku faktörü, Doku tromboplastini	Perivasküler fibroblastlar, vücut ya da ortam sınırlarındaki epitel hücreleri (ör. Deri, amniyon ve GİS sistemlerdeki epitel hücreleri) ve sinir sistemindeki gliyal hücreler gibi belirli doku hücrelerinin membranında kendiliğinden bulunan bir lipoproteindir. Patolojik durumlarda, aktive monositler ile makrofajlarda ve muhtemelen aktive damar endotelinde de gelişebilir. Bazı tümör hücrelerinde bulunur.
Prokoagulan fosfolipid	FVII' ye bağlanması, hemostazda kanın pıhtılaşmasını başlatan anahtar reaksiyondur. Aktive trombositler ve başka dokulardaki hücrelerin yüzeyinde bulunan asit yapsında fosfolipid (öncelikle fosfatidil serin) FX' un FIXa/VIIIa/ fosfolipid aktivatoru ve protrombinin FXa/Va/ fosfolipid aktivatörünün bileşeni olarak işlev görür. Doku faktöründe lipid bölümü olarak işlev görür.
Trombomodulin	Trombinin endotel hücresi yüzeyinde bağlandığı bölümdür. Trombin trombomoduline bağlandığında kolayca protein C' yi aktive eder.

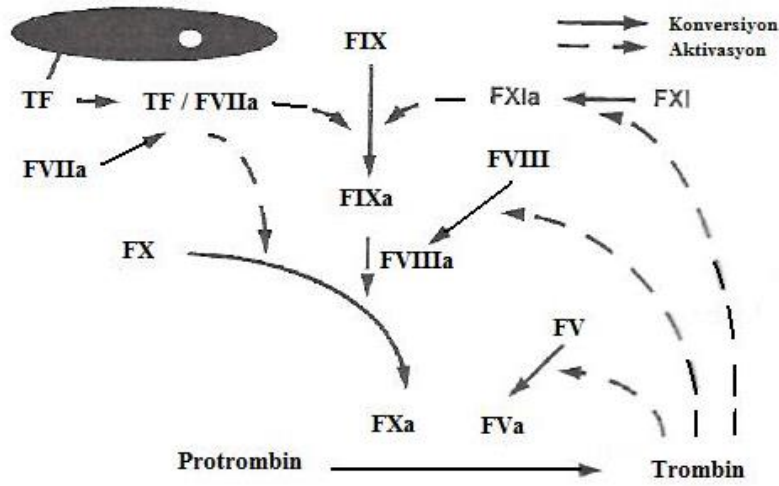
Tablo 2. 1. Pıhtılaşma faktörleri



Şekil 2.1. Pıhtılaşma kaskadı

Son yıllarda klasik pıhtılaşma kaskadının yerine yeni bir hipotez oluşturuldu. Bu hipoteze göre pıhtılaşmanın aktivasyonu endotel zedelenmesi sonucu kanla temas eden subendotelyal hücrelerden açığa çıkan doku faktörü (TF) ile başlamaktadır. Plazmada bulunan FVII veya FVIIa, TF'ne bağlanarak TF/FVIIa kompleksini oluşturur ve bu kompleks FX ve FIX'u aktive eder. Bu aşamadan sonra, FX aktivasyonu hemen hemen tamamen FIXa ve FVIIIa üzerinden (intrensek yol) olur. FXI eksikliğinde hafif de olsa kanama diyatezi gözlenmesi nedeniyle, ilk başta TF/FVIIa tarafından oluşturulan FIXa'nın yeterli miktarda olmadığı, normal pıhtılaşma için FXIa tarafından da bir miktar FIX aktivasyonu gerekli olduğu düşünülmektedir. FXI aktivasyonunun mekanizmaları net olarak anlaşılmamıştır, ancak kaskad hipotezinde olduğu gibi pıhtılaşmanın başlangıcında değil de TF/FVIIa yoluyla bir miktar FX aktivasyonu ve trombin oluşumu sağlandıktan sonra, trombin tarafından aktive edildiği

sanılmaktadır. Ayrıca FXI'in çok yavaş da olsa kendi kendini aktive edebildiği gösterilmiştir (27). Şekil 2.2'de bu hipotez şematik halde gösterilmiştir.



Şekil 2. 2. Alternatif hipoteze göre pıhtılaşma kaskadı

2.1.4 Fibrin stabilizasyonu

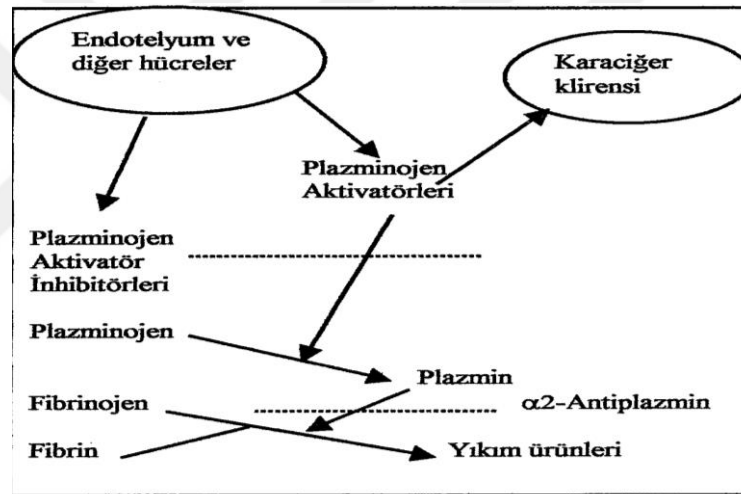
Koagülasyonun son basamamağdır. Trombin tarafından aktive edilen F XIII hidrojen bağlı fibrini, daha stabil kovalent peptid bağlı fibrine dönüştürür. Faktör XIIIa, ayrıca fibrinin fibronektine, onun da kollojene bağlanmasını kolaylaştırır, böylece fibrin kollajene bağlanabilir (28).

2.1.5 Fibrinolizis

Fibrin oluşumu ile birlikte fibrinolizis de başlar. Fibrinojen ve fibrin plazminin proteolitik etkisi için substrat görevi görürler. Trombin özgün olarak fibrinojeni sadece fibrinopeptid A ve B'ye ayırır da, plazmin ise fibrinojen ve fibrini bir çok yerinden ayırır. Plazminin normalde inaktif zimogen formu olan plazminogen olarak bulunur. Plazminojen aktivatörleri doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz olmak üzere iki tiptir. Fibrin, plazminojen ve t-PA ile tersiyer bir kompleks oluşturur. T-PA tarafından plazminojenin aktivasyonu ile

plazmin oluşur, lokal fibrinolizis gerçekleşir ve istenmeyen fibrin ortadan kaldırılır. Dolaşıma katılan plazmin hızla başta α 2-antiplazmin olmak üzere doğal inhibitörlerce nötralize edilir . Bu nedenle plazminin proteolitik aktivitesi fibrin çöktüğü yerle sınırlı kalır ve sistemik bir hal almaz (28). Şekil 2.3’de fibrinolizis reaksiyonu gösterilmiştir.

Bu aktivatörler, plazminojen aktivatör inhibitörlerince (PAI) inaktive edilir. Bilinen PAI’ler arasında en tanınmış PAI-1’dir. FXIIa ve diğer temas faktörleri fibrinolitik aktivite oluşturabilseler de bunun fizyolojik önemi henüz belirlenememiştir (28)



Şekil 2.3. Fibrinolizis reaksiyonu

2.2. PIHTILAŞMA TESTLERİ

Plazmanın pıhtılaşma fonksiyonunun yeterli olup olmadığını kontrol etmek için iki in vitro test kullanılır.

2.2.1. Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ)

Hem intirinsik hem de ortak koagülasyon yolunu ölçer (faktör XII, XI, IX, VIII, X, V ve II). Bu ölçüm için, kalsiyum iyonu ve fosfolipidle beraber sitratlı plazma

kaolin gibi temas yüzeyi ile aktive edilir. Kullanılan ajanlara göre normal aPTT süresi 25-38 saniye arasında değişir (23)

2.2.2. Protrombin zamanı (PZ)

Bir kalsiyum şelatörü ile pıhtılaşmaz hale getirilmiş kanın rekalsifikasyonundan sonra 'tromboplastin' ilave edilerek yapılır. Doku faktörüne bağımlı yolağın yani ekstrinsek yolağın kontrolünü yapmak için uygulanır. Çeşitli ülkelerde farklı tromboplastin kaynağı kullanıldığından PZ'yi değerlendirmek, hastaların takibi açısından zor olduğundan International Normalized Ratio (INR) kavramı Uluslararası Trombofili Derneği'nce kabul edilmiştir.

ISI: Tromboplastinin uluslararası duyarlılık indeksi.

Ne kadar düşükse pıhtılaşma faktörlerine duyarlılığı o kadar yüksektir.

INR= (hastadaki PZ/ortalama normal kontrol PZ) ^{ISI}

Oral antikoagülan alanlarda, hastanın ilaca verdiği yanıtı izlemenin en iyi yolu PZ tayini ve INR takibidir (24).

2.3. TROMBÜS OLUŞUMU

Damar içinde tromboz eğiliminin belirmesinde veya trombozun meydana gelmesinde, damar çeperinin durumu yanında, trombositlerin aktivasyonu, pıhtılaşma faktörleri ve bazı reolojik faktörler rol oynar. Trombüsün oluşumu, daha önce belirtildiği gibi, hemostaz (kanamanın durması) olayına benzer, ancak damar içinde olur. Trombozun bileşimini belirleyen faktör, onun oluştuğu yerdeki kan akımının niteliğidir. Bu nedenle venlerde ve arterlerde oluşan trombüsler arasında, oluşma mekanizması, bileşim ve diğer nitelikler bakımından önemli farklar vardır. Bu farklar nedeniyle tedavi yaklaşımı değişkenlik gösterir (25).

Venöz trombüs, kan akımının yavaş olduğu büyük ven dallarının çeperlerinde, pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğine bağlı olarak gelişir. Venöz trombüs fibrinden zengindir ve damara yapışan kısmından başka, lümeninde sarkan tarafla da akciğere veya başka damarlarda emboliye neden olabilir. Kalp

boşluklarında oluşan trombozlarda venöz tipe benzediğinden, aynı emboli riskleri kalp trombüslerinde de mevcuttur. Arteriyel trombüs ise, endotel disfonksiyonu ve arter çeperinin bozulması sonucu trombositlerin aktivasyonu sonucu oluşur. Arteriyel trombüsler daha çok küçük damarlarda tıkaçıcı olurlar ve en sık da serebral trombüslere neden olurlar (29).

Tromboemboliye yatkınlık yaratan risk faktörleri tablo 2.2’de sıralanmıştır (25).

Tablo 2.2 Tromboemboliye yatkınlık yaratan risk faktörleri

Kazanılmış risk faktörleri	Kahtsal risk faktörleri
Postoperatif veya posttravmatik immobilizasyon	Faktör V mutasyonları
Konjestif kalp yetmezliği, Miyokard enfarktüsü, Konstriktif perkardit	Protein C eksikliği
Sepsis	Protein S eksikliği
Kanser	Disfibrinojemi
Yaşlılık	Plazminojen bozuklukları
Daha önce geçirilmiş tromboembolizm	Kardiyak ritm problemleri
Östrojen tedavisi	Uzun QT sendromları
Lupus antikoagülan varlığı	
Polistemia vera	

2

.4. DOĞAL ANTİKOAGÜLAN MEKANİZMALAR

Kanda sadece pıhtılaşmaya yol açan faktör ve mekanizmalar değil; onları baskılayıp dengeleyen antikoagülan mekanizmalar da vardır. Bu sayede normal ve bütünlüğü bozulmamış damarlar içinde tromboz olmaz. Antikoagülan

mekanizmalar, damar endotelinden kaynaklanan antikoagülan maddelere ve plazmada bulunan karaciğer kaynaklı antikoagülan faktörlere bağlıdır. Plazmada bulunan antikoagülanların başlıcaları; antitrombin III (A III), protein C ve lipoproteine eşlik eden koagülasyon inhibitörüdür. AIII ; trombin, faktör Xa, IXa ve XIIa ile kallikrein gibi intrinsek ve ortak yolağa katılan pıhtılaşma faktörlerini inaktive eder. Protein C, pıhtılaşma faktörlerine yapıca benzer ve sentezi için K vitaminine bağımlıdır. Kofaktörü de yine K vitaminine bağımlı olan protein S'dir. Herediter protein C defekti görülenlerde venöz tromboz riski artmaktadır (26). Doku faktörü yol inhibitörü (TFPI), FXa ve FVIIa-TF kompleksine bağlanarak FX'un FVIIa-TF tarafından aktivasyonunu önler (23).

2.5. ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

Antikoagülan faktör etkinliğini arttırarak, pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini veya sentezini bozarak pıhtılaşmayı inhibe eden ve böylece kanın koagülasyon yeteneğini azaltan ilaçlardır. Özellikle venöz trombüslerde etkilidirler, arteryel trombüslerde etkinlikleri sınırlıdır(25).

Antikoagülan ilaçlar etki mekanizmalarındaki farka göre ikiye ayrılırlar:

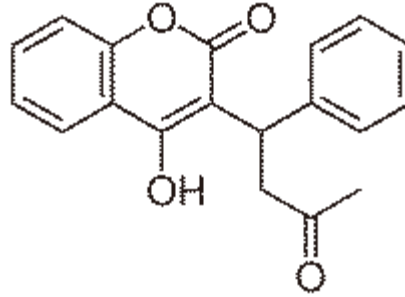
Heparin: Antitrombin III etkinliğini arttırarak ve bazı pıhtılaşma faktörlerini inaktive edererek dolaysız etki yapar.

Oral antikoagülanlar: Karaciğerde K vitaminine bağlı olarak yapılan plazma faktörleri (protrombin F VII, F IX ve F X) sentezinin esas olarak son basamağını bozarak dolaylı etki yaparlar. Vitamin K'nın sentezini etkilediğinden ötürü, tedaviye son verdikten sonra bile ilacın etkisi birkaç gün devam eder (22). Bu grupta, en sık kullanılan ilaç varfarindir.

2.5.1. Varfarin

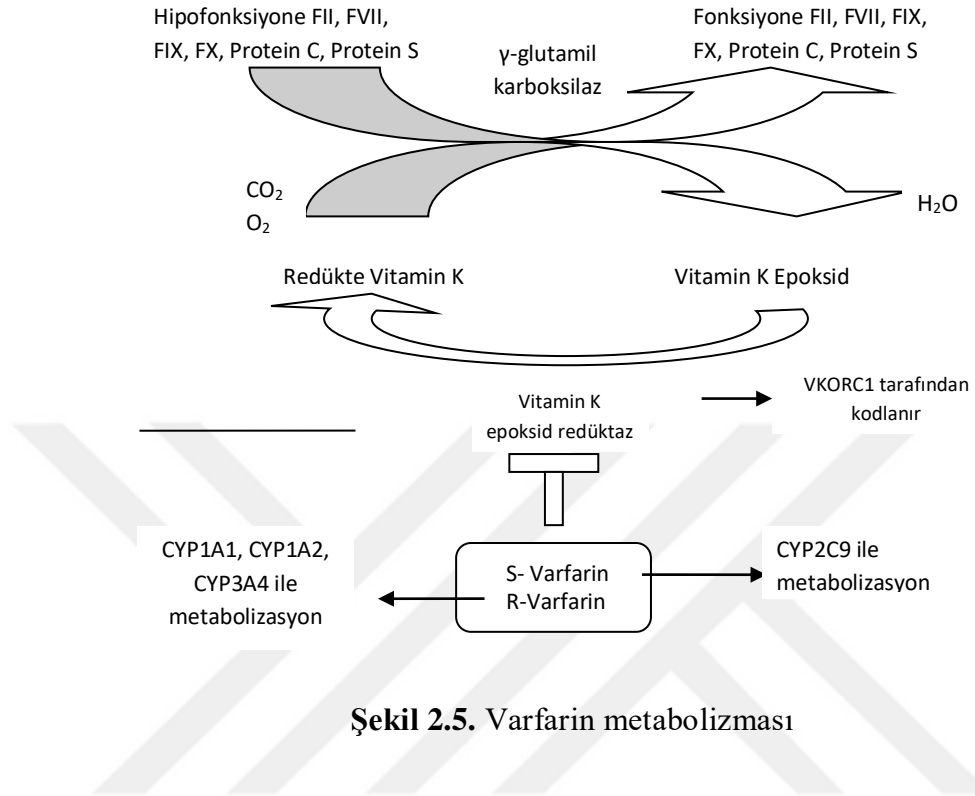
Kuzey Amerika ve Avrupa'da tromboembolik tedavi için en sık reçetelenen ilaçtır (30). Varfarin vitamin K epoksid redüktaz kompleks subunit 1 (VKORC1) geni tarafından kodlanan vitamin K epoksid redüktaz (VKOR)

enziminin spesifik inhibitörüdür (31,32). Varfarin yapısı şekil 2.4’de gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Varfarinin moleküler yapısı

Varfarin antikoagülan etkisini, vitamin K’nın epokside formundan redükte formunun yeniden üretilmesini engelleyerek gösterir (33). Redükte vitamin K, vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (FII, FVII, FIX ve FX) posttranslasyonel gama karboksilasyonunu katalize eden gama glutamil karboksilaz (GGC) enziminin esansiyel kofaktörüdür. Böylece varfarin, vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonel olgunlaşmasını engeller ve pıhtılaşmaya mani olur (34, 35). Şekil 2.5’de varfarinin metabolizması gösterilmiştir. Konjenital GGC ve VKORC1 eksikliği olan hastalar bozulmuş hemostaza sahiptirler ve bu durum sırası ile kombine vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktör eksikliği tip 1 ve 2 olarak bilinir (31,36). VKORC1 de fonksiyonel anormallikler kumarin tipi antikoagülanlara direnç oluşturur (varfarin direnci) (31).



Şekil 2.5. Varfarin metabolizması

Klinik olarak kullanılan varfarin kimyasal karışımdır; (S) varfarin (R) varfarinden 5 kez daha kuvvetli bir antikoagülandır ve günümüzde kullanılan varfarin bu iki kimyasaldan oluşmuştur (37).

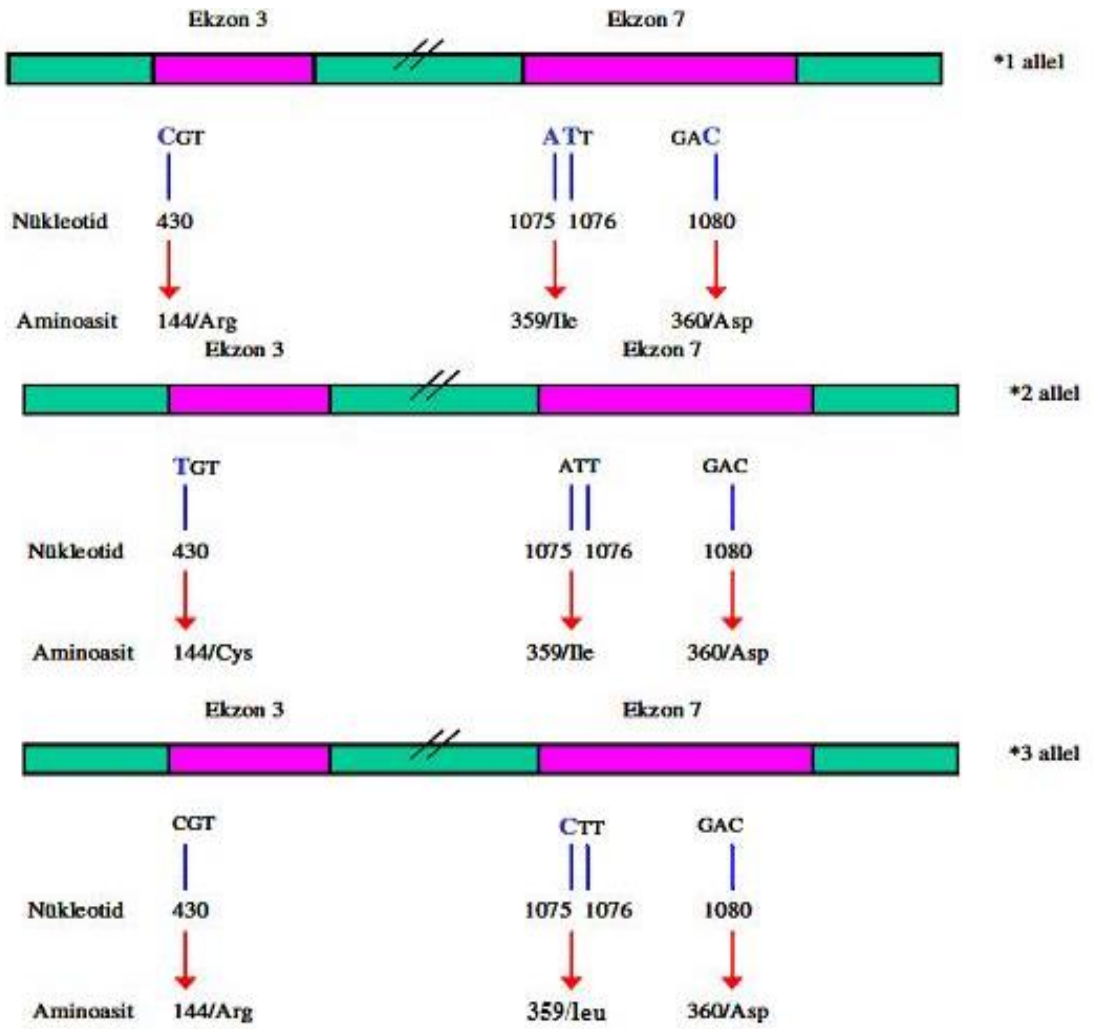
Varfarinin yarı ömrü ortalama 40 saat ve etkisi 2-5 gündür (38). İlaç oral olarak alındıktan sonra tamamen emilir ve 4 saat içinde plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. Karaciğerde CYP450 enzim sistemi ile metabolize edilir, çok az bir miktarı değişmeden safra ve idrar ile atılır (39). S enantiomeri CYP2C9 tarafından 7 hidroksi varfarine dönüştürülüp safraya atılırken, R enantiomeri CYP1A1, CYP1A2 ve CYP3A4 ile metabolize edilerek inaktif alkole dönüştürülerek idrarla atılır (40). Varfarin dozu ve varfarine cevap arasındaki ilişki genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Bu faktörler ilacın absorpsiyonunu, farmakokinetiği ve farmakodinamiğini etkiler.

2. 5. 1. 1 Varfarin etkinliğinde genetik faktörler

CYP2C9, 3A4, 1A2 ve 1A1 de genetik varyasyonlar etkin varfarin dozunda bireysel değişikliklere yol açabilir (41,42). Bu dördü arasında en çok üzerinde çalışılan izomer CYP2C9'dur. Günümüze kadar CYP2C9'un 50'den fazla varyantı tanımlanmıştır (43).

İnsan CYP2C9 geni yaklaşık 55 kb uzunluğundadır ve kromozom 10q24.2 üzerinde yer alır (44, 45). En yaygın alel CYP2C9*1 olarak adlandırılır ve vahşi tip olarak kabul edilir. CYP2C9 geninde yaklaşık 24 adet varyasyon tanımlanmıştır ve günümüzde CYP2C9*2 (Arg144cys) ve CYP2C9*3 (ile359leu) fonksiyonel olarak iyi tanımlanmıştır (46). Şekil 2.6'da CYP2C9 geninin polimorfizmleri gösterilmiştir. Her iki allel varyantı S-varfarinin eliminasyonunda azalma ile sonuçlanır. CYP2C9*3 varyantı vahşi tip enzime göre %5'ten daha az etkinlik gösterirken CYP2C9*2 vahşi tip enzimin %12'si kadar aktivite gösterir (47-49).

Genetik farklılığın enzim aktivitesini değiştirdiği gösterildiğinden, polimorfizmlerin toplumlar arası sıklık farklılıklarını göstermek için etnik kökene dayalı çalışmalar yapılmıştır. En sık rastalan 3 polimorfizmin toplumlar arası sıklık farklılıkları tablo 2. 3'de gösterilmiştir



Şekil 2. 6. CYP2C9 gen polimorfizmlerinin şeması

Tablo 2. 3. CYP2C9 polimorfizmlerinin etnik farklılıkları

Etnik köken	Kaynak	*1 *1	*1 *2	*1 *3	*2 *2	*2 *3	*3 *3	N
Beyaz ırk	Scordo ve ark (30)	102	24	22	4	3	2	157
	Margaglione ve ark(50)	88	62	28	0	2	0	180
	Yasar ve ark (51)	287	80	50	2	8	3	430
Afrikan/ Amerikan	Sullivan-Klose ve ark (52)	97	2	1	0	0	0	100
Türk	Aynacioglu ve ark (53)	308	90	86	5	6	4	499
Japon	Nasu ve ark (54)	209	0	9	0	0	0	218
Kore	Yoon ve ark (55)	561	0	13	0	0	0	574

Varfarin farmakogenetiğinde rol aldığı düşünülen bir diğer basamak ise, varfarinin transportundan sorumlu ATP Binding Cassette (ABCB) grubundan multidrug resistance gene 1(MDR1)'dir ki daha önce Wadelius ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MDR1 C3435T polimorfizminin düşük doz varfarin dozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilişki şimdiye kadar tek bir çalışmada gösterildiğinden, tekrar çalışılması ve olası ilişkinin gösterilmesi gerektiği diğer araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır (56-57).

VKORC1 geni 2004 yılında Rost ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Gen 16p11.2'de lokalize, 4,1 kb uzunluğunda olup 3 ekzonu vardır. Vitamin K epoksit redüktaz enzimini kodlar, bu enzim vitamin K'yı indirgeyerek vitamin K'ya bağımlı faktörlerin gama karboksilasyonunu sağlar. Aminoasit değişikliğine yol açan mutasyonlar ilk kez varfarin rezistansı gösteren hastalarda saptanmıştır (58). VKORC1 haplotiplerinin varfarin dozu ile ilişkisini gösteren ilk çalışma

Reider ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (59). Bu çalışmada 10 farklı tek nükleotid polimorfizmi çalışılmış ve bunların varfarin dozu ile ilişkisi gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalar ile VKORC1 geninin sık rastlanan polimorfizmleri saptanarak bu polimorfizmlerin değişen varfarin doz ihtiyacı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (60-63).

Faktör IX propeptitteki bir mutasyon kumarin türevi ilaç kullanan hastalarda PT'de uzama olmadan FIX'da selektif azalmaya sebep olabilir (64). FIX aktivitesi diğer vitamin K bağımlı faktörlerde %30-40'lık bir azalma var iken normalin %1-3'ü kadardır. Propeptid kodlayan bölgede 2 ayrı mutasyon bildirilmiştir. Popülasyonun %1.5'undan azında görülür ve vitamin K antagonistlerine abartılı faktör IX azalması ile sonuçlanır. Faktör IX daki bu selektif azalma antikoagülan tedavi sırasında artmış kanama ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (64,65).

2. 5. 1. 2. Varfarin etkinliğinde çevresel faktörler

İlaçlar, diyet ve hastalıklar gibi çevresel faktörler varfarinin farmakokinetiğini değiştirebilir. Sonuç olarak herhangi bir ilaç ya da bitkisel ajan kullanılmaya başlandığında INR normalden daha sık takip edilmelidir (66). İlaç etkileşimi ve eşlik eden hastalık durumunda INR değişikliği tablo 2. 4, tablo 2. 5 ve tablo 2.6 'da belirtilmiştir (66-67).

Tablo 2. 4. Varfarinle kombinasyonda INR'yi arttıran ilaçlar

asetaminofen	gemfibrozil	nalidiksik asid	selecoxib
allopürinol	glukagon	naproksen	serivastatin
aminosalisilik asid	halotan	neomicin	sertralin
amiodarone	heparin	norfloksasin	simetidine
HCl	ibuprofen	ofloksasin	siprofloxacın
argatroban	ifosfamid	olsalazin	sisapride
aspirin	indometasin	omeprazol	simvastatin
atenolol	influenza virus aşısı	oksandrolon	stanozolol
azithromisin	itrakonazol	oksaprozin	streptokinaz
bivalirudin	ketoprofen	oksimetolon	sulfametizol
capecitabine	ketorolak	pantoprazol	sulfametoksazol
danazol	kloramphenicol	paroksetin	sulfinpirazon
dekstran	klorpropamid	penicillinG	sulfisoksazol
dekstrotiroksin	klaritromicin	intravenöz	sulindak
diazoksid	klofibrat	pentoksifilin	tamoksifen
diklofenak	lansoprazol	fenilbutazone	tetrasiklin
dikumarol	lepirudin	piperasilin	tiroid hormonu
diflunisal	levamisol	piroksikam	tikarsilin
disülfiram	levofloksasin	propafenon	tiklopidin
doksisiklin	levotiroksin	propoksifen	doku plazminojen aktivatör (t-PA)
eritromisin	liotironin	propranolol	tolbutamid
esomeprazol	lovastatin	kinidine	tramadol
etakrinik asid	mefenamik asid	kinin	trimethoprim/sulfametoksazol
ezetimib	metildopa	rabeprazol	ürokinaz
fenodiol	metilfenidat	rofecoksib	valdecoksib
fenofibrat	metilsalisilat (topical)	sefamandol	valproat
fenoprofen	metronidazol	sefazolin	vitamin E
flukonazole	mikonazole	sefoperazon	zafirlukast
fluorouracil	mikonazole (intravaginal, oral, sistemik)	sefotetan	zileuton
fluoksetin	morisizin	sefoksitin	
flutamid		seftriaksone	
fluvastatin			
fluvoksamin			
gefitinib			

Tablo 2.5. Varfarinle kombinasyonda INR'yi azaltan ilaçlar

aminoglutetimid amobarbital azathiopürin butabarbital butalbital fenobarbital karbamazepin klordiazepoksid klortalidon klozapin	kortikotropin kortizon dikloksasilin glutetimid griseofulvin haloperidol meprobamat 6-merkaptopürin nafsilin paraldehid	pentobarbital primidon raloksifen rifampin secobarbital spironolacton sukralfat trazodon vitamin C (yüksek doz) vitamin K
--	--	--

Tablo 2.6. Varfarinle kombinasyonda INR'yi hem arttıran hem de azaltan ilaçlar

alkol atorvastatin hidroklorid fenitoin kloral hidrate kolestyramin metimazol	morisizin hidroklorid pravastatin prednison propiltiourasil ranitidin siklofosfamid
---	--

Tablo 2. 7. INR'yi etkileyen hastalıklar

Düşük INR	Ödem, herediter kumarin direnci hiperlipidemi, hipotiroidizm, nefrotik sendrom
Yüksek INR	Kanser, infeksiyöz hepatit, kollajen doku hastalıkları sarılık, hipertiroidizm, malnütrisyon, konjestif kalp yetmezliği, diare, ateş, steatore, hepatik hastalıklar, vitamin K eksikliği

2.6. ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMASI

Üst GİS kanaması, özefagusun üst kısmı ile Treitz ligamanı arası herhangi bir yerden lümen içine olan kanamaları kapsar (68). Genellikle GİS kanamalarının %85'i üst GİS kaynaklıdır. Bu kanamaların da %70-80'i kendiliğinden durur (69-71).

Üst GİS kanamasının görülme sıklığı; her 100.000 kişide yaklaşık 40-150 kişidir ve hastalığa bağlı mortalite %6-10 arasında değişir (72,73). Üst GİS kanaması sebebiyle hastaneye başvuranlar içinde, altmış yaş üstü gruptakilerin oranı 1920'lerde %10 iken günümüzde bu oran %60'tır (74-76). Mortalite oranları, en yüksekten en düşüğe; kanayan özefagus varisleri, gastrik ülser, duodenal ülser şeklinde sıralanır (69). Ölümlerin çoğu 60 yaş üzeri yaşlı hastalarda ve ciddi kalp hastalığı, kanser, böbrek yetmezliği gibi ek ağır hastalığı bulunanlarda olmaktadır. Başka bir sebeple hastanede yatmakta olan hastalarda kanama geliştiğinde mortalite %40 olarak bulunurken, 60 yaş altında olup da birlikte başka ciddi bir hastalığı veya malignitesi olmayanlarda ise bu oran %0.6 olarak tespit edilmektedir (74-76).

Üst GİS kanaması, A.B.D.'de yıllık 250.000-300.000 hastane başvurusuyla 2.5 milyon dolar sağlık harcamasına neden olmaktadır (77,78). İngiltere'de ise yıllık 100.000 hastanın 100'ünde üst GİS kanaması gözlenmektedir (79). 1991 yılındaki verilere göre üst GİS kanama atağı ile hastaneye başvuran her hasta için tedavi giderleri 3180 dolardır (72).

2.6.1. Üst gastrointestinal sistem kanamalarında etyoloji

Üst GİS kanamalarının değişen epidemiyolojik görüntüsü gençlerde peptik ülserle bağlı kanamalarda azalma ve yaşlılarda aspirin ve non steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağlı kanama oranlarında artma ile karakterizedir (76). Tablo 2.8'de başlıca üst GİS kanama nedenleri görülme sıklıkları ile verilmiştir.

Üst GİS kanamalarının demografik dağılımı, büyük oranda sosyoekonomik faktörlere bağlıdır. Lezyonların dağılımı dünyanın değişik yerlerinde ve değişik hasta toplumlarında farklılık gösterir. Peptik ülser, banliyölerde daha sık görülürken, gastrik ve özefageal varis kanamalarına, şehir merkezindeki hastanelerde daha sık rastlanır. Gastrit insidansı NSAİİ alanların sayısını gösterir (75,80,81). Üst GİS kanaması gelişimi için majör risk faktörleri; geçirilmiş üst GİS kanama öyküsü, aspirin veya NSAİİ kullanımı, Helicobacter (H) pylori enfeksiyonu, antikoagülan veya antitrombosit tedavi, eroziv özefajit, perioperatif dönem, yoğun bakım ünitesinde tedavi ve Zollinger Ellison sendromu olarak tanımlanmaktadır (72).

Tablo 2. 8. Üst gastrointestinal sistem kanaması nedenleri.

Nedenler	Görülme sıklığı
Gastroduodenal ülserler	%50
Akut gastrik mukozal lezyonlar	%15-30
Gastrik-özefagus varisleri	%20
Mallory-Weiss yırtıkları	%8
Watermelon Stomach	%3-5
Anjiyodisplazi	%1-2
Dieulafoy hastalığı	%2
Hiatus hernileri, özefajitler	%5
Mide tumor ve polipleri	
Aortaduodenal fistuller	
Damar lezyonları	
İnce barsak lezyonları (Crohn hastalığı, anjiyodisplazi, tm)	
Hemobilia	

Peptik ülser üst GİS kanamalarının en sık rastlanılan sebebidir ve hastaların 1/2 -2/3'ünde mevcuttur. Peptik ülserli hastaların yaklaşık %10'unda kanama ilk semptom olabilir ve peptik ülserli hastaların %20'sinde en az bir kez

kanama gelişir. Geçmişte, duodenal ülser mide ülseri oranları 10/1 şeklindeydi ve erkeklerde daha fazla olduğu biliniyordu. Günümüzde ise bu oran 4/1'dir ve cinsiyet farklılığı yoktur (74,75,80,82). Bir çalışmada, bunun nedeninin; H. pylori eradikasyonu yapılması ve NSAİİ kullanılması olarak belirtilmiştir (83). Duodenal ülserler gastrik ülserlerden 4 kat daha fazla kanar. Peptik ülserli hastaların %10-15'i masif olarak kanar ve bu hastaların %20'sinde cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulur. Kanama komplike ülser hastalığının halen en öldürücü formudur. Yaşlılarda ülser nedeniyle ölümlerin nedeni; %80 oranla akut kanama atağıdır (74,75,80,82). Bütün peptik ülserlerde kanamaya bağlı mortalite %5-10 arasında değişir. Tıbbi tedaviyle ülser kanaması durdurulur ve tekrar kanama gelişmezse, mortalite %2'den aza iner; bu durum, peptik ülser kanamalarının %70'inde görülür. Hastaların %25'inde ise tekrar kanama gelişir ve mortalite %25'e çıkar. Olguların %5 kadarında ise tıbbi tedaviye rağmen kanama devam eder ve mortalite %30'un üzerine çıkar (84). Peptik ülser patogenezinin daha iyi anlaşılması ve kanamanın cerrahi dışı endoskopik tedavilerle kontrol altına alınabilmesi ile yaklaşık 1995'lerden beri cerrahi ve mortalite oranları keskin bir biçimde düşmüştür (82).

Özefageal ve gastrik varisler üst GİS kanamalarının yaklaşık %10'undan sorumludur ve prognozu en kötü olan gruptur. Çünkü %70'i masif kanamaya neden olur. Pediatrik popülasyonda üst GİS kanamalarının %95'i genelde ekstrahepatik portal venöz obstrüksiyona bağlı varis kanamalarıdır. Siroz ve portal hipertansiyona bağlı varis kanamaları tüm üst GİS kanama ataklarının %50-75'ini oluşturur (75,84). Özefagus varisi bulunan hastaların üst gastrointestinal sistem kanama ataklarının %30-40'ı peptik ülser ve Mallory-Weiss gibi varis dışı nedenlere bağlıdır. Müdahale edilmediğinde, özefagus varislerine bağlı ilk üst GİS kanama atağının %30-50 mortalite oranı vardır. Kanama sonrası ilk 2 yıl içerisinde %70 tekrar kanama riski vardır (74). Siroz hastalarının %90'ında özefageal varis gelişir ve bunlarında %25-30'unda kanama olur (82). Mortalite riski, özefagus varislerinde gastrik varislere göre daha yüksektir (84).

Portal hipertansiyonlu hastalardaki akut kanama ataklarının %8-20'sinden portal hipertansif gastropati sorumlu tutulur. Bu lezyonun tipik özelliği mukoza ve submukozada venöz ve kapiller ektaziler gelişmesidir. Geçmişte portal hipertansiyonu olup eroziv gastritten kanadığı düşünülen grubun giderek gastropati grubu olduğu daha yaygın olarak kabul edilmektedir. Benzer mukozal değişiklikler, duodenumda da olabilir ve portal hipertansif duodenopati adını alır (74).

Hasta popülasyonuna bağlı olarak, üst GİS kanamalarının 1/3'ünü diffüz gastritin akut mukozal lezyonları meydana getirir. Yine başlı başına bir antite olan stres ülseri şok, sepsis, cerrahi, travma, yanık nedeniyle oluşan Curling ülseri ve intrakraniyal patoloji veya cerrahi ile oluşan Cushing ülseri şeklinde oluşan gastroduodenal lezyonları içerir. Curling ülserleri çok sayıda görülebilir ve yanıklı vücut alan yüzdesi arttıkça sıklığı artar. Yanık hastalarının %12'sinde görülürler. Geçmişte, yoğun bakım ünitelerinde stres ülserleri sık görülmekteydi, ancak resüsitasyon ve postoperatif bakım geliştikçe stres ülserleri daha az görülmeye başlandı (69,75). Kanama masif ve hayatı tehdit edici olabilir ve kritik hastalarda klinik prezentasyon şeklindedir. Bu durum kronik NSAİİ kullanan hastalarda da gözlenir. Endoskopik olarak kronik NSAİİ kullanan hastaların büyük bir kısmında gastrit bulgusu saptanır fakat bu lezyonlardan kanama %1'den daha az oranda gözlenir (82).

İlk kez 1929'da tarif edilen Mallory-Weiss sendromu çoğunlukla masif GİS kanamasına yol açan bir diğer nedendir. Alkol kullanımının yoğun olduğu merkezlerde insidansın yüksek olmasına karşın, küçük yerleşim merkezlerinde insidans %3'lere kadar düşmektedir. Tüm üst GİS kanamalarının %10- 15'ini teşkil etmektedir (85). Bu hastaların ortalama yaşı 60'dan fazladır ve %80'i erkektir. Alkolizm, hastalığa bağlı kanama diatezi, hiatal herni ve NSAİİ kullanımı sıklıkla eşlik eder ve %10 oranında masif kanamaya neden olur. Siroz ve portal hipertansiyonla beraber koagulopati olan hastalar %3 oranında mortaliteyle en yüksek risk grubudur (82).

Midenin adenokarsinom gibi neoplazileri, adenom, anjiyom, leiomyom, leiomyosarkom, lenfoma ve lösemisi, dieulafoy vasküler malformasyonları, aortoenterik ve arteriyo-özefageal fistüller, arteriovenöz malformasyonlar, Crohn hastalığı, hemobilia, enfeksiyöz özefajit, pankreas kaynaklı kanama, watermelon stomach, barret ülserleri, herediter elastrodistrofi, Rendau-Osler-Weber hastalığı, hiatus hernisi ve reflü özefajit üst GİS kanamasının diğer nedenleri arasındadır (75,82,85).

2.6.2. Üst GİS kanamasında öykü, belirti, bulgu ve yaklaşım

Akut üst GİS kanaması, genellikle hastanın acile başvurmasına neden olan dramatik belirtilerle kendini gösterir. Bunlar hematemez, melena, hematokezya veya hızlı kan kaybının diğer belirtileridir. Hematemez kan kusma anlamındadır. Parlak kırmızı renkte taze kan, pıhtı parçaları veya kahve telvesi şeklinde ağızdan olan kusmaları içerir. Kahve telvesi görünümü, kanın midede hidroklorik asit ile karşılaşmasına bağlı olarak asitin hematine dönüşmesiyle meydana gelir. Ağrılı veya ağrısız olabilir. Melena, siyah, katran gibi cıvık ve yapışkan, kötü kokulu dışkılamadır. Melena oluşması için 50-60 ml kan yeterlidir. Melena hemen hemen her zaman (%95) üst gastrointestinal kanaldan olur fakat distal ince barsak ve sağ kolondan da olabilir. Melena, kanama durduktan sonra bir süre daha devam eder. Hematokezya, parlak kırmızı veya vişne çürüğü ('maroon') renğinde kanın anüsten çıkışına denir. Barsağa giren kanın hangi renkte dışarı atılacağını, kanamanın yeri, kanamanın hızı, kaybedilen kanın miktarı, barsak transit hızı ve gaitayla karışım hızı belirler. Ayrıca lümeneye dökülen kan miktarı arttıkça barsak transit hızı da artar. Bu nedenle, barsak pasajının hızlandığı masif üst GİS kanamalarında, özellikle kan pıhtısı veya vişne çürüğü tarzında hematokezya %5-10 gibi bir oranda görülebilir. Oransal olarak az da olsa, bir kısım ciddi GİS kanaması olan hasta, herhangi bir açık kanama bulgusu olmaksızın, kan hacmi kaybının ve aneminin yol açtığı belirtilerle başvurabilir. Bu belirtiler arasında; halsizlik, dispne, senkop, solukluk, angina, soğuk terleme, bilinç bulanıklığı, ajitasyon ve şok sayılabilir (74,76,84).

Ülser kanamalarında gizli kanaması olan hastalar, dispeptik yakınmalar ve halsizlik ile gelir; tetkiklerinde hipokrom mikrositer anemi saptanır. Gizli kanama oranı mide ülserlerinde duodenumdakilerden çok daha yüksektir. Genellikle hafif kanamalarda günlük işler sürdürülür. Bazen kanama, miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği, serebral atak gibi yeni olaylara neden olabilir (80).

Oral demir preparatları, yakın tarihli dişeti veya nazofarenks kanamaları dışkıya siyah renk verebilir. NSAİİ, salisilatlar, kortizon, varfarin, heparin gibi ilaçlar sorgulanmalıdır. Ayrıca üst GİS kanama nedeni olabilecek kronik karaciğer hastalığı, alkol-sigara kullanımı, daha önce geçirilmiş kanama atağı, kanser varlığı, arteriyel greft yerleştirilme öyküsü, karın ağrısı, öğürme, barsak alışkanlığında değişiklik, kilo kaybı ve gastrointestinal hastalıkların aile öyküsü hastalara sorulması gereken noktalardır. Hastada sarılık, assit, palmar eritem, jinekomasti, spider angiom, karın cildinde venöz kollateral, testiküler atrofi, duputyren kontraktürü gibi kronik karaciğer hastalığına ait belirti ve bulgular olması da etyoloji hakkında fikir oluşturabilir (70,74,76,86). Hastaya fizik muayene içerisinde mutlaka rektal tuşe yapılarak melena veya hematokezya ayrımı yapılmalıdır (74).

Hastalarda üst GİS kanaması varlığını anlamının en basit yollarından biri nazogastrik sondayla mide sıvısının aspirasyonudur. Fakat hastaların %20-25'inde nazogastrik aspirasyonun normal olabileceği akılda tutulmalıdır. Nazogastrik sondadan devamlı taze kırmızı kan gelmesi aktif kanamayı düşündürür. Nazogastrik aspirasyon sıvısının safralı olması kanayan postpilorik bir lezyonu ekarte ettirmez, kanamalı duodenal ülseri olan hastada %16 oranla nazogastrik lavaj temiz olabilir (72,74,76). Yapılan bir çalışmada nazogastrik aspirasyon içeriği ile endoskopide yüksek riskli lezyon görülme olasılığı karşılaştırılmış ve nazogastrik aspirasyonun sensitivitesi 48.4, spesifitesi 75.8 bulunmuştur. Bu bilgi klinisyene erken endoskopi gerekliliği hakkında fikir verebilir çünkü; endoskopik tedaviden en çok faydalanacak hastalar kanlı nazogastrik aspirasyon içeriği olanlardır (87). Ayrıca nazogastrik irrigasyon ile endoskopi öncesi mide

boşaltılabilir (72,74). Aynı zamanda pulmoner aspirasyon riski de azaltılmış olur (82).

Fizik muayenede öncelikle vital bulgular değerlendirilir. Kanamanın hemen sonrasında birçok hastada vazovagal reaksiyon sonucu bradikardi ve vazodilatasyon olabilir; ancak bu durum geçicidir ve kısa sürede yerini kompensasyon için gelişen taşikardiye bırakır (76,84). Arteriyel tansiyon, nabız sayısı ve cilt rengi hastanın hemodinamisi hakkında hekime bilgi veren çok değerli bulgulardır ve var olan semptomlardan ve hematokrit değerinden daha güvenilirdir (74,75). Ortostatik hipotansiyon tanısı, “Tilt” testiyle konulur ve kan hacminin %20’sinden fazlası kaybedildiğinde ortaya çıkar (70,86). Masif kanama deyimi ise kişinin kan hacminin %30’unu akut olarak kaybetmesi halinde yani aşikar hipovolemik şok bulguları saptandığında kullanılmaktadır (85). Tablo 2. 9’da kanama miktarı ile ilişki bulgular verilmiştir.

Tablo 2. 9. Kanama miktarı ve bulgular

Kan kaybı (ml)	<750	750-1500	1500-2000	>2000
Kan kaybı (%)	<15	15-30	30-40	>40
Nabız	<100	100-120	120-140	>140
Kan basıncı (mmHg)	>100	>100	<100	<100
Nabız volumu	Normal	Azalmış	Azalmış	Azalmış
Solunum hızı	14-20	20-30	30-35	>35
Saatlik idrar çıkışı (ml)	>30	20-30	<20	<20
Mental durum	Ciddi anksiyete	Hafif anksiyete	Anksiyete/konfüzyon	Konfüzyon/letarji
Sıvı tedavisi	Kristaloid	Kristaloid	Kristaloid/kolloid/ kan	Kristaloid/kolloid/ kan

Kanama şiddetinin tayini, olayın olası seyri ve tekrarlama riskinin değerlendirilmesi için önemlidir. Birçok gastroenterolog hastanın durumunu kanama bulguları ile belirler ancak genel olarak çeşitli skorlama sistemlerinin kullanılması önerilir. Skorlama sistemleri, farklı klinikler arası sonuçların karşılaştırılmasını ve hastanın durumunun tek biçimde tanımlanmasını sağlar (88). Akut üst GİS kanamalarında belki de en iyi bilinen risk değerlendirmesi Rockall skorlamasıdır. Bu skorlamanın ilk amacı hastanın mortalite olasılığı hakkında fikir vermektir. Rockall skorlaması akut üst GİS kanaması olan 4185 vakanın mortalite için bağımsız risk faktörlerinin değerlendirildiği prospektif bir çalışma ve sonrasında 1625 hastadan oluşan başka bir grup hastanın aynı çalışmada prospektif olarak değerlendirilmesiyle geliştirilmiştir. Skorlama tablo 2. 10'de gösterilmektedir (86,88,89).

Hastanın ilk değerlendirilmesinde önerilen testler; hemogram, kan grubu ve beraberinde serolojik uyumluluk testleri, koagülasyon grubu, EKG, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT) ve böbrek fonksiyon testleridir (90).

Düşük risk kategorisindeki hastalarda (0-2 puan) kanama şiddeti zayıf veya ortadır. Eşlik eden vital hastalık yokluğunda hastanın durumu stabildir. Rekürren kanama riski %6 gibi düşüktür ve mortalite %2'dir. Bu grup hastalar iç hastalıkları kliniğinde takip edilebilir ve bu hastalara hızlı bir akışla endoskopi yapılabilir (başvurudan maksimum 24 saate kadar). Üç ve daha yüksek skorlarda hasta monitörize edilmeli, hemodinamisi kontrol edilmeli, ve endoskopi yapılmalı. Endoskopik muayenenin olası sonucu ile birlikte genel parametreler hastanın sonraki hospitalizasyon yerini belirler. Gerçek acil durumu 8 ve üzeri skora sahip olan hastalar oluşturur. Rekürren kanama riski %40 iken kanama nedeniyle ölüm oranı da %40'dır. Bu yüzden yoğun kanayan, nabzı 100 vuru/dk üzeri, 100 mmHg altında arterial basıncı olanlar, 60 yaş üzeri hastalar multidisipliner yaklaşımın (anestezist, gastroenterolog, cerrah) uygulanabileceği birime gönderilmelidir (91-94). Sıvı replasmanı sonrasında endoskopik muayene yapılmalıdır

Tablo 2. 10. Rockall risk skorumlama sistemi

Parametreler	Skor
A. Yaş	
≥ 80	2
60-79	1
< 60	0
B. Şok	
Hipotansiyon, sistolik kan basıncı <100 mmHg	2
Taşikardi, sistolik kan basıncı ≥ 100 mmHg ve nabız > 100/dak	1
Şok yok, sistolik kan basıncı ≥ 100 mmHg ve nabız < 100/dak	0
C. Yandaş hastalık	
Bobrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, yaygın malignite	3
Kardiyak yetmezlik, iskemik kalp hastalığı, başka majör yandaş hastalık	2
Majör yandaş hastalık yok	0
D. Endoskopik tanı	
Üst gastrointestinal kanser	2
Butun diğer tanıları	1
Lezyon yok, yeni kanama bulgusu yok, Mallory-Weiss lezyonu	0
E. Major yeni kanama bulgusu	
Üst gastrointestinal sistemde kan, yapışık pıhtı, görülebilir veya fişkirir tarzda kanayan damar	2
Normal veya yalnızca koyu noktasal lezyon	0
Endoskopi öncesi skor: A+B+C. Total skor: A+B+C+D+E.	
Minimum skor: 0 Maksimum skor: 11	
Risk kategorisi: yüksek (≥5), orta (3-4) ve düşük (0-2).	

Üst GİS kanamalarının tanısı, takibi ve tedavisinde kullanılan en önemli yöntem üst gastrointestinal sistem endoskopisidir ve altın standart olarak kabul edilmektedir (90).

Selektif anjiyografi tanıda en yararlı radyolojik yöntemlerden birisidir. Endoskopinin yetersiz kaldığı durumlarda uygulanır. Çölyak veya süperior mezenterik arter kateterize edilerek, radyopak madde injekte edilir. Kanama odağının gösterilebilmesi için 0.5-1 ml/dak. kanama olması gerekir. Arteriyel

lezyonların %90'ı bu yolla teşhis edilebilir (70,74,75,84). Anjiyografi üst GİS kanaması olan hastaların %1'inde uygulanmakta ve bu incelemelerin üçte birinde tanı koymaktadır. Günümüzde yerini çoğunlukla endoskopiye bırakmış ve daha çok alt gastrointestinal sistem kanamalarında başvurulan bir tetkik yöntemi haline gelmiştir (70).

Rutin baryumlu radyolojik incelemelerde kanayan ülseri görmek zordur. Pıhtıların endoskopiyle mideden tamamen uzaklaştırılması gereklidir. Radyolojik incelemede varislerin %50 oranında gösterilmesi mümkündür (84). Fakat baryum çalışmaları üst gastrointestinal serilerde kontrendikedir, çünkü gastrointestinal kanaldaki baryum varlığı radyonüklid ve anjiyografik çalışmaları engeller (75). Acil durumlarda pek kullanılmayan splenoportografi ile özefagus varisleri kolayca görülebilir (84).

Radyonükleer metodlarla tanı, fazla invaziv olmayan bir yöntemdir. Teknisyum 99m sülfür kolloid kullanılır. Dalak ve karaciğer tarafından fazlaca tutulduğundan ve kolloid kandan çabuk temizlendiğinden kanama her zaman gösterilemeyebilir. Yine hastaların çoğunun aktif kanamamasına bağlı olarak kanama yeri belirlenemeyebilir. Fakat işlem 24 saat boyunca birkaç kez tekrarlanabilir. Sintigrafik yöntem negatifse genellikle anjiyografide de görüntü elde edilemez (84,95). Sintigrafik taramalarda kanamanın tespiti için 0.1-0.2 ml/dak.'lık bir kanama gerekmektedir (75). Kanama hastanın hemodinamik dengesini zorluyorsa sintigrafiden vazgeçilerek direkt anjiyografi yapılmalıdır (85).

Kanamanın yerinin saptanmasında bir başka yöntem olarak, hastaya radyopak işaretli bir bant yutturulur. Bant Treitz ligamanını geçtikten 5 dakika sonra intravenöz fluoressein verilir. Bant çıkarılır ve ultraviyole ışığı altında incelenir. Bant hem fluoressein, hem de kan içeriyorsa aktif kanama var demektir, bulaşmış fluoresseinin bant üzerindeki yerine göre kanama bölgesi hakkında fikir sahibi olunur (84).

Acil ünitesine başvuran üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastaya ilk yapılması gereken yeteri kadar geniş, en az iki damar yolu açılarak sıvı resusitasyonuna başlanması ve hava yolu açıklığının sağlanmasıdır. İntravenöz resusitasyonda damar hacmini genişletecek kolloid sıvılar ve kolay perfüze olabilecek kristalloid sıvılar tercih edilmelidir. Kristalloid olarak öncelikle NaCl solusyonu tercih edilir, çoğu hastada 1-2 lt, volum kaybını düzeltir, buna rağmen hasta halen şokta ise plazma genişleticiler ve kan transfüzyonu gereklidir çünkü kan hacminin %20'si kaybolmuştur (73,76).

Geniş lümenli nazogastrik tüp yerleştirilmeli ve aspire edilerek midede biriken eski kan pıhtıları boşaltılmalı, kanama derecesi değerlendirilmelidir. Hastanın oral alımı kapatılmalıdır. Hastanın durumu kritikse idrar çıkışının takibi, nazal oksijen uygulanması, monitorizasyon, santral venöz basınç takibi de uygulanmalıdır. İdrar miktarı saatlik 50 ml civarında tutulacak şekilde santral venöz basınç ve mümkünse pulmoner arter kama basınç ölçümüyle, kontrollü olarak sıvı ve kan uygulanmasına devam edilir (78,84). Hastanın hemodinamisi sıvı resusitasyonuna yanıt vermiyorsa ve kanama devam ediyorsa, şok tablosu mevcutsa, hematokrit gençlerde %25'in ve yaşlılarda %30'un altında ise ve kötü doku oksijenizasyonuna bağlı angina gibi semptomlar var ise eritrosit suspansiyonu ve taze donmuş plazma (TDP) verilerek açık yerine konulmaya çalışılır. Hızlı mayi replasmanına rağmen kan basıncı yükseltilemeyen hastalarda dopamin ve benzeri vazopressorler kullanılabilir (68,74). Üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastanın kan hacminin takibinde en çok kullanılan test hematokrit tayinidir. Transfüzyon miktarı hematokrit takibi ve hemodinamik parametrelerin izlenmesiyle ayarlanır (70). Hemoglobin ve hematokrit tayini kanamanın erken fazında doğru bilgi vermez (96). Eğer dışarıdan müdahale edilmezse kan kaybının miktarı 24-72 saat içerisinde tam olarak anlaşılır. Bu nedenle, başlangıçta umulandan yüksek gelen sonuçlar karşısında yanılmamak gerekir (74,75,84). Çoğu randomize olmayan serilerde kan transfüzyonu yapılan hastalarda daha kötü klinik sonuçlar bildirilmektedir, çünkü bu hastalar başlangıçta daha kötü durumdadırlar. Sadece küçük bir randomize çalışmada

transfüzyon yapılan ve bu konuda daha sınırlı yaklaşım sergilenen 2 grup arasında fark gösterilememiştir (76).

2.6.3. Tanısal ve terapötik endoskopi

Tanısal endoskopinin mortaliteyi azalttığına dair klinik çalışma yoktur, ancak terapötik endoskopi ciddi kanama olan hastalarda prognozu iyileştirmektedir (73,81).

Peptik ülserle bağlı üst GİS kanaması olan hastaya yaklaşım açısından temel yönlendirici, endoskopik olarak ülserin görünümüdür. Tablo 2. 11’de Forrest sınıflaması gösterilmiştir. Forrest sınıflamasında kanayan ülserler görünümüne göre şu şekilde sınıflanır ; Forrest 1a, fişkirir tarzda aktif kanama, Forrest 1b, sızıntı tarzında aktif kanama, Forrest 2a, kanamayan görünür damar, Forrest 2b, yapışık pıhtı, Forrest 2c, düz pigmente lezyon, Forrest 3, kanama bulgusu yok (78,97).

Tablo 2. 11. Forrest sınıflaması

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

Endoskopi üst GİS kanamalarında önemli tanısal ve tedavi edici yöntemdir. Endoskopi aktif kanamanın durdurulmasına, rekürrens oranının azalmasına, cerrahi girişimlerin azalmasına böylelikle kanama nedenli mortalitede azalmaya imkan sağlar (91,92,98). Endoskopik girişimlerin detaylı kontrendikasyonu olamamasına rağmen anılan tekniklerin ehil olmayan kişiler

tarafından uygulanmaması gerekliliği kavranmalıdır. Bununla birlikte geniş çaplı damardan kanamayla birlikte hemoglobinde ciddi düşüş, geniş çaplı ülser nişi, pylorun posterior duvarından veya mide küçük kurvatur üst kısmından kaynaklanan kanamalar gibi bazı durumlar endoskopik tekniklerin uygulanmasında verimliliği sınırlar (99-101). Kanamanın tamponlanmasında kullanılan endoskopik metotlar; enjeksiyon yöntemi, mekanik teknikler ve kontakt veya non-kontakt koagülasyonu içerir.

Enjeksiyon teknikleri belirli maddelerin iğne ile kanama bölgesine ya da direkt kaynağına verilmesini içerir. Salin içinde çözünmüş 1/10000 konsantrasyonunda adrenalin solusyonu en sık kullanılan maddedir (102). Tamponlama belirli bazı maddelerin kanama etrafına verilmesi ile gerçekleşir. Sklerozan maddeler (polidocanol, alkol) inflamatuvar yanıtı neden olur ve vasküler lümeninde pıhtı oluşumuna neden olur. Adrenalin harici diğer maddelerin enjeksiyonla verilmesi ve bunların daha fazla etkin olduğunu göstereni yeterli çalışma yoktur. Adrenalin 5-15 ml dozunda %95 oranında kanamayı baskılar fakat rekürrens %20 vakada izlenir (102-104).

Tamponlamanın mekanik metadları hemostatik klipslerin kullanılmasını içerir. Bunlar kanayan damarı mekanik kompresyon ile kapatırlar. Hemostatik klipslerin geniş uygulama oranı vardır tüm kanama nedenlerine kullanılabilir. Özellikle pulsatil kanamalarda veya kanamayan görünür damarlarda kullanılabilir. Çevre dokuyla birlikte kanayan damarı sıkıştırmak klips uygulaması için optimal metottur. Pilorun posterior duvarı ve küçük kurvatur klips uygulanması zor alanlardır. Teknik olarak komplikedir ve tecrübeli personel gerektirir. Bu metot termo koagülasyon kadar etkin enjeksiyondan daha etkindir (106-108).

Termo-koagülasyon kontakt ve nonkontakt olarak ayrılır. İlki heater prob, mono ve bipolar koagülasyon problemlerini içerir. Non kontakt metotlar argon plazma koagülasyon (APC) ve Neodymiumdoped-yttrium aluminium garnet (Nd-YAG) lazeri içerir. Kanamanın baskılanması kanayan damar etrafındaki yıkılan dokunun koagülasyonu sonu oluşur. Termo-koagülasyon teknikleri kanamayı

enjeksiyon yöntemleri kadar etkin baskılar (92,106). Kontakt metotlarından biri diğerine üstün değildir. Non kontakt metotlar kontakt metodlarla karşılaştırıldığında daha etkin olduklarını gösteren herhangi bir kanıt yoktur (90).

Non variseal üst GİS kanamalarının tedavisinde kanama rekürrensini azaltmak ve kanamayı baskılamak açısından endoskopik metotların etkinliği arasında önemli farklılık yoktur. Tedavi tekniğinin seçimi metotun ulaşılabilirliği ve kişinin tecrübesine bağlıdır. Belli vakalarda farklı metotlarla kombinasyon tedavisi akıllıcadır. Monoterapi ile karşılaştırıldığında kombine tedavinin yüksek etkinliği kanıtlanmıştır. Özellikle enjeksiyon tedavisinin koagülasyon ya da mekanik homeostaz ile kombine edilmesi önerilir (109-112).

Akut varis kanamalarının ilk basamak tedavisi endoskopik skleroterapi ve bant ligasyonuudur. Skleroterapi ve bant ligasyonu, balon tamponad ve farmakolojik tedaviden üstündür. Terapötik etkinliğinin yüksek olması ve aynı zamanda kanamanın kontrol edilip edilmediğini göstermesi nedeniyle; skleroterapiyi akut varis kanamasının tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edenler çoğunluktadır ve hastaların %80'den fazlasında hemostaz sağlanır. Aktif kanamada bant ligasyonu yapmak zor olabilir. Skleroterapi ve bant ligasyonunun akut varis kanamasını kontroldeki başarısı benzerdir. Gastrik varislerse skleroterapiden fayda görmezler, bu hastalara acil cerrahi girişim düşünülmelidir. Endoskopik tedavi sonrası, göğüs ağrısı, geçici disfaji, ateş ve plevral effüzyon görülebilmektedir. Fakat önemli olan tedavi yapılan yerde ülser gelişmesidir. Çünkü bu ülserlere bağlı ciddi kanamalar görülebilmektedir. En etkin profilaksi ve tedavi ise; proton pompa inhibitörleridir (PPI) (74,75,82,97).

Etkili endoskopik tedaviden sonra rekürren kanamada kontrol endoskopinin yapılması önerilir. Hastanın genel durumu olası endoskopik girişime elverişli ve endoskopik görüntüleme sağlanabiliyor ise farklı bir metot uygulanması önerilir (91,113). Ancak yeni rekürren kanamada cerrahi tedavi daha etkili gibi görünmektedir. Endoskopik tedaviler ile müdahale edilmiş rekürren kanamalarda %20-25 civarında cerrahi tedavi gereklidir (114). İlk tedavideki

başarısızlığı etkileyen faktörler rekürrensi işaret eden faktörlerle aynıdır. Bunlar: forest skoruna bağlı olarak yüksek risk, abondan kanama, geniş çaplı ülser niş ve yatağı, hastanın genel durumudur (115, 116).

Tamamlanmamış ilk endoskopik muayene, etkisiz endoskopik tedavi ve rekürren kanama hariçinde ilk bakıdan sonra 24- 48 saat içinde rutin endoskopik kontrol önerilmez (90).

2.6.4. Farmakoterapi

Farmakolojik tedavi üst GİS kanama tedavisinin bir parçası olduğu gibi kanama tekrarının önlenmesi hedefinde önemli bir yöntemdir. Tedavinin majör hedefi midede hidroklorik asit sekresyonunun etkili şekilde inhibisyonudur. Bu hemostaz için optimum durumu yaratır. Çünkü yüksek pH değerlerinde hemostaz elemanları doğru çalışabilmektedir (117-119). Literatür bilgileri pH'ın ez azından 72 saat 6'nın üzerinde tutulmasında PPI'ların kullanılmasını destekler. Histamin reseptör antagonistleri (HRA) ve plasebo ile karşılaştırıldığında kanama tekrarının önlenmesinde PPI'nın daha etkili olduğu izlenmiştir (120-124). PPI'lar kanama tekrarlama riski yüksek olan grupta (aktif kanama ve/veya görünür kanamayan damar) kanama tekrarlama oranını %2-3'e indirerek mortaliteyi azaltır (120,124,125). Bununla birlikte PPI uygulaması kan transfüzyon ihtiyacını, hastanede kalış süresini ve cerrahi girişim oranını azaltır (126,127). Son yıllarda; olası ülserden aktif kanamanın durdurulması, pıhtı oluşumu ve stabilizasyonu göz önüne alındığında PPI'ların intravenöz verilmesi önerilmektedir. Bazı çalışma grupları üst GİS kanmasının tanımlanmasından hemen sonra PPI tedavisi uygulamasının faydalarını göstermiştir (128). Yapılan çalışmalarda PPI etkinliğinin Asya orjinlilerde Kafkas orjinlilerden daha fazla olduğu görüldü. Bu gibi farklılıklar mide pH'ını 6'nın üzerinde tutmakta klinik etkinliği en yüksek olarak gösterilen esomeprazol kullanımı ile aşılabılır. Ross ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada intravenöz verilen esomeprazolün, omeprazol, rabeprazol, lanzoprazol ve pantoprazolden daha etkin olduğu iddia edildi (129, 130).

Bazı bilim adamları kanama rekürrensinden optimum düzeyde korunmak için PPI'ların intravenöz verilmesi gerekliliğini kabul eder. Önerilen doz 80 mg İV bolus ve sonrasındaki 72 saatte 8 mg/saat sürekli infüzyondur (91,113). Diğer yayınlarda kanama rekürrensini önlenmesinde ilacın verilmiş şeklinin (oral veya intravenöz) önemli fark yaratmadığı gösterilmiştir (126, 123).

Aktif kanayan ve kanama rekürrensi yüksek olan peptik ülser hastalarında 80 mg bolus sonrası 72 saat 8 mg/saat PPI infüzyonu gastroenteroloji çalışma grubu tarafından önerilmektedir. Kanama rekürrensi açısından orta risk grubunda (Forrest IIb, Forrest IIc) her 12 saatte 40 mg İV PPI verilmesi önerilir. Kanama rekürrensi açısından düşük risk grubuna çalışma grubu 12 saat arayla 40 mg PPI uygulanmasını önerir (131). PPI'lar en çok lokalizasyondan bağımsız olarak kanayan ülser hastalarında etkindir. En son çalışmalar endoskopik prosedürlerden birkaç saat önce uygulanan PPI tedavisinin yüksek olan komplikasyon oluşma riskini azalttığını öne sürer. Bu tarz yaklaşımlar endoskopik tekniklerin gerekliliğini azaltır (132).

Kanama rekürrensini azaltmakta daha düşük etkinliklerinden dolayı HRA'nın rutin kullanımı önerilmez (133). Bu grup ilaçların düşük etkinliği verildikten 1-2 gün sonra gelişen toleranstan kaynaklanır (134, 135). HRA'lar PPI yokluğunda kullanılabilir. Üst GİS kanaması tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar; nötralize edici ve mukoza koruyucu ilaçlar, somatostatin, vasopressin, helicobakter pylori eradikasyonu için antibiyotikler, vitamin K ve gastro-trombindir (136). Somatostatin ve analoglarının PPI'lar ile karşılaştırıldığında düşük etkinliklerinden ötürü üst GİS kanamalarında rutin kullanımı önerilmez (137). Bununla birlikte somatostatin visseral kan akımını azaltma özelliğinden dolayı endoskopinin yapılamadığı veya kontrendike olduğu hemodinaminin sağlanamadığı hastalarda kullanılabilir (138).

Somatostatin veya analogları, portal basıncı düşürebilir ve varis kanamalarını durdurabilir. Akut varis kanaması atağının tedavisinde veya profilaktik amaçla kullanılabilen birçok farmakolojik ajan mevcuttur. Sıklıkla

kullanılan ajanlar; vazopressin, glipressin, somatostatin ve oktreotiddir. İlaçların etkisi, portal kan akımını azaltma veya intrahepatik ve kollateral dolaşımdaki direnci düşürme yoluyla olur. Vazopressinin kullanımını kısıtlayan ciddi kardiyovasküler yan etkileri vardır. Birlikte sublingual veya intravenöz nitrogliserin verilmesi, yan etkileri önemli derecede azaltır. Terlipressin veya glipressin, vazopressinin sentetik analogudur ve vazopressinden farklı olarak ciddi kardiyovasküler yan etkisi yoktur. Sadece terlipressinin, varis kanaması sonrası mortalite oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçların kanama kontrolünde başarıları %70-90 arasında olup, biri diğerinden üstün değildir. Ayrıca pH'ı yükseltmek için antisekretuar tedavi verilmelidir (70,74,82,139).

2.6.5. Başarısız endoskopik ve farmakolojik tedavide yaklaşım

Kanamanın ya da rekürren kanamanın endoskopik teknikler ve farmakoterapi ile kontrol altına alınamadığı durumlarda cerrahi veya radyolojik prosedürler önerilir. Cerrahi tedavi yoğun kanayan kaynağın tanımlanamadığı veya kanama kaynağının lokalizasyonunun endoskopik girişim için uygun olamadığı (mide küçük kurvaturu, pilorun posterior duvarı) vakalarda önerilir. Cerrahi tekniğin seçimi kanamanın lokalizasyonuna, hastanın yaşına ve genel durumuna bağlıdır. Eşlik eden hastalığı olan yaşlılarda ve kanama rekürrensının yüksek olduğu hastalarda (arteriel kanama, > 2mm çaplı görünen damar, endoskopik girişim için istenmeyen bölgelerden kanama, 5 üniteden fazla kan replasmanına ihtiyaç duyan hastalar) ilk endoskopik müdahaleden sonra cerrahi girişim önerilir. Acil cerrahi müdahale gerektiren durumlarda diğer tüm endoskopik girişimler mortaliteyi belirgin şekilde artırır (68-70). Cerrahi girişim yöntemlerinden biri rezeksiyondur. Daha kısıtlı girişimler (ülserin eksizyonu, kanayan damarın bağlanması) ülser hastalığının tedavisinden çok kanamanın baskılanması için geliştirilmiştir (68-70).

Radyolojik metotların uygulanması popüler değildir. Bununla birlikte geleneksel cerrahi metodlara alternatif olabilir. Bu prosedür sol gastrik arterin ya da gastro-duodenal arterin embolizasyonunu içerir. Bu yöntem vazopressin veya

gelfoam, doku yapıştırıcıları, otolog pıhtı gibi ajanlar kullanılarak tedavide de uygulanabilir (73,74). Kanamanın rekürrens oranı %10 ve işlemin etkinliği %50-80 dir. Embolizasyon yapılan hastalar genellikle iki kez başarısız endoskopik girişim uygulanmış hastalardır (75,76).

2.6.6. Varfarinle ilişkili kanama

Avrupa topluluğunda popülasyonun yaklaşık %1'inin vitamin K antagonistleri ile antikoagüle edildiği düşünülmektedir (140). Bu oran popülasyon büyüklüğünden bağımsız olarak ülkeler arasında birbirine benzerdir. Ancak bu oran son yıllarda artmıştır ve bazı ülkelerde %1.7 olabileceği tahmin edilmektedir (141). Bu artışa katkıda bulunan majör etkenler toplumun yaşlanması ve yaşla birlikte artış gösteren tromboz, atriyal fibrilasyon ve aortik kapak hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıklarda artış olmasıdır (142).

Klinik çalışmalarda oral antikoagülan (OAK) ile majör kanama riskinin %2 civarında olduğu tahmin edilmektedir (143). Kohort çalışmalarında ise bu oran %1.0'den %7.4'e kadardır (143-144). Tablo 2. 12'da çalışmalarda bildirilen kanama oranları toplanmıştır. OAK kullanırken major kanama geçiren hastaların %1'i sonuç olarak ölmektedir (145). OAK yoğunluğunun belirsizliği ve eşlik eden hastalık, yaş, trombosit fonksiyonu, alkol kullanımı, hipertansiyon, inme hikayesi ve düşme ve/veya kanama gibi hastayla ilişkili faktörler yüzünden major kanamanın kesin insidansı bilinmemektedir (142). OAK ile ilişkili kanamanın fatal, majör, minör olarak tanımlanması yaygın olarak kullanılmakla birlikte kanamanın standart tanımı yapılmamıştır (146). Tablo 2. 13'de fatal, minör ve majör kanama tanımlamaları verilmiştir.

Tablo 2. 12. Randomize ve Kohort çalışmalarda varfarinle ilişkili majör kanama oranları

Çalışma tipi	Kaynak	OAK endikasyonu	Majör kanama oranı %/yıl
Randomize	SPORTIF III (147)	AF	1.8
	SPORTIF V (148)	AF	3.4
	AFFIRM (149)	AF	2.0
	SPAF II (150)	AF	4.2*
	SPAF III (151)	AF	2.1
	AFI (152)	AF	1.3
	BAFTA (153)	AF	1.9
Kohort	Hylek (144)	AF	7.2
	ATRIA (154)	AF	1.5
	Beyth (155)	Tüm nedenler	5.0
	Steffensen (156)	Tüm nedenler	6.0
	Fihn (157)	Tüm nedenler	1.0
	Landefeld (158)	Tüm nedenler	7.4
	Van der Meer (159)	Tüm nedenler	2.7

*Yaş>75

Tablo 2. 13. OAK ile ilişkili kanama tanımı

Fatal	Ölüme sebep olan kanama
Major	İntrakranial Retroperitoneal İntraoküler Kas içi kanama+ kompartman sendromu Kanamanın durdurulması için invazif prosedür gerekliliği Aktif kanama+SBP<90 mmHg, oligüri veya > 2 gr/dl hemoglobinde düşme
Minör	Diğer kanamalar

OAK kullanırken gelişen kanamalarda en yüksek ölüm riski intrakranial kanamadır ve hastaların %60 'a kadarı ölür (145).

2.6.6.1. Varfarin ile ilişkili kanamalarda tedavi

OAK kullanımı sırasında gelişen üst GİS kanamalarında tedavi OAK kullanmayan hastalardaki gibidir. Ancak hasta OAK ile antikoagüle olduğu için ilaç etkisi vitamin K analogları ile geriye döndürülmeli ve hastada eksik olan pıhtılaşma faktörleri TDP veya faktör ekstrileri ile yerine konmalıdır. Seçilecek metod INR ile tanımlanan aciliyet ve kanama şiddetine bağlıdır (145). OAK'nın etkisini geri döndürmek için 3 yol vardır:

1. Vit K antagonistinin kesilmesi,
2. Oral veya intravenöz K vitamini uygulanması,
3. TDP veya protrombin kompleks konsantreleri ile eksik olan pıhtılaşma faktörlerinin yerine konması.

OAK'ların etkisini geri döndürmek için kullanılacak yöntemin seçiminde OAK kullanma endikasyonu, dolayısı ile antikoagülasyon devamının gerekliliği ve kanama şiddetinin gerektirdiği antikoagülan etkinin geri döndürülme hızı göz önüne alınmalıdır (142). Minör kanama olgularında OAK'nın kesilmesi antikoagülasyonun düzeltilmesinde yeterli olabilir. Vitamin K verilmesi antikoagülan etkinin geri döndürülme hızını arttırır ve intravenöz verildikten 4-6 saat sonra, oral verildikten 24 saate kadar tamamen olmasada bariz INR cevabı oluşur. Majör kanamalarda mümkün olduğunca hızlı koagülasyon faktörlerinin verilmesi gerekir. TDP replasmanı vitamin K bağımlı koagülasyon faktörlerini yerine koyabilir ama koagülasyon kısmen düzelir ve bu zaman alır. Protrombin kompleks konsantreleri replasmanı 10-15 dakika içinde koagülasyonun tamamen düzelmesini sağlar (145). Fredriksson ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada TDP ile karşılaştırıldığında protrombin kompleks konsantreleri replasmanı sonrasında protrombin zamanında düzelme 4.6 kat daha hızlı ($p<0.001$) ve tedavi sonrası tamamen normalleşen hastaların oranı protrombin kompleks konsantreleri grubunda (%65) TDP grubundan (%31) daha fazlaydı (160).

Tablo 2. 14'de yükselmiş INR değerine sahip ve beraberinde kanama olan ya da olmayan erişkin hastaların yönetimi özetlemiştir.

Tablo 2. 14. Kanaması olan veya olmayan erişkin hastada yükselmiş
INR değerinin yönetimi *

INR terapötik hedefin üzerinde ama <5; ciddi kanama yok	Dozu azalt ya da atla, daha sık INR takibi yap, INR terapötik hedefte ise düşük doza devam et, eğer INR terapötik değerin hafif üzerinde ise doz azaltmak gerekemeyebilir (Grade 2C).
INR \geq 5 ama <9; ciddi kanama yok	Sonraki bir veya iki dozu atla, daha sık INR takibi yap, INR terapötik hedefte ise düşük dozda devam et. Alternatif olarak özellikle kanama riskinde artış varsa dozu atla ve Vitamin K1 ver (oral \leq 5 mg), gerekli cerrahi girişim nedeniyle daha hızlı INR düzeltilmesi gerekiyor ise INR nin 24 saat içinde düşeceği beklenilerek vitamin K1 (2-4 mg oral) verilebilir. INR hala yüksekse ek vitamin K1 (1-2 mg oral) verilebilir (Grade 2C).
INR \geq 9; ciddi kanama yok	Varfarin tedavisini kes, yüksek doz vitamin K1 (5-10 mg oral) ver. INR'nin 24-48 saatte düşmesini bekle. Daha sık INR takibi yap, gerekir ise ek vitamin K1 ver. INR istenen değere geriledikten sonra tedaviye düşük doz varfarinle devam et (Grade 2C).
INR yüksekliği ile birlikte ciddi kanama	Varfarin tedavisini kes ve Vit K1 (yavaş IV infüzyonla 10 mg) ver. Durumun ciddiyetine göre TDP veya protrombin kompleks konsantreleri ekle; rekombinant FVIIa, protrombin kompleks konsantrelerine alternatif olarak kullanılabilir, vitamin K1 her 12 saatte bir tekrarlanabilir (Grade 1C).
Yaşamı tehdit eden kanama	Varfarin tedavisini kes ve vitamin K1 (yavaş IV infüzyonla 10 mg) ile birlikte protrombin kompleks konsantreleri ver; rekombinant FVIIa protrombin kompleks konsantrelerine alternatif olarak kullanılabilir; INR ye bağlı olarak gerekirse tekrarla (Grade 1C).

* Yüksek doz vitamin K1 verildikten sonra varfarin tedavisinin devamı için endikasyon varsa vitamin k1'in etkisi geçene kadar düşük molekül ağırlıklı heparin ya da standart heparin verilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın şekli:

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 16.01.2009 tarih ve 08/107 numaralı karar ile izin alınmıştır. Tüm hastalara bilgilendirme formu okutulup, aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. Yapılan bu çalışma prospektif bir çalışmadır.

3.2. Olgu seçimi:

Bu çalışma Ekim 2007 ile Kasım 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde yapıldı. Çalışma için Gastroenteroloji servisine yatırılan varfarin kullanırken INR'si 3'ün üzerinde olan, üst gastrointestinal sistem kanaması geçiren hastalar seçildi. Çalışmaya toplam 37 (Erkek:19, Kadın:18) hasta dahil edildi.

Kontrol grubu olarak, aynı bölgede yaşayan coğrafi ve kültürel olarak benzer alışkanlığı olan, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş, varfarin kullanan, INR'si 3'ün altında stabil olan, kanama geçirmemiş 30 birey (Erkek:14, Kadın:16) çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar göğüs hastalıkları, kalp-damar cerrahisi ve kardiyoloji polikliniklerine gelen hastalardan seçildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların anamnez ve fizik muayene bilgileri, başvuru anındaki INR değerleri kaydedildi. Kullandıkları ek ilaçlar, aspirin ve NSAİİ kullanımı, eşlik eden hastalıklar, sigara kullanımı, aldıkları haftalık varfarin dozu sorgulandı.

Gastrointestinal kanaması olan hastalara üst GİS endoskopisi yapıldı. Hastaların INR değerleri yüksek olduğu için kanama riski nedeniyle biyopsi alınmadı. Kontrol grubunda yer alan hastalara da endoskopik inceleme önerildi. Ancak hasta onayı alınmadığından girişim yapılmadı.

Çalışmaya katılan tüm bireylerden 2 cc venöz kan EDTA'lı tüpe kanalı olarak periferik lökositlerden CYP2C9 gen polimorfizmi çalışıldı.

PT çalışılması için sitratlı tüpe kan alındı.

Karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık nedeniyle kognitif fonksiyonları bozuk olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Endoskopik değerlendirme

Hastalara başvuru anından sonraki ilk 24 saat içinde endoskopi yapıldı. İşlem sırasında Olympus GİF Q160 markalı endoskopi cihazı kullanılmıştır.

3.4. INR düzeyi tayini

PT ölçümü ACL TOP marka cihazda HemosiIL kiti kullanılarak yapıldı ve INR hesaplandı.

3.5. Genetik polimorfizm tayini

3.5.1 Kullanılan cihaz ve kimyasallar

- 1) Hibridizasyon cihazı (Profiblot T48, Tecan)
- 2) Thermal Cycler (Applied Biosystems, 2720)
- 3) Kuru ısı bloğu (CHB-202, Bioer)
- 4) Santrifüj (Micro 120, Hettich)
- 5) 1000'lük, 200'lük ve 10'lük mikropipetler (Eppendorf ve Gilson)
- 6) Deoksiribonükleik asit (DNA) izolasyon kiti (Invitex, Invisorb Spin Blood Kit)
- 7) PGX-HIV Strip Assay PZR ve hibridizasyon kiti (Vienna Lab)
- 8) Elektroforez (Biorad , Midi)
- 9) Güçkaynağı (Biorad)
- 10) Taq DNA polimeraz (Fermentas)
- 11) Ethidium Bromide (EtBr)
- 12) Tri-asetat (TAE) tamponu (Applichem)
- 13) Agaroz (Nü micropor, Prona)
- 14) Otoklav indikatörü
- 15) Tüp (K3- EDTA, Vacuette)
- 16) Eppendorf tüp (1.5, 2 ve 0.2 ml, Sarstedt)

- 17) Mikropipet uçları (beyaz, sarı ve mavi, Biosphere Filter Tips)
- 18) Etil alkol (Merck)
- 19) Yükleme boyası (Fermentas)

3.5.2. DNA izolasyonu

Bütün hastalardan genomik DNA izolasyonu periferik kan dokusundan yapıldı. Bunun için Invitex Invisorb Spin Blood DNA İzolasyon Kiti kullanıldı. Yaklaşık 200 µl periferik kan dokusunun kullanıldığı teknik sonrasında 30-50 ng /µl ultrapür genomik DNA izole edilmektedir (A260:A280 oranı 1,7- 2 arası). İzolasyon için kullanılan 50 hastalık kit içeriği aşağıdaki gibidir;

- 1) Proteinaz K, 1 ml (10 µg/µl)
- 2) LysisBufferA, 15 ml
- 3) Binding Buffer B6, 30 ml
- 4) Elution Buffer D, 15 ml
- 5) Yıkama Tamponu I, 30 ml (Kullanılmadan önce 30 ml %100'lük etil alkol eklenir)
- 6) Yıkama Tamponu II, 8 ml (Kullanılmadan önce 42 ml %100'lük etil alkol eklenir)
- 7) 2.0 mP'lik toplama tüpleri, 100 adet
- 8) 1.5 ml'lik toplama tüpleri, 50 adet
- 9) Filtreler, 50 adet

3.5.3. Kan dokusundan DNA izolasyonu protokolü

Çalışmadan önce örnek sayısına yetecek kadar eluotion buffer D 56 °C'ye ısıtıldı.

Kodlaması yapıldıktan sonra 1,5'luk ependorf tüpe 200 µl EDTA'lı kan, 200 µl lysis buffer A ve 20 µl proteinaz K konuldu. Kapağı kapatılarak tüp 10 sn vortekslendi ve 56 °C'de 10 dk inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon sonrası tüp ortamına 400 µl binding buffer B6 tüpe eklendi, 3-4 kez pipetaj yapıldıktan sonra uzatın tamamı filtreli toplama tüpüne aktarıldı. Filtre topla tüpü daha sonra 3 dk oda sıcaklığında inkübe edildi ve 12000 rpm'de 2 dk santrifüj edildi.

Filtre yeni bir toplama tüpüne aktarıldı, üzerine 500 µl wash buffer I eklendi ve 12000 rpm'de 1dk santrifüj edildi. Toplama tüpü tekrar değiştirildi, filtre üzerine 800 µl wash buffer II eklenerek ve 12000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi. Filtre üçüncü kez olarak 2 ml'lik yeni bir toplama tüpüne aktarıldı, 14000 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek yıkama tamponlarından gelen alkolden arındırıldı. Alkolden tamamen arındırmak için filtre dördüncü ve son kez yeni 1,5'luk tüpe yerleştirildi ve 3 dk kapağı açık biçimde oda sıcaklığında bekletildi.

Daha sonra filtre membranın tam ortasına 200 µl eluotion buffer-D eklendi, 5dk oda sıcaklığında inkübe edildi. Filtreli tüp 10000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi, filtredeki DNA çözeltisi tüpe toplama tüpüne aktarıldı, etiketlendi ve -20 °C'de çalışılmak üzere muhafaza edildi.

3.5.4. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

CYP geninin amplifikasyonu için Vienna Lab PGX-HIV PZR amplifikasyon kiti kullanıldı. Kit, bir amplifikasyon karışımı (CYP-gen bölgesine ait biyotin işaretli primerler ve diğer amplifikasyon için gerekli bileşenleri içerir) ve Taq DNA polimeraz tamponundan oluşmaktadır.

PZR mastermiks, her hasta için etiketlenmiş 0.2 ml eppendorf tüp ortamı

Amplifikasyon karışımı	: 15 µl
Taq DNA polimeraz seyreltici tampon	:4,6 µl
Taq DNA polimeraz	:0,4 µl
Kalıp DNA	: 5 µl
Toplam hacim	: 25 µl şeklinde hazırlandı.

Multipleks PZR koşulları aşağıdaki gibi ayarlandı:

95 °C'de 2 dk (ilk denaturasyon)

95 °C'de 15 sn (denaturasyon)

56 °C'de 30 sn (bağlanma)

72 °C'de 30 sn (uzama)

72 °C'de 3 dk (son uzama)

Elde edilen PZR ürünleri Strip test tekniğinde değerlendirilmek üzere +4 °C'de saklandı.

3.5.5. Agaroza Jel Elektroforezi

Hibridizasyon işleminden önce elde edilen PZR ürünleri (4 ul) öncelikle %1'lik elektroforezde başarılı amplifikasyonlar açısından değerlendirildi. Başarılı amplifikasyon elde edilen PZR ürünlerinden 10 µl ürün Southern Blot analiz için kullanıldı.

3.5.6. Revers-Hibridizasyon (Southern Blot)

Southern Blot analiz için Revers-hibridizasyon ProfiBlot T48 (Tecan) hibridizasyon cihazı kullanıldı. Revers-hibridizasyon, biyotin işaretli primerlerle çoklu (multiplex) polimeraz zincir reaksiyonu sonrasında oluşan ürünlerin nitroselluloz membranlar (stripler) üzerindeki kendi komplementer zincirlerine bağlanması ve bir konjugat-substrat reaksiyonu oluşturması esasına dayanan bir tekniktir.

3.5.7. Revers Hibridizasyon basamakları ve kullanılan solüsyonlar

Strip test tekniğinde Revers Hibridizasyon 3 temel basamaktan ibarettir;

1) Strip üzerindeki problemler ve PZR ürünlerinin bağlanması-hibridizasyon: Cihazın örnek yükleme bölgesine (trey) yüklenen 10 µl PZR ürünü kitle birlikte sağlanan 10µl DNAT (NaOH içerikli bir denatürasyon solüsyonu) solüsyonu kullanılarak denatüre edildi. Treye strip yerleştirildi. Denatüre PZR ürünü ve strip, cihazın sallanan platformunda, 45°C de sıcaklıkta (yaklaşık) 1 ml hibridizasyon tamponu ile 20 dk inkübe edilerek strip PZR ürünü hibridizasyonu sağlandı. Hibridizasyon solüsyonu aspire edilerek ortamdaki uzaklaştırıldı.

2) Yıkama

Hibridizasyon sonrasında ortamda bulunması istenmeyen PZR ürünleri ve non-spesifik bağlanma yapan oligonükleotidler kuvvetli bir yıkayıcı olan yıkama solüsyonu A (inil) ile 45°C'de 15 dakikalık üç yıkama periyodu ile ortamdaki uzaklaştırıldı.

3) Renk oluşumu

Stripler oda sıcaklığında imi konjugat solüsyonu ile 15 dk inkübe edilerek konjugat solüsyonu içinde bulunan streptavidin-alkalan fosfataz, biyotin işaretli hibrit DNA fragmentlerine bağlanması sağlandı.

Konjuat solüsyonunun artıkları daha yumuşak bir yıkama solüsyonu olan yıkama solüsyonu B ile 10, 5 ve 5 dakikalık üçer periyotta temizlendi.

Strip üzerindeki hibridize olmuş bantların görülür hale gelebilmesi için ortama 1 mi alkalan fosfatazın substratı olan nitro blue tetrazolium ve 5-bromo-4-kloro-3-indolil fosfatdan oluşan renk geliştiricisi (color developer) eklendi, oda sıcaklığında 15 dk inkübasyona tabi tutuldu. Strip son olarak distile su ile yıkandı, kağıt havlu ile özenle kurutulduktan sonra değerlendirme tablosuna (Collector) özenle yerleştirildi.

3.5. 8. Striplerin Değerlendirilmesi

Her stripin üst tarafında kırmızı ve alt tarafında yeşil bir belirteç bulunmaktadır. Bunun dışında hibridizasyon sonrası striplerin değerlendirmeye alınabilmesi için kontrol bantının oluşmuş olması gerekmektedir. Kontrol bantları oluşmamış stripler değerlendirilmeye alınmadı.

Vahşi tip gen bölgelerine ait prob stripin alt kısmına, mutant gen bölgelerine ait prob ise stripin üst kısmında sinyal verecek şekilde dizayn edilmişlerdir. Hibridizasyon sonrası yabancı tip bantların mevcut olduğu ve mutant gen bölgelerine ait bantların bulunmadığı bir strip profili hastanın mutasyona sahip olmadığını gösterir. Mutant gen bölgelerine ait bantlardan sinyal alınıyorsa sinyal alınan mutasyonun yabancı tip kodonuna bakılarak saptanan mutasyonun homozigot ya da heterozigot olma durumuna karar verilir. Mutasyonun yabancı tip gen bölgesini gösteren bantın mevcut olması mutasyon heterozigot, mevcut olmaması durumunda ise homozigot olarak değerlendirilir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın verileri SPSS (ver:14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi 2x2 düzenlerde, çok gözlü düzenlerde khi-kare testi, fischer exact khi-kare testi ve lojistic regresyon analizi kullanılmış ve ODS değerleri bulunmuştur. Verilerimiz

tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma yüzdesi 0.05 olarak alınmıştır.



4.BULGULAR

Çalışmamıza varfarin kullanırken üst GİS kanaması geçiren INR'si 3'ün üzerinde toplam 37 hasta alındı. Hastaların 19'u (%51.4) erkek, 18'i (%48.6) kadındı. Kontrol grubu olarak, aynı bölgede yaşayan varfarin kullanan, INR'si 3'ün altında stabil olan, kanama geçirmemiş 30 birey çalışmaya dahil edildi. Bu grubun 14'ü (%46.7) erkek 16'sı (%53.3) kadındı. Cinsiyet yönünden gruplar arası istatistiksel farklılık önemsizdi ($\chi^2=0.14$; $p=0.703$; $p>0.05$).

Kanaması olan 37 hastanın yaş ortalamaları 64.43 ± 12.05 , kontrol grubundaki 30 hastanın yaş ortalamaları 58.53 ± 14.48 olarak bulundu. Yaş yönünden gruplar arası farklılık anlamsızdı ($t=1.81$; $p=0.073$; $p>0.05$).

İki grup varfarin kullanma endikasyonu açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar görüldü. Kanayan grupta en sık kapak replasmanı (%43.2) ve kronik atrial fibrilasyon (%37.8) görülürken kontrol grubunda pulmoner emboli (%40.0) görüldü. Tablo 4. 1'de gruplarda endikasyonlar karşılaştırılmıştır.

Tablo 4. 1. Gruplar arası endikasyonlar

	Endikasyon						Toplam
	Kapak replasmanı	DVT	Pulmoner emboli	Kronik AF	Koagülopati	Romatizmal kapak hast.	
Kanayan Grup	n 16 %	n 4 %	n 2 %	n 14 %	n 0 %	n 1 %	n 37 %
	43.2	10.8	5.4	37.8	0.0	2.7	100.0
Kontrol Grup	n 3 %	n 6 %	n 12 %	n 6 %	n 2 %	n 1 %	n 30 %
	10.0	20.0	40.0	20.0	6.7	3.3	100.0
Toplam	n 19 %	n 10 %	n 14 %	n 20 %	n 2 %	n 2 %	n 67 %
	28.4	14.9	20.9	29.9	3.0	3.0	100.0

$\chi^2= 21.37$ $p=0.001$ $p<0.05$ önemli

Kullanılan haftalık varfarin dozu kanayan hasta grubunda $31,92\pm 6.76$ mg kontrol grubunda ise 33.91 ± 5.48 mg olarak görüldü. Her iki grup kullanılan haftalık varfarin dozu yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

INR değerinin gruplar arası dağılımına bakıldığında kanayan grupta ortalama INR 7.58 ± 4.80 iken kontrol grubunda 2.38 ± 0.28 idi. İki grup arasında bu fark önemli bulundu ($p<0.05$). Kullanılan doz ve INR yönünden grupların dağılımı tablo 4. 2’de belirtilmiştir.

Tablo 4. 2. INR ve kullanılan doz yönünden grupların dağılımı

Gruplar	INR	Haftalık doz (mg)
Kanayan	7.58 ± 4.80	31.92 ± 6.76
Kontrol	2.38 ± 0.28	33.91 ± 5.48
	$t=5.91$ $p=0.01$ $p<0.05$	$t=1.30$ $p=0.197$ $p>0.05$

Ek hastalık yönünden gruplar karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur. Kanayan hasta grubunun %83.8’inde ek bir hastalık var iken kontrol grubunda bu oran %56.7 idi. Kanayan gruptaki hastaların büyük bölümü HT (%40.5) ve kalp yetmezliği(%24.3) yönünden ilaç kullanırken kontrol grubundaki hastaların büyük bölümünde (%43.3) ek hastalık yoktu. Tablo 4.3’de gruplar ek hastalıkları yönünden karşılaştırılmıştır.

Tablo 4. 3. Ek hastalık yönünden grupların karşılaştırılması

	Ek hastalık							Total
	Yok	Diyabetes mellitus	KOAH	Kalp yetmezliği	Hipertansiyon	Hipotiroidi	Epilepsi	
Kanayan Grup	n 6	5	0	9	15	1	1	37
	% 16.2	13.5	0	24.3	40.5	2.7	2.7	100.0
Kontrol Grup	n 13	3	3	6	5	0.0	0.0	30
	% 43.3	10.0	10.0	20.0	16.7	0.0	0.0	100.0
Total	n 19	8	3	15	20	1	1	67
	% 28.4	11.9	4.5	22.4	29.9	1.5	1.5	100.0

$$X^2=13.09 \quad p=0.042 \quad p<0.05$$

Çalışmaya dâhil edilen hastalar ek ilaç kullanımı yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur. Kanayan gruptaki 37 hastanın hepsi (%100) ek ilaç kullanırken kontrol grubundaki hastaların %70'i ek ilaç kullanmaktaydı. Tablo 4.4'de gruplar ek ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılmıştır.

Tablo 4. 4. Ek ilaç kullanımı yönünden grupların karşılaştırılması

		Ek ilaç		Total
		Yok	Var	
Kanayan Grup	n	0	37	37
	%	0,0	100.0	100.0
Kontrol Grup	n	9	21	30
	%	30.0	70.0	100.0
Total	n	9	58	67
	%	13.4	86.6	100.0

$$p=0.001 \quad p<0.05$$

Her iki grup sık kullandıkları ilaçlar yönünden karşılaştırıldığında aspirin kullanımında anlamlı farklılık saptandı. Anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörü, beta (B) blokör, statin, kalsiyum (Ca) kanal inhibitörü kullanımı açısından gruplar arası farklılık saptanmadı. Tablo 4.5'te grupların kullandıkları ilaçlar karşılaştırılmıştır.

Tablo 4. 5. Sık kullanılan ilaçlar açısından grupların karşılaştırılması

	Kanayan n=37		Kontrol n=30		Sonuç
	n	%	n	%	
Aspirin	25	67.6	10	33.3	$\chi^2=7.78$ $p=0.005^*$
NSAİİ	17	45.9	8	26.7	$\chi^2=2.63$ $p=0.105$
ACE inhibitörü	14	37.8	8	26.4	$\chi^2=0.93$ $p=0.333$
B bloker	18	48.6	10	33.3	$\chi^2=1.59$ $p=0.206$
Statin	6	16.2	3	10.0	$\chi^2=0.55$ $p=0.458$
Ca kanal inh.	7	18.9	8	26.7	$\chi^2=0.57$ $p=0.449$

* $p<0.05$

Hastaların kullandıkları ilaçlar tablo 2.5 ve tablo 2.6 kullanılarak INR' ye etkilerine göre sınıflandırıldı. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel fark anlamsızdı ($p>0.05$). Tablo 4.6'da ilaç etkileşimi yönünden gruplar karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.6. Grupların ilaç etkileşimi yönünden karşılaştırılması

		İlaç etkileşimi				Total
		Etkileşim olmayan	INR'yi arttıran	INR'yi azaltan	INR'yi azaltan ve arttıran	
Kanayan Grup	n	12	10	3	12	37
	%	32.4	27.0	8.1	32.4	100.0
Kontrol Grup	n	13	10	0	7	30
	%	43.3	33.3	0.0	23.3	100.0
Total	n	25	20	3	19	67
	%	37.3	29.9	4.5	28.4	100.0

$X^2= 3.36$ $p=0.300$ $p>0.05$ önemsiz

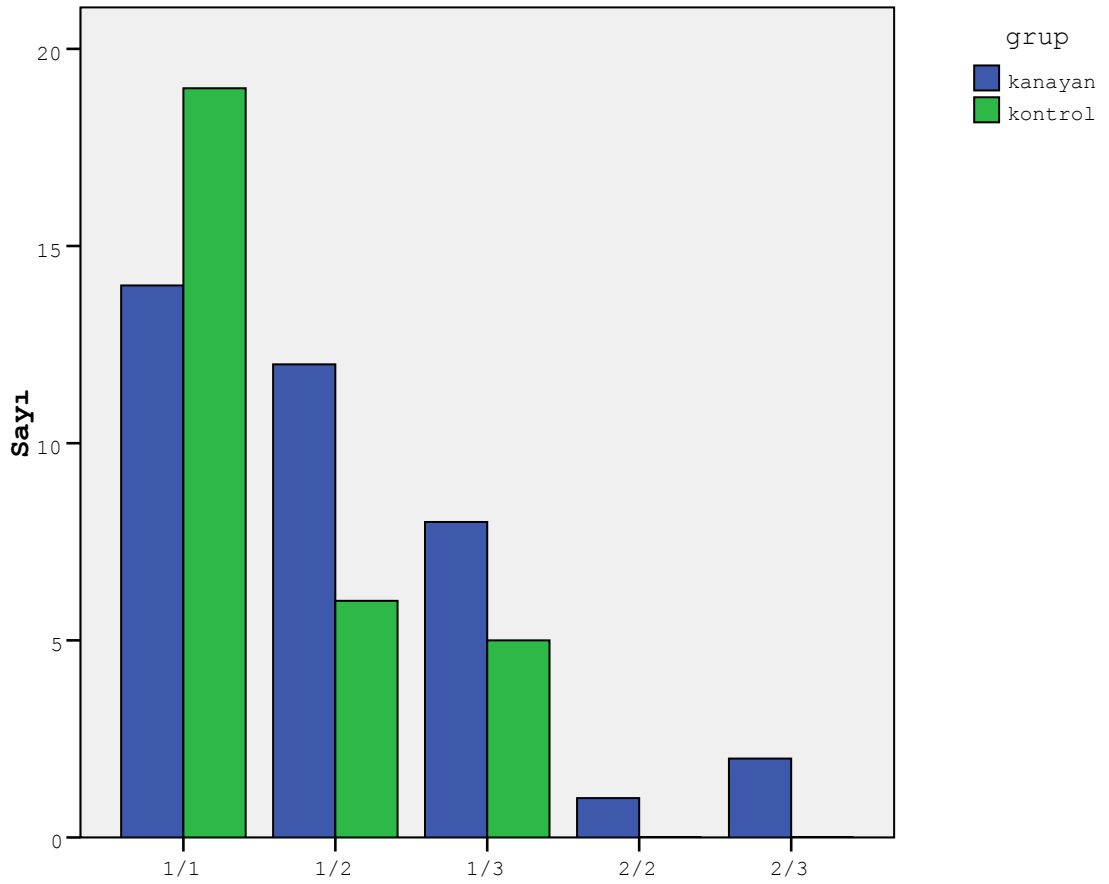
Gruplar sigara kullanımı açısından karşılaştırıldı. Kanaması olan hastalardan 4 (%10.8) kişi kontrol grubundan ise 2 (%6.7) kişi aktif sigara içicisiydi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Tablo 4.7’de grupların sigara kullanımı verilmiştir.

Tablo 4. 7. Gruplarda sigara kullanımı

		Sigara			Total
		Hiç içmemiş	Bırakmış	İçiyor	
Kanayan Grup	n	22	11	4	37
	%	59.5	29.7	10.8	100.0
Kontrol Grup	n	20	8	2	30
	%	66.7	26.7	6.7	100.0
Total	n	42	19	6	67
	%	62.7	28.4	9.0	100.0

$X^2=0.51$ $p= 0.775$ $p>0.05$ önemsiz

Kanaması olan 37 hastada şekil 4.1’de görüldüğü gibi CYP2C9 *1/1, *1/2, *1/3, *2/2, *2/3, *3/3 polimorfizm dağılımı sırası ile %37.8 (14), %32.4 (12), %21.6 (8), %2.7 (1), %5.4 (2) ve %0.0 (0) iken kontrol grubunda *1/1, *1/2, *1/3 polimorfizm dağılımı %63.3 (19), %20.0 (6), %16.7 (5) olarak saptanmış olup diğer polimorfizmler izlenmedi.



Şekil 4. 1. Genotipin gruplara göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların genetik sonuçları CYP2C9 *1/1 için normal (vahşi tip) diğer tipler için mutant olarak tanımlanarak değerlendirildi. Tablo 4. 8'de görüldüğü gibi kanayan hasta grubunda normal alel sayısı 14 (%37.8), mutant alel sayısı 23 (%62.2) iken kontrol grubunda sırası ile 19 (%63.9) ve 11 (%36.1) idi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2=4.31$ $p=0.038$ $p<0.05$).

Tablo 4. 8. Gruplarda genotip dağılımı

		Genotip		Total
		Vahşi	Mutant	
Kanayan Grup	n	14	23	37
	%	37.8	62.2	100.0
Kontrol Grup	n	19	11	30
	%	63.3	36.7	100.0
Total	n	33	34	67
	%	49.3	50.7	100.0

$$\chi^2 = 4.31 \quad p = 0.038 \quad p < 0.05$$

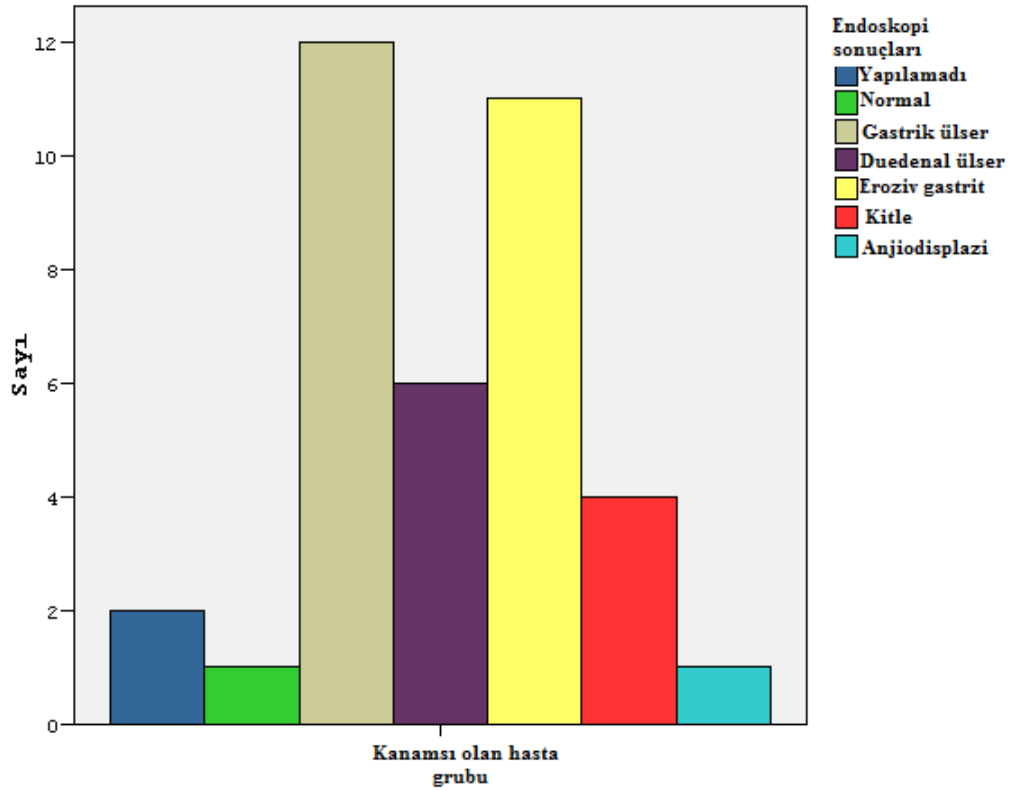
Kanamaya neden olabilecek risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Tablo 4. 9’da görüldüğü gibi aspirin kullanımı (OR=4.33, p= 0.016, %95 CI = 1.31-14.26) ve genetik polimorfizm (OR=3.88, p= 0.024, %95 CI = 1.19-12.59) kanama için artmış risk ile ilişkiliydi. Cinsiyet, yaş ve NSAİİ kullanımı risk faktörü olarak izlenmedi.

Tablo 4. 9. Potansiyel risk faktörlerinin belirlenmesi
(%95 güvenlik aralığı ve OR ile)

Değişkenler	B	Se	p	ODS Exp (B)	%95 CI
Cinsiyet	-0.40	0.62	0.520	0.66	0.19-2.27
Yaş	0.45	0.70	0.516	1.57	0.39-6.22
Aspirin	1.46	0.61	0.016	4.33	1.31-14.26*
NSAİD	0.55	0.64	0.386	1.73	0.49-6.05
İlaç etkileşimi	0.05	0.24	0.828	1.05	0.64-1.71
Genetik	1.35	0.60	0.024	3.88	1.19-12.59*

* İstatistiksel olarak anlamlı

Üst GİS kanaması olan hastalara endoskopi yapıldı. Bu grup içinde yer alan 37 hastanın 2'sine (%5.4) hastanın onay vermemesi ve endoskopinin kontrendike (post MI) olması nedeniyle endoskopi yapılamadı. Geri kalan hastaların 12'sinde (%32.4) gastrik ülser, 11'inde (29.7) eroziv gastrit, 6'sında (%16.2) duodenal ülser, 4'ünde (%10.8) kitle, 1'inde (%2.7) anjiyodisplazi ve yine 1'inde (%2.7) normal endoskopik bulgular izlendi. Bu bulgular şekil 4.2' de gösterilmiştir.



Şekil 4. 2. Kanayan hastaların endoskopi sonuçları

5.TARTIŞMA

Aynı ilaç farklı kullanıcılarda aynı etkiyi göstermemektedir. Bunu etkileyen çevresel ve genetik faktörler mevcuttur. İlacın eliminasyon hızının genetik yapıya göre değişmesinin ana nedeni, ilaç metabolizmasında rol alan enzimlerin sentez hızının ve/veya niteliğinin genetik polimorfizm göstermesidir. Enzim polimorfizmi, o enzimi sentez ettiren genin noksan veya inaktif olması şeklindeyse bu enzim üzerinden olan ilaç metabolizması meydana gelmez (25).

Varfarin, vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonel olgunlaşmasını engeller ve pıhtılaşmaya mani olur (34, 35). Avrupa topluluğunda popülasyonun yaklaşık %1'inin vitamin K antagonistleri ile antikoagüle edildiği düşünülmektedir (140). Ancak bu oran son yıllarda artmıştır ve bazı ülkelerde %1,7 olabileceği tahmin edilmektedir (141). Bu artışa katkıda bulunan majör etkenler toplumun yaşlanması ve yaşla birlikte artış gösteren tromboz, atrial fibrilasyon ve aortik kapak hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıklarda artış olmasıdır (142).

Varfarin tedavisinin en sık komplikasyonu kanamadır. Majör belirteç INR düzeyidir. Bir çalışmada INR 2,0 – 2,9'dan 3,0 – 4,4'e yükseldiğinde kanama oranının iki kat, INR 4,5 – 6,0 a yükseldiğinde 4 kat arttığı gösterilmiştir (161). Diğer bir çalışmada INR düzeyinde her 0.5 birimlik artışta majör kanama riski (sıklıkla intrakranial) 1,43 kat artmıştır (162). Kanama riskinin INR artışı ile artmasına rağmen kanama episodlarının %50'si INR 4,0'dan daha düşük iken oluşur (163). Gözlemsel çalışmalar kanama riskinin yaş, önceki kanama hikayesi ve spesifik komorbid durumlarla ilişkili olduğunu ileri sürer. Tedavi başladıktan sonraki ilk 3 ayda hastanın kanama riski daha fazladır. Bir çok kanama episodü klinik olarak önemsizdir (161). Risk faktörleri aditif olabilir. İki veya 3 risk faktörü olanlarda bir tane risk faktörü olan veya risk faktörü olmayanlara göre varfarinle ilişkili kanama insidansı daha yüksektir (164).

CYP450, özellikle CYP2C9 ailesindeki genetik polimorfizmin varfarin metabolizmasında önemli etki yarattığı rapor edilmiştir (165). Birçok çalışma

CYP2C9 alelik varyantların farklı ırklarda değişkenliğini rapor etmiştir. Birkaç çalışmada ırksal farklılıkların varfarin dozunu etkileyen bir faktör olduğu belirtilmiştir (166, 167).

Aynacıoğlu S. ve arkadaşlarının CYP2C9 tarafından metabolize edilen fenitoini kullanarak Gaziantep ve yöresinde akraba olmayan 499 kişi üzerinde yaptıkları araştırmada CYP2C9 genotip sıklığını göstermişlerdi. Bu çalışmada bildirilen sıklıklar CYP2C9 *1/1 için %61.72, *1/2 için %18.04, *1/3 için %17.23, *2/2 için %1, *2/3 için %1.10, *3/3 için %0.80 idi (53).

Türkiye’de Yıldırım H. ve arkadaşları tarafından Mersin’de 74 hasta ile yapılan kalp kapağı replasmanın sonrasında varfarin tedavisi alan INR değeri 2.5 - 3.5 arasında stabil olan hastaların incelendiği çalışmada alel sıklıkları CYP2C9*1/1, CYP2C9*1/3, CYP2C9*2/3 için sırasıyla %64.9, %9.5 ve %25.7 idi ve CYP2C9*1/3 ve CYP2C9*2/3 alelleri vahşi tip allele karşılaştırıldığında varfarin dozunun sırasıyla %16.7 ve %27.8 azalma gerektiği gösterilmiştir (168).

Bizim çalışmamızda yer alan 67 hastanın genotip sıklığı ise şu şekildeydi: CYP2C9*1/1 için %49.2, *1/2 için %29.6, *1/3 için %19.4, *2/2 için %1.5, *2/3 için %3 idi. CYP2C9*3/3 genotipine ise rastlanmadı. Bizim hasta sayımız bölgemizdeki ilgili genin polimorfizm sıklığını göstermesi açısından yetersizdir ancak az da olsa bir fikir verebilir. Malezya’da yaşayan Malezya, Çin ve Hindistan asıllı hastalar arasında yapılan bir çalışmada hastaların farklı alellere sahip olduğu gösterilmiştir (167). Yine ölkemizde farklı etnik gruplarda genetik polimorfizmin değişiklik gösterdiği düşünülürse değişik coğrafik bölgelerde başka sonuçların alınabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Higashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vahşi tiple karşılaştırıldığında en az bir varyanta sahip olan hastalarda INR’nin hedef değerden yükselme riski ve ciddi veya hayatı tehdit eden kanama riskinin arttığı belirtilmiştir (169). Aithal ve arkadaşları CYP2C9 genetik polimorfizminin varfarin doz ihtiyacı ve kanama riski ile ilişkisini araştıran bir çalışma yürüttüler. Bunun sonucunda varyant aleller ile düşük varfarin doz gereksinimi ve majör kanama arasında güçlü bir

ilişki bildirilmiştir (170). CYP2C9 genotipinin varfarin doz gereksinimi üzerine etkisini araştıran bir sistematik derleme ve metaanalizde CYP2C9*1/2, *1/3, *2/2, *2/3 ve *3/3 taşıyıcılarında vahşi tip ile karşılaştırıldığında sırasıyla %19.6, 33.7, 36.0, 56.7 ve 78.1 daha az doz ihtiyacı olduğu gösterilmiştir (171).

Simon ve arkadaşları 2005 yılında 11 çalışmanın değerlendirildiği derleme makalelerinde; varfarin kullanan hastaların, günlük ortalama doz ihtiyacı ile genotip ilişkisine bakmışlardır. Bu makalede, CYP2C9*1/1 genotipli hastalara göre CYP2C9*2 varyant alel taşıyıcıların 0.85 mg (0.6–1.11 mg) %17, CYP2C9*3 varyant alel taşıyıcıların 1.92 mg (1.37–2.47 mg) %37 ve CYP2C9*2 veya CYP2C9*3 varyant alel taşıyıcılarının 1.47 mg (1.24–1.71 mg) %27 azalmış doz ihtiyacı olduğunu belirtmişlerdir (172).

Biz çalışmamızda üst GİS kanaması olan hasta grubunda mutant genotip frekansının kanaması olmayan gruptakinden daha fazla olduğunu gördük. Ancak bu iki grubun kullandıkları varfarin dozu birbirine benzerdi. Bununla birlikte üst gastrointestinal kanamayla gelen, mutant genotip frekansı daha yüksek olan ve diğer grupla aynı doz varfarin tedavisi alan grupta INR'nin daha yüksek olduğunu gördük. Çalışmamız mutant genlere sahip hastalarda varfarin dozu azaltılmadığında uygunsuz INR artışı ve kanama komplikasyonu gelişebileceğini göstermiştir. Mutant genotipe sahip olmak kanama gelişimi açısından risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Kanama riski varfarin kullanan mutant gen sahibi hastalarda 3.88 kat artmıştır.

Yapılan çalışmalarda varfarin kullanan hastalarda var olan hastalıklar ve varfarin doz ilişkisi incelenmiştir. Hylek ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada dekompanse konjestif kalp yetmezliğinin düşük varfarin doz ihtiyacı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (173). Bunun sebebi olarak hepatosit içine oksijen difüzyonunda azalma sonucunda oksijen bağımlı oksidaz enzimlerinin hipofonksiyonu gösterilmiştir. Bu nedenle kalp yetmezliği olan hastalar daha düşük varfarin dozuna ihtiyaç duyarlar (174).

Hong Kong'da yürütülen varfarin dozunu etkileyen faktörlerin irdelendiği bir çalışmada antikoagülasyon endikasyonunun atriyal fibrilasyon olması, hastada konjestif kalp yetmezliği veya hipertansiyon olması varfarin dozunu etkileyen istatistiksel olarak önemli faktörler olarak belirtilmiştir (174). Atrial fibrilasyonda daha düşük varfarin dozu gereksinimi yine başka bir çalışmada belirtilmiştir (175). Literatüde bu ilişkinin nedeni açıklayan çalışmalar yoktur.

Bizim çalışmamızdaki gruplara bakıldığında kanayan grupta ek hastalıkların anlamlı olarak farklı olduğunu gördük ($p<0.05$). Kanayan grupta en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (%40.5) ve kalp yetmezliği (%24.3) iken kanaması olmayan grubun çoğunluğunda (%56.7) eşlik eden hastalık yoktu. Bu veriler önceki bulguları destekler. Kalp yetmezliği, HT, AF olan hastalarda antikoagülasyon daha dikkatli ve sık kontrollerle yapılmalıdır.

Sigara içimi artmış varfarin doz ihtiyacı ile birliktedir. Sigara içimi ilaçların hepatik metabolizmasını artırır. Böylelikle varfarin klerensi de artar (176). Sigara içenlerde içmeyenlere göre gastrik ve duodenal ülserin daha sık olduğu klinik olarak gözlemlenmiştir . Güncel yayınlarda sigara içiminin peptik ülser komplikasyonlarının oluşumunda katkıda bulunan bir faktör olarak devam ettiği belirtilmiştir. Yaşlı hastalarda sigara ile ilişkili ülserler acil cerrahi müdahaleyi gerektiren perforasyon ve kanama komplikasyonlarında artışla birliktedir (177). Dolayısı ile antikoagülan kullanan hastalarda sigara içimi artmış peptik ülser insidansı nedeniyle risklidir.

Bizim çalışma gruplarımızdaki hastalar arasında mevcut kardiyopulmoner hastalıkları nedeniyle sigara içimi azdı. Kanaması olan hasta grubunda 4 (%10.8) diğer grupta ise 2 (%6.7) hasta aktif sigara içicisiydi. Gruplar karşılaştırıldığında farklılık anlamsızdı. Biz çalışma grubumuzda sigara içiminin kanama komplikasyonuna etkisiz olduğunu düşündük.

Absher RK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ve varfarin doz ihtiyacı arasında negatif ilişki belirtilmiştir (178). Yine farklı birçok çalışmada bu ilişki doğrulanmıştır (179-181). Kamali ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 55-85 yaş

aralığında her dekatta varfarin doz ihtiyacının ortalama 0.6 mg azaldığına işaret etmişlerdir (182). Bunun gerçek mekanizması tam olarak çözülememiştir. Ancak olası mekanizmalardan biri ileri yaşla birlikte olan karaciğer volümünde ve dolayısı ile varfarin klerensinde azalma olabilir. Bir çalışma 40 yaşından sonra her 10 yıl için majör kanamada %46 artış göstermiştir. Bu artışı sadece yaşla ilişkilendirmek yeterli değildir ama yaşla ilişkili komorbid durumlarla ilişkilendirilebilir (161).

Bunun aksine İsveç'te 40 merkezde 1523 hasta üzerinde yapılan yaş, cinsiyet, hedef INR ve hedef INR'ye ulaşmak için harcanan zaman, ek ilaç kullanımı ile ortalama varfarin dozunun şiddetli kanamaya etkilerini değerlendiren çalışmada sadece erkek cinsiyet ve ek ilaç kullanımı risk faktörü olarak tanımlanmıştır (183). Bu çalışmada yaş risk faktörü olarak izlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda kanayan hasta grubunda varfarin kullanma endikasyonu majör olarak kapak replasmanı sonrası profilaksi ve kronik atriyal fibrilasyon iken kanaması olmayan grupta majör endikasyon pulmoner emboliydi. Bu hastalıklar sıklıkla ileri yaş hastalığıdır. Çalışmamızda yer alan iki grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Dolayısı ile iki grup karşılaştırıldığında yaşı üst GİS kanama için bir risk faktörü olarak tanımlayamadık.

Kanama riski ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma vardır. Ancak bu çalışmaların sonuçlarında zıtlıklar olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda cinsiyetler arasında bir fark izlenmezken (162, 184-186) diğerlerinde kadınlarda artmış kanama riski belirtilmiştir (187-189). İlginç olarak yakın zamanda yapılmış olan iki çalışmada erkeklerde artmış kanama riskine işaret edilmiştir (190, 191). Bizim çalışmamızda ise kanama komplikasyonunda cinsiyetler arası anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Çalışmalardaki bu değişik verilerin sebebi bölgeler arasında hastaların kültürel düzeyi, yaşam stili, genetik faktörleri gibi antikoagülasyonu etkileyen etmenlerde farklılıkların olması olabilir.

Toplumların yaşlanmasıyla birlikte hastalarda miyokardiyal ve serebrovasküler iskemiden korunmak için düşük doz aspirin kullanımı artmıştır. Aspirin trombosit fonksiyonlarını geri dönüşümsüz şekilde bozmakta ve özellikle kanama olmak üzere peptik ülser komplikasyonları aspirin kullanımıyla artmaktadır. Elli yedi binden fazla hastayı içeren 14 randomize plasebo kontrollü çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde kardiyovasküler olaylardan korunmak için kullanılan düşük doz aspirinin majör kanama olayları ile ilişkili olduğu özetlenmiştir (192).

Francesco D. ve arkadaşlarının yaptığı 10 randomize klinik araştırmayı içeren metaanalizde aspirinle birlikte oral antikoagülan kullanımının artmış kanama riski ile birlikteliği gösterilmiştir (193).

Biz çalışmamızda üst GİS kanaması olan hasta grubunda varfarinle birlikte aspirin kullanımının daha fazla olduğunu gözlemledik. Aspirin kullanımı tek başına artmış kanama olayları ile ilişkilidir. Varfarin kullananlarda beraberinde aspirin kullanımı kanama riskini arttırmaktadır. Biz de bu çalışmamız ile varfarin kullanan hastalarda üst GİS kanaması gelişiminde aspirin kullanımının bir risk faktörü olduğunu gösterdik. Varfarin kullanan hastalarda beraberinde aspirin kullanımı üst GİS kanaması riskini 4.33 kat arttırmıştır.

Üst GİS kanamalarının majör sebebi peptik ülserdir (74). Peptik ülserin en sık sebebi ise aspirin/NSAİİ kullanımı ve helikobakter pylori enfeksiyonudur (194). Yine eroziv gastrit de aspirin/NSAİİ ile ilişkilidir (195). Bizim çalışmamızdaki kanayan hastaların endoskopi sonuçları değerlendirildiğinde peptik ülser (%26.9) ve eroziv gastrit (%16.4) en sık rastlanılan kanama sebebi olarak izlendi. Bu durum hastaların aspirin kullanımı ile bağdaştırılabilir. Ancak bizim çalışmamız h. pylori enfeksiyonunun değerlendirilmesi açısından eksiktir. Türk toplumunun h. pylori ile kontaminasyon oranının %70-80 civarında olduğu bilinmektedir. Bu veriler değerlendirildiğinde gözlenen ülserin ne kadarının H. pyloriye ne kadarının aspirine bağlı olduğu belirsizdir.

Bir İtalyan çalışmasında kronik düşük doz aspirin kullanan 112 H. pylori pozitif hasta, 133 h. pylori negatif hasta ile karşılaştırıldığında peptik ülser prevalansı H. pylori pozitif grupta önemli oranda daha yüksek bulunmuştur (%36.6'ya karşın %15.8, $p= 0.002$) (196). Toplumumuzdaki yaygın H. pylori pozitifliğinde hastalarda aspirin kullanımını peptik ülser oluşumu için risklidir. Beraberinde varfarin kullanımını kanama komplikasyonunu arttırıyor olabilir.

Varfarin dozunu etkileyen bir diğer faktör ise varfarinle etkileşen ilaç kullanımımızdır. Çeşitli çalışmalarda varfarin farmakokinetiğini etkileyen ilaçlar kanama ile ilişkili bulunmuştur (197-198). Biz çalışmamızda hastaların kullandıkları ek ilaçları INR'ye etkilerine göre grupladık ve karşılaştırdık. Bizim çalışmamızdaki gruplar arasında ilaç etkileşimi yönünden bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda gruplar arasında yaş ve ilaç etkileşimi yönünden fark yoktu. Kanaması olan hasta grubunda aynı doz varfarin ($p<0.05$) kullanılmasına rağmen daha yüksek INR düzeyi ($p<0.05$) mevcuttu. Bu duruma, gruplar arasında genetik farklılık ($p<0.05$) göz önünde tutulduğunda genetik polimorfizmin sebep olduğu düşünülmüştür. Oral antikoagülan tedavi başlanacak olan hastaların CYP2C9 genotip taraması ile varyant gruptaki yüksek riskli hastaların belirlenmesi, klinisyenin yeni dozaj ve takip protokolleri geliştirmesine yardımcı olacaktır. Tedaviye dengesiz cevap verecek olan yüksek riskli hastaların önceden belirlenmesi, düşük varfarin dozlarının seçilmesi, bu hastalarda daha sık klinik ve laboratuvar takiplerinin yapılarak tedavinin güvenilirliği ve etkinliğinin artması hayatı tehdit eden kanama komplikasyonlarının azalmasına yardımcı olacaktır. Ayrıca genotipleme sonucu yüksek riskli olduğu saptanan ve elektif antikoagülasyon düşünülen hastalarda alternatif tedavi önerileri getirilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya varfarin tedavisi alırken üst GİS kanaması geçiren 37 ve INR'si stabil kanama komplikasyonu izlenmeyen 30 hasta olmak üzere toplam 67 hasta dahil edildi.
2. Kanaması olan hastaların 19'u (%51.4) erkek 18'i (%48.6) kadın kontrol grubunun 14'ü (%46.7) erkek 16'sı (%53.3) kadındı. Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsizdi ($\chi^2=0.14$; $p=0.703$; $p>0.05$).
3. Kanaması olan 37 hastanın yaşları 64.43 ± 12.05 , kontrol grubunda 30 hastanın yaşları 58.53 ± 14.48 olarak bulundu. Yaş yönünden gruplar arası farklılık anlamsızdı ($t=1.81$; $p=0.073$; $p>0.05$).
4. İki grup varfarin kullanma endikasyonu açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar görüldü. Kanayan grupta en sık kapak replasmanı (%43.2) ve kronik atriyal fibrilasyon (%37.8) görülürken kontrol grubunda pulmoner emboli (%40.0) görüldü. Atriyal fibrilasyonu olan hastalar daha düşük doz varfarine ihtiyaç duyarlar. Bu hastalar daha dikkatli ve sık kontrollerle antikoagüle edilmelidir.
5. Ek hastalık yönünden gruplar karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Kanayan hasta grubunun %83.8'inde ek bir hastalık var iken kontrol grubunda bu oran %56.7 idi. Kanayan gruptaki hastaların büyük bölümü HT (%40.5) ve kalp yetmezliği (%24.3) yönünden ilaç kullanırken kontrol grubundaki hastaların büyük bölümünde (%56.7) ek hastalık yoktu. HT ve kalp yetmezliği varfarin dozunu etkileyen hastalıklardır.
6. Çalışmaya dahil edilen hastalar ek ilaç kullanımı yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur. Kanayan gruptaki 37 hastanın hepsi (%100) ek ilaç kullanırken kontrol grubundaki hastaların %70'i ek ilaç kullanmaktadır.

7. Aspirin kullanımını kanaması olan grupta daha fazla görüldü ($p < 0.05$). Aspirin, varfarinle birlikte kullanıldığında üst GİS kanaması riskini 4.33 kat artırır (OR: 4.33, $p = 0.016$, %95 CI=1.31-14.26).
8. Kanaması olan hastalardan 4 (%10.8) kişi kontrol grubundan ise 2 (%6.7) kişi aktif sigara içicisiydi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).
9. Kullanılan haftalık varfarin dozu kanayan hasta grubunda $31,92 \pm 6,76$ mg kontrol grubunda ise $33,91 \pm 5,48$ mg olarak görüldü. Her iki grup kullanılan haftalık varfarin dozu yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$). Genetik farklılık göz önüne alındığında mutant genotipe sahip olan hastaların daha düşük varfarin dozu kullanması gereklidir. Gruplar arası varfarin dozunun istatistiksel olarak aynı olması defektif gene sahip hastalarda overantikoagülasyonu düşündürür.
10. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların genetik sonuçları CYP2C9 *1/1 için normal (vahşi tip) diğer tipler için defektif olarak tanımlanarak değerlendirildi. Kanayan hasta grubunda normal alel sayısı 14 (%37.8), mutant alel sayısı 23 (%62.2) iken kontrol grubunda sırası ile 19 (%63.9) ve 11 (%36.1) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).
11. Mutant genotipe sahip olmak varfarin kullanan hastalarda üst GİS kanaması riskini 3.88 kat artırır (OR=3.88, $p = 0.024$, %95 CI = 1.19-12.59).
12. INR değerinin gruplar arası dağılımına bakıldığında kanayan grupta ortalama INR 7.58 ± 4.80 iken kontrol grubunda 2.38 ± 0.28 idi. İki grup arasında bu fark önemli bulundu ($p > 0.05$).
13. Son yıllarda, gen bilgisinin daha kolay elde edilebilmesi ile birlikte klinisyenlerin hasta tedavi ve yönetiminde yeni kuralları gözönünde bulundurması gereklidir. Farmakogenetik bilgi, klinisyenin farmakoterapiyi en güvenilir ve en etkin koşullara getirmesinde yardımcı olacak önemli bir kılavuzdur. Varfarin; kişiler arası doz-cevap ilişkisinde büyük farklılıklar

göstermesi, dar terapötik indeksi ve karaciğerdeki metabolizmasının genetik polimorfizm sonucu değişkenlik göstermesi nedeniyle tedavinin en mükemmel duruma getirilmesinde farmakogenetik yaklaşımdan fayda görebilecek ana ilaçlardan biridir.

14. Varfarin tedavisi başlanmasına karar verildiğinde CYP2C9 genotipinin bilinmesi tedavi sırasındaki komplikasyonları azaltabilir. Mutasyonu olan hastalardaki artmış kanama riski özellikle antikoagülasyon yararının az olduğu hastalarda varfarin tedavisine başlama kararını etkileyebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Kalow W. Familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet* 1956;2:576-567.
2. Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE, Alving AS. Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes. *Science* 1956;124:484-85.
3. Hughes HB, Biehl JP, Jones AP, Schmidt LH. Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis. *Am Rev Tuberc* 1954;70:266-73.
4. Evans DAP, Manley KA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J* 1960;2:485-91.
5. Vesell ES. Pharmacogenetic perspectives gained from twin and family studies. *Pharmacol Ther* 1989;41:535-52.
6. Kalow W, Tang BK, Endrenyi I. Hypothesis:comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics* 1998;8:283-9.
7. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics:translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487-91.
8. Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics:the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001;2:9-39.
9. McLeod HL, Evans WE. Pharmacogenomics:unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:101-21.
10. Johnson JA. . Pharmacogenetics: potential for individualized drug therapy through genetics. *Trends Genet* 2003 Nov;19(11):660-6
11. Evans WE, Mcleod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348(6):538-49

12. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Eng J Med* 2003 Feb 6; 348(6): 529-37
13. Hirsch J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119:8S-21S
14. Wadelius M, Sorlin K, Wallerman O, Karlsson J, Yue QY;Magnusson PK, Wadelius C, Melhus H. Warfarin sensitivity related to CYP2C9, CYP3A5, ABCB1 (MDR1) and other factors. *Pharmacogenomics J*, 2004, (1): 40-48
15. Landefeld C, Beyth R. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993; 95:315-328.
16. Takahashi H, Kashima T, Nomoto S, Iwade K, Tainaka H, Shimizu T et al. Comparisons between in vitro and in vivo metabolism of (S) warfarin: catalytic activities of cDNA expressed CYP2C9 its Leu359 variant and their mixture versus unbound clearance in patients with the corresponding CYP2C9 genotypes. *Pharmacogenetics* 1998;8:365-73
17. Rettie AE, Korzekwa KR, Kunze KI, Lawrence Rf, Eddy AC, Aoyama T et al. Hydroxylation of warfarin by human cDNAexpressed cytochrome P-450: a role for P-4502C9 in the etiology of (S)-warfarin-drug interactions. *Chem Res Toxicol* 1994; 5: 54-59.
18. Ferhanoğlu B. Hemostaz Mekanizması. Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi No:36 Kasım 2003; s. 9-16
19. Taşkiran D, Hemostaz Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(26):1-8.
20. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL, *Dental Management of the Medically Compromised Patient*. 6th ed., Missouri: Mosby Inc., 2002
21. Cawson RA, Spector RG, Skelly AM. *Basic Pharmacology and Clinical Drug Use in Dentistry*. 6th Ed., Edinburgh: Churchill Livingstone Inc., 1995.

22. Solakoğlu (Aydın) Z. Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması. Tıbbi Fizyoloji, Guyton & Hall, eviri, 10.Baskı, İstanbul: Nobel Kitap Kitabevleri, 2003: 281-286.
23. Haznedaroğlu İ. Hemostaz bozuklukları. Klinik pratikte hematoloji, lange, eviri, 4. baskı, İstanbul: Nobel&güneş tıp kitabevleri, 2009:319-325
24. Dahlback B. Blood. Coagulation . Lancet. 2000;355:1627.
25. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 10. Baskı Hacettepe TAş 2002;583-600.
26. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, 9 edition, 2004;543-559.
27. iliin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G. Hematopoez, İç Hastalıkları, 2. baskı, Ankara Güneş tıp kitabevleri, 2003:1783-1786
28. Laurence JL: Hemostazis: hemoragic and thrombotic disorders. Manual of Clinical Hematology, (Ed.) Joseph, JM, Little Brown and Company, 1995, 349-79.
29. American Heart Association:Guidelines 2000 for Cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2000;102:1-172.
30. Scordo MG, Pengo V, Spina E, Dahl M-L, Gusella M, Padrini R. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. Clin Pharmacol Ther 2002;72:702-10
31. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hortnagel K, Pelz HJ, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. Nature 2004;427:537-41.
32. Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. Nature 2004;427:541-4.
33. Suttie JW. The biochemical basis of warfarin therapy. Adv Exp Med Biol 1987;214:3-16.

34. Nelsestuen GL, Zytkevich TH, Howard JB. The mode of action of vitamin K. Identification of gamma-carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. *J Biol Chem* 1974;249:6347-50.
35. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974;71:2730-3.
36. Brenner B, Sanchez-Vega B, Wu SM, Lanir N, Stafford DW, Solera J. Amisense mutation in gamma-glutamyl carboxylase gene causes combined deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors. *Blood* 1998;92:4554-9
37. Breckenridge A, Orme M, Rowland M, Shearer M, Lewis RJ. Proceedings: Alterations in the response to warfarin. *Acta Pharm Suec.* 1974 Dec;11(6):652-3.
38. Majerus PW, Broze GJ, Miletich JP, et al. Anticoagulant thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996: 1347-351.
39. Boots Healthcare Australia. Coumadin. Australian product information. Sydney: Boots Healthcare Australia Pty Ltd, 26 July 2000
40. Redman AR. Implications of cytochrome P450 2C9 polymorphism on warfarin metabolism and dosing. *Pharmacotherapy.* 2001 Feb;21(2):235-42.
41. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther* 1997;73:67-74.
42. Thijssen HH, Flinois JP, Beaune PH. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1284-90.
43. www.cypalleles.ki.se/

44. Meehan RR, Gosden JR, Rout D, Hastie ND, Friedberg T, Adesnik M, et al. Human cytochrome P-450 PB-1: a multigene family involved in mephenytoin and steroid oxidations that maps to chromosome 10. *Am J Hum Genet* 1988;42:26-37.
45. Goldstein JA, de Morais SM. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics* 1994;4:285Q99.
46. Sundberg MI, Daly AK, Nebert DW. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature committee home page. Available from: <http://www.imm.ki.se/CYPalleles>. Accessed Sep 20, 2009.
47. Rettie AE, Wienkers LC, Gonzalez FJ, Trager WF, Korzekwa KR. Impaired S-warfarin metabolism catalyzed by R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 39–42.
48. Haining RL, Hunter AP, Veronese ME, Trager WF, Rettie AE. Allelic variants of human cytochrome P450 2C9: baculovirus-mediated expression purification, structural characterization, substrate stereoselectivity and prochiral selectivity of the wild-type and I359L mutant forms. *Arch Biochem Biophys* 1996; 333: 447–58.
49. Crespi CL, Miller VP. The R144C change in the CYP2C9*2 allele alters interaction of the cytochrome P450 with NADPH:cytochrome P450 oxidoreductase. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 203–10.
50. Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Brancaccio V, Ciampa A, Grandone E. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost* 2000; 84: 775-778.
51. Yasar U, Oscarson M, Eliasson E, Sjöqvist F. Mutations of the CYP2C9 gene and the response to warfarin. *Surgery*. 2000 Aug;128(2):281-5.

52. Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang ZY, Kaminsky LS, Shenfield GM et al. The role of the CYP 2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics* 1996;6:341-349.
53. Aynacioglu AS, Brockmüller J, Bauer S, Sachse C, Guzelbey P, Ongen Z, et al. Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:409-415
54. Nasu K, Kubota T, Ishizaki T. Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population. *Pharmacogenetics*. 1997 Oct;7(5):405-9.
55. Yoon YR, Shon JH, Kim MK, Lim YC, Lee HR, Park JY, Cha IJ, Shin JG. Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Mar;51(3):277-80.
56. Wadelius M and Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *The pharmacogenomics Journal* (2006)1-13.
57. Gage BF. Pharmacogenetics–Based coumarin therapy. American Society of Hematology, Workshop book, 2006.
58. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelman E, Hortnagel K, Pelz HJ, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427: 537-541.
59. Reider MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, Mcleod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352:2285-93.
60. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacrose R, Brancacio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105: 645-9.

61. Wadelius M, Chen LY, Downes K, Ghori J, Hunt S, Eriksson N, et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. *Pharmacogenomics J* 2005; 5:262-70.
62. Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, Wung JC, Chen YF, Charng MJ et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with interindividual and interethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet* 2005;14:1745-51.
63. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106:2329-33.
64. Mannucci PM. Genetic control of anticoagulation. *Lancet* 1999; 353:688–689
65. Oldenburg J, Quenzel E-M, Harbrecht V, et al. Missence mutations at ALA-10 in the factor IX peopeptide: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticaogulant therapy. *Br J Haematol* 1997; 98:240–244
66. Ansell J, Hirsh J. Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy *Chest* 2004;126;204-233
67. www.coumadin.com
68. ASGE Standards of Practice Committee. ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(4):497-504.
69. Alican F. Abdomen: Genel konular. Alican F (ed). *Cerrahi Dersleri*. 2. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 1998. Cilt 1: 419-491.
70. Memişoğlu K. Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005; 1(4):1-6.

71. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139(10):843-857.
72. Oh DS, Pisegna JR. Management of upper gastrointestinal bleeding. *Clin Fam Pract* 2004; 6(3):631-645.
73. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002; 51:iv1-iv6.
74. Alkım H, Şaşmaz N. Akut üst gastrointestinal sistem kanaması. Ozden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (ed). *Gastroenteroloji*. 1. baskı. Ankara: Fersa Matbaacılık; 2002. 141-148.
75. Toruner M. Gastrointestinal hastalıkların belirtileri. Gecim İ E (Ceviri ed). *Cerrahinin İlkeleri*. 1. baskı. Ankara: Antıp; 2004. 1053-1100.
76. Hamoui N, Docherty SD, Crookes PF. Gastrointestinal hemorrhage: is the surgeon obsolete. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21(4):1017-1056.
77. Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, Lieberman D, DiSario JA, Guest-Warnick G. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(1):1-8.
78. Conrad SA. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities. *Crit Care Med* 2002; 30(6):365-368.
79. Courtney AE, RMS, Rocke L, Johnston BT. Proposed risk stratification in upper gastrointestinal haemorrhage: Is hospitalisation essential. *Emerg Med J* 2004; 21:39-40.
80. Gokşen Y. Peptik ulser ve stress gastriti. Kalaycı G (ed). *Genel Cerrahi*. 1. baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. Cilt 2: 973-1003.
81. Huang CS, Lichtenstein DR. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32(4):1053-1078.

82. Bass BL, Turner DJ. Acute gastrointestinal hemorrhage. Townsend CM (ed). Sabiston Textbook of Surgery. 17th edition. Philadelphia: Saunders Company; 2004. 1244-1255.
83. Thomopoulos KC, Vagenas KA, Vagianos CE, Margaritis VG, Blikas AP, Katsakoulis CE, Nikolopoulou VN. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:177-182.
84. Gokce O. Ust gastrointestinal sistem kanamaları. Sayek İ (ed). Temel Cerrahi. 2. baskı. Ankara: Guneş Kitabevi; 1996. Cilt 1: 950-959.
85. Turel O. Gastrointestinal kanamalar. Kalaycı G (ed). Genel Cerrahi. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. Cilt 1: 271-282.
86. Dulai GS, Gralnek IM, Oei TT, Chang D, Alofaituli G, Gornbein J, Kahn K. Utilization of health care resources for low-risk patients with acute, nonvariceal upper GI hemorrhage: An historical cohort study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(3):321-327.
87. Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun A. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(2):172-178.
88. Rockall TA Logan RF, Devlin HB et. al. Risk assesment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38(3): 316-321
89. Das A, Wong RCK. Prediction of outcome of acute GI hemorrhage: a review of risk scores and predictive models. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(1):85-93.
- 90.K. Celinski, H. Cichoz-Lach, A. Madro, M. Slomka, B. Kasztelan-Szczerbinska, T. Dworzanski Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleedingguidelines On Management *Journal Of Physiology And Pharmacology* 2008, 59, Suppl 2, 215.229

91. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Nonvariceal Upper GI Bleeding Consensus Conference Group. Consensus Recommendations for Managing Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139: 843-857.
92. Adler DG, Leighton JA, Davila RE et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in acute nonvariceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 497-504.
93. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after upper gastrointestinal haemorrhage. National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *Lancet* 1996; 347: 1138-1140.
94. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. An Annotated Algorithmic Approach To Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 853-858.
95. Ozer Ş. Mide. Erguney S, Cicek Y (Ceviri ed). *Guncel Cerrahi Tedavi*. 6. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2001. Cilt 1: 77-122.
96. Lau JYW, Chung SCS. Hematemesis and melena. Weinstein W, Hawkey C, Bosch J (ed). *Clinical gastroenterology and hepatology*. 1.st ed. Philadelphia: Mosby; 2004. 112- 118.
97. Buyukuncu Y. Ust gastrointestinal sistem endoskopisi. Kalaycı G (ed). *Genel Cerrahi*. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. Cilt 2: 1029-1049.
98. Bardou M, Youssef M, Toubouti Y et al. Newer endoscopic therapies decrease both re-bleeding and mortality in high risk patients with acute peptic ulcer bleeding: a series of meta-analyses. *Gastroenterology* 2003; 123 (4): A239.
99. Brullet E, Campo R, Calvet X, Coroleu D, Rivero E, Simó Deu J. Factors related to the failure of endoscopic injection therapy for bleeding gastric ulcer. *Gut* 1996; 39: 155-158.

100. Wong SK, Yu LM, Lau JY et al. Prediction of therapeutic failure after adrenaline injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer. *Gut* 2002; 50: 322-325.
101. Thomopoulos KC, Theocharis GJ, Vagenas KA, Danikas DD, Vagianos CE, Nikolopoulou VN. Predictors of hemostatic failure after adrenaline injection in patients with peptic ulcers with non-bleeding visible vessel. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 600-604.
102. Chung SC, Leung JW, Steele RJ, Danikas DD, Vagianos CE, Nikolopoulou VN. Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers: a randomised trial. *Br Med J* 1988; 296:1631-1633.
103. Choudari CP, Palmer KR. Endoscopic injection therapy for bleeding peptic ulcer; a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus ethanolamine oleate. *Gut* 1994; 35: 608-610.
104. Chung SC, Lau JY, Sung JJ et al. Randomized comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding ulcers. *Br Med J* 1997;314: 1307-1311.
105. Wong RM, Ota S, Katoh A et al. Endoscopic ligation for non-esophageal variceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Endoscopy* 1998; 30: 774-777.
106. Lau JY, Chung SC. Hemostasis: injection sclerotherapy, banding, mechanical methods, heater probe, and other methods. In: *Gastroenterological Endoscopy*. Classen M, Tytgat GN, Lightdale CJ (eds.). Thieme, Stuttgart 2002; 262-273.
107. Celiński K, Cichoz-Lach H. Therapeutic endoscopy in gastroenterology. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 (Suppl. 3):33-41.
108. Sung JJ, Tsoi KK, Lau JY. Hemoclips versus endoscopic injection for the treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: AB187.

109. Vergara M, Calvet X, Brullet E et al. Adding a second hemostatic procedure after epinephrine injection reduces rebleeding, surgery, and mortality in bleeding peptic ulcer patients: a metaanalysis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: AB 118.
110. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004; 126: 441-450.
111. Bardou M, Martel M, Toubouti Y et al. Combination of hemoclippping and epinephrine injection decrease re-bleeding and surgery in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding: a metaanalysis *Gastrointest Endosc* 2006; 65: AB169.
112. Marmo R, Rotondano G, Falasco G et al. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: AB91.
113. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002; 51 (Suppl 4): IV1.IV6.
114. Lau JY, Sung JJ, Lam YH et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999; 340:751-756.
115. Guglielmi A, Ruzzenente A, Sandri M et al. Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscopy* 2002; 34: 778-786.
116. Chiu PW, Joeng HK, Choi CL et al. Predictors of peptic ulcer rebleeding after scheduled second endoscopy: clinical or endoscopic factors? *Endoscopy* 2006; 38: 726-729
117. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978; 74: 38-43.
118. Li Y, Sha W, Nie Y et al. Effect of intragastric pH on control of peptic ulcer bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 148-154.

119. Vreeburg EM, Levi M, Rauws EA et al. Enhanced mucosal fibrinolytic activity in gastroduodenal ulcer haemorrhage and the beneficial effect of acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 639-646.
120. Bardou M, Toubouti YM, Benhabrou-Brun D et al. High dose intravenous proton pump inhibitors decrease both re-bleeding and mortality in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding: a series of meta-analyses. *Gastroenterology* 2003; 124 (Suppl 1): A625.
121. Andriulli A, Annese V, Caruso N et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of metaanalyses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:207-219.
122. Khuroo MS, Farahat KL, Kagevi IE. Treatment with proton pump inhibitors in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a metaanalysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:11-25.
123. Bardou M, Toubouti Y, Benhabrou-Brun D et al. Metaanalysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 677-686.
124. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *Br Med J* 2005; 330: 568.
125. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD002094.
126. Martin JE, Macaulay SS, Zarnke KB et al. Proton pump inhibitors versus H₂-antagonists or placebo for upper gastrointestinal bleeding with or without endoscopic hemostasis: a metaanalysis. *Gastroenterology* 2003; 124 (Suppl. 1): A625.
127. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: proton-pump inhibitor treatment for ulcer bleeding reduces transfusion

requirements and hospital stay .results from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 169-174.

128. Wallner G, Ciechański A, Wesowski M et al. Treatment of acute upper gastrointestinal bleeding with intravenous omeprazol or ranitidine. *Eur J Clin Res* 1996; 8: 235-243.

129. Röhss K, Lind T, Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60(8):531-539.

130. Röhss K, Wilder-Smith C, Naucłér E, Jansson L. Esomeprazole 20mg provides more effective intragastric Acid control than maintenance-dose rabeprazole, lansoprazole or pantoprazole in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2004; 24(1): 1-7.

131. Tomasz Marek, Andrzej Baniukiewicz, Grzegorz Wallner, Grayna Rydzewska, Andrzej Dbrowski. Wytyczne postępowania w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego pochodzenia nieylakowego. *Przegląd Gastroenterol* 2008; 3 (1): 1-22.

132. Mat Saad AZ, Collins N, Lobo MM, O'Connor HJ. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 31-34.

133. Zed PJ, Loewen PS, Slavik RS, Marra CA Meta-analysis of proton pump inhibitors in treatment of bleeding peptic ulcers. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1528-1534.

134. Merki HS, Wilder-Smith CH. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? *Gastroenterology* 1994; 106: 60-64.

135. Barkun AN, Cockeram AW, Plourde V, Fedorak RN. Review article: acid suppression in nonvariceal acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13: 1565-1584.
136. Konturek SJ, Konturek PC, Konturek JW. et al. *Helicobacter pylori* and its involvement in gastritis and peptic ulcer formation. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 (Suppl 3): 29-50.
137. Tsibouris P, Zintzaras E, Lappas C et al. High-dose pantoprazole continuous infusion is superior to somatostatin after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1192-1199.
138. Saruc M, Can M, Küçükmetin N et al. Somatostatin infusion and hemodynamic changes in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a pilot study. *Med Sci Monit* 2003; 9:PI84-PI87.
139. Worthley DL, Fraser RJ. Management of acute bleeding in the upper gastrointestinal tract. *Aust Prescr* 2005; 28:62-66.
140. Marzolini M, Wynne H. Should patients manage their own oral anticoagulation therapy? *Rev Clin Gerontol* 2002;12:275–81.
141. Schurgers LJ, Aebert H, Vermeer C, Bültmann B, Janzen J. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? *Blood* 2004;104:3231–3232.
142. Christian J. Wiedermann, Ingrid Stockner Warfarin-induced bleeding complications – clinical presentation and therapeutic options *Thrombosis Research* (2008) 122 Suppl. 2, S13-S18
143. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:287–310.

144. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689–96.
145. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004;57:1132–1139
146. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Br J Haematol* 2001;114:271–280.
147. Executive Steering Committee for the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Lancet* 2003;362:1691–8.
148. Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:690–698.
149. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Stafford RE, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the AFFIRM Study. *Am Heart J* 2005;149:650–6.
150. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:678–91.
151. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633–8.
152. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–57.

153. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
154. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice. *JAMA* 2003;290:2685–92.
155. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91–9.
156. Steffensen F, Kristensen K, Ejlersen E, Dahlerup J, Sorensen H. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish population-based cohort. *J Intern Med* 1997;242:497–503.
157. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124:970–9.
158. Landefeld CS, Goldman OL. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144–52.
159. Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy: an analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993;153:1557–62.
160. Fredriksson K, Norrving B, Strömblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992;23:972–7.
161. Baker I.R, Coughlin BP, Gallus SA, Harper LP, Salem HH, Wood ME; the warfarin reversal consensus group. Warfarin reversal: consensus guidelines, on

behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis MJA 2004; 181: 492–497

162. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423-428.

163. Campbell P, Roberts G, Eaton V, et al. Managing warfarin therapy in the community. *Aust Prescriber* 2001; 24: 86-89.

164. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.

165. Gan GG, Philips ME, Ku CS, Teh A, Sangkar V. Genetik polymorphism of the CYP2C9 sumfamily of 3 different races in warfarin maintenance dose. (letter) *Int J Hematol.* 2004;80:295-296.

166. Blann A, Hewitt J, Siddiqui F, Bareford D. Racial background is a determinant of avarage warfarin dose required to maintain INR between 2.0 and 3.0. *Br J Haematol.* 1999;107:207-209.

167. Gan GG, Teh A, Goh KY, Chong HT, Pang KW. Racial background is a determinant factor in the maintanance dosage of warfarin. *Int J Haematol.* 2003;78:84-86.

168. Yıldırım H, Tamer L, Sucu N, Atik U. The role of the CYP2C9 gene polymorphisims on anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Med Princ Pract* 2008;17:464-467.

169. Higashi M, Veenstra D, Kondro L.M, et al Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy *JAMA*, April 3, 2002;287:1690-98

170. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications *Lancet* 1998; 353: 717–19
171. Lindh DJ, Holm L, Andersson LM, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements—a systematic review and meta-analysis *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:365–375
172. Simon Sanderson, Jon Emery, Jullian Higgins. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: A HuGENet systematic review and meta-analysis. *Genet Med*, 2005;7(2):97-104.
173. Hylek EM, Regan S, Go AS, et al. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med* 2001;135(6):393–400.
174. Lee VWY, You JHS, Lee KC, Chau TS, Waye MY, Cheng G. Factors Affecting the Maintenance Stable Warfarin Dosage in Hong Kong Chinese Patients. *J. Thromb. Thrombolysis* 2005;20(1): 33–38.
175. James AH, Britt RP, Raskino CL, et al. Factors affecting the maintenance dose of warfarin. *J Clin Pathol* 1993;46(4):382–383.
176. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(3):768–772.
177. Leung FW. Risk faktörs for gastrointestinal complications in aspirin users: review of clinical and experimental data. *Dig Dis Sci* 2008;53:2604-2615
178. Absher RK, Moore ME, Parker MH, et al. Patient-specific factors predictive of warfarin dosage requirements. *Ann Pharmacother* 2002;36(10):1512–1517.
179. Blann A, Hewitt J, Siddiqui F, et al. Racial background is a determinant of average warfarin dose required to maintain the INR between 2.0 and 3.0. *Br J Haematol* 1999;107(1):207–209.

180. Roberts GW, Helboe T, Nielsen CBM, et al. Assessment of an age-adjusted warfarin initiation protocol. *Ann Pharmacother* 2003;37(6):799–803.
181. Khan T, Kamali F, Daly A, et al. Warfarin sensitivity: Be aware of genetic influence. *Age Ageing* 2003;32(2):226–227.
182. Kamali F, Khan TI, King BP, et al. Contribution of age, body size, and CYP2C9 genotype to anticoagulant response to warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(3):204–212.
183. Lindh J. D, Holm L, Dahl M, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment *J Thromb Thrombolysis* 2008;25:151–159.
184. Landefeld CS, Goldman L Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144–152
185. Bussey HI, Rospond RM, Quandt CM, Clark GM The safety and effectiveness of long-term warfarin therapy in an anticoagulation clinic. *Pharmacotherapy* 1989;9(4):214–219
186. McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J Gen Intern Med* 1998;13:311–316
187. Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D et al Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993;118:511–520
188. Petitti DB, Strom BL, Melmon KL Prothrombin time ratio and other factors associated with bleeding in patients treated with warfarin. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:759–764
189. White RH, Beyth RJ, Zhou H, Romano PS Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. *Am J Med* 1999;107:414–424

190. Njaastad AM, Abildgaard U, Lassen JF. Gains and losses of warfarin therapy as performed in an anticoagulation clinic. *J Intern Med* 2006 ;259:296–304
191. Oden A, Fahlen M Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002;325:1073–1075
192. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin—what’s the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:897–908.
193. Den ali F, James D, Lim W, Crowther M, Combined aspirin–oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2007;167:117-124.
194. Shiotani A, Graham DY. Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer diseases. *Med Clin N Am* 2002; 86:1447-1466.
195. Sivri B, Gönen Ö, Gastroenteroloji tanı ve tedavi, lange, çeviri, 2. baskı güneş kitapevi 2007;323-341.
196. Shiotani A, Tomoari Kamada T, Haruma K, Low-dose aspirin-induced gastrointestinal diseases: past, present, and future *J Gastroenterol* 2008; 43:581–588
197. Feldstein CA, Smith DH, Perin N et al. Reducing warfarin medication interactions. *Arch Intern Med.* 2006;166:1009-1015
198. Anne M. Holbrook MA, Jennifer A. Pereira JA, McDonald H et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165:1095-1106

