

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Acil Servise Nontravmatik Kanama ile
Başvuran Hastalarda Antiagregan ve
Antikoagülan Kullanımlarının Araştırılması**

DR. YAĞIZ KAĞAN ERGÜN

**ACİL TIP
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

İZMİR- 2021

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Acil Servise Nontravmatik Kanama ile
Başvuran Hastalarda Antiagregan ve
Antikoagülan Kullanımlarının Araştırılması**

DR. YAĞIZ KAĞAN ERGÜN

**ACİL TIP
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Figen COŞKUN**

Teşekkür

Beni bu günlere getiren ve her zaman yanımda olan canım aileme, bu süre zarfında acil serviste beraber çalıştığım başta kıymetli hocalarım olmak üzere bütün acil servis çalışanlarına, asistan arkadaşlarıma ve Dokuz Eylül Üniversitesi Acil Tıp Anabilim dalında çalışan ve acil serviste nice emekleri olan birçok kişiye sonsuz teşekkürü bir borç bilirim...



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KANAMA TÜRLERİ	3
2.1.1 EPİSTAKSİS.....	3
2.1.2 GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI.....	4
2.1.3 HEMATÜRİ.....	8
2.1.4 KAS İÇİ HEMATOM.....	8
2.1.5 İNTRASEREBRAL KANAMA.....	9
2.1.6 AĞIZ İÇİ KANAMA	10
2.1.7 KUTANÖZ KANAMA	11
2.1.8 MENOMETRORAJİ	11
2.1.9 HEMARTROZ.....	12
2.1.10 HEMOPTİZİ.....	12
2.2. HEMOSTAZ	13
2.3. ANTİAGREGANLAR	16
2.3.1 ASETİL SALİSİLİK ASİT (ASA).....	16
2.3.2. KLOPİDOGREL	16
2.3.3. TİCAGRELOR	16
2.3.4. PRASUGREL.....	17
2.4. DİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ	17

2.5. İNDİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ	17
2.5.1. HEPARİN.....	17
2.5.2. DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLİ HEPARİN (DMAH)	18
2.6. VİTAMİN K ANTAGONİSTLERİ	18
2.7. FAKTÖR 10A İNHİBİTÖRLERİ	19
2.7.1. RİVAROKSABAN	19
2.7.2. APİKSABAN.....	20
2.7.3. EDOKSABAN	20
2.8. NONSTEROİD ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİİ).....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. ÇALIŞMANIN TÜRÜ	21
3.2. ÇALIŞMANIN EVRENİ	21
3.3. DAHİL ETME/DIŞLAMA KRİTERLERİ	21
3.4. YÖNTEM/VERİLERİN TOPLANMASI.....	21
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
3.6. KISITLILIKLAR	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ.....	57
7. KAYNAKLAR.....	58

Kısaltmalar

GİS	Gastrointestinal Sistem
SSS	Santral Sinir Sistemi
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
DM	Diyabetes Mellitus
AF	Atrial Fibrillasyon
SVO	Serebrovasküler Hastalık
KKY	Kompanse Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
CABG	Coroner Arter Bypass Grefti
DVT	Derin Ven Trombozu
PTE	Pulmoner Tromboemboli
PAH	Periferik Arter Hastalığı
NSAİİ	Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaç
INR	International Normalized Ratio
HCT	Hematokrit
PLT	Platelet
PT	Protrombin zamanı
HB	Hemoglobin
APTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
TXA	Traneksamik Asit
ADP	Adenosin Difosfat
COX-1	Siklooksigenaz-1
TXA2	Tromboksan A2
ASA	Asetil Salisilik Asit
VKORC-1	Vitamin K Epoksit Redüktaz Kompleksi 1
YOAK/NOAK	Yeni Nesil Oral Antikogölanlar
PPI	Proton Pompa İnhibitörleri
ES	Eritrosit Süspansiyonu
TDP	Taze Donmuş Plazma

Tablo listesi

TABLO 1	Kanama türlerinin dağılımı.
TABLO 2	Kanama nedenlerinin bazı demografik ve klinik özelliklerle ilişkisi
TABLO 3	Hastaların laboratuvar parametreleri
TABLO 4	Bazı laboratuvar parametreleri ile demografik ve klinik özelliklerin ilişkisi
TABLO 5	Bazı demografik ve klinik özelliklere göre vital bulguların karşılaştırması
TABLO 6	Hastaların antiagregan-antikoagülan kullanma sıklıkları
TABLO 7	Antiagregan-antikoagülan ilaç kullanım sebepleri ile kullanılan antiagregan-antikoagülan tipi
TABLO 8	Antiagregan-antikoagülan kullanımı ile bazı laboratuvar testlerinin ilişkisi
TABLO 9	Antiagregan-antikoagülan-NSAİİ kullanımının kanama türü ile ilişkisi
TABLO 10	NSAİİ kullanımının demografik ve klinik değişkenler ile ilişkisi
TABLO 11	Kanama ile başvuran hastalarda acil serviste uygulanan tedavilerin dağılımı
TABLO 12	Antiagregan-antikoagülan ilaç kullanımı ile acil serviste tedavi uygulanmasının ilişkisi
TABLO 13	Bazı demografik ve klinik değişkenlerin ES ihtiyacına göre karşılaştırılması
TABLO 14	Bazı demografik ve klinik özelliklerin K vitamini ihtiyacına göre karşılaştırılması
TABLO 15	Endoskopi/ kolonoskopi uygulama sıklığı.
TABLO 16	Bazı demografik ve klinik değişkenlerin endoskopi uygulamasıyla ilişkisi
TABLO 17	Endoskopik ve kolonoskopik bulgular

TABLO 18	Bazı demografik ve klinik değişkenlerin majör kanama varlığına göre karşılaştırılması
TABLO 19	Majör kanamada uygulanan tedavilerin dağılımı
TABLO 20	Hastalarda acil servis sonlanımları
TABLO 21	Demografik ve klinik bazı özelliklerin acil servis sonlanımlarıyla ilişkisi
TABLO 22	Hastane içi mortalite durumuna göre bazı demografik ve klinik değişkenlerin karşılaştırılması
TABLO 23	Bazı vital parametrelerin hastane içi mortalite durumuna göre karşılaştırılması
TABLO 24	Bazı laboratuvar parametrelerinin hastane içi mortalite durumuna göre karşılaştırılması
TABLO 25	Tedavilerle hastane içi mortalite ilişkisi
TABLO 26	30 günlük mortalite durumuna göre bazı demografik ve klinik değişkenlerin karşılaştırılması
TABLO 27	Bazı laboratuvar parametrelerinin 30 gün içindeki mortalite durumuna göre karşılaştırılması
TABLO 28	Yapılan tedavilerle 30 gün içindeki mortalite arasındaki ilişki
TABLO 29	Hastane içi mortaliteyi etkileyen faktörler (çok değişkenli analiz)
TABLO 30	30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler (çok değişkenli analiz)

Şekil listesi

ŞEKİL 1 Pıhtılaşma kaskadı



ÖZET

Acil Servise Nontravmatik Kanama ile Başvuran Hastalarda Antiagregan ve Antikoagülan Kullanımlarının Araştırılması

Giriş

Acil servislere kanama nedeni ile başvuran hastaların kullandığı ilaçlar bu hasta gruplarının yönetiminde büyük önem arz etmektedir. Kanama nedeni olarak bölgesel birçok farklılık olsa da genel itibariyle GİS kanama ve SSS kanaması acil servise kanama nedeni ile başvuruların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Kanama etyolojisinde antiagregan-antikoagülan ilaç kullanımı önemli bir risk faktörüdür. Bu çalışmada acil servise nontravmatik kanama nedeni ile başvuran hastaların antiagregan-antikoagülan ilaç kullanımlarına ek olarak hastane içi ve 30 günlük mortalitelerini etkileyen faktörler araştırıldı.

Materyal ve Metot

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Erişkin acil servise 18 yaş ve üzerinde kanama nedeni ile başvuran hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri (komorbid hastalıkları, daha önceki kanama öyküleri, kanama türü, antiagregan-antikoagülan ilaç kullanıp kullanmadığı, şayet kullanıyorsa sebebi, kullandığı ilacın adı) kayıt altına alındı. Ayrıca vital ve fizik muayene bulguları ve laboratuvar parametreleri (hemogram, bun, kreatinin, koagülasyon parametreleri) kayıt altına alındı. Hastalara acil serviste uygulanan tedaviler (kan ürünü verilmesi, cerrahi müdahale yapılması, medikal tedavi, endoskopi, kolonoskopi, bası uygulanması, tampon uygulanması, ilaç kesilmesi ve girişimsel işlem yapılması) çalışma formuna işlendikten sonra hastaların acil servis sonlanımları değerlendirildi. Hastaların acil servise başvuru sonrası 30. günde sağ kalımlarını sorgulamak amacıyla hastalara telefonla ulaşım sağlandı. Hastane içi sağ kalımlarını değerlendirmek amacıyla hastaların sistem üzerinden bilgilerine ulaşarak kayıt altına alındı. Majör kanamalar ise, ölümcül kanama, kritik organ veya bölgede semptomatik kanama (İntrakraniyal, intraspinal, intraoküler, retroperitoneal, intra-artiküler, perikardiyal, kompartman sendromlu kas içi kanama), kanama nedeni ile hemoglobin değerinin akut olarak 2gr/dl veya daha fazla düşmesi ya da 2 ünite kan transfüzyonu ihtiyacı olması olarak tanımlandı.

Bulgular

Ocak-Haziran 2021 tarihleri arasında kanama şikâyeti ile başvuran 310 hastanın 297'si çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $62,2 \pm 18,9$ kadınların yaş ortalaması $58,3 \pm 20,2$ ve erkeklerin yaş ortalaması $65,9 \pm 16,8$ ' idi. Hastaların komorbiditeleri incelendiğinde en sık komorbidite HT (%40) olduğu saptandı. Antiagregan ve antikoagülan kullanım sebepleri olarak komorbiditeler incelendiğinde ise en sık KAH (%28) saptandı. Hastaların en sık başvuru nedeni GİS kanama (%48,1), ikinci olarak menometroraji olarak bulundu (%13,8). Diğer kanama türlerine göre menometrorajiyle başvuran hastalarda herhangi bir komorbidite varlığı anlamlı olarak düşük bulundu. Çalışmamızda kullanılan antiagregan sayısı arttıkça majör kanama riskinde anlamlı artış olduğu saptandı. NSAİİ kullananlarda GİS kanama sıklığı, diğer kanama türlerine göre anlamlı olarak fazla bulundu. Majör kanaması olan hastaların hastane içi mortalitesinin majör kanaması olmayanlara göre 7,2 kat arttığı bulundu. Ayrıca SSS kanaması ile başvuran hastalarda 30 günlük mortalitenin 4,5 kat arttığı bulundu. HT komorbiti olması da 30 günlük mortaliteyi 2,2 kat arttıran bir diğer faktör olarak bulundu.

Sonuç

Kanama ile başvuran hastaların yarısından fazlası antiagregan-antikoagülan ilaç kullanmakta olup; NSAİİ' nin GİS kanama insidansını arttırması dışında antiagregan-antikoagülan ilaçlar ve NSAİİ kullanımı mortalitede ve herhangi bir kanama türünde spesifik artışa neden olmamaktadır. Majör kanama riskinde, antiagregan kullanım sayısı önemli bir faktör olarak dikkat çekmektedir. Ayrıca SSS kanaması yüksek mortalite ile seyretmekte olup, HT komorbitine sahip olmak da mortalitede etkili önemli bir faktördür. Hastane içi mortalitede ise majör kanama varlığı mortalite artışına neden olmaktadır ve bu hastaların hastane yatışı süresince göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Acil servis, kanama, antiagregan ve antikoagülan

SUMMARY

Research of Antiaggregant and Anticoagulant Uses in Patients Presenting to the Emergency Department with Nontraumatic Bleeding

Introduction

Drugs used by patients who admitted to Emergency Service due to haemorrhage have a great importance on management of these groups. In spite of there are many regional differences for haemorrhage, most commonly haemorrhage reason for patients who admitted to Emergency Service are gastrointestinal system and central nervous system haemorrhage. Using antiaggregant and anticoagulant drugs are an important risk factor in ethiology of haemorrhage. In our study, We researched for using antiaggregant-anticoagulant drugs; and additionally the factor that effects in-hospital mortality and 30-day mortality in patients who admitted to emergency service with non-traumatic haemorrhage.

Material method

Patients aged 18 years and older, who admitted to Emergency Service of Dokuz Eylul University Hospital are included in this study. Patients' demographic data (comorbid diseases, previous bleeding history, bleeding type, usage of antiaggregant and anticoagulant drugs, if used reason name of drugs) were recorded. Additionally vital, physical examination findings and laboratoary parameters (hemogram, BUN, creatinin, coagulant parameters) were recorded. Treatments applied to the patients in the emergency service (transfusion of blood products, surgical intervention, medical treatment, endoscopy, colonoscopy, compression to the bleeding area, application of tampons, discontinuation of drugs and interventional procedures) were recorded in the study form, after that the outcomes of the patients after discharge from the emergency service were evaluated. On the 30th day of the admission to the emergency service, patients were contacted by phone to investigate about their survival. In order to evaluate the in-hospital survival, the information of the patients was accessed through the system and recorded. Major bleedings were defined as fatal bleeding, symptomatic bleeding in a critical organ or region(Intracranial, Intrapinal, retroperitoneal, intraarticular, pericardial, intra

muscular bleeding with compartment syndrome), acute decline in hemoglobin value of 2 g/dL or more due to bleeding or as the need for 2 units of blood transfusion.

Result

297 of 310 patients who applied with bleeding complaint between January – June 2021 were included in this study. The mean age of the patients were 62.2 ± 18.9 in all population; 58.3 ± 20.2 in women, 65.9 ± 16.8 in men. When the comorbidities of the patients were analyzed, HT was the most common comorbidity. When comorbidities were evaluated as reason of antiaggregant and anticoagulant drug use, Coronary Artery Disease (28%) was shown to be the most common. The most common reason for admission was Gastrointestinal bleeding (48.1%); and menometrorrhagia (13.8%) was the second. The presence of any comorbidity was found to be significantly lower in patients admitted with menometrorrhagia compared to other bleeding types. As the number of antiaggregant agents taken increased, the risk of major bleeding risen significantly. The frequency of gastrointestinal bleeding was found to be significantly higher in NSAID users compared to other bleeding types. In-hospital mortality of patients with major bleeding was found to be 7.2 times higher than those without major bleeding. In addition, it was found that the 30-day mortality increased 4.5 times in patients who presented with Central Nervous System bleeding. Having hypertension comorbidity was also found to be another factor that increased the 30-day mortality 2.2 times.

Discussion

While antiaggregant-anticoagulant drugs were being used by more than half of the patients, antiaggregant-anticoagulant drugs and NSAIDs did not increase mortality or specific bleeding types, with the exception of an increase in the prevalence of GI bleeding with NSAIDs. The quantity of antiaggregants usage stands out as a significant factor in serious bleeding. While mortality of Central nervous system bleeding was high, having hypertension as a comorbidity had an important effect on mortality, too. The presence of Major bleeding had an impact on increasing in-hospital mortality and this situation must be considered during the hospitalization of these patients.

Keywords: Emergency Service, haemorrhage, antiaggregant, anticoagulant

1. GİRİŞ VE AMAC

Acil servislere kanama nedeni ile başvuran hastaların kullandığı ilaçlar bu hasta gruplarının yönetiminde büyük önem arz etmektedir. Kanama nedeni olarak bölgesel birçok farklılık olsa da genel itibarıyla GİS kanama ve SSS kanaması acil servise kanama nedeni ile başvuruların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada 2 yılda acil servise başvuran 166.000 hastadan 3050 (%1,8) hasta kanama nedeni ile başvurmuştur. Çalışmaya alınan hastaların %22'si GİS kanaması, %21'i SSS kanaması, %18'i epistaksis, %19'u hematüri, %10'u jinekolojik kanama, %7'si hemoptizi, %4 göz kanaması olarak bulunmuş[1].

Spontan kanamalar acil servise başvurularda önemli bir mortalite sebebidir. Yapılan bir çalışmada kanama ile başvuran hastaların bir aylık mortalitesi %6,1, bir yıllık mortalitesi ise %17 olarak bulunmuş. Yine aynı çalışmada GİS kanama, SSS kanaması ve hematüri ile başvuran hastaların bir aylık mortalitesi diğer kanama nedenlerine göre daha yüksek bulunmuş[1]. Yapılan başka bir çalışmada SSS kanaması ile başvurmuş olan hastalarda mortalite %50 olarak bulunmuş[2].

Patolojik kan pıhtısı oluşumunu engelleyici veya oluşmuş pıhtı ve pıhtının yol açtığı klinik sonuçları azaltmaya yönelik etkili birçok farmakolojik ajan bulunmaktadır. Bu ilaçlar acil servise kanama ile başvuran hastaların yönetiminde önemli bir yer almaktadır ve bu ilaç grupları kanama etyolojisinde yer almaktadır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar antikoagulanlar, antiagregan ilaçlar ve trombolitik ilaçlar olmak üzere üç grupta toplanmaktadır. Bu sebeple kullanılan antikoagulan ilaçlar fraksiyone olmayan heparin, standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve bir coumarin derivativesi olan warfarinin yanında yeni nesil oral antikoagulanlar olarak geçen ve direkt trombin inhibitörü olan dabigatran, faktör 10a inhibisyonu yapan rivaroxaban, apixaban ve edoxabandır. Antiagregan tedavi olarak da asetilsalisilikasit, tiklopidin, klopidoğrel, prasugrel, ticagrelor bulunur. Kanama nedeni ile acil servis başvurularını inceleyen bir çalışmada antiagregan kullanım oranı %29,3 olarak, antikoagulan kullanım oranı ise %25,1 olarak bulunmuştur[1]. Antikoagulan ve antiagregan ilaçların başlıca kullanım endikasyonları ise koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar, ritm bozuklukları, kalp kapak hastalıkları, pulmoner tromboemboli ve periferik damar hastalıklarıdır.

Prospektif, kesitsel, gözlemsel çalışma olarak planlanan bu çalışmada amacımız kanama şikâyeti ile acil servise başvuran hastalarda antikoagölan ve/veya antiagregan ajan kullanımını araştırarak sebep oldukları kanama sıklığını, ciddiyetini, 30 günlük mortalitedeki etkisini ve hastane içi mortaliteyi gözlemlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

Sağlıklı bir yetişkinde, dolaşımında ortalama 4,5-5,5 litre veya 70-90 ml/kg kan vardır. Çoğu yetişkin, kan hacminin %14'üne kadar kaybını fiziksel semptomlar veya hayati belirtilerinde sapmalar olmaksızın tolere edebilir. Kanamanın etiyolojisi çeşitlidir. Kanama olan bir hastada öykü; antikoagülan veya antiagregan ilaç kullanımı, kanama diyatezi öyküsü veya yakın zamanda geçirilmiş travma veya prosedürleri içerir. Kanamalar, peteşi ve ekimoza yol açabilen minör kanamalar olabileceği gibi, hayati tehlike oluşturan ve mental durum değişikliğiyle seyreden majör kanamalar olabilmektedir[3]. Majör kanamalar ise, ölümcül kanama, kritik organ veya bölgede semptomatik kanama (İntrakraniyal, intraspinal, intraoküler, retroperitoneal, intra-artiküler, perikardiyal, kompartman sendromlu kas içi kanama), kanama nedeni ile hemoglobin değerinin akut olarak 2gr/dl veya daha fazla düşmesi ya da 2 ünite kan transfüzyonu ihtiyacı olması olarak tanımlanmaktadır[3].

2.1. KANAMA TÜRLERİ

2.1.1 Epistaksis

Epistaksis (burun kanaması) acil servise başvuran en yaygın kulak burun boğaz acillerinden birisidir. İki tür burun kanaması vardır: ön (daha yaygın) ve arka (daha az yaygın, ancak tıbbi müdahale gerektirme olasılığı daha yüksektir). Ön burun kanamalarının %90'ının kaynağı, ön nazal septumdaki Kiesselbach's pleksus'dan (Little's alanı olarak da bilinir) kaynaklanmaktadır. Kiesselbach's pleksus burun boşluğunun girişinde yer alır ve bu nedenle aşırı ısıya ve soğuğa, yüksek ve düşük neme maruz kalır. Bu bölgedeki mukoza özellikle incedir, bu da burayı kanamaya daha uygun hale getirir. Daha nadiren, arka veya üst burun boşluğundaki damarlar kanar (arka burun kanaması). Bu, antikoagülan kullanan hastalarda, hipertansif hastalarda ve altta yatan kan diskrazisi veya vasküler anormallikleri olan hastalarda daha yaygındır[4].

Lokal, sistemik, çevresel ve ilaca bağlı olarak görülen birçok burun kanaması nedeni vardır[4].

Lokal nedenler:

- Dijital manipölasyon
- Septum deviasyonu
- Travma

Sistemik nedenler:

- Alkolizm
- Hipertansiyon
- Vasküler malformasyonlar
- Koagölöpatiler (von Willebrand hastalığı, hemofili vb.)

Çevresel faktörler:

- Alerjiler
- Çevresel kuruluk (kış aylarında daha sık görülür)

İlaçlar:

- NSAID'ler (ibuprofen, naproksen vb.)
- Antikoagölünlar (warfarin)
- Trombosit agregasyon inhibitörleri (aspirin, klopidogrel vb.)
- Nazal steroid spreylar
- Ek/alternatif ilaçlar (E vitamini, ginkgo, ginseng)
- Yasadışı uyuşturucular (kokain)

Tedavi

Öncelikli olarak direkt bası ile kanama kontrol altına alınmaya çalışılır. Kademeli olarak sırasıyla topikal tedavi, koteterizasyon, nazal tampon uygulanır. Nazal tampona erişim yoksa gazlı bez kullanılabilir[5]. Tüm bu önlemler başarısız olursa embolizasyon açısından girişimsel radyoloji görüşü alınması gerekmektedir. Girişimsel radyolojinin olmadığı durumlarda ise cerrahi olarak kanama kontrolü sağlanabilir[6].

2.1.2 Gastrointestinal sistem kanamaları

Gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları üst ve alt sistem kanamaları olarak iki geniş kategoriye ayrılabilir. Üst ve alt kanamaları ayıran anatomik işaret, on iki parmak bağırsağının asıcı bağı olarak da bilinen Treitz ligamanıdır. Bu peritoneal yapı, duodenojejunal fleksurayı retroperitondan askıya alır. Treitz ligamanının

üstünden kaynaklanan kanama genellikle hematemez veya melena olarak ortaya çıkarken, aşağısından kaynaklanan kanama hematokezya olarak ortaya çıkar. Hematemez, mide içeriğiyle karışan kan veya kanın regürjitasyonudur. Melena, genellikle hemoglobin üzerindeki sindirim enzimi aktivitesi ve bağırsak bakterilerinin neden olduğu güçlü bir karakteristik kokuya sahip koyu, siyah ve katranlı dışkıdır. Hematokezya, parlak kırmızı kanın rektumdan geçmesidir[7].

Üst gastrointestinal sistem kanamaları, alt gastrointestinal sistem kanamalarından daha yaygındır[8]. Damar hastalıkları ve divertiküloz erkeklerde daha sık görüldüğü için alt gastrointestinal sistem kanamaları erkeklerde daha yaygındır[9].

Üst GİS Kanama Nedenleri

- Peptik ülser hastalığı (aşırı gastrik asit, H. pylori enfeksiyonu, NSAİİ aşırı kullanımı veya fizyolojik strese ikincil olabilir)
- Özofajit
- Gastrit ve Duodenit
- Varisler
- Anjiyodisplazi
- Dieulafoy lezyonu (sıklıkla midenin proksimalinde gözlenen, mukozayı erode ederek masif ve rekürren kanamalara neden olan büyük, submukozal bir arterdir.)[10]
- Mallory-Weiss
- Cameron lezyonları (hiatal herni bölgesinde oluşan kanamalı ülserler)
- Aortoenterik fistüller
- Yabancı cisim yutulması
- Ameliyat sonrası kanamalar (anastomoz sonrası kanama, polipektomi sonrası kanama, sfinkterotomi sonrası kanama)
- Üst GİS tümörleri

- Hemobilia (safra yollarından kanama)
- Hemosukkus pankreatikus (pankreatik kanaldan kanama)
- Antiagregan/antikoagölan ilaç kullanımı

Alt GİS Kanama Nedenleri

- Divertiköloz
- Anjiyodisplazi
- İskemik kolit
- Enflamatuvar barsak hastalığı
- Kolon kanseri
- Hemoroid
- Anal fissürler
- Rektal varisler
- Radyasyon koliti
- Ameliyat sonrası (polipektomi sonrası kanama, biyopsi sonrası kanama)
- Antiagregan/antikoagölan ilaç kullanımı

Gastrointestinal sistem kanaması değerlendirilirken tam kan sayımı, hemoglobin düzeyi, kanama zamanları, laktat düzeyi ve karaciğer fonksiyon testleri çalışılmalıdır.

Ülser kanamaları endoskopide forrest sınıflaması ile sınıflandırılır.

Forrest1a: fışkırır tarzda kanama

Forrest1b: sızıntı şeklinde kanama

Forrest2a: kanamayan görünür damarlı ülser

Forrest2b: ülser yüzeyine yapışık pıhtı

Forrest2c: üzeri siyah lekeli ülser

Forrest3: temiz, kanamayan ülser zemini

Tanısal Tetkikler

- Endoskopi/kolonoskopi: Teşhis ve tedavi edici olabilir. Ağız boşluğundan anal kanala kadar olan kısmın görüntülenmesinin yanı sıra; enjeksiyon tedavisi, skleroterapi veya hemostatik klipsler/bantlar ile de kanama kontrolüne olanak sağlar.
- Sintigrafi: Teknesyum-99m kullanarak 0.1-0.5 mL/dk hızında meydana gelen aktif kanamayı tespit edebilir[11]. Anjiyografik ve cerrahi müdahaleleri lokalize etmede yardımcı olur.
- BT anjiyografi: Aktif olarak kanayan bir damarın tespit edilmesine olanak tanır. Ayrıca gis kanamaya neden olabilecek diğer nedenlerin tespit edilmesinde de oldukça faydalıdır (arteriyel trombozlar vb.).
- Standart anjiyografi: Kanayan bir damarın tanımlanmasına ve eş zamanlı kanama kontrolüne (embolizasyon veya intra-arteriyel vazopressin) olanak sağlar.

Tedavi

Hemodinamik olarak anstabil olan ve aktif kanaması olan tüm hastalar monitorizasyon ve yakın takip amaçlı yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Enteral beslenme durdurulmalıdır. Nazal oksijen desteği başlanmalıdır. Hematemezi devam eden veya mental durumu değişmiş hastalarda entübasyon düşünülmelidir. Yeterli intravenöz erişim sağlanmalıdır (tercihen en az 2 adet 14-16 gauge veya santral katater)[12]. Endoskopi öncesi yeterli resüsitasyon ve stabilizasyon gereklidir. Hastanın başvuru anında kan grubu belirlenmelidir. Aktif kanaması olan hastalarda kan ürünü hazırlanana kadar intravenöz sıvı replasmanına başlanmalıdır. Kan ürünleri hemoglobin değeri 7 g/dL'den; trombosit sayısı 50.000/microL'den düşükse kan ürünü transfüzyonu yapılmalıdır[13]. Genel rehberler INR düzeyinin 2'nin altında tutulması açısından yeterli protrombin kompleks konsantresi ve taze donmuş plazma transfüzyonu yapılmasını önermektedir.

Medikal tedavi olarak proton pompa inhibitörleri, prokinetik ajanlar, vazoaktif ilaçlar, antibiyotikler kullanılmaktadır. Aktif bir kanama durumunda kullanılan antiagregan ve antikoagülan ilaçlar kesilmelidir. Kanamanın ciddiyetine göre kullandığı ilacın antidotunun verilmesi düşünülebilir[13].

2.1.3 Hematüri

Hematüri, idrarda kan bulunmasıdır. Hematüri makroskopik veya mikroskopik olabilir; makroskopik hematüri idrarda görünür kandır, mikroskopik hematüri ise idrar tahlili veya idrar mikroskopunda kanın saptanması anlamına gelir. Hematüri, değerlendirme ve yönetime yardımcı olmak için glomerüler ve glomerüler olmayan hematüri olarak ikiye ayrılır[14]. Glomerüler nedenler sistemik böbrek hastalıklarında olurken glomerüler olmayan nedenler arasında antikoagülan ve antiagregan ilaç kullanımı bulunmaktadır.

Hematüri şikâyeti ile başvuran hastalarda tam idrar tetkiki, böbrek fonksiyon testleri, böbrek ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır.

Tedavi altta yatan nedene yönelik yapılmalıdır. Negatif görüntüleme, stabil böbrek fonksiyonları ve proteinüri yokluğu olan asemptomatik hastalar için poliklinik kontrolü uygun bir yaklaşım olabilir. Aktif hematürinin hızlı bir şekilde yönetilmesi gerekir. Önce hemodinamik stabilite sağlanmalıdır. Hemodinamik anstabilite varlığında kullandığı ilaçlar kesilmeli ve kan transfüzyonu yapılmalıdır[15].

2.1.4 Kas içi hematom

Bir kas grubu içindeki kanama olarak tanımlanır. Kas içi hematomlar travmatik veya spontan olabilir. Travmatik kas hematomları konservatif istirahat ve ağrı kesici ilaçlarla yönetilebilir. Spontan kas hematomları esas olarak karın ön bölgesinde bulunur ve yaşamı tehdit eden durumlara dönüşme potansiyeline sahiptir[16]. Spontan kas içi hematomların gelişimi özellikle yaşlı popülasyonda antikoagülan ilaçlar ile ilişkilidir[17]. Spontan kas hematomlarının insidansı, antikoagülanlarla tedavi gören hastalarda önemli ölçüde artmıştır[18].

Tanıda düz bilgisayarlı tomografi ilk istenecek görüntüleme yöntemidir[19]. Ancak bilgisayarlı tomografi anjiogrami ise kontrast maddenin ekstrevasiyonunu göstererek kanamanın devam edip etmediği bilgisini vermektedir. Bu özelliği ile düz bilgisayarlı tomografiden avantajlıdır.

Antikoagülanların kesilmesi yönetimdeki ilk adımdır ve çoğu zaman tedavi için yeterli olur. Nörolojik yapılarda bası varsa veya hematoma lokal iskemiyeye neden oluyorsa hematomun cerrahi olarak boşaltılması gereklidir. Spontan hematomların tekrarlama ihtimali yüksektir ve nüksü belirlemek için servis şartlarında yakın izlem önemlidir[18]. Arteriyel embolizasyon bazen spontan kas kanamalarının tedavisi için önerilmektedir ve %57-69'luk bir klinik başarı oranı mevcuttur[20]. Spontan müküler hematomların mortalitesi %4-20 arasında değişmektedir[18][18].

2.1.5 İntraserebral kanama

İntraserebral kanama beyin parankimine olan, tüm inmelerin %10-15' ini oluşturan, yüksek mortalite ve morbitide ile ilişkili bir kanama türüdür[21]. İntraserebral kanamalar için risk faktörleri hipertansiyon, antikoagülasyon kullanımı ve vasküler malformasyonlardır. Akut bir intraserebral kanamada beyin hacminde ani bir artış olur, bu durum nöronların sıkışmasına ve bozulmasına yol açarak sinyal iletiminde bozulmaya neden olur. Nöronal hasar sonucu fokal nörolojik defisit ortaya çıkar. Hematom içerisinde ve çevresinde bozulmamış sinir hücreleri bulunabilir ve bu alanlar kurtarılabilir alan olarak tanımlanır[22].

Nörolojik semptom ve bulgular hızlı bir şekilde ilerleyebilir. En sık karşılaşılan bulgular baş ağrısı ve kusmadır. Diğer bulgular ise; felç, görme kaybı, çift görme, konuşma bozukluğu, tek taraflı duyu kaybı, hafıza kaybı, dengesizlik, göz hareketlerinde kısıtlılık, nöbet vb. olmak üzere çok geniş skalada olabilir[23].

Bilgisayarlı tomografi intraserebral kanamanın acil teşhisi ve değerlendirilmesi için ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir[24]. Bilgisayarlı tomografiyle birlikte uygulanabilen bilgisayarlı tomografik anjiyografi, intraserebral kanamanın altında yatan vasküler bir nedeni tanımlayabilir[24][25].

Akut intraserebral kanamalı hastalar, hematoma genişlemesi, kafa içi basıncında artış, hidrosefali gelişimi, nöbetler veya beyin herniasyonu gibi komplikasyonlar nedeniyle ilk birkaç gün içinde nörolojik kötüleşme riski altındadır. İntraserebral kanama geçiren tüm hastaların kullandığı antitrombosit ve antiagregan tedaviler kesilmeli ve etkilerini ters çevirecek medikal tedaviler başlanmalıdır. Şiddetli pıhtılaşma faktörü eksikliği veya şiddetli trombositopenisi olan hastalar,

uygun faktör replasmanı veya trombosit transfüzyonu almalıdır[26]. Hemostatik tedavi olarak kullanılan ve çalışmaları yapılan 2 tedavi yöntemi vardır, bunlar rekombinant faktör VIIa ve traneksamik asit'tir. Bu tedaviler devam eden kanamayı durdurarak kanama büyümesini önlemede teorik potansiyel sunarken, klinik faydaları kanıtlanmamıştır[27]. İntraserebral kanamalı hastalarda tansiyon yüksekliği mortalite için önemlidir ve kontrol altına alınmalıdır. Başvuruda 150-220 mmHg arasında sistolik kan basıncı olan hastalar için klinik stabilizasyon için ilk 1 saat içinde bu değerler 140 mmHg hedefine düşürülmelidir. İlaç seçimi olarak nikardipin tercih edilmelidir. Alternatif olarak labetalol veya esmolol kullanılabilir. Nitroprussid ve nitrogliserinden kafa içi basıncını arttırdıkları için kaçınılmalıdır[28]. İntraserebral kanamalı hastalarda kafa içi basıncı azaltmak için uygulanan cerrahi tedavi yanında damar içine uygulanan mannitol ve hipertonic salin tedavileri de mevcuttur. Bu tedaviler intraserebral basıncı düşürmede etkilidir ancak akut kanamalı hastalarda sonuçları iyileştirdiğine dair kanıt gösterilmemiştir[29]. Yükselen intraserebral basıncı azaltmada bu tedavilerin yanında hiperventilasyon, propofol, nöromusküler blokörler gibi farmakolojik ajanlar ve hipotermi kullanılabilir. Nöbet geçiren akut intraserebral kanamalı hastalarda, tekrarlayan nöbet riskini azaltmak için hemen entiepileptik ilaç tedavisine başlanmalıdır. Antiepileptik ilaç profilaksisini değerlendiren sistematik bir gözden geçirme ve meta-analizde, nöbet önleyici ilaç profilaksisi hastalar üzerinde morbidite, mortalite veya nöbet geçirmede bir azalma ile ilişkili bulunmamıştır[30]. Çeşitli çalışmalarda, intraserebral kanamadan kaynaklanan 30 günlük ölüm oranı %32-52 arasında değişmekte ve bu ölümlerin yarısı ilk iki gün içinde meydana gelmektedir[31]. Artmış risk faktörleri arasında ileri yaş, glasgow koma skalasının erken bozulması, antiagregan ve antikoagülan ilaç kullanımı vardır[32][33].

2.1.6 Ağız içi kanama

Ağız içi kanamalar genellikle diş çekimi sonrası gibi travmatik bir olay sonrası meydana gelmektedir. Ağız içi kanamalarda en sık kullanılan hemostaz yöntemi lokal kompresyondur. Bu yöntem başarısız olursa, dikiş atma gibi ek lokal

hemostatik önlemler uygulanabilir. Şiddetli kanaması olan hastalarda kan ürünü transfüzyonu ve damar ligasyonuna kadar gidebilen tedaviler gerekli olabilir .

Ağız içi kanama riskini artırabilen sistemik faktörler arasında antiagregan ve antikoagülan ajanlar, karaciğer sirozu, lösemi ve kalıtsal kanama bozuklukları yer almaktadır. Lokal bası uygulaması başarısız olan hastalar ileri tetkik edilerek kanama bozukluğu ve ek tedavi yöntemleri açısından değerlendirilmelidir.

2.1.7 Kutanöz kanama

Cilt altına olan kanamalar peteşi, purpura, ekimoz ve cilt altı hematomu kapsayan klinik bulgularla gelebilir. İlk değerlendirmede öykü ve fizik muayene, laboratuvar testlerinden daha faydalıdır. Öyküde aralıklı kanama öyküsü sorgulanmalı, travmatik ekimozlardan ayırt edilmelidir. Etiyolojide ilaç kullanımı, bağ doku hastalıkları, fiziksel istismar, pıhtılaşma bozuklukları gibi sebepler vardır[34]. Cilt altı kanama alanlarının distal ekstremiteler boyunca olması, kanama öyküsünün olmaması (örn. tekrarlayan burun kanaması, diş eti kanaması, hemartroz), aile öyküsünün olmaması, ilaç kullanımının olmaması kutanöz kanamalarda ek tetkik gerektirmez. Bunun dışında kalan hastalarda protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin (aPTT) zamanı ve tam kan sayımını içeren temel testler yapılmalıdır[35]. Kutanöz kanamalar çoğunlukla tedavi gerektirmezler.

2.1.8 Menometroraji

Vajinal kanama ile acil servise başvuran hastaların yönetimi, hastanın yaşına, gebelik durumuna, kanamanın süresine, ek hastalıklarına ve ilaçlara bağlıdır. Hastanın anamnezinde son 12-24 saat içinde değiştirilen tampon veya pedlerin sayısı, bunların doymun olup olmadığı ve pıhtı olup olmadığı sorgulanmalıdır. 1 inçten (2,5 cm) daha büyük olan pıhtılar, en az 80 ml’lik kan kaybıyla ilişkilidir[36]. Mens kanamasının ortalama süresi dört gündür ve yedi günden fazla kanama uzamış kabul edilir. Ayrıca her kanamada 80 ml’den fazla kan kaybetmek anormal kabul edilir. Vajinal kanaması olan doğurganlık çağındaki her kadından gebelik testi alınmalıdır ve pozitif çıkan her kadın ultrasonografi ile değerlendirilmelidir[37]. Gebelik testine ek olarak tam kan sayımı, kan grubu ve pıhtılaşma zamanı mutlaka değerlendirilmelidir.

Acil servise başvuruda hastanın değerlendirilmesinde önemli olan vital değerleri, gebelik durumu, antikoagülan ve antiagregan tedavi varlığıdır. Hemodinamisi bozulmuş hastalarda şok yönetimi kullanılmalı hamilelik durumu belirlenmelidir. Kan transfüzyonu ihtiyacı olduğunda travma resüsitasyonuna benzer şekilde 1:1:1 (kırmızı kan hücresi: taze donmuş plazma: trombosit konsantreleri) protokolü uygulanabilir[38]. Vajinal kanaması olan hemodinamik olarak stabil olmayan ve gebelik testi pozitif saptanan herhangi bir hasta için acil jinekolojik konsültasyon gereklidir. Konsültasyon gecikecekse gebe olmayan vajinal kanamalara traneksamik asit (TXA) uygun bir tedavi olabilir. Gebe hastalar genellikle cerrahi müdahale veya doğum gerektirir.

2.1.9 Hemartroz

Eklem içine kanama hemartroz olarak adlandırılır. Öykü, fizik muayene veya görüntülemeyle hemartrozdan şüphelenilebilir, ancak kesin tanı genellikle eklem aspirasyonu ile konulur. Travmatik olmayan hemartroz nedenleri arasında kanama bozuklukları, antikoagülan-antiagregan ilaç kullanımı, osteoartrit, septik artrit, vasküler bozukluklar, tümörler sayılabilir. Klinik olarak ağrı, sertlik, hareket açıklığında azalma, şişme ve sıcaklık artışı gibi bulgular olabilir. Tanı için biyokimyasal olarak eklem aralığından alınan örneklem ve kandan alınan; tam kan sayımı, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı bulunur[39]. Görüntüleme olarak da düz grafi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılır. Tedavide tanısı kesin olmayan hastalarda eklem aspirasyonu ağrının giderilmesine yardımcı olur. Tanı süreci devam ederken trombosit fonksiyonunu etkilemeyen ağrı kesiciler uygulanmalıdır. Antikoagülan ilişkili kanamalarda terapötik artrosentez uygulanabilir ve çoğu hastada antikoagülan ilacın etkisinin tersine çevrilmesinden sonra istirahat ve analjezik tedavisi yeterlidir[40].

2.1.10 Hemoptizi

Hemoptizi alt solunum yollarından kaynaklanan kanamaların bulgusudur. 24 saatte 150 mL kan (kabaca yarım fincan kan olarak kolayca ölçülebilir) veya kanama saatte 100 mL'den fazla olduğu zaman masif hemoptizi olarak adlandırılır[41]. Hastanın solunum sıkıntısı yaşamadığı veya yaşamı tehdit eden hemoptizi olmadığı

(yani takipne, taşikardi, yardımcı kas kullanımı veya siyanoz olmadığı) belirlenmelidir. Gelişmiş ülkelerde hayatı tehdit etmeyen hemoptizinin en yaygın nedenleri akut bronşit, bronşektazi ve bronşiyal malignitelerdir[42]. Gelişmiş ülkelerde hayatı tehdit eden hemoptizinin yaygın nedenleri arasında bronşektazi (çoğunlukla kistik fibroz ile ilişkili), tüberküloz, hava yolu maligniteleri ve mantar enfeksiyonları (özellikle aspergilloma) bulunur. Hemoptizi nedeniyle arteriyel embolizasyon uygulanan 58 hastadan oluşan bir seride, altta yatan nedenler arasında KF ile ilişkili bronşektazi (yüzde 40), akciğer metastazı (yüzde 14), akciğer kanseri (yüzde 12) ve mantar enfeksiyonu (yüzde 7) yer almaktadır[43]. Yapılan çalışmalarda masif hemoptizi ile başvuran hastalarda ileri evre malignite, mekanik ventilasyon ihtiyacı, hipotansiyon, akciğerde 2 veya daha fazla bölgenin tutulumu, pulmoner arter kanaması, kronik alkolizm olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir[44]. Tedavide hastanın hemodinamik stabilitesi sağlanmalıdır. Non invaziv mekanik ventilasyon hemoptizi hastalarında önerilmemektedir. Entübasyon ihtiyacı olacaksa büyük çaplı endotrakeal tüp tercih edilmelidir.

Hayatı tehdit eden hemoptizisi olan hastalarda kanama bozuklukları hızla tersine çevrilmeli kullanılan antikoagülan ve antiagregan tedaviler kesilmelidir. Hayatı tehdit eden hemoptizi de erken bronkoskopi hem tanıda hem tedavide ilk 24 saat içinde önerilmektedir. Hayatı tehdit etmeyen hemoptizisi olan 47 hastayla yapılan bir çalışmada, inhale traneksamik asit hemoptizi hacminde azalma, hemoptizinin daha hızlı çözülmesi ve hastanede kalış süresinin kısalmasına neden olmuştur[45].

2.2. HEMOSTAZ

Hemostaz, hasarlanan damar duvarında pıhtı oluşumu ve zedelenmiş dokunun tamiri sürecidir. Eğer bu süreçteki spesifik elemanların eksikliği veya çalışma bozukluğu bulunuyorsa tromboza veya kanamaya yatkınlık oluşur.

Pıhtılaşma süreci dinamik ve birbiri içine giren çoklu değişkenlerden oluşmaktadır ve kısaca şu başlıklar halinde sıralanabilir.

- Endotel hasarı sonrası pıhtı tıkaçı
- Koagülasyon kaskadı ile pıhtı oluşumu

- Pıhtının antitrombotik mekanizmalar ile sonlandırılması
- Fibrinoliz ile pıhtının yok edilmesi

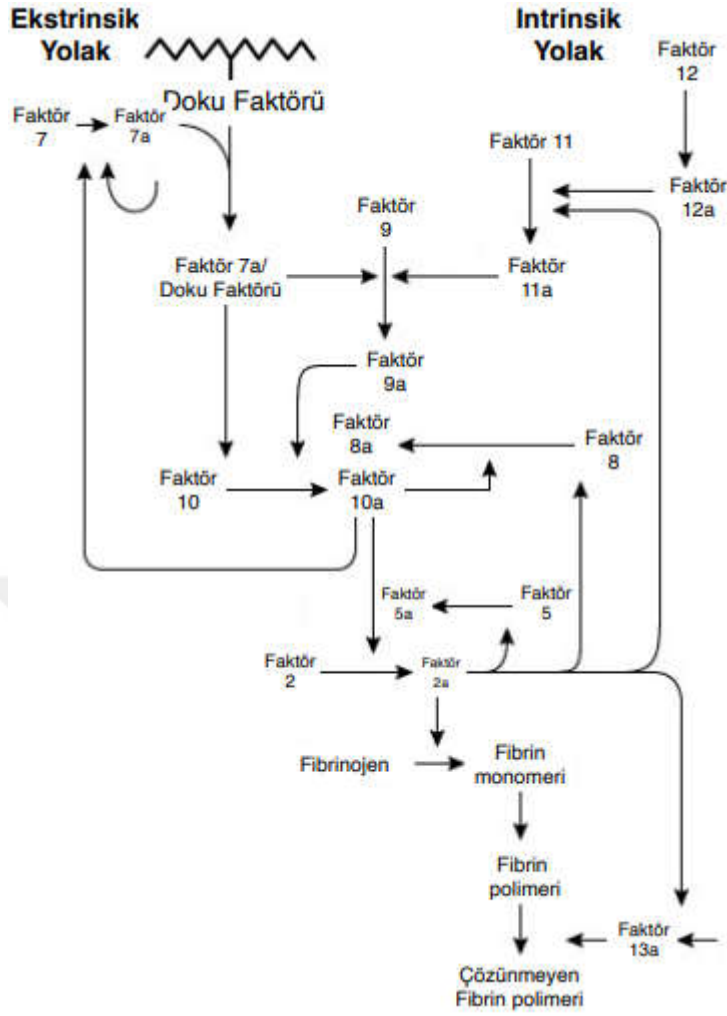
Trombin ve plasmin bu mekanizmada güçlü araçlar olup süreci düzenleyen en önemli faktörlerdir[46].

Endotel hasarlanması trombositlerin ve prokoagülan faktörlerin aktivasyonuna neden olur. Aktiflenen trombositler dört farklı süreci içeren cevap mekanizması oluşturur. Bu süreçler:

- Adhezyon – Trombositlerin subendotelyal dokuya geçişleri
- Agregasyon – Trombositlerin kendi arasında tutunmaları
- Sekresyon – Trombosit granül proteinlerinin salgılanması
- Prokoagülan aktivite – Trombin üretiminin artışı

Adenosin Difosfat (ADP) trombositlerin hücre şekil değişikliğine ve kendi aralarında geri dönüşlü tutunmalarına neden olur. Bunu hücrelerdeki P2Y₁₂ bağlantıları ile sağlamaktadır. Bu süreç pıhtı tıkaçı oluşumuna neden olur. Klopidoğrel, ticagrelor, prasugrel gibi yeni nesil antiagreganlar P2Y₁₂ bağlantısını engelleyerek trombositlerin kendi aralarında tutunmalarını bozar.

İkinci aşama olan koagülasyon kaskadı ile pıhtının oluşumu intrinsik ve ekstrinsik yolak olarak ikiye ayrılır. İntrinsik yolak kanın negatif yüklü yüzeye maruz kalması ile aktiflenir ve in-vitro olarak aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile ölçülür. Ekstrinsik yolak ise hasarlanan bölgede ortaya çıkan doku faktörleri ile aktiflenir ve in vitro olarak protrombin zamanı (PT) ile ölçülür. Bu iki süreç en sonunda faktör 10'un aktivasyonunda birleşirler. Faktör 10 protrombini trombine çeviren protrombinazın bir etkenidir. Trombin, fibrinojeni çözülmeyen fibrin ipliklerine dönüştürür ve fibrin iplikleri de birleşerek fibrin ağını oluşturur. Plazmada bulunan fibrin sabitleştirici faktör bu ağı sağlamlaştırır[47]. Koagülasyon kaskadının önemli faktörleri 2, 7, 9 ve 10 karaciğerde K vitamini varlığında üretilir ve vitamin K antagonistleri bu faktörleri dolaylı yoldan etkileyerek antikoagülasyon sağlar(şekil 1).



Şekil 1: Pıhtılaşma kaskadı

Pıhtının düzenlenip sonlandırılmasında rol alan antitrombin bir serin proteaz İnhibitörüdür (SERPIN) ve pıhtılaşma kaskadında bulunan faktör 10a ve trombin dahil olmak üzere birçok prokoagülan proteazları inhibe eden doğal bir antikogülandır. Antitrombin yapısı gereği heparin ile aktiflenir ve etkinliği 100 kata kadar artar[48].

Pıhtının düzenlenmesinde rol alan siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimi araşidonik asidi tromboksan A2'ye (TxA2) dönüştüren bir enzimdir. TxA2 trombosit agregasyonunu ve vazokonstriksiyonu sağlayan güçlü bir ajandır. Asetil salisilik asit COX-1'i geri dönüşsüz bir şekilde inhibe eder. Bu sayede trombositlerden TxA2 salgılanması engellenir.

2.3. ANTIAGREGANLAR

2.3.1 Asetil Salisilik Asit (ASA)

ASA, geri dönüşümsüz bir biçimde COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek prostaglandin üretimini ve oluşumunu azaltır. COX-1 bütün hücrelerde, COX-2 ise trombositlerde ve trombosit öncüleri olan megakaryositlerde bulunur ve hücrelerin prostaglandin üretmelerini sağlar. ASA günlük önerilen dozunda kullanıldığında tromboksan A2'nin üretimini trombositin ömrü boyunca durdurur ve agregasyonunu engeller. Çünkü trombositlerin çekirdekleri olmadığı için yeni COX enzimlerini sentezleyemezler. COX inhibisyonundaki doz duyarlı etkilerinden ötürü serumdaki konsantrasyonuna bağlı olarak antiagregan, antipiretik, analjezik, antiinflamatuvar etkileri mevcuttur. Tablet formunun cinsine bağlı olarak ve tüketimindeki yutma veya çiğneme şeklindeki değişikliğe bağlı olarak trombosit agregasyonuna olan etki süresi de değişmektedir. COX inhibisyonunun yaklaşık %90'ı 160-325 mg aspirin uygulamasıyla sağlanabilir. Bu etkiler, genellikle bir trombositin ömrüne karşılık gelen yaklaşık 7-10 gün sürer[49].

2.3.2. Klopidoğrel

Klopidoğrel, karaciğerde aktif metabolitine dönüşmesi gereken bir ön ilaçtır. Karaciğerdeki sitokrom P4503A4 sistemi üzerinden aktif bir metabolit oluşur. Bu metabolit trombosit yüzeylerindeki ADP reseptörlerinin P2Y₁₂ komponentini geri dönüşümsüz inhibe eder ve bu sayede trombosit agregasyonunu azaltır. P2Y₁₂ reseptörleri trombositlerdeki enzimlerin ve moleküllerin salınmasını ve trombosit aktivasyonlarını etkileyen reseptörlerdir. Klopidoğrel, agregasyona ek olarak trombositlerin diğer faktörlere bağlı aktivasyonunu da engeller. İnhibisyon geri dönüşümsüz olduğu için trombositin hayat döngüsü boyunca etkisi devam eder[50].

2.3.3. Ticagrelor

Reversibl ve nonkompetitif bir biçimde trombosit yüzeyindeki ADP P2Y₁₂ reseptörlerine bağlanır. Bağlantısı sayesinde trombositlerin agregasyonunu azaltır. P2Y₁₂ reseptörlerine olan geri dönüşümlü antagonizması nedeniyle trombositlere

olan etkisi serum konsantrasyonuna ve aktif metabolitlerinin konsantrasyonuna bağılı olarak değişir. Trombositlere olan bağlantısı azaldıktan sonra tekrardan agregasyon sağlanabilir[50].

2.3.4. Prasugrel

Aktif metaboliti sayesinde trombositlerin geri dönüşümsüz olarak inhibisyonunu sağlamaktadır. Trombositlerin hem aktivasyonunu hem de agregasyonunu engellemektedir. Aktif metaboliti P2Y₁₂ üzerinden etki gösterir. Ağız yoluyla alındıktan sonra hızla emilir ve metabolize olarak 30 dakika içinde plazma doruk noktasına ulaşır. Plazma yarılanma ömrü 4 saattir ve renal yolla elimine edilir[50].

2.4. DİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ

Dabigatran bu grubun ülkemizde bulunan tek ilacıdır. Ön ilaç olarak bulunan dabigatran vücuda alındıktan sonra aktifleşir. Geri dönüşümlü bir biçimde fibrin bağımlı ve bağımsız olan trombini inhibe eder. Trombinin yönettiği ve etki ettiği mekanizmaları da bu sayede inhibe etmiş olur. Hem fibrinojenin fibrin monomerlerine dönüşümünü hem de Faktör 5, 8, 13 ve trombin ilişkili trombosit agregasyonu engelleyerek birden fazla aşamada koagülasyonu durdurur. Değişime uğramadan böbreklerden atılımı sağlanır. Ciddi böbrek yetmezliği durumlarında doz azaltılması önerilir[51].

2.5. İNDİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ

2.5.1. Heparin

Heparinler farklı ağırlıkları olan 3000-33000 daltonluk polisakkaritlerdir. Heparin indirekt olarak antitrombine bağlanır ve antitrombinin etki gücünü artırarak Faktör 10a'nın inhibisyonunu hızlandırır. Ayrıca fibrinojenin fibrine dönüşümünü engelleyerek antikoagülan etkisini gösterir. Heparin etkisinin izlenmesi açısından aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) kullanılır[52].

2.5.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Standart heparinlerin polisakkaritlerinin enzimatik veya kimyasal yollarla kısaltılması ile elde edilir. Etkilerini antitrombin-3 üzerinden gösterirler. Daha düşük molekül ağırlıklı olduğu için biyoyararlanımı heparinden daha yüksektir. Yarılanma ömrü heparine göre daha uzundur. Etki mekanizması gereği daha stabil ve cilt altı yolla uygulanabilir olduğu için ayaktan takip edilen hastalarda kolaylık sağlar. Böbrek klirensi doz ayarlamasında önemli rol oynar. Böbrek yetmezliği olan hastalarda vücuttan atılımları bozulacağı için standart dozun altında dozlar uygulanmalıdır. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler aktive parsiyel tromboplastin zamanına düşük etki gösterip daha çok faktör 10a'yı inhibe ederler.

En çok kullanılan düşük molekül ağırlıklı heparin, dalteparin, enoxaparin, nadroparin ve tinzaparin'dir. Profilaksi dozu enoxaparin için 30–40 mg gün se; nadroparin için 38 Ü/kg gün ve tinzaparin için 75 Ü/kg gündür.

2.6. VİTAMİN K ANTAGONİSTLERİ

Karaciğerin faktör 2, 7, 9, 10 ve protein C ve S üretimi vitamin K bağlantılıdır. Bu faktörlerin karaciğerde üretilmesi için aktif vitamin K oksidatif olarak inaktifleştirilmesi gerekir. Vitamin K tekrardan vitamin K epoksit redüktaz kompleksi 1 (VKORC1) ile aktifleştirilebilir. Kumarinler VKOR kompleksini kompetitif olarak inhibe ederler ve fonksiyonel vitamin K rezervini bitirirler. Buna bağlı olarak aktif pıhtılaşma faktörlerinin üretimi azalır. Etkisi üretim aşamasında olduğu için plazmadaki sentez edilmiş olan pıhtılaşma faktörleri bu ilaçtan etkilenmezler. Önceden sentezlenmiş olan faktörlerin yıkılması ile tam terapötik etkisi ortaya çıkar ve bu etki süresi genellikle 2-5 gün sonra başlar. Etkisi protrombin süresi ve protrombin süresinin Uluslararası normalleştirilmiş oranı (INR) ve aktive Parsiyel Tromboplastin Süresi (aPTT) ile kontrol edilir[53].

Warfarin kullanan hastalarda kanama riskini arttıran durumlar şunlardır[54]:

- 75 yaşın üstünde
- Hipertansiyon
- Alkolizm ve karaciğer hastalıkları

- Hastanın ilacı düzensiz kullanımı
- Kanamaya yol açacak lezyonların varlığı (peptik ülserler gibi)
- Koagülasyon defektleri, trombositopeni
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı
- INR değerinin düzensiz seyretmesi ve INR'nin >3 olması

Warfarin kullanımına bağlı kanama durumunda minör bir kanama varsa dozun azaltılması veya kesilmesi yeterli olabilir. Majör kanama durumunda 2-5 mg oral veya subkutan K vitamini gerekir. Protez kapaklı hastalarda, hayatı tehdit eden intrakraniyal kanama olmadıkça kapak trombozu riskinden dolayı K vitamininden kaçınılmalıdır. Faktör konsantreleri ve taze donmuş plazma majör kanama durumunda warfarinin antikoagülan etkisini geri çevirmede kullanılmalıdır[54].

2.7. FAKTÖR 10a İNHİBİTÖRLERİ

Faktör 10a inhibitörlerinin vitamin K antagonistleri yerine tercih edilmelerindeki başlıca sebepler; daha hızlı başlangıçlarının olması, daha kısa yarı ömürlerinin olması, daha az ilaç etkileşimlerinin olmasıdır. İlaç etkinliğinin takibinde laboratuvar testi olmaması da sıkı takip ihtiyacı doğurmamaktadır. Bu nedenle tedavi doz aralığı izlemi gerektirmeyecek, ilaç-besin etkileşimi en az düzeyde tutacak ama en az warfarin kadar etkili olacak bu ilaçlar, dabigatran eteksilat, rivaroksaban, apiksaban'dır.

YOAK (yeni nesil oral antikoagülanlar)'lar pıhtılaşma kaskadında önemli proteazlar olan faktör 10a veya trombin'i direkt olarak inhibe ederler. Vitamin K antagonistlerinin aksine YOAK(NOAC)'lar hızlı etki başlangıcına sahiptir[55].

2.7.1. Rivaroksaban

Direkt ve geri dönüşümlü bir şekilde Faktör 10a'ya bağlanarak trombin oluşumunu azaltır. Faktör10a üzerinden etkileşimi sayesinde fibrinojenin fibrine dönüşümü engellenir. Böbrekler yoluyla bir kısmı değişmeden atılırken bir kısmı karaciğer üzerinden CYP3A4 üzerinden metabolize edilir. Aynı enzimi inhibe eden

ilaçlarla birlikte kullanıldığında kan düzeyinde artış olur. Rivaroksaban, 5-9 saatlik bir yarılanma ömrü vardır ve oral yoldan uygulanır[56].

2.7.2. Apiksaban

Selektif olarak faktör 10a'yı inhibe eder. Apiksaban hızla emilir, maksimum konsantrasyona oral uygulamadan 3-4 saat sonra ulaşır ve yaklaşık 12 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Atılımının %27'lik miktarı böbrekler yolu ile olsa da böbrek yetmezliği olan hastalarda kanama riski artar. Karaciğerdeki CYP3A4 enzimini etkileyen ilaçlarla birlikte kullanımında ilaç maruziyeti artar[57].

2.7.3. Edoksaban

Edoksaban direkt, selektif ve geri dönüşümlü bir şekilde faktör 10a'ya etki eder. Faktör 10a üzerinden trombini etkilediği için fibrinojenin fibrine dönüşümünü engeller. Edoksaban ayrıca protrombinaz aktivitesini engelleyerek trombin kaynaklı trombosit agregasyonunu da sınırlar. Edoksaban'ın yarılanma ömrü 10-14 saattir ve serum konsantrasyon seviyeleri 1 ile 2 saatte zirveye ulaşır. İlacın yaklaşık %50'si böbreklerden değişmeden atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozlar böbrek fonksiyon seviyelerine göre ayarlanmalıdır. Edoksaban, hem PT hem de aPTT testlerini uzatır ancak bu durum önemsizdir ve edoksabanın etkinliğinin izlenmesinde yararlı değildir[58].

2.8. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)

Dünya genelinde 20'den fazla nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) bulunur. NSAİİ' ler prostaglandinler üzerinden etki gösterirler. Bu etkilerini siklooksijenazı (COX) inhibe ederek gösterirler. Farklı NSAİİ' ler COX izoformlarına farklı miktarlarda inhibitör potansiyele sahiptirler. COX 'lara olan etkileri ile arasıdonik asitlerin prostaglandinlere, prostasiklinlere ve tromboksanlara dönüşümü engellenmektedir. COX enzimini engellemeleri ile antiinflatuar yanıt sağlamalarının yanında aynı enzim üzerinden üretilen tromboksan gibi trombosit agregasyonu ve vazokonstriksiyonu arttıran ürünlerin üretimini azaltarak pıhtılaşma kaskadına etkilerini gösterirler. Aynı zamanda prostaglandinler mide mukozası gibi mukozal yüzeylerin bütünlüğünü korur, NSAİİ' ler nedeniyle azalan prostaglandin miktarı mide mukozasının bozulmasına neden olarak kanama riskini artırır[59].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın türü

Çalışmamız prospektif, kesitsel ve gözlemsel bir çalışmadır.

3.2. Çalışmanın evreni

Çalışmamıza etik kurulu onayı alındıktan sonra Ocak-Haziran 2021 tarihleri arasında 6 aylık sürede kanama şikâyeti ile başvuran toplam ve onamı alınan 310 hasta alındı. 13 hasta son dönem sirotik karaciğer hastalığı olması nedeni ile dışlandı.

3.3. Dahil etme/dışlama kriterleri

Çalışmada dahil olma kriterleri olarak; 18 yaş üstünde olmak, kanama nedeni ile acil servise başvurmak, travma öyküsünün olmaması şeklinde belirlendi.

Çalışmada dışlama kriteri olarak; son dönem sirotik karaciğer hastalığı olması, hemofili A-B olması, Von Willebrand hastalığı olması, Bernard-Soulier sendromunun olması, Glanzmann trombasteninin olması şeklinde belirlendi.

3.4. Yöntem/verilerin toplanması

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan onay alınması sonrasındaki Ocak-Haziran 2021 tarihleri arasında 6 aylık zaman diliminde gerçekleştirildi. Çalışma periyodunda erişkin acil servise kanama nedeniyle başvuran 18 yaş üstü hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı ve tedavi süreçlerine ve acil servisten yatış ya da taburculuğuna çalışma ekibi tarafından müdahale edilmedi. Çalışmaya alınan hastalardan onam istendi ve sonrasında çalışmaya dahil edildi, onam vermeyen veya dışlama kriterlerini taşıyan hastalar çalışmadan dışlandı. Bu hastaların dışlama nedenleri çalışma ekibince kaydedildi.

Hastanın sonlanımını etkileyebilecek daha önceki tıbbi durumu sorgulanarak (komorbid hastalıkları, daha önceki kanama öyküleri, kanama türü, antiagregan-antikoagulan ilaç kullanıp kullanmadığı, şayet kullanıyorsa sebebi, kullandığı ilacın

adı) gibi veriler kayıt altına alındı. Bu değerlendirme sonrasında hastanın acil servis izlem formundan vital ve fizik muayene bulguları ve laboratuvar parametreleri (hemogram, bun, kreatinin, koagülasyon parametreleri) kayıt altına alındı. Hastalara acil serviste uygulanan tedaviler (kan ürünü verilmesi, cerrahi müdahale yapılması, medikal tedavi, endoskopi, kolonoskopi yapılması, bası uygulanması, tampon uygulanması, ilaç kesilmesi ve girişimsel işlem yapılması) çalışma formuna işlendikten sonra hastaların acil servis sonuçları değerlendirildi.

Hastaların acil servise başvuru sonrası 30. günde sağ kalımlarını sorgulamak amacıyla hastalara telefonla ulaşım sağlandı. Hastane içi sağ kalımlarını değerlendirmek amacıyla hastaların sistem üzerinden bilgilerine ulaşarak kayıt altına alındı. Majör kanamalar ise, ölümcül kanama, kritik organ veya bölgede semptomatik kanama (İntrakraniyal, intraspinal, intraoküler, retroperitoneal, intra-artiküler, perikardiyal, kompartman sendromlu kas içi kanama), kanama nedeni ile hemoglobin değerinin akut olarak 2gr/dl veya daha fazla düşmesi ya da 2 ünite kan transfüzyonu ihtiyacı olması olarak tanımlandı.

Hastalara uygulanan medikal tedaviler; GİS kanama ile gelen hastalar için proton pompa inhibitörleri (PPI), SSS kanaması ile gelen hastalar için antihipertansif tedavi ve antiödem tedavi, burun kanaması ile gelen hipertansif olan hastalara antihipertansif tedavi, K vitamini ve traneksamik asit tedavisini kapsamaktadır. Endoskopi ve kolonoskopi yapılan hastalarda tedavi amaçlı endoskopi ve kolonoskopi; APC, skleroterapi, adrenalin enjeksiyonu, band ligasyonu ve hemoklips uygulanan hastalar olarak gruplandırıldı. Tanısal yapılan endoskopi ve kolonoskopi ise bu işlemlerin yapılmadığı hastalar olarak gruplandırıldı.

3.5. İstatistiksel analiz

Veriler SPSS (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) paket programında analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı özellikleri olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ve (min-max) değerleri kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalar sürekli sayısal değişkenlerde bağımsız iki örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi ile; kategorik değişkenlerde eğitimde ki-kare testi, gerekliyse Fisher'in kesin testi ve Yates düzeltmesiyle yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki ilişki Pearson korelasyon

testiyle incelendi. Tek değişkenli analizlerde 30 günlük ve hastane içi mortaliteyle ilişkili bulunan değişkenlerden yüksek düzeyde korelasyon veya birliktelik gösterenler dahil edilmeyerek backward stepwise metoduyla binary lojistik regresyon analizi yapıldı. Regresyon analizinin sonuçları, p değeri, OR (odds ratio) ve GA (güven aralığı) şeklinde ifade edildi. İstatistiksel olarak farkın önemliliği $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.6. Kısıtlılıklar

Çalışmamızdaki en büyük kısıtlılık hasta sayısının ve ilaç kullanımlarının az olmasıdır.



4. BULGULAR

Ocak-Haziran 2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servis'ine travmatik olmayan kanama ile 310 hasta başvurdu. Bunlardan 13 tanesi son dönem karaciğer hastalığı olduğu için çalışmadan dışlandı. Hastaların yaş ortalaması $62,2 \pm 18,9$ idi ve kadınların yaş ortalaması ($58,3 \pm 20,2$) erkeklerden ($65,9 \pm 16,8$) anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,001$).

Kanama öyküsü olan 90 (%30,3) hastada daha önce kanama geçirmiş olmanın cinsiyetle ve komorbidite varlığıyla anlamlı bir ilişkisi saptanmadı (sırasıyla $p=0,988$, $p=0,587$). Kanama öyküsü olan hastaların yaş ortalaması ($66,1 \pm 15,7$) diğer hastalardan ($60,5 \pm 19,9$) anlamlı şekilde yüksek olarak bulundu ($p=0,011$).

Hastaların en sık başvuru nedeni GİS kanama (%48,1), ikinci sırada menometroraji olarak bulundu (%13,8)(Tablo 1).

Tablo 1: Kanama türlerinin dağılımı.

KANAMA NEDENLERİ	n	%
Epistaksis	29	9,8
GİS	143	48,1
Hematüri	27	9,1
SSS	30	10,1
Menometroraji	41	13,8
Hemoptizi	16	5,4
Diğer		
-Oral kavite	5	1,7
-Kas içi	3	1
-Kutanöz	1	0,3
-Subkonjonktival Kanama	1	0,3
-Diyaliz Fistül Kanaması	1	0,3

Epistaksis, GİS kanama, hematüri ve santral sinir sistemi (SSS) kanaması nedeniyle başvuran hastaların yaşı menometrorajisi olan hastalardan anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Erkeklerde hematüri sıklığı kadınlardan anlamlı şekilde fazla olarak bulundu ($p=0,018$). Komorbiditeler içinde en sık HT (%40), ikinci en sık olarak da koroner arter hastalığı (KAH)(%28,1) olduğu görüldü. HT komorbiditesi olan hastalarda en sık başvurunun GİS (%46,9) kanama olduğu görüldü. KAH komorbiditesi olan hastalarda en sık kanama nedeni GİS kanama olarak bulundu

(%35,7). Menometrorajiyle başvuran hastalarda HT, KAH ve herhangi bir komorbidite varlığı diğer hastalardan anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$)(Tablo 2). Malignitelerin dağılımı akciğer malignitesi olan 1 hasta (%0,3), pankreas malignitesi olan 4 hasta (%1,3), mide ve özefagus malignitesi olan 5 hasta (%1,6), kolon malignitesi olan 7 hasta (%2,3), larenks ve farenks malignitesi olan 4 hasta (%1,3), prostat malignitesi olan 3 hasta (%1) şeklindedir ve gruplar tablo 2’de bu şekilde birleştirildi.



Tablo 2: Kanama nedenlerinin bazı demografik ve klinik özelliklerle ilişkisi

<i>Değişkenler</i>	Epistaksis (n=29)	GİS (n=143)	Hematüri (n=27)	SSS (n=30)	Menometroraji (n=41)	Hemoptizi (n=16)	Diğer (n=11)	p
<i>Yaş (ort±S.D.)</i>	68,7±10,2 ^a	66,5±17,3 ^a	72,5±13,3 ^a	61,1±17,7 ^a	38,4±15 ^b	60,2±13,1 ^{ab}	58,6±22,3 ^{ab}	<0,001
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>Cinsiyet (erkek)</i>	14 (%48,3) ^a	84 (%58,7) ^a	23 (%85,2) ^b	20 (%66,7) ^a	-	6 (%37,5) ^a	5 (%45,5) ^a	0,018
<i>Komorbidite</i>	24 (%82,8) ^a	108 (%75,5) ^a	24 (%88,9) ^a	21 (%70) ^a	9 (%22) ^b	12 (%75) ^a	10 (%90,9) ^a	<0,001
<i>DM</i>	8 (%27,6)	36 (%25,2)	3 (%11,1)	6 (%20)	3 (%7,3)	2 (%12,5)	1 (%9,1)	0,112
<i>HT</i>	19 (%65,5) ^a	67 (%46,9) ^a	12 (%44,4) ^a	12 (%40) ^a	3 (%7,3) ^b	5 (%31,3) ^a	2 (%18,2) ^a	<0,001
<i>KKY</i>	2 (%6,9)	17 (%11,9)	3 (%11,1)	3 (%10)	2 (%4,9)	0	2 (%18,2)	-
<i>KOAH</i>	1 (%3,4)	8 (%5,6)	2 (%7,4)	0	0	3 (%18,8)	1 (%9,1)	-
<i>KBY</i>	1 (%3,4)	13 (%9,1)	3 (%11,1)	2 (%6,7)	0	2 (%12,5)	2 (%18,2)	-
<i>Malignite</i>	0	14 (%9,8)	2 (%7,4)	4 (%13,3)	1 (%2,4)	0	1 (%9,1)	
<i>KAH</i>	13 (%44,8) ^a	51 (%35,7) ^a	6 (%22,2) ^a	6 (%20) ^a	1 (%2,4) ^b	4 (%25) ^a	3 (%27,3) ^a	<0,001
<i>CABG</i>	1 (%3,4)	13 (%9,1)	1 (%3,7)	3 (%10)	0	1 (%6,3)	0	-
<i>DVT</i>	0	0	1 (%3,7)	0	0	0	0	-
<i>PTE</i>	0	2 (%1,4)	0	0	0	1 (%6,3)	0	-
<i>SVO</i>	2 (%6,9)	18 (%12,6)	6 (%22,2)	5 (%16,7)	1 (%2,4)	3 (%18,8)	0	-
<i>AF</i>	4 (%13,8)	22 (%15,4)	4 (%14,8)	1 (%3,3)	3 (%7,3)	2 (%12,5)	3 (%27,3)	-
<i>Kapak replasman</i>	2 (%6,9)	5 (%3,5)	4 (%14,8)	2 (%6,7)	2 (%4,9)	2 (%12,5)	3 (%27,3)	-
<i>PAH</i>	0	3 (%2,1)	0	0	1 (%2,4)	0	0	-

a ve b üstel simgeleri gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı göstermektedir. Aynı harfi taşıyan gruplar arasında p<0,05 düzeyinde fark bulunmamaktadır.

Hastaların laboratuvar parametrelerinden min, max, ve ortalama değerleri tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3 : Hastaların laboratuvar parametreleri

<i>Değişkenler</i>	<i>ort±S.D.</i>	<i>Min-max</i>
<i>Hemoglobin (g/dL)</i>	10,6±3,0	3,1-17,7
<i>Hematokrit (%)</i>	32,3±8,6	9,3-51,7
<i>Platelet (/ml)</i>	271 032±105 408	2000-770 000
<i>Kreatinin (mg/dL)</i>	1,1±1,1	0,2-12
<i>BUN (mg/dL)</i>	29,3±24,3	4,9-153
<i>aPTT (s)</i>	33,8±22,3	15,2-160
<i>PT (s)</i>	18,0±20,5	0,9-120
<i>INR</i>	1,4±1,2	0,8-6,6

Hastaların laboratuvar parametrelerinin demografik ve klinik değişkenlerle ilişkisi Tablo 4'te verildi. Kadınlarda INR değeri erkeklerden anlamlı şekilde yüksek saptandı (Kadınlarda INR min=0,8, INR max:6,6, p=0,004).

Kanama öyküsü olanlarda hematokrit (Hct) değeri anlamlı şekilde düşüktü (ort.hct:%30,7, p=0,038). Komorbiditesi olan hastaların komorbiditesi olmayanlara göre Hct değeri anlamlı şekilde düşük, BUN ve INR düzeyleri yüksekti (ort. Hct:%31,6, p=0,02; ort. BUN:33,8 mg/dL, p<0,001; ort INR:1,6, p<0,001). GİS kanaması olanların Hct değeri (ort. Hct:%28,4) epistaksis, hematüri, hemoptizi, SSS kanaması ve menometroraji ile başvuranlardan anlamlı şekilde düşüktü (p<0,001).

Hematüriyle başvuran hastaların platelet düzeyi (ort. Plt:212.814/ml) GİS kanama ve menometrorajiyle başvuranlardan anlamlı şekilde düşüktü (p=0,017).

Menometrorajiyle başvuran hastaların BUN değeri SSS kanaması, GİS kanama, hemoptizi, epistaksis nedeni ile başvuran hastalardan düşüktü (ort. BUN:13,3 mg/dL, p<0,001), GİS kanamayla başvuranların BUN değeri epistaksis, SSS kanaması ve hemoptiziyle başvuranlardan anlamlı şekilde yüksekti (ort. BUN:38,6 mg/dL, p<0,001). GİS kanamayla başvuranların INR düzeyi epistaksis, SSS kanaması ve menometrorajiyle başvuranlardan anlamlı şekilde yüksekti (ort INR:1,5, p<0,001).

Tablo 4: Bazı laboratuvar parametreleri ile demografik ve klinik özelliklerin ilişkisi

	Hct(%)		Platelet(/mL)		BUN(mg/dL)		INR	
	ort±S.D.	p	ort±S.D.	p	ort±S.D.	p	ort±S.D.	p
Kadın (n=145)	31,9±7,7	0,426	279572±98284	0,173	26,9±24,3	0,092	1,6±1,5	0,004
Erkek (n=152)	32,6±9,3		262868±11494		31,6±24,1		1,2±0,8	
Kanama öyküsü (+) (n=90)	30,7±9	0,038	273411±122048	0,814	29,4±21,4	0,983	1,5±1,3	0,506
Kanama öyküsü (-) (n=207)	32,9±8,3		269985±97600		29,3±25,5		1,4±1,2	
Komorbidite (+) (n=208)	31,6±8,9	0,02	269576±113934	0,683	33,8±25,3	<0,001	1,6±1,4	<0,001
Komorbidite (-) (n=89)	33,9±7,6		274404±82591		18,8±17,8		1,0±0,1	
Epistaksis (n=29)	37,2±5,8 ^a	<0,001	262551±98380 ^{a,b}	0,017	23,2±18,3 ^a	<0,001	1,2±1,0 ^a	<0,001
GİS (n=143)	28,4±8,7 ^b		286000±119359 ^a		38,6±26,6 ^c		1,5±1,3 ^b	
Hematüri (n=27)	34,3±8 ^a		212814±85914 ^b		28,7±25,3 ^{a,c}		1,5±1,3 ^{a,b}	
SSS (n=30)	39±6,8 ^a		258766±250500 ^{a,b}		17,7±6,6 ^a		1,2±1,0 ^a	
Hemoptizi (n=16)	35,4±5,6 ^a		254625±110854 ^{a,b}		24,2±25 ^a		1,4±1,3 ^{a,b}	
Menometroraji (n=41)	34,2±5,2 ^a		286121±77023 ^a		13,3±13,0 ^b		1,1±0,9 ^a	
Diğer (n=11)	34,8±7,8 ^{a,b}		242545±248000 ^{a,b}		25,4±12,6 ^{a,c}		2,2±2,0 ^{a,b}	

a,b ve c üstel simgeleri gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı göstermektedir. Aynı harfi taşıyan gruplar arasında p<0,05 düzeyinde fark bulunmamaktadır.

Tablo 5'te bazı demografik ve klinik özelliklere göre vital bulguların karşılaştırması yapıldı. Komorbiditesi olan hastaların olmayan hasta grubuna göre sistolik kan basıncı anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,043). SSS kanaması olan hastalarda sistolik ve diastolik kan basıncı GİS kanama, hematüri ve menometrorajiyle başvuranlara göre; epistaksis ile başvuran hastaların sistolik kan basıncı da menometrorajiyle başvuranlara göre daha yüksekti (p<0,001). Yaş ile tansiyon ve nabız değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 5: Bazı demografik ve klinik özelliklere göre vital bulguların karşılaştırması

	Sistolik KB		Diastolik KB		Nabız	
	ort±S.D.	p	ort±S.D.	p	ort±S.D.	p
Kadın	132,2±25,4	0,572	77,4±13,7	0,538	86,5±18,9	
Erkek	134±29,6		78,4±14,8		87,7±15,9	
Kanama öyküsü (+)	134,3±26,5	0,618	78,6±13	0,601	88,2±16,4	
Kanama öyküsü (-)	132,6±28,1		77,7±14,8		86,6±17,8	
Komorbidite (+)	135±29,9	0,043	78,2±15,8	0,650	87,7±17,4	
Komorbidite (-)	128,8±20,8		77,5±9,9		85,7±17,3	
Kanama türü						
Epistaksis	143,3±30,3 ^{a,b}	<0,001	82,6±15,4 ^{a,b}	<0,001	85,8±14,8	
GİS kanama	127,9±22,4 ^{a,c}		75,3±13 ^a		88,9±18,2	
Hematüri	127,5±27,3 ^{a,c}		74,9±15,1 ^a		88±24	
SSS kanaması	162,6±37,1 ^b		90,3±17,7 ^b		86,5±17,5	
Hemoptizi	140,2±25,7 ^{a,b,c}		82±13,9 ^{a,b}		93,2±17,6	
Menometroraji	122,6±14,3 ^c		75,1±8,4 ^a		80±9,7	
Diğer	136,5±33,6 ^{a,b,c}		78,5±13,2 ^{a,b}		84,8±10,7	

a, b ve c üstel simgeleri gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı göstermektedir. Aynı harfi taşıyan gruplar arasında p<0,05 düzeyinde fark bulunmamaktadır.

Hastaların 166'sı (%55,9) antiagregan-antikoagülan bir ilaç kullanmaktaydı. Hastaların antiagregan-antikoagülan kullanım sıklıkları Tablo 6'te verildi. Tek çeşit antiagregan kullanan 83 (%27,9), iki çeşit antiagregan kullanan 21 (%7,1) ve üç çeşit antiagregan kullanan 1 (%0,3) hasta vardı. Yirmi altı hasta (%8,8) NSAİİ kullanmaktaydı. Yüzotuzbir (%44,1) hasta antiagregan-antikoagülan bir ilaç kullanmazken, 115 (%38,7) hasta antiagregan-antikoagülan ilaçlardan ve NSAİİ'lerden herhangi birini kullanmıyordu. Sadece NSAİİ kullanan ise 16 (%5,4) hasta bulunmaktaydı.

Tablo 6: Hastaların antiagregan-antikoagülan kullanma sıklıkları

	n	%
Antiagreganlar	105	%35,4
-ASA	84	%28,3
-Klopidogrel	40	%13,5
-Ticagrelor	4	%1,3
Antikoagülanlar	70	%23,6
Direkt trombin inhibitörleri	2	%0,7
İndirekt trombin inhibitörleri	11	%3,7
Faktör 10a inhibitörleri	25	%8,4
-Apiksaban	7	%2,4
-Rivaroksaban	15	%5,1
-Edoksaban	3	%1
Vit K antagonistleri	35	%11,8

Hastaların 34'ü (%11,4) birden fazla türde antiagregan-antikoagülan ilaç kullanmaktaydı. Antiagregan grubundan bir ilaç kullanan hastaların üçü ek olarak indirekt trombin inhibitörü, altısı vitamin K antagonisti de kullanmaktaydı. Antiagregan grubundan ikili ilaç kullanan hastaların 19 (%6,3)'u ASA ve klopidoğrel; ikisi ASA ve ticagrelor kullanmaktaydı. Bir (%0,3) hasta ise ASA, klopidoğrel ve ticagrelor almaktaydı. İndirekt trombin inhibitörü kullanan 2 (%0,6) hasta vitamin K antagonisti; 1 (%0,3) hasta rivaroksaban kullanmaktaydı.

Hastaların antiagregan-antikoagülan ilaç kullanım sebepleri ile kullandıkları ilaç arasındaki ilişki tablo 7'de verilmiştir. Antiagregan ve antikoagülan kullanım sebepleri olarak komorbiditeler incelendiğinde 84 hastada KAH (%28), 39 hastada AF (%13), 35 hastada SVO (%12), 20 hastada kapak replasmanı (%6,7) olduğu saptandı. Derin ven trombozu olan (DVT) 1 (%0,3) hasta antiagregan ve indirekt trombin inhibitörü, pulmoner tromboembolisi (PTE) olan 3 (%1) hastadan 1'i indirekt trombin inhibitörü, 1 hasta faktör 10a inhibitörü, 1 hasta vitamin K antagonisti; periferik arter hastalığı (PAH) olan 4 hastadan 1'i ikili antiagregan, 1'i klopidoğrel, 1'i rivaroksaban, 1'i indirekt trombin inhibitörü ve rivaroksaban kullanıyordu. AF ve kapak replasmanı yapılan hastalarda sıklıkla antikoagülan kullanımı mevcuttu (%87, %95). Antikoagülan kullanan 70 (%23,5) hastanın ise 34 (%48,5)'ü AF nedeni ile 19 (%27)'u kapak replasmanı nedeni ile kullanmaktaydı. AF hastalarında kullanılan antikoagülan dağılımı; faktör 10a inhibitörü 18 (%46) hasta, direkt trombin inhibitörü 2 (%5) hasta, vitamin K antagonisti 14 (%36) hasta şeklindedir. Kapak replasmanı nedeni ile antikoagülan kullanan hastaların dağılımı ise; 3 (%15) hasta indirekt trombin inhibitörü, 17 (%85) hasta vitamin K antagonisti şeklindedir. Antiagregan kullanan 105 hastanın 72 (%69)'si koroner arter hastalığı, 24 (%23)'ü de serebrovasküler olay (SVO) nedeni ile kullanmaktadır. Üç hasta da hem SVO hem de KAH nedeni ile kullanmaktadır.

Tablo 7: Antiagregan-antikoagulan ilaç kullanım sebepleri ile kullanılan antiagregan-antikoagulan tipi

	KAH (+) (n=84)	KAH (-) (n=213)	SVO (+) (n=35)	SVO (-) (n=262)	AF (+) (n=39)	AF (-) (n=258)	Kapak replasmanı (+) (n=20)	Kapak replasmanı (-) (n=277)
<i>Antiagregan (+)</i>	72 (%85,7)	33 (%15,5)	24 (%68,6)	81 (%30,9)	7 (%17,9)	98 (%38)	3 (%15)	102 (%36,8)
<i>-ASA (+)</i>	56 (%66,7)	28 (%13,1)	20 (%57,1)	64 (%24,4)	6 (%15,4)	78 (%30,2)	3 (%15)	81 (%29,2)
<i>-Klopidogrel (+)</i>	28 (%33,3)	12 (%5,6)	9 (%25,7)	31 (%11,8)	3 (%7,7)	37 (%14,3)	1 (%5)	39 (%14,1)
<i>-Ticagrelor(+)</i>	4 (%4,8)	0	0	4 (%1,5)	0	4 (%1,6)	0	4 (%1,4)
<i>Tek grup antiagregan</i>	57 (%67,9)	26 (%12,2)	19 (%54,3)	64 (%24,4)	5 (%12,8)	78 (%30,2)	2 (%10)	81 (%29,2)
<i>İki grup antiagregan</i>	14 (%16,7)	7 (%3,3)	5 (%14,3)	16 (%6,1)	2 (%5,1)	19 (%7,4)	1 (%5)	20 (%7,2)
<i>Üç grup antiagregan</i>	1 (%1,2)	0	0	1 (%0,4)	0	1 (%0,4)	0	1 (%0,4)
<i>Antikoagulan (+)</i>	15 (%17,9)	55 (%25,8)	14 (%40)	56 (%21,4)	34 (%87,2)	36 (%14)	19 (%95)	51 (%18,4)
<i>İndirekt trombin inhb (+)</i>	0	11 (%5,2)	5 (%14,3)	6 (%2,3)	0	11 (%4,3)	3 (%15)	8 (%2,9)
<i>Direkt trombin inhb (+)</i>	0	2 (%0,9)	0	2 (%0,8)	2 (%5,1)	0	0	2 (%0,7)
<i>Faktör 10a inhb. (+)</i>	8 (%9,5)	17 (%8)	6 (%17,1)	19 (%7,3)	18 (%46,2)	7 (%2,7)	0	25 (%9)
<i>-Apiksaban (+)</i>	4 (%4,8)	3 (%1,4)	5 (%14,3)	2 (%0,8)	5 (%12,8)	2 (%0,8)	0	7 (%2,5)
<i>-Rivaroksaban (+)</i>	4 (%4,8)	11 (%5,2)	1 (%2,9)	14 (%5,3)	10 (%25,6)	5 (%1,9)	0	15 (%5,4)
<i>-Edoksaban (+)</i>	0	3 (%1,4)	0	3 (%1,1)	3 (%7,7)	0	0	3 (%1,1)
<i>Vit K antagonisti (+)</i>	7 (%8,3)	28 (%13,1)	4 (%11,4)	31 (%11,8)	14 (%35,9)	21 (%8,1)	17 (%85)	18 (%6,5)

Antiagregan-antikoagülan kullanan hastaların kullanmayanlara göre Hct değeri daha düşük, BUN, aPTT, PT ve INR değerleri daha yüksekti (sırasıyla $p=0,008$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$)(Tablo 8).

Tablo 8: Antiagregan-antikoagülan kullanımı ile bazı laboratuvar testlerinin ilişkisi

	Antiagregan-antikoagülan (+) (n=166)	Antiagregan-antikoagülan (-) (n=131)	p
Hct (%)	31,1±8,6	33,7±8,3	0,008
Plt (/ml)	266 313±117 509	276 992±87 796	0,371
BUN (mg/dL)	35,2±26,5	21,8±18,6	<0,001
aPTT (s)	39,1±28,5	27±4,1	<0,001
PT (s)	22,9±26,3	11,8±1,6	<0,001
INR	1,7±1,6	1,0±0,1	<0,001

Antiagregan-antikoagülan ilaç türleri ile kanama türleri karşılaştırıldığı zaman menometroraji ile başvuran hastalarda anlamlı şekilde antiagregan kullanımının epistaksis, SSS kanaması, GİS kanama, hematüri, hemoptizi ile başvuran hastalardan daha az olduğu bulundu. Herhangi bir antiagregan-antikoagülan kullanımı ile kanama türü arasındaki ilişki incelendiğinde antiagregan-antikoagülan kullananlarda başvuru nedeninin menometroraji olma sıklığı anlamlı şekilde azdı ($p<0,001$). Epistaksis, GİS kanama, hematüri, SSS kanaması, hemoptizi nedeni ile başvuran hastalarda en sık antiagregan (%48,3, %40,6, %48,1, %26,7, %43,8); menometroraji ile başvuran hastalarda da en sık antikoagülan kullanımı (%14,6) olduğu saptandı. Ayrıca kanama türlerinden epistaksis nedeni ile başvuran 1 hasta, GİS kanama nedeni ile başvuran 3 hasta, hematüri nedeni ile başvuran 2 hasta, hemoptizi nedeni ile başvuran 1 hasta, kas içi kanama nedeni ile başvuran 1 hasta, oral kavitede kanama nedeni ile başvuran 1 hasta olmak üzere toplam 9 (%3) hasta hem antiagregan hem antikoagülan ilaç kullanmaktaydı (Tablo 9).

Tablo 9: Antiagregan-antikoagulan-NSAİİ kullanımının kanama türü ile ilişkisi

	Epistaksis (n=29)	GİS kanama (n=143)	Hematüri (n=27)	SSS kanama (n=30)	Hemoptizi (n=16)	Menometroraji (n=41)	Diğer (n=11)	p
Antiagregan kullanımı (+)	14 (%48,3) ^a	58 (%40,6) ^a	13 (%48,1) ^a	8 (%26,7) ^a	7 (%43,8) ^a	1 (%2,4) ^b	4 (%36,4) ^a	<0,001
Sadece antiagregan (+)(n=88)	13 (%44,8)	49 (%34,2)	11 (%40,7)	7 (23,3)	5 (%31,2)	1 (%2,4)	2 (%18,2)	-
Antiagregan+NSAİİ (n=8)	0	6 (%4,1)	0	1 (%3,3)	1 (%6,3)	0	0	-
-Tek grup antiagregan	13 (%44,8)	41 (%28,7)	11 (%40,7)	6 (%20)	7 (%43,8)	1 (%2,4)	4 (%36,4)	-
-İki grup antiagregan	1 (%3,4)	16 (%11,2)	2 (%7,4)	2 (%6,7)	0	0	0	-
-Üç grup antiagregan	0	1 (%0,7)	0	0	0	0	0	-
Antikoagulan kullanımı (+)	7 (%24,1) ^a	33 (%23,1) ^a	9 (%33,3) ^a	4 (%13,3) ^a	4 (%25) ^a	6 (%14,6) ^a	7 (%63,6) ^b	0,034
Sadece antikoagulan(n=59)(+)	6 (%20,6)	28 (%19,5)	7 (25,9)	4 (%13,3)	3 (%18,7)	6 (%14,6)	5 (%45,5)	-
Antikoagulan+NSAİİ (n=2)	0	2 (%1,4)	0	0	0	0	0	-
İndirekt trombin inhb (+)	0	2 (%1,4)	3 (%11,1)	2 (%6,7)	1 (%6,3)	1 (%2,4)	2 (%18,2)	-
Direkt trombin inhb (+)	1 (%3,4)	1 (%0,7)	0	0	0	0	0	-
Faktör 10a inhb. (+)	3 (%10,3)	15 (%10,5)	2 (%7,4)	0	1 (%6,3)	3 (%7,3)	1 (%9,1)	-
Vit K antagonisti (+)	3 (%10,3)	15 (%10,5)	4 (%14,8)	3 (%10)	2 (%12,5)	3 (%7,3)	5 (%45,5)	-
Antiagregan-antikoagulan (+)	20 (%69) ^a	88 (%61,5) ^a	20 (%74,1)	12 (%40) ^a	10 (%62,5) ^a	7 (%17,1) ^b	9 (%81,8) ^a	<0,001
Antiagregan-antikoagulan birlikte alan (+) (n=9)	1 (%3,4)	3 (%2)	2 (%7,4)	0	1 (%6,3)	0	2 (%18,2)	-
Sadece NSAİİ(+)(n=16)	0	15 (%10,5)	0	0	1 (%6,3)	0	0	-
Antiagregan ,antikoagulan, NSAİİ kullanımı olmayan (n=115)	9 (%31)	40 (%27,9)	7 (%25,9)	18 (%60)	5 (%31,2)	34 (%82,9)	2 (%18,2)	-

a ve b üstel simgeleri gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı göstermektedir. Aynı harfi taşıyan gruplar arasında p<0,05 düzeyinde fark bulunmamaktadır.

Kanama ile acil servise başvuran 26 (%8,8) hasta NSAİİ kullanmaktaydı. NSAİİ kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre yaş, cinsiyet, komorbidite varlığı, kanama öyküsü ve antiagregan-antikoagülan kullanımı açısından anlamlı fark saptanmazken (p=0,4, p=0,9, p=0,2, p=0,1, p=0,09) NSAİİ kullananlarda GİS kanama sıklığı anlamlı olarak diğer kanama türlerine göre fazla bulundu (p<0,001)(Tablo 10).

Tablo 10: NSAİİ kullanımının demografik ve klinik değişkenler ile ilişkisi

	NSAİİ kullanımı (+) (n=26, %8,8)	NSAİİ kullanımı (-) (n=271, %91,2)	p
Yaş (ort±S.D.)	59,2±20,4	62,5±18,8	0,403
Kadın	12 (%8,3)	133 (%91,7)	0,937
Erkek	14 (%9,2)	138 (%90,8)	
Komorbidite (+)	15 (%7,2)	193 (%92,8)	0,225
Komorbidite (-)	11 (%12,4)	78 (%87,6)	
Kanama öyküsü (+)	4 (%4,4)	86 (%93,6)	0,131
Kanama öyküsü (-)	22 (%10,6)	185 (%89,4)	
Antiagregan-antikoagülan kullanımı (+)	10 (%6)	156 (%94)	0,095
Antiagregan-antikoagülan kullanımı (-)	16 (%12,2)	115 (%87,8)	
GİS	23 (%16,1)	120 (%83,9)	<0,001
Diğer nedenler	3 (%2)	151 (%98)	
<i>Epistaksis</i>	0	29 (%100)	
<i>Hematiüri</i>	0	27 (%100)	
<i>SSS</i>	1 (%3,3)	29 (%96,7)	
<i>Hemoptizi</i>	2 (%12,5)	14 (%87,5)	
<i>Menometroraji</i>	0	41 (%100)	
<i>Diğer</i>	0	11 (%100)	

NSAİİ kullanan hastaların kullanmayan hastalara göre Hct değeri düşük, BUN değeri yüksekti (sırasıyla p=0,034, p=0,013). Platelet (Plt), aPTT, PT ve INR düzeyleri açısından NSAİİ kullanan ve kullanmayan hastalar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,99, p=0,44 ve p=0,87, p=0,85)

Kanama ile başvuran hastalardan 210 (%70,7) hastaya acil serviste tedavi uygulandı. Uygulanan tedavilerin dağılımı Tablo 11’da verildi. Hastaların 174 (%58,6)’üne medikal tedavi uygulanmıştır Kanama türlerinden epistaksisle başvuran

29 hastanın 12'sine (%41,3), GİS kanama ile başvuran 143 hastanın 10'una (%6,9), hematüri ile başvuran 27 hastanın 21'ine (%77,7), SSS kanaması ile başvuran 30 hastanın 2'sine (%6,66), menometroraji ile başvuran 41 hastanın 36'sına (%87,8), hemoptizi ile başvuran 16 hastanın 4'üne (%25) ve diğer nedenler ile başvuran 11 hastanın 2'sine (%18,1) acil serviste tedavi uygulanmadı.

Epistaksisle başvuran ancak başvuru anında kanaması olmayan 12 hastaya tedavi verilmedi.

GİS kanama nedeni ile başvuran 10 hastanın 3'ünde siyah renkli dışkılama öyküsü olup düşük riskli kabul edilen hastalarda elektif işlem önerildi, 5 hastada hemoroid öyküsü mevcut olup elektif kolonoskopi önerildi, 1 hastada şiddetli kusma sonrası hematemez geliştikten sonra düşük riskli kabul edilip elektif işlem önerildi, 1 hastada malignite öyküsü mevcut olup servise yatırıldı ve çalışmada belirlenen tedavilerden birisi verilmedi.

Hematüri nedeni ile başvuran hastaların 20 sinde çalışmada belirlenen tedavilerden birisi verilmedi ve 20 hastanın 12 tanesine sonda takılarak yıkama yapıldı üroloji poliklinik kontrolü önerildi, 1 hasta çalışmaya alındıktan sonra tedavi terk vererek acil servisten ayrıldı.

SSS kanaması nedeni ile başvuran 1 hastada çalışmada belirlenen tedavilerden birisi verilmedi ve servis şartlarında izlendi, 1 hasta da operasyonu kabul etmeyerek tedavi terk verdi.

Menometroraji nedeni ile başvuran ve tedavi verilmeyen 36 hastanın 9 tanesi çalışmaya alındıktan sonra tedavi terk verdi, 1 tanesi servis şartlarında izleme alındı, 26 hastada çalışmada belirlenen tedavilerden birisi verilmedi ve poliklinik kontrolü ile taburcu edildi.

Hemoptizi ile başvuran ve tedavi verilmeyen 4 hastanın 1 tanesi servis şartlarında izleme alındı, 3 hasta ise taburcu edilerek poliklinik kontrolü önerildi ve çalışmada belirlenen tedavilerden birisi verilmedi.

Oral kavitede kanama nedeni ile başvuran ve tedavi verilmeyen 2 hastada diş eti kanaması mevcut olup başvuruda kanamaları aktif devam etmemekteydi bu sebeple çalışmada belirlenen tedavilerden birisi verilmedi.

Tablo 11: Kanama ile başvuran hastalarda acil serviste uygulanan tedavilerin dağılımı

	n	%
<i>Bası</i>	6	2
<i>Tampon</i>	16	5,4
<i>Medikal</i>	174	58,6
<i>Kan ürünleri</i>	108	36,4
<i>Endoskopi-kolonoskopi</i>	122	41,1
<i>Cerrahi</i>	13	4,4
<i>Girişimsel radyoloji</i>	4	1,3
<i>İlaç kesilmesi</i>	44	14,8

Antiagregan-antikoagülan ilaç kullanımının tedavi uygulanması üzerine etkisi incelendiğinde antiagregan-antikoagülan ilaç kullanan hastalara anlamlı şekilde fazla tedavi uygulandığı görülmektedir ($p=0,013$) (Tablo 12).

Tablo 12: Antiagregan-antikoagülan ilaç kullanımı ile acil serviste tedavi uygulanmasının ilişkisi

	Tedavi (+) (n=210, %70,7)	Tedavi (-) (n=87, %29,3)	p
<i>Antiagregan-antikoagülan kullanımı (+)</i>	127 (%76,5)	39 (%23,5)	0,013
<i>Antiagregan-antikoagülan kullanımı (-)</i>	83 (%63,4)	48 (%36,6)	

Eritrosit süspansiyonu (ES) ihtiyacı olan 96 hastada ortalama $2,7 \pm 1,3$ ünite ($\min=1, \max=8$) eritrosit süspansiyonu kullanıldı. ES ihtiyacı olan hastaların yaş ortalaması anlamlı şekilde yüksek olarak bulundu ($p<0,001$). Komorbiditesi olan, antiagregan-antikoagülan kullanan ve GİS kanamayla başvuran hastalarda ES ihtiyacı daha sık bulundu (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,02$ ve $p<0,001$) (Tablo 13).

Tablo 13: Bazı demografik ve klinik değişkenlerin ES ihtiyacına göre karşılaştırılması

	ES ihtiyacı (+) (n=96, %32,3)	ES ihtiyacı (-) (n=201, %67,7)	p
<i>Yaş (ort.±S.D.)</i>	69,5±16	58,7±19,2	<0,001
<i>Kadın</i>	42 (%29)	103 (%71)	0,227
<i>Erkek</i>	54 (%35,5)	98 (%64,5)	
<i>Komorbidite (+)</i>	77 (%37)	131 (%63)	0,008
<i>Komorbidite (-)</i>	19 (%21,3)	70 (%78,7)	
<i>Antiagregan-antikoagülan kullanımı (+)</i>	63 (%38)	103 (%62)	0,02
<i>Antiagregan-antikoagülan kullanımı (-)</i>	33 (%25,2)	98 (%74,8)	
<i>NSAİİ kullanımı (+)</i>	12 (%46,2)	14 (%53,8)	0,174
<i>NSAİİ kullanımı (-)</i>	84 (%31)	187 (%69)	
<i>Hem Antiagregan-hem antikoagülan+ hem NSAİİ kullanımı (+)</i>	5 (%50)	5 (%50)	0,375
<i>Antiagregan-antikoagülan+NSAİİ kullanımı (-)</i>	91 (%31,7)	196 (%68,3)	
<i>Epistaksis</i>	4 (%13,8) ^a	25 (%86,2)	<0,001
<i>GİS</i>	79 (%55,2) ^b	64 (%44,8)	
<i>Hematüri</i>	4 (%14,8) ^a	23 (%85,2)	
<i>SSS</i>	1 (%3,3) ^a	29 (%96,7)	
<i>Hemoptizi</i>	1 (%6,3) ^a	15 (%93,8)	
<i>Menometroraji</i>	5 (%12,2) ^a	36 (%87,8)	
<i>Diğer</i>	2 (%18,2) ^a	9 (%81,8)	

a ve b üstel simgeleri gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı göstermektedir. Aynı harfi taşıyan gruplar arasında p<0,05 düzeyinde fark bulunmamaktadır.

ES ihtiyacı olan hastaların olmayan hastalara göre laboratuvar parametreleri: hemoglobin (Hb) ve Hct düzeyleri düşük (ort.Hb:7,5g/dL, ort.Hct:%23,7, p<0,001) kreatinin (ort:1,5mg/dL, p=0,003), BUN (ort:43,3mg0/dL, p<0,001), INR (ort:1,7, p=0,01), aPTT (ort:38,4s, p=0,04) ve PT (ort:23,2s, p=0,01) değerleri yüksekti. ES ihtiyacı olan hastaların olmayan gruba göre kan basıncı düşük nabızı yüksekti (p<0,001). Saturasyon, ateş ve solunum sayısı açısından ise ES ihtiyacı olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,07, p=0,2, p=0,2). Koroner arter hastalarında ES ihtiyacı koroner arter hastalığı olmayanlara göre anlamlı şekilde fazlaydı (KAH+ için %43 ve KAH- %28, p=0,015). ES verilen 96 hasta içerisinde 55 hastanın (%57) herhangi bir antiagregan kullanımı yokken, 28'inin (%29) tek grup antiagregan, 12'sinin (%13) iki grup antiagregan ve birinin (%1) üç grup antiagregan kullanımı mevcuttu. Kullanılan antiagregan sayısı arttıkça ES ihtiyacı

anlamli şekilde artmaktaydi (antiagregan – için %28,6, tek antiagregan için %33,7, ikili antiagregan için %57,1, ul antiagregan için %100, $p=0,009$).

Trombosit süspansiyonu (TS) ihtiyaı olan 12 (%4) hastada ortalama $1,3\pm0,5\ddot{U}$ (min=1, max=2) TS kullanıldığı saptandı. TS ihtiyaı olan ve olmayan hastalarda yaşı, cinsiyet, komorbidite varlığı, antiagregan-antikoagülan ve NSAİİ kullanımı açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,6$, $p=0,4$, $p=0,1$, $p=1$, $p=1$). TS verilen hastaların 10 (%83,3)'u GİS kanama, biri epistaksis, biri hemoptizi nedenliydi. GİS kanama ile başıvuran hastalarda trombosit süspansiyonu ihtiyaı diğer nedenlerle başıvuran hastalara göre anlamlı olarak yüksekti (%7, $p=0,02$). TS ihtiyaı olan hastaların olmayanlara göre Hb, Hct ve Plt düzeyleri düşük (ort.Hb:7g/dL, $p<0,001$, ort.Hct:%21,6, $p<0,001$, ort.Plt:181.333/mL, $p=0,04$); BUN değeri yüksekti (ort.BUN:41,6, $p=0,01$). TS ihtiyaının antiagregan-antikoagülan kullanımıyla anlamlı ilişıki saptanmadı ($p=0,5$).

Faktör konsantresi ihtiyaı olan 15 (%5,1) hastada ortalama $54,6\pm16,6$ IU kullanıldığı hesaplandı (min=20IU,max=80IU). Faktör konsantresi kullanılan hastalarda kullanılmayan hastalara göre yaşı ($72,1\pm11,8$ ve $61,7\pm19,1$, $p=0,035$), komorbidite varlığı (%6,7, $p=0,045$), antiagregan-antikoagülan kullanımı (%8,4, $p=0,006$) daha yüksekti. GİS kanamayla gelen hastalarda faktör konsantresi ihtiyaı diğer kanama türlerine göre daha fazlaydı (%8,4, $p=0,020$). Faktör konsantresi ihtiyaı olan hastaların olmayan hastalara göre Hb değeri düşük (ort.Hb:7,8, $p<0,001$), BUN ve INR değerleri yüksekti (ort.BUN:59,9mg/dL, $p=0,002$, ort.INR:4,8, $p<0,001$). Nabız, saturasyon, ateşı ve solunum sayısı açısından faktör konsantresi ihtiyaı olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,1$, $p=0,5$, $p=0,5$, $p=0,08$). Atrial fibrilasyon (AF) hastaları ve kapak replasmanı yapılanlarda faktör konsantresi ihtiyaının anlamlı olarak fazla olduğu görüldü (sırasıyla AF+ için %17,9, $p=0,001$, kapak replasmanı+ için, %30, $p<0,001$). Antikoaglan alt gruplarından vitamin K antagonisti kullanan hastalarda faktör konsantresi ihtiyaı sıklığı anlamlı şekilde fazlaydı (%34,3, $p=0,001$).

TDP ihtiyaı olan 29 (%9,8) hastada ortalama $2,2\pm0,9$ nite TDP kullanıldığı hesaplandı (min=1, max=4). Yaşı, cinsiyet, komorbidite varlığı, NSAİİ kullanımının taze donmuşı plazma (TDP) ihtiyaıyla anlamlı ilişıki saptanmazken ($p=0,08$, $p=0,6$,

p=0,1, p=0,4) antiagregan-antikoagulan kullananlarda kullanmayanlara göre TDP ihtiyacının fazla olduğu görüldü (%13,3, p=0,037). TDP ihtiyacı olan hastaların olmayan hastalara göre Hb değeri düşük (ort.Hb:7,7, p<0,001), INR ve BUN değeri yüksek olarak bulundu (ort.INR:3,3, p<0,001, ort.BUN:43,5mg/dL, p=0,001). Faktör konsantresi ihtiyacına benzer şekilde AF hastaları ve kapak replasmanı yapılanlarda TDP ihtiyacının anlamlı olarak fazla olduğu görüldü (sırasıyla AF+ için %28,2, p=<0,001, kapak replasmanı+ için %25, p=0,034). ASA kullananlarda TDP ihtiyacı kullanmayanlara göre daha azken (TDP ihtiyacı+ %3,6, p=0,041) vitamin K antagonisti kullananlarda kullanmayanlara göre anlamlı şekilde fazla olarak bulundu (%42,9, p=<0,001).

Traneksamik asit ihtiyacı olan 12 (%4) hastada ortalama 7,6±1,1 ampul traneksamik asit kullanıldığı hesaplandı (min=4, max=8). Traneksamik asit ihtiyacının yaş, cinsiyet komorbidite varlığı, antiagregan-antikoagulan ve NSAİİ kullanımı ile ilişkisi saptanmadı (p=0,1, p=0,7, p=0,3, p=0,1, p=0,2). Hemoptizi ile başvuranlarda traneksamik asit ihtiyacı anlamlı şekilde fazlaydı (%62,5, p=<0,001). Traneksamik asit ihtiyacıyla antiagregan-antikoagulan ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,72).

K vitamini ihtiyacı olan 20 (%6,7) hastada ortalama 9,3±1,5 mg K vitamini kullanıldığı hesaplandı (min=5, max=10). Kadınlarda, komorbiditesi olanlarda ve antiagregan-antikoagulan kullananlarda K vitamini ihtiyacı daha fazlaydı (sırasıyla p=0,008, p=0,005, p=<0,001)(Tablo 14). K vitamini ihtiyacı olan hastalarda Hb değeri düşük (ort.Hb:8,9g/dL, p=0,01), BUN ve INR değerleri K vitamini ihtiyacı olmayanlara göre daha yüksekti (ort.BUN=54,9, p=0,001, ort.INR=4,6, p<0,001). AF hastaları ve kapak replasmanı yapılanlarda K vitamini ihtiyacı anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla AF+ için %23,1, p=<0,001, kapak replasmanı+ için %40, p=<0,001).

Tablo 14: Bazı demografik ve klinik özelliklerin K vitamini ihtiyacına göre karşılaştırılması

	K vit ihtiyacı (+) (n=20, %6,7)	K vit ihtiyacı (-) (n=277, %93,3)	p
<i>Yaş</i>	70±12	61,6±19,2	0,095
<i>Kadın</i>	16 (%11)	129 (%89)	0,008
<i>Erkek</i>	4 (%2,6)	148 (%97,4)	
<i>Komorbidite (+)</i>	20 (%9,6)	188 (%90,4)	0,005
<i>Komorbidite (-)</i>	0	89	
<i>Antiagregan-antikoagülan kullanımı (+)</i>	20 (%12)	146 (%88)	<0,001
<i>Antiagregan-antikoagülan kullanımı (-)</i>	0	131 (%100)	
<i>NSAİD kullanımı (+)</i>	1 (%3,8)	25 (%96,2)	1,00
<i>NSAİD kullanımı (-)</i>	19 (%7)	252 (%93)	
<i>GİS</i>	11 (%7,7)	132 (%92,3)	0,71
<i>Diğer nedenler</i>	9 (%5,8)	145 (%94,2)	
<i>Epistaksis</i>	2 (%6,9)	27 (%93,1)	
<i>Hematüri</i>	1 (%3,7)	26 (%96,3)	
<i>SSS</i>	3 (%10)	27 (%90)	
<i>Hemoptizi</i>	1 (%6,2)	15 (%93,8)	
<i>Menometroraji</i>	1 (%2,4)	40 (%97,6)	
<i>Diğer</i>	1 (%9,1)	10 (%90,9)	

Kanama nedeni ile acil servise başvuran hastaların 97'sine (%32,7) endoskopi, 44'üne (%14,8) kolonoskopi uygulandı. Yapılan endoskopilerin 75'i (%77,3) tanısal, 22'si (%22,7) tedavi amaçlıyken; kolonoskopilerin 34'i (%77,3) tanısal, 10'u (%22,7) tedavi amaçlıydı (Tablo 15).

Tablo 15: Endoskopi/ kolonoskopi uygulama sıklığı.

	n	%
Endoskopi	97	32,7
-Tanısal	75	77,3
-Tedavi amaçlı	22	22,7
Kolonoskopi	44	14,8
-Tanısal	34	77,3
-Tedavi amaçlı	10	22,7

Endoskopi uygulanan hastaların uygulanmayanlara göre yaş ortalaması anlamlı şekilde yüksekti ($p=<0,001$). Erkek hastalara, komorbiditesi olanlara ve NSAİİ kullananlara endoskopi yapılma sıklığı anlamlı şekilde fazlaydı ($p=0,039$,

p=0,029, p=<0,001). Antiagregan-antikoagulan bir grup ilaç kullanımıyla endoskopi uygulanması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,2)(Tablo 16).

Tablo 16: Bazı demografik ve klinik değişkenlerin endoskopi uygulamasıyla ilişkisi

	Endoskopi (+)	Endoskopi (-)	p
Yaş (ort±S.D.)	67,8±16,6	59,5±19,4	<0,001
Kadın	39 (%26,9)	106 (%73,1)	0,039
Erkek	58 (%38,2)	94 (%61,8)	
Kanama öyküsü (+)	35 (%38,9)	55 (%61,1)	0,131
Kanama öyküsü (-)	62 (%30)	145 (%70)	
Komorbidite (+)	76 (%36,5)	132 (%63,5)	0,029
Komorbidite (-)	21 (%23,6)	68 (%76,4)	
Antiagregan-antikoagulan (+)	59 (%35,5)	107 (%64,5)	0,233
Antiagregan-antikoagulan (-)	38 (%29)	93 (%71)	
NSAİD (+)	21 (%80,8)	5 (%19,2)	<0,001
NSAİD (-)	76 (%28)	195 (%72)	

Kolonoskopi uygulanan hastaların yaş ortalaması uygulanmayan hastalara göre anlamlı şekilde yüksekti (71,6±14,3 ve 60,6±19,1, p=<0,001). Kolonoskopi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında cinsiyet, kanama öyküsü, komorbidite varlığı, antiagregan-antikoagulan ve NSAİİ kullanımı açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,73, p=0,31 p=0,09, p=0,56). Antiagregan-antikoagulan bir grup ilaç kullanımıyla kolonoskopi uygulanması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Endoskopik ve kolonoskopik bulgular tablo 17’te verilmiştir.

Tablo 17: Endoskopik ve kolonoskopik bulgular

ENDOSKOPIK BULGULAR	n (%)	KOLONOSKOPIK BULGULAR	n (%)
<i>Pangastrit</i>	41 (%42,3)	<i>Normal</i>	10 (%22,7)
<i>Forrest 1a</i>	1 (%1)	<i>İnternal hemoroid</i>	6 (%13,6)
<i>Forrest 1b</i>	5 (%5,2)	<i>Divertikül</i>	12 (%27,3)
<i>Forrest 2a</i>	6 (%6,2)	<i>Kolon polipi</i>	4 (%9,1)
<i>Forrest 2b</i>	3 (%3,1)	<i>Anjiodisplazi</i>	7 (%15,9)
<i>Forrest 2c</i>	5 (%5,2)	<i>Ülser</i>	3 (%6,8)
<i>Forrest 3</i>	16 (%16,5)	<i>Anal fissür</i>	1 (%2,3)
<i>Polip</i>	3 (%3,1)	<i>Kitle</i>	1 (%2,3)
<i>Anjiodisplazi</i>	4 (%4,1)		
<i>Kitleden kanama</i>	5 (%5,2)		
<i>Anastomoz hattında ülser</i>	3 (%3,1)		
<i>Özefajit</i>	5 (%5,2)		

Hastaların 13'üne (%4,4) cerrahi müdahale uygulandı. Yaş, cinsiyet, komorbidite varlığı, antiagregan-antikoagülan ve NSAİİ kullanımıyla cerrahi müdahale arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,7$, $p=0,2$, $p=0,1$, $p=0,7$, $p=0,6$). SSS kanamasıyla başvuran hastalara cerrahi müdahale yapılma sıklığı yüksekti (%33,3, $p<0,001$). Cerrahiye alınan diğer hastaların dağılımı; 10 hasta SSS, 1 hasta GİS kanama, 1 hasta fistül yerinden kanama, 1 tanesi de hemoptizi nedeni ile başvurdu. Antiagregan-antikoagülan ilaç gruplarından birinin kullanımıyla cerrahi müdahale uygulanması arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,78$). Dört hastaya (%1,3) girişimsel radyolojik işlem uygulandı. Bu hastalar herhangi bir antiagregan-antikoagülan ilaç veya NSAİİ kullanmamaktaydı.

Majör kanaması olan hastaların yaş ortalaması majör kanaması olmayan hastalara göre daha yüksekti ($p<0,001$). Erkeklerde, komorbidite varlığında majör kanama sıklığı daha fazlaydı ($p=0,007$, $p=0,009$). Ayrıca SSS kanaması ve GİS kanama ile başvuranlarda diğer kanamalarla başvuranlara göre majör kanama sıklığı daha fazlaydı ($p<0,001$). Antiagregan-antikoagülan ilaç gruplarındaki sayıların yetersiz olması nedeni ile ilaç türleri arasında kıyaslamalarda anlamlı sonuç bulunmadı. Kullanan ve kullanmayan hastalar şeklinde yapılan analize göre antiagregan-antikoagülan ilaçların ve NSAİİ kullanımının majör kanama ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı ($p=0,06$, $p=0,53$)(Tablo 18).

Tablo 18: Bazı demografik ve klinik değişkenlerin majör kanama varlığına göre karşılaştırılması

	Majör kanama (+) (n=124, %41,8)	Majör kanama (-) (n=173, %58,2)	p
<i>Yaş (ort±S.D.)</i>	67,8±16,6	58,2±19,5	<0,001
<i>Kadın</i>	49 (%33,8)	96 (%66,2)	0,007
<i>Erkek</i>	75 (%49,3)	77 (%50,7)	
<i>Kanama öyküsü (+)</i>	39 (%43,3)	51 (%56,7)	0,715
<i>Kanama öyküsü (-)</i>	85 (%41,1)	122 (%58,9)	
<i>Komorbidite (+)</i>	97 (%46,6)	111 (%53,4)	0,009
<i>Komorbidite (-)</i>	27 (%30,3)	62 (%69,7)	
<i>Antiagregan ,antikoagülan, NSAİİ kullanımı olmayan</i>	42 (%36,5)	73 (%63,5)	0.06
<i>Sadece antiagregan</i>	39 (%44,3)	49 (%55,7)	0,7
<i>Sadece antikoagülan</i>	27 (%45,8)	32 (%54,2)	1
<i>Sadece NSAİİ</i>	5 (%31,2)	11 (%68,8)	0,53
<i>Antiagregan+NSAİİ</i>	5 (%62,5)	3 (%37,5)	
<i>Antikoagülan+NSAİİ</i>	1 (%50)	1 (%50)	
<i>Antiagregan-Antikoagülan birlikte alan</i>	5 (%55,6)	4 (%44,4)	
<i>SSS</i>	30 ^a	0	<0,001
<i>GİS</i>	75 (%52,4) ^a	68 (%47,6)	
<i>Epistaksis</i>	4 (%13,8) ^b	25 (%86,2)	
<i>Hematüri</i>	4 (%14,8) ^b	23 (%85,2)	
<i>Hemoptizi</i>	4 (%25) ^b	12 (%75)	
<i>Menometroraji</i>	5 (%12,2) ^b	36 (%87,8)	
<i>Diğer</i>	2 (%18,2) ^b	9 (%81,8)	

a ve b üstel simgeleri gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı göstermektedir. Aynı harfi taşıyan gruplar arasında p<0,05 düzeyinde fark bulunmamaktadır.

Kullanılan antiagregan sayısı arttıkça majör kanama sıklığı artmaktadır (antiagregan- için n=75,%39,1, tek antiagregan için n=34, %41, ikili antiagregan için n=14, %66,7, üçlü antiagregan için n=1, %100, p=0,034).

Majör kanaması olan hastaların 122'sine (%98,4) tedavi uygulandı. Tedavi uygulanmayan majör kanamalı 2 (%1,6) hasta SSS kanaması nedeni ile başvurdu. 1 hastada çalışmada belirlenen tedavilerden birisi verilmedi ve servis şartlarında izlendi; 1 hasta da operasyonu kabul etmeyerek tedavi terk verdi. En sık uygulanan tedaviler medikal tedavi (%87,9) ve kan ürünleri transfüzyonudur (%75,8)(Tablo 19).

Tablo 19: Majör kanamada uygulanan tedavilerin dağılımı

TEDAVİLER	n	(%)
<i>Bası</i>	1	0,8
<i>Tampon</i>	3	2,4
<i>Medikal</i>	109	87,9
<i>Kan ürünü</i>	94	75,8
<i>Endokolon</i>	72	58,1
<i>Cerrahi</i>	11	8,9
<i>Girişimsel radyoloji</i>	4	3,2
<i>İlaç kesilmesi</i>	34	27,4
<i>ES ihtiyacı</i>	91	73,4
<i>TS ihtiyacı</i>	11	8,9
<i>Endoskopi-tanısal</i>	48	38,7
<i>Endoskopi-tedavisel</i>	18	14,5
<i>Kolonoskopi-tanısal</i>	16	12,9
<i>Kolonoskopi-tedavisel</i>	5	4
<i>Toplam tedavi alan hasta sayısı</i>	122	98,4

Bazı hastalara birden fazla tedavi uygulanmıştır.

Majör kanaması olan hastaların 66'sına (%53,2) endoskopi yapıldı. En sık endoskopi bulgusu pangastritti (%39,4). Majör kanamayla başvuran hastaların 21'ine (%16,9) kolonoskopi yapıldı. Altı hastanın (%28,6) kolonoskopi sonucu normalken 4 hastada (%19) internal hemoroid ve 4 hastada (%19) divertikül saptandı.

Hastaların 149'u (%50,2) taburcu olurken 98'i (%33) servise, 12'si (%4) yoğun bakıma (YB) yattı; 9'u (%3'ü) ex oldu. (Tablo 20)

Tablo 20: Hastalarda acil servis sonlanımları

	n	%
<i>Taburcu</i>	149	50,2
<i>Servis yatışı</i>	98	33
<i>Yoğun bakım yatışı</i>	12	4
<i>Exitus</i>	9	3
<i>Tedaviyi terk</i>	29	9,8

Yaş, cinsiyet, kanama öyküsü, komorbidite varlığı, antiagregan-antikoagülan ve NSAİİ kullanımının acil servis sonlanımlarıyla ilişkisi saptanmadı ($p=0,06$, $p=0,34$, $p=0,45$, $p=0,63$, $p=0,81$, $p=0,31$)(Tablo 21).

Tablo 21: Demografik ve klinik bazı özelliklerin acil servis sonlanımlarıyla ilişkisi

	Taburcu	Servis yatışı	YB Yatışı	Ex	p
Yaş (ort±S.D.)	61±19,3	65,4±16,3	66,3±15,3	74±15,5	0,06
Kadın	76(%51)	44(%44,9)	5(%41,7)	2 (%22,2)	0,341
Erkek	73(%49)	54(%55,1)	7(%58,3)	7 (%77,8)	
Kanama öyküsü(+)	45(%30,2)	36(%36,7)	2(%16,7)	2 (%22,2)	0,451
Kanama öyküsü (-)	104(%69,8)	62(%63,3)	10(%83,3)	7 (%77,8)	
Komorbidite (+)	104(%69,8)	72(%73,5)	8(%66,7)	8 (%88,9)	0,632
Komorbidite (-)	45(%30,2)	26(%26,5)	4(%33,3)	1 (%11,1)	
Antiagregan-antikoagülan (+)	88(%59,1)	53(%54,1)	7(%58,3)	6 (%66,7)	0,818
Antiagregan-antikoagülan (-)	61(%40,9)	45(%45,9)	5(%41,7)	3 (%33,3)	
NSAİD (+)	12(%8,1)	10(%10,2)	0	2 (%22,2)	0,310
NSAİD (-)	137 (%91,9)	88(%89,8)	12 (%100)	7 (%77,8)	
Epistaksis	27 (%18,1)	1 (%1)	0	1 (%11,1)	-
GİS	61 (%40,9)	63(%64,3)	5(%41,7)	4 (%44,4)	
Hematüri	23 (%15,4)	1(%1)	0	0	
SSS	0	18(%18,4)	7(%58,3)	2 (%22,2)	
Hemoptizi	4 (%2,7)	9(%9,2)	0	2 (%22,2)	
Menometroraji	28 (%18,8)	2(%2)	0	0	
Diğer	6 (%4)	4(%4,1)	0	0	

Yirmidört hastada (%8,1) hastane içi ölüm gerçekleşti. Cinsiyet, kanama öyküsü, herhangi bir komorbidite varlığı, antiagregan-antikoagülan ve NSAİİ kullanımının hastane içi ölümle anlamlı ilişkisi saptanmadı (p=0,17, p=0,91, p=0,08, p=0,64, p=1). Antiagregan-antikoagülan ilaç gruplarındaki sayıların yetersiz olması nedeniyle ilaç türleri arasında kıyaslamalarda anlamlı sonuç bulunmadı. Hastane içi mortalitesi olan hastalarla olmayan hastalar karşılaştırıldığı zaman hastane içi mortalitesi olan grupta anlamlı olarak yaş ortalaması yüksek bulundu (p=0,019)(Tablo 22). Ayrıca majör kanaması olanlarda hastane içi mortalite majör kanaması olmayan hastalara göre anlamlı olarak fazlaydı (p<0,001).

Tablo 22: Hastane içi mortalite durumuna göre bazı demografik ve klinik değişkenlerin karşılaştırılması

	Hastane içi mortalite (+)	Hastane içi mortalite (-)	p
<i>Yaş (ort±S.D.)</i>	70,8±16,3	61,4±18,9	0,019
<i>Kadın</i>	8 (%5,5)	137 (%94,5)	0,171
<i>Erkek</i>	16 (%10,5)	136 (%89,5)	
<i>Kanama öyküsü (+)</i>	8 (%10)	82 (%90)	0,916
<i>Kanama öyküsü (-)</i>	16 (%7,7)	191 (%92,3)	
<i>Komorbidite (+)</i>	21 (%10,1)	187 (%89,9)	0,086
<i>Komorbidite (-)</i>	3 (%3,4)	86 (%96,6)	
<i>Antiagregan ,antikoagülan, NSAİİ kullanımı olmayan</i>	9 (%7,8)	106 (%92,2)	0,86
<i>Sadece antiagregan</i>	7 (%8)	81 (%92)	0,93
<i>Sadece antikoagülan</i>	5 (%8,5)	54 (%91,5)	1
<i>Sadece NSAİİ</i>	0	16	
<i>Antiagregan+NSAİİ</i>	2 (%25)	6 (%75)	
<i>Antikoagülan+NSAİİ</i>	0	2	
<i>Antiagregan-Antikoagülan birlikte alan</i>	1 (%11,1)	8 (%88,9)	
<i>Epistaksis</i>	1 (%3,4)	28 (%96,6)	-
<i>GİS</i>	14 (%9,8)	129 (%90,2)	
<i>Hematüri</i>	0	27	
<i>SSS</i>	6 (%20)	24 (%80)	
<i>Hemoptizi</i>	3 (%18,7)	13 (%81,3)	
<i>Menometroraji</i>	0	41	
<i>Diğer</i>	0	11	
<i>Majör kanama (+)</i>	20 (%16,1)	104 (%83,9)	<0,001
<i>Majör kanama (-)</i>	4 (%2,3)	169 (%97,7)	

Hastane içi mortalitesi olan hastaların hastane içi mortalitesi olmayanlara göre ortalama nabız değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p=0,01$). Ortalama saturasyon değerleri ise anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). Kan basıncı, ateş ve solunum sayısı açısından hastane içi mortalitesi olan hastalarla olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,91$, $p=0,73$, $p=0,14$)(Tablo 23).

Tablo 23: Bazı vital parametrelerin hastane içi mortalite durumuna göre karşılaştırılması

	Hastane içi mortalite (+)	Hastane içi mortalite (-)	p
<i>Sistolik KB</i>	132,8±35,8	133,2±26,8	0,916
<i>Diastolik KB</i>	78,8±21,7	77,9±13,5	0,805
<i>Nabız</i>	94,1±19,4	86,5±17,1	0,012
<i>Saturasyon</i>	93,8±5,0	97,3±2,1	<0,001
<i>Ateş</i>	36,3±0,5	36,2±0,2	0,733
<i>Solunum Sayısı</i>	18,1±3,1	17,4±5,6	0,147

Hastane içi mortalitesi olan hastalarda olmayan hastalara göre kreatinin, BUN ve INR düzeyleri anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,02$, $p=0,003$, $p=0,04$). Hb, ve Plt düzeyleri açısından hastane içi mortalitesi olan hastalarla olmayan hastalar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,3$, $p=0,2$)(Tablo 24).

Tablo 24: Bazı laboratuvar parametrelerinin hastane içi mortalite durumuna göre karşılaştırılması

	Hastane içi mortalite (+)	Hastane içi mortalite (-)	p
<i>Hb (g/dL)</i>	9,9±3,3	10,7±2,9	0,308
<i>Hct (%)</i>	30,2±9,8	32,4±8,4	0,334
<i>Plt (/ml)</i>	288 500±116 251	269 487±194 494	0,233
<i>Kreatinin (mg/dL)</i>	1,5±1,1	1,1±1,1	0,024
<i>BUN (mg/dL)</i>	45,1±34,7	27,9±22,7	0,003
<i>INR</i>	1,7±1,6	1,4±1,2	0,044
<i>aPTT (s)</i>	45±39,9	32,8±19,8	0,120
<i>PT (s)</i>	21,9±24,9	17,7±20,0	0,103

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda hastane içi mortalite cerrahi tedavi almayan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,002$, Tablo 25).

Tablo 25: Tedavilerle hastane içi mortalite ilişkisi

	Hastane içi mortalite (+)	Hastane içi mortalite (-)	p
Tedavi			
-YOK	0	87	0,002
-VAR	24 (%11,4)	186 (%88,6)	
Bası			
-YOK	24 (%8,2)	267 (%91,8)	1,00
-VAR	0	6	
Tampon			
-YOK	23 (%8,2)	258 (%91,8)	1,00
-VAR	1 (%6,3)	15 (%93,8)	
Medikal tedavi			
-YOK	1 (%0,8)	122 (%99,2)	<0,001
-VAR	23 (%13,2)	151 (%86,8)	
Kan ürünü			
-YOK	11 (%5,8)	178 (%94,2)	0,076
-VAR	13 (%12)	95 (%88)	
Endokolon			
-YOK	14 (%8)	161 (%92)	1,00
-VAR	10 (%8,2)	112 (%91,8)	
Cerrahi			
-YOK	19 (%6,7)	265 (%93,3)	0,002
-VAR	5 (%38,5)	8 (%61,5)	
Girişimsel radyoloji			
-YOK	24 (%8,2)	269 (%91,8)	-
-VAR	0	4	
İlaç kesilmesi			
-YOK	12 (%4,7)	241 (%95,3)	<0,001
-VAR	12 (%27,3)	32 (%72,7)	

Çalışmaya alınan 297 hastadan 36 (%12,1) hasta 30 gün içinde exitus olmuştur. Cinsiyet, daha önce kanama öyküsü, antiagregan-antikoagülan veya NSAİİ kullanımının 30 günlük mortalite ile anlamlı ilişkisi saptanmadı ($p=0,46$, $p=0,53$, $p=0,62$). Antiagregan-antikoagülan ilaç gruplarındaki sayıların yetersiz olması nedeniyle ilaç türleri arasında kıyaslamalarda anlamlı sonuç bulunmadı. Hipertansiyon veya majör kanaması olan hastalarda 30 günlük mortalite anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,012$, $p<0,001$). Antiagregan-antikoagülan bir grup ilaç kullanımıyla 30 günlük mortalite arasında ilişki saptanmadı ($p=0,6$)(Tablo 26).

Tablo 26: 30 günlük mortalite durumuna göre bazı demografik ve klinik değişkenlerin karşılaştırılması

	30 gün içinde mortalite (+)	30 gün içinde mortalite (-)	p
<i>Yaş (ort±S.D.)</i>	70,4±14,5	61,1±19,1	<0,001
<i>Kadın</i>	15 (%10,3)	130 (%89,7)	0,460
<i>Erkek</i>	21 (%13,8)	131 (%86,2)	
<i>Kanama öyküsü (+)</i>	13 (%14,4)	77 (%85,6)	0,538
<i>Kanama öyküsü (-)</i>	23 (%11,1)	184 (%88,9)	
<i>HT (+)</i>	22 (%18,3)	98 (%81,7)	0,012
<i>HT (-)</i>	14 (%7,9)	163 (%92,1)	
<i>Antiagregan +,antikoagülan, NSAİİ kullanımı olmayan</i>	12 (%10,4)	103 (%89,6)	0,6
<i>Sadece antiagregan</i>	9 (%10,2)	79 (%89,8)	0,62
<i>Sadece antikoagülan</i>	10 (%16,9)	49 (%83,1)	0,59
<i>Sadece NSAİİ</i>	2 (%12,5)	14 (%87,5)	1
<i>Antiagregan+NSAİİ</i>	2 (%25)	6 (%75)	
<i>Antikoagülan+NSAİİ</i>	0	2	
<i>Antiagregan-Antikoagülan birlikte alan</i>	1 (%11,1)	8 (%88,9)	
<i>Epistaksis</i>	2 (%6,9)	27 (%93,1)	
<i>GİS</i>	19 (%13,3)	124 (%86,7)	
<i>Hematüri</i>	3 (%11,1)	24 (%88,9)	
<i>SSS</i>	7 (%23,3)	23 (%76,7)	
<i>Hemoptizi</i>	4 (%25)	12 (%75)	
<i>Menometroraji</i>	1 (%2,4)	40 (%97,6)	
<i>Diğer</i>	0	11	
<i>Majör kanama (+)</i>	26 (%21)	98 (%79)	<0,001
<i>Majör kanama (-)</i>	10 (%5,8)	163 (%94,2)	

30 gün içinde ölüm gerçekleşen hastalarda Hb ve Hct değerleri düşükken BUN değeri yüksekti (p=0,018, p=0,017, p=<0,001), Plt, kreatinin ve INR düzeyleri açısından 30 gün içinde mortalitesi olan hastalarla olmayan hastalar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,98, p=0,009, p=0,14)(Tablo 27).

Tablo 27: Bazı laboratuvar parametrelerinin 30 gün içindeki mortalite durumuna göre karşılaştırılması

	30 gün içinde mortalite (+)	30 gün içinde mortalite (-)	p
<i>Hb (g/dL)</i>	9,5±3,0	10,8±2,9	0,018
<i>Hct (%)</i>	29,1±8,9	32,7±8,4	0,017
<i>Plt (/ml)</i>	271 277±120 675	270 988±103 387	0,988
<i>Kreatinin (mg/dL)</i>	1,4±1,0	1,1±1,1	0,099
<i>BUN (mg/dL)</i>	45,9±34,1	27,0±21,7	<0,001
<i>INR</i>	1,8±1,6	1,3±1,5	0,140

Medikal tedavi alan, kan ürünü verilen ve cerrahi tedavi alan hastalarda bu tedavileri almayan hastalara göre 30 günlük mortalite daha fazla bulundu (p=0,002, p=0,018, p=0,002 Tablo 28).

Tablo 28: Yapılan tedavilerle 30 gün içindeki mortalite arasındaki ilişki

	30 günlük mortalite (+)	30 günlük mortalite (-)	p
Tedavi			
-YOK	3 (%3,4)	84 (%96,6)	0,006
-VAR	33 (%15,7)	177 (%84,3)	
Bası			
-YOK	36 (%12,4)	255 (%87,6)	1,00
-VAR	0	6	
Tampon			
-YOK	34 (%12,1)	247 (%87,9)	1,00
-VAR	2 (%12,5)	14 (%87,5)	
Medikal tedavi			
-YOK	6 (%4,9)	117 (%95,1)	0,002
-VAR	30 (%17,2)	144 (%82,8)	
Kan ürünü			
-YOK	16 (%8,5)	173 (%91,5)	0,018
-VAR	20 (%18,5)	88 (%81,5)	
Endokolon			
-YOK	21 (%12)	154 (%88)	1,00
-VAR	15 (%12,3)	107 (%87,7)	
Cerrahi			
-YOK	30 (%10,6)	254 (%89,4)	0,002
-VAR	6 (%46,2)	7 (%53,8)	
İlaç kesilmesi			
-YOK	22 (%8,7)	231 (%91,3)	<0,001
-VAR	14 (%31,8)	30 (%68,2)	

Yapılan regresyon analizine göre majör kanama varlığı ve saturasyon düşüklüğünün hastane içi mortalite üzerinde anlamlı etkisi görüldü ($p=0,001$, $<0,001$, Tablo 29). Bu analize göre majör kanaması olan hastaların majör kanaması olmayanlara göre hastane içi mortalitesi 7,2 kat artmaktadır.

Tablo 29: Hastane içi mortaliteyi etkileyen faktörler (çok değişkenli analiz)

	Hastane içi mortalite var/yok	
	OR (%95 GA)	p
Majör kanama	7,223 (2,268-23,005)	0,001
Saturasyon	0,757 (0,665-0,860)	<0,001

$R^2=0,285$ (Nagelkerke). Model $\chi^2(2)=38,826$, $p<0,001$

Yapılan regresyon analizine göre SSS kanaması ile başvurma, HT varlığı, BUN, saturasyon ve nabzın 30 gün içindeki mortaliteyi etkilediği görüldü ($p=0,006$, $p=0,049$, $p=0,001$, $p=0,029$, $p=0,007$)(Tablo 30). Bu analize göre SSS kanaması ile başvuran hastalarda 30 günlük mortalite 4,5 kat daha fazladır. HT varlığı da mortaliteyi 2,2 kat arttıran bir diğer faktör olarak bulundu.

Tablo 30: 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler (çok değişkenli analiz)

	30 gün içinde mortalite var/yok	
	OR (%95 GA)	p
<i>Kanama türü</i>		
SSS	4,592 (1,553-13,578)	0,006
<i>Diğer</i>	1	
HT (var/yok)	2,239 (1,003-4,998)	0,049
BUN	1,024 (1,01-1,037)	0,001
Nabız	1,024 (1,002-1,045)	0,029
Saturasyon	0,822 (0,734-0,920)	0,001

$R^2=0,280$ (Nagelkerke). Model $\chi^2(6)=46,939$, $p<0,001$

5. TARTIŞMA

Non travmatik kanamalar acil servise başvurularda önemli bir mortalite sebebidir ve acil servis başvurularının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada 2 yılda acil servise başvuran hastaların %1,8'i kanama nedeni ile başvurmuştur. Çalışmaya alınan hastaların %22'si GİS kanaması, %21'i SSS kanaması, %18'i epistaksis, %19'u hematüri, %10'u jinekolojik kanama, %7'si hemoptizi olarak bulunmuş[1]. Çalışmamızda da acil servisimize en sık GIS kanaması nedeni ile başvuru olduğu saptandı. Menometroraji hastaları ise II. sıklıkla en sık nontravmatik kanama sebebidir.

Kanama etyolojisinde antiagregan-antikoagülan ilaç kullanımı yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi önemli bir risk faktörüdür[32][33][17][18]. Çalışmamızda amacımız kanama şikâyeti ile acil servise başvuran hastalarda antikoagülan ve/veya antiagregan ajan kullanımını araştırarak sebep oldukları kanama türünü, kanama sıklığını, 30 günlük mortalitedeki etkisini ve hastane içi mortaliteye etkisini gözlemlemektir. Kanama nedeni ile başvuran hastaların en çok kullandığı antiagregan ASA, antikoagülan ise Vitamin K antagonistleri olarak saptandı. Antiagregan-antikoagülan hastalarda da en sık görülen kanama türü GİS kanama olarak bulundu. Otuz günlük ve hastane içi mortalitesi en yüksek olan kanamalar SSS kanaması ve hemoptizi olarak bulundu. 2017 yılında yayınlanan bir derlemede SSS kanamalarında mortalitenin yüksek (1 ayda %40 ve 1 yılda %54) olduğu ve hayatta kalanların sadece %12 ile %39'u uzun vadeli fonksiyonel bağımsızlık elde edebildiği raporlanmıştır. SSS kanamalarında risk faktörleri hipertansiyon, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi ve ilaçlardır. Yaşlılık, erkek cinsiyet, Asyalı köken, kronik böbrek hastalığı, serebral amiloid anjiyopati ve serebral mikro kanamalar SSS riskini artırdığı bildirilmiştir[60].

Conti ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde en sık kanama nedeni GİS kanama (%22) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada kanama ile başvuran hastaların bir aylık mortalitesi %6,1; mortalitesi en yüksek olan kanama türleri ise GİS ve SSS kanaması olarak saptanmıştır[1]. Çalışmamızda 30 günlük mortalite ise %12 olarak bulundu. Ayrıca hastane içi ve 30 günlük mortalitenin en yüksek olduğu kanama türleri hemoptizi ve SSS kanamaları olarak tespit edildi. Literatürde yapılan

alışmalara benzer şekilde SSS kanamalarının mortalitesinin yüksek olduğu çalışmamızda da saptandı.

Literatürdeki birçok çalışmada kanama ile başvuran hastalarda ileri yaş ve çoklu komorbidite varlığının mortalitede ve majör kanamada önemli risk faktörleri olduğu saptanmıştır[61][62]. Literatüre benzer olarak çalışmamızda majör kanama ve mortalitenin izlendiği grupların yaş ortalaması, majör kanama olmayan ve mortalite izlenmeyen gruplara göre daha yüksektir. İleri yaşta artan komorbidite ve çoklu ilaç kullanımının bu duruma yol açtığı düşünüldü. Aynı zamanda çalışmamızda literatüre benzer olarak kanama ile başvuran hastaların en sık komorbiditesinin HT olduğu saptandı[63]. SSS kanamalarında ve epistaksiste HT başlıca bir risk faktörü olması nedeniyle; bu hastalarda HT'nin sık grldği düşünüldü. Menometroraji dışında kalan diğer kanama türleri ile başvuran hastalarda ise HT sıklığının fazla olmasının ileri yaş ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Chai ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre faktör 10a inhibitörü ve direkt trombin inhibitörü kullanan hastalar ile vitamin K antagonisti kullanan hastalar karşılaştırılmış ve her iki grup arasında faktör 10a inhibitörü ve direkt trombin inhibitörü kullanan hastalarda mortalite anlamlı olarak daha az bulunmuştur[64]. Ruff ve ark.'nın çalışmasında da mortalite faktör 10a inhibitörü ve direkt trombin inhibitörü kullanan hastalarda vitamin K antagonisti kullanan hastalara göre daha az bulunmuştur. Aynı çalışmada vitamin K antagonisti kullanan hastaların GIS kanama insidansı daha az saptanmıştır. Ancak Faktör 10a inhibitörü ve direkt trombin inhibitörü kullanan hastalarda vitamin K antagonisti kullananlara göre SSS kanaması daha az görülmüştür[65]. Bu çalışmada son zamanlarda, artan Faktör 10a inhibitörleri kullanımı nedeniyle ilerleyen zamanlarda daha sağlıklı veriler elde edilebileceği belirtilmiştir. Benzer olarak yapılan küçük bir gözlemsel çalışmada, NOAC ile ilişkili SSS kanaması olan hastalar, varfarin ile ilişkili SSS kanaması olanlara kıyasla daha küçük intraserebral kanama hacimlerine ve daha iyi klinik sonuçlara sahiptir[60]. Yine diğer bir meta analiz çalışmasında Faktör 10a inhibitörleri olan dabigatran, rivaroxaban ve apiksaban karşılaştırılmış, NOAC'lerin kafa içi kanama riskini azalttığı ve genel kanama riskiyle ilgili kesin olmayan veriler olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık, muhtemelen lokal absorpsiyonları ile ilişkili olarak yeni nesil ajanların gastrointestinal kanama riskini arttırdığı ne

sürülmektedir[66]. Çalışmamızda direkt trombin inhibitörü, faktör 10a inhibitörü, vitamin K antagonisti kullanımı ile hastane içi mortalite ve 30 günlük mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu durum çalışmaya alınan hastalarda bu ilaç grubunu kullanan hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

Newyork'ta bir acil serviste 2017 yılında NOAC (yani, dabigatran [n=33], rivaroxaban [n=32] veya abixaban [n=30]) kullanan 95 hasta ve vitamin K antagonisti kullanan 342 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada; mortalite oranları, vitamin K antagonisti ve NOAC ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal kanama (sırasıyla %7'ye karşı %7) ve kafa içi kanama için (%18'e karşı %4) benzer olarak rapor edilmiş, diğer faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra, sadece kafa içi kanama (olasılık oranı 4.4; %95 güven aralığı 1.4-13.3) mortalite ile ilişkilendirilmiştir[67]. Çalışmamızda da benzer şekilde SSS kanaması ile başvurmak mortalite ile benzer oranda ilişkilendirildi ve iki ilaç grubu arasında mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Bouget ve ark.'nın 2020 yılında yayınlanan çalışmasında tekli antiagregan rejime kıyasla ikili rejim majör kanama riskini 2 kat arttırmıştır. Ayrıca monoterapi alan hastalarda takip süresince mortalite ikili tedavi alanlara göre anlamlı olarak az bulunmuş, ikili rejimler arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır[68]. Yine yapılan bir meta analizde akut koroner sendromu olan hastalarda, antiagregan tedaviye yeni bir oral antikoagülanın eklenmesi, kardiyovasküler olaylarda orta düzeyde bir azalmaya, ancak kanamada önemli bir artışa neden olmuş, bu etki en çok yeni nesil oral antikoagülanlar ikili antiagregan tedavi ile kombine edildiğinde belirginleşmiştir[69]. Çalışmamızın majör kanama kriterleri bu çalışmayla benzerlik göstermekte olup; bizim sonuçlarımızda da kullanılan antiagregan sayısı arttıkça majör kanama insidansında artış olduğu saptandı. Birden fazla antiagregan kullanımının majör kanama riskinde artış yapması antiagreganların farklı yollar üzerinden pıhtılaşmayı inhibe etmesi ve sinerjist etkileşimlerinin bir sonucu olduğu düşünüldü. Çoklu antiagregan kullanımı major kanama insidansını artırırken, kullanılan antiagregan ve mortalite arasında ilişki bulunmadı.

Maja ve ark. yaptığı çalışmada menometroraji ile başvuran hastalarda antikoagülan türlerinin kanamaya olan etkisi araştırılmış; rivaroksaban ve edoksaban en yüksek kanama riskine sahip olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada Faktör Xa

inhibitörleri arasında apiksaban'ın en düşük menometroraji riskini taşıdığı bulunmuş[70]. Çalışmamızda menometroraji dışındaki kanama türlerinde en sık kullanılan ilaç grubu antiagreganlar ve alt grup olarak da ASA bulundu. Menometrorajide ise her ne kadar en sık kullanılan ilaç grubu antikoagülanlar olsa da ilaç kullanan hasta sayısının az olması nedeni ile ilaç grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yapılan birçok çalışmada GİS kanama ile başvuran hastalarda NSAİİ kullanımının sık olduğu saptanmıştır[71][72][73]. Literatüre benzer olarak çalışmamızda NSAİİ kullanan hastalarda GİS kanama sıklığı daha yüksek saptandı. NSAİİ'lerin mide mukoza bütünlüğünü ve trombosit agregasyonunu bozması nedeniyle GİS kanama sıklığını artırdığı bilinmektedir.

Stead ve ark. yaptığı çalışmada SSS kanamalarında antiagregan ve antikoagülan tedavi alanların mortaliteleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada antiagregan alan hasta grubunda 30 günlük mortalite riskinde herhangi bir artış bulunmamış. Antikoagülan kullanan hastalarda ise 30 günlük mortalite ve 7 günlük mortalitede anlamlı artış bulunmuş. Aynı çalışmada cerrahi işlem yapılan hastalar arasında 30 günlük mortalite ve hastane içi mortalitede de anlamlı fark bulunmamıştır. [74]. Pinho ve ark. yaptığı başka bir çalışmada SSS kanaması ile başvuran hastalarda mortalite yüksek olup 30 günlük sağ kalımları %50 dir[2]. Çalışmamızda ise 30 günlük mortalite üzerine yapılan regresyon analizine göre SSS kanaması ile başvuran hastalarda mortalite 4,5 kat artmaktadır. HT komorbiti olması da 30 günlük mortaliteyi 2,2 kat arttıran bir diğer faktör olarak bulundu. Literatürde de gösterildiği üzere ileri yaş mortalite üzerinde önemli bir değişkendir. HT ise yaş ilerledikçe görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Mortalitesi yüksek olan grupların genelde ileri yaş hastalar olması nedeniyle bu gruplarda HT görülme sıklığı da paralel olarak artmaktadır. Çalışmamızda antikoagülan - antiagregan kullanımının mortalite üzerine etkisi bulunmadı. Çalışmamızda cerrahi işlem yapılan hastaların mortalitesi daha yüksek saptandı ancak ilaç kullanımı ile cerrahi müdahale arasında anlamlı ilişki saptanmadı . Her ne kadar tüm hastalar içinde cerrahiye gidenlerde mortalite daha yüksek saptansa da SSS kanaması dışında sadece 3 hastaya cerrahi uygulanması nedeniyle bu 3 hasta için mortalite yorumu yapmak doğru olmayacaktır. Cerrahi işlem ihtiyacı olan hastalarda kanama miktarı ve kanamanın lokalizasyonu nedeni ile

mortalite artışı da ilişkili olduğundan sadece cerrahi işlemin mortalitede artışa sebep olabileceği sonucu tartışmalı bir sonuçtur.

Hirshberg ve ark. Yaptığı çalışmada hemoptizi nedeni ile başvuran hastalarda minör hemoptizinin mortalitesi %2,5 iken masif hemoptizinin mortalitesi %30 olarak bulunmuş[75]. Yapılan başka bir çalışmada antiagregan ve antikoagülan kullanımlarına bakılmış ve %16'ya karşı %3 olarak bulunmuş; antiagregan ve antikoagülan kullanımı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve hemoptizi riskini arttırmadığı bulunmuş[76]. Çalışmamızda ise hemoptizide mortalite minör hemoptizilere göre yüksek majör hemoptizilere göre düşük bulundu. Hemoptizi ile başvuran hastaların mortalitesi çalışmamızda %25 olarak bulundu ancak mortalite ile ilişkisi anlamlı saptanmadı. Hemoptizi ile başvuran hastaların mortalitesinin yüksek saptanması çalışmaya alınan hemoptizili hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Bu çalışmalara benzer şekilde hemoptizi ile antiagregan-antikoagülan ilaç kullanımının anlamlı ilişkisi saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda KAH olanlarda kan transfüzyonu yapılması için Hb değerinin 8g/dL'ye düşmesi beklenmeden kan transfüzyonu gerektiği; aksi takdirde kanama ile başvuran KAH' lı hastalarda mortalitenin arttığı saptanmış[77]. Çalışmamızda KAH olanlarda ES ihtiyacı anlamlı şekilde yüksek bulundu. Yapılan çalışmalara benzer şekilde KAH olanlarda Hb hedefinin diğer hastalara göre yüksek olması daha fazla ve daha önceden ES verilmesi gerekliliğini doğurmasının sonucudur.

6. SONUC

Kanama ile başvuran hastaların yarısından fazlası antiagregan-antikoagölan ilaç kullanmakta olup NSAİİ' nın GİS kanama insidansını arttırması dışında antiagregan-antikoagölan ilaçlar ve NSAİİ kullanımı mortalitede ve herhangi bir kanama türünde spesifik artışa neden olmamaktadır. Majör kanama riskinde ise antiagregan kullanım rejimleri önemli bir faktör olarak dikkat çekmektedir. Ayrıca SSS kanaması yüksek mortalite ile seyretmekte olup, HT komorbitine sahip olmak da mortalitede etkili önemli bir faktördür. Hastane içi mortalitede ise majör kanama varlığı mortalite artışına neden olmaktadır ve bu hastaların hastane yatışı süresince göz önünde bulundurulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- [1] A. Conti *et al.*, “Short and long-term mortality of patients presenting with bleeding events to the Emergency Department,” *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 35, no. 12, pp. 1867–1872, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.ajem.2017.06.025.
- [2] J. Pinho, A. S. Costa, J. M. Araújo, J. M. Amorim, and C. Ferreira, “Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update,” *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 398. Elsevier, pp. 54–66, Mar. 15, 2019, doi: 10.1016/j.jns.2019.01.013.
- [3] S. Schulman and C. Kearon, “Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients,” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 3, no. 4. J Thromb Haemost, pp. 692–694, Apr. 2005, doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
- [4] D. A. Senthilkumar and D. G. A. Jeba, “Epistaxis nose-bleed,” *Int. J. Homoeopath. Sci.*, vol. 5, no. 3, pp. 36–38, Jul. 2021, doi: 10.33545/26164485.2021.v5.i3a.402.
- [5] A. S. Wong and D. S. Anat, “Epistaxis: A guide to assessment and management,” *J. Fam. Pract.*, vol. 67, no. 12, pp. E13–E20, Dec. 2018.
- [6] T. Kitamura *et al.*, “Sphenopalatine artery surgery for refractory idiopathic epistaxis: Systematic review and meta-analysis,” *Laryngoscope*, vol. 129, no. 8. Laryngoscope, pp. 1731–1736, Aug. 01, 2019, doi: 10.1002/lary.27767.
- [7] A. M. DiGregorio and H. Alvey, “Gastrointestinal Bleeding,” *Pediatr. Gastroenterol. Nutr. Clin. Pract.*, pp. 615–649, Jul. 2021, Accessed: Sep. 26, 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537291/>.
- [8] B. A. Wuerth and D. C. Rockey, “Changing Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the Last Decade: A Nationwide Analysis,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 63, no. 5, pp. 1286–1293, May 2018, doi: 10.1007/s10620-017-4882-6.
- [9] L. L. Strate and I. M. Gralnek, “Erratum: ACG clinical guideline: Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding (American Journal of Gastroenterology (2016) 111 (459-474)) DOI: 10.1038/ajg.2016.41,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 111, no. 5. Am J Gastroenterol, p. 755, May 01, 2016, doi: 10.1038/ajg.2016.155.
- [10] Y. T. Lee, R. S. Walmsley, R. W. L. Leong, and J. J. Y. Sung, “Dieulafoy’s lesion,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 58, no. 2, pp. 236–243, 2003, doi: 10.1067/mge.2003.328.
- [11] R. Dusold, K. Burke, W. Carpentier, and W. P. Dyck, “The accuracy of technetium-99m-labeled red cell scintigraphy in localizing gastrointestinal bleeding,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 89, no. 3, pp. 345–348, Mar. 1994.
- [12] M. Feinman and E. R. Haut, “Upper Gastrointestinal Bleeding,” *Surgical Clinics of North America*, vol. 94, no. 1. Surg Clin North Am, pp. 43–53, Feb. 2014, doi: 10.1016/j.suc.2013.10.004.
- [13] J. M. Duggan, “Gastrointestinal hemorrhage: Should we transfuse less?,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 54, no. 8, pp. 1662–1666, Aug. 2009, doi: 10.1007/s10620-008-0561-y.
- [14] L. M. Peterson and H. S. Reed, “Hematuria,” *Primary Care - Clinics in Office Practice*, vol. 46, no. 2. StatPearls Publishing, pp. 265–273, Aug. 11, 2019, doi: 10.1016/j.pop.2019.02.008.
- [15] L. K. Jennings and S. Watson, “Massive Transfusion,” *StatPearls*, Sep.

2020, Accessed: Sep. 28, 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499929/>.

[16] A. Dohan, L. Darnige, M. Sapoval, and O. Pellerin, "Spontaneous soft tissue hematomas," *Diagnostic and Interventional Imaging*, vol. 96, no. 7–8, Diagn Interv Imaging, pp. 789–796, Jul. 01, 2015, doi: 10.1016/j.diii.2015.03.014.

[17] M. J. Sharafuddin, K. J. Andresen, S. Sun, E. Lang, M. S. Stecker, and L. A. Wibbenmeyer, "Spontaneous extraperitoneal hemorrhage with hemodynamic collapse in patients undergoing anticoagulation: Management with selective arterial embolization," *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 12, no. 10, pp. 1231–1234, Oct. 2001, doi: 10.1016/S1051-0443(07)61686-8.

[18] D. D. Davis and S. M. Kane, "Muscular Hematoma," *StatPearls*, Aug. 2021, Accessed: Sep. 28, 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557613/>.

[19] R. Zissin, M. Ellis, and G. Gayer, "The CT Findings of Abdominal Anticoagulant-Related Hematomas," *Semin. Ultrasound, CT MRI*, vol. 27, no. 2, pp. 117–125, Apr. 2006, doi: 10.1053/j.sult.2006.01.008.

[20] A. Dohan, M. Sapoval, B. G. Chousterman, M. Di Primio, E. Guerot, and O. Pellerin, "Spontaneous soft-tissue hemorrhage in anticoagulated patients: Safety and efficacy of embolization," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 204, no. 6, pp. 1303–1310, Jun. 2015, doi: 10.2214/AJR.14.12578.

[21] W. C. Ziai and J. R. Carhuapoma, "Intracerebral Hemorrhage," *Contin. Lifelong Learn. Neurol.*, vol. 24, no. 6, pp. 1603–1622, Dec. 2018, doi: 10.1212/CON.0000000000000672.

[22] L. Beslać-Bumbaširević, V. Paden, D. R. Jovanović, and M. Stefanović-Budimkić, "Spontaneous intracerebral hemorrhage," *Periodicum Biologorum*, vol. 114, no. 3, N Engl J Med, pp. 337–345, May 10, 2012, doi: 10.1161/strokeaha.118.024560.

[23] C. Delcourt *et al.*, "Intracerebral hemorrhage location and outcome among INTERACT2 participants," *Neurology*, vol. 88, no. 15, pp. 1408–1414, Apr. 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000003771.

[24] K. CS and W. M, "Imaging of intracranial haemorrhage," *Lancet. Neurol.*, vol. 7, no. 3, pp. 256–267, Mar. 2008, doi: 10.1016/S1474-4422(08)70041-3.

[25] T. G. Phan *et al.*, "Meta-Analysis of Accuracy of the Spot Sign for Predicting Hematoma Growth and Clinical Outcomes," *Stroke*, vol. 50, no. 8, pp. 2030–2036, Aug. 2019, doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024347.

[26] J. C. Hemphill *et al.*, "Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association," *Stroke*, vol. 46, no. 7, Stroke, pp. 2032–2060, Jul. 04, 2015, doi: 10.1161/STR.0000000000000069.

[27] R. Al-Shahi Salman, Z. K. Law, P. M. Bath, T. Steiner, and N. Sprigg, "Haemostatic therapies for acute spontaneous intracerebral haemorrhage," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2018, no. 4, Cochrane Database Syst Rev, Apr. 17, 2018, doi: 10.1002/14651858.CD005951.pub4.

[28] S. M *et al.*, "Effect of Hyperosmolar Therapy on Outcome Following Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Ethnic/Racial Variations of Intracerebral Hemorrhage (ERICH) Study," *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, vol. 27, no. 4, pp. 1061–1067, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2017.11.013.

- [29] R. D. Stevens, M. Shoykhet, and R. Cadena, "Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension and Herniation," *Neurocritical Care*, vol. 23, no. Suppl 2. Neurocrit Care, pp. 76–82, Dec. 01, 2015, doi: 10.1007/s12028-015-0168-z.
- [30] A. F, T. V. BK, D. L, L. S. C, C. M, and S. DC, "Antiepileptic Drugs to Prevent Seizures After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage," *Stroke*, vol. 50, no. 5, pp. 1095–1099, May 2019, doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024380.
- [31] E. Zia, G. Engström, P. J. Svensson, B. Norrving, and H. Pessah-Rasmussen, "Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage," *Stroke*, vol. 40, no. 11, pp. 3567–3573, Nov. 2009, doi: 10.1161/STROKEAHA.109.556324.
- [32] B. Bar and J. C. Hemphill, "Charlson comorbidity index adjustment in intracerebral hemorrhage," *Stroke*, vol. 42, no. 10, pp. 2944–2946, Oct. 2011, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.617639.
- [33] G. J. Falcone *et al.*, "Predictors of hematoma volume in deep and lobar supratentorial intracerebral hemorrhage," *JAMA Neurol.*, vol. 70, no. 8, pp. 988–994, 2013, doi: 10.1001/jamaneurol.2013.98.
- [34] M. J. Valente and N. Abramson, "Easy bruisability," *Southern Medical Journal*, vol. 99, no. 4. South Med J, pp. 366–370, Apr. 2006, doi: 10.1097/01.smj.0000209237.73616.33.
- [35] D. Neutze and J. Roque, "Clinical evaluation of bleeding and bruising in primary care," *Am. Fam. Physician*, vol. 93, no. 4, pp. 279–286, Feb. 2016, Accessed: Oct. 18, 2021. [Online]. Available: www.aafp.org/afp.
- [36] P. E. Warner, H. O. D. Critchley, M. A. Lumsden, M. Campbell-Brown, A. Douglas, and G. D. Murray, "Menorrhagia I: Measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods - A survey with follow-up data," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 190, no. 5, pp. 1216–1223, 2004, doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.015.
- [37] S. A. Hahn, S. B. Promes, and M. D. Brown, "Clinical Policy: Critical Issues in the Initial Evaluation and Management of Patients Presenting to the Emergency Department in Early Pregnancy," *Annals of Emergency Medicine*, vol. 69, no. 2. Ann Emerg Med, pp. 241-250.e20, Feb. 01, 2017, doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.11.002.
- [38] A. J. Butwick and L. T. Goodnough, "Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage," *Current Opinion in Anaesthesiology*, vol. 28, no. 3. Curr Opin Anaesthesiol, pp. 275–284, Jun. 06, 2015, doi: 10.1097/ACO.0000000000000180.
- [39] M. Dougados, "Synovial fluid cell analysis," *Baillieres. Clin. Rheumatol.*, vol. 10, no. 3, pp. 519–534, 1996, doi: 10.1016/S0950-3579(96)80047-1.
- [40] J. Thumboo and J. D. O'Duffy, "A prospective study of the safety of joint and soft tissue aspirations and injections in patients taking warfarin sodium," *Arthritis Rheum.*, vol. 41, no. 4, pp. 736–739, 1998, doi: 10.1002/1529-0131(199804)41:4<736::AID-ART23>3.0.CO;2-P.
- [41] W. H. Ibrahim, "Massive haemoptysis: The definition should be revised," *European Respiratory Journal*, vol. 32, no. 4. European Respiratory Society, pp. 1131–1132, Oct. 01, 2008, doi: 10.1183/09031936.00080108.
- [42] M. Harro Estarriol, M. Vizcaya Sánchez, J. Jiménez López, and A. Tornero Molina, "Etiology of hemoptysis: Prospective analysis of 752 cases," *Rev. Clin. Esp.*, vol. 201, no. 12, pp. 696–700, 2001, doi: 10.1016/s0014-2565(01)70953-8.

- [43] B. R. Dave, A. Sharma, S. P. Kalva, and S. Wicky, "Nine-year single-center experience with transcatheter arterial embolization for hemoptysis: Medium-term outcomes," *Vasc. Endovascular Surg.*, vol. 45, no. 3, pp. 258–268, Mar. 2011, doi: 10.1177/1538574410395036.
- [44] M. Fartoukh *et al.*, "Early Prediction of In-Hospital Mortality of Patients with Hemoptysis: An Approach to Defining Severe Hemoptysis," *Respiration*, vol. 83, no. 2, pp. 106–114, Jan. 2012, doi: 10.1159/000331501.
- [45] O. Wand, E. Guber, A. Guber, G. Epstein Shochet, L. Israeli-Shani, and D. Shitrit, "Inhaled Tranexamic Acid for Hemoptysis Treatment: A Randomized Controlled Trial," *Chest*, vol. 154, no. 6, pp. 1379–1384, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.chest.2018.09.026.
- [46] N. Shibata, K. Okamoto, and N. Tatsumi, "Mechanisms of Thrombus Formation," <https://doi.org/10.1056/NEJMra0801082>, vol. Suppl 40, pp. 211–229, Jul. 2009, doi: 10.1056/NEJMRA0801082.
- [47] K. G. Mann, K. Brummel-Ziedins, T. Orfeo, and S. Butenas, "Models of blood coagulation," *Blood Cells, Mol. Dis.*, vol. 36, no. 2, pp. 108–117, Mar. 2006, doi: 10.1016/J.BCMD.2005.12.034.
- [48] J. Corral, M. E. de la Morena-Barrio, and V. Vicente, "The genetics of antithrombin," *Thrombosis Research*, vol. 169, Pergamon, pp. 23–29, Sep. 01, 2018, doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.008.
- [49] H. Arif and S. Aggarwal, "Salicylic Acid (Aspirin)," *StatPearls*, Jul. 2021, Accessed: Nov. 08, 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519032/>.
- [50] J. W. Eikelboom, J. Hirsh, F. A. Spencer, T. P. Baglin, and J. I. Weitz, "Antiplatelet drugs - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines," *Chest*, vol. 141, no. 2 SUPPL., pp. e89S–e119S, 2012, doi: 10.1378/chest.11-2293.
- [51] C. J. Lee and J. E. Ansell, "Direct thrombin inhibitors," *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 72, no. 4, John Wiley & Sons, Ltd, pp. 581–592, Oct. 01, 2011, doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03916.x.
- [52] A. Holbrook *et al.*, "Evidence-based management of anticoagulant therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines," *Chest*, vol. 141, no. 2 SUPPL., pp. e152S–e184S, 2012, doi: 10.1378/chest.11-2295.
- [53] W. Ageno, A. S. Gallus, A. Wittkowsky, M. Crowther, E. M. Hylek, and G. Palareti, "Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines," *Chest*, vol. 141, no. 2 SUPPL., pp. e44S–e88S, 2012, doi: 10.1378/chest.11-2292.
- [54] D. A. Fitzmaurice, A. D. Blann, and G. Y. H. Lip, "ABC of antithrombotic therapy: Bleeding risks of antithrombotic therapy," *British Medical Journal*, vol. 325, no. 7368, BMJ Publishing Group, pp. 828–831, Oct. 12, 2002, doi: 10.1136/bmj.325.7368.828.
- [55] Y. Lai, "Anticoagulation," in *Decision-Making in Orthopedic and Regional Anesthesiology: A Case-Based Approach*, StatPearls Publishing, 2015, pp. 47–52.
- [56] D. Kubitz, M. Becka, G. Wensing, B. Voith, and M. Zuehlsdorf, "Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 - An oral, direct Factor Xa inhibitor - After multiple dosing in healthy male subjects," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 61, no. 12, pp. 873–880, Dec. 2005, doi: 10.1007/s00228-005-0043-5.

- [57] W. Byon, S. Garonzik, R. A. Boyd, and C. E. Frost, "Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review," *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 58, no. 10. Springer, pp. 1265–1279, Oct. 01, 2019, doi: 10.1007/s40262-019-00775-z.
- [58] M. Poulakos, J. N. Walker, U. Baig, and T. David, "Edoxaban: A direct oral anticoagulant," *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 74, no. 3. Oxford Academic, pp. 117–129, Feb. 01, 2017, doi: 10.2146/ajhp150821.
- [59] K. Gudis and C. Sakamoto, "The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 50, no. SUPPL. 1. Dig Dis Sci, Oct. 2005, doi: 10.1007/s10620-005-2802-7.
- [60] S. J. An, T. J. Kim, and B. W. Yoon, "Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: An update," *Journal of Stroke*, vol. 19, no. 1. J Stroke, pp. 3–10, Jan. 01, 2017, doi: 10.5853/jos.2016.00864.
- [61] D. M. Rydberg, M. Linder, R. E. Malmström, and M. Andersen, "Risk factors for severe bleeding events during warfarin treatment: the influence of sex, age, comorbidity and co-medication," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 76, no. 6, pp. 867–876, Jun. 2020, doi: 10.1007/s00228-020-02856-6.
- [62] G. I. Leontiadis, M. Molloy-Bland, P. Moayyedi, and C. W. Howden, "Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: Systematic review and meta-analysis," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 108, no. 3. pp. 331–345, Mar. 2013, doi: 10.1038/ajg.2012.451.
- [63] N. K. De Rooij, F. H. H. Linn, J. A. Van Der Plas, A. Algra, and G. J. E. Rinkel, "Incidence of subarachnoid haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 78, no. 12, pp. 1365–1372, Dec. 2007, doi: 10.1136/jnnp.2007.117655.
- [64] C. Chai-Adisaksopha, C. Hillis, T. Isayama, W. Lim, A. Iorio, and M. Crowther, "Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 13, no. 11, pp. 2012–2020, Nov. 2015, doi: 10.1111/jth.13139.
- [65] C. T. Ruff *et al.*, "Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials," *Lancet*, vol. 383, no. 9921, pp. 955–962, Mar. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- [66] C. S. Miller, S. M. Grandi, A. Shimony, K. B. Fillion, and M. J. Eisenberg, "Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation," *American Journal of Cardiology*, vol. 110, no. 3. Am J Cardiol, pp. 453–460, Aug. 01, 2012, doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.049.
- [67] A. J. Singer, A. Quinn, N. Dasgupta, and H. C. Thode, "Management and Outcomes of Bleeding Events in Patients in the Emergency Department Taking Warfarin or a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant," *J. Emerg. Med.*, vol. 52, no. 1, pp. 1–7.e1, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.jemermed.2016.09.028.
- [68] J. Bouget *et al.*, "Major bleeding risk and mortality associated with antiplatelet drugs in real-world clinical practice. A prospective cohort study," *PLoS ONE*, vol. 15, no. 8 August. Public Library of Science, p. e0237022, Aug. 01, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0237022.
- [69] J. Oldgren *et al.*, "New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: A systematic review and meta-

analysis,” *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 22, pp. 1670–1680, Jun. 2013, doi: 10.1093/eurheartj/eh049.

[70] M. Hellfritsch, A. M. Hvas, M. Dueholm, E. L. Grove, and M. Würtz, “Menorrhagia during oral anticoagulant therapy,” *Ugeskrift for læger*, vol. 182, no. 49. Ugeskr Laeger, Nov. 30, 2020, Accessed: Dec. 12, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33280643/>.

[71] S. E. Gabriel, L. Jaakkimainen, and C. Bombardier, “Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 115, no. 10. Ann Intern Med, pp. 787–796, Nov. 15, 1991, doi: 10.7326/0003-4819-115-10-787.

[72] M. R. Griffin, J. M. Piper, J. R. Daugherty, M. Snowden, and W. A. Ray, “Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 114, no. 4, pp. 257–263, 1991, doi: 10.7326/0003-4819-114-4-257.

[73] D. Henry, A. Dobson, and C. Turner, “Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs,” *Gastroenterology*, vol. 105, no. 4, pp. 1078–1088, 1993, doi: 10.1016/0016-5085(93)90952-9.

[74] L. G. Stead *et al.*, “Effect of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with spontaneous intra-cerebral hemorrhage: Does medication use predict worse outcome?,” *Clin. Neurol. Neurosurg.*, vol. 112, no. 4, pp. 275–281, May 2010, doi: 10.1016/j.clineuro.2009.12.002.

[75] B. Hirshberg, I. Biran, M. Glazer, and M. R. Kramer, “Hemoptysis: Etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital,” *Chest*, vol. 112, no. 2, pp. 440–444, 1997, doi: 10.1378/chest.112.2.440.

[76] J. Lee *et al.*, “Antiplatelet or anticoagulant therapy might not increase the risk of haemoptysis in patients with bronchiectasis,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 17, no. 7, pp. 989–991, Jul. 2013, doi: 10.5588/ijtld.12.0807.

[77] Y. Wang, X. Shi, M. Wen, Y. Chen, and Q. Zhang, “Restrictive versus liberal blood transfusion in patients with coronary artery disease: a meta-analysis,” *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 33, no. 4, pp. 761–768, Apr. 2017, doi: 10.1080/03007995.2017.1280010.

