



**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALI**  
**HASTALARDA PLAZMA COPEPTİN SEVİYESİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ömer SALT**

**KAYSERİ – 2013**



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALI  
HASTALARDA PLAZMA COPEPTİN SEVİYESİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ömer SALT**

**Danışman**

**Doç. Dr. Polat DURUKAN**

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi  
Tarafından TSU-12-3867 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

**KAYSERİ – 2013**

## TEŞEKKÜR

Acil tıp asistanlığına başladığım günden bu yana eğitimim hususunda gösterdiği hassasiyet, gayret ve emeklerinden dolayı benim için sadece bir öğretim görevlisi olmak haricinde bir ağabey yakınlığıyla hep yanımda olan, kendimi geliştirmem için elinden gelen gayreti gösterip yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Polat DURUKAN'a teşekkür etmek az kalacağı için en içten duygularıyla minnet, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Acil tıp anabilim dalının değerli hocaları Prof. Dr. Ömer Levent AVŞAROĞULLARI ve Doç. Dr. Seda ÖZKAN' a asistanlığım boyunca bana olan destekleri ve katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca emeklerini esirgemeyen Biyokimya anabilim dalından Uzm. Dr. Recep SARAYMEN ve Dr. Ahmet ŞEN'e, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim dalından Yrd. Doç. Dr. Ferhan ELMALI' ya en içten şükran duygularımı sunarım.

Anabilim dalımızda beraber çalıştığım tüm ekip arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Son olarak tüm zor zamanlarında yanımda olup desteğini esirgemeyen sevgili eşim, annem, ağabeyim ve kardeşlerime en içten duygularıyla teşekkür ederim.

**Nisan 2013**

**Dr. Ömer SALT**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARININ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.2. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARININ PATOFİZYOLOJİSİ ..	5
2.2.1 Üst GİS kanamalarının patofizyolojisi .....	5
2.2.2. Alt GİS Kanamalarının Patofizyolojisi.....	10
2.2.3. Yeri Belirlenemeyen Gastrointestinal Sistem Kanamaları .....	13
2.3. COPEPTİN .....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR .....	21
4.1. HASTALARIN TEMEL ÖZELLİKLERİ .....	21
6. SONUÇLAR .....	41
7. KAYNAKLAR .....	42
EKLER.....	51
TEZ ONAY SAYFASI.....	52

## KISALTMALAR

<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>RT</b>	: Rektal Tuş
<b>NG</b>	: Nazogastrik Sonda
<b>CBC</b>	: Tam kan sayımı (Complete Blood Count)
<b>BK</b>	: Biyokimya
<b>INR</b>	: Uluslararası Düzeltme Oranı (International Normalized Ratio)
<b>PT</b>	: Protrombin Zamanı (Prothrombin Time)
<b>AVP</b>	: Arjinin-Vazopressin
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>PÜ</b>	: Peptik Ülser
<b>NSAİ</b>	: Non Steroid Anti İnflamatuvar
<b>PPI</b>	: Proton Pompa İnhibitörü
<b>ES</b>	: Eritrosit Süspansiyonu
<b>GÖRH</b>	: Gastroözefajial Reflü Hastalığı
<b>ÖGD</b>	: Özefagogastroduodenoskopi
<b>HHT</b>	: Herediter Hemorajik Telenjiyektazi
<b>BGOF</b>	: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
<b>BNP</b>	: Beyin Natriüretik Peptid (Brain Natriuretic Peptide)
<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp Yetmezliği

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Üst GİS kanaması nedenleri .....	5
Tablo 2. Peptik ülser ilişkili kanamalarda kötü prognoz kriterleri .....	6
Tablo 3. Peptik ülser hastalığında endoskopik bulgular ve yeniden kanama riski için Forrest sınıflaması .....	7
Tablo 4. Üst GİS kanamalarında cerrahi endikasyonları .....	8
Tablo 5. Alt Gastrointestinal Sistem kanamalarının nedenleri .....	11
Tablo 6. Yeri belirlenemeyen GİS kanama nedenleri .....	14
Tablo 7. Çalışmaya alınan GİS kanamalı hastaların cinsiyetlere göre dağılımı .....	21
Tablo 8. Çalışmaya alınan sağlıklı gönüllülerin cinsiyetlere göre dağılımı .....	22
Tablo 9. Özgeçmişinde peptik ülser öyküsü olan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı .....	22
Tablo 10. Özgeçmişinde özefagus varis öyküsü olan hastaların cinsiyete göre dağılımı .....	22
Tablo 11. Özgeçmişinde alkol kullanım öyküsü olan hastaların cinsiyete göre dağılımı .....	23
Tablo 12. Özgeçmişinde karaciğer sirozu öyküsü olan hastaların cinsiyete göre dağılımı .....	23
Tablo 13. Özgeçmişinde malignite öyküsü olan hastaların cinsiyete göre dağılımı .....	23
Tablo 14. Özgeçmişinde GİS kanama öyküsü olan hastaların cinsiyete göre dağılımı ..	24
Tablo 15. Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların başvuru anında tam kan sayımı, ortalamaları .....	24
Tablo 16. Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların başvuru anındaki biyokimyasal parametre ortalamaları .....	25
Tablo 17. Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların başvuru anındaki ortalama kanama parametreleri .....	25
Tablo 18. Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların 0, 12 ve 24. saatlerdeki ortalama	

copeptin değerleri .....	26
Tablo 19. 0, 12 ve 24. saat copeptin değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması .....	26
Tablo 20. Peptik ulkus varlığı ile copeptin seviyelerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 21. Özefagus varis varlığı ile copeptin seviyeleri arası ilişki.....	27
Tablo 22. Karaciğer sirozu mevcudiyeti ile plazma copeptin seviyelerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 23. Hastaların geliş muayenelerindeki rektal tuşe sonuçları ve copeptin değerleri .....	28
Tablo 24. Hastaların endoskopi sonuçları ve copeptin değerleri.....	30
Tablo 25. Endoskopi sonuçlarına göre oluşturulan grupların Hb ve Htc değerleri .....	31
Tablo 26. Endoskopi sonuçlarına göre oluşturulan grupların TA, Nb, ateş ve SS değerleri .....	32
Tablo 27. Hayatını kaybeden hastaların endoskopi sonuçlarına göre sınıflandırılması ve plazma copeptin, Hb, ve vital parametre değerleri .....	33

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Akut GİS kanamalı hastaya genel yaklaşım .....	4
Şekil 2. Alt GİS kanaması tanı ve tedavi algoritması .....	12
Şekil 3. Copeptin aminoasit dizilimi.....	15
Şekil 4. AVP molekülünün şematik gösterimi .....	16



# GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALI HASTALARDA PLAZMA COPEPTİN SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI

## ÖZET

**Amaç:** Gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmasının yanı sıra sağlık harcamaları içinde de önemli yer işgal etmektedir.

Tanıda geleneksel yöntemler olan seri hemoglobin (Hb) düzeyi ölçümü, rektal tuşe (RT) ve nazogastrik sonda (NG) ile takip kullanılmakla birlikte yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi işgücü kaybı, hastanede kalış süresi ve tanı maliyetlerini azaltacaktır.

Bu çalışmada gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda plazma copeptin seviyelerini araştırarak kanamanın etiyojisi, yeri ve şiddeti ile ilişkisi olup olmadığını tespit etmek amaçlandı.

İlave olarak gastrointestinal sistem kanaması olduğu düşünülen hastalarda endoskopi ve hospitalizasyon için copeptin değerlerinin yardımcı bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağı tespit edilmeye çalışıldı.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışma 01.06.2012- 31.12.2012 tarihleri arasında acil servise kanlı kusma, kanlı ya da siyah dışkılama şikayeti ile başvuran veya acil servise başvuru sonrası GİS kanaması tespit edilen ardışık 104 hasta ve kontrol grubu olarak ta 30 sağlıklı gönüllü ile prospektif olarak yapılmıştır.

Acil Servise GİS kanamasıyla başvuran ya da acil serviste GİS kanama tespit edilen hastalardan serum copeptin ve tam kan sayımı (CBC), biyokimya(BK) ve kanama parametreleri için başvuru anından itibaren itibaren 0, 12 ve 24. saatlerde olmak üzere toplam 3 kez 10'ar mL venöz kan örnekleri alındı. Kontrol grubu olarak daha öncesinden herhangi bir hastalık öyküsü olmayan, fizik muayenede pozitif bulgu saptanmayan 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Biyokimyasal işlemlerin ardından elde edilen değerlerin istatistiksel analizleri yapılarak birbirleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastalar copeptin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde gastrointestinal sistem kanamalı hastaların 0. saat ortalama copeptin değerleri ortalaması  $0.88\pm 0.50$  ng/dL iken kontrol grubundan tek seferlik alınan kan örneklerinde bu değer  $0.48\pm 0.09$  ng/dL idi.

Bu değerler istatistiki olarak değerlendirildiğinde her iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ).

Gastrointestinal sistem kanamalı grup kendi içerisinde kanama etiyojisi açısından değerlendirildiğinde 0. saat copeptin değerleri peptik ulkusa bağlı gastrointestinal sistem kanaması olan hastalarda  $0.95\pm 0.59$  ng/dL ile diğer üst GİS kanamalı hastalara kıyasla kısmen daha yüksek tespit edildi. Ancak diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi( $p>0.05$ ).

0, 12 ve 24. saat copeptin değerleri karşılaştırıldığında kanama etiyojisi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Acil serviste GİS kanama düşünülen hastalarda kanama yeri ve etiyojisini belirlemek açısından copeptin değerlerinin faydalı olamayacağı ancak kanama varlığını belirlemede ve endoskopi ve hastaneye yatırılarak takip kararında yardımcı bir biyokimyasal parametre olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Copeptin, Gastrointestinal sistem kanaması

# EVALUATION OF PLASMA COPEPTIN LEVELS IN THE PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL BLEEDING

## ABSTRACT

**Objective:** Gastrointestinal bleedings are significant cause of morbidity and mortality in our country as well as all over the world. In addition it also takes an important place in health expenditures.

In addition to the traditional methods like hemoglobin monitoring, digital rectal examination and nasogastric tube, development of new diagnostic methods in diagnosis of gastrointestinal bleeding will reduce labor loss, hospital stay and costs.

In this study we aimed to determine whether there is a relationship between plasma copeptin levels and etiology, location and severity of gastrointestinal bleeding.

### **Patients and Methods:**

Present study was performed prospectively in consecutive 104 patients who were admitted to Emergency Department with complaints of bloody vomiting, bloody or black stool between June 01, 2012 and December 31, 2012. The control group consisted of 30 healthy subjects who had no history of any disease and no pathological findings in physical examination.

In order to evaluate the level of biochemical parameters such as Complete Blood Count, serum biochemistry, bleeding parameters and copeptin blood samples were obtained at the admission. For the copeptin levels 2 more blood samples were obtained on the 12<sup>th</sup>. and 24<sup>th</sup>. hours of the admission.

The values that were obtained after biochemical processes were compared with each other by using statistical methods.

**Results:** When the patients were evaluated in terms of copeptin levels; 0<sup>th</sup>. hour copeptin levels  $0.88 \pm 0.50$  ng/dL in patient groups were, and  $0.48 \pm 0.09$  ng/dL in control

group. These values are considered statistically significant difference between two groups. The difference between the results of the two groups was statistically significant ( $p < 0.05$ ).

When the patients with gastrointestinal bleeding were evaluated in terms of the etiology of bleeding; copeptin levels of the patients with peptic ulcer were higher than the patients with other gastrointestinal bleeding. But it was not significant as statistically.

There was no significant difference among the all groups' 0th, 12th and 24th hour levels of copeptin.

**Conclusion:** We thought that in order to determine the etiology and location of the gastrointestinal bleeding, copeptin can not be effectively used as a biochemical parameter in Emergency Department. But it can be used to define endoscopy decision, hospitalization of the patients who have suspected gastrointestinal bleeding.

**Keywords:** Copeptin, gastrointestinal bleeding,

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut GİS kanamaları gizli kanamadan, abondan kanamaya kadar değişen çok çeşitli klinik manifestasyonlarla kendini gösterebilmektedir. Pankreas, karaciğer ve safra yolları da dahil olmak üzere gastrointestinal sistemin tümünde görülebilir (1) Yetişkinlerde görülme sıklığı yaşla artmakla birlikte ortalama 170/100.000'dir. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazla görülmektedir (2).

GİS kanamalı hastaların tanılarının erken dönemde konulması, tedavilerinin yönlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Hastalığın teşhisinin erken dönemde konulması ve özellikle endoskopik tedavinin zamanında yapılmasıyla mortalite ve morbidite oranları olumlu yönde etkilenecek ve hastalığın takibi esnasında çıkabilecek komplikasyonların daha kolay kontrol altına alınması sağlanacaktır (1).

GİS kanaması tanısında; hikaye, fizik muayene, NG drenaj gibi geleneksel yöntemler önemlidir. Buna rağmen NG drenaj uygulanan aktif GİS kanamalı hastaların %16'sında nazogastrik aspiratın temiz gelmesi GİS kanama tanısında güçlüğe neden olmaktadır (3).

Tüm modern tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen GİS kanamaları hala ortalama %10 gibi yüksek mortalite oranlarına sahiptir (4).

Klasik tanı yöntemlerine ilave olarak yeni belirteçlerin kullanımının GİS kanama tanı ve takibinde klinisyene yardımcı olabileceği düşünülmektedir..

Antidiüretik hormon (ADH) olarak bilinen arjinin-vazopressin (AVP) endokrin, hemodinamik ve osmoregülatuvar etkileri olan nanopeptid yapıda bir proteindir (5,6). Hipotalamusta üretilip posterior hipofize nörofizin II ile birlikte taşınır ve hemodinamik ve osmotik stimuluslar sonrası dolaşıma salınır. Periferik etkilerini V1a, V1b ve V2 reseptörleri üzerinden gerçekleştirir (7,8). Copeptin AVP nin C terminal ucunda yer alan lösinden zengin bir çekirdeğe sahip 39 aminoasitlik uzun glikozile bir peptiddir (9). Dolaşımda AVP den daha stabil olduğundan muhafaza edilmesi ve ölçümü daha kolaydır (10).

Bu çalışmada GİS kanamalı hastalarda plazma copeptin düzeyi ile kanamanın etiyojisi, lokalizasyonu ve şiddeti arasında ilişki olup olmadığını tespit etmek amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARININ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ**

Gastrointestinal sistem kanamaları pankreas, karaciğer ve safra yolları da dahil olmak üzere GİS'in herhangi bir bölümünden kaynaklanabilen kanamalardır (1). Yaşla artış göstermekle birlikte ortalama 170/100.000 erişkin/yıllık bir insidansa sahiptir. Erkek/kadın oranı yaklaşık 2/1'dir (11).

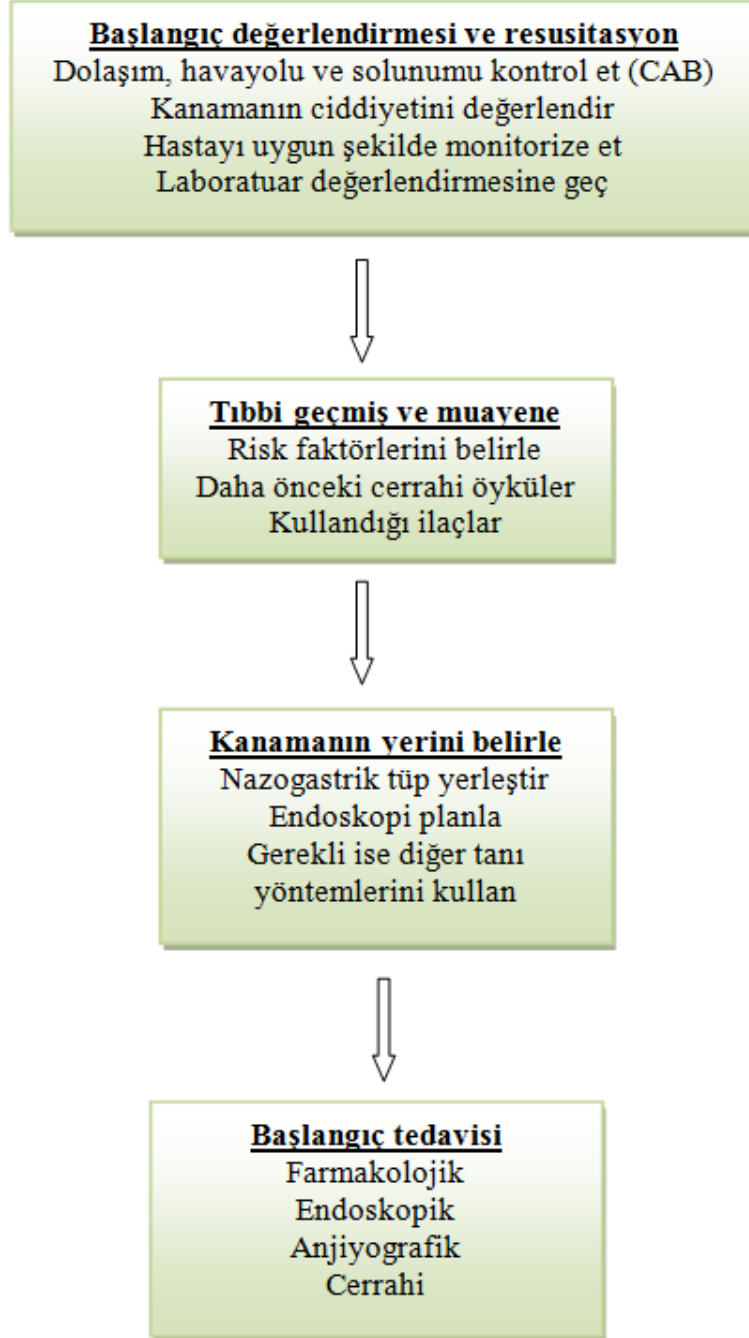
GİS kanamalarının yaklaşık %50'lik kısmı Treitz ligamentinin üstünde yer alan özefagus, mide ve duodenumdan oluşan üst gastrointestinal sistemden kaynaklanırken, %40 oranında kolon ve anorektumdan oluşan alt gastrointestinal sistemden kaynaklanır. Yüzde 10'luk kısmı ise yeri belirlenemeyen kanama olarak isimlendirilir ve genelde ince barsaklardan kaynaklanır (12).

Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2010 yılında 1.000.000'dan fazla hastanın GİS kanaması ile acil servislere başvurduğu, bunlardan 300.000'den fazlasının hospitalize edildiği ve bunların da 30.000'den fazlasının hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Tüm bu hastaların sağlık sistemine yıllık maliyetinin ise 1.3 milyar dolardan fazla olduğu belirtilmiştir (11). Bu nedenle GİS kanama tanı ve tedavisinin erken dönemde yapılması hayati önem arz etmektedir.

Başlangıç değerlendirmesinde öncelikle hastanın vital bulguları, hipotansiyon-taşikardi

gibi hipovolemi gibi hayatı tehdit edebilecek parametreler üzerine odaklanılmalı, batın muayenesinde hassasiyet, eski cerrahi skarı ya da spider anjiyom, palmar eritem gibi karaciğer hastalığını düşündürecek bulgular olup olmadığı kontrol edilmelidir (11).

Akut GİS kanamalı hastaya genel yaklaşımla ilgili bilgiler Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Akut GİS kanamalı hastaya genel yaklaşım (1)



## 2.2. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARININ PATOFİZYOLOJİSİ

### 2.2.1 Üst GİS kanamalarının patofizyolojisi

Üst GİS kanamaları yaygın bir medikal problem olması yanı sıra hastaneye başvuru sebepleri arasında da ön sıralarda yer almaktadır Tıbbi tedavi, yoğun bakım üniteleri, endoskopi ve cerrahideki tüm gelişmelere rağmen hala üst GİS kanamalarında mortalite oranları %5-10 arasında seyretmektedir. Üst GİS kanamalı hastaların yaklaşık %80'inde kanama kendi kendini sınırlamaktadır (13,14). Ancak geri kalan %20'lik kısımda mortalite oranları %30-40 arasında değişmektedir (3). Peptik ülserle bağlı kanamalar üst GİS kanamalarının yaklaşık %40'ını oluşturur (15,16,17). Bunu sırasıyla gastrik ya da özefageal varis, özefajit ve sebebi belirlenemeyen kanamalar takip eder. Aktif kanayan ya da yeniden kanama riski yüksek olan hastalar acil medikal, endoskopik ya da cerrahi tedaviden fayda görebilirler (3).

Üst GİS kanaması sebepleri ve sıklık oranları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Üst GİS kanaması nedenleri (18)

Neden	Sıklık %
Peptik ülser	38
Gastrik ya da özefageal varis	16
Özefajit	13
Sebebi bulunamayan	8
Üst GİS tümörü	7
Anjiyektazi ve telenjiyektazi	6
Mallory-Weiss yırtığı	4
Erozyonlar	4
Dieulafoy lezyonu	2
Diğer	2

#### 2.2.1.1 Peptik Ülser

Peptik ülser; en sık aspirin veya diğer nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaç kullanımı ya da Helicobacter Pylori enfeksiyonu veya her ikisinin birlikteliği sonucu mukozal savunma mekanizmalarında azalmaya bağlı ortaya çıkar. Peptik ülser kanamaları tipik olarak mide

asidinin mukozal yüzeyde erozyon oluşturması sonucu submukozal bir arter ya da büyük bir damarda penetrasyona neden olmasıyla ortaya çıkar (19,20). ABD’de peptik ülserle ilgili kanama sonucu hastaneye yatırılan hastaların yıllık maliyeti 2 milyar doları geçmektedir (21). Kovasc ve ark(22) tarafından yapılan 4100 şiddetli peptik ülser kanamalı hastayı içeren bir çalışmada hastaların 2057’sinde (%50.1) gastrik ülser tespit edilmiştir. Bunların %57’sinin aspirin veya NSAİ ilaç kullandığı, %45’inin de H Pylori ile enfekte olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 2033’ünde (%49.9) duodenal ülser tespit edildiği, bunların %53’ünün ilaç kullandığı ve %50’sinin H Pylori ile enfekte edildiği bildirilmiştir Proton pompa inhibitörleri (PPI) ve Helicobacter pylori eradikasyonunda kullanılan ilaçlar gibi yeni medikasyon yöntemlerinin kullanımı ile her ne kadar peptik ülser insidansı azalmış olsa da peptik ülser nedeniyle cerrahi geçiren hastaların sayısında azalma sağlanamamıştır (23). Burrouhs ve ark tarafından yaşlı hasta grupları ile yapılan bir çalışmada peptik ülser kanamasına bağlı hastaneye yatış oranlarının daha yüksek tespit edildiği bildirilmiştir (24). Peptik ülser ilişkili kanamalarda kötü prognoz kriterlerinden Tablo 2 de bahsedilmiştir.

Tablo 2. Peptik ülser ilişkili kanamalarda kötü prognoz kriterleri (12)

---

Yaş > 60

Hastanede başlayan kanama

Eşlik eden tıbbi hastalık

Şok ya da ortostatik hipotansiyon

Nazogastrik sondadan taze kan gelmesi

Koagülopati

Çoklu kan transfüzyonu ihtiyacı

Endoskopide arteriyel ya da büyük damar kanaması tespit edilmesi

---

Genel olarak klinik anlamda GİS kanama tespit edilen hastalara 24 saat içinde endoskopi yapılması önerilmektedir. Bu periyotta hastalar PPI ile tedavi edilmelidir. Endoskopi aynı zamanda düşük maliyetli bir işlem olması nedeniyle de üst GİS kanamalarının tedavisinde önemini korumaktadır (25). Endoskopi yapılan hastalarda yeniden kanama riskinin belirlenmesi amacıyla Forrest sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Burada hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Tablo 3’te Forrest sınıflama sisteminden bahsedilmektedir.

Tablo 3. Peptik ülser hastalığında endoskopik bulgular ve yeniden kanama riski için Forrest sınıflaması (1)

Derece	Tanımı	Yeniden Kanama Riski
Ia	Aktif, pulsatil kanama	yüksek
Ib	Aktif, pulsatil olmayan kanama	yüksek
IIa	Kanamayan görünen damar	yüksek
IIb	Ülsere yapışmış pıhtı	orta
IIc	Ülser üzerinde siyah nokta	düşük
III	Temiz, kanamayan ülser	düşük

Rubin ve ark (26) tarafından yapılan bir çalışmada tanı konmuş PÜ kanamalarında PPI'lerinin yeniden kanama riskini ve cerrahi ihtiyacını azalttığı tespit edilmiştir. Perfore PÜ'lerin %60-70'inde H pylori enfeksiyonu pozitif olarak tespit edilmiştir (27). Yapılan büyük çaplı çalışmalar H pylori pozitif PÜ'lü hastalarda H pylori tedavisinin yeniden kanama oranlarında azalma sağladığı tespit edilmiştir (28).

Peptik ülser kanamalarının endoskopik tedavisinde epinefrin enjeksiyonu, ısıtıcı prob(heater prob) uygulaması ve koagülasyon tedavilerine ilave olarak klipsleme işlemi de yapılabilmektedir. Lezyonun dört köşesine de epinefrin (1:10.000'lik) uygulanması özellikle yüksek volümlerde (>13 mL) kullanıldığında kanamanın durdurulmasında oldukça başarılı olmaktadır (29). Endoskopik tedavideki tüm bu gelişmelere rağmen hala üst GİS kanamalı hastaların %10'u cerrahi ihtiyacı göstermektedir. Hangi hastaların cerrahi ihtiyacı gösterdiğini belirlemek zor olsa da burada en önemli parametre Forrest sınıflaması olarak görülmektedir. İki cm'den daha büyük ülserler, posterior duodenal ülserler ve gastrik ülserler yeniden kanama açısından yüksek risklidir (30,31). Üst GİS kanamalarında cerrahi endikasyonlarından Tablo 4'te bahsedilmiştir.

Tablo 4. Üst GİS kanamalarında cerrahi endikasyonları (17)

---

Güçlü resusitasyona rağmen hemodinamik instabilite (6 üniteden fazla eritrosit süspansiyonu (ES) replasmanı)
Kanamayı durdurmada endoskopik tekniklerin yetersiz kalması
Başlangıç stabilizasyonu sonrası yeniden kanama (hemostaz için iki endoskopik girişime rağmen)
Tekrarlayan kanama ile ilişkili şok
Günde 3 üniteden fazla ES replasmanı gerektiren devamlı yavaş kanama

---

Bu parametrelerden günümüzde de en sık kabul göreni kan tranfüzyonu ihtiyacıdır.

Duodenal ülser kanamalarının kontrolünde ilk aşama kanama yerinin tespitidir. Duodenumda en sık kanama odağı bulbus duodenidir. Pankreatikoduodenal ya da gastroduodenal arteri erode eden posterior yerleşimli ülserlerde kanamanın durdurulması için arterin proksimalden bağlanması gerekebilir (1).

Gastrik ülserle bağlı kanamalarda kanamanın kontrol altına alınması acil öneme sahiptir. Tedavide genellikle gastrotomi ve sütür ligasyonu işlemleri kullanılmasına rağmen gastrik ülserler %30 gibi yüksek bir oranda yeniden kanama ihtimaline sahiptirler. İlave olarak %10 civarındaki malignite ihtimali nedeniyle bu ülserlerin rezeke edilmesi en uygun yöntem olarak kabul görmektedir (1).

Mallory-Weiss yırtıkları gastroözefageal bileşke yakınında oluşan mukozal ve submukozal yırtılmalarıdır. Genelde alkolik hastalarda alkol alımı sonrası öğürme ve kusma sonrası ortaya çıkarken, diğer insanlarda tekrarlayan kusma atakları sonrası da görülebilir. Üst GİS kanamalarının %5-10'unu oluşturur. Özellikle başvuru anında şokta olan ve endoskopide aktif kanama tespit edilen hastalarda %10 civarında yeniden kanama riski mevcuttur (32). Tedavide antiemetikler ve PPI'lerin yanı sıra endoskopi faydalıdır.

Stres gastriti sıklıkla mide girişinde çoklu yüzeysel erozyonlarla karakterize stresle ilişkili gastrit tipidir. İskemi ve hipoperfüzyon sonrası asit ve pepsin hasarı ile NSAİ ilaçların oluşturduğuna benzer bir mekanizmayla gelişir. Antiasit tedavideki gelişmeler ışığında stres gastritine bağlı ciddi kanama oranlarında belirgin azalma sağlanmıştır. Kanada Yoğun

Bakım Çalışma Grubunun (33) antiasit alan 2200 yoğun bakım hastasıyla yaptığı bir çalışma sonunda bu hastalarda klinik olarak ciddi stres ülseri kanaması oranının %0.1'den daha az olduğu tespit edilmiştir.

Özefajit ciddi üst GİS kanamalarına nadiren sebep olabilen bir durumdur. Özefajial mukozanın gastrik sekresyonlara tekrarlayan maruziyeti sonrası ortaya çıkar. Bunun da en sık nedeni gastroözefajial reflü hastalığıdır (GÖRH). Tedavide asit baskılayıcı ilaçlar kullanılmakla birlikte endoskopik olarak elektrokoagülasyon ve ısıtıcı prob(heater prob) başarıyla uygulanmaktadır (1).

Maligniteler genelde kronik anemi, ya da gaytada gizli kan pozitifliği ile ilişkili olarak tespit edilmektedir. Devamlı kanayan ülseratif lezyonlar şeklinde kendini gösterirler. En sık görülen şekli gastrointestinal stromal tümörlerdir. Endoskopik tedavi ile kanamayı durdurma oranları başarılı olsa da yeniden kanama oranları oldukça yüksektir. Tüm üst GİS kanamalarının yaklaşık %1'ini oluştururlar (34,35).

Portal hipertansif gastropati; portal venöz basınçta artış sonucu şiddetli mukozal hiperemi ve bunun sonucunda da mide proksimal ve kardiyadaki kan damarlarında ektazi oluşumunu tanımlar. Daha hafif şekilleri mozayik ya da yılan derisi şekli olarak isimlendirilir (36). Kanama odağı tespit edilemediği müddetçe endoskopinin tedavide faydası yoktur. Şiddetli kanamalarda azalmış portal basınç tespiti sonrası  $\beta$  adrenerjik reseptör blokörlerinin kullanımı kanama kontrolünde fayda sağlamaktadır.

Hemobilia; daha öncesinden karaciğer travması öyküsü olan, karaciğer biyopsisi alınan, hepatobiliyer sisteme girişim uygulanan, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi yapılan, perkütan transhepatik kolanjiyografi yapılan ya da hepatoselüler karsinom veya biliyer parazitik enfeksiyon öyküsü olan kişilerde görülen klinik bir durumdur (37). Laboratuvar tanıda karaciğer fonksiyon testlerinde artış tespit edilir. Endoskopik tanıda yan görüşlü duodenoskop ile ampulladan olan kanama görülebilir. Tekrarlayan ya da devam eden kanamaların tedavisinde arteriyografi ile arteriyal embolizasyon faydalıdır.

Varisler üst GİS kanamalarının önemli sebepleri arasında yer alır. Portal hipertansiyonla ilişkili özefagus varis kanamaları peptik ülser kanamalarından sonra ciddi üst GİS kanamalarının ikinci en sık nedenidir. Akut kanamalarda mortalite oranı %30 iken bir yıllık tek başına medikal tedavide mortalite oranı %40'a yaklaşmaktadır (38). Medikal tedavide

somatostatin ve onun uzun etkili bir analogu olan oktreotid seçici splanknik vazokonstriksiyon yaparak portal basınçta düşüşe neden olup kanama olasılığını azaltırlar. Yapılan bir meta analizde oktreotid ve somatostatin gibi vazoaaktif ajanların varis kanamalarının kontrolünde skleroterapi kadar etkili olduğunu göstermiştir (39). Yapılan bir meta analizde üst GİS kanaması nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %20'sinde başvuru anında bir bakteriyel enfeksiyon tespit edildiği, %50'sinde ise hastaneye yatış sırasında bakteriyel enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle sirotik varis kanamalı hastalarda bakteriyel enfeksiyonların antibiyoterapisinin morbidite ve mortalite oranlarında düşüş sağlayacağı belirtilmektedir (40,41).

Varis kanamalarının kontrolünde balon tamponat uygulaması artık nadiren kullanılmaktadır. Sengstaken-Blakemore tüpü, Minnesota tüpü ve Linton-Nicholas tüpü olmak üzere üç tip balon kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda balon tamponat uygulamasının ilk aşamada kanamayı %85-98 oranında durdurduğu tespit edilmesine rağmen balon çıkarıldıktan sonra yeniden kanama oranının %21-60 oranında olduğu bildirilmiştir (42).

Endoskopik varis skleroterapisinde sklerozan ajan ya özefageal varisin içine ya da etrafına enjekte edilmektedir. En sık kullanılan sklerozan ajanlar; etanolamin oleat, sodyum tetradesil sülfat ve etanoldür. Özefageal varisler gastrik varislere kıyasla daha iyi huyludur ve endoskopik tedaviye daha iyi yanıt verirler (42).

Endoskopik bant ligasyonunda bir elastik bant varis etrafına yerleştirilip orada tromboz, kabuk oluşumu ve fibroz doku gelişimi sağlanır. Vakaların %80-85'inde akut fazda hemostaz sağlanırken yeniden kanama oranı %25-30 civarındadır. Ayrıca özefageal striktür gibi komplikasyonlara da daha az oranda sebep olur (43). Yapılan bir meta analizde bant ligasyonunun skleroterapiye kıyasla morbidite, mortalite ve yeniden kanama oranlarında belirgin azalma sağladığı tespit edilmiştir (44).

### **2.2.2. Alt GİS Kanamalarının Patofizyolojisi**

Treitz ligamentinin distalinden gerçekleşen kanamalar alt GİS kanaması olarak isimlendirilir ve tüm GİS kanamalarının yaklaşık %40'ını oluşturur. Kanamanın %95'inden fazlasının kaynağı kolondur (1). Hastalar çoğunlukla 70 yaş üzeridir ve ağrısız hematokezya ile başvururlar (45). Alt GİS kanamalarının sebepleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Alt Gastrointestinal Sistem kanamalarının nedenleri (1)

<b>Kolon kaynaklı*</b>	<b>%</b>	<b>İnce barsak kaynaklı**</b>
Divertiküler hastalık	30-40	Anjiyodisplazi
İskemi	5-10	Erozyon, ülser
Anorektal hastalık	5-15	Crohn hastalığı
Neoplazi	5-10	Radyasyon
Enfeksiyöz kolit	3-8	Meckel divertikülü
Postpolipektomi	3-7	Neoplazi
İnflamatuvar barsak hastalığı	3-4	Aortaenterik fistül
Anjiyodisplazi		3
Radyasyon koliti	1-3	
Diğer	1-5	
Sebebi bilinmeyen	10-25	

\*Vakaların %95'i

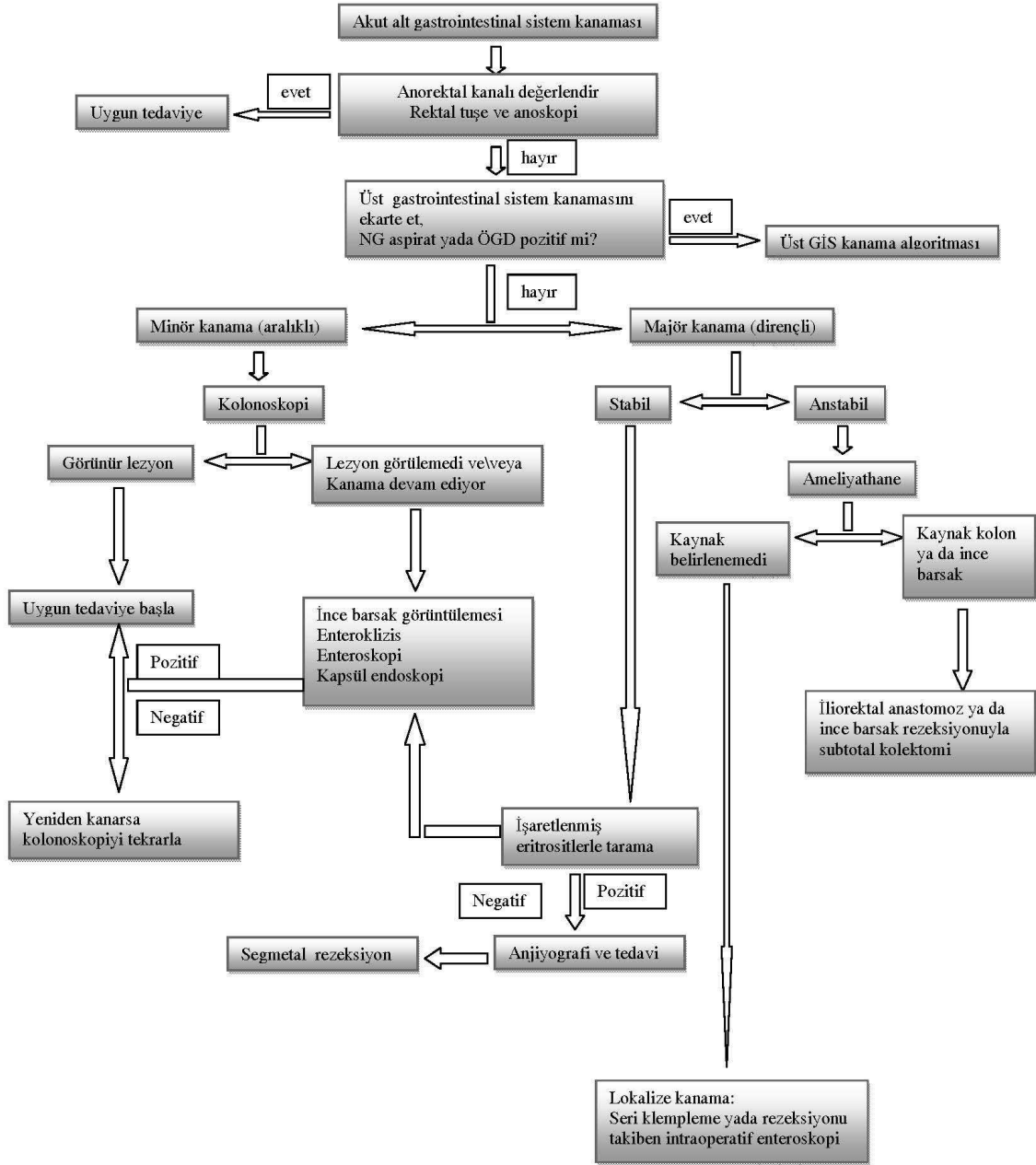
\*\*Vakaların %5'i

Alt GİS kanamalı hastalar tipik olarak parlak kırmızıdan soluk kırmızıya kadar değişen renklerde hematokezya ile başvururlar. Yavaş ve daha proksimalde gelişen kanamalarda melena görülebilir. Selektif olmayan NSAİ ilaçların kullanımı artmış alt GİS kanama riski ile birlikte (46,47). Kanamanın şiddetini belirlemede kullanılacak parametreler arasında hastanın 2 üniteden fazla eritrosit süspansiyonu ihtiyacı göstermesi, hematokritte yüzde 5 ten fazla düşüş ve kanama stabilizasyonu sonrası 24 saatlik periyoda kanamanın yeniden başlaması sayılabilir. Diğer parametreler ise taşikardi, hipotansiyon, senkop, karında rahatsızlık hissi, başvuru anında rektal kanama mevcudiyeti, aspirin kullanımı ve ikiden fazla eşlik eden hastalık bulunması sayılabilir (48,49). Doksan dört hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %39'unun hastaneye yatırılıp tedavi edilmesi gerektiği tespit edilmiştir (50).

İnternal hemoroid ya da anorektal hastalık (fissür, fistül) öyküsü olan kanamalı hastalarda anoskopi, bant ligasyonu ile tedavi imkanı da sunduğundan faydalı bir tanı yöntemidir. Barsak hazırlığı yapılmaksızın rektum ve sol kolonun değerlendirilebilmesine imkan sağlayan fleksibil sigmoidoskopi tek başına tüm alt GİS kanamalarının %9'una tanı konulmasına yardımcı olur (51). Kolonoskopinin tüm alt GİS kanamalarını tespit etme oranı

%48-90 arasında değişmekle birlikte yapılan bir derlemede bu oranın ortalama %68 olduğu bildirilmiştir (52). Alt GİS kanamalı hastalarda erken kolonoskopinin hastanede yatış oranlarını azalttığı bildirilmiştir (53).

Alt GİS kanamalı hastaların değerlendirilmesi ile ilgili algoritma Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Alt GİS kanaması tanı ve tedavi algoritması



Alt GİS kanamalarının sebeplerinden biri de kolon divertikülleridir. Kolonik mukoza ve submukozanın kas tabakasından herniasyonu sonucu oluşurlar. Kolonun tüm katmanlarını içermezler. Çoğu asemptomatiktir. Kanadıklarında genelde divertikülün tabanı ve boynundan kanarlar. Batı ülkelerinde ve yaşlılarda sık görülür (54). Sıklıkla sol kolonda görülmesine rağmen sağ kolondakilerin kanamaya daha yatkın olduğunu belirten geniş çaplı çalışmalar mevcuttur (54,56-57). Divertiküler kanamaların %75'i kendiliğinden durur. Dört üniteden fazla ES transfüzyonu ihtiyacı gösteren hastalar cerrahiye alınmalıdır (58).

Kolit terimi kolonun herhangi bir türdeki inflamasyonunu tanımlamada kullanılır. Şiddetli alt GİS kanamaları iskemik kolite neden olabilir. İskemik kolit sonucu da batın orta kısmında rahatsızlık hissi ile birlikte ağrılı veya ağrısız kanama görülebilir (59). Tanı genellikle kolonoskopide mukozal eritem, frajilite ve eksudasyon görülmesi ile konur.

Hemoroidal kanamalar rektumdan taze kırmızı kan gelmesi şeklinde oluşur. Yapılan bir çalışmada hematokezya nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %20'sinde hemoroid kaynaklı kanama tespit edilmiştir (60). Teşhis anoskopi, sigmoidoskopi ya da kolonoskopi ile konulabilir.

Anal fissür bulunan hastalar barsak hareketleri sonrası çok şiddetli ağrı ya da hematokezya ile başvurabilirler. Topikal krem uygulamaları ve ılık suya oturmaya ilave olarak lifli gıda tüketimi tedaviye yardımcıdır.

### **2.2.3. Yeri Belirlenemeyen Gastrointestinal Sistem Kanamaları**

Genellikle endoskopi, kolonoskopi ve baryumlu ince barsak grafisi sonrası nedeni belirlenemeyen kanamalar için kullanılan bir terimdir (61). Yeri belirlenemeyen aşikar GİS kanama terimi hastanın görülebilen hematokezya ya da melenası olması durumunda kullanılır. Yeri belirlenemeyen gizli GİS kanama terimi ise gaytada gizli kan testinin pozitif olması durumunda kullanılır.

Yeri belirlenemeyen GİS kanama nedenlerinden Tablo 4'te bahsedilmiştir.

Tablo 6. Yeri belirlenemeyen GİS kanama nedenleri

<b>Üst Gastrointestinal Sistem</b>	Cameron lezyonları
	Dieulafoy lezyonları
	Gastrik antral vasküler ektazi
<b>İnce Barsak</b>	Anjiyoektaziler
	Aortoenterik fistül
	Dieulafoy lezyonları
	Divertikülozis
	Meckel divertikülü
	Neoplazi
Pankreatik ya da biliyer hastalık	
<b>Kolon</b>	Anjiyoektaziler
	Divertikülozis
	Hemoroidler
	Varisler

Anjiyoektaziler; kronik böbrek hastalığı, siroz, romatolojik hastalıklar, şiddetli kalp yetmezliği, antiplatelet ya da antikoagülan ilaç kullanımı ile birlikte görülebilen vasküler bozukluklardır (62). Kolonda görülen şekli ektazik, dilate submukozal venlerle karakterizedir (63). Hastaların yaklaşık %20'sinde GİS'in 2'den fazla bölgesinde bulunur (64). Yapılan bir çalışmada Von Willebrand hastalığı ile anjiyoektazi görülme sıklığı arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (65).

Osler-Weber –Rendu hastalığı olarak da bilinen Herediter Hemorajik Telenjiyektazide (HHT) hastalar sıklıkla burun kanamasıyla başvurmasına rağmen aneminin en sık sebebi GİS kanamalarıdır. Kapsül endoskopi ile yapılan alt GİS kanaması ile ilgili bir çalışmada HHT'li 32 hastanın %81'inde, HHT olmayan 48 hastanın %29'unda telenjiyektazi tespit edilmiştir (66). Tedavi genelde kanama kontrolüne dayanmakla birlikte hormonal terapinin de faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (67).

Meckel divertikülü vitellin kanalın gestasyonel dönemde tam olmayan kapanması sonucu

gelişen kör bir barsak poşudur (68). En sık komplikasyonu kanama, obstrüksiyon ve divertiküldür. Kanamaya ektopik gastrik mukozadan salgılanan asidin yol açtığı erozyonlar neden olur (12).

Tam doz NSAİ ilaç alan hastalar kapsul endoskopi ile tarandığında bu hastaların %25-55'inde mukozal erozyonlar ya da ülserler tespit edilmiştir. Ancak selektif siklooksijenaz-2 inhibitörü kullanan hastalarda bu oran daha düşüktür (69,70).

Tüm GİS tümörleri içinde ince barsak tümörlerinin oranı %5-7 arasındadır. Ancak 50 yaş altı hastalarda yeri belirlenemeyen alt GİS kanamalarının çoğundan bu tümörler sorumludur. En sık görülen tipleri adenomlar, adenokarsinomlar ve karsinoid tümörlerdir (71).

Divertiküller ince barsaklarda en sık duodenumda görülür. Yapılan bir çalışmada ince barsak divertiküllerinin %79'unun duodenumda yerleştiği tespit edilmiştir (72). Duodenal divertiküller tüm populasyonda %20 oranında görülür ve yaşla artış gösterir. Kanamaları nadir olmakla birlikte motilite bozuklukları ve bakteriyel aşırı çoğalma gibi durumlar da görülebilir (72,73).

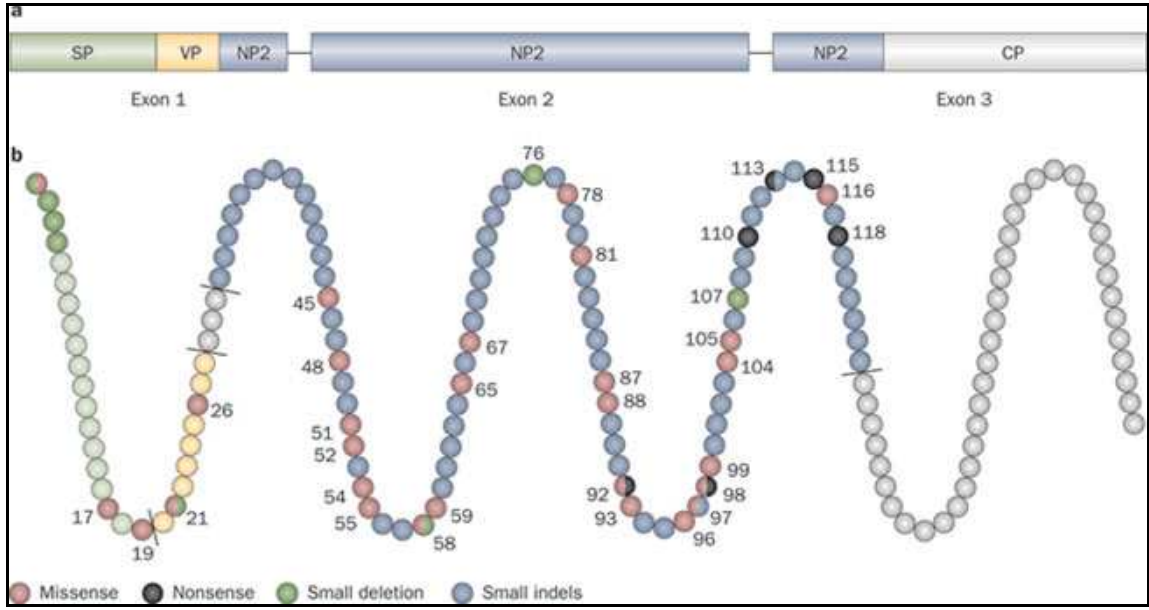
### 2.3. COPEPTİN

Antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinen ve homeostazda anahtar rol oynayan hormonlardan biri olan arjinin-vazopressin (AVP) kısa plazma yarı ömrü ve plateletlerle olan ilişkisi nedeniyle klinikte yeterince kullanılmamaktadır. Copeptin ilk kez 1972 yılında Holwerda ve ark (74) tarafından tanımlanmış lösinden zengin çekirdeğe sahip glikolize 39 aminoasit (aa) uzunluğunda bir peptittir. Land ve ark (75) tarafından yapılan bir çalışmada ise copeptin molekülünün nörofizin II ile hipotalamustan hipofize taşınıp dolaşıma verildiği belirtilmiştir. Copeptinin aminoasit dizilimi Şekil 3'de gösterilmiştir.

H-Ala-Ser-Asp-Arg-Ser-Asn-Ala-Thr-Gln-Leu-Asp-Gly-Pro-Ala-Gly-Ala-Leu-Leu-Leu-  
Ala-Leu-Val-Gln-Leu-Ala-Gly-Ala-Pro-Glu-Pro-Phe-Glu-Pro-Ala-Gln-Pro-Asp-Ala-  
Tyr-OH

Şekil 3. Copeptin aminoasit dizilimi

Copeptinin AVP molekülü içerisindeki yeri şematik olarak Şekil 4'de gösterilmiştir (76).



Şekil 4. AVP molekülünün şematik gösterimi

ADH ve copeptin 164 aa uzunluğunda sinyal peptid, ADH, nörofizin II ve copeptini oluşturan preproavazopressinden sentezlenir (75). Copeptin proADH'nın C-terminalinde bulunur ve ADH ile birlikte salınır. AVP vücutta endokrin, hemodinamik ve ozmoregülatuvar etkilere sahiptir. AVP bu etkilerini 3 tip periferel reseptör aracılığı ile gösterir, bunlar; V1a, V1b ve V2 dir. AVP salgısındaki bozukluklar Diyabetes İnsipitus ve Uygun ADH sendromu gibi pek çok klinik tabloya neden olur (76-78).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar AVP salgısının konjestif kalp yetmezliği ile de ilişkili olduğunu belirtmektedir (76,79).

Tüm bu önemli fonksiyonlarına rağmen plazma AVP düzeylerinin laboratuvar ortamında ölçümü ile ilgili kısıtlılıklar mevcuttur. Bunun başlıca sebeplerinden biri dolaşımdaki AVP'nin %90'ından fazlasının trombositlere bağlı olması nedeniyle ya eksik olarak ölçülmesi ya da işlem görmemiş kan örneklerinin uzun süre beklemesi sonrası yapılan ölçümlerin yanlış sonuç vermesidir (76,80,81). Diğer bir nedense -20 °C de saklanan plazma örneklerinde AVP'nin oldukça anstabil olması ve sandwich immünoassay yöntemi yerine yarışmalı assay yöntemi ile ölçülebildiğinden ölçümünün oldukça zahmetli ve zaman alıcı olmasıdır (76,82).

Son yıllarda copeptinin kardiyoloji alanında kullanımı ile ilgili yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar özellikle akut miyokard enfarktüsü tanısı, koroner arter hastalığı tanısı ve kalp yetmezliği üzerine odaklanmıştır (83).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonunun desteği ile (proje kodu: TSU-12-3867), Etik Kurul izni (Tarih: 06.12.2011, Karar no: 2011\136) alınarak Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında ve Gastroenteroloji Bilim Dalı desteği ile gerçekleştirildi.

Çalışma 01.06.2012- 31.12.2012 tarihleri arasında acil servise GİS kanama semptomları ile başvuran 104 hasta ardışık ve ileriye dönük olarak hasta ve\veya yakınına bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF) okutulup onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Acil Servise gelen ve GİS kanama tespit edilen tüm hastalara tedavi başlanıp yakın takibe alındı. Acil Tıp asistanı tarafından kanamanın niteliği ve başlangıç zamanı önemle sorgulandı. GİS kanama tespit edilen hastalara BGOF okutuldu ve onaylayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastalar için oluşturulan standart formlar (Ek 1) Acil Tıp asistanı tarafından doldurularak (hikaye, risk faktörleri, özgeçmişleri, fizik muayene, laboratuvar, endoskopi sonuçları) 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 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan başvuru anında CBC, BK, PT-INR ve Copeptin parametreleri için kan örnekleri alındı.

CBC, BK ve PT-INR parametreleri için alınan kan örnekleri bekletilmeksizin Gülser-Dr. Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Copeptin için 3 mL venöz kan EDTA'lı tüpe alınıp birkaç kez ters-düz edildikten sonra kan santrifüj tüpüne aktarılıp serumun ayrışması için yaklaşık 1 saat bekletildi ve sonrasında 3500 devir\dk'da yaklaşık 10 dk santrifüj edilip elde edilen serum eppendorf tüpüne aktarıldı ve serumun bozulmaması için aprotinin ilave edilip test zamanına kadar -70 °C'lik dondurucuda muhafaza edildi.

Copeptin değerleri için hastalardan takip eden 12 ve 24. saatlerde de aynı şekilde kan örnekleri alınıp santrifüj edildikten sonra dondurucuya yerleştirildi.

Copeptin için alınan örneklerin çalışılmasından 1 gün önce numuneler oda ısısına çıkarılıp çözülmesi sağlandı. Gülser- Dr. Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarında Phoenix Pharmaceuticals in. firmasının copeptin human EIA kit EK-065-032 nolu test kiti kullanılarak sandwich ELISA yöntemiyle el ile çalışılarak değerler kantitatif olarak ölçüldü.

Acil servise başvuru sonrası GİS kanama tespit edilen hastalar Gastroenteroloji Bilimdalı ile konsulte edilip üst ya da alt GİS endoskopisi yaptırıldı.

Hastalar klinik durumlarına göre gastroenteroloji servisi, yoğun bakım ünitesi ya da acil cerrahi için genel cerrahiye yönlendirildi. Genel durumu iyi olan hastalar tedavi sonrası gastroenteroloji bilim dalının da görüşleri doğrultusunda Acil Servisten taburcu edildi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 18 yaşından küçük hastalar
- Böbrek yetmezliği olan hastalar
- Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar
- Miyokard infarktüsü geçiren hastalar

### **İstatistiksel Değerlendirme:**

Veriler IBM SPSS Statistics 20 ve SigmaStat 3.5 istatistik paket programlarında değerlendirildi. Verilerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Sayısal değişkenlerin özet istatistikleri ortalama±standart sapma olarak verildi. İki grup karşılaştırılmasında 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

### 4.1. HASTALARIN TEMEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya toplam 134 hasta ve sağlıklı gönüllü dahil edildi. Bunlardan 104 tanesinde GİS kanama mevcuttu ve 30 tanesi sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu idi. 104 hastanın tamamına klinik ve endoskopik olarak GİS kanaması tanısı konuldu. Acil servis başvurusu sonrası takipte hastaların 10 tanesi exitus oldu. GİS kanamalı 104 hastanın 67'si (%64.4) erkek, 37'si (%35.6) kadındı. Kontrol grubundaki hastaların ise 19'u (%63.3) erkek, 11'i (%36.7) kadın idi. Çalışmaya alınan GİS kanamalı hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı Tablo 7'de, kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin cinsiyetlerine göre dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir. Gastrointestinal sistem kanamalı gruptaki hastaların genel yaş ortalaması  $65.64 \pm 15.56$  yıl, sağlıklı gönüllü grubunun yaş ortalaması ise  $34.27 \pm 11.43$  yıl idi.

Tablo 7. Çalışmaya alınan GİS kanamalı hastaların cinsiyetlere göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde %
<b>Erkek</b>	67	64.4
<b>Kadın</b>	37	35.6
<b>Toplam</b>	104	100

Tablo 8. Çalışmaya alınan sağlıklı gönüllülerin cinsiyetlere göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde %
<b>Erkek</b>	19	63.3
<b>Kadın</b>	11	36.7
<b>Toplam</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Çalışmaya dahil edilen 104 hastanın özgeçmişlerinde ise; 55'inde (%52.9) peptik ulkus öyküsü mevcut idi. Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 9 da belirtilmiştir., ,

Tablo 9. Özgeçmişinde peptik ülser öyküsü olan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı

Peptik ulkus	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Erkek</b>	37	67.2
<b>Kadın</b>	18	32.8
<b>Toplam</b>	55	100

Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların 15'inde(% 14.4) özefagus varis öyküsü mevcuttu. Bu hastaların cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Özgeçmişinde özefagus varis öyküsü olan hastaların cinsiyete göre dağılımı

Özefagus varis	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Erkek</b>	9	60
<b>Kadın</b>	6	40
<b>Toplam</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların 20'sinde(%19.2) alkol kullanım öyküsü mevcuttu. Bu hastaların cinsiyete göre dağılımı durum Tablo 11 de gösterilmiştir.

Tablo 11. Özgeçmişinde alkol kullanım öyküsü olan hastaların cinsiyete göre dağılımı

<b>Alkol kullanımı</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Erkek</b>	17	85
<b>Kadın</b>	3	15
<b>Toplam</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların 19'unda(%18.3) karaciğer sirozu öyküsü mevcuttu. Bu hastaların cinsiyete göre dağılımı durum Tablo 12 de gösterilmiştir.

Tablo 12. Özgeçmişinde karaciğer sirozu öyküsü olan hastaların cinsiyete göre dağılımı

<b>Karaciğer sirozu</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Erkek</b>	12	58.3
<b>Kadın</b>	7	41.7
<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>100</b>

Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların 12'sinde(%11.5) malignite öyküsü mevcuttu. Bu hastaların cinsiyete göre dağılımı durum Tablo 13 te gösterilmiştir

Tablo 13. Özgeçmişinde malignite öyküsü olan hastaların cinsiyete göre dağılımı

<b>Malignite öyküsü</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Erkek</b>	7	58.3
<b>Kadın</b>	5	31.7
<b>Toplam</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların 14'ünde(%13.4) daha öncesinden GİS kanama öyküsü mevcuttu. Bu hastaların cinsiyete göre dağılımı durum Tablo 14 te gösterilmiştir.

Tablo 14. Özgeçmişinde GİS kanama öyküsü olan hastaların cinsiyete göre dağılımı

GİS kanama öyküsü	Sayı (n)	Yüzde (%)
Erkek	9	64.2
Kadın	5	35.8
<b>Toplam</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların 44'unda(%42.3) mide koruyucu ilaç(H2 reseptör blokörü ya da proton pompa inhibitörü) kullanım öyküsü vardı.

Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların 44'ünde (%42.3) sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların kanamayı fark etmesiyle acil servisimize başvurması arasında geçen ortalama süre  $9.6\pm 7.16$  saat idi. Hastaların başvuru anındaki sistolikve diyastolik arteriyal kan basıncı ortalaması sırasıyla  $103.13\pm 40.21$  mmHg ve  $64.81\pm 11.4$  mmHg idi. Hastaların başvuru anındaki solunum sayısı ortalaması  $19.97\pm 3.14$ /dk idi. Başvuru anındaki ateş ortalamaları  $36.6\pm 0.49$  °C, nabız ortalamaları  $102.99\pm 15.11$ /dk idi.

Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların başvuru anındaki tam kan sayımı bulguları Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların başvuru anında tam kan sayımı, ortalamaları

Parametre	Hb (g/dL)	Hct(%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Plt ( $\times 10^3$ /mm <sup>3</sup> )
<b>Ortalama<math>\pm</math>SD.</b>	$9.88\pm 2.15$	$30.7\pm 6.18$	$9.04\pm 4.19\times 10^3$	$204.59\pm 105.45$

Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların başvuru anındaki ortalama biyokimyasal parametreleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların başvuru anındaki biyokimyasal parametre ortalamaları

Parametre	Na (mEq/L)	K (mmol/L)	BUN (mg/dL)	Cr (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	T.Bil (mg/dL)	D.Bil (mg/dL)
<b>Ortalama±SD</b>	138.51 ±4.37	4.29 ±0.82	30.27 ±16.77	1.0 ±0.50	30.79 ±27.55	22.8 ±20.8	1.02 ±1.01	0.52 ±0.18

Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların başvuru anındaki ortalama kanama parametreleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların başvuru anındaki ortalama kanama parametreleri

Parametre	PTZ (sn)	INR
<b>Ortalama±SD</b>	17.94±11.06	1.42±0.83

Hastaların başvuru anındaki muayenelerinde yapılan rektal tuşe sonuçları; 17’si (%16.3) kolik, 36’sı (%34.6) cıvık melena, 47’si (%45.2) katı melena ve 4’ü (%3.8) hematokezya idi.

Plazma copeptin seviyelerini belirlemek için kullanılan çalışma kitindeki normal değer aralığı 0.3-0.6 ng/mL idi

Çalışmaya kontrol grubu olarak 30 sağlıklı gönüllü alınmasının nedeni sağlıklı yetişkinlerde plazma copeptin seviyesinin tespiti ve GİS kanamalı ve sağlıklı kişiler arasında plazma copeptin seviyeleri açısından istatistiki anlamlı fark olup olmadığını belirlemektir. Bu amaçla sağlıklı gönüllülerden sadece bir kez kan alınıp plazma copeptin seviyeleri çalışıldı. Sağlıklı gönüllerde ortalama copeptin değerleri (ortalama±SD) 0.48±0.09 ng/mL iken GİS kanama grubunda 0. saat copeptin değeri ortalaması (ortalama±SD) 0.88±0.50 ng/mL idi. Bu iki değer birbiriyle kıyaslandığında istatistiki açıdan anlamlı fark mevcuttu ( $p<0.05$ ).

Çalışmaya alınan 104 hastanın 0. saat ortalama copeptin değerleri (ortalama±SD) 0.88±0.50 ng/dL, 12. saat ortalama copeptin değerleri 0.92±0.43 ng/dL, 24. saat ortalama copeptin değerleri ise 0.89±0.36 ng/dL idi. Bu üç değer kendi aralarında istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu değerler Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların 0, 12 ve 24. saatlerdeki ortalama copeptin değerleri

Saat	0. Saat	12. Saat	24. Saat
<b>Copeptin (ng/mL) (±SD)</b>	0.88 (±0.50)	0.92 (±0.43)	0.89 (±0.36)

Sıfır, 12 ve 24. saat copeptin değerleri Mann-Whitney U testi kullanılarak cinsiyete göre kıyaslandığında erkeklerle kadınlar arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Bu değerler Tablo 19’de gösterilmiştir.

Tablo 19. 0, 12 ve 24. saat copeptin değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Cinsiyet	
	Erkek (n=67)	Kadın (n=37)
<b>Copeptin0(ng/mL)±SD</b>	0.89±0.49	0.84±0.39
<b>Copeptin12(ng/mL)±SD</b>	0.91±.51	0.88±44
<b>Copeptin24(ng/mL)±SD</b>	0.87±0.37	0.86±0.40

Hastalarda peptik ulkus varlığı ile copeptin seviyeleri hem kendi aralarında, hem de 0-12-24. Saat değerleri açısından birbirleriyle Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak peptik ulcus varlığının erkek hastalarda genel GİS kanamalı popülasyona kıyasla istatistiki anlamlı fark oluşturmayacak derecede biraz daha yüksek copeptin seviyeleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu karşılaştırma Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Peptik ulkus varlığı ile copeptin seviyelerinin karşılaştırılması

	Peptik ulkus	
	Var (n=55)	Yok (n=49)
<b>Copeptin0(ng/mL)±SD</b>	0.92±0.43	0.84±0.55
<b>Copeptin12 (ng/mL)</b>	0.93±0.48	0.87±0.38
<b>Copeptin24 (ng/mL)</b>	0.96±0.41	0.84±0.29

Hastalarda özefagus varis varlığı ile 0-12 ve 24. saat copeptin seviyeleri birbirleri ile Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmadı. Özefagus varis varlığı ile copeptin seviyeleri arasındaki ilişki Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Özefagus varis varlığı ile copeptin seviyeleri arası ilişki

	Özefagus varis	
	Var (n=15)	Yok (n=89)
<b>Copeptin0 (ng/mL)±SD</b>	0.89±0.38	0.87±0.41
<b>Copeptin12 (ng/mL)</b>	0.95±0.46	0.89±0.41
<b>Copeptin24 (ng/mL)</b>	0.99±0.55	0.90±0.35

Karaciğer sirozu varlığı ile plazma copeptin seviyeleri Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmadı. Bu değerler Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Karaciğer sirozu mevcudiyeti ile plazma copeptin seviyelerinin karşılaştırılması

	Karaciğer sirozu	
	Var (n=19)	Yok (n=85)
<b>Copeptin0(ng/mL)±SD</b>	0.92±0.35	0.88±0.41
<b>Copeptin12 (ng/mL)</b>	0.87±0.39	0.82±0.35
<b>Copeptin24 (ng/mL)</b>	0.93±0.44	0.84±0.39

Hastaların başvuru anında yapılan rektal tuşe sonuçları ile plazma copeptin seviyeleri Chi-Square testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunamadı(p>0.05). Bu değerler Tablo 23’de gösterilmiştir

Tablo 23. Hastaların geliş muayenelerindeki rektal tuşe sonuçları ve copeptin değerleri

	Rektal tuşe			
	Kolik Gayta	Cıvık Melena	Katı Melena	Hematokezya
<b>Copeptin0±SD (ng/mL)</b>	0.72 ±0.32	0.76±0.35	0.78±0.41	0.71±0.36
<b>Copeptin12 (ng/mL)</b>	0.84±0.39	0.90±0.42	0.80±0.39	0.75±0.39
<b>Copeptin24 (ng/mL)</b>	0.85±0.44	0.83±0.37	0.86±0.33	0.78±0.43

Hastalar sigara içiciliği ve copeptin değerleri açısından karşılaştırıldığında sigara içen 44 (%42.3) hastanın 0. saat ortalama copeptin değerleri 0.92±0.60 ng/mL iken sigara içmeyen 60 (%57.7) hastanın 0. saat ortalama copeptin değerleri 0.85±0.42 ng/mL, 12 ve 24. Saat copeptin değerleri ise sırasıyla 0.90±0.44 ng/dL ye 0.93±0.42 ng/mL ve 0.84±0.29 ng/mL ye 0.93±0.40 ng/mL idi. Bu değerler istatistiki olarak karşılaştırıldığında her 2 grup arasında 0,12 ve 24. saat copeptin değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05).

Hastalar alkol kullanım öyküsü ve plazma copeptin değerleri açısından karşılaştırıldığında özgeçmişinde alkol kullanım öyküsü olan 20 (%19.2) hastanın 0. saat ortalama copeptin değerleri 0.94±0.69 ng/mL iken alkol kullanım öyküsü olmayan



84 (%81.8) hastanın 0. saat ortalama copeptin değerleri  $0.87\pm0.44$  ng/mL ve 12 ve24. saat copeptin değerleri sırasıyla  $0.83\pm0.23$  ng/mL ye  $0.94\pm0.46$  ng/mL ve  $0.84\pm0.22$  ng/mL ye  $0.91\pm0.38$  ng/mL idi. Bu değerler istatistiki olarak birbiriyle karşılaştırıldığında alkol kullanan ve kullanmayan gruplar arasında her 3 copeptin değerleri açısından da anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Hastalar daha öncesinden GİS kanama öyküsü ve plazma copeptin değerleri açısından karşılaştırıldığında özgeçmişinde GİS kanama öyküsü olan 19 (%18.3) hastanın 0. saat ortalama copeptin değerleri  $1.05\pm0.54$  ng/mL iken GİS kanama öyküsü olmayan 84(%81.7) hastanın 0. Saat ortalama copeptin değerleri  $0.84\pm0.43$  ng/mL ve 12 ve24. saat copeptin değerleri sırasıyla  $1.03\pm0.44$  ng/mL ye  $0.90\pm0.42$  ng/mL ve  $1.07\pm0.49$  ng/mL ye  $0.86\pm0.27$  ng/mL idi. Bu değerler istatistiki olarak birbiriyle karşılaştırıldığında daha öncesinden GİS kanama öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında her 3 copeptin değerleri açısından da anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Hastalar daha öncesinden mide koruyucu ilaç kullanımı ve plazma copeptin değerleri açısından karşılaştırıldığında özgeçmişinde mide koruyucu ilaç kullanım öyküsü olan 44 (%42.3) hastanın 0. saat ortalama copeptin değerleri  $0.86\pm0.33$  ng/mL iken mide koruyucu ilaç kullanma öyküsü olmayan 56 (%57.3) hastanın 0. saat ortalama copeptin değerleri  $0.91\pm0.34$  ng/mL ve 12 ve24. saat copeptin değerleri sırasıyla  $0.93\pm0.41$  ng/mL ye  $0.97\pm0.46$  ng/mL ve  $0.89\pm0.37$  ng/mL ye  $0.86\pm0.37$  ng/mL idi. Bu değerler istatistiki olarak birbiriyle karşılaştırıldığında daha öncesinden GİS kanama öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında her 3 copeptin değerleri açısından da anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Hastalar daha öncesinden malignite varlığı ve plazma copeptin değerleri açısından karşılaştırıldığında özgeçmişinde malignite öyküsü olan 12(%11.5) hastanın 0. saat ortalama copeptin değerleri  $0.84\pm0.39$  ng/mL iken malignite öyküsü olmayan 92(%88.5) hastanın 0. saat ortalama copeptin değerleri  $0.93\pm0.44$  ng/mL ve 12 ve24. saat copeptin değerleri sırasıyla  $0.89\pm0.37$  ng/mL ye  $0.99\pm0.51$  ng/mL ve  $0.81\pm0.42$  ng/mL ye  $0.95\pm0.43$  ng/mL idi. Bu değerler istatistiki olarak birbiriyle karşılaştırıldığında daha öncesinden GİS kanama öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında her 3 copeptin değerleri açısından da anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Hastaların endoskopi sonuçları ve copeptin seviyeleri Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldığında aralarında istatistiki açıdan anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Bu değerler Tablo 24’te gösterilmiştir.

Tablo 24. Hastaların endoskopi sonuçları ve copeptin değerleri

	Endoskopi sonucu						
	Forrest 1 ülser (n=12) %11.53	Forrest 2 ülser (n=26) %25	Forrest 3 ülser (n=17) %16.34	özefagus varis (n=15) %14.42	Gastrit (n=8) %7.69	Kolon kaynaklı (n=21) %20.19	Nedeni belirlenemeyen (n=5) %4.8
<b>Copeptin0</b> (ng/mL) ±SD	1.09 ±0.44	0.87 ±0.32	0.78 ±0.27	0.89 ±0.41	0.75 ±0.38	0.88 ±0.39	0.78 ±0.33
<b>Copeptin12</b> (ng/mL) ±SD	1.12 ±0.49	0.92 ±0.39	0.85 ±0.34	0.87 ±0.39	0.80 ±0.44	0.91 ±0.40	0.81 ±0.28
<b>Copeptin24</b> (ng/mL) ±SD	0.96 ±0.37	0.81 ±0.41	0.89 ±0.37	0.83 ±0.42	0.83 ±0.38	0.89 ±0.37	0.80 ±0.36

Endoskopi sonucunda tespit edilen her bir grup kendi içerisinde 0-12 ve 24. saat copeptin değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Yine bu gruplar birbirleri ile copeptin değerleri açısından 0, 12 ve 24 saatlerde istatistiki olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Bu gruplar ayrı ayrı hemoglobin ve hematokrit parametreleri açısından değerlendirildi. Bu değerler Tablo 25’te gösterilmiştir.

Tablo25. Endoskopi sonuçlarına göre oluşturulan grupların Hb ve Htc değerleri

Endoskopi sonucu							
	Forrest 1 ülser (n=12) %11.53	Forrest 2 ülser (n=26) %25	Forrest 3 ülser (n=17) %16.34	özefagus varis (n=15) %14.42	Gastrit (n=8) %7.69	Kolon kaynaklı (n=21) %20.19	Nedeni belirlene meyen (n=5) %4.8
<b>Hb (g/dL)</b>	9.33	10.1	10.25	7.26	11.06	9.64	10.67
<b>±SD</b>	±2.31	±1.83	±2.38	±0.96	±1.72	±2.23	±1.39
<b>Htc %</b>	27.34	30.54	31.17	20.63	34.26	31.48	32.45
<b>±SD</b>	±7.21	±8.76	±9.56	±5.38	±10.54	±9.89	±8.64

Gruplar kendi aralarında Hb değerleri açısından istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık sadece özefagus varis grubunda tespit edildi( $p<0.05$ ).

Gastrointestinal sistem kanamalı 104 hastanın 37'sinde (%35.6) Hb değerleri 8 g/dL nin altında iken, kalan 67(%64.4) hastada ise üstünde idi. Bu 2 grubun 0,12 ve 24. saat ortalama copeptin değerleri sırasıyla;  $0.92\pm 0.54$  ng/mL'ye  $0.81\pm 0.41$  ng/mL,  $0.96\pm 0.47$  ng/mL'ye  $0.85\pm 0.34$  ng/mL ve  $0.92\pm 0.38$  ng/mL'e  $0.84\pm 0.31$  ng/mL idi. Bu değerler birbiri ile kıyaslandığında istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Gastrointestinal sistem kanamalı hastaların biyokimyasal parametreleri endoskopi sonucu elde edilen gruplar arasında kıyaslandığında aralarında istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Grupların sistolik-diyastolik arteriyal tansiyon, nabız, ateş ve dakika solunum sayısı ortalamaları Tablo 26'te gösterilmiştir.

Tablo 26. Endoskopi sonuçlarına göre oluşturulan grupların TA, Nb, ateş ve SS değerleri

	Endoskopi sonucu						
	Forrest 1 ülser (n=12) %11.53	Forrest 2 ülser (n=26) %25	Forrest 3 ülser (n=17) %16.34	özefagus varis (n=15) %14.42	Gastrit (n=8) %7.69	Kolon kaynaklı (n=21) %20.19	Nedeni belirlenemeyen (n=5) %4.8
<b>Sistolik TA</b>	99.62	103.68	105.47	92.35	109.08	103.94	101.56
<b>(mmHg) ±SD</b>	±12.63	±15.30	±16.49	±14.26	±13.33	±14.37	±12.64
<b>Diyastolik TA</b>	64.15	66.41	65.20	61.37	69.13	64.75	66.58
<b>(mmHg) ±SD</b>	±10.62	±11.15	±11.75	±8.34	±9.75	±10.73	±9.64
<b>Nabız (/dk)</b>	102.49	99.37	92.35	104.04	89.65	84.34	86.28
<b>±SD</b>	±14.63	±12.34	±14.26	±15.51	±11.46	±12.76	±14.62
<b>SS (/dk)</b>	19.81	17.56	15.67	19.36	17.62	16.76	18.23
<b>±SD</b>	±2.40	±1.41	±2.86	±2.36	±1.86	±1.59	±2.14
<b>Ateş (°C)</b>	36.45	36.56	36.55	36.23	36.66	36.63	36.45
<b>±SD</b>	±0.46	±0.37	±0.47	±0.48	±0.59	±0.54	±0.36

Endoskopi sonuçlarına göre kanama etiyojisi açısından alt gruplara ayrılan hastalar arteriyel tansiyon, nabız, dakika solunum sayısı ve ateş gibi vital parametreler açısından birbirleriyle kıyaslandığında istatistiki açıdan aralarında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya dahil edilen 104 hastanın 8(%7.69)'i acil serviste takip ve tedavi sonrası taburcu edilirken, 81(%77.88)'i gastroenteroloji servisine, 11(%10.57)'si yoğun bakım ünitelerine yatırıldı. Hastaların 4'ü (%3.80) acil servis takipleri esnasında hayatını kaybetti. Takipte diğer servislere yatırılan toplam 6 hasta daha hayatını kaybetti ve bu sonuçla çalışmaya katılan toplam 10 hasta hayatını kaybetmiş oldu.

Bu hastaların endoskopi sonuçları, ortalama copeptin değerleri ve Hb ve Htc değerleri Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27. Hayatını kaybeden hastaların endoskopi sonuçlarına göre sınıflandırılması ve plazma copeptin, Hb, ve vital parametre değerleri

	Forrest 1 ülser (n=3) %30	Forrest 2 ülser (n=1) %10	Özefagus varis (n=4) %40	Kolon kaynaklı (n=1) %10	Nedeni belirlenemeyen (n=1) %10
<b>Copeptin0.</b> (ng/ml) ±SD	0.97 ±0.31	0.92 ±0	0.95 ±0.27	0.89 ±0	0.94 ±0.31
<b>Copeptin12</b> (ngml) ±SD	0.99 ±0.29	0.87 ±0	0.98 ±0.33	0.87 ±0	0.91 ±0.35
<b>Copeptin24</b> (ng/ml) ±SD	1.04 ±0.22	0.93 ±0	1.01 ±0.29	0.92 ±0	0.96 ±0.32
<b>Hb (g/dl)</b> ±SD	9.12 ±2.17	9.9 ±0	7.01 ±1.86	9.4 ±0	10.7 ±2.14
<b>Sistolik TA</b> (mmHg)±SD	96.7 ±10.23	102 ±0	92.46 ±12.64	105 ±0	107 ±0
<b>Diyastolik TA</b> (mmHg) ±SD	62.45 ±11.43	67 ±0	60.12 ±11.64	72 ±0	75 ±0
<b>Nabız (/dk)</b> ±SD	105.41 ±15.68	102 ±0	114.86 ±18.24	108 ±0	97 ±0

Başvuru sonrası takipte hayatını kaybeden hastalar copeptin, hemoglobin, arteryal tansiyon ve nabız parametreleri açısından birbirleri ve hayatta kalan hastalarla kıyaslandığında sadece özefagus varis grubunda hemoglobin değerleri açısından istatistiki anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.05$ ), diğer tüm parametreler açısından birbirleri ve hayatta kalan hastalarla kıyaslandığında aralarında istatistiki anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Mortalite ile bu parametreler arasında istatistiki açıdan anlamlı ilişki tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Gastrointestinal sistem kanamaları acil servise başvuru sebepleri arasında hala ön sıralarda yer almaktadır. Her ne kadar GİS kanama insidansı yıllar içinde azalma gösterse de GİS kanama ile ilişkili ölüm oranları hala %5-10 arası seyretmektedir (84). Mortalite oranları açısından çalışmadan elde edilen sonuçlar literatür verileri ile uyumlu idi. Çalışmaya alınıp eksitus olan 10 hastanın 9'u 24 saatlik takip süresi sonrası hayatını kaybetmişken 1 tanesi başvurunun 15. saatinde hayatını kaybetmesi nedeniyle 24. saat copeptin değeri tespit edilemedi.

Laine ve ark (19) 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 kanama odağı belirlenemeyen hastaların oranı %4.8 ile literatür verilerinin altında idi

GİS kanama her yaş grubunda görülebilmesine rağmen genelde 40-70 (ortalama yaş 59) yaş arası daha sık görülmektedir. GİS kanamaya bağlı ölümlerin çoğu 60 yaşından yüksek hasta grubunda görülmektedir ve erkeklerde kadınlara kıyasla 2 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (85). Çalışmada GİS kanama tespit edilen hastaların en genci 20, en yaşlısı ise 101 yaşında idi (ortalama yaş: 65.64±15.56). Bu çalışmada hayatını kaybeden hastaların yaş ortalaması literatür verileri ile uyumlu olup 71.70±10.04 idi. Bize başvuran GİS kanamalı hastaların yaş ortalamasının yüksek olma sebebi hastanemizin 3. basamak bir sağlık kuruluşu olması ve başvuran hastaların bir kısmının

daha öncesinde başka bir merkeze başvurup oradan sevk edilmiş olması olabilir diye düşünmekteyiz. Çalışmada GİS kanama tespit edilen hastaların 67'si (%64.4) erkek, 37'si (%36.6) ise kadındı. Bu veriler literatürdeki veriler ile uyumlu idi (86).

Peptik ülser ile ilişkili kanamalar tüm üst GİS kanamalarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (86). NSAİ ilaçların kullanım sıklığının artmasına rağmen PÜ ilişkili kanama oranlarında son 10 yılda azalma görülmüştür (87). ABD'de PÜ ilişkili kanamaların tedavisinin yıllık maliyetinin 2 milyar dolara ulaştığı belirtilmektedir (21). Mevcut çalışmada GİS kanama olan (alt + üst + nedeni belirlenemeyen)104 hastanın 55'inde (%52.9) PÜ tespit edilmiştir. Bu oran literatür verileri ile kıyaslandığında 2 kata yakın fazlalık görülmektedir. Bu durumun hastaların alt hastalık sıklığının fazla olması ve beslenme ve ilaç kullanım alışkanlıkları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Varis kanamaları üst GİS kanamalarının önemli nedenlerinden biridir. 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 (88). Çalışmada 104 hastanın 15'inde (%14.4) özefagus varis kanaması tespit edilmiş olup bu hastalardan bir tanesi başvurunun 15. saatinde, 3 tanesi ise takipte hayatını kaybetmiştir. Özefagus varis kanamalı hastalardaki %26.6'lık mortalite oranının özefagus varis kanamalarının ciddiyetini göstermede önemli olduğu düşünülmektedir.

Literatür verileri malignite açısından incelendiğinde tüm GİS kanamaları içinde GİS malignitesi ile ilişkili kanamaların oranı %1 civarındadır (33,34). Bu çalışmada hastaların 12'sinde (%11.5) malignite öyküsü mevcuttu. Ancak bunların 3'ü (%2.8) GİS malignitesi idi. Literatür verileri ile kıyaslandığında bu oran yüksek olarak bulunmuştur. Ancak bunda daha önce de belirtildiği gibi hastanemizin bir 3. basamak tedavi merkezi olmasının etkili olabileceği düşünülmektedir.

Copeptin ilk kez 1972 yılında tanımlanmış, lösinden zengin bir çekirdeğe sahip 39 aminoasitlik bir peptiddir (89). AVP, copeptin ve nörofizin-II preprovazopressin olarak isimlendirilen 169 aminoasitlik bir öncü peptitten sentezlenir (90). Copeptin AVP'ye kıyasla oda ısısında çok daha uzun süre bozulmadan muhafaza edilebilir, trombositlere

bağlanma oranı çok daha düşüktür ve ölçümü kolaydır (91). Çalışmada biyokimyasal parametre olarak olarak copeptinin seçilmesinin nedeni de budur.

Özellikle son birkaç yıldır copeptinin farklı hastalıklarda diagnostik bir belirteç olarak kullanılmasını amaçlayan pek çok çalışma yapılmıştır (92). Katan ve ark (93) tarafından yapılan bir çalışmada hipofiz cerrahisi sonrası diyabetes insipidus gelişen hastalarda posterior hipofizin yetersiz aktivitesini göstermede copeptinin değerli bir belirteç olduğu vurgulanmıştır

Potocki ve ark (94) tarafından akut dispne ile başvuran 287 hasta ile yapılan bir çalışmada plazma copeptin değerlerinin hayatını kaybeden hastalarda belirgin olarak yüksek tespit edildiği belirtilmiştir. Ancak bu yükselmenin hangi mekanizma ya da mekanizmalarla gerçekleştiği net olarak ortaya konulamamış, daha detaylı araştırmaların faydalı olacağı belirtilmiştir. Bununla ilişkili olarak akut dispne ile başvuran hastalarda prognozun belirlenmesinde copeptin değerlerinin iyi bir belirteç olacağı savunulmuştur.

Jarari ve ark (78) tarafından yapılan bir diğer çalışmada majör vasküler cerrahi geçiren hastalarda operasyon öncesi copeptin değerlerinin operasyon sonrası sonuçlar için bilgi verici olup olmayacağı incelenmiştir. Çalışmaya majör cerrahi geçiren 198 hasta dahil edilmiş, hastaların copeptin değerlerine operasyon öncesi ve operasyon sonrası olmak üzere 2 kez bakılmış. Operasyon sonrası copeptin değerlerinin operasyon öncesi değerlere kıyasla daha da arttığı tespit edilmiş. Operasyon sonrası hayatını kaybeden 40 hastanın copeptin değerlerinin operasyon öncesi diğer hastalara kıyasla çok daha yüksek olduğu bu durumunsa majör cerrahi sonrası sağkalımın belirlenmesinde anlamlı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada plazma copeptin seviyelerinin gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda mortalite tahmininde etkin bir parametre olarak kullanımının uygun olamayacağı sonucuna ulaşıldı. Ancak bunda daha önce de belirtildiği gibi başvuran hastaların çoğunda alt hastalık bulunması ve bununla ilişkili olarak bu hastalıkların da mortalite oranlarını etkileyebileceği düşünüldü.

Struck ve ark (91) tarafından yapılan bir çalışmada hemorajik ve septik şokta copeptin seviyeleri araştırılmıştır. Hemorajik şokta copeptin seviyelerinin değerlendirilmesi



amacıyla 4 sağlıklı babunda deneysel olarak hemorajik şok oluşturulmuş. Septik şokun değerlendirilmesi amacıyla da yoğun bakım ünitelerinde septik şok tanısıyla yatan 101 hasta dahil edilmiş. Septik şok tespit edilen yoğun bakım hasta grubunda en yüksek copeptin seviyeleri septik şok oluşumunun 2. saatinde tespit edilirken reperfüzyon sonrası 8. saatte başlangıç seviyelerine döndüğü tespit edilmiş. Septik şoktaki hasta grubunda takipte hayatını kaybeden hastaların başvuru anındaki copeptin seviyelerinin hayatta kalanlara kıyasla çok daha yüksek olduğu tespit edilmiş. Hemorajik şok oluşturulan babunlarda da reperfüzyon sonrası copeptin değerleri kademeli olarak normal değerlere yaklaşmış. Bu durumun volüm açığının kapatılması ile ilişkili olduğu düşünülmüş. Ancak bu çalışmada hastaların başvuru sonrası hemodinamik stabilizasyonunun sağlandığı 12 ve 24 saat copeptin değerleri ile 0. saat copeptin değerleri arasında belirgin düşüş ya da istatistiki açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca hastaların hem hemoglobin hem de kan basıncı değerleri ile copeptin değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bunda kanamanın abondan olmayıp hastaların acil servise başvuru anında büyük volümlerde kan kaybetmemiş ve şok tablosunun gelişmemiş olmasının etkili olabileceği düşünülmektedir.

Copeptinin tanısal amaçlı kullanımıyla ilgili en geniş çaplı çalışmalar kalp hastalıkları ile ilgili olarak yapılmıştır (92-95). Gobeaux ve ark (83) tarafından 317 akut miyokard enfarktüsülü hasta ile yapılan bir çalışmada AMİ tanısında copeptin + Troponin I kombinasyonunun tek başına Troponin I değerlerine kıyasla çok daha değerli olduğu belirtilmiştir. Copeptinin gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda kanama etiyolojisi ve şiddetini göstermede etkinliğini araştıran daha öncesinde yapılmış bir literatür çalışması bulunmamaktadır. Bu çalışmanın ileride bu konu ile ilgili yapılacak çalışmalarda yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

Neuhold ve ark (96) tarafından 268 kalp yetmezlikli hasta ile yapılan bir çalışmada hastalar ortalama 15.8 ay boyunca takip edilmiş, bu periyotta hastaların 83'ü hayatını kaybetmiş. Hastaların tümünde copeptin değerlerinin serum beyin natriüretik peptidi (serum brain natriuretic peptid (BNP)) değerlerine kıyasla prognozu belirlemede çok daha değerli olduğunun tespit edildiği bildirilmiştir. Mevcut çalışmada copeptin değerlerinin GİS kanamalı hastalarda prognozu belirlemede etkin olmadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada amaç GİS kanamalı hastalarda plazma copeptin seviyelerinin tespit edilmesi ve buna ilave olarak kanamanın etiyolojisi, yeri ve şiddeti ile copeptin seviyeleri arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi idi. Literatürde daha öncesinde GİS kanamalı hastalarda copeptin seviyeleri ile ilgili çalışma bulunmadığından elde edilen verilerin başka çalışmalarla kıyaslanması sınırlı olarak yapıldı. Çalışmayı kısıtlayan faktörlerden biri GİS kanamalı hastaların tamamının kanama başlangıcından itibaren aynı sürede acil servise başvurmamış olması idi.

Çalışmayı kısıtlayan bir diğer faktör başvuran her hastaya başvurudan aynı süre sonrasında endoskopi yapılamamış olmasıdır. Bu da aktif kanayan hastalarda endoskopik tedavinin plazma copeptin 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 copeptin 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.

Çalışmada başlangıçta beklenenin aksine endoskopi sonucunda elde edilen kanama etiyolojisi verileri ile plazma copeptin seviyeleri arasında ilişki tespit edilmedi. Bu da kanama etiyolojisi ile plazma copeptin seviyeleri arasında ilişki olmadığını düşündürdü.

Gastrointestinal sistem kanamalı hastalar cinsiyetlerine göre ayrıldığında her iki grup arasında plazma copeptin değerleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Bu da plazma copeptin seviyelerinin cinsiyet ile ilişkili olmadığını düşündürdü.

Eşlik eden alt hastalıklar açısından incelendiğinde daha öncesinden karaciğer sirozu, malignite, peptik ulkus gibi alt hastalığı olan hastalarla olmayan hastaların plazma copeptin değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu da bu alt hastalıkların plazma copeptin seviyeleri üzerine anlamlı etki oluşturmadığını düşündürdü.

Daha öncesinden GİS kanama öyküsü olan ve olmayan hasta grupları arasında plazma copeptin seviyeleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu da daha öncesinden GİS kanama geçirmenin plazma copeptin değerleri üzerine anlamlı etkisi olmadığını

düşündürdü.

Gastrointestinal sistem kanamalı hastalar alkol kullanımı ve copeptin değerleri açısından karşılaştırıldığında alkol kullanan ve kullanmayan grupların plazma copeptin değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Aynı durum sigara kullanan ve kullanmayan gruplar için de geçerli idi. Bu da alkol ya da sigara kullanımının plazma copeptin değerleri üzerine etkisi olmadığını düşündürdü.

Rektal tuşede kolik gayta, melena ya da hematokezya tespit edilen hasta gruplarının copeptin değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi.

Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda kanama şiddetini belirleme amacıyla kullanılan hemoglobin, hematokrit, nabız ve solunum sayısı gibi parametreler endoskopi sonucu kanama etiyojisine göre ayrılan gruplarda birbirleriyle kıyaslandığında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Yine bu hasta gruplarının plazma copeptin değerleri arasında da anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu da kanama şiddetini belirlemede plazma copeptin seviyelerinin kullanımının anlamlı sonuçlar vermeyeceğini düşündürdü.

Acil servise başvuru sonrası hayatını kaybeden 10 hastanın plazma copeptin seviyeleri diğer hastalarla kıyaslandığında istatistiki açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi. Sadece bu hastalardan özefagus varis grubundaki hastaların laboratuvar parametrelerinden hemoglobin seviyeleri ile diğer hayatını kaybeden hastaların hemoglobin seviyeleri arasında istatistiki açıdan anlamlı farklılık bulundu. Bu da acil serviste gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle takip edilen hastalarda mortalite risklerinin tespit edilmesinde plazma copeptin değerlerinin anlamlı bilgi vermeyeceğini düşündürdü.

Gastrointestinal sistem kanamalı hastalardan hayatta kalanların başvuru anında ortalama sistolik arteriyel kan basıncı değerleri  $98.16 \pm 13.34$  mmHg iken hayatını kaybeden grupta ortalama sistolik arteriyel kan basıncı değerleri  $95.76 \pm 11.57$  mmHg idi. Bu iki değer birbirleri ile kıyaslandığında aralarında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Yine endoskopi sonuçlarına göre alt gruplara ayrılan hastaların ortalama sistolik arteriyel kan basınçları birbirleri ile ve hayatını kaybeden gruptaki hastalar ile kıyaslandığında anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ). Bu grupların copeptin değerleri birbirleri ile kıyaslandığında

anlamli farklilik tespit edilmedi. Bu durumun basvuran hastalardaki kanama siddetinin arteryal tansiyon değerlerini dūşürecek kadar siddetli olmayişına bağlı olabileceği dūřünüldü. Hastalar diyastolik arteryal tansiyon değerleri ağısından incelendiğinde hayatta kalan hastaların ortalama diyastolik kan basıncı değerleri  $65.27\pm 10.37$  mmHg iken hayatını kaybeden grupta bu oran  $62.54\pm 9.86$  mmHg idi. Bu iki değer birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarında anlamli farklilik tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Hayatta kalan ve hayatını kaybeden grupların copeptin değerleri ortalamaları sırasıyla  $0.86\pm 0.44$  ng/mL ye  $0.92\pm 0.51$  ng/mL idi, bu iki değer karşılaştırıldığında aralarında anlamli farklilik tespit edilmedi. Bu da GİS kanamalı hastalarda mortalite oranlarının belirlenmesinde copeptin değerlerinin yeterli bir parametre olarak kullanılamayacağını dūřündürdü.

Tüm bu kısıtlayıcı faktörlere rağmen ęalıřma sonucunda GİS kanamalı hastalarda plazma copeptin seviyesinin sağlıklı insanlara kıyasla anlamli derecede yükseldiği, ancak kanama siddeti, lokalizasyonu, etiyolojisi ve kanamaya bağlı gelişebilecek mortalite oranlarını belirlemede yeterli bilgi vermediği dūřünüldü.

## 6. SONUÇLAR

- Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda plazma copeptin değerleri sağlıklı insanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur.
- Plazma kopeptin seviyesinden GİS kanaması şüphesi bulunan hastalarda endoskopi kararı verilmesi ya da hospitalize edilmesine karar verilmesi aşamasında yararlanılabilir.
- Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda mortalite belirteci olarak plazma copeptin değerlerinin yeterli bilgi vermediği tespit edilmiştir.
- Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda kanamanın şiddeti ve etiyolojisi ile plazma copeptin seviyeleri arasında ilişki tespit edilmemiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Tavakkolizadeh A, Ashley SW. Sabiston textbook of surgery 19th ed. The biological basis of modern surgical practice. Elsevier; 2012:48; 1160-1181.
2. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ, et al: The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: Preliminary findings. Am J Gastroenterol 1997; 92: 924-928.
3. Gilbert DA, Silverstein FE, Tedesco FJ, et al: The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. III. Endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc 1981; 27: 94-102.
4. Acute upper gastrointestinal bleeding: management. National institute for health and clinical excellence. June 2012: 141; 4-23.
5. Schrier RW, Abraham WT: hormones and hemodynamics in heart failure. N. Engl. J. Med 1999; 341: 577-585.
6. Dunser MW, Wenzel V, Mayr AJ et al. :management of vasodilatory shock: defining the role of arginine vasopressin. Drugs 63: 237-256.
7. Robertson GL: Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. Endocrinol. Metab. Clin. North Am 2001; 30:671-694.
8. Singh GR: The physiology and emerging roles of antidiuretic hormone. Int J Clin Pract 2002; 56: 777-782.
9. Holwerda DA: A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. Eur J Biochem 1972; 28:334-339.
10. Barat C, Simpson L, Breslow E: properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. Biochemistry 2004; 43:8191-8203.
11. Strate LL: Lower GI bleeding: Epidemiology and diagnosis. Gastroenterol Clin North Am 2005; 34: 643-664.
12. Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, et al: Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: An effectiveness study. Gastrointest Endosc 2004; 60: 1-8.

13. Allan R, Dykes P: A study of the factors influencing mortality rates from gastrointestinal haemorrhage. *Q J Med* 1976; 45:533-550.
14. Fleischer D: Etiology and prevalence of severe persistent upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1983; 84: 538-543.
15. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Farrar JT, Strom BL: Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: Relationship to sales of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acid suppression medications. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2540-2549.
16. Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al: The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1238-1246.
17. Targownik LE, Nabalamba A: Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1459-1466.
18. Church NI, Dallal HJ, Masson J, et al: Validity of the Rockall scoring system after endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: A prospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:606-612.
19. Laine L, Peterson WL: Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; 331:717-727.
20. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A: Gastric mucosal defense and cytoprotection: Bench to bedside. *Gastroenterology* 2008; 135:41-60.
21. Zuckerman GR, Trellis DR, Sherman TM, Clouse RE: An objective measure of stool color for differentiating upper from lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1614-1621.
22. Kovacs TOG, Jensen DM: Risk factors and recurrence of ulcer hemorrhage: Recommendations for primary and secondary prevention. In: Tache Y, ed. *Gut-brain peptides in the new millennium: A tribute to John Walsh by his collaborators*, Los Angeles: CURE Foundation; 2002:473.
23. Tsoi KK, Lau JY, Sung JJ: Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion before endoscopy for patients with upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:1056-1063.

24. Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. Emergency control and prevention of early variceal rebleeding. *Gastroenterology* 1990;99:1388-1395.
25. Sung JJ: Marshall and Warren Lecture 2009: Peptic ulcer bleeding: An expedition of 20 years from 1989-2009. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:229-233.
26. Khuroo MS, Farahat KL, Kagevi IE: Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:11-25.
27. Schilling D, Demel A, Nusse T, et al: Helicobacter pylori infection does not affect the early rebleeding rate in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic hemostasis: a prospective single-center trial. *Endoscopy* 2003; 35:393-396.
28. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, et al: H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* CD004062, 2003.
29. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, et al: A prospective, randomized trial of large-versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:615-619.
30. Guglielmi A, Ruzzenente A, Sandri M, et al: Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscopy* 2002; 34:778-786.
31. Chung IK, Kim EJ, Lee MS, et al: Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 2001; 33:969-975.
32. Kim JW, Kim HS, Byun JW, et al: Predictive factors of recurrent bleeding in Mallory-Weiss syndrome. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46:447-454.
33. 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.



34. 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.
35. Savides TJ, Jensen DM, Cohen J, et al: Severe upper gastrointestinal tumor bleeding: Endoscopic findings, treatment, and outcome. *Endoscopy* 1996; 28:244-248.
36. Lam EC, Jensen DM, Gralnek IM: The role of endoscopy in the diagnosis, grading, and treatment of portal hypertensive gastropathy. *Techniques. Gastrointest Endosc* 2005; 7:37-40.
37. Bloechle C, Izbicki JR, Rashed MY, et al: Hemobilia: Presentation, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1537-1540.
38. Graham DY, Smith JL: The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80:800-809.
39. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I et al: Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: A Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124:1277-1291.
40. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2):CD002907.
41. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, et al: Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:193-200.
42. Pitcher JL: Safety and effectiveness of the modified Sengstaken-Blakemore tube: A prospective study. *Gastroenterology* 1971; 61:291-298.
43. Laine L, el Newihi HM, Migikovsky B, et al: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med* 1993; 119:1-7.
44. Laine L, Cook D: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123:280-287.

45. Jensen DM: Management of patients with severe hematochezia—with all current evidence available. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2403-2406.
46. Laine L, Connors LG, Reicin A, et al: Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003; 124:288-292.
47. Laine L, Smith R, Min K, et al: Systematic review: The lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:751-767.
48. Strate LL, Orav EJ, Syngal S: Early predictors of severity in acute lower intestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2003; 163:838-843.
49. Strate LL, Saltzman JR, Ookubo R, et al: Validation of a clinical prediction rule for severe acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1821-1827.
50. Velayos FS, Williamson A, Sousa KH, et al: Early predictors of severe lower gastrointestinal bleeding and adverse outcomes: A prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:485-490.
51. Richter JM, Christensen MR, Kaplan LM, Nishioka NS: Effectiveness of current technology in the diagnosis and management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1995; 41:93-8.
52. Zuckerman GR, Prakash C: Acute lower intestinal bleeding: Part I: Clinical presentation and diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1998; 48:606-617.
53. Strate LL, Syngal S: Timing of colonoscopy: Impact on length of hospital stay in patients with acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:317-322.
54. Meyers MA, Alonso DR, Gray GF, Baer JW: Pathogenesis of bleeding colonic diverticulosis. *Gastroenterology* 1976; 71:577-583.
55. Stollman NH, Raskin JB: Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. Ad Hoc Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3110-21.

56. McGuire Jr HH, Haynes Jr BW: Massive hemorrhage for diverticulosis of the colon: Guidelines for therapy based on bleeding patterns observed in fifty cases. *Ann Surg* 1972; 175:847-855.
57. Wong SK, Ho YH, Leong AP, Seow-Choen F: Clinical behavior of complicated right-sided and left-sided diverticulosis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:344-348.
58. McGuire Jr HH: Bleeding colonic diverticula. A reappraisal of natural history and management. *Ann Surg* 1994; 220:653-656.
59. Higgins PD, Davis KJ, Laine L: Systematic review: The epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:729-738.
60. Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, Syngal S: Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1004-1010.
61. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B: American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133:1697-1717.
62. Jensen DM: Current diagnosis and treatment of severe obscure GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:256-266.
63. Boley SJ, Sammartano R, Adams A, et al: On the nature and etiology of vascular ectasias of the colon. Degenerative lesions of aging. *Gastroenterology* 1977; 72:650-660.
64. Cappell MS: Spatial clustering of simultaneous nonhereditary gastrointestinal angiodysplasia. Small but significant correlation between nonhereditary colonic and upper gastrointestinal angiodysplasia. *Dig Dis Sci* 1992; 37:1072-1077.
65. Duray PH, Marcal Jr JM, LiVolsi VA, et al: Gastrointestinal angiodysplasia: A possible component of von Willebrand's disease. *Hum Pathol* 1984; 15:539-544.
66. Chamberlain SM, Patel J, Carter BJ, et al: Evaluation of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia with video capsule endoscopy: A single-center prospective study. *Endoscopy* 2007; 39:516-20.
67. van CE, Rutgeerts P, Vantrappen G: Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 1990; 335:953-955.
68. Park JJ, Wolff BG, Tollefson MK, et al: Meckel diverticulum: The Mayo Clinic experience with 1476 patients (1950-2002). *Ann Surg* 2005; 241:529-533.

69. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al: Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:133-141.
70. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al: Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:1211-1222.
71. Apostolopoulos P, Liatsos C, Gralnek IM, et al: The role of wireless capsule endoscopy in investigating unexplained iron deficiency anemia after negative endoscopic evaluation of the upper and lower gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2006; 38:1127-1132.
72. Akhrass R, Yaffe MB, Fischer C, et al: Small-bowel diverticulosis: Perceptions and reality. *J Am Coll Surg* 1997; 184:383-388.
73. Onozato Y, Kakizaki S, Ishihara H, et al: Endoscopic management of duodenal diverticular bleeding. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:1042-1049.
74. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem.* 1972; 28: 334-339.
75. Land H, Schutz G, Schmale H et al. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature.* 1982; 295:299-303.
76. Morgenthaler NG, Muller B, Struck J et al. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007; 28:219-226.
77. Katan M, Krain MC. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *The Eur J Med Sci.* 2010; 140:w13101.
78. Narayan H, Dhillon OS, Quinn PA et al. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) as a prognostic marker after acute non-ST elevation myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide II (LAMP II) study. *Clin Sci* 2011; 2: 79-89.
79. Jarai R, Mahla E, Perkmann T et al. Usefulness of preoperative copeptin concentrations to predict post-operative outcome after major vascular surgery. *The American Journal of Cardiology* ;2011; 2. 78-83.

80. Jochberger S, Luckner G, Mayr VD et al. Course of vasopressin and copeptin plasma concentrations in a patient with severe septic shock. *Anaesth Intensive Care*. 2006 Aug;34(4):498-500.
81. Kluge M, Riedl S, Eerhart HB et al. Improved extraction procedure and RIA for determination of arginine -vasopressin in plasma: role of premeasurement sample treatment and reference values in children. *Clin Chem* 1999;45:98-103.
82. Robertson GL, Mahr EA, Athar S et al. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest* 1973;52:2340-2352.
83. Gobeaux CC, Freund Y, Claessens YE et al. Copeptin for rapid rule out of myocardial infarction in emergency department. *International Journal of Cardiology* 14094;7.
84. Marek TA. Gastrointestinal Bleeding. *Endoscopy* 2011;43:971-977.
85. 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.
86. 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.
87. Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, et al: The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. I. Study design and baseline data. *Gastrointest Endosc* 1981; 27:73-79.
88. 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.
89. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S et al. Clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab*. 2008; 19: 43-49.
90. Land H, Schutz G, Schmale H et al. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature*. 1982; 295: 299-303.

91. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides*. 2005; 26: 2500-25004.
92. Katan M, Muller B, Crain MC. Copeptin: a new promising diagnostic and prognostic marker. *Critical care* 2008, 12(2):117.
93. Katan M, Morgenthaler N, Dixit K et al. Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 2640-2643.
94. Potocki M, Breidhardt T, Mueller A et al. Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea. *Critical Care* 2010, 14: R213.
95. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. ACC\AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina\no ST – elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:e1-157.
96. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G et al. Prognostic value of emerging neurohormones in chronic heart failure during optimization of heart failure specific therapy. *Clin Chem* 2010; 51: 1092-1097.

## EKLER

### EK 1. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALI HASTALARDA PLAZMA COPEPTİN SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI

Hastanın Adı Soyadı:.....Protokol No:.....Geliş Tarihi:../.../2012

Hastanın yaşı:..... Cinsiyeti: E / K Geliş Saati:.....

Kanamamanın başlangıç zamanı..... Kanamamanın süresi.....

#### VİTAL BULGULAR:

T/A:.....mmHg SS:..... Ateş:.....°C Nb:.....dk

#### Risk faktörleri:

Peptik ulcus : Var/ yok.....yıl Özefagus varis var\yok..

İlaç:.....

Operasyon öyküsü var\ yok.....

Alkol kullanım öyküsü var\yok süre: .....

Sigara: Var/ yok.....süre.....

Diğer.....

Soygeçmiş(özellikle gastrointestinal sistem hastalıkları sorgulanacak) .....

#### ÖZGEÇMİŞ:

(özellikle: GIS kanaması , ilaç kullanım öyküsü , KC-S ve malignite sorgulanacak)

#### CBC ve BK: Acil Servis

Hb: ..... Htc: ..... Plt: .....

WBC: ..... PTZ:..... INR:.....

COPEPTİN: ..... Na: ..... K:.....

UN: ..... Cre: ..... ALT:.....

AST:..... TBİL\DBİL:.....

REKTAL TUŞE: .....

ENDOSKOPI SONUCU: .....

ENDOSKOPI SONRASI: Hb..... Hct.....

Copeptin.....

Kan transfüzyonu yapıp yapılmadığı: .....

TANI: .....

YATTIĞI SERVİS ve TEDAVİ: .....

SONUÇ: .....

**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

**Dr. Ömer SALT'a ait "Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastalarda Plazma Copeptin Seviyesinin Araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tarih:

30.06.2013

Başkan : Prof. Dr. İ. Suat ÖKTEM

Üye : Prof. Dr. Ö. Levent AVŞAROĞULLARI

Üye : Prof. Dr. Aynur AKIN

Üye : Doç. Dr. Polat DURUKAN

Üye : Doç. Dr. M. Alper YURCI