

Karaciğer Parenkim Kanamasının Önlenmesinde Alüminyum Sülfatın Etkinliği

EFFICACY OF 'ALUMINIUM SULPHATE' IN PREVENTION OF HEPATIC PARENCHYMAL BLEEDING

Dr. Erhan AYŞAN, Dr. Kemal KILIÇ, Dr. Erdem KINACI, Dr. Fatih BAŞAK, Dr. Yahya Kemal ÇALIŞKAN

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Karaciğer parenkim kanaması gerek abdominal travmada, gerekse elektif karaciğer cerrahisinde çok ciddi bir sorundur. Bunu önlemek için birçok teknik, materyal ve enstrüman denenmiş ancak kesin bir başarı elde edilememiştir. Biz çalışmamızda, bu amaçla hiç denenmemiş olan ve endotelial penetrasyon gücü nedeniyle kanama durdurma özelliği olduğu tartışılan 'Alüminyum Sülfat'ı (AS) denedik.

Yöntem: Otuz adet, 172±15 g ağırlığında, 5 aylık, out-bred üretim, Wistar albino dişi sıçan üzerinde çalışıldı. Sol lateral karaciğer lobunda laserasyon modeli oluşturularak bu bölge kontrol grubundaki sıçanlarda (n=15) %0.9 NaCl emdirilmiş gazlı bezlerle, çalışma grubundaki sıçanlarda ise (n=15) AS emdirilmiş gazlı bezlerle 3 dk. süreyle komprese edildi. Peroperatif kanama miktarları mililitre olarak ölçülerek, postoperatif kanama miktarları ise hematokrit değerleri karşılaştırılarak belirlendi.

Çıkarımlar: Kontrol grubunda peroperatif ortalama kanama miktarı 2,03±0,83ml iken, AS grubunda 2,13±0,90 ml idi (p>0.05). Grupların preoperatif/postoperatif hematokrit farkları karşılaştırıldığında bu değer, kontrol grubunda; 11,20±3,91 puan iken, AS grubunda 9,93±4,97 puan idi (p>0.05). Histopatolojik değerlendirmede kontrol grubunda keskin sınırlı, küçük nekroz alanları varken, AS grubunda nekroz alanları daha geniş ancak sınırları belirsizdi.

Sonuçlar: Postoperatif ve preoperatif hematokrit değerleri arasındaki farka bakıldığında, AS grubunda daha az bir düşüş görülse de, peroperatif kanama miktarlarına bakıldığında, AS grubunda kanama miktarının daha fazla olduğu görüldü. Ancak her iki değer de istatistiksel olarak anlamlı değildi. AS, karaciğer parenkim kanamasının önlenmesi için ümit verici gözükmemektedir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer, parenkim kanaması, alüminyum sülfat.

SUMMARY

Hepatic parenchymal hemorrhage is a serious problem in major hepatic surgery and after hepatic trauma. The main purpose of emergent intervention in hepatic trauma is to stop hemorrhage. In major hepatic surgery, the mortality rate is 3-14%, and mostly because of bleeding. Although lots of material and technique have been used to stop the bleeding from hepatic parenchyma, the absolute solution of this problem is controversial. In our study, we used "Aluminium Sulphate" (AS) that is never tried before in literature, because of its argumentative effect to stop bleeding by endothelial penetration. We studied on thirty Wistar albino female rats (172±15 g in weight, 5 months of age, outbred). Bleeding model was performed on left lobe of the liver. A gauge washed with %0.9 NaCl in control group and with AS in work group is compressed to the model for three minute. Peri-operative bleeding amount is measured as milliliter. Post-operative bleeding amount is measured by comparing hematocrit values pre and post-operatively.

Per-operative bleeding amounts of control and work group are 2.03±0.83 and 2.13±0.90, respectively (p>0.05). Pre and post-operative hematocrit value difference of groups are 11.20±3.91 and 9.93±4.97, respectively. In histopathological examination, there was small necrotic areas with sharp range in control group, while large necrotic areas with insignificant range are seen in AS group. While, there is less difference between preoperative and

posoperative hematocrit value in AS group, the amount of peroperative bleeding is less in control group, but these values are not significant statistically. So, AS is not seemed to be efficient for prevention of hepatic parenchymal bleeding.

Keywords: Liver, parenchymal bleeding, aluminium sulphate.

GİRİŞ

Karaciğer parenkim kanaması gerek travma olgularında, gerekse karaciğere yönelik elektif cerrahi girişimlerde yaşamsal risk oluşturan ciddi bir sorundur. Karaciğer travmalarında acil cerrahi girişimin tek amacı kanamayı durdurmaktır⁽¹⁾. Karaciğere yönelik tüm cerrahi girişimlerde en sık görülen komplikasyon kanamadır. Majör karaciğer cerrahisinde mortalite %3-14 olup, bunun da en sık nedeni yine kanamadır^(1,2).

Karaciğer parenkim kanamasını önlemek amacıyla birçok çalışma yapılmış ve birçok teknik (Pringle's manevrası, selektif hiler vasküler kontrol⁽³⁾, packing⁽⁴⁾), materyal (selüloz bileşikler⁽⁵⁾, jelatin sünger⁽⁶⁾, mikrofibriler kollajen⁽⁷⁾, kollajen yapıları kompozitler⁽⁸⁾) ve enstrüman (su püskürtmeli bistüri⁽⁹⁾, harmonik kesici⁽¹⁰⁾, mikro dalga koagülatör⁽¹¹⁾) denenmiştir.

Karaciğer, insan vücudunun damardan en zengin organıdır. Karaciğer parenkimi hiç düz kas içermez ve çok az miktarda kollajen dokuya sahiptir; bu özelliklerinin kanamayla iki noktadan ilgisi vardır: Düz kas kontraksiyonu olmadığı için vazokonstriksiyon gerçekleşmez, parenkim dikiş ve bağlamalarında kollajen liflerinden sağlanan direnç yoktur⁽¹²⁾. Çeşitli karaciğer hastalıklarında ise -örneğin siroz- kanama riski, kanama kontrolü ve kontrol sonrası tekrar kanama olasılığı daha da yüksektir⁽¹³⁾.

Alüminyum sülfat (AS); üst gastrointestinal sistem, mesane tümörü kanamalarında hemostazik etkinliği gösterilmiş bir alkali tuzdur^(14,15,16,17). Ancak AS'nin karaciğer parenkim kanaması üzerindeki etkinliğine dair literatürde yer alan herhangi bir makaleye rastlamadık.

Bu çalışmada karaciğer parenkiminde sızıntı şeklinde kanamaya neden olan bir model oluşturarak bu model üzerinde AS'nin hemostazik etkinliğini araştırmayı amaçladık

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Üretim ve Araştır-

ma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma projesi önce, bu laboratuvarın Hayvan Etik Kurulu'nun onamına sunulmuş ve onam alındıktan sonra çalışma süreci başlatılmıştır.

Tabanı ve yanları plastik, üstü demir tel örgülü olan deney hayvanı üretim kafeslerinde yaşatılan sıçanlar, deney hayvanları için özel üretilmiş pellet türü fabrikasyon yemi ile beslendiler.

Otuz adet, 172±15 g ağırlığında, 5 aylık, out-bred üretim, Wistar albino dişi sıçan üzerinde çalışıldı.

Bir gecelik açlıktan sonra sıçanlar, eter içeren kavanoz içinde 45-60 sn tutularak anestezi başlatıldı. Anestezinin devamı 75 mg/kg dozda subkütan Ketamin ile sağlandı.

Cerrahi girişime başlamadan önce ön ekstremite-lerden birinin, tüysüz olan distal bölümü 12 gauge çapındaki enjektörle delinerek oluşturulan kanamadan iki adet kapiller hematokrit tüpü dolduruldu. Bu kan; preoperatif hematokrit değerini belirlemek için kullanıldı.

İnsizyonun uygulanacak karın orta hattı traş edildikten sonra povidon iyod ile antisepsi sağlandı. Ksifoidin hemen altından başlayan 3 cm'lik vertikal orta hat insizyonuyla periton boşluğuna girildi.

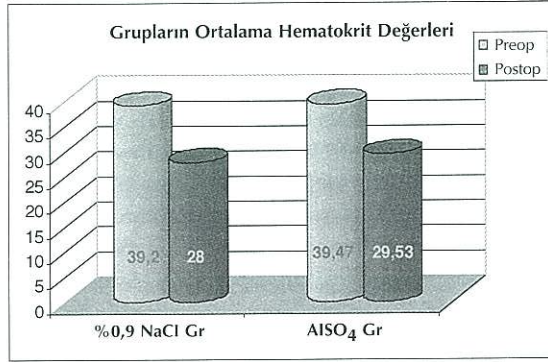
Model oluşturmadan önce karaciğer altına, huni şeklinde naylon poşet serildi ve tüm cerrahi prosedür, aşağı yönde 30° eğimli bir panel üzerinde gerçekleştirildi. Böylece karaciğer parenkiminden oluşacak tüm kanamanın eksiksiz olarak poşet içinde toplanması sağlandı. Peroperatif olarak toplanan kan ölçekli enjektöre alındı ve bu şekilde kanama miktarı mililitre olarak belirlendi.

Sıçan karaciğeri; sağ medial, sağ lateral, sol medial ve sol lateral olmak üzere dört loptan oluşur. Sol lateral lop bunlar içinde hem en geniş yüzey alanına sahiptir, hem de orta hatta en yakın lop olduğu için medyan karın insizyonuyla ulaşılması teknik olarak kolaydır. Bu nedenlerden dolayı model oluşturmak için sol lateral lobu kullandık.

Sağ ve sol medial loplar laterale doğru ekarte edilerek tamamen ortaya konulan sol lateral lobun üst (diyafragmatik) yüzeyine; 12 numara bistüri ile

Tablo 1. Preoperatif ve postoperatif ortalama hematokrit değerleri ve bunların istatistiksel analizi.

	Kontrol grubu (n=15)	Çalışma grubu (n=15)	MW	P
Preop hematokrit	39,20±1,70	39,47±2,13	104	>0,05
Postop hematokrit	28,00±4,02	29,53±4,66	89,5	>0,05
Wilcoxon	-3,41	-3,21		
p	<0,0001	<0,0001		

**Grafik 1**

uzunluğu 10 mm, derinliği 2-3 mm olan üç adet insizyon yapıldı (laserasyon modeli). Her insizyon arasında 5 mm aralık bırakıldı.

Tüm sıçanlardaki laserasyon alanına; 2x2cm boyutlarında, standart pamuklu kumaştan üretilmiş gazlı bezlerle, 3 dk. süreyle, kanamayı durduracak düzeyde orta basınçta kompresyon yapıldı.

Bu gazlı bezlere kontrol grubunda (n=15) %0.9 NaCl, çalışma grubunda ise (n=15) %0.9 NaCl içinde süspansiyon haline getirilmiş (1ml/1g) AS emdirilmişti.

Üç dakika sonrasında gazlı bezler kaldırılarak karaciğere ya da kanama odaklarına herhangi bir müdahale yapılmaksızın 10 dk. süreyle beklendi. Bu sırada naylon poşet içine toplanan kan peroperatif kanama miktarı olarak değerlendirildi.

Bu süre dolduktan sonra poşet dışarı alınarak, toplanan kan miktarı ölçüldü ve karın orta hat insizyonu 3/0 propilen ipe, devamlı dikiş tekniğiyle, tek kat olarak kapatıldı.

Denekler, cerrahi girişimden 24 saat sonra daha önce uygulanan yöntemle tekrar genel anestezi altına alındılar. Aynı yöntemle hematokrit tüplerine kan alındıktan sonra, önceki insizyon üzerinden tekrar laparotomi uygulandı. Laserasyon alanı eksize edildikten sonra yüksek doz (300 mg/kg) Ketalar

uygulanarak tüm denekler sakrifiye edildiler.

Kanama durdurucu etki peroperatif kanama miktarı (ml) ve ayrıca preoperatif ve postoperatif 24. saatteki hematokrit değerlerinin karşılaştırılması ile yapıldı.

Parenkimde oluşan histopatolojik değişiklikler laserasyon alanının mikroskopik olarak incelenmesi ile belirlendi.

SONUÇLAR

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, ikili grupların tekrarlayan ölçümlerinde Wilcoxon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık p<0,05 düzeyinde,%95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

Preoperatif ve postoperatif hematokrit değişimleri karşılaştırıldığında hem kontrol grubunda (W: -3,41 p<0,0001), hem de çalışma grubunda (W: -3,211 p<0,0001) ileri derecede anlamlı fark gözlenmiştir (Tablo 1, Grafik 1).

Kontrol grubu ve çalışma grubu preop ve postop hematokrit değişim farkları karşılaştırıldığında (Tablo 2, Grafik 2), bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (MW: 197,5 p>0,05).

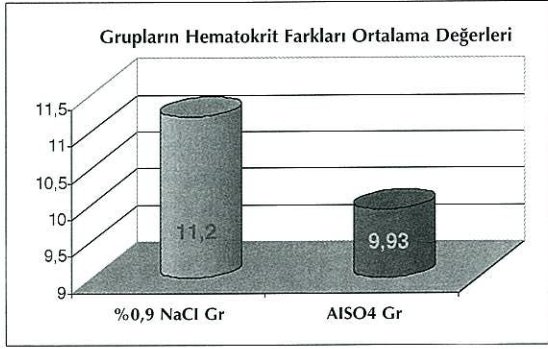
Kontrol grubu ve çalışma grubunun perop kanama miktarları karşılaştırıldığında (Tablo 3, Grafik 3), iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir (MW: 106 p>0,05).

Histopatolojik Değerlendirme

Postop 24. saatte sakrifiye edilen tüm sıçanların enjeksiyon yapılan karaciğer segmentleri, bir miktar sağlam karaciğer dokusu ile birlikte eksize edildi. Piyesler %70 alkol içinde fikse edildiler.

Tablo 2. Preoperatif ve postoperatif hematokrit fark değerleri ve bunların istatistiksel analizi.

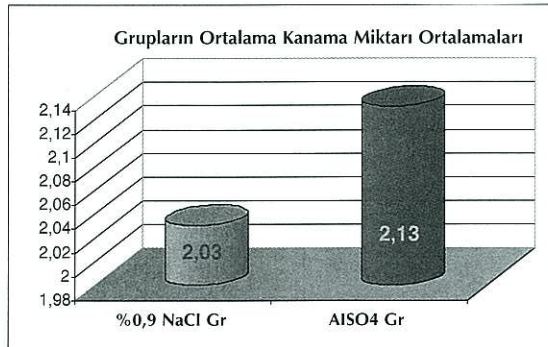
	Kontrol grubu (n=15)	Çalışma grubu (n=15)	MW	p
Preop/Postop hematokrit farkı	11,20±3,91	9,93±4,97	197,5	>0,05

**Grafik 2**

Dehidratasyondan sonra parafine batırıldılar ve 5 mm'lik kesitler alınarak, hematoksilen eosin ile boyandılar.

%0.9 NaCl grubunda; küçük nekroz alanları ve nekrotik alan ile sağlam doku arasında keskin sınırlar görüldü. Nükleusları hasar görmüş hücre sayısı enderdi ve kesitlerde hiç fibrin görülmedi.

AS grubunda ise; kesitlerde daha geniş nekroz alanları vardı. Ancak nekrotik alanlar ile sağlam

**Grafik 3****Tablo 3.** Grupların ortalama perop kanama miktarları ve bu değerlerin istatistiksel analizi.

	Kontrol grubu (n=15)	Çalışma grubu (n=15)	MW	p
Kanama miktarı	2,03±0,83	2,13±0,90	106	>0,05

doku arasındaki sınırlar daha az belirgindi. Nükleusları hasar görmüş hücre sayısı daha fazlaydı ve kesitlerde az da olsa fibrin görülebiliyordu.

TARTIŞMA

Karaciğer kanamasının önlenmesi için acil ve elektif olgularda başvurulan teknikler ve algoritmalar bazı farklar gösterir. Karaciğer travmalarının %50-90'ı minör yaralanmadır (grad 1-2) ve bu travmalara bağlı kanamalar genelde kendiliğinden dururlar. Kanamanın durmadığı olgularda en sık uygulanan kanama durdurucu işlem derin parenkim dikişleridir. Elektif karaciğer cerrahisinde gelişen minör ve orta şiddeteki kanamalarda da sıklıkla parenkim dikişleri kullanılır^(1,2).

Bu dikişler; kanayan alanın geniş bir yüzey olması, kanamanın arteriyel komponentinin de olması, parenkimin düz kas içermemesi ve az miktarda kollajen içermesi gibi nedenlerden dolayı her zaman güvenli ve etkili değildir. Ayrıca, dikiş geçilen bölgenin derininde kalan kanamalar hematom ve/veya abse gelişmesine neden olabilirler⁽²⁾.

Karaciğer parenkim kanamalarında ne yapılması gerektiğine dair literatürde az sayıda prospektif, randomize çalışma vardır^(18,19).

Biz bu çalışmada, AS'yi bir lokal hemostatik madde olarak kullandık. Bu başlık altında birçok madde yer almaktadır. Bunlardan en önemlileri; jelatin sünger, oksidize selüloz, fibrin preparatları, fibrinojen, sığır kollajeni, pıhtılaştırma faktörleri, trombin, kalsiyum ve alüminyum preparatlarıdır⁽²⁰⁾.

Lokal hemostatik maddelerin bir çoğunda temel etki mekanizması; trombositlerle temas ederek onların aktive olmasını ve doğal hemostaz sürecini başlatan mediyatörleri salgılamalarını sağla-

maktır. Bazı maddelerde yardımcı etki mekanizmaları da mevcuttur; fibrin preparatlarında yapıştırıcı, selüloz ve sığır kollajeninde tıkaç oluşturuvcu etkiler olması gibi.

AS'nin hemostazik etkisi ise birbirinden farklı çeşitli mekanizmalarla oluşur: Ortamdaki proteinlere yapışarak (adezyon) kompleks oluşturma, kapiller permeabiliteyi azaltma, intersellüler aralığı daraltma, vazokonstriksiyon, kapiller endotel sertleştirme, enflamasyonu azaltma, prostaglandin sentezini uyarma^(16,17,21,22).

Bunların içinde hemostazda en etkin rol aldığı kabul edilen mekanizma; AS'nin hasarlı yüzeyler üzerinde açığa çıkan proteinlere yapışarak protein-AS kompleksi yapması ve böylece kanama önünde mekanik bir bariyer oluşturmasıdır^(16, 17).

Alüminyum tuzlarının peptik ülserin iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir; ancak bunun mekanizması bilinmemektedir. En olası teori; ülser yüzeyindeki eksüda içindeki proteinlere yapışarak ülser üzerinde bir bariyer oluşturması ve böylece pepsin ve hidrojen iyonlarının yara ile temasını önlemesinden kaynaklanmaktadır⁽¹⁴⁾. Görüldüğü gibi bu mekanizma, alüminyum sülfatın hemostazik etki mekanizması ile oldukça örtüşmektedir.

Bu çalışmada, peroperatif kanama miktarına bakıldığında, ASN'nin karaciğer parenkim kanamasında azalma sağlamadığını gördük. Oysa biz bu çalışmaya başlarken böyle bir sonuç beklemiyorduk. Her ne kadar, bu madde, şimdiki kadar parenkimal kanamalar üzerinde hiç denenmemiş olsa da farklı türdeki kanamalar üzerinde ciddi düzeyde etkili olduğu gösterilmişti.

Literatürde AS'nin kanama üzerindeki etkinliğine dair çalışmalarda en sık kullanılan formu sukralfat olarak da bilinen bazik alüminyum sukroz sülfattır. Bu madde en sık üst gastrointestinal sistem kanamalarının profilaksi ve tedavisinde kullanılmış ve oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir^(22,14,15,23).

Borrero ve ark. çalışmasında abdominal aort cerrahisi sonrası üst gastrointestinal sistem kanama profilaksisinde sukralfatın, anti-asidler kadar etkin olduğunu göstermiştir⁽¹⁴⁾.

Goldfarb ve ark'nın çalışmasında ise akut mide ve duodenum ülser kanamalarında Sukralfat'ın Simetid'in kadar etkili bulunduğu gösterilmiştir⁽²³⁾.

AS'nin literatürde, kanamayla ilgili olarak en sık kullanıldığı diğer başlık ise; mesane kanamalarıdır.

Alüminyumun sodyumlu ve potasyumlu tuzları akut mesane kanamalarının tedavisinde kullanılmış, başarılı sonuçlar elde edilmiş ve AS'nin üriner

sistemden kaynaklanan kanamalar için bir "kimyasal koter" olduğu öne sürülmüştür^(24,16,17).

Arrizabalaga ve ark. masif hematüri olgularda %1'lik alüminyum sülfat ile yaptıkları mesane irigasyonunda %66 tam, %15 parsiyel başarı bildirmişlerdir⁽¹⁶⁾.

Thompson ve ark. ise konservatif tedaviye yanıt vermeyen prostat kanserine bağlı ciddi hematüride AS irigasyonunun başarılı olduğunu bildirmiştir.

AS'nin uzun süreli ya da yüksek dozda uygulanması iyi tolere edilmekte ve ciddi bir komplikasyon oluşturmamaktadır. Ancak böbrek yetersizliği olan olgularda yüksek doz uygulama toksik etkiler ortaya çıkarabilmektedir. Literatürde böyle olgularda, ender de olsa; ensefalopati, kemik iliği, karaciğer toksisiteyi bildirilmiştir^(24,25,26,27).

Ancak eğer uygulama oral yolla yapılıyorsa yüksek doz da olsa toksisite riski düşüktür. Çünkü alüminyum sülfatın gastrointestinal sistemden absorpsiyonu yavaş ve kontrollü olmaktadır⁽²⁸⁾.

Hitopatolojik incelemede AS grubunda gözlenen göreceli geniş nekroz alanları, AS'ın güçlü sklerotik etkisine bağlıdır.

AS uygulama bölgesinde peritoneal adezyonlara neden olabilir. Biz bu çalışmamızdaki birçok denekte, 24. saatteki sakrifikasyon sırasında; omentumun, midenin ve duodenumun enjeksiyon bölgesine adeze olduğunu gördük.

Enjeksiyon sırasında drogların karın içindeki diğer organlara temas ettirilmesi adezyon etkisinin daha belirgin olmasına ve buna bağlı komplikasyonların artışına neden olabilir.

Her ne kadar literatürde ümit verici birçok çalışma olsa da, biz bu çalışmada, alüminyum sülfatın karaciğer parenkim kanamasını azaltmada etkin olmadığını gördük.

Yaşamsal önemi olan parenkimal organ kanamalarının durdurulmasında henüz etkin bir önlem olmadığına göre bu konuda yeni çalışmalara gereksinim olduğu açıktır. Çünkü bu konu gerek travma, gerekse elektif cerrahi girişimlerde insan yaşamını tehdit eden çok ciddi bir sorundur.

KAYNAKLAR

1. Carmona RH, Lim RC, Clark GC. Morbidity and mortality in hepatic trauma: a 5 year study. *Am J Surg* 1982; 144: 88-94
2. Cogbill TH, Moore EE, Jurkovich GJ, Feliciano DV, Morris JA, Mucha P. Severe hepatic trauma: a multicenter experience with 1.335 liver injuries. *J Trauma* 1988; 28: 1433-8
3. Pringle JG. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908; 48: 541-9

TE was performed in only 5 (3%) patients. 198 patients formed group 2 and endoscopy was employed in 190 (98%) patients within an average time of 4 hours after admission. Endoscopic injection therapy (sol. 1:10000 adrenaline) was performed in 58 (29%) patients and endoscopic band ligation was performed in 28 (14%) patients. When group 2 patients were compared to group 1 patients, significant reduction in the need for surgery (from 35% down to 7.5%; $p < 0.0005$), the mean transfusion number (from 4.7 units down to 3.8 units; $p < 0.05$) and mortality rates (from 25.5% down to 8%; $p < 0.0005$) were detected. There was no significant difference in surgical mortality (41% vs. 33%) between groups ($p > 0.05$). There was no significant difference in the mean age and duration of hospitalization between groups ($p > 0.05$).

We concluded that urgent TE significantly reduces the need for surgery, number of blood transfusions and mortality rates in patients with acute UGB.

Keywords: Gastrointestinal bleeding, endoscopy, endoscopic treatment, injection therapy, sclerotherapy

GİRİŞ

Gastrointestinal sistem kanamaları hastanelere acil olarak yapılan başvuruların %1-2'sini kapsamaktadır⁽¹⁾. Yıllarca aktif kanamaların durdurulmasında cerrahi en etkili yöntem olmuştur. Endoskopik tanı ve tedavideki gelişmelere paralel olarak bugün üst gastrointestinal sistem kanamalarında tedavi daha az invaziv hale gelmiştir. Hastaların %90'ından fazlasında endoskopik tedavi başarılı bir şekilde yapılabilmektedir^(2,3). Yapılan birçok randomize çalışma sonucunda endoskopik tedavinin medikal ve cerrahi tedaviye göre üstün olduğu ve akut üst gastrointestinal sistem kanamalarında ilk tercih edilmesi gereken yöntem olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁾. Bu tedavinin yaygınlaşmasıyla ameliyat edilen hasta sayısı, transfüzyon sayısı, morbidite ve mortalitenin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir^(6,7). Birçok endoskopik tedavi yöntemi tarif edilmesine rağmen en yaygın kullanılan adrenalini serum fizyolojik enjeksiyonları ile %93-100 arasında başarı oranları bildirilmiştir⁽⁴⁾.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1995-Aralık 2001 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Acil Cerrahi Servisinde üst gastrointestinal kanama tanısıyla takip ve tedavi edilen 351 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalar Ocak 1995-Aralık 1998 tarihleri arasındaki 36 aylık dönemde (Grup I) ve Ocak 1999 - Aralık 2001 tarihleri arasındaki 36 aylık dönemde (Grup II) başvuranlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplara ayırmanın sebebi 1998 yılının sonunda Acil Cerrahi Servisinde endoskopi ünitesinin kurulması ile birlikte hemen tüm gastrointestinal kanamalı hastalara acil endoskopik tanı ve te-

davi olanağının sağlanmasıdır.

Grup 1'de 153 hastanın kayıtları incelenmiştir. Acil Cerrahi Servisinde endoskopi ünitesinin olmadığı 1999 yılından önce ÜGK ile başvuran hastalar sıvı-elektrolit tedavisi, kan ve taze dondurulmuş plazma transfüzyonu, nazogastrik irrigasyon, anti-ülser ilaçlar gibi konservatif yöntemlerle takip ve tedavi edilmiştir. Hemodinamik stabiliteden emin olduğunda hastanemizin başka bir bölümünde genellikle tanısız amaçlı endoskopi yapılmıştır. Hemodinamik olarak stabil olmayan veya kanaması devam eden hastalar ise ameliyata alınmıştır.

Grup 2'de 198 hasta incelenmiştir. Acil Cerrahi Servisinde endoskopi ünitesinin kurulmasıyla günün her saatinde erken endoskopik girişim yapma olanağı doğmuştur. Bu dönemden sonra başvuran hastalara ilk resüsitasyonu takiben endoskopi uygulanmış ve aktif kanama saptanan hastalara terapötik girişim uygulanmıştır. Ülser kanamaları Forrest sınıflamasına göre değerlendirilmiş, aktif kanaması bulunan hastalara enjeksiyon tedavisi uygulanmıştır. Varis kanaması ve Dieaulefoy lezyonu olan bazı hastalara ise bant ligasyonu uygulanmıştır.

Bu iki grup endoskopik tanı ve tedavi, acil cerrahi gereksinimi, kan transfüzyonu sayısı, yatış süresi, morbidite ve mortalite açısından karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalarda t-testi ve Fisher testleri kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Endoskopinin çoğunlukla tanısız amaçla yapıldığı Ocak 1995-Aralık 1998 tarihleri arasında yaş ortalaması 49 olan 128'i erkek, 25'i kadın toplam 153 hasta (Grup I) tedavi edilmiştir. 107 hastaya ortalama 23 saat sonra endoskopi uygulanmış ve sadece 5 hastaya enjeksiyon tedavisi uygulanmıştır. Hastaların endoskopik tanıları ve mortalite

oranları Tablo 1'de gösterilmektedir. Kırk altı (%30) hastaya hiç endoskopi yapılmamış, bunlardan 25'inde (%54) mortalite gözlenmiştir. On iki hasta kanama sebebi belirlenmeden erken dönemde kaybedilmiş, iki hasta ÜGK nedeniyle başka hastanelerde ameliyat edilmesini takiben nüks kanama nedeniyle hastanemize sevk edildikten kısa süre sonra kaybedilmiş, özofagus varisi kanamalı bir hasta ise Sengstaken-Blackmore tüpü (SBT) uygulanması sonrası kaybedilmiştir. Acil ameliyat edilen 19 hastadan 10'u ise ameliyat sonrası dönemde kaybedilmiştir.

Grup I'deki hastaların %25,5'inde (n=39) mortalite meydana gelmiştir. Ortalama 4,7 ünite kan transfüzyonu yapılmıştır. Hastaların ortalama hastanede yatış süresi 6,2 gündür. Elli dört (%35) hasta ameliyat edilmiş, bunların 22'si (%41) kaybedilmiştir (Tablo 1).

Ocak 1999-Aralık 2001 tarihleri arasında ise toplam 198 hasta (Grup II) tedavi edilmiştir. Hastaların 146'sı erkek, 52'si kadın, yaş ortalaması 52'dir. Ağır hipovolemik şok tablosunda başvuran 5 hasta endoskopi yapılamadan kaybedilmiştir, 1 hasta ise acil ameliyata alınmıştır. İki hasta endos-

kopi yapılmasını kabul etmemiş ve konservatif takip sonucunda şifa ile taburcu edilmiştir. Bu 8 (%4) hasta dışındaki tüm hastalara erken dönemde endoskopi yapılmıştır. Hastaların hastaneye gelişi ile endoskopi yapılana kadar geçen sürenin ortalama değeri 4 saattir. Endoskopik olarak en sık karşılaşılan kanama sebepleri; peptik ülser, özofagus/mide varisleri ve erozif gastrittir (Tablo 2). Ülserlerin Forrest sınıflamasına göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Ellisekiz (%29) hastaya endoskopik olarak 1/10000 oranında sulandırılmış adrenalın ile enjeksiyon tedavisi uygulanmıştır. Endoskopik tedavi ile hemostaz sağlanamayan duodenal ülser kanamalı 2 (%3,4) hastaya cerrahi girişim uygulanmıştır. On altı (%27,5) hastada kanama nüks etmiştir. Bunlardan 14'üne tekrar enjeksiyon uygulanmıştır, 1'i ameliyat edilmiştir. Özofagus varis kanamalı bir hastaya ise uygulanan band ligasyonu da başarılı olamayınca SBT konulmuştur. Tekrar enjeksiyon uygulanan altı hastada kalıcı hemostaz sağlanmış, iki hastada üçüncü uygulamada, Dieaulefoy lezyonu olan iki hastada ise band ligasyonu ile kanama durdurulmuştur. Dört hastada tekrarlayan en-

Tablo 1. Grup 1'de endoskopik tanıya göre toplam hasta sayısı, ameliyat edilen hastalar ve mortalite oranları

Tanı	Hasta sayısı		Mortalite		Ameliyat edilen hasta sayısı		Ameliyat edilenlerde mortalite	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Endoskopi yapılmayan	46	30	25	54	19	41	10	53
Duodenal ülser	39	25,5	7	18	16	41	7	44
Mide ülseri	14	9	1	7	3	21,5	1	33
Pilor ülseri	3	2	-	-	1	33	-	-
Duodenum ve mide ülseri	2	1,5	-	-	2	100	-	-
Marjinal ülser	3	2	-	-	-	-	-	-
Erozif gastrit	11	7	2	18	1	9	-	-
Antral gastrit	7	4,5	-	-	-	-	-	-
Özofagus varisi	5	3	-	-	-	-	-	-
Mallory Weiss	1	1	-	-	1	100	-	-
Mide tümörü	10	6,5	3	30	6	60	3	50
Dieaulefoy	2	1,5	-	-	1	50	-	-
Kanama odağı saptanmadı	10	6,5	1	10	4	40	1	25
Toplam	153	100	39	25,5	54	35	22	41

Tablo 2. Grup 2'de endoskopik tanıya göre hastalar

Tanı	Hasta sayısı		Mortalite	
	n	%	n	%
Ülser	95	48	4	4
Duodenum	67			
Mide	19			
Marjinal	4			
Prepilorik	5			
Erozif gastrit	21	11	1	5
Özofagus varisi	28	14	3	11
Fundus varisi	4	2	1	25
Mide tümörü	10	5	-	-
Özofajit	3	1,5	-	-
Dieaulefoy lezyonu	7	3,5	-	-
Mallory-Weiss	5	2,5	-	-
Farinksten kanama	2	1	-	-
PEG komplikasyonu*	1	0,5	-	-
ERCP komplikasyonu**	1	0,5	-	-
Odak saptanmadı	13	6,5	2	15
Endoskopi yapılmayan	8	4	5	62,5
Toplam	198	100	162	8

* Perkütan endoskopik gastrotomi
**Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

doskopik tedaviler başarısız olmuştur. Bunlardan üçü ameliyat edilmiş, özofagus varisli bir hastaya ise SBT uygulanmış ve gelişen trakeözofajeal fistül sonucu hasta kaybedilmiştir. Ameliyat edilen 3 hastadan ikisi kaybedilmiştir.

Yirmi sekiz (%14) hastaya toplam 30 kez en-

Tablo 3. Grup 2'de ülserli hastaların Forrest sınıflamasına göre dağılımı

Forrest Ia	18 (%18,9)
Forrest Ib	18 (%18,9)
Forrest IIa	6 (%6,4)
Forrest IIb	29 (%30,6)
Forrest IIc	12 (%12,6)
Forrest III	12 (%12,6)

doskopik lastik bant ligasyonu uygulanmıştır. Bu hastalardan 19'unda özofagus varisi (ÖV), üçünde fundus varisi (FV), altısında Dieaulefoy lezyonu, birinde Mallory-Weiss yırtığı mevcuttur. Dört (%14) hastada kanama devam etmiştir. ÖV'li iki ve FV'li bir hastaya SBT, ÖV'li bir hastaya ise Sugiura ameliyatı uygulanmıştır. SBT uygulanan hastaların ikisi kaybedilmiştir.

Grup II'de toplam 15 (%7,5) hastaya cerrahi girişim uygulanmış ve bunlardan beşi kaybedilmiştir. Toplam mortalite oranı %8'dir (n=16). Kan transfüzyonu sayısı ortalama 3,8 ünite, ortalama hastanede yatış süresi 6 gündür.

Her iki grupta da endoskopiye bağlı komplikasyon gelişmemiştir.

İki grubun karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir. Yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,5). İkinci grupta cerrahi girişim gereksiniminin (p<0,0005), kan transfüzyonu miktarlarının (p<0,05) ve genel mortalitenin (p<0,0005) anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır. Hastanede yatış süreleri arasında ise anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0,5). Ameliyat edilen hastalar incelendiğinde iki grup arasındaki mortalite oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,5).

Tablo 4. İki grubun karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	p
Toplam hasta sayısı	153	198	
Yaş ortalaması	49	52	>0,5
Cerrahi gereksinimi	54 (%35)	15 (%7,5)	<0,0005
Cerrahi mortalite	22 (%41)	5 (%33)	>0,5
Ortalama transfüzyon sayısı (ünite)	4,7	3,8	<0,05
Genel mortalite	39 (%25,5)	16 (%8)	<0,0005
Hastanede yatış süresi (gün)	6,2	6	>0,5

TARTIŞMA

Üst gastrointestinal sistem kanamalarının %70-75 kadarı kendiliğinden durmakla birlikte mortalite oranı % 7-10 arasında değişmektedir⁽⁸⁾. Hematemez, melena veya hematozezi ile ortaya çıkan akut üst gastrointestinal sistem kanamalarının en sık nedeni peptik ülserlerdir. Çalışmamızda litaretür ile paralel olarak en sık ÜGK nedeni olarak peptik ülser belirlenmiştir.

Ülser tedavisindeki medikal yaklaşımın aktif ülser kanamasını durdurması son derece güçtür. Antiasitler, H₂ reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri, vazopresin, somatostatin ve analogları kanama tedavisinde kullanılmaktadır. Proton pompa inhibitörlerinin tekrar kanama riskini azaltmada H₂ reseptör antagonistlerinden üstün olduğu, fakat cerrahi gereksinimi ve mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Bu tür ilaçlar endoskopik veya cerrahi tedaviye yandaş olarak kullanılabilir⁽¹⁰⁾.

Endoskopi üst gastrointestinal kanamalarda en önemli tanısal araçtır. Erken dönemde yapılan endoskopi ile birçok olguda kanamanın tedavisi de yapılabilmektedir. Yapılan birçok çalışmada endoskopik tedavinin medikal tedaviye göre üstün olduğu gösterilmiştir^(3,5). Sacks ve ark. 1990 yılında yayınladıkları 25 kontrollü randomize çalışmanın meta analizinde endoskopik hemostaz ile tekrar kanama oranının %69, cerrahi gereksiniminin %62 ve mortalitenin %30 azaldığını bildirmişlerdir⁶. Benzer sonuçlar 1992 yılında Cook ve ark. tarafından yayınlanan 30 çalışmanın meta analizinde de ortaya çıkmıştır⁽⁷⁾.

Endoskopik tedavinin başarılı olmadığı durumlarda, tekrar eden masif kanamalarda veya endoskopi yapılamayacak kadar instabil hastalarda cerrahi tedavi gereği ortaya çıkmaktadır.

Üst gastrointestinal sistem kanamalarının endoskopik tedavisinde; monopolar elektrokoagülasyon, bipolar elektrokoagülasyon, argon plazma koagülasyonu, laser, heat probe gibi termal ve enjeksiyon (serum fizyolojik, adrenalin, sklerozan madde vs.), hemoklip, bant ligasyonu gibi non-termal teknikler kullanılmaktadır⁽¹¹⁻¹⁸⁾. Ayrıca bunların kombine edildiği çalışmalar da mevcuttur⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Etkinlik açısından bu yöntemler arasındaki fark azdır ve yapılan hiçbir çalışmada birinin diğerine üstünlüğü kanıtlanamamıştır^(4,11-13). Hastalarımızda termal olmayan teknikler kullanılmıştır. 1/10000 oranında serum fizyolojik ile sulandırıl-

mış adrenalin enjeksiyonu en sık uyguladığımız yöntemdir. Bu yöntemde adrenalinin vazokonstriktör etkisinden çok lokal bası ile kanamanın durdurulduğu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Band ligasyonu özellikle varis kanamaları ve Dieaulefoy lezyonlarında uygulanmıştır.

Endoskopik tedavinin tüm hastalara ve erken dönemde uygulanabilmesi ancak 24 saat hizmet verebilen endoskopi laboratuvarının mevcudiyetine bağlıdır. Fakat 1999 öncesi hastanemizde de olduğu gibi birçok merkezde endoskopi laboratuvarları belirli saatler içinde ve randevu ile hizmet vermekte idi. Bu nedenle gastrointestinal sistem kanamalı hasta başvurularının sık olduğu acil servislerde sürekli hizmet verebilen endoskopi ünitesinin bulunması gerektiğini düşünmekteyiz. Mayo Clinic'ten Miller ve ark. yaptıkları çalışmada endoskopik tedavinin yaygın olarak kullanılmadığı ve kullanıldığı iki ayrı 5 yıllık dönemi kıyaslanmış ve acil cerrahi gereksiniminin %45'ten %14'e, ortalama transfüzyon miktarının 8,2 üniteden 4,1 üniteye azaldığı saptanmıştır⁽²⁰⁾. Çok merkezli, 2071 olguyu inceleyen bir çalışmada ise cerrahi uygulanan hastalarda mortalitenin %24, uygulanmayanlarda ise %10 olduğu saptanmıştır⁽²¹⁾. Acil servisimizde endoskopi ünitesinin kurulması ve tedavi amaçlı kullanımının yaygınlaşmasıyla, üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda cerrahi gereksinimi %35'ten %7,5'e, ortalama transfüzyon miktarı 4,7 üniteden 3,8 üniteye, genel mortalite oranı ise %25,5'ten %8'e gerilemiştir. Ameliyat edilen hastaların mortalite oranlarında ve hastanede yatış sürelerinde ise anlamlı değişiklik olmamıştır. Kliniğimizde son yapılan bir çalışmada gastroduodenal ülser kanamalı hastalarda uygulanan epinefrinli enjeksiyon tedavisinin transfüzyon ve ameliyat gereksinimini ve mortaliteyi azalttığı saptanmıştır⁽²²⁾.

Acil endoskopik tanı ve tedavi ile ÜGK'lara bağlı cerrahi girişim gereksinimi, kan transfüzyonu sayısı ve mortalite oranı anlamlı derecede azalmaktadır. Bu nedenle gastrointestinal sistem kanamalı tüm hastalara ilk hemodinamik stabilizasyonu takiben en kısa sürede endoskopi uygulanmalıdır. Bunu sağlamak için başvurularının sık olduğu acil servislerde sürekli hizmet verebilen endoskopi ünitesinin bulunması gerektiğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Palmar ED: Upper GIS hemorage. JAMA 1975;231:853
2. Chung SC, Leung JW, Steele RJ, et al. Endoscopic injec-

- tion of adrenaline for actively bleeding ulcers: a randomised trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296:1631-3.
3. Gupta PK, Fleischer DE. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Med Clin North Am*. 1993;77:973-92.
 4. Chung SCS, Lau JYW, Sung JY, et al. Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding ulcers. *BMJ* 1997; 314: 1307.
 5. NIH consensus conference. Therapeutic Endoscopy and bleeding ulcers. *JAMA* 1989;262:1269.
 6. Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL, Berrier J, Pagano D. Endoscopic hemostasis: an effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA* 1990;264:494-9.
 7. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992; 102:139-48.
 8. Stabile BE, Passaro E Jr: Duodenal ulcer: a disease in evolution. *Curr Prob Surg* 1984;21:1.
 9. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, et al. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:917-26.
 10. Sung JJ, Chan FK, Lau JY, et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots: a randomized comparison. *Ann Intern Med*. 2003;139:237-43.
 11. Pulanic R, Vucelic B, Rosandic M, et al. Comparison of injection sclerotherapy and laser photocoagulation for bleeding peptic ulcers. *Endoscopy*. 1995;27:291-7.
 12. Lee KJ, Kim JH, Hahm KB, et al. Randomized trial of N-butyl-2-cyanoacrylate compared with injection of hypertonic saline-epinephrine in the endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *Endoscopy*. 2000; 32:505-11.
 13. Buffoli F, Graffeo M, Nicosia F, et al. Peptic ulcer bleeding: comparison of two hemostatic procedures. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:89-94.
 14. Pescatore P, Jornod P, Borovicka J, et al. Epinephrine versus epinephrine plus fibrin glue injection in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:348-53.
 15. Gevers AM, De Goede E, Simoens M, et al. A randomized trial comparing injection therapy with hemoclip and with injection combined with hemoclip for bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:466-9.
 16. Lee YC, Wang HP, Yang CS, et al. Endoscopic hemostasis of a bleeding marginal ulcer: hemoclip or dual therapy with epinephrine injection and heater probe thermocoagulation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17: 1220-5.
 17. Chau CH, Siu WT, Law BK, et al. Randomized controlled trial comparing epinephrine injection plus heat probe coagulation versus epinephrine injection plus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:455-61.
 18. Paspatis GA, Charoniti I, Papanikolaou N, et al. A prospective, randomized comparison of 10-Fr versus 7-Fr bipolar electrocoagulation catheter in combination with adrenaline injection in the endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:2192-7.
 19. Lai KH, Peng SN, Guo WS, et al. Endoscopic injection for the treatment of bleeding ulcers: local tamponade or drug effect. *Endoscopy* 1994;26:338-41.
 20. Miller AR, Farnell MB, Kelly KA, et al. Impact of therapeutic endoscopy on the treatment of bleeding duodenal ulcers: 1980-1990. *World J Surg*. 1995;19:89-95.
 21. Rockall TA. Management and outcome of patients undergoing surgery after acute upper gastrointestinal haemorrhage. Steering Group for the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *J R Soc Med*. 1998;91:518-23.
 22. Ertekin C, Yanar H, Taviloglu K, Guloglu R, Alimoglu O. Can endoscopic injection of epinephrine prevent surgery in gastroduodenal ulcer bleeding? An analysis of 107 cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2004; 14:147-52.

YAZARLARIN KATKILARININ BELİRLENMESİ

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:

Dr. Korhan TAVİLOĞLU,
Dr. Cemalettin ERTEKİN,
Dr. Recep GÜLOĞLU

Verilerin elde edilmesi:

Dr. Hakan YANAR, Dr. Erol AYDIN,
Dr. İrfan BAŞPINAR

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Dr. Korhan TAVİLOĞLU,
Dr. Hakan YANAR
Dr. Erol AYDIN

Yazının kaleme alınması:

Dr. Hakan YANAR, Dr. Erol AYDIN

İstatistik değerlendirme:

Dr. Erol AYDIN, Dr. İrfan BAŞPINAR

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Hakan YANAR
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, G servisi,
Çapa, İstanbul,
34390