

# Koroner Arter Hastalığı ve Gastrointestinal Kanama

İbrahim Koral ÖNAL, Mehmet İBİŞ

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

**K**oroner arter hastalığı günümüzde önde gelen ölüm nedenlerinden bir tanesidir. Hastalığın sıklığı ve tedavide kullanılan antihemostatik tedaviler (antiagregan, antikoagulan, trombolitik tedavi gibi) göz önüne alındığında koroner arter hastalığı ve gastrointestinal (GİS) kanama birlikteliği gastroenteroloğun günlük pratiğinde sıkça karşılaştığı bir klinik durumdur. Öte yandan bu tarz durumlarda özellikle başta endoskopik işlemin zamanlaması konusu olmak üzere yaklaşım standart değildir ve tam bir konsensus sağlanamamıştır. Bu derlemede;

- Koroner arter hastalığı ve GİS kanamada rol oynayan faktörler,
- Akut koroner sendroma zemin hazırlayan endoskopi ilişkili faktörler,
- Akut koroner sendromda endoskopik inceleme ile ilgili bilgiler sunulmuştur.

## Koroner Arter Hastalığı ve Gastrointestinal Kanamada Rol Oynayan Faktörler

Akut koroner sendromu olan hastalarda GİS kanamayı tahmin eden faktörler ve bu hastalardaki klinik seyire ilişkin yapılan çalışmada Al-Mallah ve arkadaşları, 1996 ve 2001 yılları arasında kararsız anjina pektoris, miyokard enfarktüsü (MI) veya şüpheli MI tanıları ile koroner bakım ünitesine kabul edilen 3045 hastanın dosyalarını incelemişlerdir (1). GİS kanaması olan 80 hastanın verileri, GİS kanaması olmayan 2965

hastaninkilerle karşılaştırılmıştır. Çoklu değişken (multivariate) analiz neticesinde yaş, diyabet, tepe troponin I seviyesi ve kalp yetmezliği öyküsü, artmış GİS kanama riski ile birlikte olan faktörler olarak ön plana çıkmıştır. Kanayan ve kanamayan gruplar arasında aspirin, tiklopidin, heparin ve trombolitik ajanların kullanımı açısından fark gözlenmez iken klopidogrel ve glikoprotein IIb-IIIa inhibitörlerinin artmış kanama riski ile birlikte olduğu gözlenmiştir. Çoklu değişken analizinde GİS kanamanın bu hastalarda mortaliteyi yaklaşık 6 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Ancak mortalite nedenleri incelendiğinde GİS kanamanın 15 hastanın sadece ikisinde ölümden direkt sorumlu olduğu görülmüştür. 80 hastanın 43'ünde daha önce GİS kanama öyküsünün olmadığı, yaklaşık %50'sinde INR, aPTT veya trombosit sayılarında anormallik mevcut olduğu görülmüştür. Kanama öncesinde hastaların yaklaşık %30'unda proton pompa inhibitörü (PPI) ve yaklaşık %50'sinde H<sub>2</sub> reseptör blokörü kullanılmış ancak bu açıdan kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmamıştır.

Chin MW ve ark.nın yaptığı çalışmada ise 1998-2005 yılları arasında izlenmiş olan ve perkütan koroner girişim (PKG) sonrası 30 gün içinde üst GİS kanama geliştiren 67 hastanın dosyaları incelenmiştir (2). İleri yaş, PKG öncesi tienopridin (tiklopidin) kullanımı, PKG endikasyonu olarak MI ve kararsız angina pektoris, kardiyak arrest ve inotropik destek ihtiyacı kanama riskini artıran faktörler olarak saptanmıştır. MI geçiren hastalar için yapılan PKG'ler sonrasında ST elevas-

yonlu MI geçirenlerde kanama riskinin daha fazla olduğu göze çarpmıştır. Bu durumun azalmış kardiyak debiye ikincil artmış mukozal iskemi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. PKG sonrası PPI kullanımının kanama riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuca dayanarak en azından yüksek riskli hastalarda PKG öncesi profilaktik olarak PPI başlanması önerilmiştir. Hasta grubunda GİS kanamanın mortaliteyi arttırdığı gözlenmiş olup, ölen 9 hastanın 3'ünde GİS kanama direk mortalite nedeni olarak rol oynamıştır.

Belirtilen çalışmalarda klopidogrel, tiklodipin ve glikoprotein IIb-IIIa inhibitörlerinin GİS kanama riskini artırdığı gözlenmiştir (1, 2). Öte yandan asetilsalisilik asidin (ASA) GİS kanama riskini artırıcı etkisi üzerine de birikmiş bilgi mevcuttur (3). ASA dozdan bağımsız olarak tromboksan A<sub>2</sub> aracılı platelet fonksiyonunu inhibe etmekte, doza bağımlı olarak ise prostaglandin aracılı sitoprotektif etkiyi bozmakta ve direk ülserojenik etki göstermektedir. Yüksek dozlarda GİS kanama riski 4-6 kat artmakta, doz azaltımı (75-160 mg) riski ancak 2 kat indirmektedir. Peptik ülser kanaması olanlarda ülser iyileşmesinden ve *H. pylori* eradikasyonundan sonra başlansa bile kanama tekrarı %15'e kadar görülebilir. Kanama öyküsü olanlarda PPI ile kombinasyon bu riski %1.6'ya düşürmektedir (3). ASA ve klopidogrel'i karşılaştıran CAPRIE çalışmasında, toplam GİS yan etkileri (%27.1 vs %29.8), GİS kanama (%1.99 vs %2.66) ve ciddi GİS kanaması (%0.52 vs %0.72) klopidogrel grubunda ASA grubuna göre daha az saptanmıştır (4). Sonuçlar klopidogrel'in direk mukozal etkisinin olmaması ve prostasiklin üretimini etkilememesi ile ilgili olabilir. Daha önce GİS kanama olması, klopidogrel sonrası GİS kanamayı belirleyen en önemli parametre olarak göze çarpmış hastaların hemen hepsinde daha önce saptanmış olan lezyonların tekrar kanadığı (yeni lezyon oluşmadığı) gözlenmiştir. PPI klopidogrel ilişkili kanama tekrarını azaltmıştır. ASA'ya klopidogrel eklenmesi bazı çalışmalarda kanama riskini artırırken bazı çalışmalarda etkilememiştir. MI geçirmiş 21443 yaşlı hastanın 4 yıl izlendiği bir çalışmada hasta başına yıllık GİS kanama riski ASA alanlarda 0.03, ASA ve klopidogrel veya tiklodipin alanlarda 0.07, ASA ve warfarin alanlarda 0.08, ASA ve warfarin ve klopidogrel veya tiklodipin alanlarda 0.09 olarak saptanmıştır (5).

Son olarak Yoshida ve ark 1992 ve 2001 yılları arasında koroner arter by-pass graft (CABG) yapılan 549 hastanın 17'sinde (%3.1) GİS kanama geliştiğini bildirmiştir (6). 13 hastada mul-

tipl gastrik veya duodenal ülser, 4 hastada iskemik kolit veya enterokolit saptanmıştır. Bu hasta grubunda yaş, diyabet, serebrovasküler hastalık, renal yetmezlik ve postoperatif düşük kardiyak debi artmış GİS kanama riski ile ilişkili bulunmuştur.

### **Akut Koroner Sendroma Zemin Hazırlayan Endoskopi İlişkili Faktörler**

Endoskopi esnasında kardiyak stresi artıran çeşitli faktörler vardır (7):

#### **• Otonom sinir sistemi**

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucunda taşikardi, miyokard iskemisi ve kardiyak aritmi meydana gelebilir. Kolonoskopide parasempatik aktivite artışı ön plandadır. Bradikardi, hipotansiyon ve senkop atakları görülebilir.

#### **• Prosedür ilişkili mekanik stres**

Özefagus alt ucunun uyarılması ve gastrik distansiyon (Viserokardiyak refleks-angina ve aritmi, gastrovasküler refleks-hipertansiyona neden olabilir.) Özellikle kolonun intubasyonu sırasında kalp ritminde dalgalanmalar görülebilir.

#### **• Anksiyete ve nöroendokrin stres cevabı**

Serum katekolamin, kortizol, glukoz düzeylerinin işlem öncesi ve sonrası arttığı gösterilmiştir.

#### **• Sedasyon ve analjezi**

Bir çalışmada endoskopi sırasındaki kardiyorespiratuar olayların %94'ü sedasyona bağlanmıştır (8). Ayrıca sedasyonun riskli hastalarda hemodinamik stresi azalttığını gösteren sistemik çalışma yoktur. Oksijen saturasyonu normal olsa bile end-tidal CO<sub>2</sub> ölçümleri ile apne ve hipopne periyodları gösterilmiştir. Özellikle propofolun güven aralığı dar olup vazodilatör etkisi vardır. Bu nedenle yaşlı, komorbid ve hipovolemik hastalarda komplikasyonlara neden olabilir.

Lee CT ve ark. 2004-2005 tarihleri arasında GİS kanama ile başvuran ve üst endoskopi yapılan yüksek riskli (erkekse 45, kadınsa 55 yaşın üstü veya koroner arter hastalığı öyküsü) 108 hastayı değerlendirmiştir (9). 5 hastada endoskopi öncesinde ve 5 hastada da endoskopi sonrasında MI saptanmıştır. Başvuru esnasında hemodinamik bozukluk (hipotansiyon ve hemoglobin düşüklüğü) ve eşlik eden kardiyak hastalık varlığı (aritmi, kapak hastalığı ve kalp yetmezliği gibi) endoskopi sonrası MI geçiren hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde göğüs ağrısı görülmemiştir.

Bulgulara dayanarak riskli hastalarda işlem öncesi ve sonrası EKG ve kardiyak enzim takibi ve işlem öncesinde hemodinamik stabilizasyon önerilmiştir.

### Akut Koroner Sendromda Endoskopi

Al Mallah'ın serisinde (1) akut koroner sendrom ve GİS kanama ile başvuran 30 hastaya endoskopi yapılmış (bunların 22'sine hastaneye kabulden sonra ortalama 3.4 gün içinde, 8 hastaya da takip eden bir yıl içinde olmak üzere), işleme bağlı komplikasyon veya mortalite gözlenmemiştir. Endoskopi yapılan 30 hastanın 6'sında peptik ülser, 5'inde gastrointestinal neoplazm, 4'ünde divertiküloz ve kalan 15 hastada diğer patolojiler (gastrit, özefajit, Mallory-Weiss, arteriyovenöz malformasyon) saptanmıştır.

Chin MV ve ark'nın serisinde (2) PKG sonrası üst GİS kanayan 65 hastaya endoskopi yapılmış, bu hastaların 22'sinde tekrar kanama açısından yüksek riskli lezyon saptanmış ve bunların da 14'üne endoskopik tedavi uygulanmıştır. Tedavi uygulanan hastaların biri hariç (varis kanaması) hepsinde kanama durdurulmuştur. 3 hastada yeniden kanama görülmüş ve bu hastaların ikisi kaybedilmiştir. Kanayan hastalarda tüm antiagregan ve antikoagulan tedaviler kesilmiş ve 10 vaka (H<sub>2</sub> blokör kullanılan) dışındakiler 2 kez/gün bolus veya infüzyonel PPI ile izlenmiştir. Antiagregan ve antikoagulan tedavi almadığı dönemde hiçbir hastada stent oklüzyonu görülmemiş, sadece intraaortik balon pompası olan bir hastada heparinin kesilmesi sonrası iskemik bacak gelişmiş ve hasta kaybedilmiştir. Endoskopi sırasındaki tek komplikasyon kendiliğinden düzelen bir bradikardi ve hipotansiyon epizodu olmuştur.

Son bir ay içinde MI geçiren hastalarda üst endoskopi komplikasyon oranı %8, üst endoskopi ilişkili mortalite oranı %0.5'tir. Hematemez, melena veya kanlı nazogastrik aspirat gibi açık kanama bulguları ile başvuran hastalarda kanama odağı üst endoskopi ile olguların %92.5'unda saptanırken gizli kanama (gaitada gizli kan pozitifliği) halinde vakaların sadece %24'ünde odak tespit edilebilmektedir (10). Açık kanaması olanlarda %40 oranında endoskopik tedavi gerekirken bu oran gizli kanama halinde %4'tür. Yüksek riskli lezyonlarda sadece PPI tedavisini takiben tekrar kanama oranı %21 iken endoskopik tedaviyle PPI tedavisi kombine edildiğinde bu oran %9'a düşmektedir. Düşük riskli lezyonlarda ise endoskopik tedavi olmaksızın nüks kanama %3 oranında görülmektedir (10). Bu bilgiler ışığında yapılan bir metaanaliz neticesinde Yachimski P, MI ve üst GİS kanama ile başvuran has-

talarda direk kardiyak kateterizasyon stratejisi ile kardiyak kateterizasyon öncesi üst endoskopi stratejisini karşılaştırmış, aşikar kanaması olan MI hastalarında kateterizasyon öncesi üst endoskopinin getirisinin risklerinden fazla olduğunu ve mortaliteyi azaltabileceğini ortaya koymuştur. Gizli kanaması olan olgularda ise tam tersi olarak risklerin belirgin bir şekilde ön plana geçtiği sonucunu çıkarmıştır.

Cappell (11) 1993-2001 yılları arasında MI ile hospitalize edilen ve bir ay içinde kolonoskopi yapılan 100 hastanın verilerini incelemiştir. Kolonoskopi neticesinde 23 hasta majör terapötik fayda görmüştür. Buna göre 5 hasta kolon kanseri cerrahisine verilmiş, 5 hasta metronidazole psödömembranöz enterokolit tedavisi görmüş, 3 hastaya yüksek riskli adenom eksizyonu yapılmış, 2 hastaya medikal tedaviye yanıtız kolonik psödoobstrüksiyon için dekompresyon yapılmış, 1 hastada karsinoma in situ polip rezeke edilmiş, 3 hasta diğer kolon cerrahilerine verilmiş, 4 hastada medikal tedavide major değişiklikler yapılmıştır. Ayrıca 9 hasta minör terapötik fayda görmüş (5 hasta düşük riskli adenom için polipektomi, 4 hasta küçük poliplerin koagülasyonu), 13 hastada da sonuçlar rasyonel tedavi değişikliklerini yönlendirmiştir (hemoroid vs). Komplikasyonlar kontrol grubuna göre daha fazla gelişmiş, komplikasyon olarak 7 hastada hipotansiyon, 1 hastada bradikardi gözlenmiştir. İşlemden 14 ve 46 saat sonra 2 hasta eks olmuştur ancak bunların işleme ilişkili olduğu şüphelidir. Kolonoskopi, hasta grubunda %85; kontrol grubunda %93 oranında tamamlanabilmiştir.

Cappell ve ark. son bir ay içinde MI geçiren kişilerde üst endoskopide %7.6, fleksibl sigmoidoskopide %2.5, kolonoskopide %9 oranında komplikasyon bildirmiştir, ancak bunlar çoğunlukla minör komplikasyonlardır. Bu hastalarda GİS kanamayı direk olarak antihemostatik tedavinin zemin hazırladığı benign mukozal lezyonlara (erozif gastrit gibi) bağlamak doğru olmayıp, endoskopik işlem yeni lezyonların tanınmasına, tedaviye ve uygun triaja imkan sağlayabilmektedir. Sonuç olarak işlem öncesi ve sonrası uygun destek tedavisi (oksijen, antiaritmik tedavi, kontrollü sedasyon, gerektiğinde yoğun bakım koşulları ve mekanik ventilasyon) sağlanmak koşulu ile aşikar GİS kanama varlığında koroner arter hastalığı olan bireylerde endoskopik işlemlerin getirileri risklerinden fazla görünmektedir. Ancak bazı hastalarda yaklaşımın bireyselleştirilmesi gerektiği ve tüm olgularda kardiyolog ile koordine çalışılması gerektiği de unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Al-Mallah M, Bazari RN, Jankowski M, Hudson MP. Predictors and outcomes associated with gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23:51-5.
2. Chin MW, Yong G, Bulsara MK, Rankin J, Forbes GM. Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2411-6.
3. Liberopoulos EN, Elisaf MS, Tselepis AD, et al. DP. Upper gastrointestinal haemorrhage complicating antiplatelet treatment with aspirin and/or clopidogrel: where we are now? *Platelets* 2006; 17:1-6.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-39.
5. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165:784-9.
6. Yoshida K, Matsumoto M, Sugita T, et al. Gastrointestinal complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11:25-8.
7. Ross C, Frishman WH, Peterson SJ, Lebovics E. Cardiovascular considerations in patients undergoing gastrointestinal endoscopy. *Cardiol Rev* 2008; 16:76-81.
8. Arrowsmith JB, Gerstman BB, Fleischer DE, Benjamin SB. Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/U.S. Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:421-7.
9. Lee CT, Huang SP, Cheng TY, et al. Factors associated with myocardial infarction after emergency endoscopy for upper gastrointestinal bleeding in high-risk patients: a prospective observational study. *Am J Emerg Med* 2007; 25:49-52.
10. Yachimski P, Hur C. Upper endoscopy in patients with acute myocardial infarction and upper gastrointestinal bleeding: Results of a decision analysis. *Dig Dis Sci* 2008 Jul 26 (Epub ahead of print).
11. Cappell MS. Safety and efficacy of colonoscopy after myocardial infarction: an analysis of 100 study patients and 100 control patients at two tertiary cardiac referral hospitals. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:901-9.



### HİPOKRAT ZAMANINDA TIP

*Atina kupasından boyanmış bir madalyon (MÖ 5. yüzyılın başları) Panaitoslu Ressamlar Okulu, Onesimos'a ait olduğu sanılıyor. Etruria'daki Chiusi'de bulunmuş. Çamaşır yıkamaya hazırlanan genç kız, eski Yunanistan'da kişisel temizliğin önemine örnek teşkil ediyor. Musées Royaux d'Art et d'Histoire, Brüksel*