



RECEP TAYYİP  
ERDOĞAN  
ÜNİVERSİTESİ

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELER KURUMU  
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**NGAL'in (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) Akut  
Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Ortaya Çıkabilecek Böbrek  
Fonksiyon Bozukluğunu Erken Öngörmedeki Rolü ve Prognostik Etkisi**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Aydın COŞKUN**

**TEZ DANIŞMANI: YRD.DOÇ.DR. ÖZLEM BİLİR**

**RİZE, 2016**

## TEŞEKKÜR

Bu tezin yapılması için gerekli koşulları sağlayıp her aşamasında destek olan, her zaman bizi koruyup kollayan, bizlere hocalık yaptığı kadar ablalık da yapan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Yrd.Doç.Dr. Özlem Bilir'e,

Acil Tıp Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamda bana her türlü özellikle istatistik alanında yardım ve desteği esirgemeyerek yanımda olan hocalarım Sayın Yrd.Doç.Dr. Gökhan Ersunan'a, Sayın Yrd.Doç.Dr.Özcan Yavaş'i'ye, Sayın Yrd.Doç.Dr. Kamil Kayayurt'a, Sayın Yrd.Doç.Dr. Mehmet Altuntaş'a,

Uzmanlık eğitimime katkıları nedeniyle Uzm.Dr.Enes Suman'a, Uzm.Dr.Selim Yurtsever'e, Uzm.Dr.Gürkan Altuntaş'a

Acil Tıp Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamda bana her türlü yardım ve desteği esirgemeyerek yanımda olan Doç.Dr.Remzi Adnan Akdoğan ve Doç.Dr.Aynur Kırbaş'a,

Tez çalışmamda bana her türlü yardım ve desteği esirgemeyerek yanımda olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisi hekim arkadaşlarıma, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda çalışan hekim arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda bana her türlü yardım ve desteği esirgemeyerek yanımda olan başta Acil Servis, Dahiliye, Enfeksiyon, Onkoloji, Palyatif Bakım, Yan Dallar, Dahili Yoğun Bakım hemşireleri ve personelleri olmak üzere tüm hastane hemşirelerine,

Tez çalışmamda bana her türlü yardım ve desteği esirgemeyerek yanımda olan Acil Servis Laboratuvar çalışanlarına,

Asistanlık hayatımın en zorlu zamanlarında yanımda olan ve her zaman dostluğunu hissettiğim birlikte çalışmaktan zevk aldığım sevgili arkadaşlarım Uzm.Dr. Barış Giakoup, Uzm.Dr. Yahya Yiğit, Uzm.Dr. Murat Zıyan, Uzm.Dr. Erhan Uğraş, Dr.Ensar Durmuş, Dr.Ersan Gürsoy, Dr.Mehmet Oktay, Dr.Murat Yazıcı, Dr.Ensar Topaloğlu, Dr. Mecit Çokluk, Dr. Sezer Çınaroğlu ve Dr. Enes Güler'e,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm acil servis hemşirelerine, sekreterlerine, şöförlerine, röntgen ve tomografi teknisyenlerine, personellerine,

Beni okutan, bugünlere kadar getiren, beni dünyanın en şanslı insanı yapan, hiç bir fedakarlıktan kaçınmayarak, yaptıkları katkıları için canımdan çok sevdiğim anneme, babama, kardeşime ve eşine, sevimli yeğenime, Boz dedeme ve anneanneme, Veli dedeme,

Uzağımda olsalar da desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Mahmut babama ve Gönül anneme,

Bu çalışmamın yanımda olup, varlığını hayatta hiçbir şeye değişmeyeceğim, hayat ışığım olan bana destek olan çok sevdiğim biricik eşim Duygu Coşkun'a,

Bugüne kadar eğitimimde yer alan tüm öğretmenlerim, hocalarım ve diğer herkese

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

## ÖZET

**Amaç:** Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine başvuran GİS kanamalı hastalarda ortaya çıkabilecek böbrek fonksiyon bozukluğunu erken dönemde öngörmede NGAL'in prognostik önemini tespit etmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma 07/04/2016 - 07/08/2016 tarihleri arasında acil servise kanlı kusma, kanlı yada siyah dışkılama semptomları ile başvuran veya acil servise başvuru sonra GİS kanama tespit edilen ardışık ve ileriye dönük olarak 50 hasta hasta ve\veya yakınına bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF) okutulup onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Hastaların acil serviste başvuru anında kan grubu, hemogram, biyokimya, koagülasyon profili, venöz kan gazı çalışıldı, artan serum NGAL için saklandı. Takip edildikleri klinikte 24.saatte hemogram, biyokimya, venöz kan gazı için kan alındı ve artan serum NGAL için saklandı. Kontrol grubu olarak daha öncesinden herhangi bir hastalık öyküsü olmayan, fizik muayenede pozitif bulgu saptanmayan 50 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Biyokimyasal işlemlerin ardından elde edilen değerlerin istatistiksel analizleri yapılarak birbirleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastalar NGAL düzeyleri açısından değerlendirildiğinde gastrointestinal sistem kanamalı hastaların 0. saat ortalama NGAL değerleri  $94,27 \pm 37,64$  ng/mL iken kontrol grubundan tek seferlik alınan kan örneklerinde bu değer  $83,67 \pm 28,11$  ng/mL idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Gastrointestinal sistem kanamalı grup kendi içerisinde kanama etiyolojisi açısından değerlendirildiğinde 0. ve 24. saat NGAL değerleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edildi( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Acil serviste GİS kanama düşünülen hastalarda kanama yeri ve etiyolojisini belirlemek açısından NGAL değerlerinin faydalı olabileceği, kanama varlığını belirlemede ve endoskopi ve hastaneye yatırılarak yoğun bakım ünitesinde takip kararında yardımcı bir biyokimyasal parametre olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir. Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda NGAL değerleri sağlıklı insanlara kıyasla anlamlı derecede yükseklik bulunmamıştır. Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda mortalite belirteci olarak NGAL değerlerinin yeterli bilgi vermediği tespit edilmiştir. Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda da ABY belirteci olarak kullanılabilir. Gastrointestinal sistem kanamalarında diabeti olan hastalarda NGAL diabetik nefropati hakkında bilgi verebilir.

**Anahtar Kelimeler:** GİS Kanama,NGAL,ABY

## ABSTRACT

**Objective:** To predict early stages of renal dysfunction and to determine the prognostic importance of NGAL in the patients who resort with gastrointestinal bleeding to Recep Tayyip Erdoğan University Research and Training Hospital Emergency Clinic.

**Materials and Methods:** 07.04.2016 - 08.07.2016 between these dates and prospectively and consecutively 50 patients who resort to emergency service with bloody vomiting, bloody or black stools presenting with symptoms or after application who was diagnosed with gastrointestinal bleeding. Patients or/and patients' relatives informed consent form (ICF) and after receiving approval were included in the study. Patients admitted to the emergency service, their blood group, blood count, biochemistry, coagulation profile, venous blood gases were studied; remaining serum was stored for NGAL. The same procedure was followed in the 24th hours at the clinic where they are. As a control group with no history of any disease than ever before, the positive physical examination findings undetected 50 healthy volunteers were included in the study. The values obtained were statistically compared by analysis of biochemical processes and then making another.

**Results:** The patients' beginning average value of NGAL is  $94,27 \pm 37,64$  ng/mL and the control group average value of NGAL is  $83,67 \pm 28,11$  ng/mL. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). When the patients were evaluated in terms of their internal bleeding etiology of 0 and 24 hours value of NGAL, it was found to be statistically significant differences between groups ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In the Emergency service patients resort with gastrointestinal bleeding NGAL may be useful for determining the etiology, the presence of bleeding and endoscopy and how many days hospitalized in the intensive care unit could be used as biochemical parameters help in tracking decisions. Patients' NGAL values were not significantly high compared to healthy people. Gastrointestinal bleeding in patients as a predictor of mortality was determined that not enough information for NGAL. Bleeding in the gastrointestinal tract in patients with ARF it can be used as markers. In patients with diabetes, bleeding in the gastrointestinal tract can provide information about NGAL diabetic nephropathy.

**Keywords:** GI Bleeding, ARF, NGAL

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET .....	III
ABSTRACT .....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
KISALTMALAR.....	VIII
ŞEKİLLER.....	X
RESİMLER.....	XI
TABLolar.....	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2-GENEL BİLGİLER .....	3
2.1.GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ANATOMİSİ .....	3
2.1.1. Özafagus.....	3
2.1.2. Mide.....	3
2.1.3. İnce Barsak.....	3
2.1.4. Kolon.....	3
2.1.5. Rektum ve Anal Kanal.....	4
2.2. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM FİZYOLOJİSİ .....	4
2.2.1. Gastrointestinal Motilite .....	4
2.2.2. Gastrointestinal Salgılama.....	5
2.3. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI .....	5
2.3.1. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları.....	6
2.3.1.1. Üst GİS Kanamalarının Epidemiyolojisi .....	6
2.3.1.2. Üst GİS Kanamalarının Etyolojisi .....	6
2.3.1.2.1 Peptik Ülser.....	7
2.3.1.2.2. Özafageal ve Gastrik Varisler .....	8
2.3.1.2.3. Erozif Gastrit ve Özofajit.....	10
2.3.1.2.4. Mallory Weiss Sendromu .....	10
2.3.1.2.5. Diğer Nedenler.....	10
2.3.1.3. Üst GİS Kanamalarında Klinik.....	10
2.3.1.4. Üst GİS Kanamalarında Laboratuvar .....	11
2.3.1.5. Üst GİS Kanamalarında Tanı .....	11
2.3.1.6. Üst GİS Kanamalarında Prognoz .....	15
2.3.1.7. Üst GİS Kanamalı Hastaların Yönetimi .....	19
2.3.1.8. Üst GİS Kanamalarında Tedavi.....	20
2.3.1.8.1. Medikal Tedavi .....	20
2.3.1.8.2 Endoskopik Tedavi .....	22
2.3.1.8.2.1 Endoskopik Triyaj .....	22
2.3.1.8.2.2. Endoskopik Hemostaz Sonrası Hasta Yönetimi .....	23

2.3.1.8.2.3. Balon Tamponad .....	23
2.3.1.8.2.4. Sekonder Profilaksi .....	23
2.3.1.8.2.5. Tekrar Kanama Geçiren Üst GİS Kanamalı Hastaların Yönetimi .....	24
2.3.1.8.3 Cerrahi Tedavi .....	24
2.3.2 <i>Alt Gastrointestinal Sistem Kanamaları</i> .....	25
2.3.2.1 Alt GİS Kanamalarında Epidemiyoloji .....	25
2.3.2.2 Alt GİS Kanamalarında Etyoloji .....	25
2.3.2.2.1 Divertikülozis.....	26
2.3.2.2.2 Vasküler Ektazi.....	26
2.3.2.2.3 Mezenter İskemi ve İskemik Kolit.....	27
2.3.2.2.4 Meckel Divertikülü .....	27
2.3.2.2.5. Diğer Nedenler.....	27
2.3.2.3. Alt GİS Kanamalarında Klinik .....	28
2.3.2.4. Alt GİS Kanamalarında Laboratuvar.....	28
2.3.2.5. Alt GİS Kanamalarında Tanı .....	28
2.3.2.6. Alt GİS Kanamalarında Prognoz.....	29
2.3.2.7. Alt GİS Kanamalı Hastaların Yönetimi.....	31
2.3.2.8 Alt GİS Kanamalı Hastalarda Tedavi .....	32
2.3.2.8.1 Endoskopik Tedavi .....	32
2.3.2.8.2. Anjiyografik Tedavi.....	32
2.3.2.8.3. Cerrahi Tedavi .....	32
2.3.3. <i>Şüpheli ve Gizli Kanamalar</i> .....	33
2.3.3.1. Şüpheli ve Gizli Kanamaların Epidemiyolojisi.....	33
2.3.3.2. Demir Eksikliği Anemisi.....	33
2.3.3.3. Şüpheli ve Gizli Kanamalarda Etyoloji .....	34
2.3.3.4. Şüpheli ve Gizli Kanamalar Tanı .....	34
2.3.3.5. Şüpheli ve Gizli Kanamaların Yönetimi .....	35
2.4. AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ.....	36
2.4.1. <i>Tanım ve Epidemiyoloji</i> .....	36
2.4.2. <i>Tanı, Sınıflama ve Patofizyoloji</i> .....	36
2.4.2.1. Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği .....	37
2.4.2.2. Renal Akut Böbrek Yetmezliği .....	40
2.4.2.2.1. İskemik Akut Tübüler Nekroz .....	42
2.4.2.2.2. Toksik Akut Tübüler Nekroz.....	43
2.4.2.2.3. Renal Akut Böbrek Yetmezliğinin Diğer Nedenleri.....	44
2.4.2.3. Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği.....	45
2.4.3. <i>Kliniği ve Komplikasyonları</i> .....	45
2.4.4. <i>ABY Tanısında Kullanılan Parametreler</i> .....	47
2.4.5. <i>RIFLE, AKIN, KDIGO ve ERBP Kriterlerine göre ABY Tanısı</i> .....	49
2.4.5.1. RIFLE Kriterleri .....	49
2.4.5.2. AKIN Kriterleri .....	50
2.4.5.3. KDIGO Kriterleri .....	51
2.4.5.4. ERBP Kriterleri .....	51

2.4.6. Akut Böbrek Yetmezliğinde Acil Serviste Tanı ve Görüntüleme .....	52
2.4.7. ABY Tedavisi .....	52
2.4.7.1. Genel Prensipler .....	52
2.4.7.2. ABY Komplikasyonlarının Tedavisi .....	53
2.4.7.3. Prerenal ABY'de Tedavi .....	53
2.4.7.4. İntrinsik Renal ABY' de Tedavi.....	54
2.4.7.5. Postrenal ABY' de Tedavi.....	54
2.4.7.6. ABY'de Diyaliz Tedavisi.....	54
2.5. NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN (NGAL) .....	54
<b>3-MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>56</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>58</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>75</b>
<b>6.SONUÇLAR.....</b>	<b>79</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>80</b>

## KISALTMALAR

<b>ABY</b>	Akut böbrek yetmezliği
<b>ACEi</b>	Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü
<b>ADQI</b>	Akut diyaliz kalite insiyatifi grubu
<b>AKIN</b>	Akut kidney injury network
<b>ANP</b>	Atriyal natriüretik peptit
<b>APACHE II</b>	Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II
<b>ARB</b>	Anjiyotensin reseptör blokörü
<b>AT-2</b>	Anjiyotensin 2
<b>ATN</b>	Akut tübüler nekroz
<b>BUN</b>	Kan üre azotu
<b>BUN</b>	Kan Üre Nitrojen
<b>CIN</b>	Kontrast ilişkili nefropati
<b>COX</b>	Siklooksijenaz
<b>CPB</b>	Kardiyopulmoner bypass
<b>CRRT</b>	Kontinü renal replasman tedavileri
<b>Cys-C</b>	Sistatin C
<b>DKB</b>	Diyastolik Kan Basıncı
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>ERBP</b>	European Renal Best Practice
<b>ES</b>	Eritrosit Süspansiyonu
<b>FENa</b>	Fraksiyonel sodyum ekskresyonu
<b>Gd</b>	Gadolinyum
<b>GFH</b>	Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GİS</b>	Gastrointestinal Sistem
<b>GKS</b>	Glasgow Koma Skalası
<b>HCl</b>	Hidroklorik Asit
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>ICD 10</b>	Uluslararası Hastalık Sınıflaması
<b>IGF-1</b>	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
<b>IL-18</b>	İnterlökin 18
<b>IL-6</b>	İnterlökin 6



<b>İKİH</b>	İskemik Kalp Hastalığı
<b>K</b>	Potasyum
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KBH</b>	Kronik böbrek hastalığı
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease: Improving Global Outcomes VII
<b>KİM-1</b>	Kidney injury molekül- 1
<b>KOAH</b>	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>MDCT</b>	Multi Dedektör Bilgisayarlı Tomografi
<b>MOF</b>	Çoklu Organ Yetmezliği
<b>n</b>	Hasta sayısı
<b>Na</b>	Sodyum
<b>NGAL</b>	Nötrofil jelatinaz- ilişkili lipokalin
<b>NSAİİ</b>	Non Steroid Anti İnflamatuar İlaç
<b>PPI</b>	Proton Pompa İnhibitörü
<b>RIFLE</b>	Risk, Injury, and Failure; and Loss; and End-stage kidney disease
<b>SKB</b>	Sistolik Kan Basıncı
<b>sKr</b>	Serum kreatinin
<b>Şİ</b>	Şok İndeksi
<b>TDP</b>	Taze Donmuş Plazma
<b>YBÜ</b>	Yoğun bakım ünitesi

## ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Üst GİS kanama tanı ve tedavi algoritması  
**Şekil 2.** Alt GİS kanama tanı ve tedavi algoritması  
**Şekil 3.** Şüpheli ve Gizli Kanama Tanı ve Tedavi Algoritması



## RESİMLER

- Resim 1.** Gastroözafageal Bileşkede Varis Kanaması  
**Resim 2.** Gastroözafageal Bileşkede Mallory-Weiss Yırtığı  
**Resim 3.** Endoskopik Forest Sınıflaması  
**Resim 4.** Kolonik Anjiyodisplazide Kiraz Lekesi



## TABLÖLAR

- Tablo 1.** Üst GİS Kanamalarında Etyoloji
- Tablo 2.** Forrest Sınıflaması ve Yeniden Kanama Oranları
- Tablo 3.** Forrest Sınıflaması ve Endoskopik Tedavi
- Tablo 4.** Glasgow-Blatchford Kanama Skorlaması
- Tablo 5.** Rockall Risk Skorlaması
- Tablo 6.** Blatchford ve Rockall Sınıflamasının Karşılaştırılması
- Tablo 7.** Yeniden kanama ve mortalite için klinik prediktörler
- Tablo 8.** Yeniden kanama ve mortalite için endoskopik prediktörler
- Tablo 9.** Hemorajik Şokun Evreleri
- Tablo 10.** Erken Endoskopi sonrası taburculuk kriterleri
- Tablo 11.** Tekrarlayan Kanamalarda Prediktör Faktörler
- Tablo 12.** Cerrahi için Yüksek Risk Faktörleri
- Tablo 13.** Cerrahi Endikasyonlar
- Tablo 14.** Alt GİS Kanamalarında Etyoloji
- Tablo 15.** Hematokezya Etyolojisi
- Tablo 16.** Alt GİS Kanamalarında Kötü Prognoz için Risk Faktörleri
- Tablo 17.** Alt GİS Kanamalarında Cerrahi Tedavi Endikasyonları
- Tablo 18.** Şüpheli ve Gizli Kanamalarda Etyoloji
- Tablo 19.** GFH Hesaplanmasında İdeal Maddenin Özellikleri
- Tablo 20.** Prerenal ABY ile İntrensek Renal ABY Ayırımında Kullanılan Kan - İdrar Testleri
- Tablo 21.** Prerenal ABY Sebepleri
- Tablo 22.** Renal ABY Nedenleri
- Tablo 23.** Postrenal ABY Nedenleri
- Tablo 24.** RIFLE Sınıflandırması
- Tablo 25.** AKIN Sınıflandırması
- Tablo 26.** KDIGO ABY Rehberi
- Tablo 27.** ERBP ABY Rehberi
- Tablo 28.** Çalışmaya alınan GİS kanamalı hastaların cinsiyetlere göre dağılımı
- Tablo 29.** Çalışmaya katılan kontrol grubunun cinsiyetlere göre dağılımı
- Tablo 30.** Çalışmaya alınan hastaların şikayetleri ve oranların dağılımı

- Tablo 31.** Çalışmaya Alınan Hastaların Kronik Hastalıkları ve Özgeçmişlerinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı
- Tablo 32.** Hastaların başvuru anındaki vital bulgularının ortalama değerleri
- Tablo 33.** Hastaların ve Kontrol grubunun boy, kilo, VKİ, Şİ ortalama değerleri
- Tablo 34.** Çalışmaya katılan kontrol grubunun tam kan sayım değerleri
- Tablo 35.** Çalışmaya katılan kontrol grubunun ortalama biyokimyasal değerleri
- Tablo 36.** Çalışmaya katılan kontrol grubunun ortalama venöz kan gazı değerleri
- Tablo 37.** Çalışmaya alınan hastaların 0. ve 24. saat tam kan sayımı değerleri
- Tablo 38.** Çalışmaya alınan hastaların ortalama koagülasyon profili değerleri
- Tablo 39.** Çalışmaya alınan hastaların 0. saat ve 24. saat ortalama biyokimyasal değerleri
- Tablo 40.** Çalışmaya alınan hastaların 0. saat ve 24. saat ortalama venöz kan gazı değerleri
- Tablo 41.** Çalışmaya alınan hastaların takip edildikleri yere göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri
- Tablo 42.** Hastaların tedavi stratejilerine göre 0. ve 24. ortalama NGAL değerleri
- Tablo 43.** Çalışmaya katılan kontrol grubunun ve alınan hastaların 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri
- Tablo 44.** Çalışmaya alınan hastaların 0.saat ve 24.saat ortalama NGAL değerleri karşılaştırılması
- Tablo 45.** Çalışmaya katılan kontrol grubunun ve alınan hastaların cinsiyetlerine göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri
- Tablo 46.** Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetlere göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri
- Tablo 47.** Çalışmaya alınan kontrol grubunun cinsiyetlere göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri
- Tablo 48.** Çalışmaya alınan hastaların Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmı durumlarına göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri
- Tablo 49.** Çalışmaya alınan hastaların TDP transfüzyonu yapılmı durumlarına göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri
- Tablo 50.** Çalışmaya alınan hastaların Trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmı durumlarına göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri
- Tablo 51.** Endoskopi yapılan hastaların Forrest sınıflamasına göre ortalama NGAL değerleri

- Tablo 52.** Endoskopi yapılan hastaların Forrest Sınıflamasına göre ortalama vital parametre değerleri
- Tablo 53.** Endoskopi yapılan hastaların Forrest Sınıflamasına göre 0.saat ortalama hemogram, biyokimya, koagulasyon profili, venöz kan gazı parametre değerleri
- Tablo 54.** Hipertansiyon mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 55.** Koroner arter hastalığı mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 56.** Peptik ulcus mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 57.** Malignite mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 58.** Karaciğer hastalığı mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 59.** GİS kanama öyküsü mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 60.** SVH öyküsü mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 61.** KOAH öyküsü mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 62.** DM öyküsü mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 63.** Kanama diatezi bozukluğu ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 64.** Özafagus varis varlığı ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 65.** Antikoagulan ilaç kullanımı ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 66.** Antiplatelet ilaç kullanımı ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 67.** NSAİİ kullanımı ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 68.** Alkol kullanımı ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması
- Tablo 69.** Çalışmaya alınan hastaların yaş, ortalama vital bulguları ve vucüt ölçüleri ile 0.saat ortalama NGAL değeri korelasyonu
- Tablo 70.** Çalışmaya alınan hastaların hemogram değerleri ile NGAL korelasyonu
- Tablo 71.** Çalışmaya alınan hastaların koagulasyon değerleri ile NGAL korelasyonu
- Tablo 72.** Çalışmaya alınan hastaların 0.saat NGAL değeri ölçümleri ile biyokimya sonuçları korelasyonu
- Tablo 73.** Çalışmaya alınan hastaların 0.saat NGAL ortalama değerleri ile venöz kan gazı değerleri korelasyonu
- Tablo 74.** Çalışmaya alınan hastaların 0.saat NGAL ortalama değerleri ile Blatchford, T Skoru ve AIMS65 Skorlamaları arasındaki korelasyon
- Tablo 75.** Çalışmaya alınan hastaların yatış süreleri ile 0. saat ortalama NGAL değeri korelasyonu

**Tablo 76.** Çalışmaya alınan hastaların yeniden GİS kanama geçirme durumuna göre 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL değerleri

**Tablo 77.** Çalışmaya alınan hastalardan hayatını kaybetme durumuna göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal sistem kanamaları (GİS), insan hayatını tehdit eden hemodinamik instabiliteye neden olabilecek masif kanamalardan, kronik anemiye neden olan subakut kanamalara kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilecek acil durumlardan biridir.

GİS kanamaları klinik bulgulara göre alt gastrointestinal, üst gastrointestinal ve şüpheli gizli kanama olmak üzere 3 bölümde irdelenir. Üst gastrointestinal sistem kanamaları; treitz ligamentinin proksimalinden kaynaklanan kanamalardır. Erkek ve geriatric hastalarda daha sık görülmekle birlikte insidansı yaklaşık 165/100000'dir. Alt gastrointestinal sistem kanamaları; treitz ligamentinin distalinden kaynaklanır. Üst gastrointestinal sistem kanamalarına göre daha az sıklıkta görülür ve insidansı yaklaşık 20/100000 dir. Şüpheli ve gizli kanamalar ise yapılan tüm gastrointestinal sistem kanamalarına yönelik tarama yöntemlerine rağmen aktif kanama patalojisi bulunamayan, ancak ısrarlı ve tekrarlayan kanama atakları ile seyreden klinik bir tablodur.

Üst GİS kanamalarının büyük bir kısmının nedeni kronik peptik ülser, hemorajik gastrit, eroziv gastrit ve özofagus varis kanamaları oluşturmaktadır. Alt gastrointestinal sistem kanamalarında en sık sebepler ise yaşlılarda anjiyodisplazi ve divertikül, gençlerde ise anal hastalıklar ve kolitler oluşturmaktadır.

Gastrointestinal sistem kanamalarının % 80'i kendi kendini sınırlarken % 20'lik kısmı ise medikal tedaviden cerrahi tedaviye kadar varan tedaviler gerektirir. Uygulanacak spesifik tedavi kanamanın yerine bağlıdır. Bu nedenle kanamayı kontrol altına alabilmek için yapılan erken müdahale mortalitenin azaltılması açısından oldukça önemlidir. GİS kanamalarında oluşan hemorajiye bağlı olarak ortaya çıkacak intravasküler volüm azalması prerenal azotemiye sebep olarak hastaların akut böbrek yetmezliğine girmesine sebep olabilir.

Akut böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının saatler ya da günler içinde bozularak toksik atıkların birikmesine ve internal homeostazın kaybına neden olmasındır (1). Son zamanlarda RIFLE sınıflaması kullanılarak hastalar riskli hasta, renal hasarı olan hasta, renal fonksiyon kaybı bulunan hasta ve son dönem böbrek yetmezliği olan hasta şeklinde sınıflandırılmaktadır (2). Akut böbrek yetmezliği yaratan nedenin ortaya konmasında ilk adım, prerenal, intrinsik (renal) ve postrenal ayrımının yapılmasıdır. Prerenal ABY'de normal böbreğin azalmış perfüzyonu söz konusudur. İntrinsik ABY'de böbreğin kendisinde patolojik değişiklikler varken postrenal böbrek yetmezliği ise idrar yollarında tıkanıklık olması ile karakterizedir.

Böbrek fonksiyonları bozulma riski altında olan veya bu fonksiyonları farklı derecelerde bozulmuş olan hastaların ilk değerlendirilmesinde acil servis hekiminin rolü büyüktür. Bu durum asemptomatik ancak akut böbrek yetmezliği açısından riskli hastaları belirleyerek bu hastaları akut böbrek yetmezliğinden korumak, böbrek yetmezliğinin metabolik etkilerini tedavi etmek, devam eden hasarı önlemek ve iyatrojenik hasardan kaçınmak şeklinde özetlenebilir. Böbrek yetmezliği hastalarının erken dönemde herhangi bir belirti ve bulgu vermemesi nedeni ile bu hastaların tanısı zordur. Acil serviste erken dönem böbrek yetmezliği hastalarının erken tanınması ve ABY nedeninin ortaya konulması devam eden hasarın ve son dönem böbrek yetmezliği gelişmesinin önlenmesinde önemlidir.



Lipokalin 2 adıyla da bilinen Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) 25 kDa ağırlığında nötrofil ve monosit makrofajlardan salınan jelatinaza kovalent bağlanan ve demir taşınmasında görev alan bir moleküldür. NGAL normalde birçok dokudan (böbrek, akciğer, mide, kolon) çok düşük seviyelerde salgılanmaktadır (3). Böbrekte hasar sonrası iyileşme döneminde proksimal tübüler epitelden NGAL salınımı uyarılır ve bu durum NGAL'in böbrek fonksiyon bozukluklarında duyarlı bir belirteç olduğunu göstermektedir. Renal tübüler hücreler yanı sıra inflamasyon ya da hasar sonrasında hepatositler, aterosklerotik plaklardaki makrofajlardan ve düz kas hücrelerinden eksprese olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda yüksek NGAL seviyesi, potansiyel olarak obezite ile ilişkili insülin direncinde yer alan adipositlerde tespit edilmiştir (4). Serum ve idrar NGAL akut ve kronik böbrek hasarında yüksek öngörü değerine sahip bir belirteç olarak tanımlanmıştır .ABH sonrası ortaya çıkan tübüler zararlanmanın erken döneminde kreatinin yükselmesinden 48-72 saat önce insan kan ve idrarında tespit edilebilmektedir. (5).

Yapılan birçok çalışmada BUN/kreatinin oranının GİS kanamalarında arttığı belirtilmiş ve daha önce böbrek yetmezliği olmayan bir hastada BUN/kreatinin oranının 36'nın üzerinde olması üst GİS kanamasını desteklemesi yanı sıra bu oranın 62'nin üzerinde olmasıya kötü prognoz kriteri olarak yorumlanmıştır (4,5). Ortaya çıkan renal hasarın değerlendirilmesinde en sık kullanılan belirteç serum kreatinin değeridir. Ancak böbreğe spesifik olmaması ve böbrek fonksiyonlarının yarısından fazlasının kaybedilmesi halinde yükselmesi nedeniyle ortaya çıkabilecek hasarın belirlenmesinde yetersiz bir belirteçdir. Bu belirteç dışında kreatinin klirensi, idrar çıkışı ve kan üre nitrojen düzeyleri de ABH'nın tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Son yıllarda, tübüler hasarı erken dönemde iyi bir spesifite ve sensitivite ile belirlemek amacıyla klinik uygulamalarda kolay kullanılacak güvenli belirteçler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu belirteçler arasında IL-18, Sistatin C, NGAL ve Kidney Injury Molekul-1 yer almaktadır (5). Ancak NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), ABH'na bağlı tipik klinik bulguların yokluğu durumunda ortaya çıkan hasarın düzeyini belirlemede daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir belirteç olarak tanımlanmıştır (96).

Bu çalışma NGAL'in bu biyokimyasal özelliği sayesinde acil servise GİS kanama sebebiyle başvuran hastaların girecekleri olası böbrek yetmezliğinin göstergesi olan kreatinin yükselmesinden önce yükselmesi sayesinde görülüp uygun tedavi almalarını ve 90 günlük mortalite ve morbitidelerinin araştırılmasını amaçlamaktadır.

## 2-GENEL BİLGİLER

### 2.1.Gastrointestinal Sistem Anatomisi

#### 2.1.1. Özofagus

Özofagus farinksten başlayıp midenin kardiyasında sonlanan tüp şeklinde musküler yapıdan oluşan bir organdır. Servikal (5 cm uzunluğunda), torasik (20 cm uzunluğunda) ve abdominal özofagus (2 cm uzunluğunda) olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Inferior tiroid arterler, bronşiyal arterler, sol gastrik arter ve inferior frenik arter tarafından kanlanması sağlanırken venöz drenajı ise inferior tiroid ven, bronşiyal venler, vena azigos, vena hemiazigos ve koroner venler aracılığıyla olur. Özofagus ve midenin venöz drenajı birbiriyle ilişkilidir. Portal vende oluşan bir obstrüksiyon halinde arada oluşan kollateraller sayesinde, drenajı kaval sistem aracılığıyla oluşmaktadır. Özofagusun anatomik olarak üç yerde darlığı vardır. İlk darlık krikofaringeal kas seviyesinde, ikinci darlık arkus aorta ile çapraz yaptığı alanda ve üçüncü darlığı ise gastroözofageal sfinkter tarafından meydana getirilmektedir. Sinirsel innervasyonu başlıca nervus vagus ile sağlanır (6).

#### 2.1.2. Mide

Mide, proksimal gastrointestinal sistemin asimetrik dilatasyona sahip kısmıdır. Mide, gastroözofageal bileşkeden başlayıp proksimal duodenuma kadar uzanır. Fundus, kardiya, korpus ve antrum olmak üzere dört bölümden oluşur. Dorsalde pankreas, sağda karaciğer, solda dalak ve inferiorda transvers kolon ile komşudur. Kanlanması çöliak arterin dalları olan sağ ve sol gastrik, sağ ve sol gastroepiploik arterlerden sağlanır. Ayrıca submukozal pleksusa sahiptir. Venöz drenajı arterleri takip eder. Koroner venler, portal ve sistemik venler arasında ilişki kurarlar. Nervus vagus ile otonom inervasyonu sağlanır; motor fonksiyonları ve sekresyon fonksiyonları düzenler (7).

#### 2.1.3. İnce Barsak

İnce barsaklar mide çıkışındaki pilordan başlar, çekuma kadar devam eder. Duodenum 20 cm, jejunum 100-110 cm ve ileum 150-160 cm uzunluğundadır. Jejunioileum, duodenojejunum kavşağında bulunan periton katlantısı olan treitz ligamentinin altından ileoçekal valve kadar devam eder. Jejunum ileumdan daha geniş ve kalındır. İleum jejunumdan daha aşağıda ve sıklıkla sağ tarafta bulunmaktadır. Kanlanması proksimal duodenumda çöliak arterden sağlanırken, geriye kalan kısmında superior mezenterik arter tarafından sağlanır. Ayrıca mezenterik damar arkaları kollateraller oluşturur ve bu sayede kanlanması olası oklüzyonlara karşı çok iyi korunur. Venöz drenajı arterleri takip eder. Superior mezenterik ven, vena portayı oluşturan splenik vene katılır. Lenfatik drenajı çok zengindir ve yağ absorpsiyonunda görev alır. Önce sisterna şiliye sonra da duktus torasikusa drene olur. İnervasyonu nervus vagus ve çölyak ganglionlarla sağlanır. Bunlar da sekresyon ve motiliteyi düzenler (8).

#### 2.1.4. Kolon

Kolon ileumdan rektuma kadar uzanır. Çekum, çıkan kolonun anti mezenterik kısmında bulunur. Çekum 7,5- 8,5 cm çapla kolonun en geniş bölümüdür. Bu yüzden distal obstrüksiyon bulgularında rüptür riskinin en yüksek olduğu bölgedir. Sigmoid kolon ise 2,5 cm çapıyla kolonun en dar bölümünü oluşturur. Çıkan kolon ve inen kolon retroperitoneal iken; çekum, transvers kolon ve sigmoid kolon ise intraperitonealdir. Arteriyel kanlanma çekum, çıkan kolon ve transvers kolonda superior mezenterik arterden; inen kolon, sigmoid kolon ve rektumun üst kısmı inferior mezenterik arterden sağlanır. Venöz drenajı arterlere

paraleldir; inferior ve superior mezenterik venlerle, vena portaya dökülür. Lenfatik drenajı arteriyel kanlanmayı takip eder. Parasempatik inervasyon nervus vagus ve Sacral 2-4 ten sağlanır ve peristaltizmi artırır. Sempatik inervasyon ise torakolomber segmentlerden sağlanır ve peristaltizmi engeller (9).

### **2.1.5. Rektum ve Anal Kanal**

Rektum, yaklaşık 12-15 cm civarında olup, sigmoid kolondan başlar anal kanala kadar devam eder. Rektumun üst kısmı intraperitoneal iken, alt kısmı ekstraperitonealdir. Anal kanal, pelvik diyaframdan anal sınıra kadar uzanır. Yaklaşık 4 cm uzunluğundadır. Dentat çizgi, anal sınırdan 1,5 cm sonraki mükökütanöz bileşkedir. İnternal ve eksternal sfinkterlere sahiptir. İnternal sfinkter istirahatte kasılıdır ve çalışması istem dışıdır. Eksternal sfinkter ise istemli olarak çalışır ve çizgili kaslardan oluştuğu için istemlidir. Superior rektal arter inferior mezenterik arterin dalı olup, rektumun üst kısmını besler; inferior ve medial rektal arterler ise internal iliak arterin dalları olup rektumun orta-alt kısmını ve anal kanalı besler. Superior ve medial rektal arterler arasında kollateraller bulunmaktadır. Venöz drenajı rektumun üst kısmı inferior mezenterik vene, orta ve alt kısmı internal iliyak venlerle kaval sisteme dökülür. Lenfatik drenajı arterlere paraleldir. İnervasyonu sempatik ve parasempatik sistemden sağlanır. Sempatik sistemi, hipogastrik arterler ile taşınır. Nervi errigentesler (Sacral 2-3-4) ise parasempatik inervasyonunu sağlar. İnternal anal sfinkter hem sempatik hem parasempatik sinirler ile innerve olup, her ikisi de inhibitör etkiye sahiptir. Rektal basıncın artmasıyla internal sfinkterler gevşer. Eksternal anal sfinkter ise, nervus pudentalis internanın rektalis inferior dalı ile innerve olur (9).

## **2.2. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM FİZYOLOJİSİ**

### **2.2.1. Gastrointestinal Motilite**

Barsak duvarı dıştan içe doğru şu tabakalardan oluşmuştur.

- 1) Seroza
- 2) Longitudinal kas tabakası
- 3) Sirküler kas tabakası
- 4) Submukoza
- 5) Mukoza

Longitudinal kas tabakasındaki lifler, barsak kanalı boyunca uzunlamasına seyrederken, sirküler kas tabakasındaki lifler barsak çevresinde dizilirler. Bu kas lifleri birbirlerine yarık bağlantılar (gap junctions) sayesinde elektriksel olarak bağlıdır ve bir bütün olarak hareket etmelerini sağlamaktadır.

Gastrointestinal sistem enterik sinir sistemi adı verilen, özofagustan anüse kadar organ duvarında bulunan bir sinir sistemine sahiptir. Bu sistem, longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında bulunan Miyenterik (Auerbach) pleksus ile submukozada bulunan Meissner pleksusundan oluşur. Miyenterik pleksus temel olarak gastrointestinal hareketleri kontrol ederken, meissner pleksusu ise salgılamayı ve lokal kan akımını kontrol eder.

Enterik sinir uçlarından farklı nörotransmitterler salgılanır. Bunların başlıcaları asetilkolin ve norepinefrindir. Asetilkolin gastrointestinal aktiviteyi hızlandırırken, norepinefrin yavaşlatır. Parasempatik uyarı gastrointestinal sistemde kan akımını, salgılamayı ve motiliteyi artırırken; sempatik uyarı ise tersine azaltır (10).

## 2.2.2. Gastrointestinal Salgılaşma

Sindirim kanalındaki salgı bezlerinin esas olarak iki fonksiyonu vardır. Birincisi, sindirim enzimlerinin salgılanması ikincisi ise, sindirim epitelinin kayganlığının ve korunmasının sağlanmasıdır. Sindirim kanalının pek çok bölümünde epitel tabakasının yüzeyinde tek hücreli müköz bezler yer almaktadır. Bunlara müköz hücreler ya da Goblet hücreleri denir. Bu bezler lokal uyarılara cevap olarak, sindirim kanalının proteolitik enzimlerden korunmasından sorumlu olan mukus salgısını epitel yüzeyine salgılar.

Mide mukozasında oksintik bez ve pilorik bez diye iki önemli tübüler bez bulunmaktadır. Oksintik bezler; korpus ve fundusta yer alır. HCl, pepsinojen, mukus ve intrinsek faktör salgılar. Pilorik bezler ise gastrin ve pilor mukozasını koruyan mukus salgırlarlar.

Oksintik bezlerde 3 tip hücre bulunmaktadır:

- 1-Müköz boyun hücreleri; mukus ve az miktarda da pepsinojen salgılar.
- 2-Peptik (esas) hücreler: pepsinojen salgılar.
- 3-Parietal hücreler; hidroklorik asit ve intrinsek faktör salgılar.

Midede esas hücrelerden salgılanan pepsinojen sindirim etkisine sahip değildir. Ancak pariyetal hücrelerden salgılanan HCl ile temas ettiğinde sindirim aktivitesine sahip olan peptini oluşturur. Ayrıca pepsinojen salgısını düzenleyen iki faktör bulunmaktadır. Birincisi sinir uçlarından salınan asetilkolinin esas hücreleri uyarması, ikincisi ise midedeki aside bağlı olarak esas hücrelerin uyarılmasıdır. Bu yüzden normal miktarda asit salgılanma yeteneği kaybolmuş kişilerde, pepsinojen salgısı çok düşüktür (10).

Besinlerin gastrointestinal sistem epitelile teması ve parasempatik uyarının etkisi sekresyonları artırır. Mide salgısı temel olarak asetilkolin, gastrin ve histamin tarafından uyarılır.

N.vaguslarla gelen parasempatik uyarılar gastrin salgılanmasını artırır. Artan gastrin pariyetal hücrelere ulaşarak asit salgılanmasını uyarır. Ayrıca histamin asit salgısının artırılmasında oldukça önemlidir.

Pepsinojen salgısını düzenleyen iki faktör bulunmaktadır. Birincisi sinir uçlarından salınan asetilkolinin esas hücreleri uyarması, ikincisi ise midedeki aside bağlı olarak esas hücrelerin uyarılmasıdır. Bu yüzden normal miktarda asit salgılanma yeteneği kaybolmuş kişilerde, pepsinojen salgısı çok düşüktür(10).

## 2.3. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI

Gastrointestinal sistem kanamaları klinikte anatomik olarak treitz ligamentinin proksimal ya da distalinde yerleşmelerine göre üst ve alt gastrointestinal sistem kanamaları olarak karşımıza çıkabildikleri gibi demir eksikliği anemisine neden olan gaitada gizli kan pozitifliğiyle de kendilerini gösterebilmektedirler. (11, 12)

Kan gastrointestinal sisteme kanama nedeniyle girdikten sonra 3 şekilde dışarı atılır, sindirilse 2 şekilde (melena ve hematemez) yada sindirilmeden tek şekilde (hematokezya) atılır.

**Hematemez:** Parlak kırmızı renkte taze kan içeren veya kanın mide asiti ile teması sonucu hemoglobinin hematine dönüşmesi nedeni ile kahve telvesine benzeyen kan kusmadır. Üst GİS kanama için karakteristiktir.

**Melena:** Kanın gastrointestinal sistemde sindirilmesi sonucu oluşan parlak siyah renkte, pis kokulu, yumuşak kıvamda, yapışkan, katran benzeri gaita şeklindedir. Melena oluşabilmesi için gastrointestinal lümeneye en az 50 cc kan geçmesi ve sistemde en az 6-8 saat kalması gerekir. Bizmut, aktif kömür veya demir içeren ilaçlar gaitada siyah renk değişikliğine neden olabilir, ancak renk dışındaki özellikleri melenaya benzemez. Üst GİS kanama için karakteristiktir.

**Hematokezya:** Kanın fizik özelliklerinin değişmeden kırmızı taze kan şeklinde rektal yol ile atılmasıdır. Alt GİS kanama için karakteristiktir ancak bazen barsak pasajının hızlı ve kanama miktarının fazla olduğu üst GİS kanamalarda da hematokezya görülebilir.

### **2.3.1. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları**

Üst gastrointestinal sistem kanamaları Treitz ligamentinin proksimalinden gelişen kanamalardır.

#### **2.3.1.1. Üst GİS Kanamalarının Epidemiyolojisi**

ABD’de insidansı 350/100000 olup üst GİS kanama nedeni hastaneye yatış oranı yılda yaklaşık 1.000.000 dolayındadır. Üst GİS kanamalarının mortalitesi gençlerde %4 iken yaşlılarda %15’e kadar yükselmektedir (11). Greenspoon ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada ise erişkinlerdeki insidansı yaklaşık 48-160/100000 olduğu ve mortalite oranı % 10-14 olarak bulunmuştur (13). Ancak, mortalite oranı 60 yaş altında olanlarda malignensi ve organ yetmezliği yoksa %1 den az iken, 60 yaşın üstünde ise bu oranın % 13'lere kadar çıktığı görülmüştür. Üst GİS kanamalar ABD’de tüm hastaneye yatışların %1’ini oluşturmaktadır (14) Üst GİS kanamalı hastaların yaklaşık %85’i kanama şikayeti ile acil servise başvururken, diğer %15’ini daha önceden hastanede yatmakta olan hastalar oluşturur (15).

#### **2.3.1.2. Üst GİS Kanamalarının Etyolojisi**

Üst GİS kanamalarının en sık nedenini peptik ülserler ve onu takiben varis kanamaları oluşturmaktadır. Diğer nadir nedenler ise tümörler, anjiyomlar ve erozyonlardır. Hemorajik ya da erozif gastropati bazen orta dereceli kanamalara neden olabilir ancak major kanama nadirdir (16). Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Üst GİS Kanamalarında Etyoloji (17)**

<b>Üst GİS Kanamalarında Etyoloji</b>	<b>Yüzde</b>
• Gastrik yada duodenal ülser	38
• Gastrik yada duodenal varis	16
• Eroziyon özofajit	13
• Üst GİS kanama nedeni bulunamayan	8
• Üst GİS tümörü	7
• Üst GİS anjiyom	6
• Mallory Weiss yırtığı	4
• Gastrik ya da duodenal erozyon	4
• Dieulafoy lezyon	2
• Diğer	2

### 2.3.1.2.1 Peptik Ülser

Peptik ülser hastalığı; gastrik,özafageal ve duodenal ülserleri içerir, üst GİS kanamaların en sık nedenidir (18). Türkiye’de 2010 yılında yapılmış varis dışı üst GİS kanamalı hastalarının incelendiği bir çalışmada olguların %70’den fazlasında duodenal ve gastrik ülser saptanmıştır (19). 2011 yılında İtalya’da yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %63,6’sında peptik ülser varlığı gösterilmiştir (20).

Peptik ülserler, gastrointestinal sistemin asidik-peptik salgılarına maruz kalan herhangi bir yerinde oluşan kronik ve genellikle tek görülen lezyonlardır. Peptik ülserlerin en az %98’i duodenumun ilk kısmında veya midede yer alır. Sıklıkla orta ve üst yaş grubu hastalarda tanısı konulan, iyileşip tekrarlama eğiliminde olan kronik tipte lezyonlardır ancak bazen genç erişkin yaş grubunda da gözlenir. Haftalar veya aylar süren aktif bir hastalık döneminden sonra iyileşir. İyileşme sonrasında dahi peptik ülser eğilim devam eder. Bu yüzden hastalığın sıklığı hakkında güvenilir bir veri elde etmek çok zordur. Yapılan çalışmalara göre ABD nüfusunda, erkeklerin %2,5 inde kadınların % 1,5’sinde peptik ülser varlığı tespit edilirken, her iki cinsiyette hayat boyu peptik ülser gelişme riski % 10’dur (21). Her iki cinsiyet arasındaki peptik ülser görülme oranındaki farklılık son yıllarda azalmıştır. 1995 yılına kadar yapılan çalışmalarda erkeklerde kadınlara göre rölatif risk yaklaşık 2 (1,6-2,5) iken, 1995 sonrası yapılan çalışmalarda 1,3’e (1,0-1,8) gerilediği gösterilmiştir (22). Genetik ve ırka bağlı etkenler peptik ülser oluşumunda nadiren rol alır. Alkolik siroz, Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve hiperparatiroidizmi olan hastalar duodenal ülser görülme olasılığı daha fazladır. Nedeninden bağımsız olarak hiperkalsemi, gastrin üretimine ve bunun sonucu olarak da asit sekresyonunda artışa neden olur.

Peptik ülserin meydana gelmesi için iki anahtar faktör mevcuttur. Birincisi, mukozanın gastrik asite ve pepsine maruz kalması, ikincisi ise H.pilori enfeksiyonunun varlığıdır. Peptik ülserler gastroduodenal mukozanın savunma mekanizmaları ile saldırgan güçleri arasındaki dengenin bozulması sonucunda oluşur (23).

İleri yaş, karışık peptik ülser gelişimi için major risk faktör olarak kabul edilmektedir. Yaş ilerledikçe, epitel hücrelerinin rejenerasyonu bozulur ve gastrik mukozanın tamir fonksiyonları azalır. Ayrıca, gastrik mukozadaki prostaglandin seviyesi de yaş ilerledikçe

azalır, böylelikle midenin savunma ve saldırgan mekanizmaları arasındaki dengeler defansif güçler aleyhine bozulur ve bunun sonucunda yaşlı hastalarda üst GİS kanama riski artar (24).

H.pilori enfeksiyonu olmayan hastalardaki gastrik ülserasyonların ana nedenini nonsteroid antiinflatuar ilaçlar(NSAİİ) oluşturur. NSAİİ'ler mide ve duodenum üzerinde akut erozif gastrit ve akut gastrik ülserasyondan peptik ülserasyona kadar geniş bir çeşitlilikte patolojiler yapar. NSAİİ'ler en sık kullanılan ilaçlar olduklarından dolayı bu ajanların neden olduğu gastroduodenal toksisitenin miktarı da fazladır. Mukozada prostaglandin sentezinin baskılanması NSAİİ nedeni peptik ülser oluşumunda önemli roldür. Prostaglandin sentezinin baskılanması sonucu midede HCl salgısı artar, bikarbonat ve mukus üretimi azalır. Mukus kaybı normalde asidin epitele ulaşmasını engelleyen mukozal bariyerin geçilmesine neden olur.

Peptik ülserasyona yol açan diğer faktörler tek başına ve/veya H.pilori ile birlikte etki oluşturur. Sigara kullanımı, mukozal kan akımını azaltıp ve bunun sonucunda iyileşmeyi engeller. Alkolün direk etkisi bilinmemekte olup yine de alkolik siroz, peptik ülser insidansının artışı ile yakından ilişkilidir. Kortikosteroidler de yüksek dozda kullanıldıklarında ülser oluşumuna sebep olur.

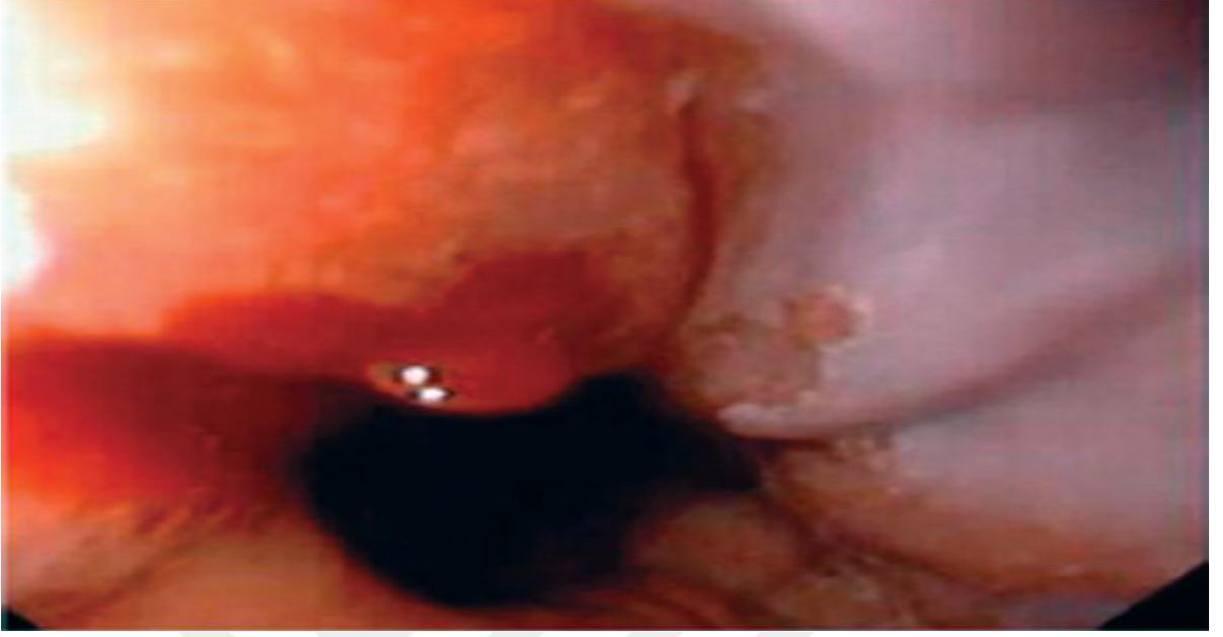
Zollinger-Ellison sendromu mide, duodenum hatta jejunumda multipl ülserlerle karakterizedir. Gastrin salgılanarak mide asiditesinin artması ve bunun sonucunda belirtilerin ortaya çıkması temel etkidir.(23).

#### **2.3.1.2.2. Özafageal ve Gastrik Varisler**

Intraabdominal splanik dolaşım ile sistemik venöz dolaşım arasındaki venöz anostomozlardan biri özefagustadır. Portal venöz kan, karaciğerden geçerken çeşitli nedenlerle engellenebilir. Bunun sonucu olarak meydana gelen portal hipertansiyon, portal ve sistemik kan dolaşımı arasındaki anostomozlardan, kollateral by-pass kanallarının oluşmasına neden olur. Portal kan akımı kaval sisteme doğru yön değiştirir. Özofageal pleksustaki basınç artışı, varis adı verilen venöz kıvrıntılı damarların oluşumuna neden olur (23, 25).

Sirozlu hastaların % 50-60'ında portal hipertansiyon, 2/3'de varis mevcuttur ve her yıl bu hastaların %5-15'inde varis gelişmektedir. En sık neden kronik alkol kullanımıdır. Bu hastalarda major komplikasyon olarak gastroözofageal varis kanamaları görülür ve prevalansı yıllık %5-15'tir. Varis kanaması sonrası 6 haftalık dönemde yeniden kanama oranı % 30- 40 arasında değişmektedir (25). Varis kanamaları üst GİS kanamalı vakaların yaklaşık %7'sini oluşturmasına rağmen yeniden kanama riski yüksektir ve yaklaşık bu oran % 16'dır (18). Hastaların sadece %50'sinde kanama kendiliğinden durabilir. Kanamanın durdurulması için genellikle endoskopik skleroterapi ya da balon tamponad gereklidir. Hastaların % 20-30'u ilk kanamada kaybedilir. Hayatta kalanların %70'nde bir yıl içerisinde yeniden kanama meydana gelir. Her kanamada mortalite oranı aynıdır (21). Varis kanamasına yol açan ana faktörlerin oluşmasında; varisin boyu ile Child Pugh klasifikasyonuna göre karaciğer hastalığının derecesi başrol oynar.  $\beta$ -bloker kullanımı küçük varislerin büyümesini önleyip ve kanama insidansını azaltır (26). Resim 1 ve 2'de gösterilmiştir.

**Resim 1. Gastroözofageal Bileşkede Varis Kanaması (11)**



**Resim 2. Gastroözofageal Bileşkede Mallory-Weiss Yırtığı (11)**





### 2.3.1.2.3. Eroziyon Gastrit ve Özofajit

Eroziyon gastrit, özofajit ve duodenit; olguların üst GİS kanamalarının yaklaşık % 13'ünü oluşturur. Predispozan faktörler içinde alkol, salisilat ve NSAİİ kullanımı yer alır (18). Hemorajik ve eroziyon gastrit, endoskopik olarak görülen subepitelyal hemoraji ve erozyonları tanımlar. NSAİİ, alkol kullanımı ve stres gibi durumlarda ortaya çıkar. Stres bağımlı gastrik mukozal hasar; ciddi travma, majör cerrahi, vücudun yüzey alanının 1/3'ünden fazla olan yanıklar, intrakraniyal hastalıklar, ciddi medikal hastalıklar (uzun süre ventilasyon gerektiren bağımlılığı, koagülopati gibi) durumların varlığında görülür. Bu hastalarda altta yatan ciddi hastalıklar nedeniyle mortalite oranı daha da yüksektir. Ancak son yıllarda yoğun bakım şartlarının iyileşmesine bağlı olarak stres bağımlı mukozal hasar insidansı ciddi bir biçimde azalmıştır (27).

### 2.3.1.2.4. Mallory Weiss Sendromu

Mallory-Weiss Sendromu, kardiyoözofageal bileşkede bulunan mukozanın yırtılması olarak tanımlanır. Kanamaların %80-90'ı spontan olarak durur ve sadece % 0-5'i tekrarlayabilmektedir (12). Bu durum genellikle kronik alkoliklerde şiddetli bir öğürme ya da kusma sonrasında meydana gelir. Şiddetli kusmalarla seyreden akut hastalıklarda da görülebilir. Öksürük veya nöbetlerin sebep olduğu valsalva manevrasının da sebepler içerisinde olduğu bildirilmiştir (18).

Patogenez mekanizması, kusma sırasında özofagus alt sfinkterinin yetersiz gevşemesi ve mide içeriğinin dışarı atılması sırasında özofagogastrik bileşke bölgesinin gerilip yırtılmasıdır. Mallory-Weiss yırtığı nedeniyle üst GİS kanama ile başvuran hastaların yaklaşık yarısında daha önceden bulantı, öğürme, karın ağrısı ya da kusma öyküsüne rastlanmaz. Mallory-Weiss yırtığına bağlı kanamalar, üst GİS kanamalarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Kanamalar genellikle şiddetli değildir ve cerrahi müdahale gerektirmeden durur. Bazı olgularda masif hematemez de oluşabilir. Ağır kan kaybı görülen olgularda da genellikle vazokonstriktif ilaçlar, transfüzyonlar, balon tamponadı gibi destek tedaviler yeterli olmaktadır. İyileşme sıklıkla minimal sekelle veya sekelsiz olarak oluşur (21).

### 2.3.1.2.5. Diğer Nedenler

Üst GİS kanamalarının diğer nedenleri arasında; Stres ülseri, arteriyovenöz malformasyonlar, maligniteler, Hereditör hemorajik telanjiektazi (Osler- Rendu-Weber Hastalığı), gastrik antral vasküler ektazi, hemobilia sayılabilir (12). Kulak, burun ve boğaz gibi üst solunum solunum yoluna açılan yollar kaynaklı kanamalar GİS kanamasını taklit edebilir. Aortik greftlere sekonder oluşan aortoenterik fistüller nadir görülür ancak akılda tutulmalıdır (18).

### 2.3.1.3. Üst GİS Kanamalarında Klinik

Öyküde hematemez ve melena olması üst GİS kanaması için karakteristik bir semptomdur. Yavaş seyreden, kronik veya gizli kanamalarda, yorgunluk, dispne, anjina gibi

anemi ve hipoksiye bağlı semptomlar; hızlı ve daha fazla olan kanamalarda ise senkop, konfüzyon gibi ani volüm kaybına bağlı semptomlar ön plandadır. Hastaların büyük çoğunluğunda ağrı Őikayetlerine rastlanmaz. Ancak peptik ülser mevcut ise, epigastrik yanma hissi ve/veya sağ üst kadran ağrısı olabilir. Öyküde üst GİS kanama için risk faktörü olarak yakın zamanda NSAİİ alımı, steroid veya alkol kullanımı, H.pilori enfeksiyonu, siroz ve kronik karaciğer hastalığı varlığı sorgulanmalıdır. Hastada kan kaybının derecesine göre taşikardi, takipne, hipotansiyon ve Şok bulguları gelişebilir. Ağır volüm kaybında soluk ve soğuk deri, kapiller geri dolunda yavaŐlama gibi fizik bulgular eşlik eder. Hastada perforasyon gelişmiş ise akut batın bulguları ortaya çıkar. Özofagus varis kanamasında, fizik muayenede splenomegali ve asit gibi portal hipertansiyonun mekanik komplikasyonları saptanabilir (91).

#### **2.3.1.4. Üst GİS Kanamalarında Laboratuvar**

GİS kanamasıyla gelen hastada en önemli ve ilk istenmesi gereken tetkik kan grubu tayini ve cross-match için alınan kan örneğidir. Bir diğer önemli tetkik ise tam kan sayımıdır. Hematokrit değerini görmek önemlidir ancak her zaman gerçek kan kaybını yansıtmayabilir; bunun için kontrol tam kan sayımı yapılmalıdır. Ayrıca BUN, kreatinin, elektrolitler, kan Őekeri, koagülasyon testleri ve karaciğer fonksiyon testleri de istenmelidir.

Üst GİS kanamalarında hemoglobinin sindirim ve emiliminin sonucu olarak BUN değerleri artar, BUN/kreatinin oranı 30'un üzerine çıkar. Koagülasyon testlerinde INR, APTT, trombosit değerleri, antikoagülan ilaç kullanımı ve altta yatan karaciğer hastalıklarının saptanmasında yol göstericidir. EKG, anemi nedeniyle hipoksiye sekonder gelişen iskemik kalp hastalıklarını göstermek açısından değerlidir.(18).

#### **2.3.1.5. Üst GİS Kanamalarında Tanı**

Üst GİS kanamadan Őüphelenilen tüm hastalara nazogastrik aspirasyon yapılmalıdır. Nazogastrik aspiratta kan olması, aktif üst GİS kanamasını göstermekle birlikte bu işlemin duyarlılığı %80'dir ve hastaların %10-20'sinde kanamaya rağmen aspiratta kan bulunmayabilir. Bunun nedeni ise tüpün uygun biçimde yerleŐtirilmemesi, pilor spazmı ve piloral tıkanıklık nedeniyle kanın duodenumdan mideye geri geçişinin engellenmesidir. Eğer aspiratta kan yoksa ya da safra mevcutsa tüp çekilebilir (12). Nazogastrik tüp uygulaması ayrıca kanamanın hızını, tekrar kanamanın saptanmasını veya kanamanın devam etme durumunun belirlenmesini gösterir, bu durumlarda nazogastrik tüp yerinde bırakılabilir. Hastada hemodinamik stabilizasyon sağlandıktan sonra eğer kontrendikasyon yoksa tanı ve tedavide önemli bir yere sahip olan endoskopi planlanmalıdır (11). Endoskopi mümkün olduğunca en kısa sürede yapılmalıdır. Ancak kanama durmuşsa ya da minimum ise endoskopi elektif olarak yapılabilir (12). Endoskopinin üst GİS kanamanın yerinin belirlenmesinde sensitifitesi %92, spesifitesi %100'dür (11). Ayrıca bu işlem H.pilori enfeksiyonu için ve malignitelerin saptanması amaçlı biyopsi alınmasına olanak sağlar.

Bir diğer tanı yöntemi olan Baryumlu ÖMD grafilerinin üst GİS kanamalarında sensitivitesi %54'tür. Ancak üst GİS kanamalarda baryumlu ÖMD grafilere, daha sonra yapılacak olan endoskopi, anjiyografi ve cerrahiye etkileyebileceğinden dolayı kontrendikedir. Dikkatli bir endoskopik inceleme sadece kanamanın yerini belirlemekle kalmaz yeniden kanama, mortalite ve morbidite açısından prognozu tahmin etmek için de fayda sağlar (11). Üst GİS kanamaları %6-14 oranında değişen mortaliteye sahiptir. Bu hastalarda endoskopi

aciliyetini ve endoskopik tedavi gereksinimini belirlemek amacıyla hızlı klinik değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bu hastaların değerlendirilmesi sırasında kullanılan sınıflandırmalar özellikle riskli gruptaki hastaların belirlenerek gelişebilecek komplikasyonların ön görülmesi konusunda bize yardımcı olmaktadır (97). Yaş, eşlik eden hastalıkları, şok varlığı, endoskopik tanı, hemoglobün değeri, ülser boyutu, kan transfüzyonu gerekliliği yeniden kanama ve mortaliteyi öngörme açısından önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir (98). Bu amaçla kullanılan, Rockall , Glaskow-Blatchford (GB), Forrest, Cedars Sinai' gibi risklerin belirlenmesinde kullanılan skorlar riskleri belirleme bakımından etkin bulunmuşken mutlak kötü sonuçları öngörmede etkinlikleri yapılan çalışmalarda düşük bulunmuştur. Şok indeksi özellikle kardiyovasküler durumda göz önünde bulundurularak hastaların monitorizasyonunda ve takibinde etkin ve basit bir yöntem olarak görülmektedir. Ancak diğer risk skorlama sistemleriyle birlikte kullanıldığında etkinliği belirlenmiştir (100). Bu konuda birçok sınıflama kullanılmakla birlikte bunlar arasında demografik ve metodolojik farklılıklar olmasına rağmen yine de yapılan farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar hemen hemen birbirine benzer sonuçlar vermektedir. Varis dışı üst gastrointestinal kanaması olan hastalarında risk skorlarına klinik değişkenleri ekleyerek sonucu tahmin etme kabiliyetimizi artırabilmekteyiz. En sık kullanılanları ise Rockall ve GB skorudur ve Rockall sınıflaması yapılan bir çalışmada özellikle varis dışı üst GİS kanamalarında ölümü tahmin etme açısından diğer skorlardan daha etkin olarak görülmüştür (101).

Skorlamalarda yalnızca endoskopik parametreleri içerenler, sadece klinik parametreleri içerenler ve her ikisi bir arada içerenler olmak üzere üçe ayrılmaktadır:

Yalnızca endoskopik bulgulara dayananlar; Forrest sınıflaması endoskopideki ülser bulgularına dayanarak yeniden kanama açısından hastanın yüksek ve düşük riskli olarak sınıflandırıldığı bir sistemdir (102). Ia hemorajik lezyonlar yüksek riskli ve kanamanın devam etmekte olduğu, Ib sızıntı şeklinde olan kanamalar, IIa kanamayan ancak görünen damarsal yapılar, IIb yapılmış pıhtıyla kaplı lezyon, IIc düşük riskli lezyon olup ülser tabanında hematine rastlanırken III de ise ülser tabanı temizdir. Ia, Ib ve IIa lezyonu olan hastaların tedavisi endoskopik olarak yapılmalıdır. IIb'de ise yapışık olan pıhtı kaldırılarak güçlü bir şekilde irrigasyon sağlanarak lezyon altı tedavi edilmeye çalışılır (103). Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir. Resim 3'te gösterilmiştir.

Endoskopik ve klinik bulguların birlikte kullanıldığı sınıflamalar içerisinde en sık Rockall skoru kullanılmaktadır. Bununla birlikte Baylor Kanama Skoru (BKS), Cedars- Sinai Medical Centre Öngörü İndeksi (CSMCÖİ) ve daha yeni ortaya konulan Progetta Nazionale Emorragia Digestiva Skoru'da (PNEDS) vardır.

Üst GİS kanamalarında mortaliteyi tahmin etmek için kullanılan Rockall sınıflaması yaş, hemodinamik durum, hastanın eşlik eden hastalıkları, endoskopik tanı ve hastanın kanamasına ait olarak yeniden kanama, cerrahi ya da ölüm riskinin varlığı, endoskopik cerrahi endikasyonlarını içeren başlıklardan oluşmaktadır.

BKS ise varis dışı kanamaların yeniden kanamasını öngörmede kullanılan bir sınıflamadır. Pre-endoskopik, endoskopik ve post-endoskopik skor olarak değerlendirilmektedir.

CSMCÖİ ise aslında üst GİS kanamalarında başvuru sırasında kullanılan bir klavuz olarak ortaya çıkmıştır. Endoskopik bulgulara, hemodinamik instabiliteye, eşlik eden

hastalıklara ve semptomların zamanı gibi bağımsız değişkenlere dayandırılan bir sistemik yaklaşımdır.

PNDES 30 günlük mortaliteyi ön görmeye kullanılan bir sınıflama olup temelde sekiz klinik ve iki laboratuvar parametresinden oluşmaktadır.

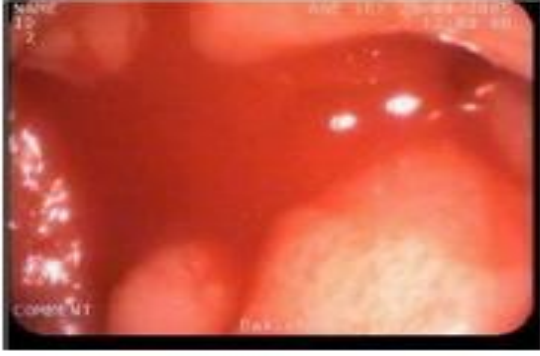
Yalnızca klinik değişkenlere bağlı olarak ise yapılan birçok çalışma sonrasında hastaların acil servis ziyaretleri esnasında hastaların yönetiminde gerekli parametreleri, hastanede de yatarak tedavi edilecek hastaları ve yapılacak endoskopinin zamanını belirlemek amacıyla hekimlere yardımcı olabilmek için geliştirilmiş skorlama sistemleridir. Özellikle yüksek ve düşük risk grubundaki hastaları belirleyerek acil müdahale gerektiren hastaların ve ayaktan acil servisten hastanın taburcu edilebilmesinin belirlenmesinde etkindirler. Bunlar içerisinde Rockall (hastanın yaşı, hemodinamik durum ve eşlik eden komorbid hastalık varlığı) , Glasgow-Blatchford skoru (kalp hızı, hemoglobin değeri, BUN değeri, sistolik kan basıncı, melena varlığı, senkop, hepatik hastalık ya da kalp yetmezliği) yanı sıra son dönemde literatürde tarif edilen AIMS65 ve T-skor gibi sınıflamalarda geliştirilmiştir. Saltzman ve arkadaşları albumin seviyesi, INR, değişen mental durum, sistolik kan basıncı ve yaşı içeren kısa bir risk sınıflaması geliştirirken; Tammaro ve arkadaşları ise genel durum, nabız, sistolik kan basıncı ve hemoglobin seviyesinden oluşan dört klinik parametreyi içeren başka bir sınıflama geliştirmiştir.

Özellikle Rockall skoru, yapılan çalışmalar sonucunda endoskopik ve klinik risk faktörlerine göre değerlendirilerek hastaların yeniden kanama ihtimalini ve ölümlerle sonuçlanmasını belirlemede etkin olarak bulunmuştur (104).

**Tablo 2. Forrest Sınıflaması ve Yeniden Kanama Oranları (15)**

<b>Sınıf</b>	<b>Endoskopik Bulgu</b>	<b>Yeniden Kanama oranı (%)</b>
<b>Ia</b>	Aktif Kanayan damar	80-90
<b>Ib</b>	Sızıntı Şeklinde Kanama	10-30
<b>IIa</b>	Görünen damar	50-60
<b>IIb</b>	Pıhtıyla kaplı	25-35
<b>IIc</b>	Hematinle kaplı	0-8
<b>III</b>	Normal	0-12

### Resim 3. Endoskopik Forest Sınıflaması



**Forrest Ia Aktif Kanama**



**Forrest Ib Sızıntı Şeklinde Kanama**



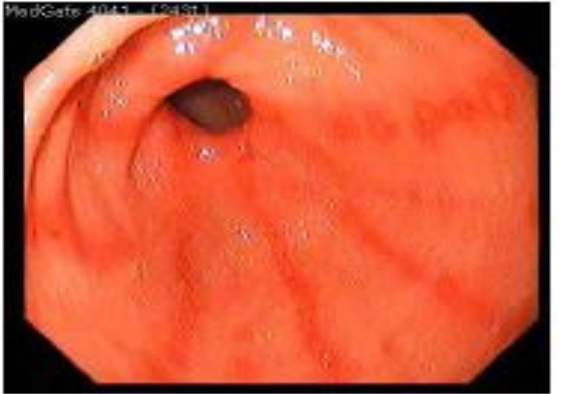
**Forrest IIa Görünen Damar**



**Forrest IIb Pıhtı ile Kaph**



**Forrest IIc Hematin ile Kaph**



**Forrest III Normal**

### 2.3.1.6. Üst GİS Kanamalarında Prognoz

Üst GİS kanamalarında tüm gelişmiş tanı ve tedavi teknik ve olanaklarına rağmen, mortalite hala önemli bir sorun olarak seyretmektedir. Mortalite ve yeniden kanama açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi, yapılacak olan endoskopik hemostaz ve endoskopi sonrası hasta bakımını geliştirmede yardımcı olmaktadır. Minör kanaması olan düşük riskli hastaların belirlenmesi, tedavinin ayaktan planlanmasına olanak sağlar. Tablo 7 ve 8'de gösterilmiştir.

Üst gastrointestinal sistem kanamalarının mortalite riskinin belirlenmesi amacıyla Rockall skorlaması ve Glasgow-Blatchford skorlaması kriterleri kullanılmaktadır (28).

Blatchford skorlaması; klinik ve laboratuvar bilgilerine dayanan, endoskopi öncesi klinik müdahale gerektiren hastaların ayırımında için kullanılır ve 0'dan büyük puanlar klinik müdahale gerekliliğini gösterir. Glasgow-Blatchford skorlamasında 0 puan alan (BUN<18 mg/dl, Hemoglobün erkeklerde  $\geq 13$  gr/dl, kadınlarda  $\geq 12$  gr/dl, sistolik kan basıncı  $\geq 110$  mmHg, kalp atımı <100/dk olması, melena, senkop, kalp ve karaciğer yetmezliğinin bulunmaması) hastalar düşük riskli kabul edilir. Bu hastalar endoskopi yapılmadan güvenle taburcu edilebilir. Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 3. Forrest Sınıflaması ve Endoskopik Tedavi (11)**

Endoskopik Görünüm	Sıklık (%)	Yeniden kanama riski (%)	Endoskopi tedavi sonrası yeniden kanama riski (%)
Aktif arteriel kanama	12	80-90	15-30
Görünen damar	22	40-50	15-30
Yapışık pıhtı	10	30-35	0-5
Sızıntı şeklinde kanama	14	10-20	0-5
Flat spot	10	5-10	0
Temiz taban	32	5-10	0

**Tablo 4. Glasgow-Blatchford Kanama Skorlaması (18)**

	<b>Skor</b>
<b>BUN (mg/dl)</b>	
< 18	0
18-22	2
23-27	3
28-70	4
>70	6
<b>Hemoglobin (g/dl)Erkek</b>	
≥13	0
12-12,9	1
10-11,9	3
<10	6
<b>Hemoglobin (g/dl)Kadın</b>	
≥12	0
10-11,9	1
<10	6
<b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>	
≥110	0
110-109	1
90-99	2
<90	3
<b>Diğer</b>	
Nabız ≥100 atım/dk	1
Melena	1
Senkop	2
Karaciğer Hastalığı*	2
Kalp Yetmezliği**	2
* Akut veya kronik KC hikayesi/Klinik Bulgu/Laboratuar Bulgusu **Kalp Yetmezliği Hikayesi/Klinik Bulgu/EKG Bulgusu Minimum Skor:0 Düşük Risk:0 puan Maksimum Skor:23 Yüksek Risk:1-23 puan	

**Tablo 5. Rockall Risk Skorlaması (29)**

Özellik	Skor			
	0	1	2	3
Yaş	<60	60-79	≥80	-
Komorbidade	-	-	İKH,KKY	BY,KCY,MM
Endoskopik tanı	Mallory-weiss yırtığı ya da lezyon olmaması	Peptik ülser Eroziv özafajit	Üst GİS malignite	-
Major yeni kanama	Temiz tabanlı ülser veya hematinle kaplı	-	Üst GİS'te kan,pıhtı,görünen damar,kanama	
İKH:iskemik kalp hastalığı BY:Böbrek Yetmezliği KCY:karaciğer Yetmezliği KKY:konjestif kalp yetmezliği				
Minumum skor:0 Maksimum skor:11 düşük risk:0-2 puan orta risk:3-4 yüksek risk:5-11				

Klinik Rockall skorlaması endoskopik bulgular dikkate alınmaksızın sadece klinik verilere dayanır. Hastanın yaşı, şok varlığı ve komorbidade durumu değerlendirilir. Yeniden kanama ve artmış mortalite gibi yüksek riskli üst GİS kanamalı hastaları belirlemek için kullanılır. Rockall sınıflamasında da 0'dan büyük skorlar, yüksek risk açısından yol göstericidir. Tam Rockall skor ise hem klinik hem de endoskopik bulgularları içerir. Elde edilen skor 2'den büyük ise, hasta yeniden kanama ve ölüm açısından yüksek risklidir denebilir (30). Tablo 5'te gösterilmiştir.

Üst GİS kanaması nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda Rockall ve Glasgow-Blatchford skorlamalarının karşılaştırıldığı prospektif kohort bir çalışmada Glasgow-Blatchford skorlaması, riski tahmin etme açısından üstün bulunmuştur (28). Chen ve arkadaşlarının üst GİS kanamalarında kullanılan risk skorlarını değerlendirdikleri retrospektif bir çalışmada ise 354 hastanın kayıtları incelenmiştir. Hastaların 246 tanesi kan transfüzyon ihtiyacı, yeniden kanama ve cerrahi durum gibi nedenlerle yüksek riskli hasta olarak kabul edilmiştir. Bu yüksek riskli 246 hastanın; Blatchford skorlaması 245 (99,6%)'ini, Klinik Rockall skorlaması 222 (90,2%)'sini, Tam Rockall sınıflaması 224 (91,1%)'ünü yüksek riskli olarak değerlendirirken; sonuç olarak Blatchford Sınıflaması klinik müdahale gerekliliği, yeniden kanama ve ölüm riskini belirlemede diğer skorlara göre daha sensitif bulunmuştur (29). Tablo 6'da gösterilmiştir.



**Tablo 6. Blatchford ve Rockall Sınıflamasının Karşılaştırılması (29)**

<b>Blatchford Skoru, Klinik Rockall Skoru ve Tam Rockall Skorunun yüksek risk grubundaki hastalarda karşılaştırılması</b>			
<b>Blatchford Skorlaması</b>	<b>Yüksek riskli hastalar</b>	<b>Yeniden kanama</b>	<b>Ölüm</b>
Sensitivite	99,6 (97,7-99,9)	100 (85,7-100)	100 (43,8-100)
Spesifitesi	25,0 (17,8-33,9)	8,5 (5,9-12,0)	8,0 (5,6-11,3)
Pozitif prediktif değer	75,2 (70,2-79,5)	7,1 (4,7-10,4)	0,9 (0,3-2,7)
Negatif prediktif değer	96,4 (82,3-99,4)	100 (87,9-100)	100 (87,9-100)
<b>Klinik Rockall Skorlaması</b>			
Sensitivite	90,2 (85,9-93,4)	69,6 (49,1-84,4)	100 (43,8-100)
Spesifitesi	38,0 (29,4-47,4)	17,5 (13,8-22,0)	18,5 (14,8-23)
Pozitif prediktif değer	76,8 (71,6-81,3)	5,5 (3,4-8,8)	1,0 (0,4-3)
Negatif prediktif değer	63,1 (50,9-73,8)	89,2 (79,4-94,7)	100 (94,4-100)
<b>Tam Rockall Skorlaması</b>			
Sensitivite	91,1 (86,8-94,0)	87,0 (67,9-95,5)	33,3 (6,1-79,2)
Spesifitesi	77,8 (69,1-84,6)	31,1 (26,4-36,3)	29,6 (25-34,6)
Pozitif prediktif değer	90,3 (86,0-93,4)	8,1 (5,3-12,1)	0,4 (0,1-2,2)
Negatif prediktif değer	79,2 (70,6-85,9)	97,2 (92,0-99,0)	98 (93,4-99,5)
Değerler % 95 güven aralığındadır			

**Tablo 7. Yeniden kanama ve mortalite için klinik prediktörler (13)**

• Yaş>65
• Komorbidite
• Hematemez
• Genel sağlık durumunun kötü olması
• Rektal muayenede taze kan olması
• Nazogastrik aspiratta taze kan olması
• Düşük hemoglobin seviyeleri
• Artmış transfüzyon ihtiyacı

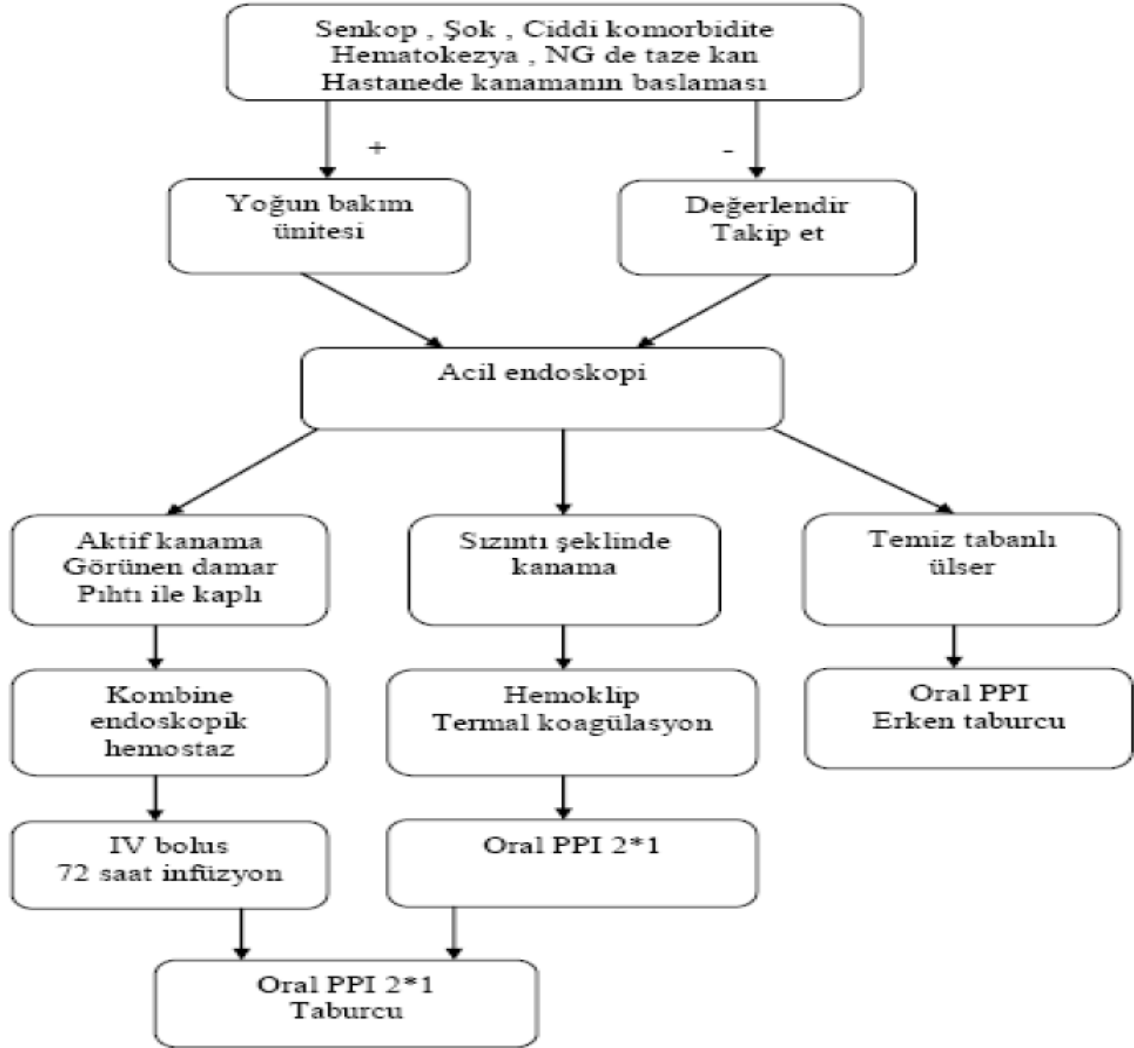
**Tablo 8. Yeniden kanama ve mortalite için endoskopik prediktörler (13)**

• -Ülser tabanında riskli lezyon
✓ Aktif kanama
✓ Fıskırır şeklinde kanama
✓ Sızıntı şeklinde kanama
✓ Görünen damar
✓ Yapışmış pıhtı
• Ülser boyutu >2 cm
• Ülser lokalizasyonu (mide ve/veya duodenumun posteriorunda olması)

### 2.3.1.7. Üst GİS Kanamalı Hastaların Yönetimi

Üst GİS kanamalı hastaların yönetim algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir.

**Şekil 1. Üst GİS kanama tanı ve tedavi algoritması (17)**



### 2.3.1.8. Üst GİS Kanamalarında Tedavi

#### 2.3.1.8.1. Medikal Tedavi

Hastanın anamnez, fizik muayene ve tedavisi eş zamanlı başlar. Tedavide öncelik ve amaç hemodinamik stabilizasyonun sağlanmasıdır. Havayolu, solunum, dolaşım ve nörolojik değerlendirilme yapılmalıdır. Havayolu kontrolü, hem hastanın solunum fonksiyonlarının idamesi hem de kanın trakeaya aspirasyonunun önlenmesi açısından sağlanmalıdır. Oksijen desteği verilir ve kardiyak monitorizasyon yapılmalıdır. Sıvı replasmanına kristaloidlerle başlanmalı ve hemorajik şokun evrelerine göre kan replasmanı ve cerrahi metodlar tedaviye eklenmelidir. Bolus 2 litre kristaloid verilmesini takiben organ perfüzyon bozukluğu ve vital bulgulara düzelmeme halinde kan replasmanı ve cerrahi tedavinin gerekli olduğu unutulmamalıdır. Hemodinamik stabilizasyon sağlandıktan sonra etiyolojiye yönelik tedavilere başlanmalıdır (18). Tablo 9'da gösterilmiştir.

Peptik ülser hastalığının en sık görülen nedenleri, H.Pilori enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımıdır. Bu nedenle hastalarda; varsa-NSAİİ kullanımı kesilmeli, H.Pilori enfeksiyonu tedavi edilmelidir. Mide asitinin platelet agregasyonunu inhibe ettiği ve pıhtı lizisini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (13). Platelet agregasyonunun gerçekleşmesi için pH>6 olması gerekmektedir (15). Bu yüzden asit supressör ajanlar, pıhtıyı stabilize etmek ve hastalığın seyrini iyileştirmek için kullanılmaktadır (13). Çalışmalar, hem intravenöz hem de oral yol ile kullanılan omeprazolün H2 reseptör antagonistlere (H2RA) göre; yeniden kanama riski, hastanede yatış süresi, transfüzyon gerekliliği gibi neticelerde anlamlı bir iyileştirme sağladığını göstermektedir. Bu etkilerini intragastrik pH'yı artırıp, platelet agregasyonunu ve koagülasyonu artırarak göstermektedirler. Etkin asit supresyonu tüm üst GİS kanamalı hastalarda uygulanmalıdır (11). İntravenöz PPI ajanlar, H2RA göre asit supresyonunda daha başarılıdır. Meta analizlere göre yüksek doz PPI tedavisi ( 80mg bolus+ 8mg/saat 3gün) yüksek riskli hastalarda yeniden kanama riskinde ve hastaların cerrahi tedavi görme oranlarında azalma sağlamaktadır (13).

Somatostatin gibi splanknik vazokonstriksiyon yapan ülsere bağlı kanamalarda kullanılabileceğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (15). Üst GİS kanamaları hastalarında traneksamik asit(TXA)'nin faydasının değerlendirildiği 8 randomize kontrollü çalışma incelenmiş; bu hastalara TXA verilmesinin mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (105,106). Ülsere bağlı olmayan üst GİS kanamalarının en sık sebebi varis kanamalarıdır. Varis kanamalarına yaklaşımda ilaç tedavisi olarak vazopressin, terlipressin, oktreotid ve somatostatin gibi vazoaaktif ajanlar; endoskopik olarak band ligasyonu ve skleroterapi; mekanik olarak ise balon tamponadı kullanılır.

Vazopressin, 1960 yılından beri varis nedenli üst GİS kanamalarında kullanılmaktadır. Splenik vazokonstriksiyon yaparak portal kan akımını ve basıncını düşürür. Bu etkin özelliğine rağmen miyokard enfarktüsü ve barsak iskemisi yapması önemli komplikasyonlarıdır. Nitrogliserin ile eş zamanlı kullanımı bu komplikasyonları azaltmada yardımcıdır. Tedaviye 40 ünite/saat infüzyonla başlanır, kanama kontrol altına alındığında doz yarıya indirilir ve 24 saat infüzyon yapılır. Önerilen bir başka metod ise 0,66 ünite/dakika hızında başlanır kanama kontrol altına alınca doz yarıya düşürülür, nitrogliserin ise ilk 6 saatte her 30 dakikada bir 0,6 mg sublingual verilir.

Bir somatostatin analogu olan Oktreotid daha güvenilir olduğundan daha çok tercih edilmektedir. Portal kan akımını ve basıncını düşürerek etki eder. Ayrıca glukagon salınımını inhibe eder. Vazopressine göre daha az yan etki oluşturmakla beraber oktreotidin de yan

etkileri önemlidir. Aritmi, hipertansiyon, hipotansiyon, kardiyak iskemi, barsak iskemisi, pnömoni, pulmoner ödem, baş ağrısı, bulantı ve kusma görülen yan etkilerdir. Tek doz oktreotid tedavisi hem etkisinin az olması hem de taşiflaksiye neden olduğundan önerilmemektedir. Önerilen tedavi şeması 50 mikrogram bolusu takiben 50 mikrogram/saat dozunda 5 gün boyunca infüzyondur (25).

Ülsere bağlı olmayan kanamaların sık görülen bir diğer nedeni de Mallory Weiss yırtıkları olarak adlandırılan gastroözofageal kavşakta olan yırtılmalardır. Üst GİS kanamalarının % 5-14'nü oluşturur. Mallory Weiss yırtığına bağlı kanamalar genellikle kendiliğinden durur. Spontan durmayan kanamalar ise peptik ülser kanamasına benzer yöntemlerle tedavi edilir.

Dieulafoy lezyonu, mide lümeninde submukozada bulunan arterlerin aşınmasıyla oluşur ve Üst GİS kanamalarının nadir bir nedenidir. Tümörler de akut üst GİS kanamalarının nadir nedenleri arasında yer almaktadır. Vasküler lezyonlar nadiren akut kanamaya neden olurken sıklıkla kronik düşük dereceli kan kayıpları ön plandadır. Diffüz gastrik erozyona bağlı kanamalar ciddi hastalık durumdaki hastalarda görülür, endoskopik tedaviye cevap vermez fakat profilaktik tedaviyle önlenbilirler (11).

**Tablo 9. Hemorajik Şokun Evreleri**

Şok evreleri	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
<b>Kan kaybı(ml)</b>	0-750	750-1500	1500-2000	>2000
<b>Kan kaybı(%)</b>	0-15	15-30	30-40	>40
<b>Nabız(atım/dk)</b>	60-100	100-120	120-140	>140
<b>SKB(mmHg)</b>	Normal	Normal	Azalmış	Azalmış
<b>DKB(mmHg)</b>	Normal	Artmış	Azalmış	Azalmış
<b>SS(sayı/dk)</b>	14-20	20-30	30-40	>40
<b>İdrar Çıkışı(ml/kg/dk)</b>	>30	20-30	10-20	0-10
<b>Bilinç Durumu</b>	Normal	Hafif Bozuk	Konfüze	Kapalı
<b>Sıvı Tedavisi</b>	Kristaloid	Kristaloid,kan?	Kristaloid ve kan	Kristaloid,kan ve cerrahi

### 2.3.1.8.2 Endoskopik Tedavi

Üst GİS kanamalı hastaların % 20'lik kısmında kanamalar tekrarlama eğilimindedir ve endoskopik tedavi bu hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (11). Erken endoskopi; GİS kanama nedeniyle başvuran hastalarda ilk 24 saate yapılması planlanan endoskopidir. Böylelikle hem yüksek hem de düşük riskli hastalarda, hastanede kalış süresinde ertelenmiş endoskopiye göre önemli iyileştirme sağlar.

Endoskopi özellikle perforasyon şüphesi ve/veya akut koroner sendrom gibi durumlarda ertelenmelidir. Yeniden kanama açısından düşük riskli hastalar erken endoskopi sonrası taburcu edilebilir. Klinik ve endoskopik olarak düşük riskli hastalarda ise endoskopik tedaviye gerek yoktur. Bu hastalarda günlük tek doz PPI ile farmakolojik tedavi yeterlidir. İlk endoskopinin etkinliğinden emin olunamayan yüksek riskli hastalara kontrol endoskopi uygulanması önerilmektedir (13). Endoskopik tedavi sonrası yeniden kanaması olan hastalarda, ikinci endoskopi anlamlı bir şekilde başarılı olmakta ve cerrahi ihtiyacını azaltmaktadır (11).

#### 2.3.1.8.2.1 Endoskopik Triyaj

Ülsere bağlı kanamaların %75-80'i kendiliğinden durmaktadır. Bu nedenle bu hasta grubunda erken dönemde yapılan endoskopinin etkinliği kısıtlıdır. Ayrıca, yapılan bir prospektif çalışmaya göre; acil endoskopi yapılan üst GİS kanamalı hastaların %20-30'u klinik ve endoskopik olarak yeniden kanama ve mortalite açısından düşük risk kriterlerine sahip olduğundan bu hastaların güvenle taburcu edilebileceğini önerilmiştir (30). Bu durum maliyet açısından da büyük bir fayda sağlamaktadır. Tablo 10'da gösterilmiştir. Yüksek riskli hastalar ise erken dönemde endoskopiye alınmalı ve tedavisine yoğun bakım ünitesinde devam edilmelidir. Acil endoskopi, üst GİS kanamalarında maliyeti düşürmesi açısından da önemlidir. Teşhis ve tedavide hızla standart haline gelmektedir (11).

**Tablo 10. Erken Endoskopi sonrası taburculuk kriterleri (13)**

• Yaşın 60 altında olması
• Hemodinamik instabilite olmaması
• Ciddi hastalık ile birliktelik olmaması
• Hemoglobün düzeyinin 8 g/dl'nin üzerinde olması
• Normal koagülasyon testleri
• Kanamanın hastane dışında başlamış olması
• Endoskopide temiz tabanlı kanam alanı bulunması
• Kalacağı yerde(ev,bakımevi gibi) yeterli desteğin olması ve hastaneye ulaşımında sorun yaşamayacak olması

### **2.3.1.8.2.2. Endoskopik Hemostaz Sonrası Hasta Yönetimi**

Peptik ülser kanamalarında, primer endoskopik hemostaz sonrası yeniden kanama oranı riski %20'dir. İlk endoskopiden 16-24 saat sonra yapılan ikinci bir endoskopinin yeniden kanamayı önlemede faydalı olduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Endoskopik tedavi sonrası hasta yönetiminde önemli noktalardan birisi de, kardiyovasküler hastalıklar gibi hayatı tehdit eden duruma karşı hastayı korumaktır. Peptik ülser kanaması nedeniyle tedavi uygulanan, kardiyovasküler hastalığı olup aspirin kullanan 156 hastayla yapılan bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış bir gruba aspirin erken dönemde başlanırken diğer gruba ise plasebo verilmiştir. Sonuç olarak, 30 gün içinde yeniden kanama oranı aspirin kullananlarda %10,3 olarak tespit edilirken, plasebo kullananlarda %5,4 bulunmuştur. Ancak aspirin kullananlarda mortalite oranı plasebo alan gruba göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuş. Bu çalışmada GİS kanamalı hastalarda endoskopik tedavi uygulandıktan sonra erken dönemde aspirin kullanımına yeniden başlamanın mortaliteyi azalttığını göstermekle birlikte bu hastalarda yeniden kanama riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Endoskopik tedaviden sonra; bolus ve devamında infüzyonla uygulanan PPI tedavisi ülserin yeniden kanamasında koruyucu olabilmektedir (28).

### **2.3.1.8.2.3. Balon Tamponad**

Üst GİS kanamalarına müdahalede günümüzde nadir olarak başvuru olan bir tedavi yöntemi olan balon tamponad, Sengstaken-Blakemore tüpü ya da çeşitleri kullanılır. Terapotik endoskopi yapılan kadar sadece geçici bir çözüm olarak uygulanabilir. Mukozal ülserasyon, özofagus veya mide rüptürü, asfiksi, trakeal kompresyon, aspirasyon gibi komplikasyonlar gelişebilir. Pulmoner komplikasyonların engellenmesi amacıyla balon tamponad öncesi profilaktik olarak endotrakeal entübasyon yapılması önerilmektedir. Tüp oral ya da nazal yerleştirilebilir. Daha sonra gastrik balon şişirilir. Eğer kanama durmazsa, monometreyle kontrol edilerek basınç 40-50 mmHg'ı aşmayacak şekilde özofageal balon şişirilir. Daha sonra balonu yerleşimini kontrol amacıyla radyolojik doğrulama yapılması önerilmektedir (18).

### **2.3.1.8.2.4. Sekonder Profilaksi**

Üst GİS kanamalı hastalarda kanama kontrol altına alındıktan sonra, hastalara H.pilori testi yapılmalı ve eğer sonuç pozitifse eradikasyon tedavisine mutlaka başlanmalıdır. Test negatifse, yanlış negatiflik olasılığından dolayı taburcu edildikten sonra test tekrarlanmalıdır.

NSAİİ kullanan hastada üst GİS kanama gelişmesi halinde, NSAİİ kesilmeli ya da COX2 inhibitör (kontraendikasyon yoksa) ve PPI birlikte verilmelidir. COX2 inhibitörü ve PPI kombinasyonu kullanımında, NSAİİ ve PPI kombinasyonu ya da sadece COX2 inhibitör kullanımına göre yeniden kanama riskinin daha az olduğu görülmüştür.

Düşük doz ASA kullanan hastalarda, kardiyovasküler risk yeniden kanama riskine göre daha önemli olduğu için ASA tekrar başlanmalıdır. ASA kullanımı sırasında üst GİS kanaması geçiren ve kardiyovasküler koruma ihtiyacı olan hastalara PPI ile profilaksi başlanmalıdır. Çünkü ASA yalnızca klopidogrel kullanımına çevrilirse kanama riski devam

etmektedir (13). ASA'nın klopidogrel veya antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanımının, yalnızca aspirin kullanımına göre GİS kanama riskini daha fazla artırdığı gösterilmiştir (31).

#### 2.3.1.8.2.5. Tekrar Kanama Geçiren Üst GİS Kanamalı Hastaların Yönetimi

Yeniden kanama olduğu takdirde, cerrahi operasyon ihtiyacını azaltmak amacıyla ikinci bir endoskopik tedavi yapılması önerilmektedir. Tablo 11'de gösterilmiştir. Endoskopik tedavide başarısız olursa cerrahi tedaviye başvurulmalıdır. Perkütan embolizasyon da cerrahi tedaviye alternatif olarak uygulanabilir.

**Tablo 11. Tekrarlayan Kanamalarda Prediktör Faktörler (32)**

• Hemoglobün < 8 g/dl
• Yaş > 60
• Şok varlığı
• Koagülopati
• >1 cm ülser çapı
• Aktif kanama
• Sızıntı şeklinde kanama
• Görünen damar
• Pıhtı ile kaplı lezyon

#### 2.3.1.8.3 Cerrahi Tedavi

Yapılan medikal veya endoskopik tedaviye rağmen kanamanın devam ettiği olgularda cerrahi tedavi düşünülür. Ancak cerrahi öncesi ikinci bir endoskopi yapılması da önerilen bir metoddur. Tablo 12 ve 13'te gösterilmiştir. Endoskopinin yapılamadığı veya başarısız olduğu durumlarda cerrahi ön plana çıkmaktadır (13).

**Tablo 12. Cerrahi için Yüksek Risk Faktörleri (33)**

• Şok ve akut anemi tablosu
• Başka bir komorbidite nedeniyle hastanede yatıyor olmak
• Endoskopide aktif kanama veya görünen damar olması
• Koagülopati olması

**Tablo 13. Cerrahi Endikasyonlar (32, 34)**

• Resüsitasyona cevap vermeyen kanama
• Endoskopi ile kanamanın kontrol edilememesi
• İlk 24 saat içinde >6 ünite kan replasmanı
• 48 saat içinde kanamanın tekrarlaması
• Kanama ile başvuran hastalar
• Posterior duodenumda >2 mm görünen damar

## 2.3.2 Alt Gastrointestinal Sistem Kanamaları

### 2.3.2.1 Alt GİS Kanamalarında Epidemiyoloji

Alt GİS kanamaları gastrointestinal kanalda Treitz ligamentinin distalinden kaynaklanan kanamalardır. Erkeklerde ve yaşlılarda daha sık görülür. Üst GİS kanamalarına göre daha nadir görülmekle birlikte, acil servislerde sık karşılaşılan ve hayatı tehdit eden klinik bir durumdur. Alt GİS kanamalarının yıllık insidansı yaklaşık 20/100000'dir (18).

Alt GİS kanamalarının görülme riski yaş birlikte artmaktadır. 80'li yaşlarda görülme oranı yaklaşık 200/100000 civarındadır ve mortalite oranı %5'ten daha azdır. Bu ölümlerin sebebi ise kontrol edilemeyen kanamadan daha çok komorbid hastalıklar ve nazokomiyal komplikasyonlardır (35).

### 2.3.2.2 Alt GİS Kanamalarında Etyoloji

Kanamalar genellikle kolonda ve anorektal bölgede görülür. Ağrısız hematokezya sık rastlanan semptomdur. Hemotakezya sebepleri Tablo 15'te gösterilmiştir. Anorektal sebepler içerisinde en sık neden divertikülozistir. İnternal hemoroid, neoplazmlar, iskemik kolit diğer sık görülen nedenlerdir. Ortostatik hipotansiyon sıklıkla görülmez eğer ortostatik hipotansiyon mevcutsa üst GİS kanama varlığı da araştırılmalıdır (11). Alt GİS kanama etyolojileri Tablo 14'te gösterilmiştir.

**Tablo 14. Alt GİS Kanamalarında Etyoloji (18)**

• Üst GİS Kanamalar	• Divertikülitler
• Gastrointestinal Karsinom	• Anjiyodisplazi
• AVM	• Mezenter İskemi
• İskemik Kolit	• Meckel Divertikülü
• Hemoroid	• Enfeksiyöz Kolit
• İBH	• Radyasyon Koliti
• Rektal Ülser	• Travma
• Yabancı Cisim	• Prostat Biyopsi Alanları
• Endometriozis	• Dieulafoy Lezyonu
• Kolonik Varis	• Portal Hipertansif Enteropati
• Polip	



**Tablo 15. Hematokezya Etyolojisi (11)**

<b>Hematokezyanın Sık Görülen Sebepleri</b>	<b>Yüzde</b>
• Divertikülozis	32
• İnternal Hemoroid	13
• İskemik Kolit	12
• Rektal Ülser	8
• Kolonik Anjiyodisplazi, Anjiyektazi, Anjiyoma, Radyasyon Telenjektazisi	7
• Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı, Diğer Kolitler	6
• Postpolipektomi	5
• Ülsere Polipler	4
• Kolorektal Kanser	3

### **2.3.2.2.1 Divertikülozis**

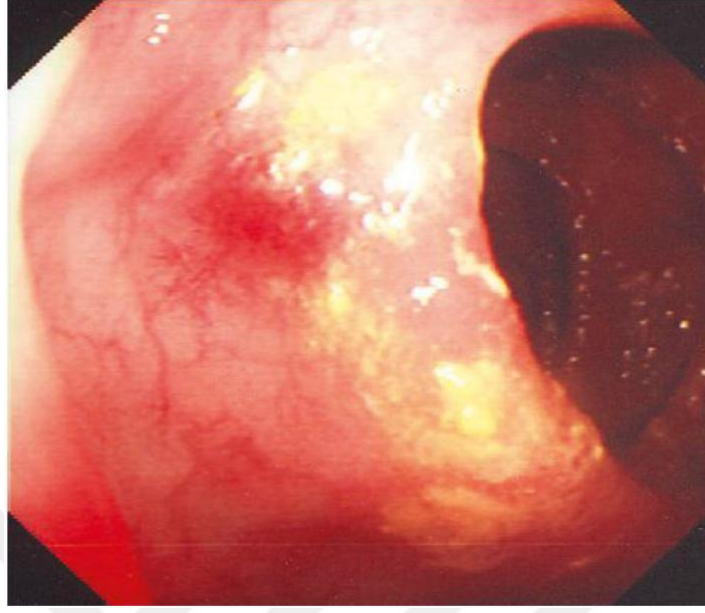
Kolon divertikülozisi, 60 yaş üstündeki hastalarda yaygınlığı % 50'lere ulaşan klinik bir tablodur (21). Divertiküler hastalıklara bağlı kanamalar, tüm GİS kanamalarının % 50-60'ını oluşturlar (15). Kanama divertikül içerisindeki arterin erozyonu sonucunda gerçekleştiği düşünülür. Genellikle ağrısızdır. Masif bir kanama görülebilmekle birlikte genellikle %90'ı kendiliğinden durur. Fakat hastaların %50'sinden fazlasında tekrarlar. En sık inen kolonda görülmekle birlikte çıkan kolon yerleşimli divertiküllerde kanama daha sık görülür (18). Antikoagülan ilaç ve NSAİİ kullanımı alt GİS kanamalı hastaların mortalite ve morbiditesini artırmaktadır. Ayrıca NSAİİ kullanımı divertiküllere bağlı kanama riskini de artırmaktadır (15).

### **2.3.2.2.2 Vasküler Ektazi**

Alt GİS kanamanın diğer nedenleri arasında arteriyovenöz malformasyon ve anjiyodisplazi yer almaktadır. İnce barsaklarda da yerleşebilir ve bu durumda tanısı daha da zordur. Kolonda görülen vasküler ektazilerin gelişimi kronik bir sürece dayanır ve ilerleyen yaşla birlikte görülme oranı artar. Bazı kalıtsal hastalıklar da arteriyovenöz malformasyonların görülme olasılığını artırmaktadır. Ayrıca kalp kapak hastalığı varlığı da kanamaya meyilli vasküler ektazi riskini artırır (18). Resim 4'te gösterilmiştir.

Anjiyografinin kullanılmaya başlanmasıyla anjiyodisplazi tanısı daha sık konulmaya başlanmıştır. Kanamaların %80'i çıkan kolonda ve hepatik fleksurada, % 20'si inen kolon ve sigmoid kolonda görülmektedir. Kanama, kronik anemiye neden olan gizli kanama şeklinden şiddetli rektal kanamaya kadar geniş bir klinik spektruma sebep olabilir. Endoskopide karakteristik kiraz lekesi görüntüsü vardır. Ancak kanayan kolonda endoskopik olarak mukozayı görmek zor olduğundan, anjiyodisplazi tanısı çoğu olguda anjiyografi ile konulmaktadır. Başka sebeplerle yapılan kolonoskopilerde yaşlıların yaklaşık %25'inde anjiyodisplazi tanısı konulmaktadır (15).

**Resim 4. Kolonik Anjiodisplazide Kiraz Lekesi (15)**



#### **2.3.2.2.3 Mezenter İskemi ve İskemik Kolit**

İskemik kolit, intestinal iskeminin en sık nedenidir. Vasküler açıdan fakirlik ve yüksek bakteriyel içerik kolonun iskemiye yatkınlığını artırır. Anevrizma rüptürü, vaskülitler, hiperkoagülabilite, uzamış ağır egzersiz, irritable bağırsak sendromu riski artıran nedenlerdendir. Tanı sıklıkla endoskopi ile konulur. Olguların % 20’de cerrahi girişim gerekli olur.

Mezenter iskemisi, barsak nekrozuna neden olan acil bir durumdur. Superior mezenterik arter trombozu veya embolisi, mezenterik ven trombozu, düşük arteriyel akım ve vazokonstriksiyonla karakterize nonokluzif mezenterik iskemisi başlıca nedenlerdir. Klinik başka intraabdominal patolojileri taklit ettiği için tanısı zordur. Yaş 60 ve üstü, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon varlığı, yeni geçirilmiş Mİ öyküsü, postprandiyal karın ağrısı, kilo kaybı olması mezenterik iskemiyi şüphesini artırır. Tanıda bilgisayarlı tomografinin spesifitesi % 92, sensitivitesi % 64’tür. Agresif tedaviye rağmen prognoz kötüdür. Tanının ilk 24 saatte konulduğu durumlarda dahi sağkalım oranı % 50’dir (18).

#### **2.3.2.2.4 Meckel Divertikülü**

Meckel divertikülü, en sık terminal ileumda yerleşim gösteren embriyonel bir kalıntıdır. Lezyonların yarısından fazlası ektopik mide dokusu içerir. Bu dokudan salgılanan gastrik enzimler mukozayı erozyona uğratarak kanamaya sebep olurlar. Genç popülasyonda daha sık görülmektedir (18).

#### **2.3.2.2.5. Diğer Nedenler**

İnfeksiyöz kolit, radyasyon koliti, rektal ülserler, travma, inflamatuvar bağırsak hastalığı diğer alt GİS kanama sebeplerindendir. Polipler ve karsinomlar da alt GİS kanama ve sıklıkla kronik anemiye neden olurlar. Polipektomi sonrası 3 haftalık dönemde gecikmiş kanama meydana gelebilir. Anorektal kanamaların en sık nedeni hemoroidlerdir. Masif kanamalar nadir görülür.

### 2.3.2.3. Alt GİS Kanamalarında Klinik

Hastalar sıklıkla hematokezya ve melena ile acil servislere başvururlar. Bazen belirgin bir kanama görülmez; hipotansiyon, taşikardi, anjina, senkop, yorgunluk, mental durumda değişiklik gibi nonspesifik bulgularla da gelebilirler (18).

Alt GİS kanamaları kanlı diyare, abdominal ağrı, rektal ve anal semptomlar (ağrı, yanma ve tenesmus) ile başvururlar. Taze rektal kanamanın kaynağının üst GİS kanamaları da olabileceği unutulmamalıdır (15).

### 2.3.2.4. Alt GİS Kanamalarında Laboratuvar

En önemli laboratuvar çalışmaları, tam kan sayımı ve koagülasyon testleridir. Kan grubu tayini ve cross-match çalışılmalıdır. BUN, kreatinin, elektrolitler, glukoz, karaciğer fonksiyon testleri görülmelidir (18).

### 2.3.2.5. Alt GİS Kanamalarında Tanı

Hematokezya ile başvuran hastada dikkatli bir hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla üst GİS kanaması dışlanmalıdır. Divertiküloz öyküsünün varlığı divertiküler kanama şüphesini; abdominal krampı izleyen kanlı diyare iskemik kolit şüphesini artırır. Medikal resüsitasyondan sonra, hastaların büyük bir oranına endoskopik değerlendirme yapılır. Anorektal ya da distal kolondan kanama olasılığının yüksek olduğu hastalarda; sigmoidoskopi, anoskopi ya da her ikisinin uygulanması tüm abdomen kolonoskopi uygulanmasına göre daha hızlı sonuç sağlar.

Alt GİS kanamalı hastaların yönetiminde sıklıkla kolonoskopi tercih edilir. Diğer yöntemlere göre üstünlüğü kolay ulaşılabilir olmasının yanında tanı ve tedavide etkili olmasıdır. Kolonoskopi, olgularda % 75-100 oranında tanı koydurmaktadır (18). Eğer kolonoskopiyle kanamanın yeri belirlenemezse, üst GİS endoskopi uygulanmalıdır. Eğer üst GİS endoskopide de kaynak bulunamazsa; ince barsakların değerlendirilmesi amacıyla kapsül endoskopi yapılmalıdır (11).

Anjiyografi ile kanamanın yerini belirlenebilir ve cerrahi tedavilere kılavuz olabilir. Ayrıca anjiyografiyle, vazokonstriktör ajan infüzyonu ve arteriyel embolizasyon gibi ek tedavi yöntemleri uygulanabilir. Ancak anjiyografinin tanıda kullanılabilmesi için kanamanın yüksek debili olması gereklidir (en az 0,5 ml/dk) (18). Sistolik KB <90 mmHg ve 24 saatlik dönemde en az 5 ünite RBC transfüzyonunun gerekliliği anjiyografin pozitif sonucunun saptanacağına bir göstergesi olarak düşünülebilir (35).

Teknesyum işaretli sintigrafi ise şüpheli kanamalarda kanamanın yerini belirlemek için kullanılır. Anjiyografiye göre daha sensitiftir. 0.1 ml/dk debisinde olan kanamaları yerini bile saptayabilir. Ayrıca aralıklarla meydana gelen kanamaları tespit etmede de değerlidir. Ancak bunun için sistemde en az 3 ml kan birikmiş olmalıdır. Sintigrafi non-invazif ve daha sensitif olduğu için sıklıkla anjiyografiden daha önce kullanılır. Aralıklarla meydana gelen kanamalarda tekrarlanabilir. Yüksek sensitivitesine rağmen, alt GİS kanamalarında sintigrafinin önemi hala tartışmalıdır.

Bilgisayarlı tomografinin alt GİS kanamalarda kullanımı son zamanlara kadar sınırlıydı. Ancak, multidetektörlü tomografinin bulunmasıyla önemli tanısal yöntemlerden biri haline gelmiştir. Multidetektör BT (MDCT) tarama zamanında belirgin bir kısalma sağlar.

Ayrıca MTCT ile arteriyel görüntüleme sağlanır. Domuzlar üzerinde yapılan çalışmalarda dakikada 0,3-0,5 ml olan kanamayı tespit ettiği gösterilmiştir. Kolay ulaşılabilir olması ve kesitsel görüntülerle tanıya ulaşılması Bilgisayarlı tomografinin avantajlarıken diğer taraftan tedavi amaçlı kullanılamaması dezavantajıdır. Diğer dezavantajları içinde ise hastaların radyasyona maruz kalması, bu sebeple tekrarlayan taramaların yapılamaması, metalik objeler ve suturlerin yanlış pozitifliklere neden olabilmesi, kontrast alerjisi ve nefrotoksitesisi sayılabilir. Literatürde; diyabetik nefropatiye sekonder böbrek yetersizliği ve hemodiyaliz gerektiren kontrast nefropatisi olmak üzere iki komplikasyonu bildirilmiştir (35).

### 2.3.2.6. Alt GİS Kanamalarında Prognoz

Üst GİS kanamalarında olduğu gibi öncelikle yapılması gereken ilk tıbbi tedavi hastanın stabilizasyonudur. Travmanın altın kuralı olan ABCD yönetimi burada da geçerlidir. Havayolu kontrolü hem hastanın solunum fonksiyonlarının idamesi hem de kanın aspirasyonunu önlemesi açısından sağlanmalıdır. Oksijen desteği verilip ve kardiyak monitorizasyon yapılmalıdır. Sıvı replasmanına kristaloidlerle başlanmalı ve hemorajik şokun evrelerine göre kan replasmanı ve cerrahi metodlar tedaviye eklenmelidir. Bolus 2 litre kristaloid verilmesini takiben organ perfüzyon bozukluğu ve vital bulgularda düzelme olmaması halinde kan replasmanı ve cerrahi tedavinin gerekli olduğu unutulmamalıdır.

Alt GİS kanamaların % 80'i kendiliğinden durur. Hemodinamik instabilite, tekrarlayan hematokezya, rektal muayenede taze kan gelmesi, hematokrit düzeyinin %35'ten düşük olması, senkop geçirmesi, aspirin kullanımı, ikiden fazla komorbidite, akut batin bulguları artmış morbidite ile ilişkilidir. Altta yatan medikal hastalığı bulunan yaşlı hastalarda, transfüzyon ihtiyacı artmaktadır (18). Kötü prognoz kriterleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Amerika'da alt GİS kanama nedeniyle hospitalize edilen hastalarda mortalite oranı %3,6 iken hastanede izlendiği dönemde alt GİS kanaması gelişen hastalarda ise mortalite oranı %23,1 olarak tespit edilmiştir. Hastaların büyük bir kısmı 4 üniteden daha az kan transfüzyonuna ihtiyaç duyar. Kanama primer epizoddan sonra hastaların %14-38'inde tekrar ederken, sekonder epizoddan sonra ise bu oran %50'lere kadar yükselir. Divertiküllere bağlı kanama tanısı almış hastalarda taburculuk sonrası yeniden kanama oranı 1 yılda %9, 2 yılda %10, 3 yılda %19, 4 yılda %25 civarındadır (36).

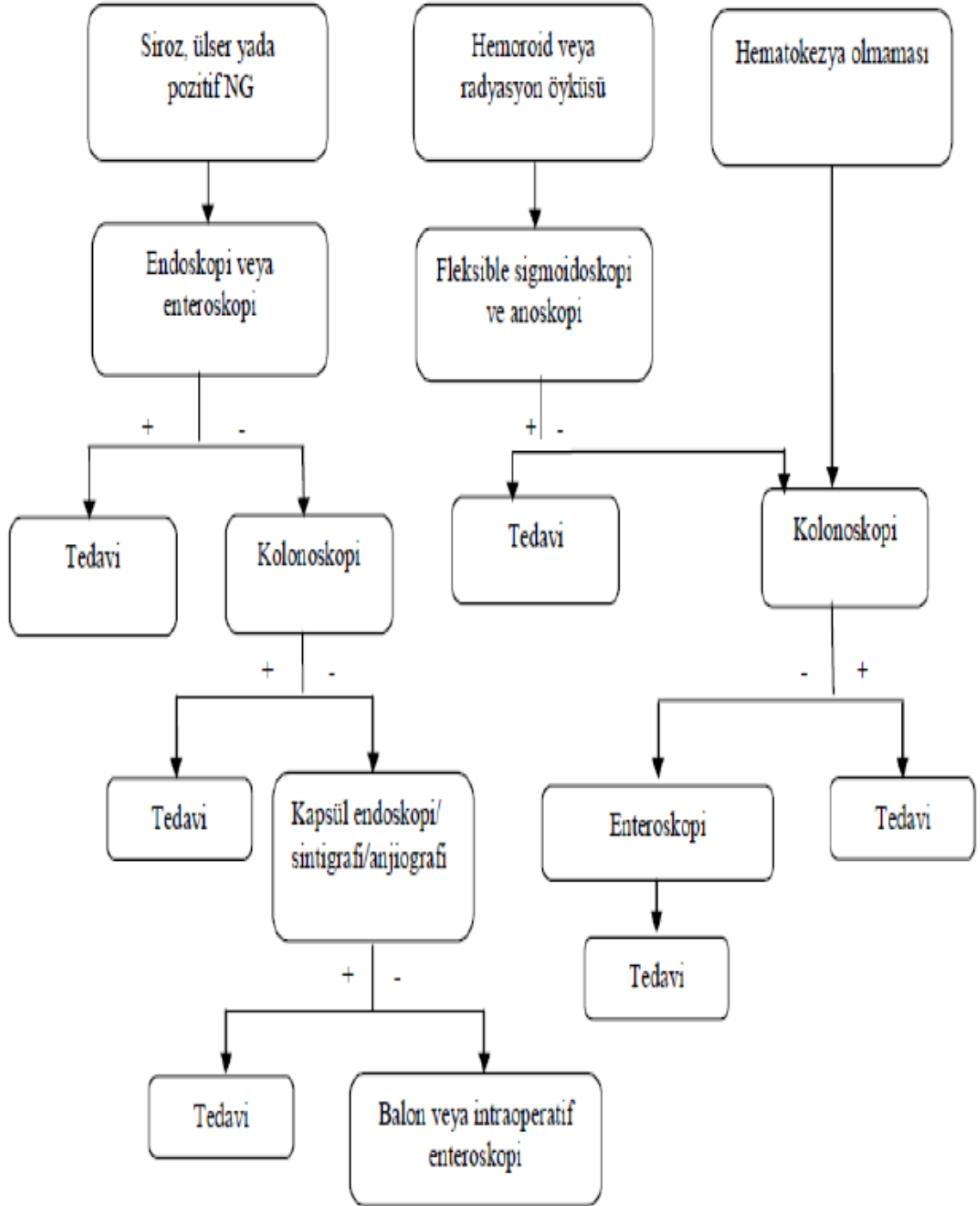
**Tablo 16. Alt GİS Kanamalarında Kötü Prognoz için Risk Faktörleri (35)**

• Hemodinamik İnstabilite(Hipotansiyon,taşikardi,ortostatik hipotansiyon,senkop)
• Devam eden kanama(Rektal muayenede kan görülmesi,hematokezya,başvuruyu takiben 4 saat içinde rektal kanama olması)
• İleri yaş
• Komorbid hastalık varlığı
• Başka bir sebeple hastaneye yatarken meydana gelen kanamalar
• Antikoagulan ve/veya antitrombosit ilaç kullanımı
• Divertiküler hastalık ve anjiyodisplazi hikayesi varlığı
• Evde bakıma muhtaç hastalar
• Akut batın olması
• Anemi(Htc < %35)
• Anormal Kreatin seviyesi
• Anormal beyaz küre sayımı

### 2.3.2.7. Alt GİS Kanamalı Hastaların Yönetimi

Alt GİS kanamaları hastaların yönetim algoritması Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 2. Alt GİS kanama tanı ve tedavi algoritması (11)



### **2.3.2.8 Alt GİS Kanamalı Hastalarda Tedavi**

Alt GİS kanamasının medikal tedavisi üst GİS kanama tedavisine benzer. Kanama odağının kolonoskopik tedavisinde de termokoagülasyon, hemoklipsle epinefrin enjeksiyonu gibi üst GİS kanama tedavisiyle aynı yöntemler kullanılır. Kolon anjiyodisplazilerinin tanısı zordur ve bu hastaların bir kısmında kanama etyolojisinde yanlışlıkla divertiküller suçlanmaktadır.

Anjiyografik embolizasyon ya da vazokonstriktörlerin infüzyonu tedavide %80 başarı sağlar. Fakat bu yöntemde %10 oranında lokal iskemi riski vardır. Cerrahi tedaviye nadiren ihtiyaç duyulur çünkü kanama medikal ve endoskopik tedaviyle genellikle kolaylıkla kontrol altına alınabilir. Malign lezyonlar, diffüz kanayan lezyonlar, iskemik kolit cerrahi tedavinin başlıca endikasyonlarıdır. Eğer kanayan alan preoperatif olarak tespit edilebilirse, subtotal kolektomi yerine segmental kolon rezeksiyonu uygulanması önerilmektedir (11).

#### **2.3.2.8.1 Endoskopik Tedavi**

Endoskopik olarak hemostaz başarılı gibi görünmesine rağmen, henüz optimal teknik belirlenmemiştir. Üst GİS kanamaların hemostazında olduğu gibi enjeksiyon tedavisi, termal koagülasyon, argon plazma koagülasyonu, endoskopik klip, band ligasyonu gibi yöntemler kullanılabilir (35).

#### **2.3.2.8.2. Anjiyografik Tedavi**

Anjiyografik tedavi, cerrahi tedavi öncesinde vazopressin gibi vazokonstriktör madde infüzyonun verildiği bir uygulamadır. Mikrokateterler ve embolik maddeler ile spesifik bir distal arteriyel dalın embolizasyonu da bir başka metod olarak uygulanabilir. Yüksek selektif embolizasyon ile başarı artar ve komplikasyonlar azalır.

Alt GİS kanamalarının tedavisinde anjiyografik yaklaşımları sınırlandıran etken ciddi komplikasyonların gelişmesidir. Bu komplikasyonlar özellikle yaşlılarda ve komorbid hastalığı bulunanlarda daha sık görülür. En sık görülen major komplikasyon barsak infarktudur. Diğerleri ise kontrast alerjisi, nefrotoksisite, hematomlar, trombozlar ve vasküler diseksiyonlar olarak sıralanabilir (35).

#### **2.3.2.8.3. Cerrahi Tedavi**

Cerrahi tedavinin, diğer hemostaz teknikleriyle başarı elde edilememiş, hayatı tehdit eden kanaması olan hastalara uygulanması önerilmektedir. Tablo 17'de gösterilmiştir. Ancak hastaların yaklaşık %60'ında komplikasyon gelişmektedir (35).

**Tablo 17. Alt GİS Kanamalarında Cerrahi Tedavi Endikasyonları (11, 35, 36)**

• Resusitasyona rağmen hipotansiyon ve şok varlığı
• Devam eden kanama (6 üniteden fazla eritrosit süspansiyonu transfüzyonu) ve yapılan kolonoskopi, enteroskopi, sintigrafi ve anjiyografiye rağmen kanamanın kaynağının bulunamaması
• Cerrahi tedavi ile hemostazın sağlanabileceği segmental bir gastrointestinal lezyondan aktif kanama olması
• Hastanın kontrendikasyon oluşturacak bir komorbiditesinin olmaması ve hayati beklentinin olması
• Maligniteler
• Rekürren divertiler hemoraji

Gelişmiş cerrahi tekniklere rağmen mortalite oranı %10 civarındadır. Yaş komorbidite riskini de artırdığından postoperatif mortalite açısından önemli bir risk faktörüdür. Önceden anjiyografik tetkiklerle belirlenen kanama kaynağı lokalizasyonuna göre yapılan sınırlı rezeksiyonda morbidite oranı anjiyografik olarak yeri saptanmadan yapılan cerrahiye göre anlamlı şekilde düşüktür (36).

### **2.3.3. Şüpheli ve Gizli Kanamalar**

Yapılan tüm GİS tarama yöntemlerine rağmen herhangi bir patoloji bulunamayan ancak ısrarlı ve tekrarlayan kanama atakları ile seyreden klinik bir tablodur. Şüpheli kanamalar; melena ile seyreden açık kanamalar, kestane renginde kanamalar veya hematokezya şeklinde; gizli kanamalar ise gaitada gizli kan pozitifliği ve demir eksikliği anemisi şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

#### **2.3.3.1. Şüpheli ve Gizli Kanamaların Epidemiyolojisi**

Hastaneye yatırılan GİS kanamalı hastaların % 5 kadarı şüpheli kanama olarak karşımıza çıkar ve bunların % 75'inde kanamanın üst endoskopi ve kolonoskopinin ulaşmadığı ince barsaklardan olduğu saptanmıştır. İnce barsak kaynaklı kanamaların en sık nedeni olarak anjiyektazi görülmekle birlikte bunu peptik ülser ve tümörler izlemektedir.

Diğer nadir görülen nedenler; hiatal hernilerde görülen ülser olan Cameron ülseri, internal hemoroid ve Dieulafoy lezyonlarıdır.

Gizli kanamaların bir sonucu olan demir eksikliği anemisi sıklıkla erkeklerde ve postmenapozal bayanlarda % 2-5 oranında görülür. Demir malabsorpsiyonu ve hemoliz sonrası sıklıkla karşımıza çıkar. MCV, transferin ve ferritin düzeyi düşük olan hastalarda şüphelenilmelidir (11).

#### **2.3.3.2. Demir Eksikliği Anemisi**

Demir eksikliği anemisi açısından GİS tarama tüm erişkin erkek ve postmenapozal kadınlara yapılmalıdır. İlk yapılacak tetkik kolonoskopidir eğer kolonoskopi negatif ise üst endoskopi yapılmalı. Bu iki tetkik de negatifse kapsül endoskopi düşünülmelidir. Etyolojide Çölyak hastalığı da unutulmamalıdır (11).



### 2.3.3.3. Şüpheli ve Gizli Kanamalarda Etyoloji

Şüpheli ve gizli kanamalarda etyoloji Tablo 18'de gösterilmiştir.

**Tablo 18. Şüpheli ve Gizli Kanamalarda Etyoloji (37)**

<b>1-Kitle Bulguları</b>	<b>4.Enfeksiyöz</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Karsinom</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Amibiyazis</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• &gt;1,5 cm Adenom</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Askariyazis</li></ul>
<b>2-İnflamasyon</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Strongiloides</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Eroziv Özafajit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tüberküloz Enterokolit</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Peptik Ülser</li></ul>	<b>5.Diğer</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Eroziv Gastrit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Epistaksis</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Çölyak Hastalığı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemoptizi</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ülseratif Kolit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Orofaringeal Kanama</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Crohn Hastalığı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pankreatit</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kolit(Nonspesifik)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemobilia</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• İdyopatik Çekal Ülser</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Uzun mesafeli koşu</li></ul>
<b>3.Vasküler Hastalıklar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ağır egzersiz</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vasküler Ektazi</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Portal Hipertansif Gastropati</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Varis</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemanjiyom</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dieulafoy Lezyonu</li></ul>	

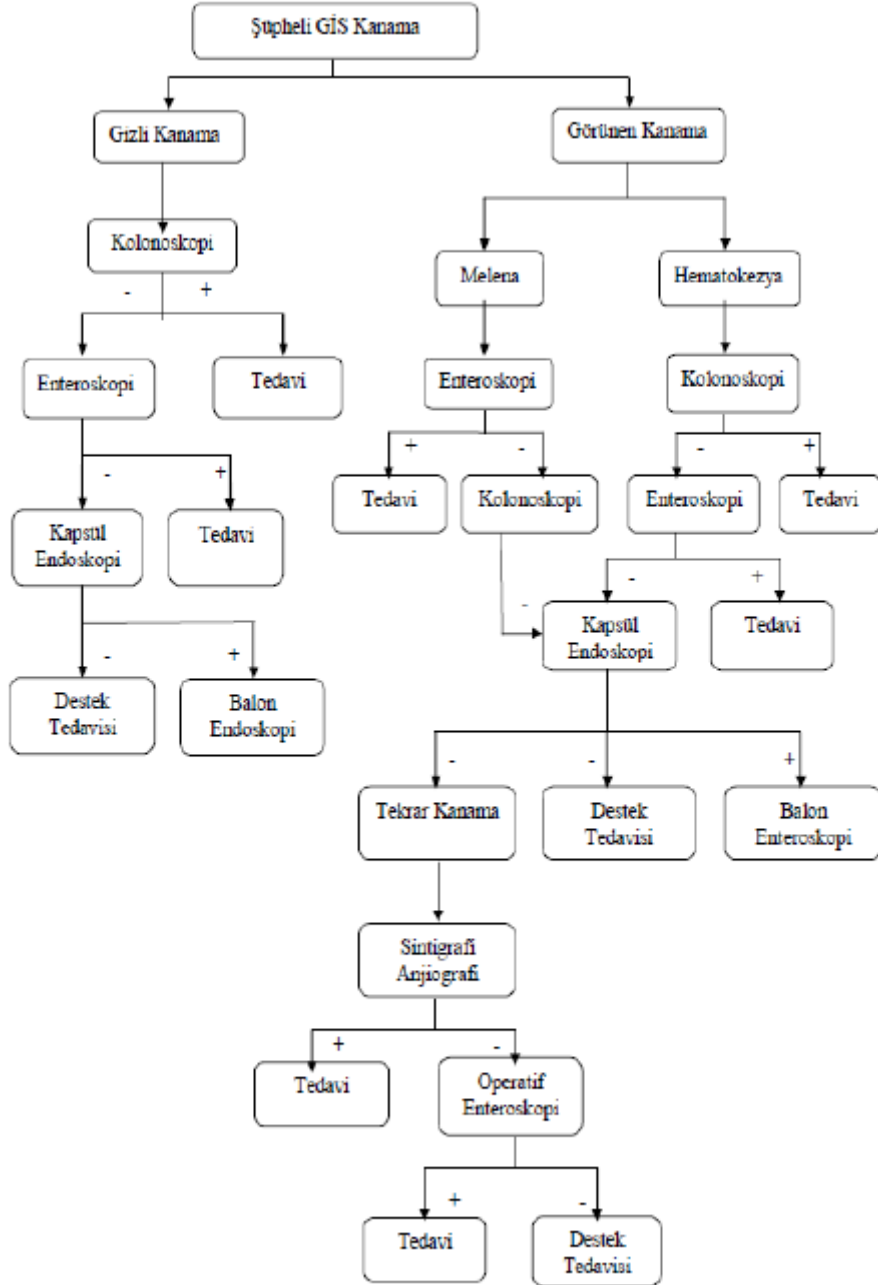
### 2.3.3.4. Şüpheli ve Gizli Kanamalar Tanı

Şüpheli ve gizli kanamalarda tanıda yaklaşım diğer kanamalara benzer. Bu hastalarda üst endoskopi ve kolonoskopi tekrarlanmalıdır. Endoskopi tekrarları ile olguların % 30'unda neden tespit edilebilmektedir. Hematokezya ile başvuran hastalara öncelikle anoskopi ve kolonoskopi yapılmalıdır. Melena mevcutsa duodenum ve jejunumu görüntülemek amacıyla enteroskopi yapılmalıdır. Sonuç yine alınmazsa kapsül endoskopisi yapılmalı bu da negatif sonuç verirse ve kanama devam edeyorsa sintigrafi ve anjiografi planlanmalıdır. (112, 11).

### 2.3.3.5. Şüpheli ve Gizli Kanamaların Yönetimi

Şüpheli ve gizli kanamaların yönetimi Şekil 3'te gösterilmiştir.

Şekil 3. Şüpheli ve Gizli Kanama Tanı ve Tedavi Algoritması



## **2.4. Akut Böbrek Yetmezliği**

### **2.4.1. Tanım ve Epidemiyoloji**

Böbrek fonksiyonlarının akut kaybı olarak tanımlanan akut böbrek yetmezliği; saatler, günler içinde glomerüler filtrasyon hızındaki hızlı bir azalma ile karakterize bir klinikdir.

Böbrek hasarı nedeni ile nitrojenli artıkların atılımının gerçekleşmemesi; oligüri ve/veya anüri sonucunda vücut sıvı, elektrolit dengesinin korunamaması ve asit-baz bozukluğu gibi belirtilerle birçok organ ve sistemi etkileyen bir hastalıktır (42, 43). Akut böbrek yetmezliği birçok vakada tek organ yetmezliği şeklinde değil çoklu organ fonksiyon bozukluğu ile birlikte bulunmaktadır (44, 45). Hastanede yatan hastaların yaklaşık % 3-7' sinde ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların yaklaşık % 25-30' unda akut böbrek yetmezliği gelişmektedir. Genellikle asemptomatik seyrederek ve yatan hastaların rutin biyokimyasal analizlerindeki kan üre ve serum kreatinin (sKr) düzeylerinde yeni bir artışı gösterdiğinde tanı konulabilmektedir. ABY sıklıkla geri dönüşümlü olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte altta yatan hastalığın klinik ağırlığına bağlı olarak yüksek komplikasyon sıklığı sebebi ile hastane içi morbidite ve mortalitesinin önemli bir sebebidir (46). Kronik böbrek yetmezliğinin aksine akut böbrek yetmezliğindeki GFH düşüşü günler ile haftalar içinde daha hızlı gelişir (47). Herhangi bir böbrek hasarı olmayan hastalarda glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma oluşabileceği gibi önceden kronik bir böbrek hastalığı olan bireylerde akut alevlenme şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Akut böbrek yetmezliğinde idrar miktarı değişkendir. Sıklıkla oligüri (günde 400 ml' den daha az) ve anüri (günde 100 ml' den daha az) ile birlikte, ancak nadiren de olsa idrar miktarında azalma görülmeyebilir. İdrar miktarında azalma olmazsa oligoürük ve tam obstrüksiyonu olmayan ABY olarak tanımlanır. Nadiren görülen total anüride akut kortikal nekroz akla gelmelidir. ABY genellikle hastanede yatan hastalarda gelişir. Yapılan çok sayıda çalışmaya ve tedavi tekniklerindeki gelişmelere rağmen akut böbrek yetmezliği gelişen hastaların sağ kalım oranlarında anlamlı iyileşmeler sağlanamamıştır. Mortalitenin yeterince azaltılamama sebepleri; ABY' nin çoğunlukla yaşlı insanlarda görülmesi ve ABY'ne neden olan hastalıkların ciddi bir morbidite ve mortaliteye sahip olmasıdır (48).

### **2.4.2. Tanı, Sınıflama ve Patofizyoloji**

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi; GFH' nin hesaplanması ya da basit testlere dayalı olarak GFH' nin tahmini ile yapılır. Ancak GFH'nin ölçülmesinde bazı zorluklar vardır. Bu işlem için henüz tam olarak ideal madde bulunamamıştır. Tablo 19'da gösterilmiştir.

**Tablo 19. GFH Hesaplanmasında İdeal Maddenin Özellikleri**

• Kana sabit hızda girmeli (endojen ve/veya ekzojen)
• Ekstraselüler sıvıda serbestçe dağılmalı
• Kanda proteinlere bağlanmamalı
• Glomerüllerden serbestçe filtre olmalı
• Renal metabolizması olmamalı
• Tübüler reabsorpsiyonu ve sekresyonu olmamalı
• Böbrek dışı eliminasyonu olmamalı

Bu özellikleri taşıyabilecek maddenin ayrıca klinikte yaygın olarak kullanılabilmesi için ölçülecek yöntemin ucuz, güvenilir, kesin olması, kandaki diğer bileşiklerle etkileşime girmemesi ve kendisinin GFH üzerinde herhangi bir etkisinin olmaması şarttır. Bu değerlendirme en basitten karmaşığa doğru serum üre ve kreatinin değerleri, yaşa göre hesaplanmış kreatinin klirensi, sintigrafik yöntemler ve inülin klirensi ile yapılabilir (49, 50, 51).

Günümüzde ABY'nin patofizyolojik mekanizmalara göre prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal olarak üç sınıfa ayrılmaktadır. Prerenal ABY yaklaşık %55-60 oranıyla en sık görülen tiptir. Böbrek parankim bütünlüğünü korunur. Renal hipoperfüzyon sonucu gelişen bir durumdur. Renal (intrinsik) ABY tüm ABY'lerin yaklaşık % 35-40'ı kadardır. İskemi ya da nefrotoksik olaylara sekonder gelişen akut tübüler nekroz (ATN) intrinsik renal ABY'lerin % 90'dan fazlasından sorumludur. Postrenal ABY, üriner traktın akut tıkanması ile birlikte olan hastalıklar sonucu gelişir ve tüm ABY olguları içinde yaklaşık % 5' den az yer tutar (45).

#### **2.4.2.1. Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği**

Prerenal akut böbrek yetmezliği; glomerüler kanlanmayı azaltan hemodinamik bozukluklar nedeniyle gelişir. Renal perfüzyon basıncı düzeltildiğinde prerenal aby genelde reversible olur. Her ne kadar altta yatan neden ortadan kaldırıldığında tama yakın düzelmeye olsa da, iyileştirilmediğinde hücrel hipoksi ve bunun sonucunda akut tübüler nekroz gelişebilir. Bu süreç her kişiye özgüdür. Hastanın yaşına, sorunun ciddiyetine ve eşlik eden ek hastalıklarına (kalp yetmezliği, diyabetes mellitus vb.) Göre değişebilir (52, 53, 54). Glomerüler kanlanmayı azaltan hipovolemi veya hipotansiyon gibi durumlarda, hayati organların (kalp, beyin, böbrek, karaciğer vb.) Tablo 21'de gösterilmiştir. Kanlanmasının sürdürülebilmesi için organizmanın kan basıncı yükseltmek için sempatik aktivite artışı, vazopressin salınımında artış, renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu ve anjiyotensin-2 (at-2) sentezinde artışı ile vücut kompansementuar sistemleri devreye girmektedir. Perfüzyon basıncındaki azalmaya yanıt olarak, afferent arteriyoldeki gerilim reseptörleri lokal miyojenik refleks üzerinden (otoregülasyon) afferent arteriyoller vazodilatasyonu tetikler. At-2 aynı zamanda afferent arteriyol vazodilatasyonu ile sonuçlanan vazodilatör prostoglandinlerin (prostaglandin e2 ve prostasiklin) sentezini artırır. Ek olarak, at-2 aracılığıyla böbrekte efferent arteriyol vazokonstriksiyonu ile glomerül içi basınç yükseltilir ve filtrasyon eski konumuna getirilmeye çalışılır. Daha şiddetli hipoperfüzyonda ise, bu kompansementuar yanıtlar yetersiz kalır, filtrasyon azalır ve prerenal aby gelişmektedir.

Vazokonstriksiyon mekanizmasının geri dönebilmesi için tetikleyici mekanizmalar ortadan kalkmalıdır. Efferent arteriyoller arteriyel kan vasfındadır ve tübülointertisyel bölgeyi besler. Vazokonstriksiyon devam ederse tübüler ve intertisyel bölgede önce hipoksi, sonra da

nekroz oluşacaktır. Böbrekte adaptif bir mekanizma olarak başlayan bu reaksiyon böylece maladaptif bir davranış haline gelecektir (52, 53, 54).

Böbrek normovolemiyi devam ettirebilmek için fazla miktarda sodyum (Na) tutar ve böylece Na yanında su da tutulmuş olur. Bundan dolayı prerenal ABY' de intrinsek renal ABY' den ayırımında önemli bir tanı indeksi olan fraksiyonel sodyum ekskresyonu (FENa) kullanılır ve bu değer % 1'in altındadır. Tablo 20'de gösterilmiştir. Böbrek kan akımının azalmasına bağlı gelişen iskeminin uzun sürmesi ve şiddetli olması halinde akut tübüler nekroza (post-iskemik ATN) neden olabilir. Parankim hasarını önleyebilmek için, böbrek kan akımı en erken sürede düzeltilmeli ve böbreğin iskemik kaldığı süre olabildiğince azaltılmalıdır. Prerenal ABY' de böbrek hipoperfüzyonu düzeltilirse yaklaşık 1-2 gün içinde böbrek fonksiyonlarında düzelme başlar (48). ABY ayırıcı tanısında en değerli testlerden biri böbrek yetmezliği indeksleridir. Özellikle FENa oldukça duyarlı bir testtir (55).

**Fraksiyonel sodyum ekskresyonu:**  $100 \times (\text{idrar sodyumu/serum sodyumu}) / (\text{idrar kreatinini/serum kreatinin})$  formülünden hesaplanmaktadır

$$FENa = 100 \times \left( \frac{\text{idrar sodyumu} \div \text{serum sodyumu}}{\text{idrar kreatinin} \div \text{serum kreatinin}} \right)$$

**Tablo 20. Prereanal ABY ile İntrensek Renal ABY Ayırımında Kullanılan Kan-İdrar Testleri (55)**

Böbrek Yetmezliği Tipi	BUN/Kreatinin	İdrar Ozmolaritesi	Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu
Prerenal ABY	>20	>500 mOsm	<% 1
İntrensek Renal ABY	<20	250-300 mOsm	>% 3

**Tablo 21. Prerenal ABY Sebepleri**

<b>1.İntravasküler volüm azalması</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemoraji(Travma, cerrahi, GİS, postpartum)</li><li>• Gastrointestinal kayıplar(kusma, nazogastrik aspirasyon, diyare)</li><li>• Renal kayıplar(diüretik, DI, adrenal yetmezlik)</li><li>• Cilt ve müköz membran kayıpları (yanık, hidrozis)</li><li>• 3.boşluğa kayıplar (Crush sendromu, pankreatit, hipoalbüminemi)</li></ul>
<b>2.Kardiyak debi azalması</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Miyokard, valvüler, perikardiyal, kardiyak iletim hastalıkları</li><li>• Pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli, pozitif basınçlı ventilasyon</li></ul>
<b>3.Sistemik Vazodilatasyon</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İlaçlar (antihipertansifler, anestezipler)</li><li>• Sepsis</li><li>• Karaciğer yetmezliği</li><li>• Anafilaksi</li></ul>
<b>4.Renal Vazokonstriksiyon</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hepatorenal sendrom</li><li>• Sepsis</li><li>• Hiperglisemi</li><li>• Noradrenalin, ergotamin, radyokontrast ajanlar</li></ul>
<b>5. Otoregulasyon ve GFH'yi bozabilen ilaçlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ağır renal hipoperfüzyon varlığında ACEi ve NSAİİ kullanımı</li></ul>
<b>6.Abdominal Kompartman Sendromu</b>

### **ACEi, ARB, NSAİİ ve ABY İlişkisi**

Renal prostaglandin sentezinin farmakolojik inhibitörleri, prerenal ABY'nin önemli nedenlerinden biridir. Renin-anjiyotensin sistemi aktif ancak hipotansif veya etkin kan volümü azalmış (özellikle kalp yetmezliği olan) hastalarda ACE inhibitörü veya AT-2 reseptör antagonisti (ARB) kullanımı ABY gelişimine katkıda bulunabilir. Yapılan bir çalışmada bu riskin yaklaşık % 16 düzeyinde olduğu saptanmıştır. Böbrek kan akımı önemli ölçüde düştüğü zaman böbrekte oluşan AT-2 efferent arteriyolün vazokonstriksiyonuna sebep olarak ve afferent arteriyolün vazodilatasyonunu sağlayan prostaglandin ve prostasiklin salınımına yol açarak glomerül filtrasyonun azalmasını engeller (). Kısaca dekompanse kalp yetmezliği olan ve kan basıncı <120/80 mmHg olan hastalarda ACEi veya ARB kullanımı ABY ile sonuçlanma riskini yüksektir. Bu hastalara kalp yetmezliği belirtileri kontrol altına alınmadan ACEi veya ARB verilmemelidir.

NSAİİ kullanımı, normal böbrek fonksiyonu olan kişilerde de hemodinamik etkileri yoluyla ABY'ye neden olabilmektedir. Kalp yetmezliği veya diyabetes mellitus tanısı olanlar, hipertansifler ve özellikle de diüretik kullanan yaşlı hastalarda bu risk en yüksektir (53). Siklooksijenaz (COX) inhibisyonu ile vazodilatatör prostaglandin oluşumunu inhibe ettiklerinden, glomerül kapillerlerden geçerek filtre olan plazma fraksiyonunun artmasına engel olur ve glomerül içi basınç devam ettirilemez. Bu açıdan COX-2 için selektif veya selektif olmayan NSAİİ'lerin birbirlerine üstünlükleri bulunmamaktadır (54).

## **Abdominal Kompartman Sendromu**

Daha çok travma geçirmiş, sıvı ihtiyacı yüksek, abdominal kapasitesi az olan (cerrahi veya geniş yanık izleri taşıyan) yoğun bakım hastalarında görülmektedir. Dikkat çeken ve her geçen gün daha çok konulan tanılardan biridir. Herhangi bir nedenle gelişen batın içi inflamasyon, batın içi üçüncü boşluklara ve dokulara sıvı kaybı bu bölgedeki organların kanlanmasını bozar. Ciddi olgularda; barsak iskemisi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, oligoürik ABY ve hatta solunum yetmezliği görülebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğunun nedeni, renal venöz basıncın yükselmesi ve kalp debisinin azalmasıdır (56). Normalde karın içi basınç yaklaşık 6.5 mmHg düzeyindeyken, bu basınç 15 mmHg'nın üstüne çıktığında oligoüri, 30 mmHg'nın üstüne çıktığında ise anüri gelişme riski oldukça yüksektir. Abdominal kompartman sendromu tanısı, Kron yöntemi kullanılarak mesane içi basıncın ölçülmesiyle konabilir. Mesane içi basınç 25 mmHg üzerinde olması tanıyı desteklemektedir. Tedavide, karın içi basıncı yükselten sorunların giderilmesi ana esastır. Bazı olgularda dekompresyon cerrahisi gerekebilmektedir (57).

### **2.4.2.2. Renal Akut Böbrek Yetmezliği**

Renal ABY' nin en sık nedeni iskemi ve/veya nefrotoksik ajanlara bağlı gelişen akut tübüler nekrozdur. Bunun dışında birçok neden renal ABY' ye neden olabilmektedir. Tablo 22'de gösterilmiştir. ATN hastanede gelişen ABY' nin en sık nedenidir. YBÜ' deki hastalarda gelişen ABY' nin üçte ikisi bozulmuş renal perfüzyon, sepsis ve nefrotoksik ajanların kombine etkisine bağlıdır (58, 59). Bu nedenle çoğu zaman renal ABY ile ATN birbirlerinin yerine kullanılmaktadır.

**Tablo 22. Renal ABY Nedenleri**

<b>1 - Renavasküler Hastalıkları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Renal Arter Tıkanıklıkları</li><li>✓ Aterosklerotik plak</li><li>✓ Tromboz</li><li>✓ Emboli</li><li>✓ Anevrizma yada Diseksiyonlar</li><li>✓ Vaskülitler</li><li>• Renal Ven Tıkanıklıkları</li><li>✓ Tromboz</li><li>✓ External Bası</li></ul>
<b>2 - Glomerüler yada Renal Mikrovasküler Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Glomerüleneftitler</li><li>• Vaskülitler</li><li>• Hemolitik Üremik Sendrom</li><li>• Trombotik Trombositopenik Purpura</li><li>• Dissemine intravasküler Koagülasyon</li><li>• Gebelik toksemisi</li><li>• Hipertansiyon</li><li>• Radyasyon nefriti</li><li>• Sistemik lupus eritamatozus</li><li>• Skleroderma</li></ul>
<b>3 - Akut Tübüler Nekroz</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İskemi (Prerenal ABY nedenleri)</li><li>• Toksinler<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Ekzojen Toksinler (Radyokontrast maddeler, siklosporin, antibiyotikler, kemoterapötik ajanlar, organik çözücüler, parasetamol)</li><li>✓ Endojen Toksinler (Rabdomiyoliz, hemoliz, ürik asit, oksalat, plazma hücre diskrazileri)</li></ul></li></ul>
<b>4- İnterstisyel Nefrit</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Allerjik Nefrit (beta laktam, sülfonamidler, trimetoprim, rifampisin gibi antibiyotikler, NSAİİ, diüretikler, kaptopril)</li><li>• İnfeksiyonlar</li><li>• İnfiltrasyonlar (Lenfoma,Lösemi,Sarkoidozis)</li><li>• İdiyopatik</li></ul>
<b>5 - İntratübüler Tıkanıklık</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Multipl Myelom</li><li>• Ürik asit</li><li>• Oksalat</li><li>• Asiklovir</li><li>• Metotreksat</li><li>• Sülfonamidler</li></ul>
<b>6 - Renal allogreft rejeksiyonu</b>



#### 2.4.2.2.1. İskemik Akut Tübüler Nekroz

İskemik akut tübüler nekroz ve prerenal ABY, böbrek hipoperfüzyonuna bağlı gelişir. İskemik ABY' de prerenal ABY' den farklı olarak özellikle tübüler epitelyumunun da eşlik ettiği böbrek parankiminde iskemik hasar vardır. En sık, major kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalarda, ciddi travmalar ve yanıklarda, sepsis, ciddi kanamalar ve ciddi volüm kayıplarında görülür (60). İskemik ABY gelişiminde birçok faktör rol almaktadır. Bunlar; hemodinamik faktörler, endotel ve tübül hücreleri ile ilişkili faktörler ve inflamatuvar faktörlerdir (58, 59).

**A - Hemodinamik Faktörler:** Böbrek kan akımının azalması, iskemik böbrek hasarının başlaması ve devamı için kritik öneme sahiptir. Proksimal tübülün 3. segmenti ve henlenin çıkan kalın kısmı, iskemik hasara en hassas olan kısımlardır. Bunun nedenleri şöyle açıklanabilir:

Nefronların bu kısımları böbreğin medüller kısmında yer alır. Böbrek kan akımının büyük kısmı ise kortekse giderken, çok az miktarı medüller bölgedeki vaza rektaya gider. Bu bölgelere ulaşan kandaki PO<sub>2</sub> oranı yaklaşık 10-15 mmHg olup çok düşük seviyelerdedir. Bu nedenle bu kısımlar akut oksijen düşüşlerinden daha çabuk etkilenirler. Bu bölgelerde bazolateral membranda bulunan Na-K ATPase aktivitesi, bu nedenle de enerji ihtiyacı çok fazladır. Proksimal tübül hücrelerinde glikolitik aktivite çok az olup ATP üretimi tama yakın oksidatif fosforilasyon yolu ile olmaktadır. Henlenin çıkan kalın kısmı ise yüksek glikolitik aktiviteye sahiptir. Bu nedenle henlenin bu kısmı, hipoksik ve iskemik olaylara karşı proksimal tübül hücrelerinden daha dayanıklıdır (58, 62).

Böbrekte hemodinaminin bozulması iki şekilde olur:

*Otoregülasyon mekanizmasında bozulma:* Böbrek kanlanmasının azaldığı durumlarda GFH' yi korumak amacıyla böbrekte bulunan otheregülasyon mekanizması ortalama arter basıncı yaklaşık 80-180 mmHg arasındayken tam çalışır. Basıncı 80 mmHg'nin altına düşünce bu mekanizma bozulur, iskemik hasar görülmeye başlar ve GFH' de düşüş meydana gelir (63).

*Intrarenal vazokonstriksiyon:* Böbrekteki koruyucu mekanizmalardan diğeri ise tübüloglomerüler feedbacktir. Bu mekanizma ile distal tübülde bulunan, özelleşmiş epitel hücresi olan maküla densaya yüksek konsantrasyonda Na'un gelmesi durumunda afferent arteriyollerde vazokonstriksiyon oluşur. Ancak böbrek hasarında, hasarlanan tübüler hücreler tarafından geri emilemeyen sodyumun sürekli yüksek miktarlarda maküla densaya ulaşması dirençli bir intrarenal vazokonstriksiyonun oluşmasına, böylece GFH' de düşmeye ve iskeminin artmasına neden olur (59, 62).

**B- Endotel Hücre Hasarı:** İskemi sonrasında böbrek hücrelerinden tübüler hücrelerin yanında endotel hücreleri de hasar görür. Reperfüzyona bağlı gelişen oksidan maddeler ya da renal iskemik hasara neden olur. Endotel hücrelerinde, aktin hücre iskeletinde ve hücreler arası bağlantılarda bozulmalar, şişme ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış olur. Bunun sonucunda artan lökosit-endotel etkileşimi, endotel hasarını ve hücre şişmesini daha da artırır. Endotel hücre fonksiyonunda azalmaya bağlı nitrik oksid ve vazodilatatör prostoglandinlerin salınımında azalma ve buna bağlı vazodilatasyon bozulumu oluşmaktadır. Bunun sonucu medüller kısımdaki peritubuler kapiller damarlarda (vasa recta) konjesyon gelişir. Bu da proksimal tübülün 3. segmenti ile henlenin çıkan kalın kolunda hipoksik hasarı daha da artmasına neden olur (58, 59, 62).

**C - Tübüler epitel hasarı:** İskemi sonrası hücre içi enerji depolarında (ATP) azalma ve/veya toksik maddelerin direkt sitotoksik etkilerine bağlı olarak tübül hücrelerinde hasarlar oluşur. Akut iskemi sonrası gelişen tübül hücre hasarı; daha çok reperfüzyon sonrası oluşan reaktif oksijen radikalleri, intrasellüler kalsiyum artışı, nitrik oksid, fosfolipaz A2 ve hücre ilişkili mediatörler aracılığı ile gerçekleşir. Akut tübüler nekrozda tübüler hücrelerin belirli bir bölümünde nekroza bağlı hücre ölümü olur. Tübül hücrelerinin büyük çoğunluğu ise apopitozise gider (64). Ayrıca iskemi sırasında subletal hasarlı hücrelerin karakteristik özelliklerinden biri de aktin hücre iskeletinin hasarıdır. İskemiye sekonder gelişen hücre içi kalsiyum miktarının artışına bağlı olarak sistein proteaz kalpainin aktivasyonu sonucu spektrin ve ankrin gibi aktin bağlayıcı proteinlerde azalma olur. Bu durum  $Na^+K^+ATPase$  pompası ve diğer proteinlerin, bazolateral membrandan sitoplazmaya ya da apikal membrana yer değiştirmesine yol açarak hücrede polarite kaybına neden olur. Bu polarite kaybı proksimal tübülde  $Na^+$  emilimini azaltarak tübül içi  $Na^+$  konsantrasyonunu artırır. Bu durum tübüloglomerüler mekanizmayı aktifleştirerek dirençli intrarenal vazokonstrüksiyonu daha da artırır. Aktin hücre iskeletindeki bozulma, tübüler hücrelerin bazal membrana bağlanmasını sağlayan integrinlerin de yer değiştirmesine neden olur ve hücreler bazal membrana tutunamayarak tübül lümenine dökülürler. Bunun sonucu tübül lümeninde tıkaçlar oluşur. Ayrıca adhezyon moleküllerinin (E-cadherin) ve hücreler arası bağlantı (tight junction) proteinlerinin kaybı sonucu glomerüler filtratın, hücreler arası oluşan zayıf bölgelerden interstisyuma doğru geçişi başlar. Tüm bu mekanizmalar sonucu GFH' de belirgin azalma gözlenir (58, 59, 65).

**D - İnflamatuvar faktörler:** İnflamatuvar faktörler ATN gelişiminde önemli role sahiptir. Birçok proinlamatuvar sitokin (TNF  $\alpha$ , IL-6, IL-1  $\beta$ ) ve kemokinler (mcp-1, IL-8, RANTES) böbrek hücrelerinden ve iskemik bölgeye göç eden lökositlerden üretilirler. Hipoksi sonucu epitel hücreleri bu mediatörleri üretmeye başlar. Ayrıca iskemik hasar doğal immün sistemin elemanları olan kompleman ve toll like reseptör 2 ve 4' ü (TLR2 ve TLR4) aktive eder. Aktive olan kompleman sistemi direkt olarak tübüler epitel hücrelerinde hasara yol açar ve kompleman reseptörleri ile TLR' leri uyararak epitel hücrelerinden kemokin salınımına neden olur. Hasar bölgesindeki nötrofiller tarafından oluşturulan reaktif oksijen radikalleri ve proteazlar da hasarın daha fazla artmasına neden olurlar (58).

#### 2.4.2.2.2. Toksik Akut Tübüler Nekroz

Nefrotoksik ajanlar, yaşlı ve kronik böbrek hastalığı olan kişilerde, hipovolemi durumlarında ve başka nefrotoksik ajanların birlikteliğinde böbrek hasarına daha sık neden olmaktadır (66).

Kontrast nefropatisi yaşlı, beraberinde kronik böbrek hastalığı (KBH), diabetes mellitus, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, hipovolemi ya da multiple myelom gibi hastalıkları bulunan, yüksek doz kontrast verilen, kardiyak cerrahi operasyon geçiren, NSAİİ kullanan, hipovolemi ya da anemisi olan hastalarda daha fazla ABY' ye neden olabilmektedir (66). Kontrast nefropatisi, kontrast verilmesinden 1-2 gün sonra gelişir ve 4-5 günde pik yaparak 7-10 gün içinde düzelebilir (58). Kontrast maddeye bağlı gelişen ABY genelde dozla ilişkilidir. Medüller hipoksi ve direkt tübüler epitel hücre hasarı patogenezinde rol oynar. Kontrast maruziyeti sonrası başlangıçta oluşan vazodilatasyonu takiben uzun süren vazokonstriksiyon gelişir. Aynı zamanda ozmotik diürez etkisiyle de henlenin çıkan kalın kısmına daha çok sodyumun ulaşmasına neden olur. Böylece sodyumun geri emilimi için o

bölgede daha çok oksijene gerek duyulur. Bu da medüller hipoksiye neden olarak mevcut hasarı daha da arttırır. Osmolalitesi yüksek olan kontrast madde ile bu etkilenimler sık görülürken, düşük osmolaliteli ve noniyonik kontrast maddelerde ABY gelişim riski daha azdır. Bu mekanizmaların yanında kontrast maddenin tübüler epitel hücreleri üzerine direkt hasar yapıcı etkisi de vardır (58, 66). Kalsinörin inhibitörleri ABY yapan diğer ajanlardır. Takrolimus ve siklosporin gibi ilaçlar bu gruptandır. ABY, ilaç kullanılmaya başlandıktan birkaç gün sonra ortaya çıkar. Oligoürik/anürik ABY gelişebileceği gibi sadece serum kreatinin düzeyinde artışla da görülebilir. Kalsinörin inhibitörlerine bağlı gelişen ABY doz azaltımı ile dramatik bir şekilde geriler. Bu ilaçların ABY gelişimine etkisi birkaç yolla olur:

- (i) Afferent glomeruler arterlerde vazokonstriksiyon yaparak böbrek plazma akımının ve glomeruler filtrasyonunun azalmasına neden olur.
- (ii) Mezengial hücrelerde kontraksiyona yol açarlar. Bunun sonucunda glomerüler geçirgenlikte bozulmalar meydana gelir.
- (iii) Tübüler hücreleri etkileyerek sodyum retansiyonuna, potasyum ve ürik asit atılımının azalmasına, magnezyumun tübüler sekresyonunun artmasına ve hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilirler (67).

Aminoglikozid, amfoterisin B, asiklovir, foskarnet gibi antibiyotikler ile sisplatin, karboplatin, ifosfamid gibi kemoterapötik ilaçlar tübül epitelyal hücrelere direkt hasar vererek ve/veya intratübüler alanda tıkanıklığa yol açarak ABY gelişimine neden olan diğer ajanlardır. Aminoglikozidler terapötik doz aralığında kullanıldığında bile % 10-30 oranında ABY' ye neden olabilir. Amfoterisin B doz ilişkili olarak intrarenal vazokonstriksiyon ve direkt proksimal tübül epiteline toksik etki ile ABY oluşturur. Sisplatin ve karboplatin proksimal tübül hücrelerinde birikir ve ilaç alımından 7-10 gün sonra mitokondriyal hasar ve buna sekonder ATPase inhibisyonuna neden olarak toksik hasara yol açar (58,60).

Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, böbrek hemodinamisini bozarak glomerül filtrasyon hızında azalmaya yol açar. Özellikle NSAİİ' lerin nefrotoksik etkisi, aterosklerotik kalp hastalığı olan yaşlı hastalarda, KBH' sı bulunan, diüretik kullanan, hiponatremi, hipotansiyonu olan hastalarda daha fazladır. Daha az sıklıkta ATN, papiller nekroz ya da tübüler interstisyel nefrite yol açabilir (58, 68). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ya da ARB'ler ise efferent arteriyoller vazokonstriksiyonu inhibe ederek böbrek hemodinamisini bozar ve renal hasara yol açar (58).

#### **2.4.2.2.3. Renal Akut Böbrek Yetmezliğinin Diğer Nedenleri**

Renal ABY nedenlerinden bir diğeri de glomerülonefritlerdir. Glomerülonefritler primer olarak böbrekten kaynaklanabileceği gibi, birçok sistemik hastalığa ikincil de gelişebilir. Sistemik lupus eritematozus, Good Pasture sendromu ve vaskülitler glomerulonefrite bağlı ABY gelişimine yol açan sistemik hastalıklardan bazılarıdır. Glomerülonefritler, skarla sonuçlanmayan ve iyileşebilen glomerüler inflamasyonla birlikte olabileceği gibi hızlı inflamatuvar reaksiyon ve glomerüler nekroz ile ABY' ye ya da yavaş ve ilerleyici glomerulosklerozis ve tubulointerstisyel fibrozisle seyrederek kronik böbrek hasarına yol açabilir (69).

İleri derecede ateroskleroza olan kişilerin, aort veya renal arterlerine yönelik yapılan cerrahi ya da anjiyografik girişimsel işlemler sırasında ya da nadiren de olsa travma sonrası spontan olarak emboliler gelişebilir. Bu ateroembolik olay ABY gelişimine yol açar. Vücuttaki kolesterol kristalleri ise dev hücreleri ve fibrotik aktiviteyi uyarak damarlarda

daralmalara ve tıkanmalara neden olur. Bunun sonucu geri dönüşümsüz böbrek hasarı oluşabilir. Bunların dışında penisilin, sefalosporin, trimetoprim, sülfonamid, rifampisin gibi ilaçlara bağlı gelişen granülosit, makrofaj ve/veya lenfositlerin tübülointerstisyel infiltrasyonu ve interstisyel ödemin eşlik ettiği tübüler interstisyel nefrit de renal ABY'nin diğer nedenleri arasında sayılabilir (58, 60).

#### 2.4.2.3. Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği

Üriner trakt obstrüksiyonu hastane kökenli ABY nedenlerinin % 5'ten daha azını oluşturur. Tek böbreğin oluşan nitrojen atık ürünlerinin atılımı için yeterli rezerve sahip olması nedeniyle, obstrüksiyona bağlı ABY gelişebilmesi için eksternal üretral meatus ile mesane boynu arasında idrar akımının obstrüksiyonu, bilateral üreter obstrüksiyonu veya tek fonksiyonel böbrekli veya anlamlı kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda tek taraflı üreter obstrüksiyonu gerekir. Tablo 23'te gösterilmiştir. Akut böbrek yetmezliği olan bütün hastalarda postrenal ABY mutlaka dışlanmalıdır. Postrenal ABY böbreğin ana toplayıcı sistemlerinden üretranın distaline kadar olan herhangi bir bölgede mekanik tıkanıklıklar sonucu oluşur. Mesane boynu obstrüksiyonu postrenal ABY'nin en yaygın sebebidir ve sıklıkla prostatik hastalık (örneğin, neoplazi, hipertrofi veya enfeksiyon), nörojenik mesane veya antikolinergik ilaç kullanımına bağlıdır. Obstrüksiyonun erken safhalarında (saatler, günler), devam eden glomerüler filtrasyon obstrüksiyonun yukarısına doğru intralüminal basıncın artmasına neden olur. Sonuç olarak aşamalı olarak proksimal üreter, renal pelvis ve kalikslerde distansiyon gelişir ve GFH azalır. Postrenal ABY'ye erken müdahale edildiğinde çok hızlı düzelir. Geç kalınırsa böbrekte parankimal hasara yol açarak kalıcı böbrek yetmezliğiyle sonuçlanabilir (58, 70).

**Tablo 23. Postrenal ABY Nedenleri**

<b>1 - Üreterle ilişkili hastalıklar</b> Taş Pıhtı Kanser External bası Retroperitoneal fibrozis
<b>2 - Mesane ile ilişkili hastalıklar</b> Nörojenik mesane Prostat hipertrofisi Taş Kanser Pıhtı
<b>3 - Üretra ile ilişkili hastalıklar</b> Üretral darlık Konjenital üretral valv Fimozis

#### 2.4.3. Kliniği ve Komplikasyonları

ABY de; su, sodyum ve potasyumun renal ekskresyonu, divalan katyon hemostazı, üriner asidifikasyon mekanizması bozular. Ek olarak üremik toksinlerin birikmesine neden olmaktadır. Klinik durumun ağırlığı genellikle renal hasar ve katabolik durum ile paralellik gösterir. Oligoürik-katabolik olmayan hastalarda günlük ortalama BUN ve kreatinin artışı sırası ile, 10-20 mg/dl ve 0.5-1.0 mg/dl kadardır. Oligoürik-katabolik hastalarda ise günlük

artışlar 20-100 mg/dl ve 2-3 mg/dl kadar olabilir. Dolayısıyla ikinci grup hastalarda komplikasyon riski daha yüksek ve prognoz daha kötüdür. Hemen tüm hastalarda intravasküler volüm artışı mevcuttur. Kan basıncı genellikle ılımlı yükselir. Aşırı yüksek kan basıncı, ATN dışı ABY sebeplerini akla getirmelidir. Aşırı hipotonik sıvı yüklenmesi hiponatremiyi kötüleştirir (45).

Hiperkalemi en sık karşılaşılan komplikasyondur. Oligoanürik hastalarda K<sup>+</sup> günde 0.5 mmol/L artar. Tanı sırasında belirgin hiperpotasemi saptanması doku yıkımını düşündürür (rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizisi). Hafif hiperkalemi (6 mmol/L) genellikle asemptomatiktir. Daha ağır ise elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri ve aritmiler gelişebilir. Ayrıca paresteziler, hiporefleksi, asendan flask paralizi ve solunum yetmezliği olabilir. Hipokalemi daha nadir olup; aminoglikozid, sisplatin, amfoterisin B' ye bağlı oligoürik olmayan ATN' de görülebilir (45).

ABY' de serum anyon gap artışı ile birlikte olan metabolik asidoz gelişir. Bazı durumlarda asidoz çok ağır olabilir (diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz, karaciğer hastalığı, sepsis, etilen glikol zehirlenmesi). Metabolik alkaloz nadir olup; aşırı bikarbonat replasmanı, kusma veya gastrik aspirasyona bağlı olabilir (45).

Ürik asit atılımında defekte bağlı asemptomatik hiperürisemi gelişebilir (12-15 mg/dl). Daha yüksek düzeyler oluşum artışı düşündürür (45).

Hafif hiperfosfatemi (5-10 mg/dl) sık bir bulgudur. Rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizis olgularında daha ağırdır (10-20 mg/dl). Kalsiyum-fosfor çarpımı 70' den büyük olgularda metastatik kalsifikasyonlar ve hipokalsemi gelişebilir. Hipokalseminin diğer sebepleri; kemiklerin paratiroid hormonuna (PTH) direnci, D vitamini oluşumunun azalması ve nekrotik dokularda kalsiyumun sekestrasyonudur.

Hafif hipermagnezemi de sık bir bulgudur. Ancak, sisplatin ve amfoterisin B'ye bağlı oligoürik olmayan ATN olgularında hipomagnezemi de ortaya çıkabilir (45). ABY' de anemi hızla gelişir ve genellikle multifaktöryeldir. Anemi genellikle hafiftir. Azalmış eritropoez, hemoliz, kanama, hemodilüsyon ve eritrosit yaşam süresinin kısalması ile ilişkilidir. ABY' de ayrıca, kanama zamanı uzaması (trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, faktör 8 disfonksiyonu) ve lökositoz (stres yanıtı, sepsis, eşlik eden hastalıklar) da gelişebilir (45).

İnfeksiyon yaygın ve ciddi bir komplikasyondur (% 50-90) ve ABY' ye bağlı ölümlerin % 75'inden sorumludur. Pnömoni, yara infeksiyonu, intravenöz giriş yolu infeksiyonu, üriner yol infeksiyonu ve septisemi şeklinde ortaya çıkabilir (45).

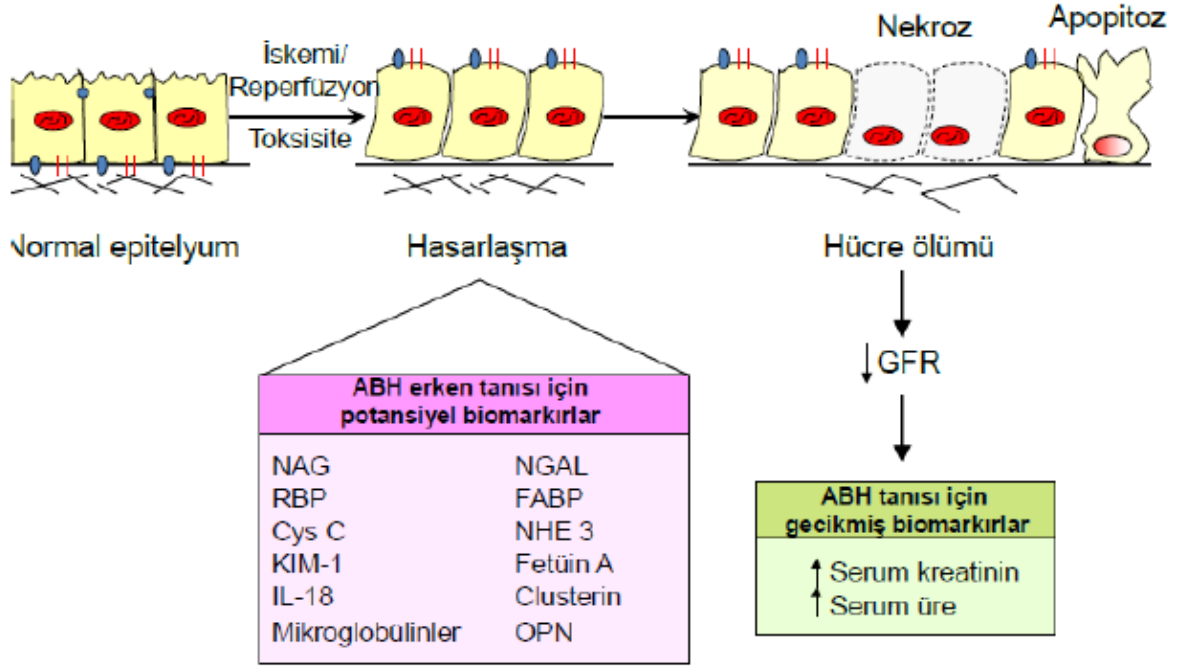
Kardiyopulmoner komplikasyonlar aritmi, akut miyokard infarktüsü, perikardit ve perikardiyal efüzyon, pulmoner ödem ve pulmoner embolizmdir (45).

Bulantı, kusma, gastrit, stomatit, bazen pankreatit gelişebilir. Hafif gastrointestinal kanama da görülebilir (% 10-30) (45). Malnütrisyon sıktır. Net protein yıkımı vardır ve bazı hastalarda 200 g/günü aşabilir. Sebepleri; iştahsızlık, hastalığın katabolik doğası (doku yıkımı), kas protein yıkım artışı ve yapım azalışı, yetersiz nütrisyonel destektir (45).

Hastalarda üremik sendrom gelişebilir. Üremik sendromun başlıca sebepleri; üre ve yıkım ürünleri, guanidin bileşikleri ve bakteriyel metabolizma ürünleridir (45).

İyileşme fazında aşırı diürez volüm eksikliğine yol açarak renal fonksiyonların düzelmesini geciktirebilir. Hipernatremi, hipokalemi, hipofosfatem, hipokalsemi gelişebilir. Hiperparatiroidizme ve rabdomiyolizde sekestre olan kalsiyumun mobilizasyonuna bağlı hiperkalsemi de ortaya çıkabilir (45).

#### 2.4.4. ABY Tanısında Kullanılan Parametreler



Böbrek fonksiyonunu değerlendirmede renal plazma ve kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve filtrasyon fraksiyonu gibi yöntemler kullanılabilir. Ancak GFH' nin değerlendirilmesi en uygun yoldur. Renal plazma ve kan akımı daha çok klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Her iki böbreğin toplam ağırlığı yaklaşık 300 g'dır. Böbrekler kardiyak debinin dörtte birini alırlar. Renal kan akımı yaklaşık 1200 ml/dk, renal plazma akımı ise yaklaşık 600 ml/dk' dır. Bu akımın yaklaşık % 20' si ultrafiltrata geçer ve GFH normal bir erişkinde yaklaşık 125 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> dir. Bu da günlük 180 litrelik bir ultrafiltratı oluşturur (49, 50). Kan ve idrar testlerinden destekleyici veriler elde edilebilir. Tam kan sayımı, serum kreatinini, kan üre azotu, serum elektrolitleri, kalsiyum, fosfor, albumin, tam idrar tetkiki, idrar mikroskobisi, idrarda sodyum ve kreatinin düzeyi ve idrar ozmolaritesi düzeyleri bakılmalıdır. Gerekirse ileri tetkik istenerek ABY' nin daha nadir görülen sebepleri araştırılmalıdır.

#### Üre(BUN)

Birçok laboratuvar üre içindeki nitrojeni ölçerek BUN sonucu vermektedir. Bu nedenle üre ve BUN arasındaki ilişkinin bilinmesi önemlidir. Bu ilişki:

$$\text{Üre} = \text{BUN} \times 2.14 \text{ 'dir}$$

Üre molekül ağırlığı 60 daltondur. Karaciğer tarafından protein metabolizması sonucunda ortaya çıkan amonyaktan sentezlenir. Kan BUN düzeyleri laboratuvaradan laboratuvara değişmekle birlikte 10-21 mg/dL' dir. Karaciğerde sentezlendiği ve tübüler reabsorpsiyonu da olduğu için renal fonksiyon bozukluğu olmadan da kan BUN düzeylerinde değişimler olabilmektedir. Protein alımının artması, aminoasit infüzyonu, GIS kanaması, her türlü katabolik durumlar ile kortikosteroid ya da tetrasiklin kullanımı BUN düzeylerini arttırabilir. Protein eksikliği (ciddi malnütrisyon, çölyak hastalığı, nefrotik sendromlu bazı hastalar), herhangi bir nedenle oluşmuş akut ya da kronik ağır karaciğer hastalığı gibi durumlarda kan BUN düzeyleri düşük çıkabilmektedir (50, 51).

## **Kreatinin**

Kreatinin kas metabolizması sonucunda kreatinden oluşur ve yapım oranı kas kitlesi ile yakından ilgilidir. Sağlıklı bir insanda kreatininin tübüler sekresyonu % 10-15' tir, ilerlemiş böbrek yetmezliğinde bu oran % 40' lara kadar çıkabilir. Bu nedenle 24 saatlik idrar toplanarak yapılan kreatinin klirens hesaplaması, gerçek GFH' den bu durumlarda daha yüksek çıkacaktır. Pratikte serum kreatinin düzeyi renal fonksiyonları değerlendirmede üreye göre daha değerlidir. Ağır egzersiz ya da travma gibi kaslardan artmış kreatinin salınımında, kreatinin düzeyi renal fonksiyon bozukluğu olmadan da yüksek olabilir. Oral kreatin kullanan sporcularda da kreatinin düzeyi geçici olarak yüksek bulunabilir. GFH' si düşük olan hastalarda tübüler sekresyonu inhibe eden trimetoprim, simetidin, amilorid gibi ilaçların kullanılması durumunda kreatinin daha yüksek olabilir. Kas kitlesi aşırı miktarda azalmış malnütrisyonlu hastada azalmış kreatinin yapımına bağlı olarak kreatinin düşük bulunabilir. Gebeliğin ikinci trimesterinde ve diyabetik nefropatinin ilk evresi olan hiperfiltrasyon evresinde artmış kan akımı ve GFH' ye bağlı olarak kreatinin düzeyi düşük olabilir. Serum kreatinin düzeyi rutin taramalar ve seri izlemler için yararlı bir testtir. Serum kreatinin düzeyi ile GFH arasında ters lineer bir ilişki bulunmaktadır. Normal kreatinin değerleri ortalama olarak 0.3-1.2 mg/dl' dir. Pratik değerlendirmede normal limitler içerisinde bile kreatinin değişimlerinin renal fonksiyonda önemli oranda azalmaya işaret edebileceği akılda tutulmalıdır. Örneğin kan kreatinin düzeyinin 0.6 mg' dan 1.2 mg' a çıkması her iki değer de normal olsa bile renal fonksiyon ve GFH' de % 50' lik bir kaybın olduğunu göstergesidir. Ayrıca değerlendirmede dikkat edilmesi gereken bir başka nokta yaşla birlikte GFH' de düşme olmasıdır. 40 yaşından sonra bir hastalığı olmayan sağlıklı insanlarda GFH' de yıllık ortalama 1 ml/dk' lık azalma olur. İlerlemiş yaşla birlikte kas kitlesindeki azalma daha düşük kreatinin düzeylerine neden olur. Yaşlılarda normal kreatinin düzeylerine rağmen GFH' de önemli düşüşler olabilmektedir (50, 51, 71).

## **Klirens Kavramı ve Kreatinin Klirensi**

Böbreklerde kan plazması belli maddelerden arındırılmaktadır. Böbreklerin bir dakika içerisinde herhangi bir maddeyi kaç ml plazmadan arındırdığını belirlemek için klirens değeri kullanılır, aşağıdaki formüle göre hesap edilmektedir:

Klirens= (İdrar Konsantrasyonu x İdrar Volümü) / (Plazma Konsantrasyonu x Zaman)

Klirens formülü:  $C \text{ (ml/dk)} = U/P \times V$

U: İdrardaki madde konsantrasyonu ( mg/dl)

P: Plazmadaki madde konsantrasyonu ( mg/dl)

V: 1 dk' lık idrar hacmi (ml/dk)

Kreatinin klirensi hesaplanmasında zorluk olmasına rağmen tarama testleri dışında GFH' yi belirlemede pratikte en fazla kullanılan yöntemdir. Normal değeri 90-120 ml/dk' dır. Daha önceden belirtilen kreatinin sekresyonu nedeni ile klirensin hesaplanması sonucunda elde edilen değer gerçek GFH' nin üzerindedir ve hastanın böbrek yetmezliği arttıkça bu fark daha da artar. Genelde kullanılan 24 saatlik kreatinin klirensi yönteminde de idrar toplamada sorunlar ortaya çıkabilir. Az idrar toplanmış olması düşük sonuca, daha fazla idrar toplanması da yüksek kreatinin klirensi sonucu elde edilmesine neden olur. Sağlıklı bir insanda kreatinin yapımı ve atılımı sabit orandadır. Ortalama olarak kadınlar 15-20 mg/kg, erkekler ise 20-25 mg/kg miktarında kreatinin atarlar. Beklenenden daha farklı sonuçlar ortaya çıktığında 24 saatlik kreatinin atılım miktarı ile hastanın uygun idrar toplayıp toplamadığı kontrol edilmelidir. Yaşa, cinse ve kiloya göre hesaplanan kreatinin klirensi tek başına kreatinin düzeyine göre GFH' yi tahmin etmede daha başarılıdır. Yöntemin avantajı idrar toplanmasına ihtiyaç göstermemesidir (51, 71).

$$GFH = (140 - \text{Yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı} / \text{Serum Kreatinin} \times 72 \times [0.85(\text{Kadınlarda})]$$

## **2.4.5.RIFLE,AKIN,KDIGO ve ERBP Kriterlerine göre ABY Tanısı**

### **2.4.5.1.RIFLE Kriterleri**

Nefroloji ve yoğun bakım alanında uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel olan Akut Diyaliz Kalite İnsiyatifi Grubu (ADQI), ABY açısından ortak bir tanıma duyulan ihtiyaca yanıt olarak; ABY tanımlaması ve sınıflandırması için bir dizi ortak fikir geliştirmiş ve yayınlamıştır (72). Baş harflerinin kısaltması RIFLE kelimesini oluşturan bu kriterler Mayıs 2002' de Vicenza' da ADQI konferansı esnasında oluşturulmuştur ve taslak halinde yayımlanmıştır (73). Daha sonra 2003 yılında San Diego' da düzenlenen 8. Uluslararası Kontinü Renal Replasman Tedavileri (CRRT) konferansında sunulmuştur (72).

RIFLE sınıflandırma sistemi bir hasta topluluğunu böbrek fonksiyonlarına göre sınıflandırma imkanı sağlamaktadır. Bu kriterler renal disfonksiyonu mevcut bozukluk derecesine göre sınıflamaktadır; Üç şiddet derecesi; Risk (R=risk), Injury (I=hasarlanma), Failure (F=yetmezlik) ve iki sonuç sınıfı; Loss (L=böbrek fonksiyonlarının uzun süreli kaybı), End Stage Renal Failure (E=son dönem böbrek yetmezliği) mevcuttur. RIFLE sınıflaması RIFLE-R grubunda yüksek duyarlılığa, RIFLE-F grubunda yüksek özgüllüğe sahiptir (74, 75). Yapılan çalışmalarda, böbrek hasarının hala önlenbilir olduğu (R) dönemi için diagnostik tanımlamalar sunma avantajına sahip olan RIFLE sınıflamasının; böbrek fonksiyonlarındaki erken değişikliklere duyarlı olduğu, böbrek fonksiyonlarının düzelmesini, renal replasman tedavisine gereksinimi, hastanede kalış süresini, hastane mortalitesini öngörebildiği ileri sürebilmektedir (74, 75). Tablo 24'te gösterilmiştir. Ancak RIFLE kriterleri



kreatinin için bir zaman bileşeni içermediğinden, dinamik bir sürecin analizine izin vermemektedir (76).

**Tablo 24. RIFLE Sınıflandırması (72)**

ABY Sınıflaması	sKr artışına göre	İdrar çıkışına göre
Risk	sKr x1,5 veya GFH'de > %25 Azalma	İdrar çıkışı <0,5ml/kg/st (6 saat süreyle)
Hasar	sKr x2 veya GFH'de > %50 Azalma	İdrar < 0,5ml/kg/st (12 saat süreyle)
Yetmezlik	sKr x3 veya GFH'de > %75 azalma veya sKr > 4mg/dl ( > 0,5 mg/dl akut artış)	İdrar < 0,3ml/kg/st (24 saat süreyle) veya anüri > 12 st
Kayıp	>4 hafta tam renal fonksiyon kaybı	
Son Dönem	> 3 ay tam renal fonksiyon kaybı	

#### 2.4.5.2. AKIN Kriterleri

Akut böbrek yetmezliği ile ilgili yapılan çalışmalarda sKr düzeyinde 0,3 mg/dl' lik artışın bile mortaliteyi belirgin arttırdığı gösterilmiştir (77). Buna göre RIFLE tanımlama sisteminin duyarlılığını arttırmak amacıyla daha sonraları Acute Kidney Injury Network (AKIN) tarafından yeni bir tanımlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre ABY hastaları 3 evreye ayrılmıştır ve RIFLE' da klinik sonuca göre düzenlenen Loss ve End stage sınıflandırmaları kaldırılmıştır.

AKIN sınıflandırmasında hastaların bazal kreatinin düzeylerine de ihtiyaç olmayıp 48 saatlik periyodlar içindeki sKr düzeylerindeki ani artış ya da idrar miktarındaki ani azalmalara göre evreleme yapılmaktadır. Aynı zamanda sKr düzeyindeki 0,3mg/dl' lik ani artışlar da ABY olarak tanımlanmıştır. Buna göre 48 saatlik periyod içinde sKr düzeyinde >0,3mg/dl artış olması ya da sKr düzeyinin >% 150-% 200 artması ya da idrar çıkışının 6 saatlik süreyle 0,5 ml/kg/saat altına düşmesi evre 1, sKr düzeyinin >% 200-% 300 artması ya da idrar çıkışının 12 saat süreyle 0,5 ml/kg/saat altına düşmesi evre 2, sKr düzeyinin >% 300 artması ya da sKr düzeyinin >4 mg/dl olmasıyla birlikte sKr düzeyinde >0,5 mg/dl ani artış olması ya da renal replasman ihtiyacı olması, idrar miktarına göre ise idrar çıkışının 24 saat boyunca 0,3 ml/kg/saat altında olması ya da 12 saat süreyle anüri olması evre 3 olarak tanımlanmaktadır (77). Tablo 25'te gösterilmiştir.

**Tablo 25. AKIN Sınıflandırması (77)**

ABY Sınıflandırması	sKr artışına bağlı	İdrar çıkışına bağlı
<b>Evre 1</b>	sKr'de > 0,3 mg/dl artış yada % 150 <sKr <% 200 artış	İdrar < 0,5 ml/kg/st (6 saat süreyle)
<b>Evre 2</b>	% 200 <sKr <% 300 artış	İdrar < 0,5 ml/kg/st (12 saat süreyle)
<b>Evre 3</b>	% 300<sKr artış yada sKr > 4 mg/dl olması ( >0,5 mg/dl akut artış )	İdrar < 0,3 ml/kg/st (24 saat süreyle) yada anüri > 12 st

### 2.4.5.3. KDIGO Kriterleri

KDIGO tanımında, serum kreatininin 0,3 mg/dl' lik mutlak artışı için öngörülen zaman dilimi AKIN' ın yaptığı tanımdan alınmıştır (48 saat), bununla birlikte, serum kreatininindeki % 50 artış için öngörülen zaman dilimi, orijinal olarak RIFLE kriterleri tarafından önerilen 7 gündür (77). KDIGO kriterleri sadece serum kreatinin ve idrar çıkışındaki değişiklikleri kullanır, evreleme için GFH değişikliklerini kullanmaz, tek istisna 18 yaşın altındaki çocuklardır; GFH' deki tahmini akut azalış ABY' nin evre 3 kriterlerinde içerildiği gibi 1,73 m<sup>2</sup> başına <35 ml/dk' dır. Tablo 26'da gösterilmiştir.

**Tablo 26. KDIGO ABY Rehberi (78)**

Evre	sKr değeri	İdrar çıkışı
Evre-1	sKr seviyesinde bazalden 1.5-1.9 kat artış yada 6 ila 12 saat boyunca sKr seviyesinde $\geq 0.3$ mg/dl artış olması	saatte <0.5 mL/kg idrar çıkışı
Evre-2	sKr seviyesinde bazalden 2.0-2.9 kat artış olması	$\geq 12$ saat boyunca saatte <0.5 mL/kg idrar çıkışı
Evre-3	sKr seviyesinde bazalden 3 kat artış yada sKr seviyesinin $\geq 4.0$ mg/dl olması yada RRT başlaması yada <18 yaş hastalarda 1,73m <sup>2</sup> başına GFH' de tahmini olarak <35 ml/dk azalış	$\geq 24$ saat boyunca saatte <0.3 mL/kg idrar çıkışı, yada $\geq 12$ saat boyunca anüri

### 2.4.5.4. ERBP Kriterleri

Mart 2012 tarihinde yayınlanan KDIGO ABY kriterlerine karşı ERBP' nin pozisyonunu ifade etmek için yayınlanmıştır. Genel olarak kabul edilmekle birlikte bazı noktalara karşı çıkmaktadır. Literatür dayanaklarında eksiklik olduğu belirtilmektedir. KDIGO kriterlerine benzer olarak, bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarı kullanılmaktadır. ABY 3 ayrı evreye ayrılmıştır. Tablo 27'de gösterilmiştir. ERBP rehberi KDIGO' nun aksine ABY için henüz direkt tanı kriteri koymamıştır. ABY tanısı için bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarının birlikte kullanılmasını önermektedir. Bazal kreatinin değeri olarak geçmiş değerlerden ziyade hastaneye ilk başvurudaki değeri temel almaktadır. İdrar çıkış kriteri için 'shift-based' hesaplamayı ve 'ml/dk/kg' için reel vücut ağırlığından ziyade ideal vücut ağırlığının kullanılmasını (derecelendirilmemiş) önermektedir.

**Tablo 27. ERBP ABY Rehberi**

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1.5-1.9 kat yada >0.3 mg/dl artış	6 saatlik blok boyunca <0.5 ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış	İki 6 saatlik blok boyunca <0.5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış yada Serum kreatinin >4.0mg/dl yada RRT başlanması	24 saatten daha uzun süre boyunca <0.3 ml/kg/saat yada $\geq 12$ saattir anüri

#### **2.4.6. Akut Böbrek Yetmezliğinde Acil Serviste Tanı ve Görüntüleme**

Genel durumu kötü olan hastaların acil servis yönetiminde öncelik resüsitasyondadır. Belirgin sıvı açığının saptanması ve gerekli ise yerine konulmasından sonra tam kan sayımı ve serum biyokimyasının (böbrek fonksiyon testleri ve serum elektrolitleri) görülmesi; böbrek yetmezliği varsa üriner obstrüksiyonun gösterilmesi ya da dışlanması tanısız yaklaşımı oluşturur. Tanı ile ilgili tetkikler ve görüntüleme çalışmaları eş zamanlı olarak yürütülmelidir. Bu hastalarda çekilecek EKG, olası hiperkaleminin elektrofizyolojik etkilerini göstermek ve tedavi planlaması açısından hayati önem taşımaktadır. Posteroanterior ya da yatar pozisyonda alınan akciğer grafisi, hastalardaki sıvı yüklenmesi ve diğer akciğer patolojilerinin gösterilmesi açısından yararlı olacaktır. Obstrüksiyon ve idrar retansiyonu varlığında, hastanın idrarı uygun bir sonda aracılığıyla erkenden ve tam olarak boşaltılmalıdır. Uzamış üriner staz; idrar yolu enfeksiyonu riski, ürosepsis oluşması ve ABY ile sonuçlanmasıyla ilişkilidir (79). Mesane seviyesinin altındaki obstrüksiyonlarda da, üst üriner sistem görüntülenmesinin yapılması gerekecektir (79).

Görüntüleme yöntemleri hidronefrozu göstermede oldukça güvenilirdir. Ancak parsiyel ya da intermitant obstrüksiyonda, retroperitoneal fibrozisle birlikte olan tam obstrüksiyonda hidronefroz görülmeyebilir. Ayrıca kronik reflü varlığında fonksiyonel dilatasyon izlenecektir. Bu hastalarda renal US, seçilecek görüntüleme yöntemidir (79). Mekanik obstrüksiyona bağlı hidronefrozda renal US'nin duyarlılık ve özgüllüğü yaklaşık %90'dır (79). Görüntüleme sırasında Doppler ve diğer ileri US modlarının eklenmesi renal kan akımı ve böbrek yetmezliği etiyojisi ile ilgili ek bilgiler vermektedir. Renal US'de hidronefroz varlığında obstrüksiyonun yerini belirlemeye yönelik ek görüntüleme yöntemleri de önerilmektedir.

Intravenöz piyelografi (İVP), üriner obstrüksiyonun teyit edilmesinde, tıkanmasının yerinin tam olarak saptanmasında altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir. Ancak, kontrast madde gerektirmesi ve alternatif görüntüleme yöntemlerinin klinik kullanıma girmesi ile beraber, klinik kullanımı belirgin olarak azalmıştır. Bu nedenle son yıllarda, kontrast madde verilmeksizin çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) çok daha fazla tercih edilen görüntüleme yöntemleri olagelmışlerdir. BT'nin ulaşılması daha kolaydır, duyarlılık ve özgüllüğü US'ye benzer ayrıca obstrüksiyonun yeri hakkında da bilgi verir. Yapılan bazı çalışmalarda, MR ile ultrason ve piyelografi karşılaştırılmış, postrenal ABY hastalarında tanısız süreçteki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %98 olarak bulunmuştur (79).

#### **2.4.7. ABY Tedavisi**

##### **2.4.7.1. Genel Prensipler**

Hastanın beslenmesi mutlaka yeniden düzenlenmelidir. Günlük kalori ihtiyacı karşılanmalı ve katabolizma minimale indirilmelidir. Yağsız vücut ağırlığını korumaya yetecek ve açlık ketoasidozuna girmesini önleyecek kadar kalori içeren, doku iyileşmesine yetecek düzeyde protein içerip nitrojen atıkları minimal düzeyde olan bir diyet uygulanmalıdır. ABY kısa sürede düzelecek gibi görünen ve katabolizması fazla olmayan bireylere 0.6-0.8 gr/kg protein içeren diyet önerilirken, katabolizması yüksek olan ve diyaliz tedavisi almakta olan bireylere 1.2-1.4 gr/kg protein içeren diyet önerilmektedir. Günlük kalori alımı 25-30 kcal/kg olmalıdır. Beslenmede enteral yol tercih edilmelidir. Eğer sıvı yüklenmesi varsa; su ve tuz kısıtlaması yapılmalı, yeterli olmazsa diüretik kullanımı

düşünülmelidir. Ayrıca böbrekten atılan ilaçların dozları kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır.

#### **2.4.7.2. ABY Komplikasyonlarının Tedavisi**

Sıvı yüklenmesi, hiperkalemi, hiperfosfatemide ve metabolik asidoz ABY' nin sık görülebilecek komplikasyonlarıdır. Sıvı açığı kapatıldıktan sonra, sıvı tedavisi hastaların kayıplarının derecesine göre ayarlanmalıdır. Eğer sıvı yüklenmesi mevcutsa; konvansiyonel dozlarda cevap alınamayan olgulara yüksek doz loop diüretik (furosemid 200 mg bolus veya 20 mg/saat infüzyon) veya dönüşümlü olarak tiazid-loop diüretik verilmesi gerekebilmektedir (55). Fakat yüksek doz loop diüretiklerle gelişebilecek ototoksikite unutulmamalı; cevap alınamıyorsa diüretik tedavisi kesilmelidir. Sodyum içeren veya yüksek volümde sıvı ile verilmesi gereken tedaviler tekrar planlanmalıdır. Bunlara rağmen sıvı yüklenmesi devam ederse; ultrafiltrasyon veya diyaliz tedavisi gerekebilmektedir.

Hafif düzeydeki hiperkalemi (<5.5 mEq/L) diyetle potasyumun kısıtlanması ve potasyum tutucu diüretiklerin kullanılmaması ile tedavi edilmelidir. Klinik ve elektrokardiyografik olarak bulgu vermeyen orta düzeyde hiperkalemi (5.5-6.5 mEq/L) sodyum polistiren sulfonat gibi potasyum bağlayan iyon değiştirici bir reçine ile kontrol altına alınabilmektedir. Daha yüksek düzeydeki potasyum değerleri için ilave tedavilere gereksinim vardır. İntravenöz insülin (10 ünite kristalize insülin) ve glukoz (50 ml % 50 dekstroz veya bunun eşdeğeri bir solusyonda) verilmesi 30-60 dakika içerisinde potasyumun hücre içine girişini sağlar ve birkaç saatlik zaman kazandırabilir. Sodyum bikarbonat (yaklaşık olarak 45-50 mEq 5 dakika üzerinde infüzyon) ve intravenöz veya nebulizatörle verilen betamimetik ajanlar da (albuterol; intravenöz 0.5 mg 100ml % 5 dekstroz içerisinde 5 dakikadan uzun sürede veya 10-20 mg nebulizatörle) potasyumun hücre içine girişini sağlar ve etkisi 15 dakikadan önce başlayıp, 1-2 saat devam eder. Burada dikkat edilmesi gereken önemli nokta sodyum bikarbonat ve sodyum polistiren sulfonatın içeriğinde sodyum bulunduğu ve oligürik hastalarda çok dikkatlice kullanılmasının gerekliliğidir. Yukarıda sayılan tedavilerle potasyum düşüşü sağlanıncaya kadar hastaya, hiperkaleminin kardiyak ve nörolojik etkilerini antagonize etmek için kalsiyum glukonat (10 ml % 10 solusyonu 5 dakikadan uzun sürede) verilmelidir.

Tüm bu yöntemlerle potasyum düzeyi düşürülemezse diyaliz ve özellikle de hızlı potasyum düşüşü sağlanmasından dolayı hemodiyaliz uygulanmalıdır (55).

Şiddetli metabolik asidoz oral veya intravenöz sodyum bikarbonat tedavisi ile düzeltilebilir. Başlangıç tedavi dozu hastanın serum bikarbonat düzeyine göre hesaplanan açığına göre ayarlanmalıdır.

Hiperfosfatemide diyetle fosfor alımı kısıtlanır. Gerekirse gastrointestinal sistemde fosfor bağlayıcı etki gösteren ajanlar (alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat gibi) verilir. Anemi mevcutsa kan transfüzyonu yapılması veya eğer şiddetli ise rekombinant eritropoetin verilmesini gerektirebilir.

#### **2.4.7.3. Prerenal ABY'de Tedavi**

Sıvı kaybının geri koyulması esastır. Bu tedavi kaybın şekline göre değişir. Sebep kanama ise ve hasta hemodinamik olarak stabil değilse eritrosit transfüzyonu yapılmalı, aktif kanama yok ve hasta hemodinamik olarak dengede ise izotonik sıvılar ile tedavi edilmelidir.

#### **2.4.7.4. İntrensik Renal ABY' de Tedavi**

Genel prensipler ve komplikasyonların tedavisinde ek olarak burada akut böbrek yetmezliğinde farmakolojik ajanların kullanımı düşünülebilir. İskemik veya toksik ABY' de böbrek hasarını azaltmak ve böbrek fonksiyonlarının geri kazanılmasını hızlandırmak için birçok ilaç incelenmiştir. Düşük dozda Dopamin (0.5- 3 µg/kg/dk) infüzyonu, Atriyal natriüretik peptit (ANP), insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), tiroksin gibi farmakolojik ajanlar pek çok araştırmaya konu olsa da, insanlarda böbrek hasarını azaltan veya böbrek fonksiyonlarının geri dönüşünü hızlandıran bir ajan henüz bulunamamıştır. Diüretik tedavisi ise oligürük ABY olan hastalarda sıvı tedavisini kolaylaştırır, ancak diüretik kullanımının ABY seyrini düzelttiğine dair bir veri mevcut değildir.

#### **2.4.7.5. Postrenal ABY' de Tedavi**

İlk yapılması gereken işlem mevcut tıkanıklığın giderilmesidir. Suprapubik veya uretral yoldan mesaneye katater yerleştirilmesi mesane çıkışında olan tıkanıklığın giderilmesinde yardımcı olacaktır. Daha üst seviyelerdeki tıkanıklıklarda üreteral katater veya perkütan nefrostomi yerleştirilmelidir. Postrenal ABY ile gelen hastalarda da tıkanıklık giderilip idrar akımı sağlanana ve de böbrek fonksiyonlarında düzelme elde edilene kadar, gerekli durumlarda, genel prensipler ve komplikasyonların tedavisinde anlatılan tedavi yöntemlerinin gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

#### **2.4.7.6. ABY'de Diyaliz Tedavisi**

Diyaliz uygulanması ABY' nin düzelmesini hızlandırmamaktadır. Yapılan çalışmalarda erken diyaliz yapılmasının prognozu iyileştirdiğine dair veriler elde edilememiştir. Aynı şekilde seçilecek diyaliz yönteminin mi yoksa uygulanacak diyaliz yoğunluğunun mu ABY seyri üzerine daha olumlu etki yapacağı da henüz netleşmiş bir konu değildir. Erken ve gereksiz uygulanan bir hemodiyaliz böbrek hipoperfüzyonunu artırabilir. ABY' de diyaliz tedavisinin ne zaman başlatılacağına dair kesin ortaya konulabilmiş bir bilgi yoktur. Diyaliz tedavisinin başlatılmasının mutlak endikasyonları arasında semptomatik üremi (flapping tremor, perikardiyal frotman, ensefalopati) ve medikal tedaviye cevap vermeyen asidoz, hiperkalemi ve sıvı yüklenmesi yer almaktadır. Seçilecek diyaliz yöntemi (periton diyalizi, hemodiyaliz, hemofiltrasyon) hastanın klinik durumu, hastanenin teknik donanımı ve hekimin teknik deneyimine göre ayarlanmaktadır.

### **2.5. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)**

Lipokalin 2 diyede bilinen NGAL;25 kDa ağırlığında nötrofil ve monosit makrofajlardan salınan jelatinaza kovalent bağlanan ve demir taşınmasında görev alan bir moleküldür. NGAL normalde birçok dokudan (Böbrek, Akciğer, Mide, Kolon gibi) çok düşük seviyelerde salgınır (80). NGAL transkripsiyonu bir toll-like reseptör vasıtasıyla bakteriyel lipopolisakkaridazlar tarafından uyarılır ve bakteriyel büyüme enterokelin gibi demir yüklü sideroforların azalmasıyla baskılanır (81). Bununla uyumlu olarak NGAL eksikliğinde bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılık artar. Diğer yandan NGAL geçici olarak gelişmekte olan nefronlardan salgınır ve mezenkimal epitelin glomerül ve proksimal tübüllerde metanefrik

dokuya dönüşmesini indükler. Böbrekte hasar sonrası iyileşme döneminde proksimal tübüler epitelden NGAL salınımı uyarılır. Bu durum da NGAL'in böbrek fonksiyon bozukluklarına duyarlı bir belirteç olduğunu göstermektedir (82).

NGAL böbrek hasar ve izleminde en çok anlamlı olarak yükselen belirteçlerden biridir ve özellikle NGAL akut ve kronik böbrek hasarında yüksek öngörü değerine sahip bir belirteçtir<sup>16</sup>. NGAL'in böbrek tübüler hücrelerden geçici olarak salınmasına benzeyen bir mekanizmayla muhtemelen böbrek hasarı sonrası doku yenilenmesi NGAL sentezini uyarmaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının ölçümünde veya böbrek hasarını belirlemede NGAL gibi tek molekül değil de birçok belirtecin rol aldığı hipotezi öne çıkmaktadır (83).

Yapılan bir çalışma da sepsis, iskemi veya nefrotoksinlere ikincil akut böbrek yetmezliği (Beş günden daha az bir sürede serum kreatinin düzeylerinin ikiye katlanması) gelişen yoğun bakım hastalarının da serum NGAL seviyelerinde 10, idrar NGAL seviyelerinde de 100 kat artış saptanmıştır. Hem serum hem idrar NGAL düzeylerindeki artış serum kreatinin seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur. Bu hastaların böbrek biyopsilerinde kortikal tübüllerin %50'sinde yoğun immünoreaktif NGAL birikimi gösterilmiştir (84). Doğumsal kalp hastalığı olan (Diabetes mellitus, ateroskleroz ve hipertansiyon dışındaki) kardiyopulmoner bypass geçiren çocuklarda yapılan ileriye dönük çalışmada hastaların %28'inde akut böbrek hasarı (Serum kreatininde %50'lik artış ) gelişmiştir. Serum kreatinini, akut böbrek hasarını operasyondan ancak 1-3 gün sonrasında belirleyebilmişken idrar ve serum NGAL seviyelerinde 2-6 saatte 10 kat ve üzerinde yükselme saptanmıştır. Hem idrar hem de serum NGAL akut böbrek hasarının güçlü ve bağımsız belirteçleridir (86). Aynı zamanda NGAL böbrek nakli sonrası gelişen akut böbrek hasarının da erken belirleyicisidir. Böbrek nakli yapılan çocuklarda damarsal birleşmeden (vasküler anastomoz) sonraki 1. saatte yapılan biyopside NGAL ile yoğun boyanma ve gecikmiş greft fonksiyonu arasında ilişki saptanmıştır (87). İleriye yönelik yapılan başka bir çalışmada; kadaverik nakil sonrasında diyaliz ihtiyacı ve gecikmiş greft fonksiyonu (Tipik olarak nakil sonrası 2-4 gün sonra) gelişen hastalarda nakil yapılan gün idrar NGAL örnekleri toplanmış. Analiz sonucunda idrar NGAL ile gecikmiş greft fonksiyonunun belirleyicisi olabileceği saptanmıştır (88). İshal ilişkili hemolitik üremik sendrom gelişen çocuklarda yapılan bir çalışmada idrar NGAL'in diyaliz ihtiyacı ve akut böbrek hasarı şiddetinin belirteci olabileceği gösterilmiştir (89). Ichino ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, sıçanlarda oluşturulan deneysel üst idrar yolu enfeksiyonu sonrası böbrek hasarında idrar NGAL mRNA ve protein seviyeleri yüksek bulunmuştur. 6 hafta boyunca yüksek seviyede kalmıştır. Histolojik analizde İYE'den 2 hafta sonrasına kadar böbrek tübüler hücre ve makrofajlarda NGAL proteini yüksekliğini korumuştur(90,147).

### 3-MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul izni (Tarih:07/04/2016, Karar no:2016/06) alınarak Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında ve Gastroenteroloji Bilim Dalı desteği ile gerçekleştirildi. Çalışma 07/04/2016 - 08/08/2016 tarihleri arasında acil servise GİS kanama semptomları ile başvuran 50 hasta ardışık ve ileriye dönük olarak hasta ve/veya yakınına bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF) okutulup onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Acil Servise başvuran ve GİS kanama tespit edilen tüm hastalara tedavi başlanıp yakın takibe alındı. Hastayı ilk olarak değerlendiren acil tıp hekimi tarafından kanamanın niteliği ve başlangıç zamanı önemle sorgulandı. GİS kanama tespit edilen hastalara ve/veya yakınına BGOF okutuldu ve onaylayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar için oluşturulan standart formlar (Ek 1) acil tıp hekimi tarafından doldurularak (hikaye, risk faktörleri, özgeçmişleri, fizik muayene, laboratuvar, vb.) hasta bilgileri kayıt altına alındı.

Kontrol grubu olarak herhangi bir hastalık öyküsü olmayan, fizik muayenede patolojik bulgu saptanmayan, daha öncesinde GİS kanama ve cerrahi operasyon geçirmemiş 18 yaş üstü 50 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan başvuru anında CBC, BK, PT-INR, Venöz kan gazı parametreleri için kan örnekleri alınarak bekletilmeksizin Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği Laboratuvarı'nda çalışıldı. NGAL için 3 mL venöz kan EDTA'lı tüpe alınıp birkaç kez ters-düz edildikten sonra kan santrifüj tüpüne aktarılıp serumun ayrışması için 3500 devir/dk'da yaklaşık 10 dk santrifüj edilip elde edilen serum ependorf tüpüne aktarıldı ve serumun bozulmaması için test zamanına kadar -70 °C'lik dondurucuda muhafaza edildi. NGAL değerleri için hastalardan takip eden 24. saat de aynı şekilde kan örnekleri alınıp santrifüj edildikten sonra dondurucuya yerleştirildi. NGAL için alınan örneklerin çalışılmasından 1 gün önce numuneler oda ısısına çıkarılıp çözülmesi sağlandı. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında BioVendor Research and Diagnostic Products, Human Lipocalin2/NGAL ELISA RD191102200R nolu test kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışılarak değerler kantitatif olarak ölçüldü.

Acil servise başvuru sonrası GİS kanama tespit edilen hastalar Gastroenteroloji Bilim Dalı ile konsulte edilip üst ya da alt GİS endoskopisi yapılması sağlandı. Hastaların ilk olarak hava yolu kontrolü solunumu ve dolaşımı değerlendirilerek hemodinamik ihtiyaçlarına göre gerekli sıvı ve kan ürünleri ile tedavisi yapıp hemodinamik açıdan stabil hale getirildikten sonra mevcut klinik durumlarına göre gastroenteroloji kliniğinde, cerrahi işlem gerektiren vakalar işleminden sonra genel cerrahi kliniğinde veya yoğun bakım ünitesinde takip edildi.

Kontrol grubu olarak herhangi bir hastalık öyküsü olmayan, fizik muayenede patolojik bulgu saptanmayan, daha öncesinde GİS kanama ve cerrahi operasyon geçirmemiş 18 yaş üstü 50 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

-18 yaşından küçük hastalar

-Böbrek yetmezliği olan hastalar

-Gebe olanlar

-Onam vermeyenler ve veremeyecek durumda olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Veriler IBM SPSS Statistics 17 paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ve Kolmogorov-Smirnov ile bakıldı. Sayısal değişkenlerin özet istatistikleri ortalama±standart sapma ve medyan (çeyreklikler açıklığı) olarak verildi. İki grup karşılaştırılmasında normal dağılan değişkenler için Student T test ve normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında normal dağılan değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi, normal dağılmayan değişkenler için Kruskal-Wallis Analizi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin birbirleri ile karşılaştırılmasında Spearman Korelasyon Analizi, kategorik değişkenlerin birbirleri ile karşılaştırılmasında Ki-kare testinin exact yöntemi kullanıldı.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.





## 4. BULGULAR

Çalışmaya Nisan 2016 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında acil servise GİS kanama semptomları ile başvuran veya klinik olarak ve/veya endoskopik olarak GİS kanama tanısı alan 50 ardışık hasta dahil edildi. 50 tane sağlıklı gönüllülerden oluşan grup kontrol grubu kabul edildi. GİS kanama tanılı 50 hastanın 37'si (%74) erkek, 13'si (%26) kadın iken kontrol grubundaki hastaların ise 22'u (%44) erkek, 28'i (%56) kadın cinsiyetteydi. Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 20 ile 99 arasında değişirken genel yaş ortalaması 69 (55-81); çalışmaya katılan gönüllülerin ise yaş aralığı 18 ile 78 arasında değişirken genel yaş ortalaması 40 (24,75 - 53,75) idi. Çalışmaya dahil edilen GİS kanamalı hastaların ve kontrol grubuna alınan sağlıklı gönüllülerin cinsiyetlerine göre dağılımı Tablo 28 ve Tablo 29'da verilmiştir.

**Tablo 28. Çalışmaya alınan GİS kanamalı hastaların cinsiyetlere göre dağılımı**

	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Erkek</b>	37	77
<b>Kadın</b>	13	26
<b>Toplam</b>	50	100

**Tablo 29. Çalışmaya katılan sağlıklı kontrol grubunun cinsiyetlere göre dağılımı**

	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Erkek</b>	22	44
<b>Kadın</b>	28	56
<b>Toplam</b>	50	100

Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde 16 (%32)'sında hematemez, 16 (%32)'sında vertigo, 11 (%22)'inde senkop, 7 (%14)'sinde hematokezya, 46 (%92)'sında melena olduğu tespit edildi. Tablo 30'da gösterilmiştir.

**Tablo 30. Çalışmaya alınan hastaların şikayetleri ve oranların dağılımı**

Şikayet	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
<b>Melena</b>	46	92
<b>Hematemez</b>	16	32
<b>Vertigo</b>	16	32
<b>Senkop</b>	11	22
<b>Hematokezya</b>	7	14

Çalışmaya alınan 50 hastanın 40'ın(%80) özgeçmişinde hipertansiyon, koroner arter hastalığı, peptik ulcus, malignite, kanama diatezi bozukluğu v.b. gibi komorbiditeyi etkileyen hastalık öyküleri mevcuttu.

Hastaların 22'sinde(%44) hipertansiyon, GİS kanama 19 hastada(%38) ve koroner arter hastalığı 12 hastada(%24), kanama disfonksiyonu 12 hastada(%24) hikayesi vardı.

Hastaların cinsiyetlerine göre özgeçmişlerinde yer alan kronik hastalıklar Tablo 31'de belirtilmiştir.

**Tablo 31. Çalışmaya Alınan Hastaların Kronik Hastalıkları ve Özgeçmişlerinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı**

<b>Kronik Hastalık</b>	<b>Cinsiyet</b>	<b>Sıklık</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Hipertansiyon</b>	Kadın	8	61,5
	Erkek	14	37,8
<b>Koroner Arter Hastalığı</b>	Kadın	2	15,4
	Erkek	10	27
<b>Peptik ulcus</b>	Kadın	0	0
	Erkek	1	2,7
<b>Malignite</b>	Kadın	2	15,4
	Erkek	2	5,4
<b>Karaciğer Hastalığı</b>	Kadın	1	7,7
	Erkek	3	8,1
<b>GİS kanama öyküsü</b>	Kadın	5	38,5
	Erkek	14	37,8
<b>SVH</b>	Kadın	0	0
	Erkek	4	10,8
<b>KOAH</b>	Kadın	1	7,7
	Erkek	4	10,8
<b>DM</b>	Kadın	2	15,4
	Erkek	5	13,5
<b>Kanama Diatezi Bozukluğu</b>	Kadın	3	23,1
	Erkek	9	24,3
<b>Antikoagulan Kullanımı</b>	Kadın	2	15,4
	Erkek	8	21,6
<b>Özafagus varisi</b>	Kadın	1	7,7
	Erkek	2	5,4
<b>Antiplatelet Ajan kullanımı</b>	Kadın	3	23,1
	Erkek	12	32,4
<b>NSAİİ Kullanımı</b>	Kadın	4	30,8
	Erkek	17	45,9

Çalışmaya alınan hastaların acil servise başvurdukları andaki vital bulguları Tablo 32'de gösterilmiştir.

**Tablo 32. Hastaların başvuru anındaki vital bulgularının ortalama değerleri**

Parametre	Minumum	Maksimum	Ortalama
Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	80	180	110 (98,75 - 120)
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	50	120	60 (60 - 80)
Ortalama kan basıncı (mmHg)	60	140	80 (71,5 - 93)
GKS	10	15	15 (15 - 15)
Nabız basıncı (mmHg)	20	114	40 (33,75 - 52,5)
Nabız (Kalp atım sayısı/dk)	64	134	85 (80 - 101)
Solunum hızı (Solunum sayısı/dk)	12	20	18 (17 - 20)
Ateş (Celcius)	36,1	38,1	36,55 (36,5 - 37,1)
Oksijen saturasyonu (%)	90	100	99 (98 - 100)

Kontrol grubunun ve hastaların boy,ağırlık,vucut kitle indexi ve şok indexi Tablo 33'te gösterilmiştir.

**Tablo 33. Hastaların ve kontrol grubunun boy, kilo, VKİ, Şİ ortalama değerleri**

	Boy(m)	Kilo(Kg)	VKİ(Kg/m <sup>2</sup> )	Şİ
Hasta	1,7 (1,6 - 1,75)	75 (68,75 - 85)	27 (24 - 29)	0,84 ± 0,26
Kontrol	1,69 ± 0,08	75,6 ± 12,52	25 (23,75 - 29)	-

Kontrol grubunun tam kan sayımı, biyokimyasal ve venöz kan gazı ortalama değerleri sırasıyla Tablo 34, 35 ve 36'da gösterilmiştir.

**Tablo 34. Çalışmaya katılan kontrol grubunun tam kan sayım değerleri**

Parametre	Hb (g/dL)	RDW (%)	PLT (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	MPV (fL)
Ortalama	13,71 ± 1,77	12,55 (12 - 13,25)	225,5 (207,75 - 279,75)	10,24 ± 0,95

**Tablo 35. Çalışmaya katılan kontrol grubunun ortalama biyokimyasal değerleri**

Parametre	BUN (mg/dL)	Cr (mg/dL)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
Ortalama	16,04 ± 4,81	0,81 ± 0,14	137 (135 - 139)	4,1 (3,7 - 4,3)	105,5 ± 2,47

**Tablo 36. Çalışmaya katılan kontrol grubunun ortalama venöz kan gazı değerleri**

Parametre	pH	HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	Laktat (mmol/L)
Ortalama	7.39 (7,35 - 7,41)	24,8 (24,2 - 25,97)	1,4 (0,9 - 1,72)

Çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki ve 24. saatteki ortalama tam kan sayımı değerleri Tablo 37'de gösterilmiştir.

**Tablo 37. Çalışmaya alınan hastaların 0. ve 24. saat tam kan sayımı değerleri**

Parametre Zaman	Hb (g/dL)	Rdw (%)	PLT (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	MPV (fL)
0.saat	9,65 ± 2,5	11,95 (11 - 13,5)	235 (183,75 - 318)	7,61 (6,89 - 8,92)
24.saat	9,79 ± 1,48	12,75 ( 11,37 - 13,3)	-	-

Çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki ortalama koagülasyon profili değerleri Tablo 38'de gösterilmiştir.

**Tablo 38. Çalışmaya alınan hastaların ortalama koagülasyon profili değerleri**

Parametre	APTT (sn)	PT (sn)	INR
Ortalama	30,15 (26,77 - 36,22)	15,25 (14,07 - 17,52)	1,18 (1,07 - 1,36)

Çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki ve 24.saatteki ortalama biyokimyasal değerleri Tablo 39'da gösterilmiştir.

**Tablo 39. Çalışmaya alınan hastaların 0. saat ve 24. saat ortalama biyokimyasal değerleri**

	<b>BUN (mg/dL)</b>	<b>sKr (mg/dL)</b>	<b>Na (mmol/L)</b>	<b>K (mmol/L)</b>	<b>Cl (mmol/L)</b>	<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	<b>Albumin (mg/dL)</b>
<b>0.saat</b>	42,5 (27,75- 62,5)	0,83 (0,74- 1,12)	137 (135 - 139)	4,29 ± 0,51	107,54 ± 3,81	5,74 ± 2,44	3,66 ± 0,54
<b>24.saat</b>	26,5 (19-46,75)	0,81 (0,7- 0,99)	137,84 ± 3,43	4,23 ± 0,48	109,3 ± 3,92	5,4 (4,47 - 6,55)	-

Çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki ve 24. saatteki ortalama venöz kan gazı değerleri Tablo 40'ta gösterilmiştir.

**Tablo 40. Çalışmaya alınan hastaların 0. saat ve 24. saat ortalama venöz kan gazı değerleri**

	<b>pH</b>	<b>HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>	<b>Laktat (mmol/L)</b>
<b>0.saat</b>	7,37 (7,35 - 7,4)	22,65 (21,05 - 23,77)	1,5 (1,07 - 1,90)
<b>24.saat</b>	7,39 ± 0,04	23,55 (22 - 24,82)	-

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi acil serviste tanınıp ilk tedavilerine başlanarak hemodinamik açıdan stabil hale getirildikten sonra ilgili klinik yada yoğun bakım ünitelerinde takip edilmişlerdir. 43 hasta sadece gastroenteroloji kliniğinde, 2 hasta önce gastroenteroloji kliniğinde takibe başlanıp sonra cerrahi işlem kararı alınması üzerine gastroenterolojik cerrahi kliniğine devredilerek takipleri orada tamamlanmıştır. Hastalardan sadece biri direkt olarak acil kliniğimizden YBÜ yatırılarak tüm takipleri bu alanda yapılmıştır. Hasta yatış süreleri minimum 1 ile maksimum 18 gün arasında olup ortalama 5 (3 - 6) kalış gününe sahiplerdir. 5 hasta yoğun bakım ünitesinde de yatmış olup, kalış süreleri minimum 1 ile maksimum 20 gün arasında değişirken, ortalama 4 (1,5 - 12,5) kalış gününe sahiplerdir. Hastanın 1'inin tüm tedavisi yoğun bakım ünitesinde sürdürülmüş olup 20 gün sonunda hayatını kaybetmiştir.

Çalışmaya alınan hastalardan sadece ilgili klinikte yatarak takip edilen 45 hastanın 0. saat ortalama NGAL değeri 90,31 ± 34,07 ng/ml, 24.saat ortalama NGAL değeri 83,26 ± 23,35 ng/ml; yoğun bakım ünitesine de takip edilen 5 hastanın 0.saat ortalama NGAL değeri 129,96 ± 53,04 ng/ml, 24.saat ortalama NGAL değeri 110,7 ± 53,03 ng/ml olup Student T Test kullanılarak karşılaştırıldığında 0.Saatte servis ve yoğun bakıma yatan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur(p=0,02); 24.saatte servis ve yoğun bakıma yatan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır(p=0,314). Tablo 41'de gösterilmiştir.

**Tablo 41. Çalışmaya alınan hastaların takip edildikleri yere göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri**

	Yatış yeri		p
	servis (n=45)	YBÜ (n=5)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	90,31 ± 34,07	129,96 ± 53,04	0,02
NGAL 24.saat (ng/ml)	83,26 ± 23,35	110,7 ± 53,03	0,31

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara medikal tedavi başlanmış olup hastalardan 2 tanesi cerrahi işlem, 44 tanesine diyagnostik endoskopi yapılmış, 9 tanesine terapotik endoskopik girişim yapılmıştır. Tedavi çeşitlerine göre hasta gruplarının 0. saat NGAL değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunamıştır(p>0,05). Tedavi çeşitlerine göre hasta gruplarının 24. saat NGAL değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunamıştır(p>0,05). Tablo 42'de gösterilmiştir.

**Tablo 42. Hastaların tedavi stratejilerine göre 0. ve 24. ortalama NGAL değerleri**

	Medikal Tedavi (n=6)	Diyagnostik Endoskopi (n=33)	Terapotik Endoskopik (n=9)	Cerrahi İşlem (n=2)	P Değeri
NGAL 0.saat (ng/ml)	101,85 ± 67,19	97,34 ± 34,42	79,9 ± 35,47	85,65 ± 21,84	>0,05
NGAL 24.saat (ng/ml)	79,8 (74,1 - 130,87)	88,18 ± 25,54	71,06 ± 24,09	75,15 ± 22,69	>0,05

Çalışmaya katılan kontrol grubunun NGAL ortalama değeri 83,67 ± 28,11 ng/ml; hastaların 0.saat NGAL ortalama değeri 94,27 ± 37,64 ng/ml, hastaların 24.saat değeri 86 ± 28,07 ng/ml ölçülmüş olup 0.saat ve 24. saat NGAL değerleri Student t testi kullanılarak karşılaştırıldığında arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır(sırasıyla p=0,114 ve p=0,679). Tablo 43'te gösterilmiştir.

**Tablo 43. Çalışmaya katılan kontrol grubunun ve alınan hastaların 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri**

	Hasta	Konrol	p
NGAL 0.saat (ng/ml)	94,27 ± 37,64	83,67 ± 28,11	0,114
NGAL 24.saat (ng/ml)	86 ± 28,07	83,67 ± 28,11	0,679

Çalışmaya alınan hastaların 0. saat ortalama 94,27 ± 37,64 ng/ml olup, 24. saat ortalama NGAL değeri 86 ± 28,07 ng/ml olup bu 2 değer eşleştirilmiş T Testi ile karşılaştırıldığında kendi aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi(p=0,09). Tablo 44'te gösterilmiştir.

**Tablo 44. Çalışmaya alınan hastaların 0.saat ve 24.saat ortalama NGAL değerleri karşılaştırılması**

	<b>0.saat</b>	<b>24.saat</b>	<b>p</b>
<b>Ortalama NGAL değeri (ng/ml)</b>	94,27 ± 37,64	83,67 ± 28,11	0,09

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında 0.saatte ve 24.saat NGAL değerleri arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır. Tablo 45, 46 ve 47'de gösterilmiştir.

**Tablo 45. Çalışmaya katılan kontrol grubunun ve alınan hastaların cinsiyetlerine göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri**

	<b>Cinsiyet</b>		<b>p</b>
	<b>Kadın (n=41)</b>	<b>Erkek(n=59)</b>	
<b>NGAL 0.saat (ng/ml)</b>	87,81 ± 33,88	89,77 ± 33,46	0,775
<b>NGAL 24.saat (ng/ml)</b>	85,33 ± 31,86	84,49 ± 25,2	0,884

**Tablo 46. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetlere göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri**

	<b>Cinsiyet</b>		<b>p</b>
	<b>Kadın (n=13)</b>	<b>Erkek(n=37)</b>	
<b>NGAL 0.saat (ng/ml)</b>	101,81 ± 43,24	91,62 ± 35,73	0,407
<b>NGAL 24.saat (ng/ml)</b>	93,96 ± 40,26	83,2 ± 22,4	0,375

**Tablo 47. Çalışmaya alınan kontrol grubunun cinsiyetlere göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri**

	<b>Cinsiyet</b>		<b>p</b>
	<b>Kadın (n=28)</b>	<b>Erkek(n=22)</b>	
<b>NGAL 0.saat (ng/ml)</b>	81,32 ± 27,04	86,65 ± 29,78	0,511
<b>NGAL 24.saat (ng/ml)</b>	81,32 ± 27,04	86,65 ± 29,78	0,511

Çalışmaya alınan tüm hastalara kontrollü hipotansiyon olacak şekilde gerekli kristoloid tedavisi verilmiş olup 41 tane hasta kan tranfüzyonuna ihtiyaç duymuş ve 1 ile 12 ünite arasında eritrosit süspansiyonu alırken ortalama 3(2-5) ünite eritrosit süspansiyonu verilmiştir, 8 tane hasta ek olarak taze donmuş plazmaya ihtiyaç duymuş ve 2,25 ± 1,39 ünite verilmiştir, 2 tane hasta trombosit süspansiyonu transfüzyonuna ihtiyaç duymuş ve 0,38 ± 2,54 ünite verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalardan eritrosit süspansiyonu transfüze edilmeyen 9 hastanın 0.saat ortalama NGAL değeri 67,2 (58,2 - 98,55), 24.saat ortalama NGAL değeri 69,96 ± 24,89 ng/ml olup;eritrosit süspansiyonu transfüze edilen 41 hastanın 0.saat ortalama değeri 96,43 ± 37,07 ng/ml, 24. saat ortalama NGAL değeri 89,52 ± 27,77 ng/ml olup karşılaştırıldığında 0.saat ölçümleri arasında anlamlı bir fark çıkmamış olup (p=0,16); 24.saat ölçümleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir(p=0,04). Tablo 48'de gösterilmiştir.

**Tablo 48. Çalışmaya alınan hastaların Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılma durumlarına göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri**

	Eritrosit Süspansiyonu Tranfüzyonu		p
	Verilmeyen (n=9)	Verilen (n=41)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	67,2 (58,2 - 98,55)	96,43 ± 37,07	0,16
NGAL 24.saat (ng/ml)	69,96 ± 24,89	89,52 ± 27,77	0,04

Çalışmaya alınan hastalardan TDP transfüze edilmeyen 42 hastanın 0. saat ortalama NGAL değeri 91,02 ± 38,56 ng/ml olup, 24.saat ortalama NGAL değeri 84,27 ± 29,08 ng/ml olup;TDP transfüze edilen 8 hastanın 0.saat ortalama NGAL değeri 111,33 ± 28,47 ng/ml, 24.saat ortalama NGAL değeri 95,1 ± 21,2 ng/ml, aralarında karşılaştırıldıklarında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir(p=0,164, p=0,322). Tablo 49'da gösterilmiştir.

**Tablo 49. Çalışmaya alınan hastaların TDP transfüzyonu yapılma durumlarına göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri**

	TDP Tranfüzyonu		p
	Verilmeyen (n=42)	Verilen (n=8)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	91,02 ± 38,56	111,33 ± 28,47	0,164
NGAL 24.saat (ng/ml)	84,27 ± 29,08	95,1 ± 21,2	0,322

Çalışmaya alınan hastalardan trombosit süspansiyonu transfüze edilmeyen 48 hastanın 0. saat ortalama NGAL değeri 91,95 ± 35,75 ng/ml olup, 24. saat ortalama NGAL değeri 83,4 ± 24,6 ng/ml olup; TDP transfüze edilen 2 hastanın 0.saat ortalama NGAL değeri 150 ± 53,45 ng/ml olup, 24. saat ortalama NGAL değeri 148,35 ± 45,6 ng/ml olup aralarında karşılaştırıldıklarında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0,031, p=0,001). Tablo 50'de gösterilmiştir.

**Tablo 50. Çalışmaya alınan hastaların Trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapılma durumlarına göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri**

	Trombosit Süspansiyon Tranfüzyonu		p
	Verilmeyen (n=48)	Verilen (n=2)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	91,95 ± 35,75	150 ± 53,45	0,031
NGAL 24.saat (ng/ml)	83,4 ± 24,6	148,35 ± 45,6	0,001



Endoskopi yapılan 44 hastanın Forrest sınıflamasına göre tek yönlü Anova testi ile 0.saat ve 24. saat ortalama NGAL değerinden gruplar arasında kıyaslandığında istatistik açıdan anlamlı bir farklılık tespit edildi. Tablo 51'de gösterilmiştir.

**Tablo 51. Endoskopi yapılan hastaların Forrest sınıflamasına göre ortalama NGAL değerleri**

	Forrest 1a (n=1)	Forrest 1b (n=3)	Forrest 2a (n=5)	Forrest 2b (n=2)	Forrest 2c (n=8)	Forrest 3 (n=25)	P değeri
<b>NGAL 0.Saat (ng/ml)</b>	57,9	52 ± 27,02	92,34 ± 36,21	72,75 ± 31,6	84,6 ± 31,99	104,19 ± 29,43	0,05
<b>NGAL 24. Saat (ng/ml)</b>	59,4	68 ± 32,7	54,6 ± 28,27	63,75 ± 12,94	89,06 ± 27,56	92,94 ± 19,07	0,01

Endoskopi yapılan 44 hastanın Forrest sınıflamasına göre tek yönlü Anova testi ile sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız basıncı, ortalama arter basıncı, şok indexi, solunum sayısı, parmak ucu saturasyon, ateş, GKS gruplar arasında kıyaslandığında istatistik açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Tablo 52'de gösterilmiştir.

**Tablo 52. Endoskopi yapılan hastaların Forrest Sınıflamasına göre ortalama vital parametre değerleri**

	Forrest 1a (n=1)	Forrest 1b (n=3)	Forrest 2a (n=5)	Forrest 2b (n=2)	Forrest 2c (n=8)	Forrest 3 (n=25)	P değeri
<b>SKB</b>	100	96,66 ± 11,54	104 ± 18,16	105 ± 21,21	123,75 ± 34,2	112,8 ± 23,32	0,57
<b>DKB</b>	80	63,33 ± 11,54	65 ± 13,22	60 ± 0	78,75 ± 19,59	62,84 ± 11,47	0,09
<b>NB</b>	20	33,33 ± 11,54	39 ± 12,44	45 ± 21,21	45 ± 17,72	49,96 ± 22,14	0,49
<b>MAP</b>	87	74,33 ± 10,26	78 ± 13,94	75 ± 7,07	93,75 ± 24,03	79,48 ± 12,55	0,24
<b>Şİ</b>	0,8	1,16 ± 0,22	0,88 ± 0,22	0,87 ± 0,33	0,84 ± 0,31	0,82 ± 0,26	0,54
<b>SS</b>	18	18 ± 0	18,2 ± 2,04	19 ± 1,41	17,75 ± 1,75	17,72 ± 2,13	0,96
<b>SO<sub>2</sub></b>	100	99 ± 1	97,6 ± 4,33	98 ± 2,82	98,37 ± 3,42	98,44 ± 1,7	0,94
<b>Ateş</b>	36,5	36,5 ± 0	36,7 ± 0,25	36,7 ± 0,14	36,81 ± 0,41	36,78 ± 0,45	0,85
<b>GKS</b>	15	15 ± 0	15 ± 0	15 ± 0	14,87 ± 0,35	14,44 ± 1,47	0,84

Endoskopi yapılan 44 hastanın Forrest sınıflamasına göre tek yönlü Anova testi ile hemogram, biyokimya, koagulasyon profili, venöz kan gazı parametreleri gruplar arasında kıyaslandığında istatistik açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemişti. Tablo 53'te gösterilmiştir.

**Tablo 53. Endoskopi yapılan hastaların Forrest Sınıflamasına göre 0.saat ortalama hemogram, biyokimya, koagulasyon profili, venöz kan gazı parametre değerleri**

	Forrest 1a (n=1)	Forrest 1b (n=3)	Forrest 2a (n=5)	Forrest 2b (n=2)	Forrest 2c (n=8)	Forrest 3 (n=25)	P değeri
<b>Hb</b>	8	10,96 ± 2,64	8,74 ± 1,99	9,2 ± 3,67	10,05 ± 2,92	9,69 ± 2,71	0,86
<b>RDW</b>	13,7	10,04 ± 0,87	13,24 ± 2,09	10,9 ± 0,42	11,6 ± 1,27	12,8 ± 2,29	0,15
<b>Plt</b>	146	202,66 ± 59,18	240,2 ± 98,26	221 ± 90,5	265,37 ± 65,87	288,68 ± 174,98	0,82
<b>MPV</b>	10,8	7,91 ± 1,8	8,36 ± 0,84	7,99 ± 1,54	8,06 ± 0,88	7,71 ± 1,31	0,26
<b>APTT</b>	25,6	30,93 ± 0,81	29,8 ± 6,48	33,9 ± 11,03	33,22 ± 17,4	38,97 ± 24,83	0,91
<b>PT</b>	12,4	16,33 ± 1,15	16,44 ± 2,02	14,45 ± 1,06	14,71 ± 0,95	30,57 ± 37,71	0,72
<b>INR</b>	0,94	1,31 ± 0,13	1,32 ± 0,21	1,12 ± 0,08	1,14 ± 0,1	2,2 ± 2,69	0,79
<b>Albumin</b>	3,7	4,04 ± 0,91	3,62 ± 0,38	3,7 ± 0,7	3,9 ± 0,38	3,58 ± 0,55	0,63
<b>BUN</b>	56	36,66 ± 10,96	46,2 ± 17,12	38,5 ± 17,67	46,37 ± 23,98	53 ± 33,42	0,91
<b>Kr</b>	0,77	0,74 ± 0,06	0,81 ± 0,18	0,74 ± 0,09	0,93 ± 0,27	1,02 ± 0,31	0,33
<b>Na</b>	138	137,33 ± 1,52	136,4 ± 2,3	138 ± 4,24	136,37 ± 2,32	137,2 ± 3,13	0,95
<b>K</b>	4,6	4,1 ± 0,45	4,56 ± 0,5	3,95 ± 0,63	4,27 ± 0,49	4,38 ± 0,55	0,70
<b>Cl</b>	107	109,33 ± 2,51	107 ± 4,84	112,5 ± 0,7	108,12 ± 2,23	107,68 ± 3,3	0,41
<b>Ürik asit</b>	5,3	4,6 ± 1,03	4,78 ± 3,06	4,15 ± 0,21	5,4 ± 2,28	6,14 ± 2,56	0,70
<b>pH</b>	7,36	7,39 ± 0,04	7,38 ± 0,02	7,35 ± 0,07	7,37 ± 0,04	7,37 ± 0,04	0,91
<b>HCO<sub>3</sub></b>	24,4	21,8 ± 1,11	24,14 ± 1,41	20,55 ± 3,74	21,45 ± 1,45	22,42 ± 2,56	0,27
<b>Laktat</b>	1,5	1,06 ± 0,15	1,66 ± 0,38	1,7 ± 1,27	1,65 ± 0,60	1,66 ± 1,12	0,95

Hipertansiyon varlığı ile 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL seviyeleri Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmemişti. Tablo 54'te gösterilmiştir.

**Tablo 54. Hipertansiyon mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	Hipertansiyon mevcudiyeti		p
	Olmayan (n=28)	Olan (n=22)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	82,95 (62,47 -117,9)	93,64 ± 26,5	0,51
NGAL 24.saat (ng/ml)	82,5 (68,02 - 101,02)	84,38 ± 28,91	0,86

Koroner arter hastalığı varlığı ile 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL seviyeleri Student T testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark görülmemiştir. Tablo 55'te gösterilmiştir.

**Tablo 55. Koroner arter hastalığı mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	Koroner arter hastalığı mevcudiyeti		p
	Olmayan (n=38)	Olan (n=12)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	91,91 ± 41,87	101,75 ± 18,22	0,25
NGAL 24.saat (ng/ml)	86,91 ± 30,18	83,12 ± 20,84	0,68

Peptik ulcus varlığı ile 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL seviyeleri Student T testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir. Tablo 56'da gösterilmiştir.

**Tablo 56. Peptik ulcus mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	Peptik ulcus mevcudiyeti		p
	Olmayan (n=49)	Olan (n=1)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	95,02 ± 37,65	57,9	0,33
NGAL 24.saat (ng/ml)	86,54 ± 28,1	59,4	0,34

Malignite varlığı ile 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL seviyeleri Student T testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark edilmemişti. Tablo 57'de gösterilmiştir.

**Tablo 57. Malignite mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	Malignite mevcudiyeti		p
	Olmayan (n=46)	Olan (n=4)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	95,11 ± 34,85	84,6 ± 69,16	0,59
NGAL 24.saat (ng/ml)	87,18 ± 27,95	72,45 ± 29,75	0,31

Karaciğer hastalığı varlığı ile 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL seviyeleri Student T testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark yoktu. Tablo 58'de gösterilmiştir.

**Tablo 58. Karaciğer hastalığı mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	Karaciğer hastalığı mevcudiyeti		p
	Olmayan (n=46)	Olan (n=4)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	95,54 ± 37,99	79,72 ± 34,36	0,42
NGAL 24.saat (ng/ml)	87,21 ± 27,43	72,07 ± 36,12	0,30

GİS kanama öyküsü varlığı ile 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL seviyeleri Student T testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir. Tablo 59'da gösterilmiştir.

**Tablo 59. GİS kanama öyküsü mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	GİS kanama öyküsü mevcudiyeti		p
	Olmayan (n=31)	Olan (n=19)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	94,72 ± 31,85	93,55 ± 46,53	0,91
NGAL 24.saat (ng/ml)	88,08 ± 29,29	82,61 ± 26,38	0,51

Serebrovasküler hastalık varlığı ile 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL seviyeleri Student T testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Tablo 60'ta gösterilmiştir.

**Tablo 60. SVH öyküsü mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	SVH mevcudiyeti		p
	Olmayan (n=46)	Olan (n=4)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	93,62 ± 36,85	101,77 ± 51,85	0,68
NGAL 24.saat (ng/ml)	85,03 ± 28,65	97,12 ± 19,47	0,41

KOAH varlığı ile 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL seviyeleri Student T testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmemişti. Tablo 61'de gösterilmiştir.

**Tablo 61. KOAH öyküsü mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	KOAH mevcudiyeti		p
	Olmayan (n=45)	Olan (n=5)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	93,12 ± 37,08	104,7 ± 45,55	0,52
NGAL 24.saat (ng/ml)	85,73 ± 29,39	88,44 ± 12,06	0,84

DM varlığı ile 0. saat ortalama NGAL seviyeleri Student T testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmemişti, ancak 24. saat ortalama NGAL seviyelerinde anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Tablo 62'de gösterilmiştir.

**Tablo 62. DM öyküsü mevcudiyeti ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	DM mevcudiyeti		p
	Olmayan (n=43)	Olan (n=7)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	93 ± 37,34	102,12 ± 41,53	0,55
NGAL 24.saat (ng/ml)	89,43 ± 27,15	64,92 ± 26	0,03

Kanama diatezi bozukluğu ile 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL seviyeleri Student T testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmemişti. Tablo 63'te gösterilmiştir.

**Tablo 63. Kanama diatezi bozukluğu ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	Kanama diatezi bozukluğu mevcudiyeti		p
	Olmayan (n=38)	Olan (n=12)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	93,79 ± 39,45	95,8 ± 32,72	0,87
NGAL 24.saat (ng/ml)	86,66 ± 29,59	83,9 ± 23,66	0,76

Özafagus varis varlığı ile 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL seviyeleri Student T testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmemişti. Tablo 64'te gösterilmiştir.

**Tablo 64. Özafagus varis varlığı ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	Özafagus varis varlığı mevcudiyeti		p
	Olmayan (n=47)	Olan (n=3)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	95,32 ± 37,6	77,8 ± 41,81	0,44
NGAL 24.saat (ng/ml)	87,11 ± 27,14	68,6 ± 43,41	0,27

Antikoagulan ilaç kullanımı ile 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL seviyeleri Student T testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmemişti. Tablo 65'te gösterilmiştir.

**Tablo 65. Antikoagulan ilaç kullanımı ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	Antikoagulan Kullanımı		p
	Olmayan (n=40)	Olan (n=10)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	93,88 ± 38,96	95,85 ± 33,62	0,88
NGAL 24.saat (ng/ml)	84,62 ± 30,47	91,53 ± 15,01	0,52

Antiplatelet ilaç kullanımı ile 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL seviyeleri Student T testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir. Tablo 66'da gösterilmiştir.

**Tablo 66. Antiplatelet ilaç kullanımı ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	Antiplatelet Kullanımı		p
	Olmayan (n=35)	Olan (n=15)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	93,88 ± 41,7	95,2 ± 27,08	0,91
NGAL 24.saat (ng/ml)	87,74 ± 29,68	81,94 ± 24,37	0,51

NSAİİ kullanımı ile 0. saat ortalama NGAL seviyeleri Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. 24. saat ortalama NGAL seviyeleri Student T testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir. Tablo 67'de gösterilmiştir.

**Tablo 67. NSAİİ kullanımı ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	NSAİİ Kullanımı		p
	Olmayan (n=29)	Olan (n=21)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	78,3 (59,85 - 107,4)	104,41 ± 35,69	0,04
NGAL 24.saat (ng/ml)	84,66 ± 31,16	87,85 ± 23,78	0,69

Alkol kullanımı ile 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL seviyeleri Student T testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir. Tablo 68'de gösterilmiştir.

**Tablo 68. Alkol kullanımı ile NGAL seviyelerinin karşılaştırılması**

	Alkol Kullanımı		p
	Olmayan (n=49)	Olan (n=1)	
NGAL 0.saat (ng/ml)	83,58 ± 24,81	107,4	0,34
NGAL 24.saat (ng/ml)	91,96 ± 35,76	111,6	0,59

Çalışmaya alınan hastaların 0. saat NGAL değeri ölçümleri ile yaş, vital bulguları ve vücut ölçümleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Tablo 69'da gösterilmiştir.

**Tablo 69. Çalışmaya alınan hastaların yaş, ortalama vital bulguları ve vucüt ölçüleri ile 0.saat ortalama NGAL değeri korelasyonu**

	SKB	DKB	MAP	Şİ	NB	Nabız	SS	SO <sub>2</sub>	Ateş	GKS	Kilo	Boy	BKİ	Yaş
NGAL Pearson katsayısı	0,043	0,007	0,021	0,009	0,057	0,034	0,034	0,139	0,091	0,149	0,049	0,042	0,042	0,161
P değeri	0,767	0,961	0,883	0,953	0,694	0,814	0,814	0,335	0,529	0,303	0,734	0,77	0,771	0,109

Çalışmaya alınan hastaların 0.saat NGAL değeri ölçümleri ile hemogram değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Tablo 70'de gösterilmiştir.

**Tablo 70. Çalışmaya alınan hastaların hemogram değerleri ile NGAL korelasyonu**

	Hb	RDW	PLT	MPV
NGAL Pearson katsayısı	0,019	-0,019	0,228	0,075
P değeri	0,898	0,894	0,111	0,604

Çalışmaya alınan hastaların 0.saat NGAL değeri ölçümleri ile koagülasyon profili değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Tablo 71'de gösterilmiştir.

**Tablo 71. Çalışmaya alınan hastaların koagülasyon değerleri ile NGAL korelasyonu**

	APTT	PT	INR
NGAL Pearson katsayısı	0,095	0,144	0,212
P değeri	0,510	0,320	0,140

Çalışmaya alınan hastaların 0.saat NGAL değeri ölçümleri ile BUN,Kr,Ürik Asit ve K ile pozitif yönde, albumin, Na, Cl değerleri ile negatif yönde korelasyon gözlenmemiştir. Tablo 72'de gösterilmiştir.

**Tablo 72. Çalışmaya alınan hastaların 0.saat NGAL değeri ölçümleri ile biyokimya sonuçları korelasyonu**

	Albumin	BUN	KR	NA	K	Cl	Ürik Asit
NGAL Pearson katsayısı	0,315	0,516	0,473	0,281	0,123	0,332	0,421
P değeri	0,026	0,000	0,001	0,048	0,039	0,018	0,002

Çalışmaya alınan hastaların 0.saat NGAL değeri ölçümleri ile venöz kan gazı değerlerinden pH ve HCO<sub>3</sub> arasında negatif yönde,laktat ile pozitif yönde korelasyon gözlenmiştir. Tablo 73'te gösterilmiştir.

**Tablo 73. Çalışmaya alınan hastaların 0.saat NGAL ortalama değerleri ile venöz kan gazı değerleri korelasyonu**

	<b>pH</b>	<b>HCO<sub>3</sub></b>	<b>Laktat</b>
<b>NGAL Pearson katsayısı</b>	-0,313	-0,358	0,482
<b>P değeri</b>	0,027	0,011	0,000

Çalışmaya alınan tüm hastaların Glasgow-Blatchford skoru hesaplanmış olup,1 ile 16 arasında değişirken ortalama 8,24 ± 3,92'dir; T Skor ise 5 ile 12 arasında değişirken ortalama 10 (9 - 11)'dir; AIMS65 Skoru ise 0 ile 4 arasında değişirken ortalama 1(0 - 2)'dir, Rockall skoru ise 1 ile 8 arasında değişirken ortalama 5(3 - 6)'dir.

Çalışmaya alınan hastaların 0.saat NGAL değeri ölçümleri ile Blatchford skorlaması, T skoru ve AIMS65 skorlaması aralarında istatistiki yönde anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Tablo 74'te gösterilmiştir.

**Tablo 74. Çalışmaya alınan hastaların 0.saat NGAL ortalama değerleri ile Blatchford, T Skoru ve AIMS65 Skorlamaları arasındaki korelasyon**

	<b>Blatchford</b>	<b>T skoru</b>	<b>AIMS65</b>
<b>NGAL Pearson Katsayısı</b>	0,079	0,055	0,122
<b>P Değeri</b>	0,586	0,702	0,398

Çalışmaya alınan hastaların klinikte takip edildikleri süre,yoğun bakım ünitesinde takip edildikleri süre ve toplam takip edildikleri süreler ile 0.saat ortalama NGAL değeri korelasyonuna bakıldığında sadece yoğun bakım ünitesinde takip edilen süre ile pozitif yönde istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmiş edilmiş olup serviste takip edilme süresi ve toplam takip süresi ile istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Tablo 75'te gösterilmiştir.

**Tablo 75. Çalışmaya alınan hastaların yatış süreleri ile 0. saat ortalama NGAL değeri korelasyonu**

	<b>Klinik</b>	<b>YBÜ</b>	<b>Toplam Süre</b>
<b>NGAL Pearson Katsayısı</b>	-0,086	0,311	0,049
<b>P Değeri</b>	0,554	0,028	0,736

Çalışmaya alınan hastalardan 6'sı(%12) 3 aylık takipleri esnasında yeniden GİS kanama geçirmiş olup; GİS kanama geçiren hastalar ile geçirmeyen hastalar Student T test ile karşılaştırıldığında 0.saat ortalama NGAL ve 24.Saat ortalama NGAL değerleri arasında



istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir(p=0,428, p=0,823). Tablo 76'da gösterilmiştir.

**Tablo 76. Çalışmaya alınan hastaların yeniden GİS kanama geçirme durumuna göre 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL değerleri**

	Yeniden GİS kanama geçirme durumu		p
	Geçiren (n=6)	Geçirmeyen (n=44)	
<b>NGAL 0.saat (ng/ml)</b>	82,7 ± 27,97	95,85 ± 38,75	0,428
<b>NGAL 24.saat (ng/ml)</b>	88,45 ± 19,72	85,67 ± 29,19	0,823

Takipleri sonucunda hayatını kaybeden 1 hasta ile diğer hastaların 0. saat ve 24. saat ortalama NGAL değeri Student T test ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir(sırasıyla p=0,157 ve p=0,128). Tablo 77'de gösterilmiştir.

**Tablo 77. Çalışmaya alınan hastalardan hayatını kaybetme durumuna göre 0. ve 24. saat ortalama NGAL değerleri**

	Hayatını kaybetme durumu		p
	Kaybeden (n=1)	Kaybetmeyen (n=49)	
<b>Ngal 0.saat (ng/ml)</b>	147,3	93,19 ± 37,23	0,157
<b>Ngal 24.saat (ng/ml)</b>	128,4	85,13 ± 27,68	0,128

## 5.TARTIŞMA

Gastrointestinal sistem kanamaları acil servise başvuru nedenleri arasında hala ön sıralarda yer almakta olup her ne kadar GİS kanama insidansı yıllar içinde azalma gösterse de GİS kanama ile ilişkili ölüm oranları %5-10 arası seyretmektedir (107) . Mortalite oranları açısından çalışmadan elde edilen sonuçlar literatür verileri ile uyumlu değildi. Bu durumun nedeni, GİS kanama nedeniyle acil servise başvuran hastaların hemorajik şoka girmeden tedavi almalarına ve teknolojik imkanlarla (girişimsel radyolojik işlemler ve endoskopi gibi) kanama odağına hızlı müdahale edilmesinden kaynaklanmaktadır.

Bu çalışmada amaç GİS kanamalı hastalarda plazma NGAL seviyelerinin tespit edilmesi ve bu durumun hastaların girebilecekleri olası ABY'i öngörmek ve engelmeye çalışmak olup NGAL seviyeleri arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi idi. Literatürde daha öncesinde GİS kanamalı hastalarda NGAL seviyeleri ile ilgili çalışma bulunmadığından elde edilen verilerin başka çalışmalarla kıyaslanması sınırlı olarak yapıldı.

GİS kanama her yaş grubunda görülebilmekte birlikte genelde 40-70 (ortalama yaş 59) yaş arası sıklığında artış görülmektedir. Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması 69 (55-81) bulunmuş olması literatürle paralellik göstermektedir. Yine cinsiyetler arasında görülme sıklığı farkı ve yaşlı hastalarda daha fazla görülmesi literatür ile uyumluydu. (109, 110) Acil servise başvuran GİS kanamalı hastaların yaş ortalamasının yüksek olma nedeni ise hastanemizin 3. basamak bir sağlık kuruluşu olması ve başvuran hastaların bir kısmının daha öncesinde başka bir sağlık merkezine başvurup oradan hastanemize transfer edilmiş olmasıdır.

Çalışmada endoskopi sonucunda elde edilen veriler ile NGAL seviyeleri arasında ilişki olduğu görülmüştür. Özellikle bu durum Forrest sınıflamasında yüksek kanama riskiyle hastanın mortalitesi ve morbitidesindeki artışla ilgili olması, kanama etyolojisiyle NGAL seviyeleri arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir (11). Laine ve ark (108) yaptığı bir çalışmada, ABD'de her yıl 5 milyon kişinin GİS kanama nedeniyle hastaneye yatırılıp tedavi edildiği, tüm modern tanı yöntemlerine rağmen hastaların yaklaşık %10'unda kanama odağının tespit edilemediği bildirilmiştir. Bu çalışmada ise kanama odağı belirlenemeyen hastaların oranı %25 ile literatür verilerinin üstünde tespit edilmiş olup, hastaların mevcut kanamaları endoskopi zamanından önce durmuş olmasından dolayı olabilir (125, 126).

Peptik ülser ile ilişkili kanamalar tüm üst GİS kanamalarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (110). NSAİ ilaçların kullanım sıklığının artmasına rağmen PÜ ilişkili kanama oranlarında son 10 yılda azalma görülmüştür (111). Bu çalışmada hastaların %2'sinde PU tespit edilmiş olup literatür verileriyle kıyaslandığında 10 kata yakın farklılık olduğu tespit edilmiş, bu durum hastaların peptik ulcus tanısı almamış olması yada özellikle kullanılan NSAİİ ile birlikte PPI reçete edilmesiyle peptik ulcusa bağlı şikayetlerinin azalması olabilir.

Portal hipertansiyonla ilişkili özefagus varis kanamaları peptik ülser kanamalarından sonra ikinci en sık üst GİS kanama nedenidir. Mortalite oranı %30'dan fazla olup bir yıllık sağ kalım oranları %40'ın altındadır (113). Çalışmamızda hastaların %8'inde özefagus varis kanaması tespit edilmiş olup bu hastalarda ölümle sonuçlanmamıştır. Bu durum, hastanemizde özgeçmişinde portal hipertansiyonu ve/veya özafagus varis varlığı bilinen hastalara hızlıca hemodinamik stabilize sağlanıp; endoskopi girişim ünitesine transferi sağlanmış, endoskopi yapıp ve gerekiyorsa endoskopik girişim yapılması hastaların mortalite oranının düşük tutulmasında önemli bir etken olduğunu düşünmekteyiz.

Literatür verileri malignite açısından incelendiğinde ise tüm GİS kanamaları içinde GİS malignitesi ile ilişkili kanamaların oranı %1 civarındadır (114, 115). Çalışmamızda hastaların 4'ünde (%8) malignite öyküsü mevcuttu olup literatüre göre yüksek olarak tespit edilmiştir. Ancak bu durum hastanemizin bir 3. basamak onkolojik tedavi merkezi olarak hizmet vermesinden kaynaklanmaktadır.

GİS kanamalarında protein yıkımı sonucunda BUN/kreatinin oranı artmakta ve daha önce böbrek yetmezliği olmayan bir hastada BUN/kreatinin oranınının 36'nın üzerinde olması üst GİS kanamasını desteklemesi yanı sıra bu oranın 62'nin üzerinde olmasıysa kötü prognoz kriteri olarak belirtilmiştir (92, 93). Chien-Chun Kuo ve ark. yapmış oldukları başka bir çalışmada ise hayatlarının herhangi bir döneminde üst GİS kanama geçiren hastaların geçirmeyen hastalara göre daha fazla ABY geliştiği ve bunun sonucunda daha fazla hemodiyaliz ihtiyaçlarının olduğunu belirtmişlerdir (140). Literatürde GİS kanama sonrası ABY gelişimi yada KBY olup ABY geçiş olmasıyla ilgili olarak birçok çalışma bulunmaktadır (141, 142, 152, 153). Çalışmamızda GİS kanama geçiren hastalarda ilgili kliniklerde ve/veya yoğun bakım ünitelerinde takipleri sırasında ve 3 aylık çalışma izlem süresinde de hemodiyaliz ihtiyacı, ABY gelişmediği görülmüştür. Bu durumun hastaların etkin bir şekilde sıvı tedavisi almalarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

ABY; böbreğin atık ürünleri elimine etme fonksiyonlarında saatler günler içinde hızlı azalma ile karakterizedir. Mali yükü fazla olan, tatmin edici tedavi seçeneklerinden yoksun, sıklığı giderek artan ve yıkıcı bir klinik durumdur. Hospitalize hastaların % 7' sinde ABY görüldüğü belirtilmiştir (116, 117). RIFLE kriterleri mortalite ile iyi korelasyon göstermektedir (118). ABY' nin (RIFLE' ye göre) YBÜ' nde görülme sıklığı % 25- % 36 arasındadır (119, 121). Medikal tedavilerdeki gelişmelere rağmen halen yüksek mortalite ve morbidite sorunlara sahiptir (122, 123, 124). Prognozu oldukça kötüdür ve YBÜ' nde % 40-80 mortaliteyle seyrederek (125, 126). Tanının kreatinine dayalı olması tanıda gecikmelere neden olmaktadır (127, 128). Plazma NGAL, ABY tanısında erken biyobelirteçlerdir. Bu biyobelirteçler (örneğin;dehidratasyon,hipovolemik şok, GİS kanama, kardiyak cerrahi sonrası, kontrast madde alımından sonra ve böbrek transplantasyonunda) gibi değişik klinik durumlarda çalışılmıştır,bizim çalışmamızda ise hastaların 0. saat ve 24.saat ortalama NGAL değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir, bu durumun hastalarda iyi şekilde sağlanan sıvı elektrolit dengesi sayesinde renal hasarın olmamasından kaynaklandığını düşünüyoruz (129, 130). Koynner JL ve ark. çalışmasında YBÜ' ne kabuldeki NGAL değeri ABY tanısında en yararlı bulunmuştur. Bu çalışmada NGAL' in yetişkin kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABY tanısında geleneksel ve diğer yeni biyobelirteçlerden daha üstün olduğu saptanmıştır (131). De Geus HR ve ark. yapmış oldukları 632 hastayı kapsayan çalışmada 171 hastada ABY gelişmiştir. Bu hastalar RIFLE R (n: 67), I (n: 48) ve F (n: 56) olarak gruplandırılmıştır. NGAL değerleri YBÜ' ne kabulde ABY ciddiyeti ve RIFLE skoru ile ilişkili saptanmıştır. Sepsisli hastalarda ABY gelişenlerin NGAL düzeyi gelişmeyen gruptan önemli oranda yüksektir (132). Ling W ve ark. çalışmasında 13 hasta kontrast ilişkili nefropati (CIN), 27 hasta kontrol grubu olarak değerlendirilmiş. Koroner anjiyografi sonrası 24. saatte NGAL düzeyi CIN grubunda kontrol grubundan yüksek saptanmıştır ve erken tanıda serum kreatinininden daha iyi performans göstermiştir (p<0,05) (136). Koynner JL ve ark. çalışmasında 6 saatlik YBÜ takibinde AKIN evre 3 ABY' yi en iyi ve erken NGAL tespit edebilmiştir (138). Martensson J ve ark. çalışmasında 65 hasta değerlendirilmiştir. 27 hastada sepsis ve 18' nde sepsis ve eşlik eden ABY saptanmıştır. Septik şoklu hastalarda 12 saat içinde ABY gelişiminde NGAL iyi bir prediktördür (139). McIlroy DR ve ark. çalışmasında 426 kardiyak cerrahi geçiren yetişkin hasta incelenmiştir. Bazal GFH≥60 ml/dk olanların

postoperatif ölçülen tüm NGAL değerleri ABY gelişenlerde gelişmeyenlerden yüksektir. Bazal GFH $\leq$ 60 ml/dk olduğunda 2 grup arasında ölçülen tüm NGAL değerlerinde değişme saptanmamıştır. Postoperatif NGAL ABY gelişimini en iyi bazal GFH 90-120 ml/dk olan hastalarda belirlemiştir (146). Bagshaw SM ve ark. çalışmasında YBÜ' nde 83 hasta değerlendirilmiştir. Septik ABY (n: 43) non-septik ABY (n: 40) ile karşılaştırıldığında yüksek NGAL düzeyleri ile ilişkilidir. Septik ABY non-septik ABY ile karşılaştırıldığında NGAL düzeyleri 12. saat (p<0,001) ve 24. saatte (p<0,001) yüksek kalmaya devam eder (148). Ralib A ve ark. çalışmasında ABY hastalarının çoğunda kabulden sonraki 6-24 saat aralığında NGAL yükselmiştir. NGAL ABY tanısını acil serviste koyabilmiştir ve bu tanısal değerini 24 saat korumuştur. 24. saat pik NGAL düzeyi bağımsız olarak 30 günlük mortaliteyi ve diyaliz ihtiyacını belirlemiştir. NGAL diğer biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında mortalite ve diyalizi en iyi tahmin eden biyobelirteçtir (149). Zhou F ve ark. kardiyak cerrahi ilişkili ABY ile ilgili 24 çalışmayı inceledikleri metaanalizlerinde yapılan subgrup analizinde yenidoğan ve çocukların yetişkinlerle karşılaştırıldığında daha iyi prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır. NGAL kardiyak cerrahiye bağlı ABY tanısında yüksek prediktif değere sahiptir (150). Dai X ve ark. çalışmasında NGAL ABY gelişiminde anlamlı bulunmuştur. Sepsis grubuyla karşılaştırıldığında ABY gelişen sepsis grubunda tanı ve tanıdan 24 saat önce biyobelirteçler belirgin olarak yüksektir. NGAL' in tanı ve prediktif değeri iyi olarak saptanmıştır (151).

Eşlik eden alt hastalıklar açısından incelendiğinde daha öncesinden karaciğer hastalığı, malignite, peptik ulkus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi alt hastalığı olanlarda olmayanlara göre NGAL değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu da bu alt hastalıkların NGAL seviyeleri üzerine anlamlı etki oluşturmadığını düşündürdü. Sadece Diabetes mellitusu olan hastaların ile olmayan hastaların 24.saat ortalama NGAL değeri arasında farklılık tespit edilmesi DM hastalarının diabetik nefropati yönünden araştırılması ve ABY açısından sıkı takip edilmesi gerektiğini düşündürdü. Yine daha öncesinden GİS kanama öyküsü olanlarla olmayanlar arasında ortalama NGAL seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi(144, 145).

Çalışmaya dahil edilen hastaların kullandıkları ilaçlara göre gruplandırıldığında ise antikoagulan, antiplatelet ilaç kullanımını açısından NGAL değeri arasında fark tespit edilmedi. NSAİİ kullanımında 0.saat ortalama NGAL değerlerinde anlamlı fark çıkmış olması hastaların maruz kaldıkları dehidratasyon sonucu ilaçların nefrotoksik etkilerinin daha da belirgin hale gelmesinden olabileceğini düşünüyoruz nitekim 24. saat ortalama NGAL değerlerinde bu fark anlamlı tespit edilmemesi hastaların almış oldukları sıvı tedavisine yanıt verdiklerini ve böbrek fonksiyonlarının düzeldiğini düşündürüyor (133,134).

Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda kanama şiddetini belirleme amacıyla kullanılan sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, nabız basıncı, şok indexi, nabız,ateş,parmak ucu saturasyon ve solunum sayısı gibi vital parametreler ve laboratuvar değerleri Forrest sınıflamasına göre ayrılan gruplar arasında birbirleriyle kıyaslandığında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ancak bu hasta gruplarının 0. saat ve 24. saat NGAL değerleri arasındada anlamlı farklılık tespit edildi. Bu da kanama şiddetini belirlemede ve hastaların ABY riski açısından NGAL kullanımının anlamlı sonuçlar verebileceğini düşündürmektedir.

Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların takip ve tedavilerinin düzenlendiği yere göre NGAL değeri karşılaştırıldığında yoğun bakımda takip edilen hastaların yüksek çıkması başlangıçta ölçülen NGAL değerine göre hastanın daha yakın takip edilmesi gerektiğinin

göstergesidir (107). Çalışmaya alınan GİS kanamalı hastaların NGAL değeri serviste takip edilme süresi ve toplam hastanede kalış süresi ile korelasyon göstermezken yoğun bakım ünitesinde takip edilme süresi ile korelasyon göstermesi hastaların yoğun bakım ünitesinde daha uzun süre takip edilmesi gerektiği konusunda yol gösterici olmaktadır.

GİS kanama geçiren hastaların takiplerinde NGAL değerinin yükselmemesini; hastaların kanama kontrolünün iyi yapıldığını ve mevcut sıvı eksikliğinin iyi giderilerek ABY'ye girmelerinin önlenmesi olduğunu düşünüyoruz. Ancak çalışmaya dahil edilen GİS kanamalı hastalar eritrosit süspansiyonu transfüze edilmelerine göre gruplandırıldığında 24.saat NGAL değerinde anlamlı farklılık olması; bu hastaların daha fazla kan kaybettiklerinden dolayı ABY'ye girebilme riskinin olduğunu göstergesidir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda trombosit süspansiyonuna alan hasta grubunda NGAL değerinde anlamlı farklılık olması hastaların trombositopeniye bağlı gelişen kanama ve sonucundaki hipovoleminin ABY açısından dikkatli olunması gerektiğini ve yakın takip gerekliliğini göstermektedir..

Çalışmaya dahil edilen hastaların NGAL ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonuna bakıldığında albumin ile negatif yönde korelasyonu olmasının sebebi yıkılan hemoglobinin yeniden yapılması için dengenin albuminden globuline kayması olabileceğindedir. Literatürle uyumlu olarak NGAL; BUN, Kr, ürik asit,Na,Cl ve K ile korelasyonu tespit edilmiştir (135). Hastaların NGAL ile venöz kan gazı parametrelerinin korelasyonuna bakıldığında pH ve HCO<sub>3</sub> ile negatif yönde, laktat ile pozitif korelasyonu olmasının sebebi oluşan hipovolemiye dokuların anaerobik solunum yapması ve ABY sonucunda artan anyon gaplı metabolik asidozdan kaynaklanmaktadır (143) .

Çalışmayı kısıtlayan faktörler GİS kanamalı hastaların tamamının kanama başlangıcından itibaren aynı sürede acil servise başvurmamış olması, başvuran her hastaya başvurudan aynı süre sonrasında endoskopi yapılamamış olmasıdır. Bu da aktif kanayan hastalarda endoskopik tedavinin plazma NGAL seviyeleri üzerine etkisinin net değerlendirilememesine neden olmuştur. Bir diğer faktör hastaların tamamında GİS kanamaya eşlik eden ko-morbid bir hastalık olmasıdır. Bu durumda bu hastaların plazma NGAL seviyelerinin eşlik eden hastalıktan etkilenip etkilenmediği net olarak tespit edilememiştir. Bunun nedeninin çalışmanın yapıldığı hastanenin 3. basamak sağlık kuruluşu olması nedeniyle başvuran hastaların ko-morbid hastalık sıklığının daha yüksek olması olduğu düşünülmektedir.

## 6.SONUÇLAR

Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda NGAL değerleri sağlıklı insanlara kıyasla anlamlı derecede yükseklik bulunmamıştır. Ancak plazma NGAL seviyesinden GİS kanaması şüphesi bulunan hastalarda endoskopi kararı verilmesi ya da yoğun bakım ünitesinde hospitalize edilmesine karar verilmesi aşamasında yararlanılabileceği sonucuna varılmıştır. Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda mortalite belirteci olarak NGAL değerlerinin yeterli bilgi vermediği tespit edilmiş olmasına rağmen bu hastalarda kanamanın şiddeti ve etiyojisi ile NGAL seviyeleri arasında ilişki tespit edilmiştir. Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda da ABY belirteci olarak kullanılabilir. Ayrıca diabeti olup GİS kanaması olan hastalarda NGAL diabetik nefropati hakkında bilgi verebileceği konusunda bir sonuç eldi edilmiştir. Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda başlangıç NGAL seviyesi yüksek olması hastanın daha fazla eritrosit ve trombosit süspansiyonu verilmesi gerektiği konusunda bizi uyarmaktadır.



## 7. KAYNAKLAR

- 1 - Sinert R, Peacock PR. Acute Renal Failure. In: Tintinalli Judith E, Stapczynski J. Stephan, Ma O. John, Cline M. David, Cydulka K. Rita, Meckler D. Rita, editors. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, seventh edition. The McGraw-Hill. 2011; Chapter 91, p615-621
- 2 - Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Crit Care 8: R204, 2004
- 3 - American Society of Nephrology American Society of Nephrology Renal Research Report. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1886–1893
- 4 - Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the realtime indicator of active kidney damage. Kidney Int 2007; 71: 967
- 5 - Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 3073
- 6 - Brunicaardi F.C. Schwartz's principles of surgery tenth edition. 2015: McGraw-Hill Medical. Page 941-1033
- 7 - Brunicaardi F.C. ve D.L. Dunn Schwartz's principles of surgery: self-assessment and board review. 2006: McGraw-Hill Medical. Page 1035-1098
- 8 - Brunicaardi F.C. Schwartz's principles of surgery tenth edition. 2015: McGraw-Hill Medical. page 1037-1174
- 9 - Brunicaardi F.C. Schwartz's principles of surgery tenth edition. 2015: McGraw-Hill Medical. Page 1175-1240
- 10 - Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13th Edition, Elsevier Health Sciences, 2016, s. 797-852

- 11 - Dennis M.J. Gastrointestinal hemorrhage and occult gastrointestinal bleeding, Goldman, L. ve A.I. Schafer, Goldman's Cecil Medicine: Expert Consult Premium Edition -- Enhanced Online Features and Print, Single Volume. 2015: Elsevier - Health Sciences Division.s.857-862
- 12 - Tatar G. GİS Kanamaları, Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı, Yasavvul Ü, (Editor) 2004. sf. 626-631
- 13 - Greenspoon, J. ve A. Barkun, A summary of recent recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Pol Arch Med Wewn, 2010; 120(9): s. 341-6
- 14 - Okutur, S.K., Alkim, C, Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları:230 olgunun analizi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2007; 6(1): s. 30-36
- 15 - Peterson, M. ve T. W.E.G., Gastrointestinal haemorrhage. Emergency surgery, 2008; 26(3): s. 113-119
- 16 - Sidney, C., Gastritis and Peptic Ulcer Disease, The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, R.S.P. Mark H. Beers, Editor. 2006. sf. 115-124
- 17 - Rotondano, G., et all., Artificial neural networks accurately predict mortality in patients with nonvariceal upper GI bleeding. Gastrointest Endosc, 2011; 73(2): s. 218-26, 226 e1-2
- 18 - Ma, O.J., J. Tintinalli, ve J. Stapczynski, Emergency Medicine: A Comprehensive Study. 2010: Mcgraw-Hill Professı.p554-557
- 19 - Bor, S., et all,. A retrospective study demonstrating properties of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Turkey. Turk J Gastroenterology, 2011; 22(3): s. 249-54
- 20 - Marmo, R. et all., Mortality from nonulcer bleeding is similar to that of ulcer bleeding in high-risk patients with nonvariceal hemorrhage: a prospective database study in Italy. Gastrointest Endoscopy, 2011



- 21 - Kumar, V. et al., Robbins Basic Pathology E-Book. 2014: Elsevier Health Sciences p.564-573
- 22 - Lin, K.J., L.A. Garcia Rodriguez, ve S. Hernandez-Diaz, Systematic review of peptic ulcer disease incidence rates: do studies without validation provide reliable estimates? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20(7): s. 718-28
- 23 - Kumar, V. et al., Robbins Basic Pathology E-Book. 2014: Elsevier Health Sciences p.564-573
- 24 - Fletcher, E.H., et al., Systematic review: Helicobacter pylori and the risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32(7): s. 831-9
- 25 - Cat, T.B. ve X. Liu-DeRyke, Medical management of variceal hemorrhage. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2010; 22(3): s. 381-93
- 26 - Garcia-Pagan, J.C., A. De Gottardi, ve J. Bosch, Review article: the modern management of portal hypertension--primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28(2): s. 178-86
- 27 - Fauci, A.S. et al., Harrison's principles of internal medicine. 2008: McGraw-Hill
- 28 - Chiu, P.W. ve J.J. Sung, Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterology*, 2010;. 26(5): s. 425-8
- 29 - Chen, I.C. et al., Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Am J Emerg Med.* 2007; 25(7): s. 774-9
- 30 - Lee, J.G. et al., Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endoscopy.* 1999; 50(6): s. 755-61.

- 31 - Lanas,A. et all., Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatology. 2011;. 9(9): s: 762-768
- 32 - Ergüney, D.D.S., Acil Hekimlik Sempozyumu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 1997: s 247-254.
- 33 - Jamieson, G.G., Current status of indications for surgery in peptic ulcer disease. World J Surg. 2000; 24(3): s. 256-8.
- 34 - Abe, N. et all., Surgical indications and procedures for bleeding peptic ulcer. Dig Endosc, 2010. 22 Suppl 1: sf. S35-7.
- 35 - Strate L.L. ve C.R. Naumann, The role of colonoscopy and radiological procedures in the management of acute lower intestinal bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8(4): s. 333-43.
- 36 - Farrell, J.J. ve L.S. Friedman, Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21(11): s. 1281-98.
- 37 - Rockey, D.C, Occult gastrointestinal bleeding. N Engl J Med. 1999;. 341(1): s. 38-46.
- 38 - Dennis M.J. Gastrointestinal hemorrhage and occult gastrointestinal bleeding, Goldman, L. ve A.I. Schafer, Goldman's Cecil Medicine: Expert Consult Premium Edition -- Enhanced Online Features and Print, Single Volume. 2015: Elsevier - Health Sciences Division.s.708-719
- 39 - İliçin, Biberoglu. İç Hastalıkları.3. baskı, Güneş Kitabevi,2012,s. 1213-1465
- 40 - Ma & Mateer's : Emergency Ultrasound 3rd edition,2012 p.319-353
- 41 - Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology,13th Edition, Elsevier Health Sciences,2016, s. 323-408

- 42 - Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448-60
- 43 - Albright RC, Do J. Acute renal failure: A practical update. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 67-74
- 44 - Doherty C, Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. Epidemiology of acute renal failure In *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York: Oxford University Press, 2005; 1435-1443
- 45 - Lameire N, Biesen VW, Vanholder R, Feehally J, Floege J, Johnson RJ ed. Epidemiology, Clinical evaluation, and prevention of acute renal failure. In *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Mosby, 2007; 979-1000
- 46 - Clarkson MR et al. Acute Kidney Injury. In: Brenner BM. *Brenner & Rector's The Kidney*. 8rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008; 943-986
- 47 - Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002; 18:203-22
- 48 - Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 1993; 306:481-83
- 49 - Becker GJ, Fairley KF, Massry SG, Glasscock RJ, ed. Urinalysis In *Textbook of Nephrology*, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 1765-1783
- 50 - Reiser IW, Porush JG, Massry SG, Glasscock RJ, ed. Evaluation of renal function. In *Textbook of Nephrology*, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 1793-1802
- 51 - Anderson S, Greenberg A, Coffman T, ed. *Primer on Kidney Diseases*. In 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2001; 42-46

- 52 - Tonelli M, Gill J, Pandeya S, Bohm C, Levin A, Kiberd BA. Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibitor use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(8):1426-33
- 53 - Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(3):531-539
- 54 - Szalat A, Krasilnikov I, Bloch A, Meir K, Rubinger D, Mevora D. Acute Renal Failure and Interstitial Nephritis in a Patient Treated With Rofecoxib: Case Report and Review of the Literature. *Arthritis Rheum* 2004; 51:670-673
- 55 - Horoz M, Özgür Ö. Akut Böbrek Yetmezliği. *Harran Üniv Tıp Fak Dergisi* 2004; 1(3): 48-63
- 56 - Doty JM, Saggi BH, Blocher CR, Fakhry I, Gehr T, Sica D, Sugerman HJ. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma* 2000; 48(5):874-877
- 57 - Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 1984; 199:28-30
- 58 - Jefferson JA, Schrier RW. Pathophysiology and Etiology of Acute Renal Failure. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology* 3rd edition. Philadelphia:Elsevier 2007; 755-770
- 59 - Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* 2004; 114(1): 5-14
- 60 - Brady HR, Brenner BM. Acute renal failure. In: Hauser K, Longo B, Jameson F, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: Mv Graw Hill, 2015; 1644–1653

- 61 - Friedewald JJ, Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2004; 66(2): 486-491
- 62 - Bonventre JV. Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 1993; 43(5): 1160-1178
- 63 - Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care.* 2008; 12(2): 47
- 64 - Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000; 9(4): 427-434
- 65 - Lameire N, Vanholder R. Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 20-32
- 66 - Kagan A, Sheikh-Hamad D. Contrast-induced kidney injury: focus on modifiable risk factors and prophylactic strategies. *Clin Cardiol.* 2010; 33(2): 62-66
- 67 - Hesselink DA, Bouamar R, van Gelder T. The pharmacogenetics of calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity. *Ther Drug Monit.* 2010; 32(4): 387-393
- 68 - Stürmer T, Elseviers MM, De Broe ME. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001; 10(2): 161-163
- 69 - Johnson RJ, Floege J, Rennke HG, Feehally J. Introduction to Glomerular Disease: Pathogenesis and Classification. In: *Comprehensive Clinical Nephrology* 3rd edition. Philadelphia: Elsevier 2007; 181-191
- 70 - Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996; 334(22): 1448-1460
- 71 - Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease. In Brenner BM, ed. *The Kidney* 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 2000; 1129-1170

72 - Bellomo R, Kellum C, Mehta R, Palevsky P, the ADQI Workgroup. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care Forum* 2004; 8

73 - Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509–514

74 - Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM: The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:1038- 1048

75 - Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34:1913-1917

76 - Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al. Acute Renal Failure *Am J Respir Crit Care Med* 2010; Vol 181. pp 1128–1155

77 - Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11(2): 31

78 - *Kidney International Supplements* 2012; 2, 8–12

79 - Tintinalli Judith E, Stapczynski J. Stephan, Ma O. John, Cline M. David, Cydulka K. Rita, Meckler D. Rita. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 6th. Ed. 2004. Chapter 92, p593.

80 - American Society of Nephrology American Society of Nephrology Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1886–1893

- 81 - Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432:917.
- 82 - Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the realtime indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007; 71: 967.
- 83 - Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the realtime indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007; 71: 967
- 84 - Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2151-2157
- 85 - Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 15: 610–621
- 86 - Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231–1238
- 87 - Mishra J, Ma Q, Kelly C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 856–863
- 88 - Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1639–1645
- 89 - Trachtman H, Christen E, Cnaan A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 989–994
- 90 - Ichino M, Kuroyanagi Y, Kusaka M, et al. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin levels in a rat model of upper urinary tract infection *J Urology* 2010; 181: 2326-2331

- 91- John Marx, MD, Robert Hockberger, MD and Ron Walls, MD. Rosen's Emergency Medicine - Concepts and Clinical Practice, 2-Volume Set, 8th Edition. 2014; Chapter 30, p248-253
- 92 - Zaragoza MA, Tenias BJM, Llorente MMJ. Pre-endoscopic prognostic factor in non-varicose upper gastrointestinal bleeding: Development of a predictive algorithm. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 139-148.
- 93 - Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 595-605.
- 94 - Prabhu A, Sujatha DI, Ninan B, Vijayalakshmi MA. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Vasc Surg*. 2010 May;24(4):525-531.
- 95 - Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1012-1024.
- 96 - Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, Parikh CR, Goldstein SL. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007, 11: R84
- 97 - Monteiro S, Gonçalves TC, Magalhães J, Cotter J. Upper gastrointestinal bleeding risk scores: Who, when and why? *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016; 7(1): 86-96.
- 98 - Chiu PW, Ng EK. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38: 215-30.



- 99 - Nahon S, Hagege H, Latrive JP, Rosa I, Nalet B, Bour B, et al. Epidemiological and prognostic factors involved in upper gastrointestinal bleeding: result of a French prospective multicenter study. *Endoscopy* 2012; 44: 998-1008.
- 100 - Ratra A, Rassameehiran S, Parupudi S, Nugent K. Utility of the shock index and other risk-scoring tools in patients with gastrointestinal bleeding. *South Med J* 2016; 109(3): 178-84.
- 101 - Hwang S, Jeon SW, Kwon JG, Lee DW, Ha CY, Cho KB, Jang B, Park JB, Park YS; Daegu-Gyengbuk Gastrointestinal Study Group (DGSG). The Novel Scoring System for 30-Day Mortality in Patients with Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Dig Dis Sci*. 2016 Feb 26. [Epub ahead of print]
- 102- Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2: 394-7.
- 103 - Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 345-60.
- 104 - Rochall TA, Logan RF, Devlin HB, Nortfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *Lancet* 1996; 347: 1138-40.
- 105 - Manno D., Ker K., Roberts I. (2014). How effective is tranexamic acid for acute gastrointestinal bleeding? *BMJ*, Feb 17;348:g1421. doi: 10.1136/bmj.g1421.
- 106 - Gluud L.L., Klingenberg S.L., Langholz E. (2012). Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, Jan 18;1:CD006640. doi: 10.1002/14651858.CD006640.pub2.
- 107 - Marek TA. Gastrointestinal Bleeding. *Endoscopy* 2011;43:971-977.
- 108 - Laine L, Peterson WL: Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; 331:717-727.

- 109 - Casado AR, Polo TM, Roncales P et al. Lower gi bleeding is more common than upper on dual antiplatelet therapy when PPI use is high: long term follow-up a 1221 patient cohort. *Gastroenterology* 2011; 140:137-138.
- 110 - Chalasani N, Patel K, Clark WS, Wilcox CM: The prevalence and significance of leukocytosis in upper gastrointestinal bleeding. *Am J Med Sci* 1998; 315:233-236.
- 111 - Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, et al: The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. I. Study design and baseline data. *Gastrointest Endoscopy* 1981; 27:73-79.
- 112 - Howarth DM. The role of nuclear medicine in the detection of acute gastrointestinal bleeding. *Semin Nucl Med.*2006;36(2):133-146
- 113 - Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB: Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:945-953.
- 114 - Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330:377-381.
- 115 - Loftus EV, Alexander GL, Ahlquist DA, Balm RK: Endoscopic treatment of major bleeding from advanced gastroduodenal malignant lesions. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:736-740.
- 116 - Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency *J Am Med Assoc*, 2001; Dec 12;286(22):2839-44
- 117 - Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; Jan;1(1):43-51

- 118 - Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review *Kidney Int.*, 2008; Mar;73(5):538-46
- 119 - de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score *Intensive Care Med.*, 2000; Jul;26(7):915-21
- 120 - Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008; Dec;23(12):4072-3
- 121 - Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE Crit. Care Med., 2007; Aug;35(8):1837-43
- 122 - Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P et al. Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 192–198
- 123 - Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365–3370
- 124 - Lameire N, Van BW, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417–430
- 125 - Munsoor MM, Elkhair MS. Assessment of Some Coagulation Parameters in GI Bleeding Patients in a Sudanese Center for GI. *Journal of Science and Technology* . 2011;12:180-184
- 126 - Pahsa SF, Hara AK, Leighton JA. Diagnostic Evaluation and Management of Obscure Gastrointestinal Bleeding: A Changing Paradigm. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 5. 2009;12:839-850

127 - Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:672–679

128 - Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ. Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301:F697–F707

129 - Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 2004; 30(1):33-7

130 - Soni S, Ronco C, Katz N, Cruz D. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif* 2009; 28:165-74

131 - Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008; Oct;74(8):1059-69

132 - de Geus HR, Bakker J, Lesaffre EM et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; Apr 1;183(7):907-14

133 - Strate LL, Saltzman JR, Ookubo R, Mutinga ML, Syngal S. Validation of a clinical prediction rule for severe acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2005 Aug;100(8):1821-1827

134 - Hsu CC, Wang H, Hsu YH, Chuang SY, Huang YW, Chang YK, Liu JS, Hsiung CA, Tsai HJ. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension.* 2015 Sep;66(3):524-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05105. Epub 2015 Jul 13.

135 - Rakkolainen I, Vuola J. Plasma NGAL predicts early acute kidney injury no earlier than s-creatinine or cystatin C in severely burned patients. *Burns*. 2016 Mar;42(2):322-8. doi: 10.1016/j.burns.2015.11.006. Epub 2015 Dec 24.

136 - Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract*. 2008; 108(3):c176-81

137 - Strate LL. Lower GI bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005 Dec; 34(4): 643-664

138 - Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; Dec;5(12):2154-65

139 - Martensson J, Bell M, Oldner A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2010; Aug;36(8):1333-40

140 - Chien-Chun Kuo, Hsin-Wei Kuo, I-Ming Lee, Chien-Te Lee, Chun-Yuh Yang. The risk of upper gastrointestinal bleeding in patients treated with hemodialysis: a population-based cohort study. *MC Nephrology* 2013 14:15 DOI: 10.1186/1471-2369-14-15

141 - Shirazian, S. & Radhakrishnan, J. Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. *Nat. Rev. Nephrol*. 6, 480–492 (2010); published online 6 July 2010; doi:10.1038/nrneph.2010.84

142 - Zajjari Y, Tamzaourte M, Montasser D, Hassani K, Aatif T, El Kabbaj D, Benyahia M. Gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia in patients on hemodialysis: A single-center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016 Jul-Aug;27(4):748-51. doi: 10.4103/1319-2442.185237.)

143 - Lacquaniti A, Donato V, Pintaudi B, Di Vieste G, Chirico V, Buemi A, Di Benedetto A, Arena A, Buemi M. "Normoalbuminuric" diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL. *Acta Diabetol.* 2013 Dec;50(6):935-42. doi: 10.1007/s00592-013-0485-7. Epub 2013 Jun 11.

144 - Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, Mowat C, Gaya DR, Thompson E, Warshow U, Groome M, Cahill A, Benson G, Blatchford O, Murray W. Outpatient management of patients with low-risk upper gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet.* 2009 Jan 3;373(9657):42-47

145 - Romagnuolo J, Barkun AN, Enns R, Armstrong D, Gregor J. Simple clinical predictors may obviate urgent endoscopy in selected patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med.* 2007 Feb 12;167(3):265-270

146 - McIlroy D, Wagener G, Lee H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:211–219

147 - Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/ MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001; 276:37258–37265.

148 - Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* 2010; Mar;36(3):452-61

149 - Ralib A, Pickering JW, Shaw GM, Than MP, George PM ve Endre ZH. The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill. *Critical Care.* 2014; Nov; 18:601

150 - Zhou F, Luo Q, Wang L ve Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;June;1–11

151 - Dai X, Zeng Z, Fu C, Zhang S, Cai Y ve Chen Z. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Critical Care*; 2015; May; 19:223

152 - Ju-Yeh Yang, Tsung-Chun Lee, Maria E. Montez-Rath, Jane Paik, Glenn M. Chertow, Manisha Desai, Wolfgang C. Winkelmayr. Trends in Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar; 23(3): 495–506. doi: 10.1681/ASN.2011070658 Epub 2012 Jan 19.

153 - Liang CC, Chou CY, Chang CT, Wang IK, Huang CC. Upper gastrointestinal bleeding as a risk factor for dialysis and all-cause mortality: a cohort study of chronic kidney disease patients in Taiwan. *BMJ Open*. 2016 May 5;6(5):e010439. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010439.