

2024



**ACİL SERVİSTE
TRANEKSAMİK ASİT KULLANIMI**

Klinik Politika Rehberi - TATD



bilgi@ttd.org.tr



arastirma@ttd.org.tr

Traneksamik Asidin acil Servislerde Kullanımı: TATD-AKOM Klinik Politika Rehberi

Türkiye Acil Tıp Derneği – Araştırma Komitesi (TATD-AKOM) tarafından hazırlanmış ve onaylanmıştır.

Yazar komitesi

Gökhan Aksel, Şeref Kerem Çorbacıoğlu, Mehmet Muzaffer İslam, Alp Şener, Fatmanur Karaarslan, Merve Osaydan Satıcı, Enis Ademoğlu, Resul Çinpolat, Haldun Akoğlu, Faruk Danış, Fatma Sarı Doğan, Emre Kudu, Murtaza Kaya, Emir Ünal, Kamil Kayayurt

Onaylayan Danışma Komitesi

Ersin Aksay, Başak Bayram, Erkan Göksu, Mehmet Ali Karaca, Tuba Cimilli Öztürk, Murat Ersel, Murat Pekdemir, Ayça Açıkalin

GİRİŞ

Traneksamik asit, plazminojen inhibisyonu yaparak teorik olarak tromboz gelişimini kolaylaştırdığı kabul edilen ve bu etkisi sebebiyle birçok ciddi kanama durumunda kanamayı durdurmak ya da önlemek amacıyla kullanılan antifibrinolitik bir ilaçtır¹. Traneksamik asit, öncelikli olarak hemofili hastalarının kanama profilaksisi ve kanama kontrolü ile ciddi menstrüel kanamalı hastalarda kanama kontrolü endikasyonlarıyla kullanılmaya başlanmış olup uzun süre sadece bu iki klinik senaryoda U.S. Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır². Traneksamik asidin, ucuz ve yan etki profilinin görece güvenli olduğunun düşünülmesi sebebiyle kullanım endikasyonları zamanla yaygınlaşarak travma sonrası kanama, doğum sonrası kanama, cerrahi işlemler sonrası gelişen kanama (örneğin tonsillektomi sonrası), diş çekimi sonrası kanama (özellikle hemofili hastalarında), gastrointsetinal kanama, burun kanaması ve fibrinolitik tedavilere ikincil olarak gelişen aşırı fibrinoliz sonrası görülen ciddi kanama senaryolarında kanamayı durdurmak için kullanılabilir hale gelmiştir.

Kanama durdurma etkisi ile traneksamik asit, kimi klinik durumda hayat

kurtarıcı potansiyele sahipken yan etki profili sebebiyle de dikkatli kullanılması gereken bir ilaçtır. Güncel literatürde traneksamik asidin mortaliteyi azalttığına dair yayınlar mevcut olmakla beraber, aslında sağkalıma faydası olmadığını raporlayan yayınlar da mevcuttur^{3,4}. Bazı yayınlarda özellikle venöz tromboembolik olaylarda artışa neden olması gibi önemli yan etkilerin raporlandığı düşünüldüğünde, traneksamik asit, tıpkı tüm tedaviler gibi, kar-zarar hesabının doğru bir şekilde yapılarak kullanılması gereken bir ilaçtır⁴. Literatürdeki yayınlarda raporlanan çelişkili sonuçlar, çalışmalardaki metodolojik farklılıklardan ve hatalardan kaynaklanabileceği gibi, farklı klinik senaryolarda traneksamik asidin etkisinin farklı sonuçlar veriyor olabileceğinden dolayı da olabilir. Bu bağlamda traneksamik asidi, tüm kanama durumlarında kullanmak yerine etkili olduğu klinik durumları belirleyip sadece uygun senaryolarda uygulamak daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Bu klinik politika rehberi, Türkiye Acil Tıp Derneği – Araştırma Komitesi (TATD-AKOM) tarafından 2024 yılında hazırlanmış olup traneksamik asidin acil servislerde kullanım endikasyonlarına dair klinisyenler için önemli olan klinik soruları kanıta dayalı

cevaplayarak hekimlere farklı klinik endikasyonlarına dair bir perspektif senaryolarda traneksamik asit kullanımına sunmaktan ziyade ilacın acil servis kullanım dair yol göstermeyi amaçlamıştır. TATD- alanlarına odaklanmıştır. AKOM tarafından hazırlanan bu klinik Kılavuzda yer alan tüm önerilerin özet politika, traneksamik asidin tüm tablosu aşağıda sunulmuştur.

ÖNERİ ÖZETLERİ TABLOSU

SENARYO-1		
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALI HASTALARDA TRANEKSAMİK ASİT KULLANIMI		
Akut GIS kanamalı hastaların acil servis yönetiminde traneksamik asit etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği midir?		
ÖNERİ DÜZEYİ	ÖNERİ AÇIKLAMASI	KANIT DÜZEYİ
Güçlü Karşıt Öneri	Akut alt ve üst gastrointestinal kanamalı hastalarda traneksamik asit tedavisinin mortalite ve tekrar kanama gibi önemli klinik sonuçları açısından fayda sağlamamaktadır. Buna ek olarak, venöz tromboemboli riskini artırdığı göz önüne alındığında, panel olarak akut üst veya alt GIS kanamalı hastalarda traneksamik asit kullanımını önermiyoruz.	Yüksek Kanıt Düzeyi
SENARYO-2		
TRAVMA HASTALARINDA TRANEKSAMİK ASİT KULLANIMI		
Kanamalı veya kanama riski yüksek multitravma hastalarında standart tedavilere ek olarak verilen traneksamik asit etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği midir?		
ÖNERİ DÜZEYİ	ÖNERİ AÇIKLAMASI	KANIT DÜZEYİ
Orta Öneri	Kanamalı veya kanama riski yüksek multitravma hastalarında hastane öncesinde veya hastaneye gelişinden itibaren erken dönemde intravenöz (IV) traneksamik asit verilmesinin mortalite açısından faydalı olduğunu ve acil servislerde veya hastane öncesinde bu hastalarda travmadan sonraki ilk 3-saat içerisinde 1-gr IV bolusu takiben 1-gr 8 saat infüzyon şeklinde traneksamik asidin uygulanmasını öneriyoruz.	Orta Kanıt Düzeyi
Orta Öneri	Travmatik beyin hasarlı (TBH) hastalarının yönetiminde konuyla ilgili en geniş örneklem büyüklüğüne sahip CRASH-3 çalışmasının alt grup analiz sonuçları göz önüne alındığında, orta TBH'lı hastalarda (GKS 9-12) ve herhangi bir intrakraniyal kanaması olan hafif TBH'lı hastalarda (GKS 13-15) ilk 3 saat içinde traneksamik asit uygulamasının mortalite açısından faydası olabileceğinden dolayı panel olarak bu hastalarda travmadan sonraki ilk 3-saat içerisinde 1-gr IV bolusu takiben 1-gr 8 saat infüzyon şeklinde traneksamik asit uygulanmasını öneriyoruz (Orta kanıt düzeyi).	Orta Kanıt Düzeyi

Zayıf Öneri	TBH ağırlığından bağımsız olarak tüm TBH hastaları göz önüne alındığında ise traneksamik asit tedavisinin erken dönemde rutin uygulanmasının 28 günlük mortalite ve nörolojik sonuçlar üzerinde bir etkisi olmadığı görülmektedir. Bununla birlikte, traneksamik asidin yan etki profili açısından güvenli olması ve CRASH-3 çalışmasının alt grup analiz sonuçlarının ilaç lehine olan dolaylı kanıtları göz önüne alındığında ağır TBH hastalarında da (GKS<9) ilk 3 saat içinde 1-gr IV bolusu takiben 1-gr 8 saat infüzyon traneksamik asit uygulaması düşünülebilir.	Düşük Kanıt Düzeyi
Zayıf Öneri	İntrakraniyal kanaması olmayan hafif TBH'lı hastalarda (GKS 13-15) traneksamik asit uygulamasının faydasına dair kanıt yetersizliğinden dolayı bu hasta grubunda traneksamik asidin rutin olarak kullanımını önermemekteyiz.	Düşük Kanıt Düzeyi

SENARYO-3

TRAVMA DIŞI BEYİN KANAMALRINDA TRANEKSAMİK ASİT KULLANIMI

Travma dışı akut intrakraniyal kanamalı hastalarda standart tedaviye ek olarak kullanılan intravenöz traneksamik asit etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği midir?

ÖNERİ DÜZEYİ	ÖNERİ AÇIKLAMASI	KANIT DÜZEYİ
Orta Öneri	Akut travmatik olmayan intraserebral hemoraji (ISH) hastalarında erken dönemde başlanan intravenöz (IV) traneksamik asit tedavisinin belirgin bir yan etki sıklığında artışa neden olmamakla beraber hematoma büyümesi, mortalite ve nörolojik sekel gibi sonuçlar üzerinde olumlu bir etkisi de bulunmamaktadır. Dolayısıyla panel üyeleri olarak akut ISH hastalarında IV traneksamik asit tedavisinin rutin kullanılmasını önermiyoruz.	Orta Kanıt Düzeyi
Zayıf Öneri	Akut travmatik olmayan SAK hastalarında erken dönemde başlanan iv traneksamik asit tedavisinin belirgin bir yan etki sıklığında artışa neden olmamakla beraber nörolojik sonuçlar üzerinde iyileştirici bir etkisi yok gibi görünmektedir. Dolayısı ile SAK hastalarının yönetiminde erken dönemde traneksamik asidin rutin olarak kullanılmasını önermiyoruz.	Düşük Kanıt Düzeyi

SENARYO-4

HEMOPTİZİLİ HASAKLARDA TRANEKSAMİK ASİT KULLANIMI

Hemoptizi hastalarında standart tedaviye ek olarak kullanılan traneksamik asit etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği midir?

ÖNERİ DÜZEYİ	ÖNERİ AÇIKLAMASI	KANIT DÜZEYİ
Zayıf Öneri	Acil serviste karşılaşılan servis yatışı veya bronkoskopi gibi işlem gerektiren ciddiyyette olan non-masif hemoptizi hastalarında belirgin bir yan etki bildirilmediği için traneksamik asit tedavisi düşünülebilir.	Çok Düşük

		Kanıt Düzeyi
Zayıf Öneri	Nebülize traneksamik asit uygulamasının etkinliğini değerlendiren çalışmalarda nebülize uygulama yolu uygulamaya göre üstün görünse de bu çalışmaların düşük örneklem büyüklüğüne sahip olması ve IV traneksamik uygulama dozlarının standart dozların çok altında olmasından dolayı panel hangi tedavi yolunun tercih edilmesine dair öneri yapmamaktadır.	Çok Düşük Kanıt Düzeyi
Zayıf Öneri	IV traneksamik asit uygulamasında eldeki çalışmalar ve günlük pratik uygulamalarında çok farklı dozlarla karşılaşılsa da panel diğer klinik durumlarda da güvenlik profili hakkında daha fazla bilgi sahibi olduğumuz 1-gr IV bolus uygulamayı takiben 1-gr 8 saat şeklinde infüzyon uygulamasının daha mantıklı olduğunu düşünmektedir.	Çok Düşük Kanıt Düzeyi
Zayıf Öneri	Masif hemoptizi hastalarının yönetiminde traneksamik asit tedavisinin etkinliğine dair kanıt yetersizliği bulunmaktadır. Bununla birlikte masif olmayan hemoptizi hastalarında düşük düzey kanıtların sağladığı dolaylı kanıtlar göz önüne alındığında embolizasyon/bronkoskopi gibi girişimlerin gecikeceği vakalarda traneksamik asit kullanımı düşünülebilir.	Çok Düşük Kanıt Düzeyi

SENARYO-5

BURUN KANAMALI HASTALARDA TRANEKSAMİK ASİT KULLANIMI

Burun kanamalı hastalarda standart müdahalelere alternatif olarak uygulanan lokal traneksamik asit uygulaması etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği midir?

ÖNERİ DÜZEYİ	ÖNERİ AÇIKLAMASI	KANIT DÜZEYİ
Zayıf Öneri	Lokal traneksamik asit uygulaması sonrası eksternal nazal kompresyon uygulaması ile genel olarak anterior nazal tampon veya plasebo uygulamalarında birbirinden çelişkili sonuçlar olmakla birlikte traneksamik asit tedavisinin daha kötü olduğuna dair bir sonuç bulunmamaktadır. Özellikle anterior nazal tampon uygulamanın rahatsız edici etkisi göz önüne alındığında ve bildirilmiş bir yan etkisi olmadığı için acil servislerde traneksamik asidin lokal uygulamasının epistaksis yönetiminde acil servis hekimleri için potansiyel bir alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.	Düşük Kanıt Düzeyi
Zayıf Öneri	Traneksamik asidin hangi lokal yöntemi ile uygulanacağı ve optimal ilaç dozunun ne olacağına dair çelişkili ve yetersiz kanıt olduğundan dolayı bu konuda öneri yapmamakta ve lokal protokollere göre hareket edilmesini uygun bulmaktadır.	-

METOT

Bu klinik politika rehberi hazırlanırken "*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*" (GRADE) yaklaşımı esas alınarak ve literatürdeki kanıtların değerlendirilmesi ile hazırlanmıştır⁵. Rehberdeki öneriler hazırlanırken literatürdeki kanıtların seviyesi dikkate alınmıştır. Kanıtların yetersiz ya da çelişkili olduğu durumlarda ilgili klinik sorular, TATD-AKOM danışma kurulu üyeleri tarafından oylama yapılarak çoğunluk kararı esasına göre cevaplanmıştır. Oluşturulan bu klinik politika rehberi öncelikle TATD ve AKOM web sitelerinde yayınlandı, sosyal medya üzerinden duyuruldu ve TATD ile ilişkili yayın organları tarafından yayınlanmıştır. TATD-AKOM klinik politika rehberlerinin çok önemli gelişmeler olduğu takdire daha erken güncellenme opsiyonu açık olmakla beraber rutin olarak her 3 yılda bir güncellenmesi kararlaştırılmıştır.

Klinik Soruların Belirlenmesi

TATD-AKOM danışma kurulu tarafından öncelikli olarak oluşturulması gereken klinik politika konu başlıkları belirlendi. Kararlaştırılan konu başlıklarına dair sahadan klinik soru toplandı. Bu amaçla TATD ve AKOM web sitesi ve sosyal medya araçları kullanılarak duyurular yapıldı, Google Forms kullanılarak klinik sorular toplandı. Belirlenen süre dahilinde (60 gün) toplanan klinik sorular sonlanımın yanıtlanma ihtiyacı önceliğine göre 9'lu Likert ölçeği kullanılarak AKOM danışma kurulu üyeleri tarafından oylandı (1-3; kritik ve önemli olmayan sonlanım, 4-6; kritik olmayan ama önemli sonlanım, 7-9; kritik sonlanım). Oylama sonucunda kritik olmayan ama önemli sonlanımlar ile kritik sonlanımlar kanıta

dayalı olarak cevaplanmaya uygun olarak değerlendirildi.

Sistemik Literatür Taraması ve Makalelerin Belirlenmesi

Belirlenen her klinik soru için SCOPUS, MEDLINE ve WOS veri tabanlarında belirlenen anahtar kelimeler kullanılarak sistemik literatür taraması yapılmış ve ilgili klinik soruya ait kısımda paylaşılmıştır.

Her klinik soru için yapılan sistemik literatür taramasında ulaşılan makaleler Rayyan yazılımına ayrı ayrı aktarıldı⁶. Birbirine kör iki hakem tarafından makalelerin ilgili klinik soruyla ilişkili olup olmadıkları makalelerin özet okuması ile değerlendirildi. İki hakemin çelişkili karar verdiği makaleler üçüncü bir hakem tarafından değerlendirildi ve nihai karar bu hakem tarafından verildi.

Kanıtların Sınıflandırılması

Her kritik soru için derlemeye dahil edilen makalelerin kritik okuması en az iki araştırmacı tarafından yapılarak GRADEPro yazılımı kullanılarak ve GRADE yaklaşımına göre kanıt derecelendirilmesi yapıldı (Çok düşük, düşük, orta ve yüksek kanıt düzeyi). Yanlılık (bias) risk değerlendirmesi Rob-2 ve Robins-E araçları kullanılarak yapıldı. Yanlılık risk değerlendirmesi birbirine kör iki hakem tarafından yapıldı, hakemlerin çelişkili karar verdiği makaleleri üçüncü bir hakem değerlendirdi ve nihai karar bu hakem tarafından verildi.

Kanıt Düzeylerinden Öneri Düzeylerinin Belirlenmesi

GRADE yaklaşımı ile oluşturulan kanıt tabloları esas alınarak öneriler uygun öneri düzeylerine göre geliştirilmiştir buna göre öneri düzeyleri aşağıdaki gibi yapılmıştır.

ÖNERİ DÜZEYİ	ÖNERİ AÇIKLAMASI
Güçlü Öneri	<p>Uygulamanın faydasının zararından aşikâr şekilde fazla olduğu orta veya yüksek kanıt düzeyleri ile desteklenen öneriler.</p> <p>Özellikle kritik sonlanımlar söz konusu olduğunda düşük kanıt düzeylerine rağmen araştırılan uygulamanın aşikâr şekilde faydalı olduğunun panel üyelerinin büyük çoğunluğu tarafından düşünüldüğü öneriler.</p>
Orta Öneri	<p>Uygulamanın faydasının zararından fazla olduğu konusunda birbirinden çelişkili orta veya yüksek düzey kanıtların olduğu öneriler.</p> <p>Faydanın zarardan fazla olduğunu destekleyen kanıtların düşük veya çok düşük seviyeye sahip olması.</p>
Zayıf Öneri	<p>Uygulamanın faydasının zararından fazla olduğu konusunda birbirinden çelişkili düşük veya çok düşük düzey kanıtların olduğu öneriler.</p> <p>Uygulamanın faydasına dair panel üyeleri arasında görüş ayrılığı olan başlıklar.</p>

KARŞIT ÖNERİ DÜZEYİ	KARŞIT ÖNERİ AÇIKLAMASI
Güçlü Karşit Öneri	<p>Uygulamanın zararının faydasından aşikâr şekilde fazla olduğu orta veya yüksek kanıt düzeyleri ile desteklenen öneriler.</p> <p>Özellikle kritik sonlanımlar söz konusu olduğunda düşük kanıt düzeylerine rağmen araştırılan uygulamanın aşikâr şekilde zararlı olduğunun panel üyelerinin büyük çoğunluğu tarafından düşünüldüğü öneriler.</p>
Orta Karşit Öneri	<p>Uygulamanın zararının faydasından fazla olduğu konusunda birbirinden çelişkili orta veya yüksek düzey kanıtların olduğu öneriler.</p> <p>Zararının faydasından fazla olduğunu destekleyen kanıtların düşük veya çok düşük seviyeye sahip olması.</p>
Zayıf Karşit Öneri	<p>Uygulamanın zararının faydasından fazla olduğu konusunda birbirinden çelişkili düşük veya çok düşük düzey kanıtların olduğu öneriler.</p> <p>Uygulamanın zararına dair panel üyeleri arasında görüş ayrılığı olan öneriler.</p>

Bu klinik politika rehberi acil servislerde çalışan doktorlarına yönelik bir tavsiye metni özelliğinde bir rehberdir. Hasta kapsamı ise acil servislere başvuran erişkin hastalar olup çocuk hastalar rehber dışı bırakılmıştır. TATD-AKOM klinik politika rehberleri, güncel literatürden kanıta dayalı cevaplar ve öneriler içermesi sebebiyle TATD-AKOM'un resmi görüşünü yansıtmaktadır. Bununla birlikte hekimler için kesin ve nihai öneriler değildir. TATD-AKOM, son kararı verirken hekimlerin tecrübelerine ve hastaların tercihlerine saygı duyar.

KRİTİK OLMAYAN AMA ÖNEMLİ SORULAR

Bu rehberde sırasıyla aşağıdaki klinik senaryolardaki traneksamik asit kullanımı ile ilgili klinik sorular yanıtlanacaktır;

Senaryo 1: Akut gastrointestinal (GİS) kanamalı hastaların acil servis yönetiminde traneksamik asit etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği midir?

Güçlü Karşıt Öneri:

1. Akut üst ve alt GİS kanamalı hastalarda traneksamik asit tedavisi mortalite ve tekrar kanama gibi önemli klinik sonuçları açısından fayda sağlamamaktadır. Buna ek olarak, venöz tromboemboli riskini artırdığı göz önüne alındığında, panel olarak akut üst ve alt GİS kanamalı hastalarda traneksamik asit kullanımını önermiyoruz. (Yüksek Kanıt Düzeyi)

Orta Öneri: Yok.

Zayıf Öneri: Yok.

Öneri gerekçeleri ve arka plan

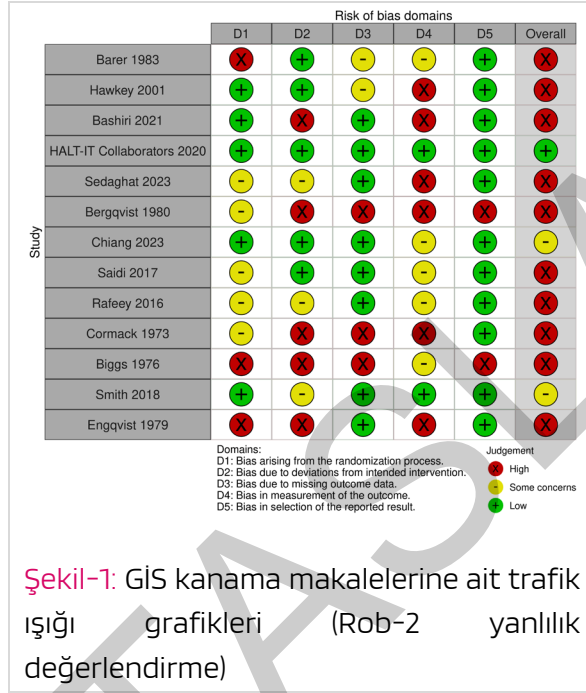
Akut gastrointestinal sistem (GİS) kanaması acil servislerde sık karşılaşılan önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden birisidir. Endoskopik yöntemler ile kanama odağının belirlenmesi ve durdurulması GİS kanamalı hastaların yönetimlerinin köşe taşı oluştursa da erken dönemde özellikle sıvı resüsitasyonu, proton pompa inhibitörleri, somatostatin, eritromisin gibi çeşitli tedaviler de uygun endikasyonlarda kullanılabilir^{7,8}. Bu tedavilere ek olarak üzerinde tartışmaların devam ettiği bir başka uygulama ise bir antifibrinolitik olan traneksamik asit uygulamasıdır. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) 2021 tarihli "*Non-varis Üst GİS Kanama Kılavuzunda*" traneksamik asit kullanımını önermez iken, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016 tarihli "*16 Yaş Üzeri Üst GİS Kanama Kılavuzu*" ve American College of Gastroenterology (ACG) derneğinin 2021 tarihli "*Üst GİS ve Ülser Kanama Kılavuzunda*"TA kullanımı ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır⁷⁻⁹. Bununla birlikte farklı klinik senaryolarda traneksamik asidin etkinliği gösterildiği için GİS kanamalı hastalarda da kullanılıp kullanılmayacağı konusunda hekimler arasında farklı görüşler bulunmaktadır. Bu rehberde acil serviste akut GİS kanama hastaları ile karşılaşan acil servis hekimlerinin GİS kanamanın erken dönem yönetiminde traneksamik asit kullanımıyla ilgili kanıta dayalı önerilerde bulunulması hedeflenmiştir.

Çalışmaların Seçimi

İlgili anahtar kelimeler (Ek Dosya-1) ile yapılan sistematik literatür taraması sonucu 206 makaleye ulaşıldı. Araştırma sorusu ile ilişkili olan toplam 28 makale içinde yeterli

sayıda RKÇ tasarımı çalışması olması nedeniyle toplam 13 RKÇ değerlendirmeye alındı (Ek Dosya-2).

Cochrane Rob-2 aracı kullanılarak yapılan yanlılık değerlendirmesi sonucunda 1 makalenin düşük, 2 makalenin orta ve 10 makalenin de yüksek yanlılık riski içerdiği tespit edildi (Şekil-1). Düşük ve orta yanlılık içeren 3 makalenin tedavi kolunun ya da sonlanımlarının farklı olmasından dolayı meta-analize uygun olmadıkları kararlaştırıldı. İlgili klinik soru yanıtlanırken öncelikle düşük ve orta riskli 3 RKÇ esas alındı. Çalışmaların özeti Ek-Tablo-1'de sunulmuştur.



Çalışmalara Genel Bakış ve Sonlanım Noktaları

Mevcut çalışmalarda temelde traneksamik asit etkinliği araştırılmış ancak bazen sonlanım noktaları bazen de karşılaştırılacak grup tercihinde farklılıklar mevcuttu.

Bu konudaki hem en büyük çalışma olan hem de tek düşük yanlılık riski içeren çalışma 2020 yılında yayınlanmış olan HALT-

IT çalışmasıdır. 15 ülke ve 164 hastanede yapılan HALT-IT çalışması ciddi üst veya alt GIS kanaması olan (ölüm riski olan, hipotansif olan, taşikardik veya şok bulguları olan veya transfüzyon ihtiyacı olan veya acil endoskopi ve/veya cerrahi girişim ihtiyacı olan) yetişkin hastalarda yapılmış. İntravenöz (IV) traneksamik asit ve plasebonun karşılaştırıldığı çalışmada birincil sonlanım olarak kanamaya bağlı 5 günlük mortalite esas alınmış olup 24 saatlik ve 28 günlük mortalite ve tekrar kanama gibi sonlanımlar da ayrıca analiz edilmiş. Toplam 12009 hasta üzerinde yapılan çalışmada modifiye ITT analizi yapılmış olup analizler ilk tedavinin verilebildiği 11952 hasta üzerinden yapılmış. Primer sonlanım açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiş: 5 gün içinde kanamaya bağlı ölüm, traneksamik asit grubunda 222 hastada (%4) ve plasebo grubunda 226 hastada (%4) meydana gelmiş (RR 0.99, %95 GA 0.82 ile 1.18).

İkincil sonlanımlar (24 saat içinde kanamaya bağlı ölüm, 28 gün içinde kanamaya bağlı ölüm, 24 saat içinde yeniden kanama, 5 gün içinde yeniden kanama, 28 gün içinde yeniden kanama) açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış.

HALT-IT çalışması, geniş yan etki profilinin de analiz edildiği nadir çalışmalardan biridir. Arteriyel tromboembolik olaylar (miyokard enfarktüsü veya inme) traneksamik asit grubunda ve plasebo grubunda benzer bulunmuş (42'ye (%0.7) karşılık 46 (%0.8), RR 0.92, 0.60 ile 1.39). Venöz tromboembolik olaylar (derin ven trombozu veya pulmoner emboli) traneksamik asit grubunda plasebo grubuna göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuş (48'e (%0.8) karşılık 26 (%0.4); RR

1.85, %95 GA, 1.15 ile 2.98). Özetle, HALT-IT çalışmasında traneksamik asit, mortalite ve tekrar kanamayı önleme açısından herhangi bir fayda sunmazken, venöz tromboemboli açısından zararlı etkileri olduğu tespit edilmiş. Öyle ki HALT-IT yazarları ilgili otoritelere traneksamik asidin GİS kanama lisansının yeniden değerlendirilmesi gerektiği uyarısını yapmaktadırlar⁴.

Orta yanlılık riskine sahip 2 RKÇ'den ilki olan, 100 hasta üzerinde yapılan ve 2018'de yayınlanmış olan Smith ve arkadaşlarının çalışması alt GİS kanamalı erişkin hastalarda yapılmış. Traneksamik asidin oral yolla verildiği ve plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada hemoglobin düşüşü, transfüzyon ihtiyacı, hastane kalış süresi tekrar başvuru ve komplikasyon sonlanımları değerlendirilmiş. Hiçbir sonlanım açısından (hemoglobin düşüşü, transfüzyon verilenlerin oranları ve transfüzyon miktarları, hastane kalış süresi, tekrar başvuru ve komplikasyonlar) gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiş¹⁰.

2023 tarihli ve orta yanlılık riskli olan ve 20 yaş üstü erişkin hastalarla yapılmış olan diğer çalışmada endoskopik olarak kanamanın olduğu hastalar dahil edilmiş. İlk endoskopiden 4 gün içerisinde erken tedavi başarısızlığı birincil sonlanım olarak değerlendirilmiş. 60 hastanın dahil edildiği bu çalışmada erken tedavi başarısızlığı traneksamik asit grubunda anlamlı şekilde daha az olarak raporlanmış (sırasıyla %6.7 ve %30, p=0.042). Hem univaryant hem de multivaryant analizlerde traneksamik asit grubunda erken tedavi başarısızlığı daha az olarak bulunmuş ancak her iki analizde de %95 GA'larının oldukça geniş olması dikkat çekicidir (univaryant analiz: RR 0.17, %95 GA

0.03 ile 0.85; p=.032), (multivariate analiz: RR 0.10, %95 GA 0.01 ile 0.87; p= 0.037)¹¹.

GİS kanamada traneksamik asit kullanımını araştıran 13 RKÇ içerisinde yüksek riskli olan 10 makalenin tamamı üst GİS kanamalı hastalarda yapılmış. Bunlardan 6'sında müdahale grubunda traneksamik asit IV olarak uygulanırken, 2 tanesinde traneksamik asit PO, 2 tanesinde de nazogastrik tüpten uygulanmış. Bu makalelerin çoğunluğunda traneksamik asit, plasebo ile karşılaştırılmasına rağmen bir tanesinde epinefrinli saline ile, bir tanesinde traneksamik asit, plasebo ve cimetidine ile ayrı ayrı, bir tanesinde de traneksamik asit, lansoprazole, plasebo ve traneksamik asit + lansoprazole ile ayrı ayrı karşılaştırılmış⁷⁻¹⁶.

Yüksek yanlılık riskli 10 makalenin 8 tanesinde gruplar mortalite oranları açısından karşılaştırılmış ve 7 çalışmada fark bulunmazken 775 hasta üzerinde yapılmış 1 çalışmada (Barer ve arkadaşları, 1983) traneksamik asit grubunda plaseboya kıyasla mortalite istatistiksel anlamlı daha az bulunmuş (%6.3 vs %13.5, oranların farkı=%7.2 (%95 GA 1.7 ile 12.7)^{12,14, 16-21}.

6 çalışmada gruplar acil operasyon ihtiyacı açısından karşılaştırılmış ve hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiş^{7,8,11,13-15}.

8 çalışmada kan transfüzyon sonlanımı açısından gruplar karşılaştırılmış ve 5 çalışmada istatistiksel anlamlı fark tespit edilmezken 2 çalışmada traneksamik asit grubunda daha az, bir çalışmada ise traneksamik asit grubunda istatistiksel anlamlı daha fazla kan transfüzyon ihtiyacı olduğu tespit edilmiş^{7-10, 12, 14-16}.

Tekrarlayan kanama açısından grup karşılaştırması yüksek yanlılık riski olan makalelerin 7'sinde, düşük-orta yanlılık riski

olan makalelerin ise 1'inde yapılmış. Bu 8 çalışmanın 6'sında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmezken 2 çalışmada traneksamik asit lehine istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiş^{4,7-11,15,16}.

Sadece 2 çalışmada devam eden kanama sonlanımına bakılmış ve ikisinde de istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiş^{12,19}.

3 çalışmada hastanede kalış süresi açısından gruplar karşılaştırılmış olup ikisinde fark yokken bir çalışmada traneksamik asit lehine istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiş¹³⁻¹⁵.

Yukarıda detaylı şekilde tartışıldığı üzere düşük ve orta yanlılık riskli çalışmaların sonuçları traneksamik asidin hem üst hem de alt GIS kanamalı hastalarda anlamlı bir fayda sunmadığını hatta venöz tromboemboli riskini artırabileceğini belirtmiştir. Her ne kadar yüksek yanlılık riski

içeren makalelerde bazı çalışmalarda bazı sonlanımlar açısından traneksamik asit lehine fayda raporlanmış olsa da gerek bu çalışmalardaki vaka sayılarının azlığı gerek yüksek yanlılık riskleri sebebiyle bu kanıtlar düşük kanıt düzeyi olarak değerlendirilmiştir. Düşük ve orta yanlılık riskli 3 çalışma meta-analiz açısından uygun olmasa da tek düşük yanlılık riskine sahip olan HALT-IT çalışmasındaki çok yüksek hasta sayısı (12009 hasta) göz önüne alındığında, tek başına bu çalışma sonuçları dahi büyük önem taşımaktadır (Ek Dosya -3).

Senaryo 2. Kanamalı veya kanama riski yüksek multitravma hastalarında standart tedavilere ek olarak verilen traneksamik asit etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği midir?

Güçlü Öneri: Yok.

Orta Öneri:

1. Kanamalı veya kanama riski yüksek multitravma hastalarında hastane öncesinde veya hastaneye gelişinden itibaren erken dönemde intravenöz (IV) traneksamik asit verilmesinin mortalite açısından faydalı olduğunu ve acil servislerde veya hastane öncesinde bu hastalarda travmadan sonraki ilk 3-saat içerisinde 1-gr IV bolusu takiben 1-gr 8 saat infüzyon şeklinde traneksamik asidin uygulanmasını öneriyoruz (Orta kanıt düzeyi).

2. Travmatik beyin hasarlı (TBH) hastalarının yönetiminde konuyla ilgili en geniş örneklem büyüklüğüne sahip CRASH-3 çalışmasının alt grup analiz sonuçları göz önüne alındığında, orta TBH'lı hastalarda (GKS 9-12) ve herhangi bir intrakranial kanaması olan hafif TBH'lı hastalarda (GKS 13-15) ilk 3 saat içinde traneksamik asit uygulamasının mortalite açısından faydası olabileceğinden dolayı panel olarak bu hastalarda travmadan sonraki ilk 3-saat içerisinde 1-gr IV bolusu takiben 1-gr 8 saat infüzyon şeklinde traneksamik asit uygulanmasını öneriyoruz (Orta kanıt düzeyi).

Zayıf Öneri:

3. TBH ağırlığından bağımsız olarak tüm TBH hastaları göz önüne alındığında ise traneksamik asit tedavisinin erken dönemde rutin uygulanmasının 28 günlük

mortalite ve nörolojik sonuçlar üzerinde bir etkisi olmadığı görülmektedir. Bununla birlikte, traneksamik asidin yan etki profili açısından güvenli olması ve CRASH-3 çalışmasının alt grup analiz sonuçlarının ilaç lehine olan dolaylı kanıtları göz önüne alındığında ağır TBH hastalarında da (GKS<9) ilk 3 saat içinde 1-gr IV bolusu takiben 1-gr 8 saat infüzyon traneksamik asit uygulaması düşünülebilir. (Düşük kanıt düzeyi).

4. İntrakraniyal kanaması olmayan hafif TBH'lı hastalarda (GKS 13-15) traneksamik asit uygulamasının faydasına dair kanıt yetersizliğinden dolayı bu hasta grubunda traneksamik asidin rutin olarak kullanımını önermemekteyiz.

Öneri gerekçeleri ve arka plan

Travma halen dünyadaki en önemli mortalite nedenlerindedir ve Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl dünyada yaklaşık dört milyon kişi travma nedeniyle hayatını kaybetmektedir²². Bu sebeple travma hastalarında risk sınıflamasının yapılması tanı ve tedavi konularındaki yenilikler halen güncel çalışma başlıklardandır. Özellikle traneksamik asidin çeşitli travma popülasyonlarında sonlanıma olan etkisi, son yıllarda ses getiren ve oldukça büyük çok merkezli çalışmalarla test edilmiştir. Ancak bu çalışmalar doğası gereği metodolojik olarak birbirleriyle farklılık göstermektedirler.

Bu rehberde travma hastaları, mevcut çalışmaların odak noktasına göre "genel travma" ve "kafa travması" olarak iki ayrı kategoride incelenmiş ve traneksamik asit uygulamasının bu hasta gruplarında çeşitli sonuçlara olan etkileri kanıta dayalı

bir şekilde ele alınarak önerilerde bulunulması hedeflenmiştir.

Çalışmaların Seçimi

Travma ve traneksamik asit ile ilgili anahtar kelimeler ile yapılan literatür taramasında toplam 62 çalışma saptandı (Ek Dosya-1). Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra toplam 18 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) değerlendirmeye alındı (Ek Dosya-2) ²³⁻⁴⁰. Yeterli sayıda RKÇ olması üzerine bu konudaki sorulara sadece RKÇ'ler ile kanıta dayalı yanıt verilmesine karar verildi.

Makalelerin Cochrane Risk of Bias-2 (RoB-2) aracı kullanılarak yapılan yanlılık değerlendirmesi sonucunda genel travma alt başlığında olan 5 makalenin hepsi düşük riskli olarak ²³⁻²⁷ kafa travması alt başlığındaki 13 makaleden 9'u yüksek riskli, 2'si orta riskli, 2'si ise düşük riskli olarak değerlendirildi ²⁸⁻⁴⁰, (Şekil-2). Çalışmaların ayrıntılı özeti Ek tablo-2'de sunuldu.

Sonuç olarak 18 RKÇ'nin 5'i genel travma ve 13'ü kafa travması alt başlıklarında ayrıca ele alınarak tartışıldı.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
CRASH-2, 2010	+	+	+	+	+	+
EI-Menyar, 2021	+	+	+	+	+	+
Negahi, 2021	+	+	+	+	+	+
Guyette, 2021	+	+	+	+	+	+
PATCH, 2023	+	+	+	+	+	+
Rowell, 2020	+	-	+	+	+	-
Jokar, 2017	-	+	+	+	+	-
CRASH-3, 2019	+	+	+	+	+	+
Yutthakasemsunt, 2013	+	+	+	+	+	+
Chakroun-Walha, 2018	+	+	+	+	+	+
Mojalal, 2020	-	+	+	+	-	+
Atia, 2021	-	-	+	+	+	+
Fakharian, 2019	+	+	+	+	-	+
Safari, 2021	+	+	+	+	-	+
Fathey, 2021	-	-	+	+	+	+
Fakharian, 2018	-	-	+	-	+	+
Mousavinejad, 2020	+	+	+	+	+	+
Ebrahimi, 2019	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
High
Some concerns
Low

Şekil-2: Travma hastalarında traneksamik asit kullanımına ait makalelerin trafik ışığı grafikleri (Rob-2 yanlılık değerlendirme).

Senaryo 2A: Kanamalı veya kanama riski yüksek genel multitravma hastalarında standart tedavilere ek olarak verilen traneksamik asit etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği midir?

Çalışmalara Genel Bakış ve Sonlanım Noktaları

Literatürdeki RKÇ'lerin beşi direkt olarak genel travma hastalarından oluşmakta olup hepsi düşük yanlılık riskine sahipti ²³⁻²⁷. Bu çalışmalarda temel bir prensip olarak kafa travması bir dışlama kriteri olarak tanımlanmamış olsa da en ağır yaralanma bölgesi kafa bölgesi olan, penetran kafa travması olan veya beyin dokusunun ekspozite olduğu çok ağır kafa travmalarının dışlandığı görüldü. Çalışmalarda uygulanan traneksamik asit tedavi protokollerine genel olarak bakıldığında traneksamik asit ve plasebo karşılaştırması yapılmakla birlikte EI-Menyar ve arkadaşlarının çalışmasında hastane öncesi rutin olarak uygulanan 1-gr traneksamik asit sonrasında hastane içinde devam doz olarak 1-gr traneksamik asit dozunun uygulanıp uygulanmamasının etkisi araştırılmıştır ²³⁻²⁷. Çalışmaların beşinde de sonlanım olarak 28-günlük mortalitenin, kan ürünü ihtiyacının ve tromboembolik olay sıklığının raporlandığı görüldü.

Genel travma hasta popülasyonunda 28-gün mortalite verisi sunan en büyük çalışma 2010 yılında yayınlanan CRASH-2 çalışmasıdır ve toplamda 20127 hastanın verisi analiz edilmiştir ²³. Sonuçlara göre traneksamik asit grubunun %14.5'i, plasebo grubunun ise %16'sı herhangi bir sebepten ölmüş ve gruplar arasında traneksamik asit lehine istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur

(p=0.0035, RR 0.91, %95 GA 0.85 ile 0.97). Mortalite sebepleri değerlendirildiğinde traneksamik asit grubunda kanamaya bağlı ölümlerin anlamlı olarak daha az görüldüğü dikkati çekmektedir (p=0.0077, RR 0.85, %95 GA 0.76 ile 0.96)).

CRASH-2 çalışmasında gruplar arasında kan ürünü transfüzyon ihtiyacı oranı ve transfüze edilen medyan kan ürünü üniteleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı raporlanmıştır (sırayla p=0.21, RR 0.98, %95 GA 0.96 ile 1.0 ve p=0.59).

CRASH-2 çalışmasında gruplar arasında ölümcül olan ve olmayan vasküler oklüzyon yan etkiler karşılaştırıldığında, traneksamik asit grubunun %1.7'sinde, plasebo grubunun ise %2'sinde yan etki görüldüğü raporlanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (p=0.084, RR=0.84, %95 GA 0.68 ile 1.02)²³.

Düşük yanlılık riski olarak değerlendirilen bir diğer çalışma PATCH çalışma grubunun 2023 tarihinde 1300 hasta ile gerçekleştirilen ve birincil sonlanım olarak 6-aylık Glasgow Outcome Scale – Extended (GOSE) skorunun karşılaştırıldığı çalışmadır²⁷. Olası ağır travma hastalarına hastane öncesi 1-gr IV bolus ve 1-gr hastane içi idame traneksamik asit uygulanan hastalar ve plasebo grupları arasında birincil sonlanım açısından fark saptanmamıştır (RR 1.00, %95 GA 0.90 ile 1.12, p=0.95). İkincil sonlanımlar incelendiğinde traneksamik asit grubunda %17.3, plasebo grubunda %21.8 oranında 28-günlük mortalite olduğu görülmüş ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (RR= 0.79 (%95 GA 0.63 ile 0.99)). Yan etkiler incelendiğinde ise traneksamik asit grubunda %23.6, plasebo grubunda %19.7 oranında vasküler oklüzif olay görülmüş ve

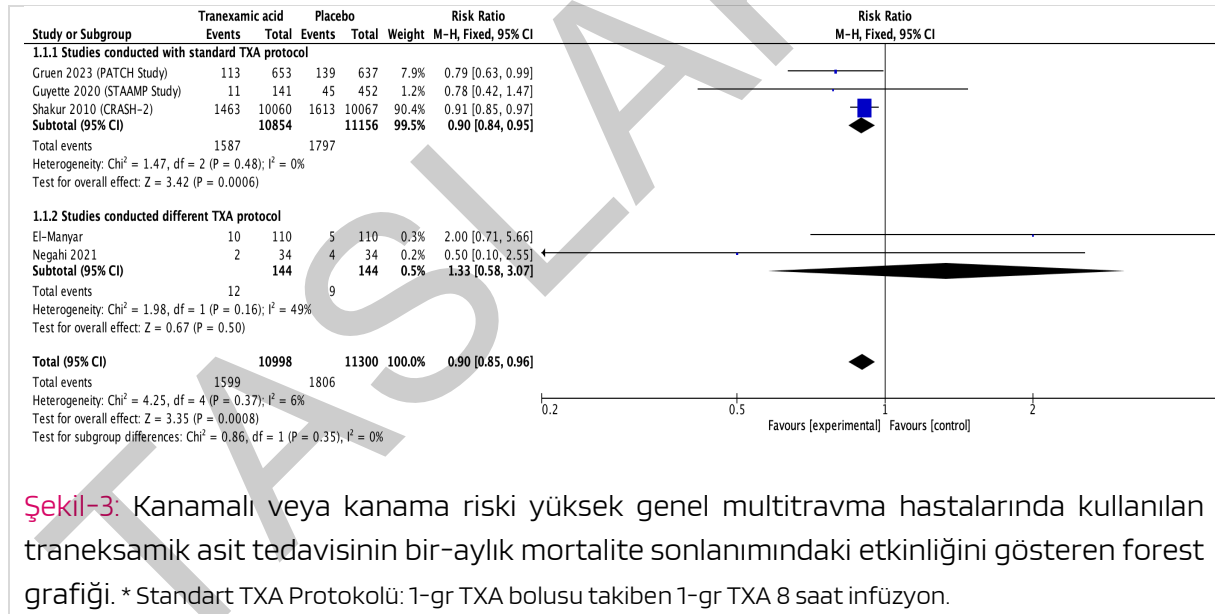
aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (RR 1.20, %95 GA 0.97 ile 1.48).

Guyett'in 2021 tarihli STAAMP çalışmasında 894 travma genel travma hastası ile gerçekleştirdiği çalışmada müdahale grubunda üç farklı traneksamik asit protokolü ile plasebo kolu ile 4 tedavi kolu karşılaştırılmıştır. Hastalara üç farklı zamanda ayrı randomizasyon ve tedavi uygulaması yapılmıştır. Hastane öncesi 1-gr traneksamik asit bolus veya plasebo bolus verilmesi, hastanede 1-gr bolus veya plasebo bolus ve yine hastanede 1-gr traneksamik asit veya plasebo 8 saatte infüzyon verilmesi. Buna göre toplam 4 ayrı tedavi kolu oluşturulmuştur; kontrol kolu her üç fazda da plasebo alan hastalardan oluşurken, azaltılmış traneksamik asit kolu sadece hastane öncesi bolus traneksamik asit alan hastalardan, standart traneksamik asit kolu sadece hastane öncesi bolus traneksamik asit ve hastanede 8 saatlik traneksamik asit infüzyonu olan hastalardan ve son olarak tekrar dozlu traneksamik asit kolu (3-gr traneksamik asit) ise her üç fazda da traneksamik asit tedavisi alan hastalardan oluşmuştur²⁵. Dozdan bağımsız olarak traneksamik asit uygulanmış ve uygulanmamış hastalar karşılaştırıldığında, 30-günlük mortalite sonlanımı açısından traneksamik asit ve plasebo grupları arası fark olmadığı raporlanmıştır (sırayla %8.1 vs %9.9, fark, -%1.8, %95 GA -%5.6 ile %1.9, p=0.17). Benzer olarak 1g ve 2g traneksamik asit uygulanan alt gruplar plasebo ile karşılaştırıldığında mortalite açısından fark görülmemiştir. Ancak 30-günlük mortalite sonlanımında, toplam 3-gr traneksamik asit verilen grupta plasebo grubuna göre anlamlı fark görülmüştür (sırayla %7.3 vs %10; fark -%2.7, %95 GA -%5.0 ile -%0.4, p=0.04). Yine

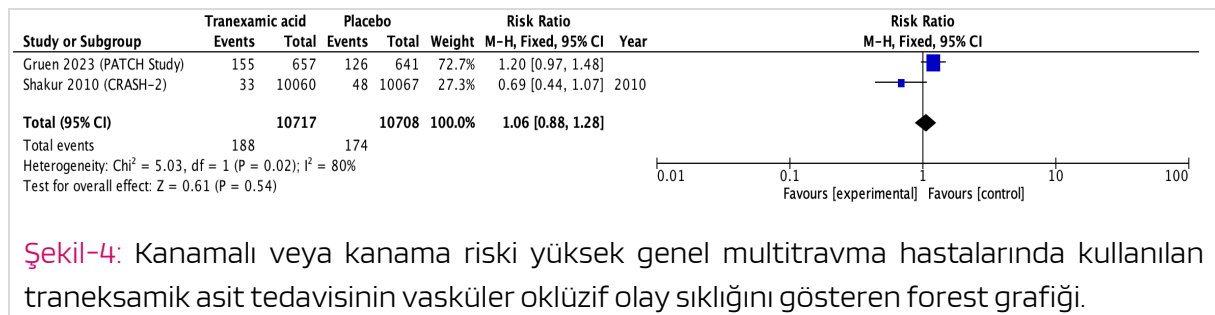
gruplar arasında pulmoner emboli, derin ven trombozu ve kan ürünü ihtiyacı açısından anlamlı fark görülmemiştir (sırayla p=0.78, p=0.83 ve p=0.97).

Günümüzde sıklıkla kullanılan traneksamik asit protokolü 1-gr bolus uygulamayı takiben 1-gr 8 saatte infüzyonu değerlendiren çalışmalarla mortalite sonlanımına yönelik yapılan meta-analizde CRASH-2 ve PATCH çalışmalarının ana sonuçları ile STAAMP çalışmasındaki sadece standart traneksamik asit doz tedavi kolu ile kontrol grubuna ait veriler kullanılmıştır. Buna göre erken dönemde başlanan traneksamik asit tedavisinin 30 günlük mortaliteyi azalttığı görülmektedir (RR 0.90, %95 GA 0.84 ile 0.95). Traneksamik asit dozu ve uygulama açısından farklılıklar içermesi nedeniyle diğer iki çalışmanın mortalite

verileri bir alt grup olarak meta-analize dahil edilmesi ve analizin ana sonlanımı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi tercih edilmiştir^{24,26}. Buna göre bu iki çalışmanın da verisi eklendiğinde ana sonuçlarda önemli bir değişiklik yaratmadığı traneksamik asit tedavisinin 30 günlük mortaliteyi azalttığı görülmektedir (RR 0.90, %95 GA 0.84 ile 0.95) **Şekil-3**. Benzer şekilde PATCH ve CRASH-2 çalışmalarının verileri ile yapılan meta-analizde traneksamik asit tedavisinin plaseboya göre vasküler oklüzyon olay sıklığında bir artışa neden olmadığı görülmektedir (**Şekil-4**).



Şekil-3: Kanamalı veya kanama riski yüksek genel multitravma hastalarında kullanılan traneksamik asit tedavisinin bir-aylık mortalite sonlanımındaki etkinliğini gösteren forest grafiği. * Standart TXA Protokolü: 1-gr TXA bolusu takiben 1-gr TXA 8 saat infüzyon.



Şekil-4: Kanamalı veya kanama riski yüksek genel multitravma hastalarında kullanılan traneksamik asit tedavisinin vasküler oklüzyon olay sıklığını gösteren forest grafiği.

Bu konudaki 5 RKÇ'nin sonuçları bize genel travmalı hastalarda akut dönemde traneksamik asit uygulamasının mortalite açısından anlamlı katkı sunabildiğini göstermektedir. Ek olarak yan etki profili açısından da traneksamik asidin güvenli bir ilaç olduğu çıkarımı da yapılabilmektedir. Bununla birlikte panel olarak özellikle vurgulamak istediğimiz nokta ilgili çalışmaların hasta popülasyonunun kanaması olan hemorajik şokta veya hemorajik şok riski bulunan hastalar olduğudur. Dolayısıyla traneksamik asit tedavisinin tüm multitravma hastalarına değil hasta mortalitesinin özellikle hemoraji kaynaklı olabileceğinden endişe edilen hastalara uygulanmasını panel olarak orta düzey öneri şeklinde önermekteyiz. *[Panel notu: Fayda etkisinin etki büyüklüğünün görece düşük olmasından (RR:0.90 %95 GA: 0.85 ile 0.96) dolayı öneri düzeyi orta olarak belirlenmiştir].*

Senaryo 2B: Travmatik beyin hasarı olan hastalarda standart tedavilere ek olarak verilen traneksamik asit etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği midir?

Çalışmalara Genel Bakış ve Sonlanım Noktaları

Mevcut klinik soruya yönelik yapılan literatür taramasında bulunan 13 adet RKÇ'nin 4 tanesi düşük veya orta yanlılık riskine sahipti. Dolayısı ile mevcut klinik soruya yanıt verilirken bu 4 çalışmaya ağırlık verilmiş yine yüksek yanlılık riskine sahip çalışmalar Tablo-2'de özetlenmiştir. 4 çalışmanın biri hariç tüm çalışmalar orta – ağır şiddette kafa travması hastaları ile planlandığı görüldü²⁸⁻³⁰. Yalnızca bir çalışmada dahil etme kriteri kafa travması sonrasında kafa içi kanama saptanması şeklinde belirlenmişti³¹. Çalışmaların çoğu 28-günlük mortalite, 6-aylık iyi nörolojik sonlanım ve tromboemboli komplikasyonlarını raporladığı görüldü.

Konu hakkında yapılmış en büyük çalışma 2019 yılında yayınlanan plasebo ile bolus 1-gr traneksamik asit uygulamasını takiben 1-gr traneksamik asit 8 saat infüzyon protokolünün karşılaştırıldığı CRASH-3 çalışmasıdır²⁹. Bu çalışmaya 12,639 hasta randomize edilmiş ve bunlardan 9127 hastaya ilk 3 saat içinde dahil edildiği gruba ait tedavi başlanabilmiştir. Gruplar arasında, çalışmanın birincil sonlanımı olan 28-günlük mortalite açısından anlamlı fark olmadığı raporlanmıştır (traneksamik asit %18.5, plasebo %19.8, RR 0.94, %95 GA 0.86 ile 1.02). Bu çalışmada GKS 3 olan ve pupil yanıtı olmayan hastalar dahil edilmeden analiz tekrarlandığında gruplar arası farkın bir miktar daha arttığı ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamadığı görülmüştür

(traneksamik asit=%12.5, plasebo=%14, RR 0.89, %95 GA 0.80 ile 1.00). Bu analiz sadece hafif ve orta TBH (GKS 9- 15) hastaları ile tekrarlandığında traneksamik asit lehine istatistiksel olarak anlamlı mortalite azalması olduğu yazarlar tarafından raporlanmıştır (traneksamik asit %5.8 vs Plasebo %7.5, RR 0.78, %95 GA 0.64 ile 0.95).

CRASH-3 çalışmasının ikincil sonlanımlarından olan 28 günlük fonksiyonel sağkalım değerlendirildiğinde, traneksamik asit grubunun Disability Rating Scale (DRS) ortalaması 4.99 ±7.6 plasebo grubunun DRS ortalaması ise 5.03 ±7.6 olarak hesaplanmış ve gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde tüm vasküler oklüzif hadiseler karşılaştırıldığında gruplar arası fark bildirilmemiştir (RR 0.98, %95 GA 0.74 ile 1.28).

Bir diğer düşük yanlılık riski olan RKÇ Yutthakasemsunt ve arkadaşlarının 2013 yılında toplam 238 kafa travması hastasını randomize ettiği ve birincil sonlanım olarak progresif intrakranial kanama gelişme oranlarının karşılaştırıldığı çalışmadır (30). Bu çalışmada birincil sonlanım açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı raporlanmıştır (RR=0.65, %95 GA 0.4 ile 1.05). Söz konusu çalışmada ikincil sonlanım olarak kötü GOS sonucu (unfavorable GOS outcome) ve mortalite değerlendirilmiş ve bu sonlanımlar açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırayla RR 0.76, %95 GA 0.46 ile 1.27 ve RR 0.69, %95 GA 0.35 ile 1.39).

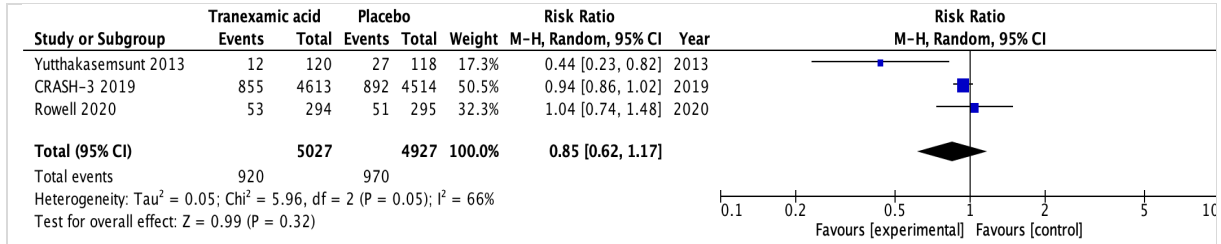
Orta düzey yanlılık riskine sahip çalışmalardan olan 2020 tarihli Rowell ve arkadaşlarının çalışmasında toplam 966 orta ve ağır TBH'lı hasta randomize edilmiş ve iki ayrı traneksamik asit tedavi protokolü birbiri ve plaseboyla karşılaştırılmıştır²⁸. Tedavi protokollerinden ilki 1-gr traneksamik asit IV

bolus uygulamasını takiben verilen 1-gr IV 8 saat infüzyon iken, ikincisi toplam doz olan 2-gr traneksamik asit miktarının IV bolus uygulanması ve son olarak plasebo uygulaması idi. Birincil sonlanım 6-ay sonra *Glasgow Outcome Scale Extended* (GOSE) skorunun 4'ün üzerinde olması olarak belirlenmiş ve traneksamik asit verilen iki müdahale kolu birleşik olarak ele alınmıştır. Sonuçlara göre birleşik traneksamik asit grubu ile plasebo grubu arasında 6. ay GOSE>4, 28-günlük mortalite, 6. Ay Disability Rating Scale (DRS), ve intrakranial kanama genişlemesi sonlanımlarında anlamlı fark saptanmamıştır (sırayla p=0.16, p=0.26, p=0.29 ve p=0.16). Çalışmanın yan etki karşılaştırması üç kol arasında gerçekleştirilmiş olmakla birlikte istatistiksel analiz yapılmamıştır. Buna göre bolus+ idame grubunda %4, yalnızca bolus grubunda %9, plasebo grubunda da %10 tromboembolik yan etki görülmüştür. Bu çalışmanın plasebo koluna ait veriler ile günlük pratikte sıklıkla kullanılan 1-gr traneksamik asit bolus uygulama sonrası 8 saat infüzyon protokolü koluna ait mortalite ve vasküler oklüzif verileri, CRASH-3 ve Yutthakasemsunt arkadaşlarının çalışmalarının ana sonuçları ile birlikte 28 günlük mortalite ve vasküler oklüzif sonlanımı meta-analizi yapılırken kullanılmıştır.

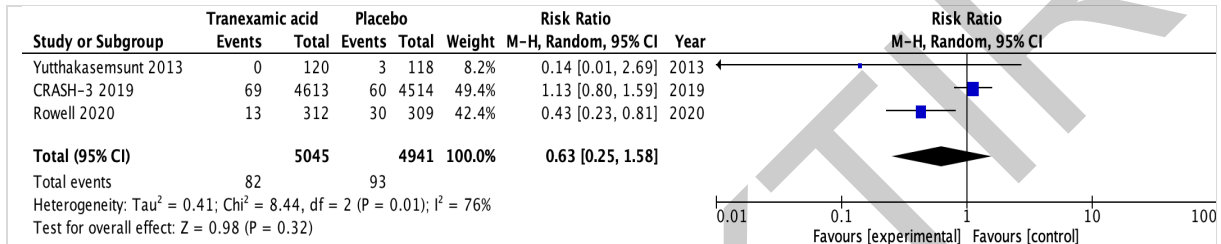
Meta-analiz sonuçları değerlendirildiğinde tüm TBH hastaları dikkate alındığında rutin traneksamik asit tedavisinin 28-günlük mortalite üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür (RR 0.85, %95 GA 0.62 ile 0.17). Vasküler oklüzif olay sıklığı açısından değerlendirildiğinde ise traneksamik asit tedavisinin fazladan bir risk artışına neden olmadığı görülmektedir (RR 0.63, %95 GA 0.25 ile 1.58) [Şekil-5,6](#).

Hasta popülasyonu ve sonlanımı açısından diğer çalışmalardan farklı olan orta yanlılık riskli çalışmalardan diğeri ise 2019 yılında Jokar ve arkadaşlarının toplam 80 hasta randomize ettiği çalışmadır³¹. Bu çalışmaya yalnızca intrakranial kanaması olan hastalar dahil edilmiş ve 1-gr IV bolus ve 1-gr IV idame traneksamik asit uygulamasının kanama hacminde genişlemeye olan etkisi analiz edilmiştir. Sonuçlara göre traneksamik asit uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha az kanama genişlemesi saptanmıştır (p<0.001).

Yüksek yanlılık riskine sahip diğer 9 randomize kontrollü çalışmanın birincil sonlanımları yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklılıklar göstermekte ve genel olarak TXA tedavisinin saptanan hemorajik lezyonların genişlemesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Yine hasta popülasyonlarında ciddi heterojeniteler bulunmaktadır. Son olarak çalışmalarda raporlanan TXA tedavisinin birincil sonlanımlar üzerindeki etkinlik sonuçlarında da heterojenite mevcuttur; üç çalışmada araştırılan birincil sonlanımlarında anlamlı fark raporlanmış iken geri kalan çalışmalarda birincil sonlanımlar açısından farksızlık raporlanmıştır [Ek-Tablo-2](#).



Şekil-5: TBH hastalarında kullanılan traneksamik asit tedavisinin bir-aylık mortalite sonlanımındaki etkinliğini gösteren forest grafiği



Şekil-6: TBH hastalarında kullanılan traneksamik asit tedavisinin vasküler oklüzif olay sıklığını gösteren forest grafiği

Senaryo 3: Travma dışı akut intrakranial kanamalı hastalarda standart tedaviye ek olarak kullanılan intravenöz traneksamik asit etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği midir?

Güçlü Öneri: Yok.

Orta Öneri:

1. Akut travmatik olmayan intraserebral hemoraji (ISH) hastalarında erken dönemde başlanan intravenöz (IV) traneksamik asit tedavisinin belirgin bir yan etki sıklığında artışa neden olmamakla beraber hematoma büyümesi, mortalite ve nörolojik sekel gibi sonuçları üzerinde olumlu bir etkisi de bulunmamaktadır. Dolayısıyla panel üyeleri olarak akut ISH hastalarında IV traneksamik asit tedavisinin rutin kullanılmasını önermiyoruz. (Orta Kanıt Düzeyi)

Zayıf Öneri:

2. Akut travmatik olmayan SAK hastalarında erken dönemde başlanan iv traneksamik asit tedavisinin belirgin bir yan etki sıklığında artışa neden olmamakla beraber nörolojik sonuçları üzerinde iyileştirici bir etkisi yok gibi görünmektedir. Dolayısı ile SAK hastalarının yönetiminde erken dönemde traneksamik asidin rutin olarak kullanılmasını önermiyoruz. (Düşük Kanıt Düzeyi)

Öneri gerekçeleri ve arka plan

Akut intrakranial kanamalar (IKK) iskemik stroke kadar sık karşılaşılsa da benzer oranlarda mortalite oranlarına ve daha yüksek kalıcı engellilik gelişme riskine sahiptir⁴¹. Bu olumsuz etkilerini azaltabilmek için standart tedavilerin yanında erken dönemde uygulanan traneksamik asit başta olmak üzere anti-fibrinolitik tedavilerin etkinliğini inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmakla beraber, bu çalışmaların

odaklandıkları birincil sonuçları, ana sonuçları ve metodolojik düzeyleri arasında farklılıklar göstermektedir. Bu rehberde intrakranial kanamalar altında intraserebral hemoraji (ISH), subaraknoid kanama (SAK) ve iskemik stroke hastalarında trombolitik sonrası gelişen hemoraji başlıkları ayrı başlıklar şeklinde incelenmiş ve bu hasta grupları ile erken dönemde karşılaşılan acil servis hekimlerine yönelik ilgili hasta gruplarının erken dönem yönetimlerinde traneksamik asidin kullanımına dair kanıt dayalı önerilerde bulunulması hedeflenmiştir.

Çalışmaların Seçimi

Tüm travma dışı intrakranial kanamaya (subaraknoid kanama ve intraserebral kanama) ait ilgili anahtar kelimeler (Ek Dosya-1) ile yapılan sistematik literatür taraması sonucu 14 makale elde edildi. ISH ile ilişkili olan makaleler içinde yeterli sayıda RKÇ olması sebebiyle sadece RKÇ tasarımında olan 8 makale ileri değerlendirmeye alındı (Ek Dosya-2)⁴²⁻⁴⁹. Cochrane Rob-2 aracı kullanılarak yapılan yanlılık değerlendirmesi sonucunda 7 makalenin düşük veya orta, 1 makalenin ise yüksek yanlılık riski içerdiği tespit edildi (Şekil-7). SAK ile ilişkili RKÇ sayısının yeterli olması nedeni ile değerlendirmeye toplamda 6 çalışma dikkate alındı⁵⁰⁻⁵⁵. Bu 6 çalışmanın Rob-2 aracı ile yapılan yanlılık değerlendirmesinde 4 makalenin yüksek yanlılık riski içerdiği 2 çalışmanın ise düşük veya orta yanlılık riskine sahip olduğu tespit edildi (Şekil-8). Çalışmaların popülasyonları, uygulanan tedavi protokolleri birincil ve ikincil sonuçları noktaları ile ana bulguları içeren özetleri Ek-Tablo-3 de sunulmuştur.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Sprigg 2014	+	+	+	+	+	+
Arumugam 2015	-	-	+	+	-	-
Sprigg 2018	+	+	+	+	+	+
Meretoja 2020	+	+	+	+	+	+
Liu 2021	+	+	+	+	+	+
Arumugam 2023	-	-	+	+	+	-
Polymeris 2023	+	+	+	+	+	+
Yassi 2024	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
High (Red circle)
Some concern (Yellow circle)
Low (Green circle)

Şekil-7: Travma dışı intraserebral hemorajili hastalarda traneksamik asit kullanımına ait makalelerin trafik ışığı grafikleri (Rob-2 yanlılık değerlendirme)

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Chandra B. 1978	-	-	-	+	-	-
Vermeulen 1984	+	-	+	-	+	-
Tsementzis 1990	+	-	-	-	-	-
Roos 2000	+	+	+	+	+	+
Hillman 2002	-	-	+	-	-	-
Post 2021	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
High (Red circle)
Some concern (Yellow circle)
Low (Green circle)

Şekil-8: Travma dışı subaraknoid kanamalı hastalarda traneksamik asit kullanımına ait makalelerin trafik ışığı grafikleri (Rob-2 yanlılık değerlendirmesi)

Senaryo 3A: Travma dışı akut intraserebral hemorajili (İSH) hastalarda standart tedaviye ek olarak kullanılan intravenöz traneksamik asit etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği midir?

Çalışmalara Genel bakış ve Sonlanım Noktaları

Mevcut çalışmalarda temel olarak traneksamik asit 1-gr intravenöz (IV) bolus uygulama sonrası 1-gr IV 8 saatte infüzyon şeklindeki protokolün akut İSH

hastalarındaki etkinliği araştırılmıştır. Sadece Arumugam ve arkadaşlarının 2023 tarihli çalışmalarında standart 2-gr traneksamik asit protokolüne ek olarak üçüncü bir grup olarak 1-gr IV bolus uygulama sonrası 2-gr 8 saatte infüzyon uygulama şeklinde ayrı bir 3-gr traneksamik asit protokolü kullanılmıştır⁴⁶. Ancak bu rehberde ilgili çalışmanın sadece 2-gr protokolüne ait veriler kullanılmıştır. Çalışma popülasyonları dikkate alındığında Polymeris ve ark'larının çalışması hariç tüm çalışmalarda akut İSH hastaları temel dahil edilme popülasyonu olarak belirlenmiş ve antikoagülasyon kullanımı bir dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte Polymeris ve ark'larının çalışmasında hedef popülasyon yeni kuşak oral koagülan (YOAK) ilişkili akut İSH hastaları belirlenmiştir⁴⁷. Bu nedenle bu çalışmanın verileri rehber boyunca tekil olarak ayrıca tartışılmıştır. Mevcut çalışmaların sonlanım noktalarında farklılıklar mevcuttur. Bu nedenle çalışmalarda raporlanan mortalite, nöroklonik sonlanım (modifiye rankin skoru), hematoma büyümesi ve güvenlik sonlanımları ayrı başlıklar şeklinde ele alınmış ilgili sonlanımı raporlayan ortak çalışmalar ile analizler gerçekleştirilmiştir.

a) 90. Gün Modifiye Rankin Skoru (mRS): Akut İSH olan hastalarda uygulanan traneksamik asidin plasebo ile karşılatıran ve 90. gün mRS skorları üzerinde nöroklonik sonlanım raporlayan ve verileri meta-analize uygun 4 çalışma mevcuttur^{43-45, 49}. Buna göre akut İSH hastalarında traneksamik asit tedavisinin 90. gün sonunda mRS skorları 3'ün altında olan veya stroke öncesi bazal mRS skoruna dönen hastaların oranları açısından fark yaratmadığı görülmektedir (RR: 1.03, %95 GA 0.92 ile 1.16) (Şekil-9A). Sonlanım raporlamadaki farklılıkları veya popülasyon

farkı nedeni ile meta-analize dahil edilmeyen çalışmalardan Arumugam ve ark'larının TANICH-II çalışmasında 30. Gün mRS değerleri raporlanmış ve traneksamik asit ve plasebo grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir⁴⁶. Sprigg ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları pilot çalışmada ise 90. gün mRS değerleri ortalama ve standart sapma olarak raporlanmış olup her iki grup arasında fark olmadığı raporlanmıştır (mRS: 3.6 ±1.9 vs 3.4 ±2.1, p 0.82)⁴². Son olarak YOAK ilişkili akut ISH hastaları ile gerçekleştirilen TICH-NOAC çalışmasında ise Polymeris ve ark'ları yine traneksamik asit tedavisinin 90. Gün mRS değerleri arasında anlamlı fark yaratmadığını göstermişlerdir⁴⁷.

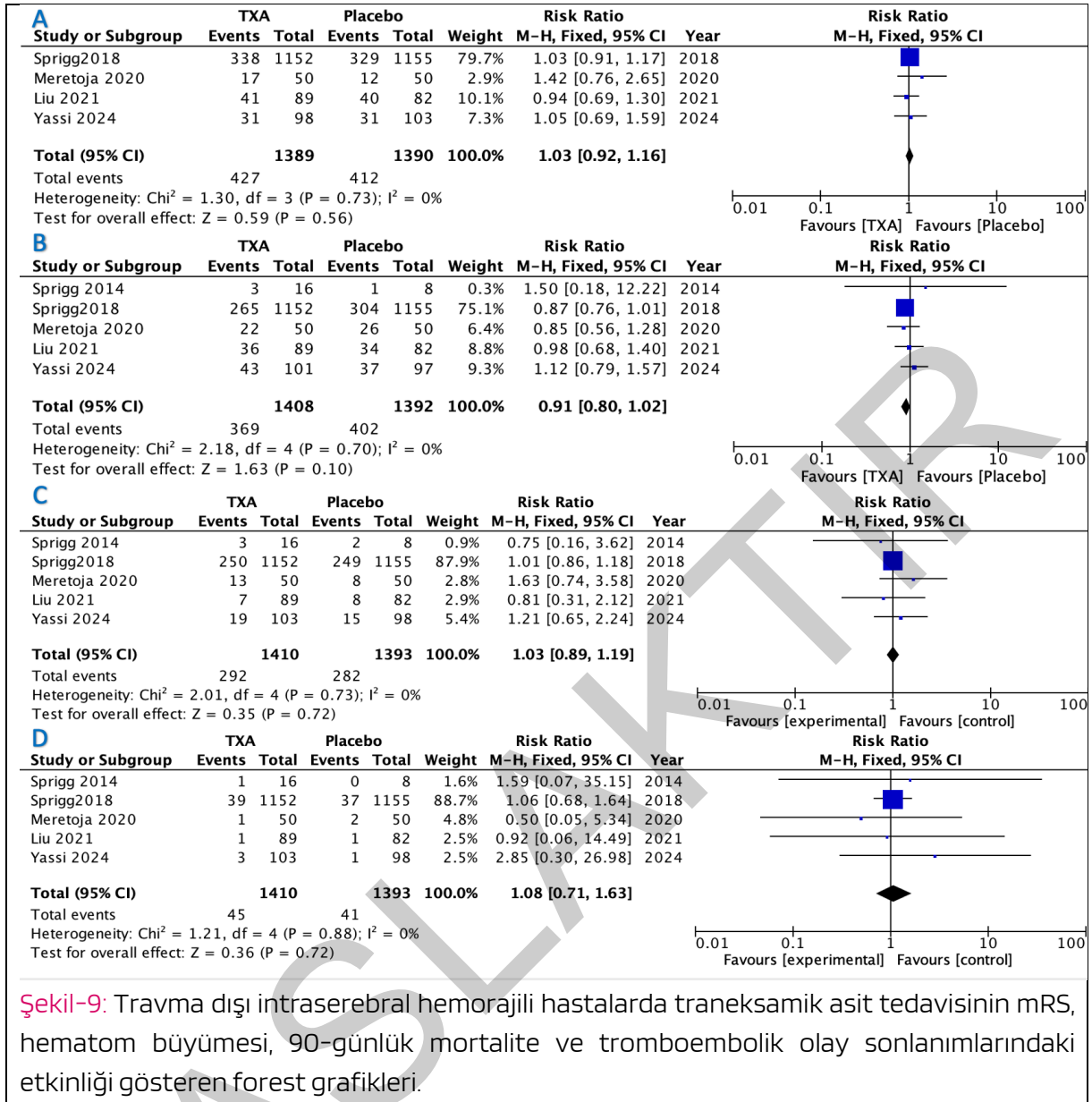
b) Hematom Büyümesi: Çalışmaların çoğunluğunda başvuru sırasında çekilen beyin BT'de saptanan hematomun yaklaşık başvuru sonrası 24. saatte çekilen kontrol beyin BT'deki büyümesi önemli bir sonlanım olarak raporlanmıştır. Hematomda büyüme tanımı ilk çekilen tomografideki hematom volümünün %33 artması veya 6ml net büyüme olarak tanımlanmıştır. Tedavi grupları arasındaki hematom büyümesi görülen vaka oranlarını raporlayan çalışmalarla yapılan meta-analizde traneksamik asit tedavisinin hematom büyümesi üzerinde de plaseboya göre anlamlı bir fark yaratmadığı görülmektedir; RR 0.91, %95 GA 0.80 ile 1.02 (Şekil-9B)^{42-45, 49}. Sonlanım raporlamadaki farklılıkları veya popülasyon farkı nedeni ile meta-analize dahil edilmeyen çalışmalardan Arumugam ve arkadaşlarının 2023 tarihli TANICH-II çalışmasında da kontrol beyin BT'de hematom büyüme miktarları açısından traneksamik asit tedavisinin plaseboya göre istatistiksel anlamlı bir fark yaratmadığı

görülmektedir⁴⁶. Son olarak YOAK ilişkili akut ISH hastaları ile gerçekleştirilen TICH-NOAC çalışmasında ise Polymeris ve ark'ları benzer olarak traneksamik asit tedavisinin hematom büyüme görülen hasta oranları açısından plaseboya bir üstünlüğü olmadığını göstermişlerdir⁴⁷.

c) 90 günlük Mortalite: Akut İSH hastalarında traneksamik asit tedavisinin etkinliğini inceleyen 8 çalışmanın 5'inde net şekilde 90 günlük mortalite verisi raporlanmıştır^{42-45, 49}. Bu 5 çalışmanın mortalite verilerinin havuzlanmış sonuçları incelendiğinde traneksamik asit tedavisinin plaseboya göre akut İSH hastalarında mortaliteyi azaltmadığı görülmektedir (RR 1.03, %95 GA 0.89 ile 1.19) (Şekil-9C).

YOAK ilişkili akut ISH hastaları ile gerçekleştirilen TICH-NOAC çalışmasında ise Polymeris ve arkadaşları benzer olarak traneksamik asit tedavisinin YOAK ilişkili akut ISH hastalarında da mortaliteyi azaltmadığını göstermişlerdir⁴⁷.

d) Tromboembolik olay: IV traneksamik asit tedavisinin güvenlik sonlanımlarından en çok endişe edileni tromboembolik olay sıklığında artış riskidir. Mevcut çalışmaların 5'inde bu yan etki açık şekilde raporlanmıştır^{42-45, 49}. Buna göre bu 5 çalışmanın sonuçları ile yapılan meta-analizde iv traneksamik asidin plaseboya göre tromboembolik riskinde artışa neden olmadığı görülmektedir (Şekil-9D). YOAK ilişkili akut ISH hastaları ile gerçekleştirilen TICH-NOAC çalışmasında ise Polymeris ve arkadaşları benzer olarak traneksamik asit tedavisinin YOAK ilişkili akut ISH hastalarında da tromboembolik olay sıklığını arttırmadığı göstermişlerdir⁴⁷.



Senaryo 3B: Travma dışı akut subaraknoid kanamalı (SAK) hastalarda standart tedaviye ek olarak kullanılan intravenöz traneksamik asit etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği midir?

Çalışmalara Genel bakış ve Sonlanım Noktaları

Literatür taraması sonucunda bulunan randomize kontrollü çalışmaların büyük çoğunluğu 1990 yılı ve öncesinde yapılmış çalışmalar olup yüksek yanlılık riskine sahiptirler. Bununla birlikte yine bu

çalışmalarda kullanılan traneksamik asit tedavi protokolleri 6-gr, 9-gr gibi günümüzde kullanılan 2-gr tedavi protokollerinden (1-gr bolusu takiben 1-gr 8 saatte infüzyon) farklılıklar göstermektedir. Traneksamik asit tedavi protokollerindeki farklılıkların yanı sıra yine yaklaşık 30 yıl öncesine uzanan çalışmaların hem tanı yöntemleri hem de standart tedavi bakımlarının günümüzden farklı olması nedeni ile güncel mevcut çalışmalarla direkt karşılaştırmasında zorluklar olduğu aşikardır. Bu nedenle rehberde mevcut çalışmaların

meta-analizi yapılması tercih edilmemiş bunun yerine özellikle düşük yanlılık riskine sahip yakın tarihli çalışmalara ağırlık vererek literatürün gözden geçirilmesi tercih edilmiştir.

Düşük yanlılık riskine sahip iki çalışmadan birisi Post ve arkadaşlarının 2020'de yaptıkları çalışma iken diğeri de Roos ve arkadaşlarının 2000'de yaptıkları çalışmadır^{50,51}. Post ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada anevrizma saptanan SAK tanılı hastalarda traneksamik asit 1-gr bolus uygulaması sonrası her 8 saatte bir 1-gr uygulama endovasküler tedavi yapılana kadar devam edilmesi (Maksimum 24 saat olacak şekilde) şeklinde olan müdahale kolu plasebo ile karşılaştırılmış. Çalışmanın birincil sonlanımı ise iyi klinik sonlanım (6. aydaki mRS skorunun 0-3 olması) olarak belirlenmiş. Yine ikincil sonlanım olarak tekrar kanama belirlenmiş. Her iki sonlanımda da anlamlı fark saptanmamış. Sadece mükemmel sonlanım olarak belirlenen 6. Ay sonunda mRS skorunun 0-2 olması şeklindeki sonlanımda traneksamik asit tedavisi lehine fark gözlemlenmiş (OR 0.74, %95 GA 0.57 ile 0.96)⁵⁰. Roos ve arkadaşlarının yaptığı düşük yanlılık riskine sahip ikinci çalışma benzer şekilde anevrizma saptanan SAK hastaları ile gerçekleştirilmiş ve traneksamik asidin IV ilk bir hafta boyunca bolus şeklinde her 4 saatte 1-gr bolus (toplamda günlük doz 6-gr) sonrasında ise per-oral her 6 saatte 1.5-gr olacak şekilde (toplamda günlük doz 6-gr) ikinci ve üçüncü hafta uygulanması plasebo ile karşılaştırılarak çeşitli sonlanımlar açısından karşılaştırılmış⁵¹. Birincil sonlanım olarak 3. ay sonunda Glaskow Sonlanım Skalası (GSS) belirlenen çalışmada fark saptanmamış. Ancak ikincil sonlanım olarak belirlenen tekrar kanama (rebleeding)

açısından traneksamik asit lehine fark saptanmış; (%19 vs %33, OR 0.58, %95 GA 0.42 ile 0.80). Her iki çalışmada da tromboembolik olaylar başta olmak üzere yan etki sonlanımlarında fark görülmemiş.

Bununla birlikte yüksek yanlılık riski çalışmalar göz önüne alındığında her ne kadar mRS ya da GSS gibi sonlanımlarda fark görülme de özellikle tekrar kanama riski bu çalışmalarda traneksamik asit lehine azalmış olarak raporlanmıştır. Yine bu çalışmalar göz önüne alındığında yan etki sıklığında traneksamik asit tedavisi lehine bir artış olmadığı görülmektedir.

Senaryo 4: Hemoptizi hastalarının acil servis yönetiminde standart tedaviye ek olarak verilen traneksamik asit etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği midir?

Güçlü Öneri: Yok.

Orta Öneri: Yok.

Zayıf Öneri:

1. Acil serviste karşılaşılan servis yatışı veya bronkoskopi gibi işlem gerektiren ciddiyette olan non-masif hemoptizi hastalarında belirgin bir yan etki bildirilmediği için traneksamik asit tedavisi düşünülebilir. (Çok Düşük Kanıt Düzeyi)
2. Nebülize traneksamik asit uygulamasının etkinliğini değerlendiren çalışmalarda nebülize uygulama yolu uygulamaya göre üstün görünse de bu çalışmaların düşük örneklem büyüklüğüne sahip olması ve IV traneksamik uygulama dozlarının standart dozların çok altında olmasından dolayı panel hangi tedavi yolunun tercih edilmesine dair öneri yapmamaktadır. (Çok Düşük Kanıt Düzeyi)
3. IV traneksamik asit uygulamasında eldeki çalışmalar ve günlük pratik uygulamalarında çok farklı dozlarla karşılaşılsa da panel diğer klinik durumlarda da güvenlik profili hakkında daha fazla bilgi sahibi olduğumuz 1-gr IV bolus uygulamayı takiben 1-gr 8 saat şeklinde infüzyon uygulamasının daha mantıklı olduğunu düşünmektedir. (Çok Düşük Kanıt Düzeyi)
4. Masif hemoptizi hastalarının yönetiminde traneksamik asit tedavisinin etkinliğine dair kanıt yetersizliği bulunmaktadır. Bununla birlikte masif olmayan hemoptizi hastalarında düşük düzey kanıtların sağladığı dolaylı kanıtlar göz önüne alındığında embolizasyon/bronkoskopi gibi girişimlerin gecikeceği vakalarda traneksamik asit

kullanımı düşünülebilir. (Çok Düşük Kanıt Düzeyi)

Öneri gerekçeleri ve arka plan

Sıklıkla malignite, enfeksiyon veya bronşiektazi kaynaklı ortaya çıkan hemoptizi masif ve non-masif olarak sınıflandırılmaktadır. Literatürde masif hemoptizi için 100ml/24 saat ile 1000ml/24 saat gibi geniş bir spektrumda farklı tanımlamalara rastlanmaktadır⁵⁶, özellikle >300ml/24 saat olanlarda mortalite oranı %80'lere ulaşabilmektedir⁵⁷. Girişimsel bronkoskopi gibi girişimsel tedaviler öncesinde kanamayı durdurmak veya azaltmak için sıklıkla bazı ilaçlar kullanılmaktadır. Özellikle antifibrinolitik bir ilaç olan traneksamik asit bu amaçla sıkça kullanılmaktadır. Ancak traneksamik asidin non-masif hemoptizi tedavisindeki rolü tartışmaya açık bir konudur. Traneksamik asit tedavisinin hemoptizi hastalarının yönetimindeki etkinliğine odaklanan çeşitli çalışmalar olmakla birlikte bunların önemli bir kısmı gözlemsel çalışmalardan veya sonlanım noktaları ve önemli metodolojik farklılıkları olan RKÇ'lerden oluşmaktadır^{58,59}. Dolayısı ile bu rehberde özellikle hemoptizi vakaları ile erken dönemde karşılaşılan acil servis hekimlerine yönelik ilgili hasta gruplarının erken dönem yönetimlerinde traneksamik asidin kullanımına dair kanıta dayalı önerilerde bulunulması hedeflenmiştir.

Çalışmaların seçimi

Tüm hemoptiziye ait ilgili anahtar kelimeler (Ek Dosya-1) ile yapılan sistematik literatür taraması sonucu 621 makale elde edildi. Hemoptizi ile ilişkili olan makaleler içinde yeterli sayıda RKÇ olması sebebiyle sadece RKÇ tasarımı olan 5 makale ileri değerlendirmeye alındı (Ek Dosya-2)⁶⁰⁻⁶⁴.

Cochrane Rob-2 aracı kullanılarak yapılan yanlılık değerlendirmesi sonucunda 2 makalenin orta, 3 makalenin ise yüksek yanlılık riski içerdiği tespit edildi (Şekil-10). Çalışmaların popülasyonları, uygulanan tedavi protokolleri birincil ve ikincil sonlanım noktaları ile ana bulguları içeren özetleri Tablo-4'te sunulmuştur.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Tscheikuna 2002	⊗	⊖	⊗	⊗	⊖	⊗
Bellam 2016	⊗	⊕	⊕	⊗	⊗	⊗
Fekri 2017	⊗	⊖	⊕	⊖	⊕	⊗
Wand 2018	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖
Gopinath 2023	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ High
⊖ Some concern
⊕ Low

Şekil-10: Hemoptizi hastalarında traneksamik asit kullanımına ait makalelerin trafik ışığı grafikleri (Rob-2 yanlılık değerlendirme)

Çalışmalara Genel bakış ve Sonlanım Noktaları

Mevcut 5 çalışmanın 3'ünde yüksek yanlılık riski mevcut olup sonlanım noktalarının ölçüm yöntemleri, girişimlerde kullanılan preparatlar ve bunların kullanım yöntemleri açısından ciddi metodolojik farklılıklar söz konusudur. Bu nedenle rehberde mevcut çalışmaların meta-analizi yapılması tercih edilmemiş bunun yerine özellikle düşük yanlılık riskine sahip yakın tarihli çalışmalara ağırlık vererek literatürün gözden geçirilmesi tercih edilmiştir.

Non-masif hemoptizi hastalarının dahil edildiği 5 RKÇ'nin, genel anlamda kanamanın durması veya kanama miktarı sonlanım noktaları hedeflenerek tasarlanmış olduğu, ancak bu konuda bir standart olmadığı gözlenmektedir. Kanama

durması için 30.dk ve 5.gün gibi süre farklılıkları olduğu gibi, bronkoskopik veya eksternal gözlem ile kanamanın durmasının gözlenmesi veya gün içi kanama frekansının veya vizüel analog skala ile kanama miktarının değerlendirilmesi gibi farklı tanımlamaların kullanıldığı görülmüştür.

2002 yılında yayınlanan Tscheikuna ve arkadaşlarının non-masif hemoptizi hastaları ile yaptıkları çalışmasına 2 grupta toplam 46 hasta dahil edilmiş olup girişim grubuna günde 3 kez 2'şer kez olmak üzere traneksamik asit kapsül oral olarak verilmiş (n=21) ve plasebo kontrol grubu (n=25) ile karşılaştırılmıştır. Bu RKÇ'de girişim gerekebilecek masif hemoptizi hastalarının dışlandığı, bunun yanında masif tanımı için >500 mL /gün hemoptizi tanımı kullanıldığı ifade edilmiştir. Birçok çalışmaya göre burada sınırın yüksek tutulduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Traneksamik asit tedavisi verilen 4 hasta (%19) ve plasebo verilen 7 hastada (%28) çalışmanın sonunda (7.gün) hala hemoptizi mevcut olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı raporlanmıştır (p=0.514). Hemoptizi miktarına göre örneklemin 3 gruba ayrılarak ayrı ayrı da analiz edildiği, sonuçların ana grup ile benzer olduğu, ancak örneklemin alt grup değerlendirmesi için çok düşük olduğu görülmektedir⁶⁰.

Bellam ve arkadaşlarının 2016 yılına ait toplam 66 hastanın dahil edildiği RKÇ'sinde ise traneksamik asit tedavisi IV olarak denenmiştir. Hali hazırda devam eden akut hemoptizi vakalarının dahil edildiği, girişim kolunda 10 mL %0.9 normal salin ile dilüe edilmiş 1-gr IV traneksamik asit yükleme dozunu takiben 500 mL %0.9 normal salin içinde 1-gr traneksamik asit 8 saatlik IV infüzyon protokolü kullanıldığı ve

plasebo kolunda traneksamik asit içermeyen aynı protokolün uygulandığı görülmüştür. Hemoptizi frekansı ve miktarı sonlanım noktası olarak analiz edilen çalışmada hemoptizi şiddeti VAS skoru tedavi grubunda 14.7 ± 15.5 mm ve plasebo grubunda 31.3 ± 22.1 mm ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu raporlanmıştır. Ancak bir ve ikinci günlerde değerlendirilen günlük hemoptizi sayısı ve hemoptizi hacmi açısından iki grup arasında farklılık saptanmadığı ifade edilmiştir. Her ne kadar bu çalışmada VAS skoru açısından traneksamik asit grubu üstün bulunsa da çalışmanın yanlılık açısından yüksek riskli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır⁶¹.

Fekri ve arkadaşlarının 2017 yılı çalışmasında ise bronkoskopi eşliğinde kanama alanı üzerine girişim grubuna traneksamik asit (20 mL normal salin içine 500 mg traneksamik asit dilüe edilmiş) kontrol grubuna ise adrenaline (20mL içine 1 mg adrenalin dilüe edilmiş) damlatma yoluyla direkt uygulanmıştır. Toplam 50 hasta dahil edilen RKÇ'de, bronkoskopi ile pıhtı oluşumunu direkt gözleyerek kanamanın durma süresi not edilmiş, traneksamik asit grubunda 133.9 ± 77.9 saniye ve adrenalin grubunda 136.7 ± 83.5 saniye olmak üzere traneksamik asidin adrenalin kadar etkili olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca kanamanın durdurulması için gereken uygulama sayısı açısından da fark olmadığı belirtilmiştir⁶².

2018 yılına ait, Wand ve arkadaşlarının yaptığı RKÇ'de ise nebulize traneksamik asit etkisi araştırılmıştır. Göğüs hastalıkları departmanına kabul edilen toplam 47 hastanın dahil edildiği, girişim grubuna günde 3 kez olmak üzere 500 mg/ 5 mL nebulize traneksamik asit ve kontrol grubuna aynı sayıda ve miktarda normal

salin uygulandığı görülmüştür. Beşinci günde kanamanın traneksamik asit grubunda %96, plasebo grubunda %50 oranında durduğu raporlanmıştır ($p < 0,0005$). Ayrıca iki ve beşinci günler boyunca hemoptizi hacminin de traneksamik asit grubunda daha düşük olduğu ifade edilmektedir ($p < 0,01$). Sekonder sonlanımlar açısından ise 30-günlük mortalite ve hemoptizi rekürrensi açısından fark olmadığı ancak 1-yıllık mortalite (%4,0 vs %22,7, $p < 0,01$) ve hemoptizi rekürrensi (%16 vs %18, $p < 0,01$) açısından traneksamik asidin üstün olduğu raporlanmıştır⁶³.

En güncel çalışma, Gopinath ve arkadaşlarının 2023 tarihli acil servis odaklı gerçekleştirdikleri RKÇ'si olup bu çalışmada traneksamik asidin farklı farmasötik formları karşılaştırılmaktadır. Toplamda 110 hasta dahil edilen bu çalışmada günde üçer kez olmak üzere bir gruba nebulize 500 mg traneksamik asit (5 mL distile su ile) ve diğer gruba ise 500 mg IV traneksamik asit uygulanmış ve sonlanım noktası 30.dakikada kanamanın durması şeklinde belirlenmiştir. Nebulize ilaç grubunda %72.7 ve IV ilaç grubunda %50.9 oranında 30.dakikadaki değerlendirmede kanamanın durduğu raporlanmıştır ($p = 0.002$). Kanama miktarındaki azalma, tüm gözlem dönemlerinde (30. dakika; 6-12-24. saatler) IV kol ile karşılaştırıldığında nebulizasyon kolunda önemli ölçüde daha yüksek olduğu ifade edilmiştir ($p < 0,05$)⁶⁴.

Yan etki değerlendirmesi

Traneksamik asit için literatürdeki derlemelerin hiçbirinde venöz tromboembolizm, akut miyokard enfarktüsü, inme, akut böbrek yetmezliği veya ölüm gibi ciddi bir istenmeyen etki

bildirilmemiştir^{58,59,65}. Gopinath ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH tanılı olan nebülizasyon grubundaki iki hastada standart inhaler beta agonist tedavisi ile düzelen bronkospazm saptandığı bildirilmiştir⁶⁴. Tscheikuna ve arkadaşlarının çalışmasında ise traneksamik asit grubunda hafif baş ağrısı, hafif göğüs sıkıntısı ve mide bulantısı gibi minor semptomlar bildirilmiş, plasebo grubundaki bir hastada ise antitüberküloz ilaçlara karşı alerji kaynaklı olduğu düşünülen küçük bir deri döküntüsü rapor edilmiştir; ayrıca bu yan etkilerin çalışma ilaçlarının kesilmesine neden olmadığını da ifade edilmiştir⁶⁰. Bu rehberde dahil olan diğer 3 çalışmada ise ilaç grupları ile ilişkili herhangi bir yan etki saptanmadığı bildirilmiştir⁶¹⁻⁶³.

TASLAKTIR

Senaryo 5: Burun kanamalı hastalarda standart müdahalelere alternatif olarak uygulanan lokal traneksamik asit uygulaması etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği midir?

Güçlü Öneri: Yok.

Orta Öneri: Yok.

Zayıf Öneri:

1. Lokal traneksamik asit uygulaması sonrası eksternal nazal kompresyon uygulaması ile genel olarak anterior nazal tampon veya plasebo uygulamalarında birbirinden çelişkili sonuçlar olmakla birlikte traneksamik asit tedavisinin daha kötü olduğuna dair bir sonuç bulunmamaktadır. Özellikle anterior nazal tampon uygulamanın rahatsız edici etkisi göz önüne alındığında ve bildirilmiş bir yan etkisi olmadığı için acil servislerde traneksamik asidin lokal uygulamasının epistaksis yönetiminde acil servis hekimleri için potansiyel bir alternatif olabileceğini düşünmekteyiz. (Düşük Kanıt Düzeyi)
2. Traneksamik asidin hangi lokal yöntemi ile uygulanacağı ve optimal ilaç dozunun ne olacağına dair çelişkili ve yetersiz kanıt olduğundan dolayı bu konuda öneri yapmamakta ve lokal protokollere göre hareket edilmesini uygun bulmaktadır.

Öneri gerekçeleri ve arka plan

Burun kanamalı hastaların acil servislerde yönetiminde farklı tedavi seçenekleri mevcuttur. Çoğu senaryoda basit eksternal bası uygulaması yeterli olurken bunun yetersiz olmadığı durumlarda bazen lidokain ya da epinefrin içerebilen anterior tampon uygulaması, bazen sadece tampon uygulaması, bazen de hazır ticari tampon ürünleri tercih edilebilmektedir. Anterior nazal tamponun 3 güne uzayabilen

rutin kullanımında hastalarda ortaya çıkan rahatsız edici etkisi nedeni ile bir alternatif olarak traneksamik asidin kısa süreli lokal uygulaması özellikle basit eksternal bası ile durdurulamayan burun kanamalarında son zamanlarda acil servislerde hekimler tarafından daha fazla tercih edilir olmuştur. Traneksamik asidin burun kanamalı hastalarda kanama durdurma etkisi üzerine artan çalışma sayısına rağmen bu çalışmaların hem sonuçları hem de metodolojik kalite düzeyleri arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle bu rehberde acil servis hekimlerine yönelik epistaksis yönetiminde kanıta dayalı özet önerilerde bulunulması hedeflenmiştir.

Çalışmaların Seçimi

İlgili anahtar kelimeler (Ek Dosya-1) ile yapılan sistematik literatür taraması sonucu 104 makale elde edildi. Araştırma sorusu ile ilişkili olan makaleler içinde yeterli sayıda RKÇ olması sebebiyle sadece RKÇ dizaynında olan 11 makale ileri değerlendirmeye alındı (Ek Dosya-2)⁶⁶⁻⁷⁶. Cochrane Rob-2 aracı kullanılarak yapılan yanlılık değerlendirmesi sonucunda 1 makalenin düşük, 4 makalenin orta ve 6 makalenin de yüksek yanlılık riski içerdiği tespit edildi (Şekil-11). Çalışmaların özetleri Ek-Tablo-5'de sunulmuştur.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Zahed 2013	+	+	+	-	+	-
Zahed 2018	+	+	+	-	+	-
Akkan 2019	+	+	+	+	+	+
Hosseinalhashemi 2022	+	+	+	-	+	-
Reuben 2021	+	+	+	-	+	-
Eshgi 2014	-	-	+	×	+	×
Ekmekyapar 2022	+	+	+	×	+	×
Tibbelin 1995	×	×	×	×	+	×
Sanderson 2018	×	×	+	×	+	×
Amini 2021	-	-	+	+	+	×
Shahidi 2021	+	+	+	×	+	×

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
High (Red X)
Some concerns (Yellow -)
Low (Green +)

Şekil-11: Epistaksis hastalarında traneksamik asit kullanımına ait makalelerin trafik ışığı grafikleri (Rob-2 yanlılık değerlendirme)

Çalışmalara Genel Bakış ve Sonlanım Noktaları

Mevcut çalışmalarda temelde traneksamik asit etkinliği araştırılmış ancak bazen sonlanım noktaları bazen de karşılaştırılacak grup tercihinde farklılıklar mevcuttu. Benzer olarak çalışmalarda traneksamik asit uygulaması lokal uygulama şeklinde olmakla birlikte sadece püskürtme sonrası basit eksternal bası, tampona emdirilmiş traneksamik asit ile anterior tampon uygulama, traneksamik asit içerikli jel gibi farklı uygulamalar bulunmaktadır. Sonlanımlar göz önüne alındığında ise genel olarak kanama durması temel sonlanım belirlense de bu değerlendirmenin zaman noktalarında farklılıklar olduğu gözle çarpılmaktadır. Çalışmalar arasındaki bu metodolojik farklar nedeni ile meta-analiz tercih edilmemiştir. Bunun yerine özellikle düşük ve orta yanlılık riskine sahip çalışmalara ağırlık vererek literatürün gözden geçirilmesi tercih edilmiştir.

Bu konudaki ilk çalışmalar Zahed ve arkadaşlarına ait olup 2013 tarihli RKÇ'lerinde devam eden anterior burun kanamalı non-travmatik erişkin hastalar çalışmaya dahil edilirken kanama diyatezi olan ve INR>1.5 olanlar çalışmadan dışlanmıştır. Kanayan burun deliğine traneksamik asit içeren pamuk tıkaç uygulaması ile epinefrin+lidokain (%2) içeren anterior nazal tampon uygulamaları 10 dk içerisinde kanamanın durma oranları açısından karşılaştırılmıştır. Toplam 217 hastanın dahil edildiği çalışmada traneksamik asit grubunda bu oran %71 iken kontrol grubunda %31 bulunmuş olup traneksamik asidin kanamayı durdurmada üstünlüğe sahip olduğu raporlanmıştır (OR 2.28, %95 GA 1.68 ile 3.09, p<0.001)⁶⁶.

Zahed ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları bir diğer RKÇ'lerinde antiplatelet ilaç kullanan erişkin hastalar uygunluk açısından değerlendirilmiş ancak 20 dk'lık eksternal basıya rağmen kanamanın durmadığı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Antikoagülan kullanan hastalar, INR>1.5 olanlar, travması olanlar ve böbrek hastalığı olanlar çalışmadan dışlanmış olup nihai olarak 124 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Traneksamik asit topikal uygulama ile anterior nazal tampon uygulamaları 10 dk içerisinde kanamanın durma oranları açısından karşılaştırılmış. Traneksamik asit grubunda hastaların %73'ünde ilk 10 dk'da kanama dururken bu oran kontrol grubunda %44 olarak hesaplanmış olup istatistiksel anlamlı şekilde sonuçlar traneksamik asit lehine raporlanmış (Yüzdelerin farkı %44, %95 GA %25 ile %57)⁶⁷.

Akkan ve arkadaşlarının burun kanamalı erişkin hastaların dahil edildiği 2017 tarihli RKÇ'lerinde toplam 135 hasta üzerinde

3 farklı tedavi grubunu karşılaştırılmış; 1-traneksamik asit içeren nazal kompresyon, 2-salin içeren basit nazal kompresyon ve 3- Merocel kullanılarak yapılan nazal tampon. Primer sonlanım olarak 15 dk içerisinde kanamanın durması olarak belirlenen çalışmada traneksamik asit grubunda başarı oranı %91.1, Merocel grubunda %93.3 ve basit kompresyon grubunda %71.1 olarak bulundu. İkili grup karşılaştırmalarında, traneksamik asit ve Merocel grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte plasebo grubu ile diğer iki grup arasında plasebo grubu aleyhine olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu raporlanmıştır⁶⁸.

Reuben ve arkadaşlarının 2021 tarihinde yayımlanan ve 10 dakikalık basit eksternal bası ile durmayan burun kanamalı 496 erişkin hastanın dahil edildiği çalışmalarında ise traneksamik asit topikal uygulama ile plasebo (steril salin) grubu anterior nazal tampon ihtiyacı açısından karşılaştırılmıştır. 26 merkezde yapılan çok merkezli ve bu konudaki en büyük çalışma olan bu çalışmada iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Nazal tampon ihtiyacı traneksamik asit grubunda %43.7 iken plasebo grubunda %41.3 olarak bulunmuş (OR 1.11, %95 GA 0.77 ile 1.59)⁷⁰.

Hosseinalhashemi ve arkadaşlarının 2022 tarihli çalışmalarında anterior burun kanamalı erişkin hastaları önce bir Kulak Burun Boğaz asistan doktoru değerlendirmiş. Burna bası, buz uygulaması

ve soğuk su ile ağız yıkaması gibi uygulamalar yapmış ve buna rağmen kanaması devam eden hastalar çalışmaya dahil edilmiş. Traneksamik asit emdirilmiş pamuk ve fenilefrin emdirilmiş pamuk uygulamalarının 15 dakikada kanamanın halen devam ediyor olması açısından karşılaştırıldığı çalışmada kanama traneksamik asit grubunda hastaların %50'sinde devam ederken kontrol grubunun %64'ünde devam etmiş. Kanamanın istatistiksel anlamlı şekilde traneksamik asit grubunda daha az olduğu raporlanmış (OR 0.56, %95 GA 0.33 ile 0.94)⁶⁹.

Yüksek yanlılık riskine sahip 6 çalışmanın genel sonuçları değerlendirildiğinde ise 3 çalışmada standart tedaviye göre traneksamik asit lokal uygulamasının daha üstün olduğu raporlanmış, iki çalışmada ise en az standart tedavi kadar etkin bulunmuş. Sadece Eshghi ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada traneksamik asit ticari bir anterior tampon ürünü ile karşılaştırıldığında daha az etkili olduğu raporlanmıştır⁷¹.

Yan etkiler açısından bakıldığında ise traneksamik asitin lokal uygulaması nedeni ile çoğu çalışmada herhangi bir yan etki bildirilmemiş olmakla birlikte yan etki bildirilen çalışmalarda da yan etki görülme sıklığı açısından traneksamik asit aleyhine bir artış olmadığı raporlanmıştır.

ÇALIŞMALARIN ÖZET TABLOLARI

Tablo 1. Klinik çalışmaların özellikleri

Çalışma	Çalışma Dizaynı	Popülasyon	Müdahaleler	Sonlanımlar	Ana Sonuçlar	Yorumlar
Düşük veya orta yanlılık riski olan çalışmalar						
Smith 2018	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Alt GIS kanama nedeniyle yatış gerektiren ≥ 18 yaş tüm hastalar.</p> <p>Dışlama Kriterleri: <18 yaş, bilgilendirilmiş onam verememe, tromboembolik hastalık öyküsü veya güçlü aile öyküsü, bilinen GIS malignitesi, warfarin veya diğer antikoagülan tedavi, son 12 ay içinde ilaç salınlı stent yerleştirilmesi veya 12 hafta içinde metal stent yerleştirilmesi, gebelik veya emzirme, TXA veya yardımcı maddelerine karşı bilinen alerji. Bilinen üst GIS kanaması olan hastalar hariç tutulmuş ve şüphe duyulan durumlarda, üst GIS kanaması olanları dışlamak için ya nazogastrik tüp yerleştirilmiş ya da gastroskopi yapılmıştır.</p>	<p>Tedavi: TXA 1000 mg her 6 saatte bir PO. Müdahaleye 4 gün PO olarak devam edilmiştir.</p> <p>Kontrol: Plasebo (tanımlanmamış).</p>	<p>Birincil Sonlanım: Hemoglobin seviyelerindeki azalma ile belirlenen kan kaybı.</p> <p>İkincil Sonlanımlar: Transfüzyon oranları, transfüzyon hacmi, kanama için müdahale oranları, hastanede kalış süresi, tekrar yatış ve komplikasyon oranları (venöz tromboembolik olaylar, serebrovasküler kazalar, geçici iskemik ataklar veya akut koroner sendrom).</p>	<p>Yüz hasta rastgele plasebo veya TXA (50'ye karşı 50) almak üzere atanmıştır. Hemoglobin düşüşü açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (TXA için 11 g/L'ye karşılık plasebo için 13 g/L; p=0.945). Transfüzyon oranları (TXA/plasebo için 16/47; p=0.661), ortalama transfüzyon hacmi (1.27/1.93 ünite; p=0.355), müdahale oranları (7/49'a karşı 13/47; p=0.134), hastanede kalış süresi (4.67/4.74 gün; p=0.934), tekrar yatış veya komplikasyon oranları arasında fark saptanmamıştır. TXA kullanımının doğrudan sonucu olarak hiçbir komplikasyon meydana gelmemiştir.</p>	<p>Kontrol kolundaki bir hastada yatıştan sonraki 30 gün içinde tromboembolik bir olay meydana gelmiştir (akut koroner sendrom); ancak doğrudan TXA ile ilgili herhangi bir advers olay veya komplikasyon görülmemiştir.</p>

<p>HALT-IT 2020</p>	<p>RKÇ</p>	<p>Dahil Etme Kriterleri: Hastalar, ülkelerinde yetişkin olarak kabul edilen asgari yaşın üzerindeyse (16 yaş veya üstü veya 18 yaş veya üstü) ve sorumlu klinisyen TXA kullanıp kullanmama konusunda büyük ölçüde kararsızsa kaydedilmiştir. Önemli kanama (üst veya alt GIS kanama) tanısı klinik olarak konmuş ve "önemli kanamalar ölümcül kanama riski" olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma hipotansiyon, taşikardi, şok belirtileri olan veya transfüzyon, acil endoskopi veya ameliyata ihtiyaç duyması muhtemel hastalar dahil edilmiştir.</p>	<p>Tedavi: Yükleme dozu olarak 100 mL %0.9 NaCl'ye 1 g TXA eklenmiş ve 10 dakika boyunca infüze edilmiş, ardından 1 L izotonik IV solüsyona 3 g TXA eklenmiş ve 24 saat boyunca 125 mg/saat hızında infüze edilmiştir.</p> <p>Kontrol: Plasebo (%0.9 NaCl)</p>	<p>Birincil Sonlanım: Randomizasyondan sonraki 5 gün içinde kanamaya bağlı ölüm.</p> <p>İkincil Sonlanımlar: Kanama nedeniyle 24 saat ve 28 gün içinde ölüm; 24 saat, 5 gün ve 28 gün içinde tekrar kanama.</p>	<p>Randomize olarak 12009 hasta TXA (5.994, %49.9) veya plasebo (6.015, %50.1) almak üzere ayrılmış ve bunların 11952'si (%99.5) tahsis edilen tedavinin ilk dozunu almıştır. Birincil sonlanım açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Randomizasyondan sonraki 5 gün içinde kanamaya bağlı ölüm TXA grubundaki 5.956 hastanın 222'sinde (%4) ve plasebo grubundaki 5.981 hastanın 226'sında (%4) meydana gelmiştir (Risk Oranı 0.99, %95 GA 0.82 ile 1.18). İkincil sonlanımlar (24 saat içinde kanamaya bağlı ölüm, 28 gün içinde kanamaya bağlı ölüm, 24 saat içinde tekrar kanama, 5 gün içinde tekrar kanama, 28 gün içinde tekrar kanama) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.</p>	<p>ITT analizi yerine modifiye ITT analizi yapılmıştır.</p> <p>HALT-IT çalışması, 15 ülkede 164 hastanede yürütülen uluslararası, randomize, çift kör (katılımcılar ve çalışma ekibi), plasebo kontrollü bir çalışmadır.</p> <p>Arteriyel tromboembolik olaylar (miyokard enfarktüsü veya inme) TXA grubunda ve plasebo grubunda benzer bulunmuştur (5952'de 42 (%0.7) ve 5977'de 46 (%0.8); Risk Oranı 0.92; %95 GA 0.60 ile 1.39). Venöz tromboembolik olaylar (derin ven trombozu veya pulmoner emboli) TXA grubunda plasebo grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (5.952'de 48 (%0.8) vs. 5.977'de 26 (%0.4); Risk Oranı 1.85; %95 GA 1.15 ile 2.98).</p>
-------------------------	------------	--	--	---	---	---

<p>Chiang 2023</p>	<p>Randomize kontrollü çalışma, açık etiketli</p>	<p>Dahil Etme Kriterleri: Çalışmaya, özofagogastroduodenoskopi ile yakın zamanda kanama olduğuna dair majör bulgular saptanan peptik ülser kanaması olan ≥ 20 yaş hastalar dahil edilmiştir.</p> <p>Dışlama Kriterleri: Böbrek fonksiyonu kötü olan (serum kreatinin >2.9 mg/dL), tümör ülseri kanaması olan, TXA alerjisi olan, 1 hafta içinde akut tromboembolik olay geçiren, antiplatelet veya antikoagülasyon tedavisini geçici olarak durduramayan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.</p>	<p>Tedavi: TXA grubundaki hastaların peptik ülser bölgelerine endoskopik işlem tamamlanmadan önce 1.25 g TXA tozu uygulanmıştır.</p> <p>Kontrol: Standart endoskopik tedavi.</p>	<p>Birincil Sonlanım: İlk endoskopik tedaviden sonraki 4 gün içinde indeks ülserin erken tedavi başarısızlığı.</p> <p>İkincil Sonlanımlar: İndeks ülserin 28 gün içinde tekrar kanaması, transarteriyel embolizasyon veya acil cerrahi gerektiren indeks ülser tekrar kanaması; hastanede yatış süresi; paketlenmiş kırmızı kan hücrelerinin transfüzyon üniteleri; mortalite; ve TXA'ya bağlı ciddi advers olaylar (örn. nöbetler, tromboembolik olaylar).</p>	<p>Altmış hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Her gruptaki otuz hasta rastgele TXA grubuna veya standart gruba atanmıştır. Birincil sonlanım için, erken tedavi başarısızlığı oranı TXA grubunda standart gruba göre daha düşük saptanmıştır (sırasıyla %6.7'ye karşı %30; $p=0.042$). Hem 4 gün hem de 28 gün boyunca tedavi başarısızlığında n kurtulma süreleri TXA grubunda standart gruba göre anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur ($p=0.023$). Tek değişkenli analiz TXA'nın daha düşük erken tedavi başarısızlığı oranıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (rölatif risk, 0.17; %95 GA, 0.03 ile 0.85; $p=0.032$). Çok değişkenli analiz, TXA spreyinin erken tedavi başarısızlığını önleyen tek bağımsız faktör olduğunu göstermiştir (Rölatif Risk 0.10; %95 GA, 0.01 ile 0.87; $p=0.037$). Acil ameliyat, hastanede kalış süresi, eritrosit transfüzyon</p>	<p>Bu çalışmada körlük sağlanmamıştır.</p>
------------------------	---	--	--	---	---	--

					miktarları, mortalite ve ciddi advers olaylar gibi diğer ikincil sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.	
Yüksek yanlılık riski olan çalışmalar						
Cormack 1973	Randomize çift kör plasebo kontrollü çalışma	Dahil Etme Kriterleri: Ölümcül olduğu bilinen durumlar dışında üst GIS kanaması ile başvuran tüm hastalar 150 hastaya ulaşılan kadar çalışmaya dahil edilmiştir. Tanı açık hematemez ve/veya melena varlığına dayandırılmıştır.	Tedavi: Yedi gün boyunca sekiz saatte bir 15 g TXA tablet PO Kontrol: Plasebo (tanımlanmamış)	Mortalite, ameliyat ihtiyacı ve daha fazla kan transfüzyonu gerektiren devam eden veya yeniden kanama.	150 hastanın 76'sı TXA, 74'ü ise plasebo tablet almıştır. Her grupta, hepsi altmış yaşından büyük olan 3 hastada mortalite gelişmiştir. Devam eden kanama, yeniden kanama ve daha fazla transfüzyon ya da ameliyat ihtiyacı nedeniyle bu hastalar dahil edildiğinde, TXA alan 15 ve plasebo alan 20 hastada tedavinin başarısız olduğuna karar verilmiştir. Aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Ancak, hiatus hernisi veya özofagus varislerine bağlı kanaması olan hastalar hariç tutulduğunda, plasebo tablet verilen 63 hastanın 17'sine kıyasla TXA verilen 62 hastanın 7'sinde tedavinin	TXA alan bir hastada tedavi sırasında bulantı ve kusma gelişmiş ancak bu semptomlar ilaç kesildikten sonra da devam etmiştir. Epigastrik ağrı şikayeti olan başka bir hastada tedavi sonlandırılmıştır. Hiçbir hastada tromboembolizm semptomları veya bulguları gelişmemiştir.

					başarısız olduğu kabul edilmiştir. Bu fark anlamlı bulunmuştur (p<0.05) ve TXA'nın peptik ülserasyon veya erozyonun neden olduğu kanamayı olumlu yönde etkilediği sonucuna varılmıştır.	
Rafeey 2016	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Çalışmaya endoskopide mide kanaması veya duodenum ülseri tanısı konan 18 yaş altı çocuklar dahil edilmiştir.</p> <p>Dışlama Kriterleri: Endoskopi için kontrendikasyon, başka bir hastalık nedeniyle hastaneye yatış, koagülopati, mide veya duodenumun cerrahi sonrası değişmiş anatomisi, intrahepatik portosistemik şant varlığı, TXA'nın amaçlanan uygulamasından önceki 14 gün içinde diğer endoskopik veya cerrahi modalitelerle tedavi, hemodinamik instabilite ve 2 saat içinde 2 g/dL'den fazla hemoglobin düşüşü olanlar dışlanmıştır.</p>	<p>Tedavi: 10 mL serum fizyolojik ile 5 mL (500 mg içeren 1 flakon) TXA doğrudan ülser yüzeyine uygulanmıştır.</p> <p>Kontrol: Aynı miktarda 1/10000 epinefrinli salin, ülser kenarlarının dört kadrantına submukozal olarak enjekte edilmiştir.</p>	<p>Birincil Sonlanım: İndeks endoskopiden sonraki ilk 2 gün içinde tekrarlanan üst GIS endoskopisi veya cerrahi ile doğrulanan, klinik olarak yeniden kanama kanıtı</p> <p>İkincil Sonlanımlar: Cerrahi müdahale, mortalite, hastanede kalış süresi, kan transfüzyonu, hastanede kalış süresince tekrarlanan endoskopi</p>	<p>Altmış üç hasta (30 kız, 33 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar rastgele vaka ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. Vaka ve kontrol gruplarında sırasıyla 15 (%11.4) ve 21 (%9.8) hastada yeniden kanama meydana gelmiştir (p=0.50). Kan transfüzyonu gereksinimlerinin sıklığı ve hastanede kalış süresi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir (sırasıyla p=0.06 ve p=0.07).</p>	Bu çalışmada körlükten hiç bahsedilmemiştir.

Sedaghat 2023	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin altında ve kalp hızı dakikada 110 atımın üzerinde olarak tanımlanan instabil hemodinamik durumu olan ve bilgilendirilmiş onam veren 18 yaşından büyük tüm üst GIS kanama hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.</p> <p>Dışlama Kriterleri: On sekiz yaşın altındaki hastalar, gebe veya emziren hastalar ve TXA kullanımı için kontrendikasyonları olanlar (tromboembolik olay öyküsü, özofagus varis kanaması, TXA'ya aşırı duyarlılık, kalıtsal tromboembolik bozukluklar, oral östrojen içeren kontraseptif kullanımı, kalp kapak hastalıkları, atriyal fibrilasyon ve antikoagülan ajan gerektiren hastalar) çalışma dışı bırakılmıştır.</p>	<p>Tedavi: TXA 10 dakika içinde 1g IV, ardından 1 g/8 saat IV infüzyon</p> <p>Kontrol: Plasebo (tanımlanmamış)</p>	Yeniden kanama, kan transfüzyonu ihtiyacı, hastanede kalış süresi, yan etkiler ve mortalite	<p>Seksen altı hasta çalışmaya dahil edilmiştir (her grupta 43 hasta). TXA grubundaki 11 (%25.6) hastada ve kontrol grubundaki 20 (%46.5) hastada yeniden kanama meydana gelmiştir (p=0.043). Kontrol grubundaki 14 (%32.6) hastaya kıyasla TXA grubundaki sadece 3 (%7) hastada kan transfüzyonu gerekmiştir (p=0.003). Kontrol grubundaki 15 (%34.9) hastaya kıyasla TXA grubunda 6 (%14) hastanın hastanede kalış süresi beş günden uzun olmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.024). Gruplar arasında mortalite oranı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).</p>	TXA ile tedavi edilen bir hastada TXA ile ilişkili bir yan etki görülmüştür. Plasebo ile karşılaştırıldığı ında TXA önemli yan etkilerle ilişkili bulunmamıştır.
Bashiri 2021	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Çalışma üst GIS kanama tanısı konan hastalarda yürütülmüştür. Bu tanıyı koymak için tüm hastalara yatışlarının ilk 24 saati içinde endoskopi yapılmıştır.</p> <p>Dışlama Kriterleri: 18 yaşından küçük hastalar, TXA almak için kontrendikasyonları olanlar, böbrek fonksiyon</p>	<p>Tedavi: TXA 1g IV enjeksiyon, ardından IV infüzyon (1 g/8 saat)</p> <p>Kontrol: Sıvı tedavisi ve pantoprazol infüzyonu dahil standart tedaviler</p>	Hastanede kalış süresi, endoskopi ve kan transfüzyon ihtiyacı ve yeniden kanama	Akut üst GIS kanaması olan toplam 70 hasta rastgele 2 gruba ayrılmıştır (TXA grubunda 35 ve kontrol grubunda 35). İki grup arasında yatış süresi, tekrar kanama veya endoskopi ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı	TXA akut üst GIS kanaması olan hastaların sonuçlarını iyileştirmemiştir.

		bozuklukları, gebe veya emziren kadınlar, özofagus veya mide varisleri, koagülasyon bozuklukları ve ciddi karaciğer hastalığı olanlar dışlanmıştır. Endoskopi sırasında üst GIS kanama dışında tanı konulan hastalar da çalışmadan dışlanmıştır.			bir fark gözlenmemiştir. Kan transfüzyonu ihtiyacı TXA grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (%60'a karşı %22.9, p<0.001). Hiçbir hastada cerrahi müdahale gerekmemiştir.	
Barer 1983	RKÇ	Dahil Etme Kriterleri: Masif üst GIS kanaması olan 50 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Masif kanama, hastanın başvurusunda veya anamnezindeki özelliklere göre hemodinamik bozulmaya yol açan hematemez ve/veya melena olarak tanımlandı. Dışlama kriterlerinden bahsedilmemiştir.	Tedavi: TXA içeren bir oral solüsyon iki gün boyunca her dört saatte bir gastrik tüp yoluyla uygulanmıştır. Her uygulamada 2 gramlık bir doz uygulanmıştır. Kontrol: Plasebo (aynı yöntemle)	Mortalite, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri, ameliyat ihtiyacı, kan transfüzyonu	Çalışmaya toplam 50 hasta katılmıştır (25'i TXA grubunda ve 25'i plasebo grubunda). TXA grubunda mortalite oranı %12.3 iken plasebo grubunda %22.7 olmuştur (p değeri verilmemiştir). Hemoglobin düzeyleri TXA grubunda 89.7 g/L ve plasebo grubunda 93.5 g/L saptanmıştır. Ortalama kan transfüzyonu ünitesi sayısı plasebo grubunda 6.0 iken TXA grubunda 8.1 olmuştur.	Çalışma sonuçları, transfüzyon gereksinimleri veya ameliyat gereksinimi üzerinde herhangi bir etki göstermemiş, ancak mortalite ve mortalite gecikmesinde hafif bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmada p değerleri ve etki büyüklükleri sunulmamıştır. Çalışmanın istatistiksel analizi yetersizdir.
Biggs 1976	RKÇ	Dahil Etme Kriterleri: Hastalar başvurularına göre ardışık olarak dahil edilmiştir. Kanama bir sağlık görevlisi tarafından gözlenmiş veya gastrik aspirasyon ve dışkıda melena muayenesi ile doğrulanmıştır. Sadece hastaneye yatırılması gereken hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.	Tedavi: TXA 500 mg içeren ampuller ve tabletler şu şekilde uygulanmıştır: 48 saat boyunca her sekiz saatte bir iki ampul IV ve iki tablet PO, ardından 72 saat daha her sekiz saatte bir iki tablet PO	Transfüzyon gereksinimleri, morbidite, cerrahi müdahale ve mortalite	Çalışmaya 200 hasta katılmıştır (TXA grubunda 103 ve plasebo grubunda 97). Toplam transfüzyon gereksinimleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak ameliyat oranlarındaki fark anlamlı	Tedavinin majör yan etkisi görülmemiştir. Karşılaşılan minör yan etkiler her iki grupta da benzer bulunmuştur.

		Dışlama Kriterleri: Gebe, kronik böbrek hastalığı olan, daha önce vasküler cerrahi geçirmiş olan veya önceki 12 ay içinde tromboembolik olay öyküsü olan hastalar dışlanmıştır.	Kontrol: Plasebo tabletler selüloz laktat içerirken, plasebo ampuller normal salin içermektedir.		bulunmuştur (p<0.001). İki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır.	
Hawkey 2001	RKÇ	Dahil Etme Kriterleri: İki merkezde 16 aylık bir süre boyunca üst GIS kanama şüphesiyle başvuran tanımlanabilir tüm hastalar araştırmaya dahil edilmek üzere değerlendirilmiştir. Dışlama Kriterleri: Acil cerrahi müdahale gerektirecek kadar şiddetli kanama, aktif tedaviyi uygunsuz kılan durumlar (terminal malignite), gebelik, emzirme, aktif tromboembolizm veya koagülopati, 250 µmol/L üzerinde kreatinin seviyesi, fenitoin kullanımı ve çalışma ilaçlarına karşı bilinen advers ilaç reaksiyonları.	Tedavi: TXA 2 g PO, ardından günde dört kez 1 g PO Kontrol-1: Plasebo Kontrol-2: Lansoprazol (4 gün boyunca 60 mg PO, ardından günde dört kez 30 mg PO) Kontrol-3: TXA+ Lansoprazol	Endoskopik Sonlanım: Midede kan (beş noktada endoskopik değerlendirme kullanılarak) Klinik Sonlanım Noktaları: Transfüze edilen kan miktarı, tekrar kanama insidansı, cerrahi müdahale ihtiyacı ve mortalite	Üst GSI kanama şüphesi olan 414 hastanın (103 TXA, 103 plasebo, 102 lansoprazol ve 106 TXA + lansoprazol) 379'una endoskopi yapılmıştır. Üst GIS kanama 316 hastada doğrulanmıştır. Deneme tedavileri 228 hastada protokol bazında değerlendirilebilmiştir, ancak 414 hastanın tamamı için intention to treat analizi yapılmıştır. On altı hastaya 30 gün içinde ameliyat gerekmiş ve on altısı indeks yatışında ölmüştür. Klinik sonlanımlar (kan transfüzyonu, mortalite ve ameliyat ihtiyacı) arasında fark bulunmamıştır. Endoskopide midedeki kan miktarı hem lansoprazol (OR 0.22, %95 GA 0.07 ile 0.63) hem de TXA (OR 0.27, %95 GA 0.09 ile 0.81) ile önemli ölçüde azalmıştır,	Dört tedavi grubu arasında advers olayların, ciddi advers olayların veya ilacı bırakmaya neden olan advers olayların sayısı veya şekli açısından önemli bir fark görülmemiştir (advers olayları gösteren bir tablo bulunmamaktadır). Çalışmanın istatistiksel analiz kalitesi düşüktür ve etki büyüklükleri sunulmamıştır.

					ancak sinerji kanıtı yoktur.	
Saidi 2017	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: İlk klinik tanısı üst GIS kanama olan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.</p> <p>Dışlama Kriterleri: Çalışmaya alınan tüm hastalara başvurudan sonraki 24 saat içinde endoskopik inceleme yapılmış ve gösterilebilir benign gastrik veya duodenal lezyonu olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Gebe veya emziren, gastrointestinal malignitesi olan, tromboembolizm öyküsü, miyokard enfarktüsü, iskemik serebrovasküler olay, son dönem böbrek hastalığı, TXA alerjisi, devam eden antikoagülasyon tedavisi, konjenital veya edinsel koagülopatisi olan veya çalışmaya katılmakta isteksiz olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.</p>	<p>Tedavi: TXA, hastaların acil servise gelişlerinin ilk 30 dakikası içinde nazogastrik tüp yoluyla 250 ml salin solüsyonu içinde seyreltilmiş 1 gram dozunda uygulanmıştır.</p> <p>Kontrol: Plasebo (250 ml salin)</p>	<p>Birincil Sonlanım: Transfüzyon için gereken kan miktarı</p> <p>İkincil Sonlanımlar: Yeniden kanama, cerrahi müdahale ihtiyacı, ameliyat sonrası 30 günlük mortalite oranları ve derin ven trombozu oluşumu</p>	<p>Yüz otuz bir hasta analiz edilmiştir (67 TXA, 64 plasebo). Çalışma popülasyonunda TXA grubunda 4 (%5.97) ve plasebo grubunda 9 (%14.06) olmak üzere 13 (%9.92) hastada 30 günlük mortalite görülmüştür. TXA ile tedavi edilen hastalarda üst GIS kanama ile ilişkili mortalite azalmıştır, ancak fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (p=0.150). Çalışma sırasında üst GIS kanama için acil ameliyat yapılmamıştır. Transfüzyon gereksinimleri TXA almayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. TXA grubundaki hastalar ortalama 1.77±1.08 ünite alırken, plasebo grubunun aldığı ortalama eritrosit süspansiyonu miktarı 2.9±1.61 ünite olmuştur.</p>	<p>Her iki grupta da 30 gün içinde tromboembolik komplikasyonlar (arteriyel veya venöz tromboz) görülmemiştir. İntragastrik TXA ile tedavi sırasında başka bir yan etki gözlenmemiştir.</p>

					<p>Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Tekrar kanama ataklarının sayısı TXA grubunda 4 (%6) iken plasebo grubunda 12 (%18.8) olmuştur ($p=0.033$). Acil endoskopi sayısında da TXA grubunda 6 (%9), plasebo grubunda 14 (%21.9) ile iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.040$).</p>	
--	--	--	--	--	--	--

GIS: Gastrointestinal Sistem, TXA: Traneksamik Asit, PO: Peroral, IV: İntravenöz, ITT: Intention to Treat, GA: Güven Aralığı, OR: Odds Oranı, RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

Tablo 2 Klinik çalışmaların özellikleri

Çalışma	Çalışma Dizaynı	Popülasyon	Müdahaleler	Sonlanımlar	Ana Sonuçlar	Yorumlar
Düşük veya orta yanlılık riski olan çalışmalar						
CRASH-2 2010	RKÇ	Önemli kanaması olan (sistolik kan basıncı <90 mm Hg veya kalp hızı dakikada >110 atım veya her ikisi) veya önemli kanama riski altında olduğu düşünülen ve yaralanmadan sonraki 8 saat içinde olan yetişkin travma hastaları	Tedavi: Yükleme dozu olarak 1g dakikada 1g TXA infüzyonu, ardından 8 saat boyunca 1g IV infüzyon Kontrol: Aynı protokol ile plasebo (%0.9 salin).	Birincil Sonlanım: Kısa süreli TXA'nın erken uygulanmasının yaralanmadan sonraki 4 hafta içinde hastane içi mortalite üzerine etkileri. İkincil Sonlanımlar: Vasküler oklüziv olaylar, cerrahi müdahale ihtiyacı ve transfüze edilen kan ürünleri üniteleri	TXA grubunda 1463 hastada (%14.5) ve plasebo grubunda 1613 hastada (%16) mortalite görülmüştür (tüm nedenlere bağlı). TXA tüm nedenlere bağlı mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır (p=0.0035). TXA ile ölümün rölatif riski (RR) 0.91 (%95 GA=0.85 ile 0.97) saptanmıştır. TXA grubunda 489 hastada (%4.9) ve plasebo grubunda 574 hastada (%5.7) kanamaya bağlı ölüm meydana gelmiştir ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0.0077). TXA ile kanamaya bağlı ölüm RR'si 0.85 (%95 GA=0.76 ile 0.96) bulunmuştur.	CRASH-2 çalışması uluslararası, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışma iyi tasarlanmış, yürütülmüş ve raporlanmıştır, bu da RoB-2'ye göre düşük yanlılık riski ile sonuçlanmıştır. Çalışma, TXA'nın önemli kanaması olan veya önemli kanama riski taşıyan yetişkin travma hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite ve kanamaya bağlı mortalite üzerinde önemli bir etkisi olduğu sonucuna varmıştır.
El-Menyar 2021	RKÇ	Kanamaya riski olan travma geçirmiş yetişkin hastalar (CRASH-2 kriterleri).	Tedavi: Hastanede 1g TXA 8 saatte IV infüzyon uygulaması Kontrol: Aynı protokol ile normal salin. Her iki gruba da hastane öncesi 1g TXA verilmiştir.	Birincil Sonlanım: 24 saatlik (erken) ve 28 günlük (geç) mortalite. İkincil Sonlanımlar: Hastane içi tromboembolik komplikasyonlar, multiorgan yetmezliği, kan transfüzyonla	İkinci TXA dozunun 28 günlük mortalite üzerinde plaseboya kıyasla bir etkisi olmamıştır (OR 0.476, %95 GA 0.157 ile 1.442, p=0.18). Ayrıca, ikinci TXA dozunun plaseboya kıyasla 24 saatlik mortalite üzerinde bir	Çalışma, TXA'nın aktif kanamalı hastalarda mortalite üzerinde bir etkisi olmadığı sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, TXA grubunda LOS ve kanama hacmi önemli ölçüde daha düşüktü. Çalışma, RoB-2 aracına göre düşük yanlılık riskine sahip olarak sınıflandırılmıştır.

				<p>rı, masif transfüzyon protokolü aktivasyonu ve hastanede kalış süresi</p> <p>Çalışmanın sonuçları TXA'nın mortalite, hastanede kalış süresi ve kan ürünleri kullanımı üzerindeki etkisi olarak belirtilmiştir.</p>	<p>etkisi olmamıştır (OR 1.000 [%95 GA 0.062 ile 16.192], p=0.47). TXA ve plasebo gruplarındaki ölüm sayısı sırasıyla 2 (%5.9) ve 4 (%11.8) olmuştur (p=0.33). TXA grubu için medyan (IQR) kanama hacmi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır [1000 cc (1200) vs. 1500 cc (1050), p=0.03]. TXA grubunun ortalama hastanede kalış süresi plasebo grubuna göre daha düşük bulunmuştur (6 güne karşı 10 gün, p=0.004).</p>	
Guyette 2020	RKÇ	Hastane öncesi hipotansiyonu (sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin altında) veya taşikardisi (kalp hızı dakikada 110 atımın üzerinde) olan ve travmanın ilk 2 saati içinde olan hastalar	<p>Tedavi:</p> <p>a. 1g TXA IV bolus + IV plasebo bolus + IV plasebo infüzyonu (8 saat),</p> <p>b. 1g TXA IV bolus + IV plasebo bolus + 1g TXA IV infüzyon (8 saat),</p> <p>c. 1g TXA IV bolus + 1g TXA IV bolus + 1g TXA IV infüzyon (8 saat).</p> <p>Kontrol:</p> <p>Plasebo olarak normal salin; IV plasebo bolus + IV plasebo bolus + IV plasebo infüzyon (8 saat).</p>	<p>Birincil Sonlanım:</p> <p>Kanama riski taşıyan yaralanmalar da hastane öncesi uygulanan TXA'nın 30 günlük mortalite üzerindeki etkinliği</p> <p>İkincil Sonlanımlar:</p> <p>24 saatlik hastane içi mortalite, 6 saat ve 24 saatteki kan bileşeni resüsitasyon hacimleri, multiorgan yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu, nozokomiyal enfeksiyonlar,</p>	<p>TXA grubunun %8.1'i ve plasebo grubunun %9.9'unda 30 günlük mortalite görülmüş ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (p=0.17).</p> <p>Şiddetli şoku olan hastalarda (sistolik kan basıncı 70 mmHg'nin altında), TXA grubunun 30 günlük mortalite oranı önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır.</p>	Bu çok merkezli, çift kör, randomize kontrollü çalışma, 1 g hastane öncesi TXA uygulamasının 30 günlük mortaliteyi iyileştirmede sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, şiddetli hipotansif hasta alt grubunda, TXA daha düşük 30 günlük mortalite ile sonuçlanmıştır. Ayrıca çalışma iyi tasarlanmış, yürütülmüş, analiz edilmiş ve raporlanmıştır ve RoB-2 aracı kullanılarak düşük yanlılık riskine sahip olarak değerlendirilmiştir.

				erken nöbetler, pulmoner emboliler, derin ven trombozu ve kabulden itibaren 24 saat boyunca sıvı resüsitasyon ihtiyacı sıklıkları		
PATCH 2023	RKÇ	Olay yerinde sağlık görevlileri veya doktorlar tarafından tedavi edilen ve katılımcı travma merkezlerine kara veya hava ambulansı ile nakledilen ciddi travmatik yaralanma şüphesi olan yetişkin hastalar (≥ 18 yaş).	Tedavi: Hastane öncesi 1g IV TXA ve hastane içi 8 saatlik infüzyonla 1g IV TXA. Kontrol: Aynı protokol ile eşleşen plasebo (normal salın).	Birincil Sonlanım: Glasgow Skalası-Genişletilmiş (GSS-G) kullanılarak değerlendirilen, yaralanmadan 6 ay sonra olumlu bir fonksiyonel sonuçla sağkalm. İkincil Sonlanımlar: Yaralanmadan sonraki 28 gün içinde ve 6 ay içinde tüm nedenlere bağlı ölüm.	TXA grubundaki 572 hastanın 307'sinde (%53.7) ve plasebo grubundaki 559 hastanın 299'unda (%53.5) 6. ayda olumlu fonksiyonel sonuçla sağkalm gerçekleşmiştir (risk oranı, 1.00; %95 GA, 0.90 ile 1.12; p=0.95). Yaralanmadan 28 gün sonra, TXA grubundaki 653 hastanın 113'ünde (%17.3) ve plasebo grubundaki 637 hastanın 139'unda (%21.8) mortalite görülmüştür (risk oranı, 0.79; %95 GA, 0.63 ile 0.99). 6. ayda TXA grubundaki 648 hastanın 123'ünde (%19.0) ve plasebo grubundaki 629 hastanın 144'ünde (%22.9) mortalite görülmüştür (risk oranı, 0.83; %95 GA, 0.67 ile 1.03).	Bu uluslararası çok merkezli çift kör randomize kontrollü çalışmada, ileri travma sistemlerinde tedavi edilen majör travmalı ve travmaya bağlı koagülopati şüphesi olan yetişkinler arasında, hastane öncesi TXA uygulamasının ve ardından 8 saat boyunca infüzyonun, plaseboya kıyasla 6 ayda daha fazla sayıda hastanın olumlu bir fonksiyonel sonuçla hayatta kalmasıyla sonuçlanmadığı sonucuna varmıştır. Çalışma çok iyi tasarlanmış, yürütülmüş ve raporlanmış olup, RoB-2 değerlendirmesi düşük bir yanlılık riski olduğunu göstermektedir.
Yüksek yanlılık riski olan çalışmalar						
YOK	-	-	-	-	-	-
İzole kafa travması ile ilgili düşük veya orta yanlılık riski olan çalışmalar						
Rowell 2020	RKÇ	GKS ≤ 12 ve SBP ≥ 90 mmHg olan hastane dışı TBH hastaları, yaş ≥ 15 .	Tedavi: Hastane dışında 1g TXA IV bolus ve hastane	Birincil Sonlanım: Altı ayda olumlu nörolojik	TXA grubundaki hastaların %65'i ve plasebo grubundaki hastaların	Bu çok merkezli, çift kör, randomize kontrollü bir çalışmadır. TXA, olumlu nörolojik

			<p>çinde 8 saat içinde 1g TXA IV infüzyonu.</p> <p>Kontrol 1: Hastane dışında 2g TXA IV bolus ve 8 saat içinde hastane içi plasebo IV infüzyonu.</p> <p>Kontrol 2: Hastane dışı plasebo IV bolus ve 8 saat içinde hastane içi plasebo IV infüzyonu.</p>	<p>fonksiyon (GSS-G>4).</p> <p>İkincil Sonlanımlar: 28 günlük mortalite, 6 aylık Engellilik Derecelendirme Ölçeği (EDÖ) skoru, intrakraniyal kanamanın ilerlemesi, taburculuk GSS-G skoru ve taburculuk EDÖ skoru.</p>	<p>%62'si 6. ayda olumlu nörolojik fonksiyona sahipti (p=0.084).</p>	<p>fonksiyon açısından müdahale grupları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Çalışma, RoB-2 değerlendirmesinde bazı endişelere sahip olarak değerlendirilmiştir.</p>
Jokar 2017	RKÇ	<p>Yaralanma başlangıcından sonraki 2 saat içinde olan ve BT tarama bulgularına göre akut İKK'sı (30 ml'den az hacim) olan 15 yaş ve üzeri TBH hastaları dahil edilmiştir.</p>	<p>Tedavi: 10 dakika boyunca 100 ml %0.9 NaCl içinde 1g TXA bolusu, ardından 8 saat boyunca 500 ml %0.9 NaCl içinde 1g TXA sürekli infüzyonu.</p> <p>Kontrol: 0.9 normal salin aynı şekilde uygulanır.</p>	<p>Birincil Sonlanım: TXA'nın 48 saat içinde İKK büyümesinin boyutu üzerindeki etkisi</p>	<p>TBH'den 48 saat sonra çekilen beyin BT taramaları her iki grupta da kanama hacminde anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir (p<0.001). Ancak, TXA grubundaki İKK hacmindeki artış kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az bulunmuştur (p=0.04).</p> <p>Ortalama hematoma genişlemesi TXA grubunda 1.7±9.7 ml ve plasebo grubunda 4.3±12.9 ml saptanmıştır (p<0.001).</p>	<p>Çalışma, TXA'nın akut İKK'sı olan hastalarda hematoma genişlemesi üzerinde önemli bir pozitif etkiye sahip olduğunu bulmuştur. Yazarların randomizasyon süreci hakkında ayrıntılı bilgi vermediğini belirtmek gerekir, bu nedenle çalışma RoB-2 aracında yanlışlık riskine ilişkin bazı endişeler taşıdığı şekilde değerlendirilmiştir.</p>
CRASH-3 2019	RKÇ	<p>Yaralanmadan sonraki 3 saat içinde olan, GKS skoru 12 veya daha düşük olan veya BT taramasında herhangi bir İKK bulunan ve majör ekstrakraniyal kanaması olmayan</p>	<p>Tedavi: 10 dakika boyunca 1g TXA ve ardından 8 saat boyunca 1g infüzyon</p> <p>Kontrol:</p>	<p>Birincil Sonlanım: Yaralanmadan sonraki 28 gün içinde hastanede kafa travmasına bağlı ölüm oranı.</p>	<p>Yaralanmadan sonraki 3 saat içinde tedavi edilen hastalar arasında kafa travmasına bağlı ölüm riski TXA grubunda %18.5 iken plasebo</p>	<p>Bu çalışmada, TXA toplam popülasyonda mortalitede anlamlı bir azalmaya yol açmamıştır. Bununla birlikte, alt grup analizi TXA'nın hafif-orta şiddette kafa travması</p>

		TBH'li yetişkin hastalar dahil edilmiştir.	Eşleştirilmiş plasebo	<p>İkincil Sonlanımlar: Erken kafa travmasına bağlı mortalite (yaralanmadan sonraki 24 saat içinde), tüm nedenlere bağlı ve nedene özgü mortalite, sakatlık, vasküler tıkaçıcı olaylar (miyokard enfarktüsü, inme, derin ven trombozu ve pulmoner emboli), nöbetler, komplikasyonlar, beyin cerrahisi, yoğun bakım ünitesinde geçen günler ve randomizasyon dan sonraki 28 gün içinde advers olaylar.</p>	<p>grubunda %19.8 olmuştur (855'e karşı 892 olay; RR 0.94 (%95 GA 0.86 ile 1.02)).</p> <p>Alt grup analizi, kafa travmasına bağlı ölüm riskinin TXA ile hafif-orta kafa travması olan hastalarda azaldığını (RR 0.78 [%95 GA 0.64-0.95]), ancak ağır kafa travması olan hastalarda azalmadığını (RR 0.99, %95 GA 0.91 ile 1.079; heterojenlik için p değeri 0.030) ortaya koymuştur.</p>	<p>geçiren hastalarda mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını, ancak şiddetli kafa travması geçiren hastalarda mortaliteyi etkilemediğini göstermiştir.</p> <p>Çalışmada yer alan geniş kohort ve birden fazla merkez, sonuçların genellenebilirliğini artırmaktadır. Ayrıca çalışma, şeffaf ve titiz metodolojisi ve ayrıntılı raporlaması nedeniyle RoB-2 değerlendirmesinde en düşük risk derecesi almıştır.</p>
Yutthakasemsunt 2013	RKÇ	Yaralanmadan sonraki sekiz saat içinde beyin BT taraması yapılan ve acil cerrahi endikasyonu bulunmayan, orta ile ağır TBH'li (resüsitasyon sonrası GKS skoru 4 ile 12) 16 yaşından büyük travma hastaları dahil edilmiştir.	<p>Tedavi: Yükleme dozu 1.0 gram TXA 30 dakikada, ardından idame dozu olarak 1.0 gram TXA sekiz saatte verilmiştir.</p> <p>Kontrol: Aynı protokol ile eşleştirilmiş plasebo (steril su)</p>	<p>Birincil Sonlanım: İlerleyici İKH varlığı.</p> <p>İkincil Sonlanımlar: Mortalite, hastane taburculuğun da GSS kullanılarak değerlendirilen fonksiyonel durum, kan transfüzyonu, beyin cerrahisi operasyonları ve hastane içi tromboembolik olaylar (miyokard enfarktüsü, pulmoner</p>	<p>TXA grubundaki hastaların 21'inde (%18) ve plasebo grubundaki hastaların 32'sinde (%27) ilerleyici İKK saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (RR=0.65, %95 GA 0.40 ile 1.05).</p> <p>TXA verilen hastalarda plaseboya kıyasla tüm nedenlerden ölüm için rölatif risk 0.69, (%95 GA 0.35 ile 1.39) ve GGS'de</p>	<p>Bu çalışma, TXA'nın TBH'li hastalarda ilerleyici intrakraniyal kanama üzerinde olumlu bir etkisi olmadığı sonucuna varmıştır. TXA ayrıca olumsuz klinik sonuç riskinde de bir azalmaya yol açmamıştır. Bu çalışma iyi tasarlanmış, yürütülmüş, analiz edilmiş ve raporlanmıştır ve RoB-2 aracında düşük yanlılık riskine sahip olarak değerlendirilmiştir.</p>

				emboli, derin ven trombozu ve inme)	olumsuz sonuç için rölatif risk 0.76 (%95 GA 0.46 ile 1.27) idi.	
İzole kafa travması ile ilgili yüksek yanlılık riski taşıyan çalışmaların özellikleri						
Chakroun-Walsh 2018	RKÇ	Acil servise TBH ile başvuran ve ilk veya ikinci beyin BT taramasında İKK saptanan 18 yaş ve üzeri travma hastaları	<p>Tedavi: 100 mL normal salin içinde 1 g TXA 10 dakikada infüzyon, ardından 500 mL normal salin içinde 1 g TXA idame dozu olarak 8 saatte infüzyon olarak verilmiştir.</p> <p>Kontrol: TXA içermeyen standart bakım</p>	<p>Birincil Sonlanım: Üç birincil sonlanım ölçütü tanımlanmıştır: transfüzyon ihtiyacı, ameliyat ihtiyacı ve 28 günlük mortalite.</p>	TXA grubunda 96 hasta ve kontrol grubunda 84 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. TXA grubunda, kontrol grubundaki 16 hastaya (%19) kıyasla 23 hastaya (%24) beyin cerrahisi gerekmiştir (p=0.4). Yirmi sekiz gün içinde TXA grubundaki 19 hasta (%22.6) ve kontrol grubundaki 27 hasta (%28.1) ölmüştür (p=0.4). Gruplar arasında 1 günlük ES, 3 günlük ES, 7 günlük ES, 1 günlük TDP, 3 günlük TDP, 1 günlük trombosit, 3 günlük trombosit, 7 günlük trombosit transfüzyonları açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.	Çalışmanın randomizasyonu hasta kayıt numaralarına dayandırılmıştır ve uygun bir yöntem kullanılmamıştır. Ayrıca, çalışma tasarımı çift kör olabilecekken, açık etiketli bir çalışma olarak yürütülmüş ve hem hastalar hem de uygulayıcılar için yanlılık riski ortaya çıkmıştır. Çalışmada ITT analizi mi yoksa PP analizi mi kullanıldığına dair bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca, örneklem büyüklüğü hesaplanmamıştır. Randomizasyonda n sonra, gruplar arasında eşit olmayan bir dağılım görülmüş ve TXA grubuna atanan abdominal travma hastalarının sayısı önemli ölçüde daha fazla olmuştur. Bu eksiklikler nedeniyle, çalışma RoB-2 aracına göre yüksek yanlılık riskine sahip olarak değerlendirilmiştir.
Mojlal 2020	RKÇ	Subdural hematoma, epidural hematoma, intraserebral hemoraji ve intraventriküler hemoraji dahil olmak üzere beyin BT taramasında İKK tespit edilen ancak subaraknoid kanaması olmayan 18 yaşından büyük travma hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Travmadan sonraki	<p>Tedavi: 100cc normal salin içinde 1g (10cc) TXA</p> <p>Kontrol: 100cc normal salin içinde 10cc distile su</p>	<p>Birincil Sonlanım: TXA'nın serebral hemoraji hacmi üzerindeki etkisi</p>	Müdahale gruplarında 24 saat sonra ortalama kanama hacimleri anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0.098). Ancak delta kanama hacimleri karşılaştırılmamıştır.	Çalışmada TXA'nın 7 günlük mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Bununla birlikte, yazarlar PP analizi kullanmış ve plasebo grubunda orantısız takip kaybı olmuştur. Ayrıca müdahale gruplarının temel özellikleri büyük ölçüde farklılık göstermiş ve bu da

		ilk 8 saati geçen hastalar, antikoagölan kullanım öyküsü, hemofili veya idiyopatik trombositopenik purpura gibi pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.			7 günlük dönemde TXA grubunda 8 (%14.2) ve plasebo grubunda 3 (%6.8) hasta ölmüştür, ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (p=0.236).	randomizasyon süreci ve analize ilgili endişeleri artırmıştır. Çalışma, RoB-2 aracına göre yüksek yanlılık riskine sahip olarak değerlendirilmiştir.
Atia 2021	RKÇ	Acil servise yaralanma başlangıcından sonraki ilk 3 saat içinde başvuran 18 yaşından büyük izole TBH'li travma hastaları	<p>Tedavi: 10 dakika boyunca 1 g TXA infüzyonu, ardından sekiz saat boyunca 1 g IV infüzyonu.</p> <p>Kontrol: %0.9 normal salin aynı şekilde uygulanmıştır.</p>	<p>Birincil Sonlanım: TBH'li hastalarda TXA'nın İKK hacmindeki değişiklikler üzerindeki etkisini değerlendirmek.</p>	Hemorajik kitle hacmindeki genişleme TXA grubunda 1.5 ml (± 4.4) ve kontrol grubunda 5.1 ml (± 11.3) olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0.038). Ayrıca, TXA grubundaki 34 (%68) ve kontrol grubundaki 21 (%42) hastanın ikinci BT taramasında hemorajik kitle hacminde azalma görülmüştür ve bu fark da anlamlı saptanmıştır (p=0.016).	Çalışmada, TXA grubunda hemorajik kitle hacmi ve büyümesinin önemli ölçüde daha az olduğu ve hemorajik kitle hacminde azalma oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak, TXA grubunun hastanede kalış süresi önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır. Ancak mortalite oranları ve olumsuz sonuçların oranı gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte, çalışmanın önemli metodolojik eksiklikleri mevcuttur ve RoB-2 aracı kullanılarak yüksek yanlılık riskine sahip olarak değerlendirilmiştir.
Fakharian 2019	RKÇ	Çalışmaya 13 yaşından büyük, izole künt kafa travması veya kafa travmasının birinci öncelik olduğu çoklu travma geçiren, yaralanmadan sonraki 3 saatten kısa süre içinde hastaneye ulaşan ve başvuru beyin BT taramasında intraparakimial kanama/kontüzyon bulguları olan	<p>Tedavi: 100 ml normal salin içinde 1 g TXA 10 dakika boyunca infüze edilmiş, ardından 8 saat boyunca 1000 ml normal salin içinde 1 g idame dozu infüze edilmiştir.</p> <p>Kontrol:</p>	<p>Birincil Sonlanım: TXA'nın yaralanmadan 24 ve 72 saat sonra intrakraniyal kanamanın boyutu üzerindeki etkisini araştırmak</p>	TXA grubunun 29'unda (%72.5) ve plasebo grubunun 22'sinde (%55) travmadan 24 saat sonra kanama boyutunda artış olmuştur ve aradaki fark anlamlı değildir (p=0.10). TXA grubunun 30'unda (%75) ve plasebo	Çalışmada TXA'nın travmadan 24 ve 72 saat sonra kanama boyutu üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, birincil sonlanım verilerinin sonuçlar bölümünde oranların yanlış hesaplanması gibi bazı kritik eksiklikler vardır. Ayrıca, birincil sonlanım ölçütü dikotom bir

		travma hastaları dahil edilmiştir.	Aynı protokol ile normal salın verilmiştir.		grubunun 26'sında (%65) travmadan 72 saat sonra kanama boyutunda artış görülmüştür ve aradaki fark anlamlı değildir (p=0.32).	değişken yerine karşılaştırılacak sürekli bir değişken olarak daha spesifik olabilir. Bu nedenle, çalışma RoB-2 aracına göre yüksek yanlılık riskine sahip olarak değerlendirilmiştir.
Safari 2021	RKÇ	TBH'yi takiben cerrahi müdahale gerektirmeyen İKK hastaları (16 ile 65 yaş arası)	Tedavi: Yatıştan sonraki ilk 3 saat içinde 1g TXA, ardından 48 saat boyunca her 6 saatte 1g TXA. Kontrol: Kabulde ve 6, 24 ve 48. saatlerde normal salın	Birincil Sonlanım: Hematom genişlemesinin 24 ve 48 saatlik kontrol BT taramalarında karşılaştırılması. İkincil Sonlanımlar: Orta hat kaymasının 24 ve 48 saatte karşılaştırılması. GKS'nin 24 saat ve taburculukta karşılaştırılması.	TXA grubunda 24. saatte hematom hacmi 6.0 ml (± 9.3), kontrol grubunda ise 12.3 ml (± 11.8) idi (p=0.01). TXA grubunda 48. saatte hematom hacmi 6.2 ml (± 7.4), kontrol grubunda ise 12.1 ml (± 14.2) idi (p=0.01). TXA grubunda 24. saatte orta hat kayması 0.6 mm (± 1), kontrol grubunda ise 0.8 mm (± 3.1) idi (p=0.62). TXA grubunda 48. saatte orta hat kayması 0.6 mm (± 1.8), kontrol grubunda ise 0.9 mm (± 2.3) idi (p=0.40). TXA grubunda 24. saatteki GKS 12.3 (± 1.8), kontrol grubunda ise 11.1 (± 2.6) idi (p=0.53). TXA grubunda 48. saatteki GKS 14.1 (± 1.6), kontrol grubunda ise 13.9 (± 1.9) idi (p=0.49).	Çalışmanın birden fazla kısıtlılığı bulunmaktadır. Tedavi protokolleri farklıdır; TXA grubuna 9 enjeksiyon yapılırken kontrol grubuna 4 enjeksiyon yapılmıştır, bu da köremeyi olumsuz etkilemiş olabilir. Ayrıca, yöntem bölümünde çalışma hakkında çok az bilgi verilmiş ve akış şemasına yer verilmemiştir. Bu nedenlerle, çalışma RoB-2 değerlendirmesine göre yüksek yanlılık riskine sahip olarak değerlendirilmiştir.
Fathey 2021	RKÇ	Acil cerrahi müdahale endikasyonu bulunmayan, TBH ve GKS değeri 4 ile 12 arasında olan yetişkin hastalar	Tedavi: 10 dakikada infüzyon şeklinde 1g TXA IV yükleme dozu ve 8 saatte 1g TXA IV infüzyonu	Birincil Sonlanım: TXA'nın TBH'li hastalarda İKK hacmi üzerindeki etkisi	İlk 24 saatten sonra gruplar arasında İKK hacmi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.117). Ancak, TXA grubunda yaralanmadan	Çalışma, TXA'nın TBH hastalarında yaralanmadan 48 saat sonra daha düşük bir İKK artışına yol açabileceğini bulmuştur. Bununla birlikte, RoB-2 aracı

			Kontrol: Aynı IV protokolü ile normal salin		48 saat sonra anlamlı derecede daha düşük İKK hacmi görülmüştür (p=0.021).	kullanılarak "bazı endişeler" olarak değerlendirilmiştir.
Fakharian 2018	RKÇ	izole TBH veya TBH'nin birincil sorun olduğu çoklu travması olan, yaralanmadan sonraki 8 saat içinde hastaneye ulaşan, 15 yaş ve üstü, penetran olmayan yaralanmaları olan ve başvuru BT taramalarında herhangi bir travmatik İKK (subdural kanama, subaraknoid kanama, kontüzyon, intraventriküler kanama ve epidural hematoma dahil) olan, ilk 8 saat içinde beyin cerrahisine ihtiyaç duymayan, koagülasyon bozukluğu olmayan, serum kreatinin düzeyleri <2 mg/dL olan ve gebe olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.	Tedavi: 10 dakika içinde 100 mL normal salin içinde 1 g TXA ve ardından 8 saat boyunca 1000 mL normal salinle beraber 1 g idame dozu Kontrol: Aynı protokol ile normal salin	Birincil Sonlanım: TXA'nın hemorajik lezyonun büyümesi üzerindeki etkisi	Hemorajik lezyon büyümesi insidansı TXA grubunda %20.5 ve plasebo grubunda %22.7 bulunmuş ve anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.870). Ortalama (SD) hemorajik lezyon büyümesi TXA grubunda 9.4 (15.3) ve plasebo grubunda 10.2 (10.1) idi ve yine anlamlı bir fark yoktu (p=0.270).	Çalışmada müdahale grupları arasında hemorajik lezyon insidansı veya hemorajik büyüme hacmi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışma, RoB-2 değerlendirmesine göre yüksek yanlılık riskine sahip olarak değerlendirilmiştir.
Mousavinejad 2020	RKÇ	Travmadan sonraki 8 saat içinde hastaneye sevk edilen, beyin BT taraması ile intraparaknoidal kanamalı beyin kontüzyonu tanısı konan ve önemli ekstradural kanaması olmayan (örn. abdominal kanama), uzuvlarda kırık veya deformite olmayan, hematüri ve koagülasyon bozukluğu olmayan 18 yaş üstü hastalar	Tedavi: 500 ml %0.9 normal salin içinde 1 g TXA, 10 dakika boyunca IV infüzyon olarak uygulanmıştır. Ardından 8 saat boyunca IV infüzyon olarak 500 ml %0.9 normal salin içinde ek bir 1 g TXA dozu uygulanmıştır. Kontrol:	Birincil Sonlanım: Acil servise başvuran beyin kontüzyonu ve intraparaknoidal kanaması olan hastalarda TXA'nın beyin cerrahisi sırasında kanama hacminin azaltılması üzerindeki etkisini değerlendirmek	Gruplar arasında ameliyat sırasında kanama, ameliyat sonrasında kanama, ameliyat sırasında hemoglobin düşüşü, ameliyat sonrasında hemoglobin düşüşü ve mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.83, p=0.62, p=0.89,	-

			Normal salin aynı protokol ile uygulanmıştır.		p=0.97 ve p=0.87).	
Ebrahimi 2019	RKÇ	Travmanın ilk 8 saati içinde acil servise başvuran, BT taraması ile doğrulanmış izole subdural veya epidural intrakraniyal kanaması olan, klinik durumu ve beyin cerrahı görüşüne göre ameliyat gerektiren ve önemli ekstrakraniyal kanaması (örn. abdominal kanama), uzuvlarda kırık veya deforme, subaraknoid kanama, hematüri veya pıhtılaşma bozukluğu olmayan 18 yaşın üzerindeki hastalar	<p>Tedavi: 1 g TXA 500 ml %0.9 normal salin ile 10 dakikada IV infüzyon. Ardından 500 ml %0.9 normal salin ile 1 g TXA 8 saatte IV infüzyon</p> <p>Kontrol: Aynı protokol ile normal salin</p>	<p>Birincil Sonlanım: Travmatik subdural ve epidural kanaması olan hastalarda TXA'nın intraoperatif kanama üzerine etkisini değerlendirmek</p>	Sonuç için uygun bir analiz yapılmadığında sonuçlar rapor edilememiştir.	<p>Çalışmada kritik hatalar bulunmaktadır. İlk olarak, yazarlar iki farklı hasta grubu için müdahale ve kontrol gruplarına 20'er hasta randomize ettiklerini belirtmelerine rağmen, Tablo 1 incelendiğinde bir tutarsızlık görülmektedir. Çalışmada kritik hatalar bulunmaktadır. İlk olarak, yazarlar 20'er hastayı iki farklı hasta tipi için müdahale ve kontrol gruplarına randomize ettiklerini iddia etseler de Tablo 1 incelendiğinde bir tutarsızlık göze çarpmaktadır. Subdural hematomu olan hastaların 18'i müdahale grubuna, 22'si ise kontrol grubuna randomize edilmiştir. Epidural hematumlu hastalar için 24'ü müdahale grubuna ve 16'sı kontrol grubuna randomize edilmiştir. Bu tutarsızlık metinde veya akış şemasında ele alınmamıştır ancak tablodaki sayılar toplandığında ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, sonlanım verileri uygun şekilde analiz edilmemiştir. Subdural ve epidural hematom hastaları için ayrı analizler yapmak yerine, dört grup</p>

						tek bir analizde karşılaştırılmış, bu da uygunsuz ve anlamsız bir karşılaştırmaya yol açmıştır. Bu sorunlar nedeniyle, çalışma RoB-2 aracına göre yüksek yanlılık riskine sahip olarak sınıflandırılmıştır.
--	--	--	--	--	--	---

TXA: Traneksamik Asit, İKK: İntrakraniyal Kanama, OR: Odds Oranı, RR: Rölatif Risk, IV: İntravenöz, IQR: Interquartile Range, SD: Standart Deviasyon, GA: Güven Aralığı, GSS: Glagow Sonuç Skalası, GSS-G: Glasgow Sonuç Skalası-Genişletilmiş, EDÖ: Engellilik Değerlendirme Ölçeği, TBH: Travmatik Beyin Hasarı, BT: Bilgisayarlı Tomografi, GKS: Glagow Koma Skalası, ES: Eritrosit Süspansiyonu, TDP: Taze Donmuş Plazma, PP: Perprotokol, ITT: Intention to Treat, RoB-2: Yanlılık Riski Aracı, RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

TASLAKTIR

Tablo 3. Klinik çalışmaların özellikleri

Çalışma	Çalışma Dizaynı	Popülasyon	Müdahaleler	Sonlanımlar	Ana Sonuçlar	Yorumlar
Yanlılık riski düşük veya orta riskli olan çalışmalar						
Sprigg 2014	RKÇ Faz-2	<p>Dahil Etme Kriterleri: Akut (başlangıcından itibaren 24 saat içinde) spontan intraserebral kanaması (ISK) olan yetişkin hastalar belirlenmiş ve kayıt altına alınmıştır.</p> <p>Dışlama Kriterleri: Sekonder İKK (antikoagülasyon veya bilinen vasküler malformasyonlar) Geçirilmiş venöz tromboembolik hastalık İskemik inme Miyokard enfarktüsü veya periferik arter hastalığı dahil olmak üzere son 12 ay içinde iskemik olaylar Böbrek yetmezliği (tahmini GFR<50 mL/dak) Gebelik veya emzirme</p>	<p>Tedavi: 1 g TXA yükleme dozu 10 dakika içinde infüzyon, ardından 1 g TXA 8 saatte infüzyon</p> <p>Kontrol: TXA ile aynı protokolle uygulanan plasebo (%0.9 normal salin)</p>	<p>Birincil Sonlanım: Çalışma fizibilitesi</p> <p>İkincil Sonlanımlar : Tolere edilebilirlik (TXA uygulaması sırasında veya sonrasında meydana gelen advers olaylar) ve güvenlik (iskemik olaylar [iskemik inme, geçici iskemik atak, akut koroner sendrom, periferik arter hastalığı] ve venöz tromboembolizm ile ilgili klinik bilgiler de kaydedilmiştir).</p> <p>Başlangıçta n 24 saate kadar hematoma hacmindeki değişim ve hematoma konumu</p>	<p>On altı hastaya TXA ve 8 hastaya plasebo verilmiştir.</p> <p>Gruplar arasında fonksiyonel sonuçlar açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (mRS TXA'da 3.6 (1.9), plaseboda 3.4 (2.1); p=0.82).</p> <p>Ciddi advers olayların görülme sıklığı açısından bir fark yoktu (6 hastaya [%37.5] karşı 2 hasta [%25]; p=1).</p> <p>Hematoma hacmindeki artış kontrol grubunda (%9.7) TXA grubuna (%5.4) kıyasla daha fazla olmuştur.</p>	<p>Bu çalışma, tolerabilite ve fizibilite sonuçlarını değerlendirmek üzere TICH-2 çalışmasından önce gerçekleştirilmiştir.</p>
Sprigg 2018	RKÇ Faz-3	<p>Dahil Etme Kriterleri: Akut İSK'li yetişkinler, inme semptomlarının başlamasından sonraki 8 saat içinde (veya en son iyi görüldükleri zaman) katılımcı bir hastaneye kabul</p>	<p>Tedavi: Yükleme dozu olarak IV 1 g TXA 100 mL %0.9 normal salin içinde 10 dakikada infüzyon, ardından 250</p>	<p>Birincil Sonlanım: mRS ile değerlendirilen 90. gündeki fonksiyonel durum</p>	<p>Toplam 1161 katılımcı TXA, 1164 katılımcı ise plasebo almak üzere rastgele atanmıştır. Düzeltilmiş odds oranı</p>	<p>Venöz tromboembolik olaylarda artış saptanmamıştır (TXA grubundaki 39 [%3] hastaya karşılık plasebo grubundaki 37 [%3] hasta; p=0.98).</p>

		<p>edilmişlerse çalışmaya dahil edilmiştir.</p> <p>Dışlama kriterleri: Antikoagülasyon, tromboliz, travma veya altta yatan bilinen bir yapısal anormalliğe bağlı İKK, TXA'nın kontrendike olduğu düşünülen hastalar, mRS skoru >4 olan inme öncesi bağımlılık, 3 aydan kısa yaşam beklentisi ve GKS skoru 5'ten az olması</p>	<p>mL %0.9 normal salin içinde 1 g daha 8 saatte infüzyon</p> <p>Kontrol: Aynı protokolle uygulanan eşdeğer bir plasebo (%0.9 normal salin)</p>	<p>İkincil Sonlanımlar : NIHSS ile değerlendirilen 7. gün veya taburculuktaki (hangisi önce gelirse) nörolojik bozukluk; EuroQoL-5D ve vizüel analog ölçeği ile ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesi; Barthel indeksine göre günlük yaşam aktiviteleri; Bilişsel Durum için Modifiye Telefon Görüşmesi (TICS-M) ve sözel akıcılık ile değerlendirilen biliş; Zung Depresyon Ölçeği (ZDÖ) ile değerlendirilen ruh hali; maliyetler (hastanede kalış süresi ve taburculuk yeri); ve radyolojik etkinlik (başlangıçtan 24 saate kadar hematoma hacmindeki değişim ve hematoma yeri)</p>	<p>(aOR) 0.88 (%95 GA 0.76 ile 1.03, p=0.11) ile 90. günde mRS dağılımında bir fark saptanmamıştır.</p> <p>TXA grubunda (1054 katılımcının 265'inde [%25]) plasebo grubuna göre (1058 katılımcının 304'ünde [%29]); aOR 0.80, %95 GA 0.66 ile 0.98, p=0.030) 2. günde daha az sayıda katılımcıda hematoma genişlemesi görülmüştür. Başlangıçtan 24 saate kadar hematoma hacmindeki ortalama artış da TXA grubunda (3.72 mL, SD 15.9) plasebo grubuna göre (4.90 mL, SD 16.0; düzeltilmiş ortalama fark - 1.37, %95 GA - 2.71 ile -0.04, p=0.0432) daha az olmuştur.</p>	
Meretoja 2020 STOP-AUST	RKÇ Faz-2	Dahil Etme Kriterleri: Hastalar 18 yaşında veya daha büyükse, spot bulgusu olan ve travmatik olmayan bir İKK'sı varsa ve	Tedavi: IV TXA 10 dakika boyunca 100 mL %0.9 NaCl içinde 1 g,	Birincil Sonlanım: Çalışma ilacı uygulamasının başlamasını	Birincil sonlanım iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir. Plasebo	Plasebo grubunda 2 (%4), TXA grubunda ise 1 (%2) tromboembolik komplikasyon

	<p>semptom başlangıcından sonraki 4-5 saat içinde ve BT anjiyografiden sonraki 1 saat içinde tedavi edilebilirse dahil edilmeye uygun bulunmuştur.</p> <p>Dişlama Kriterleri: GKS skorunun 8'den az olması, antifibrinolitik tedavi için kontrendikasyonlar, çok büyük intraserebral kanama (>70 mL), beyin sapı kanaması, travma, anevrizma, vasküler malformasyon, iskemik inmenin hemorajik dönüşümü, serebral venöz tromboz, trombolitik tedavi, tümör veya enfeksiyona sekonder olduğu bilinen veya şüphelenilen İKK; ilk BT'den önceki 24 saat içinde kontrast uygulanmış olması veya kontrast maddelere karşı kontrendikasyon, son 12 ay içinde tromboembolik olaylar, 24 saat içinde İSK için planlanmış ameliyat; kalıtsal veya edinsel hemorajik diyatez veya koagülasyon faktörü eksikliği, antikoagülasyon ajanlarının kullanımı, gebelik, eş zamanlı hemostatik ajan kullanımı, son 30 gün içinde başka bir araştırma çalışmasına katılım, bilinen ölümcül hastalık, veya araştırmacı tarafından değerlendirildiği üzere çalışma tedavisinin kontrendike olduğu veya çalışmaya katılımı</p>	<p>ardından 8 saat boyunca 500 mL %0.9 NaCl içinde 1g infüzyon</p> <p>Kontrol: 0.9 NaCl ile aynı uygulama programı</p>	<p>dan 24 saat (± 3) sonra, başlangıçta ki ICH hacmine göre ayarlanmış, başlangıçta n itibaren en az %33 veya 6 mL artış olarak tanımlanan ICH büyümesini n varlığı</p> <p>İkincil Sonlanımlar : mRS 0-4 veya 90 günde inme öncesi skora dönüş mRS 0-3 veya 90 günde inme öncesi skora dönüş mRS'de 90 günde kategorik değişim</p> <p>Güvenlik: Majör tromboembolik olaylar (miyokard enfarktüsü, iskemik inme veya pulmoner emboli) Her ikisi de 90 gün içinde olmak üzere herhangi bir nedenden dolayı ölüm</p>	<p>grubundaki 50 hastanın 26'sında (%52) ve TXA grubundaki 50 hastanın 22'sinde (%44) başlangıçtan 24 saate kadar İSK büyümesi saptanmıştır (OR 0.72, %95 GA 0.32 ile 1.59, p=0.41). Plasebo grubundaki 50 hastanın sekizi (%16) ve TXA grubundaki 50 hastanın 13'ü (%26) 90 gün içinde herhangi bir nedenle ölmüştür (OR 2-38, %95 GA 0.66 ile 8.67, p=0.19).</p>	<p>görölmüştür (p=0.57).</p>
--	--	---	--	--	------------------------------

		etkileyebilecek herhangi bir durum				
Liu 2021 TRAIGE	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Semptom başlangıcından itibaren 6 saat içinde (veya en son iyi görüldüğü zaman) akut primer spontan İKK</p> <p>Dişlama Kriterleri: Tümör, travma, anevrizma, vasküler malformasyon, iskemik inmenin hemorajik konversiyonu, venöz sinüs trombozu veya merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, antikoagülan tedavi, infratentoryal İKK, GKS skoru <8, İKK hacmi>70 mL, lateral ventrikülün bir tarafını veya her iki lateral ventrikülün yarısından fazlasını dolduracak şekilde genişleyen parankimal kanama, önceki 6 ay içinde venöz veya arteriyel trombotik olayları düşündüren klinik öykü veya mevcut kanıtlar, gebelik, doğum sonrası 30 gün içinde veya emzirme, başlangıçtan sonraki 24 saat içinde İKK için planlanmış ameliyat, TXA kontrendikasyonu ve mRS skoru>2 olan inme öncesi bağımlılık</p>	<p>Tedavi: 1 g IV TXA, 100 mL %0.9 NaCl içinde 10 dakikada infüzyon, ardından 1 g TXA 250 mL %0.9 NaCl içinde 8 saatte infüzyon</p> <p>Kontrol: %0.9 NaCl, aynı protokolle uygulanmıştır.</p> <p>Tüm randomize hastalar başlangıçtan sonraki 8 saat içinde tedavi almıştır.</p>	<p>Birincil Sonlanım: İlaç uygulamasının başlangıcından 24 saat (± 2) sonra, başlangıçtan itibaren 6 mL'den fazla mutlak artış veya %33'ten fazla göreceli büyüme olarak tanımlanan hematom genişlemesinin varlığı</p> <p>İkincil Sonlanımlar: Mutlak İSK büyüme hacmi ve mutlak intraventriküler kanama (İVK) büyüme hacmi 24 saatte (± 2), kötü klinik sonuç (ölüm veya majör sakatlık, mRS 4-6 olarak tanımlanmıştır), diğer tromboembolik olaylar (venöz tromboz ve diğer periferik arteriyel emboliler dahil) ve herhangi bir nedene bağlı ölüm olmak üzere tümü 90\pm7</p>	<p>TXA grubundaki seksen dokuz hastanın otuz altısında (%40.4) ve plasebo grubundaki seksen iki hastanın otuz dördünde (%41.5) 24. saatte hematom genişlemesi olmuştur (OR 0.96, %95 GA 0.52 ile 1.77, p=0.89). Başlangıçtan 24 saate kadar ortalama İKK hacmi değişimi 7.1\pm 16.0 mL olup TXA grubunda 6.6\pm 16.5 mL ve plasebo grubunda 7.6\pm 15.6 mL'dir (p=0.70). Her grupta bir tane olmak üzere iki hastada majör tromboembolik olay (akut serebral enfarktüs) görülmüştür (p=0.96).</p>	<p>STOP-AUST çalışmasından bildirilen nötr sonuçlar nedeniyle, çalışma Mart 2020'de 171 hastanın nihai kaydıyla sonlandırılmıştır.</p>

				günde değerlendirilmiştir.		
				Güvenlik Sonuçları : Majör tromboembolik olaylar (akut miyokardiyal iske mi, akut serebral iske mi ve akut pulmoner emboli). Güvenlik sonuçları 90. güne kadar toplanmıştır.		
Arumugam 2023 TANICH II	RKÇ	Dahil Etme Kriterleri: 18 yaş ve üzeri (her cinsiyetten), başlangıcından itibaren 8 saat içinde meydana gelen hipertansif İKK tanısı konmuş hastalar. Lezyon supratentoryal alanda bulunmalı ve cerrahi müdahale için uygun olmalıdır. Dışlama Kriterleri: Hipertansiyon dışındaki nedenlere bağlı İKK, antikoagülan veya antiplatelet kullanımı, bilinen kan bozuklukları, karaciğer veya böbrek yetmezliği, enfeksiyon, venöz tromboz veya embolik hastalık öyküsü, yakın zamanda iskemik olay (12 ay içinde), gebelik veya emzirme	Tedavi-1: 2 g TXA (10 dakika boyunca yavaş bolus olarak 1 g TXA ve ardından 8 saat boyunca 1 g TXA infüzyonu Tedavi-2: 3 g TXA (10 dakika boyunca yavaş bolus olarak 1 g TXA ve ardından 8 saat boyunca 2 g TXA infüzyonu) Kontrol: 10 dakika boyunca yavaş bolus olarak 10 mL normal salin ve ardından 8 saat boyunca 100 mL normal salin infüzyonu.	Birincil Sonlanım: Tedaviden 24 saat sonra BT taramasında hematoma büyümesi. İkincil Sonuçları : Sistolik kan basıncı ve WBC'nin başvuru anı ile 24 saat arasındaki farkları, TXA'nın güvenliği ve taburculuk sonrası 30. günde hastanın GSS ve mRS skorları.	Plasebo grubunda hematoma hacmindeki değişim 1.8 mL olmuştur (aralık: -1.06 ile 4.6 mL). TXA 2g grubunda hematoma hacmindeki değişim 0.3 mL saptanmıştır. (aralık: -1.27 ile 1.93 mL) ve TXA 3g grubunda hematoma hacmindeki değişim -0.2 mL (aralık: -1.39 ile 1.02 mL) saptanmıştır. Üç çalışma grubu arasında hematoma hacmindeki ortalama değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.315).	Çalışmada hiçbir ciddi advers olay gözlenmemiştir.
Yassi 2024 STOP-MSU	RKÇ Faz-2	Dahil Etme Kriterleri: Kontrastsız BT ile doğrulanmış akut spontan İKK ile başvuran, 18 yaşında	Tedavi: TXA 10 dakika içinde 1 g ve ardından 8 saat içinde 1 g	Birincil Sonlanım: BT'de başlangıca göre en az	Doksan sekiz (%49) katılımcı plasebo grubuna ve 103 (%51) katılımcı	-

	<p>veya daha büyük olan ve inme başlangıcından sonraki 2 saat içinde araştırma ürünü ile tedavi edilmeye uygun olan hastalar</p> <p>Dışlama Kriterleri: Başlangıç GKS skorunun 8'den az olması; beyin sapı kanaması; ABC/2 yöntemiyle ölçülen intraserebral hematoma hacminin 70 mL'yi aşması; önceki 72 saat içinde heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, GPIIb/IIIa antagonistleri veya oral antikoagülan kullanımı; ve travma, anevrizma, vasküler malformasyon veya diğer ikincil nedenlere bağlı olduğu bilinen veya şüphelenilen kanama</p>	<p>Kontrol: 10 dakika boyunca normal salin ve ardından 8 saat boyunca normal salin</p>	<p>%33 rölatif artış veya en az 6 mL mutlak artış olarak tanımlanan intraserebral hematoma büyümesini 24 saat içinde (18 ile 30 saat hedef aralığı ile) varlığı veya yokluğu</p> <p>İkincil Sonlanımlar : mRS skorunun 90 günde 3'ten az veya inme öncesi başlangıç değerine eşit olması, mRS skorunun 90 günde 4'ten az veya inme öncesi başlangıç değerine eşit olması</p> <p>Güvenlik Sonlanımlar I: 7 gün ve 90 gün içinde mortalite ve 90 gün içinde iskemik inme, miyokard enfarktüsü veya pulmoner emboli olarak tanımlanan majör tromboembolik olayların meydana gelmesi</p>	<p>TXA grubuna atanmıştır. Plasebo grubundaki değerlendirilebilir 97 katılımcının 37'sinde (%38) ve TXA grubundaki değerlendirilebilir 101 katılımcının 43'ünde (%43) hematoma büyümesi meydana gelmiştir (aOR 1.31 [%95 GA 0.72 ile 2.40], standardize risk farkı 0.06 (%95 GA 0.07 ile 0.19, p=0.37). İkincil fonksiyonel sonuçlarda 90 günde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. TXA grubundaki üç (%3) katılımcıya kıyasla, plasebo grubundaki 1 (%1) katılımcı 90 gün içinde majör tromboembolik olay yaşamıştır.</p>	
--	--	---	--	---	--

<p>Polymeris 2023 TICH-NOAC</p>	<p>RKÇ Faz-2</p>	<p>Dahil Etme Kriterleri: Semptom başlangıcından sonraki 12 saat içinde (veya semptom başlangıcı bilinmeyen hastalarda, iyi olduğu bilinen son sürenin 2'ye bölünmesiyle elde edilen süre 12 saatten azsa) akut travmatik olmayan YOAK ilişkili İKK'sı olan ve herhangi bir YOAK alan (son alım 48 saat içinde) yetişkinler</p> <p>Dışlama Kriterleri: Önceden var olan ciddi sakatlık (mRS skoru 4'ten büyük), GKS skoru 5'ten düşük, önceden K vitamini antagonistleri ile tedavi, travmaya, vasküler malformasyona, tümöre veya altta yatan diğer yapısal anormalliğe sekonder olduğu bilinen veya şüphelenilen İKK, gebelik, 24 saat içinde planlanmış nörocerrahi hematoma tahliyesi ve önceki 2 hafta içinde pulmoner emboli veya derin ven trombozu. Diğer hemostatik ajanların (örn. idarucizumab, andexanet alfa ve 4fPCC) eşzamanlı kullanımı bir dışlama kriteri değildi.</p>	<p>Tedavi: 100 mL normal salin içinde 1 g yükleme dozu 10 dakikada infüzyon, ardından 250 mL normal salin içinde 1 g daha 8 saat boyunca infüzyon</p> <p>Kontrol: Aynı uygulama rejimine sahip plasebo</p>	<p>Birincil Sonlanım: Başlangıçta n itibaren en az %33 veya 6 mL intraserebral hematoma hacmi artışı olarak tanımlanan 24 (±3) saatlik takip görüntülemesinde hematoma genişlemesi varlığı</p> <p>İkincil Sonlanımlar : Nörolojik bozulma (NIHSS skorunun en az 4 puan veya GKS skorunun en az 2 puan kötüleşmesi) veya 7 gün içinde ölümler birlikte hematoma genişlemesi olarak tanımlanan semptomatik hematoma genişlemesi; 24 (±3) saate kadar mutlak hematoma hacmi değişikliği; mRS skoru, 0 ile 4 mRS skoru ve 90 günde 0 ile 3 mRS skoru; hastane içi ölüm; 90 gün içinde ölüm; 90 gün içinde majör tromboembolik olaylar (iskemik</p>	<p>Toplam 67 hasta kaydedilmiş, 32'sine TXA ve 31'ine plasebo verilmiştir. Genel olarak, 26 katılımcıda (%41) hematoma genişlemesi görülmüştür. Birincil sonuç tedavi kolları arasında farklılık göstermemiştir. TXA grubundaki 32 katılımcının 12'sinde (%38) ve plasebo grubundaki 31 katılımcının 14'ünde (%45) bazal hematoma hacmine göre hematoma genişlemesi için OR, 0.63 (%95 GA, 0.22 ile 1.82, p=0.40), OR 0.73 (%95 GA 0.27 ile 1.99, p=0.54). TXA ve 4 fPCC ile eşzamanlı tedaviye tahsis edilen katılımcılarda majör tromboembolik olaylar açısından fark gözlenmemiştir.</p>	<p>Finansman yetersizliği nedeniyle TICH-NOAC çalışması, hedeflenen 218 hasta kaydına ulaşılardan erken sonlandırılmıştır.</p>
---	----------------------	--	--	---	---	--

				inme, miyokard enfarktüsü veya derin ven trombozu/pulmoner emboli, destekleyici paraklinik kanıtları olan klinik sendromlar olarak tanımlanmıştır); ve 2. güne kadar cerrahi müdahale		
Post 2021	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: 18 yaş ve üzeri SAK hastası yetişkinler</p> <p>Dışlama Kriterleri: Perimezensefalik kanama ile birlikte kanamadan hemen sonra bilinç kaybı veya başvuru sırasında fokal nörolojik defisit olmaksızın 13-15 GKS skoru; travmatik SAK; derin ven trombozu veya pulmoner emboli için devam eden tedavi; hiperkoagülabilité bozukluğu öyküsü; gebelik; ciddi böbrek yetmezliği (serum kreatininin >150 µmol/L); veya 24 saat içinde ölüm.</p>	<p>Tedavi: IV bolus 1 g TXA, hemen ardından standart tedaviye ek olarak her 8 saatte bir 1 g sürekli IV TXA infüzyonu. Tedaviye anevrizmanın endovasküler veya cerrahi tedavisi başlayana kadar veya maksimum 24 saate kadar (yani toplamda maksimum 4 g TXA) devam edilmiştir.</p> <p>Kontrol: Sadece standart bakım</p>	<p>Birincil Sonlanım: Randomizasyondan 6 ay sonra, klinik sonuç iyi (mRS 0-3) ve kötü (mRS 4-6) olarak sınıflandırılmıştır.</p> <p>İkincil Sonlanımlar : 6.ayda mükemmel klinik sonuç (mRS 0-2) ve 30. günde ve 6.aydan sonra tüm nedenlere bağlı mortalite</p>	<p>TXA grubunda 287 hastanın (%60) ve kontrol grubunda 300 hastanın (%64) iyi bir klinik sonuca sahip olduğu görülmüştür (mRS 0-3; OR 0.87, %95 GA 0.67 ile 1.13). Mükemmel klinik sonuç (mRS 0-2) TXA grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü (OR 0.74, %95 GA 0.57-0.96). TXA grubunda 49 hastada (%10), kontrol grubunda 66 hastada (%14) yeniden kanama bildirilmiştir (OR 0.71, %95 GA 0.48 ile 1.04). İki grup arasında 30 gün ve 6 ayda tüm nedenlere bağlı mortalite açısından fark bulunmamıştır. Toplam 229 hasta TXA, 233 hasta ise plasebo almak</p>	<p>Tromboembolik olaylar da dahil olmak üzere tüm ciddi advers olaylar iki grup arasında farklılık göstermemiştir.</p>

					<p>üzere randomize edilmiştir. TXA grubunda, plasebo grubundaki 223 hastanın 105'i (%45) ile karşılaştırıldığında, 229 hastanın 114'ünün (%50) sonucu kötü olmuştur (RR 1.10, %95 GA 0.91-1.34). TXA tekrar kanamayı önemli ölçüde azaltmış (TXA'da 44 hasta [%19], plaseboda 77 hasta [%33]; OR 0.58, %95 GA 0.42 ile 0.80) ancak gecikmiş serebral iskemiyi veya diğer olayları etkilememiştir.</p>	
Roos 2000	Randomize Kontrollü Çalışma	<p>Dahil Etme Kriterleri: Beyin BT ile tanı konulan anevrizmal SAK hastaları dahil edilmiştir.</p> <p>Dışlama Kriterleri: 18 yaşından küçük olmak, hamilelik, SAK başlangıcından sonra 96 saatten fazla zaman geçmesi, anevrizmayı klipslemek için planlanmış ameliyat ve başvurudan sonraki 48 saat içinde anevrizmanın endovasküler olarak sarılması. Diğer dışlama kriterleri arasında antifibrinolitik ilaç kullanımı, DVT varlığı, pıhtılaşma bozukluğu öyküsü veya böbrek yetmezliği vardı. Ayrıca, BT veya anjiyografi ile rüptüre anevrizma dışında bir tanı doğrulandığında veya ölümün yakın</p>	<p>Tedavi: İlk hafta boyunca günde 6 g IV bolus (her 4 saatte bir 1 g), ardından ikinci ve üçüncü haftalarda günde 6 g oral (her 6 saatte bir 1.5 g) TXA</p> <p>Kontrol: Plasebo rejimi ayrıntılı olarak açıklanmamıştır.</p> <p>Tüm hastalar ayrıca 3 hafta boyunca günde 360 mg oral nimodipin (4 saatte bir 60 mg) ile standart medikal tedavi almıştır.</p>	<p>Birincil Sonlanım: Her hastanın 3 ay sonraki genel durumu beş puanlı GSS ile ölçülmüştür.</p> <p>İkincil Sonlanımlar: Başlangıçta n itibaren ilerleyici klinik kötüleşme, tekrar kanama, gecikmiş serebral iskemiyi, hidrosefali, postoperatif iskemiyi, kötü sonuç nedenleri gibi spesifik olayların</p>	<p>Toplam 229 hasta TXA almak üzere randomize edilmiş ve 233 hastaya plasebo verilmiştir. Birincil sonuç için, plasebo grubundaki 223 hastanın 105'ine (%45) kıyasla TXA grubundaki 229 hastanın 114'ünde (%50) kötü sonuç görülmüştür (RR 1.10, %95 GA 0.91 ile 1.34). İkincil sonlanımlar için, TXA ile tedavi, TXA grubunda 44 hasta (%19) ve plasebo grubunda 77 hasta (%33) ile tekrar kanamayı önemli ölçüde azaltmıştır (OR 0.58, %95</p>	-

		olduğu düşünülen hastalar dışlanmıştır.		ortaya çıkması	GA 0.42 ile 0.80). Bununla birlikte, TXA'nın gecikmiş serebral iskemi veya diğer olaylar üzerinde etkisi olmamıştır.	
Yüksek yanlılık riski olan çalışmalar						
Arumugam 2015	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Atravmatik hipertansif intraserebral kanaması olan ve başlangıcından itibaren 8 saat içinde supratentoryal lezyonu olan, cerrahi müdahale için uygun olmayan yetişkin (>18 yaş) hastalar dahil edilmiştir.</p> <p>Dışlama Kriterleri: Antikoagülasyon tedavisi gören hastalar, beyin sapı kanaması, intraventriküler kanama, rüptüre anevrizma düşündüren SAK, malign HT, kan bozuklukları, enfeksiyon, karaciğer veya böbrek yetmezliği, geçirilmiş tromboz veya embolik hastalık, yakın zamanda iskemik olay ve gebe veya emziren kadınlar</p>	<p>Tedavi: TXA 1 g, 100 mL %0.9 salin içinde seyreltilerek 10 dakikada infüzyon, ardından 8 saat boyunca 1 g/saat idame dozu</p> <p>Kontrol: Uygulama hakkında bilgi verilmeyen plasebo</p> <p>Standart Bakım: Kan basıncı, 140-160 mmHg sistolik kan basıncı hedeflenerek 200 mg labetalol hidroklorür enjeksiyonu ile kontrol edilmiştir.</p>	<p>Birincil Sonlanım: 24 saat sonra, BT'de hematoma genişlemesi</p>	<p>Hematoma büyümesinin boyutu TXA grubunda 0.21 (IQR 1.07) ve kontrol grubunda 3.07 (IQR 2.60) idi. Bu sonuçla ilgili istatistiksel analiz bilgisi verilmemiştir.</p>	<p>Çalışmada herhangi bir ciddi advers olay gözlenmemiştir.</p>
Chandra B. 1978	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: İntrakraniyal anevrizma rüptürü sonucu SAK geçiren ve hastaneye yatırılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kriterler şunlardı: Akut baş ağrısı başlangıcı Meningeal irritasyon kanıtı Travmaya bağlı olmayan hemorajik beyin omurilik sıvısı İntrakraniyal anevrizmanın anjiyografik kanıtı</p>	<p>Tedavi: Standart bakım ve TXA. TXA dozu günde 6 g (her ampul 250 mg TXA içermekteydi), her 4 saatte bir 1 g IV olarak uygulanmıştır.</p> <p>Kontrol: Standart bakım ve normal salin</p> <p>Standart Bakım:</p>	<p>Birincil Sonlanım: Üç hafta sonra, yeniden kanama ya da ölüm</p>	<p>Plasebo grubunda 19 hastanın 4'ünde tekrar kanama görülmüş ve 5 hasta ölmüştür. Tedavi grubunda ise 20 hastanın 1'inde tekrar kanama görülmüş ve 1 hasta ölmüştür. İstatistiksel bilgi verilmemesine rağmen, tekrar kanama açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı</p>	<p>Çalışmada hiçbir ciddi advers olay gözlenmemiştir. Çalışma 1978 yılına aittir, dolayısıyla günümüzde bakım standardı daha ileri düzeydedir. Günümüz çalışmalarıyla karşılaştırma yapılırken bu potansiyel karıştırıcı unsur göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmada körlükten hiç bahsedilmemektir.</p>

		7 günden eski olmayan subaraknoid kanama	Standart tedavi üç hafta boyunca yoğun hemşirelik bakımı ile yatak istirahati, serebral ödem gelişirse deksametazon ve salin enjeksiyonunun içerilmekteydi. Tüm tedavilere son kanamadan 21 gün sonrasına kadar devam edilmiştir.		bir fark olduğu görülmektedir.	
Hillman 2002	RKÇ	Dahil Etme Kriterleri: Yalnızca ilk hastane başvurusundan önceki 48 saat içinde BT ile doğrulanmış anevrizmal SAK olan hastalar dahil edilmiştir. Dışlama Kriterleri: Gebelik, 15 yaşından küçük olmak ve tromboembolik hastalık öyküsü	Tedavi: Hastalara bölgesel beyin cerrahisi merkezine nakledilmeden hemen önce 1 g TXA IV olarak verilmiştir. Bu ilk dozu 2 saat sonra 1 g'lık ikinci bir doz izlemiş ve tedavi, anevrizma oklüze edilene kadar her 6 saatte bir 1 g'lık dozlarla, SAK sonrası 72 saatlik tedaviye kadar devam ettirilmiştir. Kontrol: Bilgi verilmemiştir.	Birincil Sonlanım: Randomizasyondan sonraki 8 saatte yeniden kanama	TXA grubunda 254 hastanın altısında tekrar kanama görülürken, kontrol grubunda 251 hastanın 27'sinde sadece birkaç saat içinde tekrar kanama görülmüştür (p<0.001).	Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir.
Tsementzis 1990	RKÇ	Dahil Etme Kriterleri: Çalışmaya lomber ponksiyon (ksantokromik BOS) veya beyin BT taraması ile doğrulanmış SAK	Tedavi: Hastalar, başarılı ameliyat zamanına veya kanamadan itibaren dört	Sonlanımlar hastaneden taburcu olurken ve taburcu olduktan sonra bir, üç ve altı aylık	Elli hastaya TXA ve kalan 50 hastaya plasebo tedavisi uygulanmıştır.	-

		<p>tanısı olan hastalar dahil edilmiştir.</p> <p>Dışlama Kriterleri: Kanamadan sonra 72 saatten uzun süre geçmiş hastalar; ölümün yakın görüldüğü fiks dilate pupilleri olan komadaki hastalar; yaygın damar içi pıhtılaşma belirtileri dahil olmak üzere bilinen kan diskrazileri olan hastalar; böbrek yetmezliği veya akut miyokard enfarktüsü öyküsü veya bulguları olan hastalar; hamile kadınlar; derin ven trombozu olan hastalar; antihipertansif ilaç alan hastalar; ve fibrinolitik ve/veya pıhtılaşma sistemini etkilediği bilinen ilaçları alan hastalar</p>	<p>haftaya kadar (hangisi önce gelirse) altı doz halinde günde 9 g TXA almıştır. TXA bir hafta boyunca her 4 saatte bir 50 ml salin içinde 1.5 g'lık yarım saatlik infüzyonlar halinde verilmiştir, ardından kalan 3 hafta boyunca her 4 saatte bir 3 tablet (her biri 0.5 g) verilmiştir.</p> <p>Kontrol: Bu gruba da aynı şekilde plasebo tedavisi uygulanmıştır.</p>	<p>aralıklarla GSS kullanılarak değerlendirilmiştir.</p>	<p>6 aylık GKS skorlarında fark yoktur.</p> <p>TXA grubundaki 12 hastada ve kontrol grubundaki 12 hastada gösterilebilir anevrizmalarda n tekrar kanama meydana gelmiştir. TXA grubunda 19 olguda (%38), plasebo grubunda ise 14 olguda (%28) ölüm gerçekleşmiştir (p>0.05). Tedavi edilen ve plasebo grupları arasında DVT ve pulmoner emboli insidansı açısından önemli bir fark bulunmamıştır.</p>	
Vermeulen 1984	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Lomber ponksiyon veya beyin BT taraması ile doğrulanmış anevrizmal SAK tanısı olan hastalar.</p> <p>Dışlama Kriterleri: Kanamadan sonra 72 saatten uzun süre geçen hastalar, DVT varlığı, pıhtılaşma bozuklukları, böbrek yetmezliği, gebelik, önceden anti-fibrinolitik tedavi, anevrizma açısından negatif anjiyografi</p>	<p>Tedavi: İlk hafta için 6 dozda günde 6 g TXA IV, ikinci hafta için 4 dozda günde 4 g TXA IV ve ardından üçüncü ve dördüncü haftalar için 4 dozda günde 6 g TXA PO verilmiştir.</p> <p>Kontrol: Ayrıntı verilmemiştir.</p>	<p>Birincil Sonlanım: Üç ayda beş puanlık GKS'nin karşılaştırılması</p> <p>İkincil Sonlanımlar: İntrakraniyal komplikasyonlar, yeniden kanama, enfarktüs, hidrocefali, hematoma kaynaklı lokal ödem veya epilepsi</p>	<p>Üç ay sonraki beş puanlık GKS değerinde gruplar arasında fark saptanmamıştır. Kontrol grubunda toplam 105 hasta (%44) nörolojik defisit olmadan hayatta kalırken, TXA grubunda 100 hasta (%42) hayatta kalmıştır. TXA grubunda, plasebo grubundaki 56 hastaya (%24) kıyasla 21 hastada (%9) tekrar kanama görülmüştür (p<0.001). VTE açısından, plasebo grubundaki 18 hastaya kıyasla</p>	-

					TXA grubundaki 20 hastada VTE meydana gelmiştir (p>0.05).	
--	--	--	--	--	---	--

mRS: Modifiye Rankin Skalası, İKK: İntrakraniyal Kanama, TXA: Traneksamik Asit, VTE: Venöz Tromboemboli, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, IV: İntravenöz, NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği, TICS-M: Bilişsel Durum için Telefon Görüşmesi, GKS: Glasgow Koma Skalası, GA: Güven Aralığı, SD: Standart Deviasyon, aOR: Düzeltilmiş Odds Oranı, ZDÖ: Zung Depresyon Ölçeği, BT: Bilgisayarlı Tomografi, OR: Odds Oranı, İVK: İntraventriküler Kanama, WBC: Beyaz Kan Hücresi, GSS: Glasgow Sonuç Skalası, YOAK: Yeni Oral Antikoagülanla, 4fPCC: Dört Faktörlü Protrombin Kompleks Konsantresi, SAK: Subaraknoid Kanama, DVT: Derin Venöz Tromboz, IQR: Interquartile Range, BOS: Beyin Omurilik Sıvısı, RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

TASLAKTIR

Tablo 4. Klinik çalışmaların özellikleri

Çalışma	Çalışma Dizaynı	Popülasyon	Müdahaleler	Sonlanımlar	Ana Sonuçlar	Yorumlar
Yanlilik riski orta olan çalışmalar						
OriWand 2018	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Son 24 saat içinde hemoptizi ile başvuran yetişkin hastalar (≥ 18 yaş)</p> <p>Dişlama Kriterleri: Masif hemoptizi, solunum veya hemodinamik instabilite, gebelik, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, koagülopati, TXA'ya karşı bilinen aşırı duyarlılık veya tarama öncesinde TXA ile tedavi</p>	<p>Tedavi: Nebülize TXA 500 mg/5 mL günde üç kez</p> <p>Kontrol: Normal salin %0.9 5 mL günde üç kez</p>	<p>Birincil Sonlanım: Başvurudan itibaren ilk 5 gün boyunca hemoptizinin çözölme farkı ve günlük ekspektore edilen kan hacmi</p>	<p>TXA grubunda kanama rezölüsyonu %96 iken plasebo grubunda %50 olmuştur ($p < 0.0005$). TXA tedavisi ayrıca ekspektore edilen kan miktarında da önemli ölçüde azalma ile ilişkilendirilmiştir ($p < 0.010$).</p>	<p>TXA grubunda daha uzun hastane kalış süreleri tespit edilmiştir. Ciddi advers olay gözlenmemiştir.</p>
Gopinath 2023	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Aktif hemoptizi şikayeti ile triyaja başvuran yetişkinler (≥ 18 yaş) dahil edilmiştir.</p> <p>Dişlama Kriterleri: Acil servise başvuru sırasında masif, hayatı tehdit eden hemoptizi, hemodinamik instabilite, mekanik ventilasyon veya acil girişimsel prosedür ihtiyacı, TXA'ya karşı aşırı duyarlılık veya daha önce TXA ile tedavi almış olma</p>	<p>Tedavi: Günde üç kez nebülize TXA (5 mL distile su ile karıştırılmış 500 mg).</p> <p>Kontrol: Günde üç kez IV TXA (500 mg).</p>	<p>Birincil Sonlanım: TXA uygulamasını takip eden 30. dakikada kanamanın durması</p>	<p>Kanama nebülizasyon kolunda hastaların %72.7'sinde, IV kolunda %50.9'sinde durmuştur ($p = 0.0019$).</p>	<p>Ekspire edilen kan miktarındaki azalma, nebülizasyon kolunda IV koluna kıyasla önemli ölçüde daha fazla saptanmıştır.</p>
Yüksek yanlilik riski olan çalışmalar						
Fekri 2017	RKÇ	<p>Dahil Edilme Kriterleri: Halihazırda hemoptizisi olan veya biyopsi sonrası kanaması başlayan ve bronkoskopi sırasında soğuk salin lavajı ile hemoptizisi kontrol altına alınamayan hastalar</p> <p>Dişlama Kriterleri: Katılmayı reddetme, soğuk salin ile başarılı kanama kontrolü, kardiyovasküler</p>	<p>Tedavi: TXA (20 mL'ye kadar salin içinde seyreltilmiş 500 mg)</p> <p>Kontrol: Adrenalin (20 mL'ye kadar salin içinde seyreltilmiş 1 mg)</p> <p>Gerektiğinde hepsi 3</p>	<p>Birincil Sonlanım: Bronkoskop aracılığıyla pıhtı oluşumunun doğrudan gözlemlenmesiyle belirlenen kanama kontrolü</p>	<p>Ortalama kanama kontrol süresi TXA grubunda 133.9 ± 77.91 saniye, adrenalin grubunda 136.66 ± 83.5 saniye saptanmıştır ($p = 0.908$).</p>	<p>Her iki grupta da diğer koldan alınan ilaç, kurtarıcı ilaç olarak kullanılmış ve bu kullanım oranı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.</p>

		hastalık, kanama eğilimi veya antikoagulan ve antiplatelet ilaç tüketimi	defaya kadar tekrarlanmıştı r.			
Bellam 2016	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Akut başlangıçlı devam eden hemoptizisi olan yetişkin hastalar</p> <p>Dışlama Kriterleri: Masif hemoptizi, gebelik, ilaç alerjisi, böbrek yetmezliği, oral kontraseptif ajan veya antifibrinolitik ajan kullanımı ve entübasyon gerektirenler</p>	<p>Tedavi: IV TXA, 10 ml %0.9 normal salin içinde seyreltilmiş 10 dakika boyunca 1 g yükleme dozunda, ardından 500 ml %0.9 normal salin içinde seyreltilmiş 8 saat boyunca 1 g TXA</p> <p>Plasebo: TXA olmadan aynı protokol</p>	<p>Birincil Sonlanım: Hemoptizi sıklığı ve miktarı (VAS; 0-100 mm)</p>	Hemoptizi sıklığı, miktarı ve VAS skoru tedavi grubunda sırasıyla 2.23±2.11/gün, 34.19±67.0 ml ve 14.72±15.7 ml iken plasebo grubunda sırasıyla 2.29±2.0/gün, 90.4±79.0 ml ve 31.33±22.12 saptanmıştır. Sadece VAS'da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.001).	Tedavi grubunda herhangi bir advers olay kaydedilmemiştir.
Tscheikuna 2002	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Ayakta ya da serviste yatan hemoptizi hastaları</p> <p>Dışlama Kriterleri: Masif hemoptizi</p>	<p>Tedavi: TXA 250 mg kapsül, günde üç kez iki kapsül, bir haftalık tedavi paketi</p> <p>Plasebo: Kapsüller, bir haftalık tedavi paketi</p>	<p>Birincil Sonlanım: Hemoptizinin kesilmesi</p>	TXA grubunda 4 hastada (%19.04) ve plasebo grubunda 7 hastada (%28) 7. günde hemoptizi görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.514).	TXA grubunda 3 hastada minör advers reaksiyon görülürken, plasebo grubunda bir alerjik reaksiyon görülmüştür.

TXA: Traneksamik Asit, IV: İntravenöz, VAS: Vizüel Analog Skala

Tablo 5. Klinik çalışmaların özellikleri

Çalışma	Çalışma Dizaynı	Popülasyon	Müdahaleler	Sonlanımlar	Ana Sonuçlar	Yorumlar
Yanlılık riski düşük veya orta olan çalışmalar						
Zahed 2013	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Devam eden epistaksis yaşayan yetişkin hastalar dahil edilmiştir.</p> <p>Dışlama Kriterleri: Majör travma, posterior epistaksis, bilinen kanama bozukluğu öyküsü, INR>1.5, şok ve görünür kanama damarı</p>	<p>Tedavi: Kanayan taraftaki burun deliğine TXA (500 mg/5 mL) ile ıslatılmış bir pamuk yerleştirilmiştir.</p> <p>Kontrol: Epinefrin + lidokain (%2) ile 10 dakika ıslatılmış bir pamuk uygulaması, ardından tetrasiklin ile kaplı birkaç pamuk tıkaç ile tamponlama yapılmıştır.</p>	<p>Birincil Sonlanım: Kanamanın 10 dakika içinde durması</p>	<p>Çalışmada 107 hasta TXA ile tedavi edilirken 110 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. TXA grubunun %71'inde kanama durdurulurken, anterior nazal tamponlama grubunda bu oran %31.2 olmuştur (OR 2.28, %95 GA, 1.68 ile 3.09, p<0.001).</p>	<p>Çalışmada hiçbir ciddi advers olay gözlenmemiştir.</p>
Zahed 2018	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Akut devam eden anterior epistaksis ile başvuran ve halihazırda antiplatelet ilaçlar (aspirin, klopidogrel veya her ikisi) kullanan yetişkin hastalar uygunluk açısından tarandı. Eksternal kompresyonun 20 dakikasından sonra ek tedavi gerektiren inatçı kanaması olan hastalar dahil edilmiştir.</p> <p>Dışlama Kriterleri: Travmatik epistaksis, mevcut antikoagülan ilaç kullanımı, kalıtsal kanama bozuklukları, INR>1.5, şok, görünür kanama damarı veya böbrek hastalığı öyküsü olan hastalar</p>	<p>Tedavi: TXA'nın 500 mg/5 mL konsantrasyon da topikal olarak uygulanması.</p> <p>Kontrol: Anterior nazal tamponlama (ANT).</p>	<p>Birincil Sonlanım: Kanamanın 15 dakika içinde durması</p>	<p>Tedavi (TXA) n=62, Kontrol (ANT) n=62. TXA grubundaki hastaların %73'ünde kanama durdurulurken, ANT grubundaki hastaların %29'unda kanama durdurulmuştur; bu da %44'lük anlamlı bir farka işaret etmektedir (%95 GA, %26 ile %57; p<0.001).</p>	-
Akkan 2019	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Aktif, spontan anterior epistaksisi olan yetişkin hastalar dahil edilmiştir.</p>	<p>Tedavi: TXA ile burun kompresyonu</p> <p>Kontrol 1: Basit nazal</p>	<p>Birincil Sonlanım: Kanamanın 15 dakika içinde durması</p>	<p>Salin (n=45), TXA (n=45) ve nazal tamponlama (n=45) değerlendirilmiştir. Başarı oranı TXA grubunda %91.1,</p>	<p>Çalışma çift kör olarak tasarlanmasına rağmen, TXA ve salin solüsyonu gruplarındaki ne</p>

		<p>Dışlama Kriterleri: Mevcut antikoagülasyon tedavisi kullanan hastalar, hemodinamik instabilite veya mental durum değişikliği olanlar, travmatik epistaksis, başvuru sırasında çözülmüş epistaksis veya bilinen bir kanama bozukluğu olanlar dışlanmıştır.</p>	<p>eksternal kompresyon</p> <p>Kontrol 2: Merocel kullanılarak nazal tampon</p>		<p>nazal tamponlama grubunda %93.3 ve salin solüsyonu grubunda %71.1 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi. İkili karşılaştırmalar TXA ve nazal tamponlama grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Ancak, salin solüsyonu grubu ile diğer iki grubun her biri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı.</p>	<p>hekimler ne de hastalar, doğası gereği nazal paketlemeye kör değildi. Bu nedenle, çalışma tam kör olarak kabul edilemez. Özellikle, bu çalışma sonuç değerlendirisinin körlüğünü sağlayan tek çalışmadır.</p>
Hosseinalhashemi 2022	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Spontan atravmatik anterior epistaksisi olan yetişkin hastalar KBB hekimi tarafından değerlendirilmiştir. Burnun sıkılması, buz torbası uygulanması ve ağzın en az 10 dakika boyunca sürekli olarak soğuk suyla yıkanması gibi ilk önlemlerle kanama kontrol altına alınamadıysa, bu hastalar dahil edildi.</p> <p>Dışlama Kriterleri: Hemodinamik durumu stabil olmayan hastalar, bilinen nazofarengeal malignite, gebelik, yakın zamanda antikoagülan ilaç kullanımı, veya mahkum olanlar</p>	<p>Tedavi: 5mL TXA solüsyonu ile ıslatılmış bir pamuk tıkaç</p> <p>Kontrol: 10 mL (0.05 g) fenilefrin hidroklorür ile ıslatılmış pamuk tampon</p>	<p>Birincil Sonlanım: Kanananın 15 dakika içinde durması</p>	<p>TXA grubunda (n=120) 15 dakika sonra devam eden kanama oranı %50 iken, kontrol grubunda bu oran %64 saptanmıştır (n=120). Nazal tampon ihtiyacı TXA grubunda anlamlı derecede düşük saptanmıştır (OR 0.56, %95 GA 0.33 ile 0.94).</p>	<p>Bu çalışmanın birincil sonlanımı, ilk uygulamadan 15 dakika sonra nazal paketlemeye ihtiyaç duyulmasıydı. Ancak bu sonuç yanlışlıkla 15 dakika içinde kanamanın durması olarak yorumlanmıştır.</p>
Reuben 2021	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Burun kanaması ile başvuran yetişkin hastalara çalışmaya dahil edilmeden önce 10 dakikadan kısa süreyle buruna basit dış basınç uygulanmıştır. Kanamanın durmaması halinde burun deliklerine</p>	<p>Tedavi: Topikal (intranazal) kullanım için berrak, renksiz 100mg/mL solüsyon olarak hazırlanmış 4 ml TXA</p> <p>Kontrol:</p>	<p>Birincil Sonlanım: Herhangi bir zamanda anterior nazal tampon kullanımı</p>	<p>Çalışmada 254 hastaya TXA verilirken 242 hastaya plasebo verilmiştir. TXA alan hastalar arasında 111 katılımcı (%43.7) acil serviste anterior nazal tampona ihtiyaç duyarken, plasebo grubundaki 100</p>	<p>Çalışma 26 merkezde yürütülmüştür. Tüm katılımcılardan 12'si toplam 14 advers reaksiyon bildirmiştir. Spesifik olarak, TXA grubundaki dokuz katılımcı (%3.5) en az bir</p>

		topikal olarak vazokonstriktör ilaç uygulanmıştır. Bu rutin uygulamadan sonra, uygun hastalar rastgele müdahale veya plasebo gruplarına atanmıştır.	TXA'dan ayırt edilemeyen steril su		katılımcı (%41.3) bu ihtiyacı karşılayamamıştır. İki grup arasında anterior nazal tampon ihtiyacı oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (OR 1.11, %95 GA 0.77 ile 1.59).	advers reaksiyon bildirirken, plasebo grubunda üç katılımcı (%1.2) bildirmiştir. Ancak, iki grup arasındaki advers reaksiyonlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
--	--	---	------------------------------------	--	---	---

Yüksek yanlılık riski olan çalışmalar

Eshghi 2014	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Basit lokalize basınç veya buz ile kontrol edilemeyen, koagülopatileri ve epistaksisi olan çocuklar</p> <p>Dışlama Kriterleri: Diğer edinilmiş kanama bozuklukları olan veya ek pıhtılaşma faktörleri alan hastalar</p>	<p>TXA Grubu: Rasht Company'den ticari olarak temin edilebilen TXA</p> <p>EpiCell Tampon Grubu: Ticari adı 'EpiCell' olan ve ChitoTech Company Inc. tarafından üretilen ORC tamponu</p> <p>ChitoHem Tampon Grubu: ChitoTech Company Inc. firmasının ticari adı 'ChitoHem' olan kitosan emdirilmiş tamponu</p>	<p>Birincil Sonlanım: Kanamanın 10 dakika içinde durması</p>	<p>Çalışmaya 31 hasta dahil edilmiş ve her üç gruba atanmıştır. Kanamayı durdurma oranları TXA grubunda %20.7, EpiCell tampon grubunda %41.4 ve ChitoHem tampon grubunda %80 saptanmıştır. ChitoHem tampon grubu ile TXA grubu arasında (p<0.001) ve ChitoHem tampon grubu ile EpiCell tampon grubu arasında (p=0.013) istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Ancak, TXA grubu ile EpiCell tampon grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.125).</p>	<p>Çalışmada hiçbir ciddi advers olay gözlenmemiştir.</p>
Ekmekyapar 2022	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Traymatik olmayan epistaksisi olan yetişkin hastalar.</p> <p>Dışlama Kriterleri: Başvuru sırasında kanaması durmuş olan hastalar, kanama bozukluğu olanlar, kan sulandırıcı ilaç kullananlar, hipertansiyon öyküsü olanlar, ilaç kötüye kullanımı olanlar veya yakın zamanda burun ameliyatı geçirmiş olanlar.</p>	<p>Çalışmada, burun tamponu olarak kullanılan pamuk şeritler üzerine emilen üç ajan kullanılmıştır:</p> <p>Tedavi: TXA (Transamin 50 mg/ml)</p> <p>Kontrol-1: Epinefrin (Adrenalin 1 mg 1:1000 1 ml)</p> <p>Kontrol-2: Lidokain (Lidokain HCl %1 10 mg/ml)</p>	<p>Birincil Sonlanım: Kanamanın durmasına kadar geçen süre (dakika)</p>	<p>Çalışmada 36 hasta TXA, 36 hasta epinefrin ve 36 hasta lidokain ile tedavi edilmiştir. Kanamanın durmasına kadar geçen ortalama süreler lidokain grubu için 9.9±3.2 dakika, epinefrin grubu için 10.3±4.5 dakika ve TXA grubu için 8.9±3.4 dakika saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır</p>	<p>İlaca bağlı herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.</p>

					(lidokain vs. epinefrin, p=0.870; lidokain vs. TXA: p=0.502; epinefrin vs. TXA, p=0.242).	
Tibbelin 1995	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Devam eden burun kanaması olan yetişkin hastalar</p> <p>Dışlama Kriterleri: Bilinen hemostaz bozukluğu, kafatası ve/veya burun kırığı veya perforasyonu olan hastalar</p>	<p>Tedavi: TXA Jel (15 ml)</p> <p>Kontrol: Plasebo jel (glisin)</p>	<p>Birincil Sonlanım: Kanamanın 30 dakika içinde durması</p>	<p>Çalışmada 30 hasta TXA grubuna, 36 hasta ise plasebo grubuna atanmıştır. Kanaması 30 dakika içinde duran hastaların oranı TXA grubunda %60, plasebo grubunda ise %76 olmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.16).</p>	<p>Diğer çalışmalardan farklı olarak, bu çalışmada perprotokol analiz tercih edilmiştir. Plasebo grubunda glisin bulunması sonuçları etkilemiş olabilir. Ayrıca, her iki jel de metargan, propagin ve karboksipolimetil en içermektedir. Çalışma sırasında hiçbir ciddi advers olay gözlenmemiştir.</p>
Sanderson 2018	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Asetil salisilik asit, klopidogrel veya her ikisini birden kullanmakta olan yeni akut veya tekrarlayan epistaksisli hastalar (yetişkin veya çocuk) uygun kabul edilmiş ve bunlardan 20 dakikalık eksternal kompresyon ile kontrol altına alınamayan epistaksisli hastalar dahil edilmiştir.</p> <p>Dışlama Kriterleri: Travmatik epistaksis, mevcut antikoagülan kullanımı, kalıtsal kanama veya trombosit bozuklukları, INR>1.5, şok, görünür kanama damarı, böbrek hastalığı öyküsü olan hastalar dışlanmıştır.</p>	<p>Tedavi: Topikal olarak 15 cm pamuk tıkaç üzerine IV TXA uygulanmıştır.</p> <p>Kontrol: Standart bakım, 3 gün boyunca tetrasiklin merhemli pamukla ıslatılmış ANT'den oluşmaktadır.</p>	<p>Birincil Sonlanım: Kanamanın 10 dakika içinde durması</p>	<p>Çalışmada 62 hasta TXA grubuna, 62 hasta ise ANT grubuna atanmıştır. TXA grubunun %73'ünde ve ANT grubunun %29'unda kanama durmuş ve %44'lük (%95 GA %26 ile %57) bir yüzde farkı ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir.</p>	<p>Çalışmada hiçbir ciddi advers olay gözlenmemiştir.</p>
Ammini 2021	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Epistaksis atağı geçiren ve antiplatelet ilaç tedavisi altında olan yetişkin hastalar.</p> <p>Dışlama Kriterleri: Çoklu travma, kalıtsal hemorajik veya</p>	<p>Tedavi: TXA'nın enjekte edilebilir formuna (500mg/5ml) batırılmış bir tomar pamuk</p> <p>Kontrol:</p>	<p>Birincil Sonlanım: Kanamanın durmasına kadar geçen süre (dakika)</p>	<p>Çalışmada 50 hasta TXA grubuna, 50 hasta ise kontrol grubuna atanmıştır. Ortalama kanama durdurma süresi TXA grubunda 6.70±2.35 dakika iken kontrol</p>	<p>Çalışmada herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.</p>

		trombosit bozuklukları, hemofili, renal disfonksiyon veya vücudun diğer bölgelerinden belirgin kanaması olan hastalar.	Fenilefrin (1:100.000) + lidokain (%2) ile ıslatılmış bir tomar pamuk		grubunda 11.50±3.64 dakika olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.002).	
Shahidi 2021	RKÇ	<p>Dahil Etme Kriterleri: Anterior epistaksisi olan veya daha önce epistaksisi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Sadece bir burun pasajından kanaması olan hastalar alındı.</p> <p>Dışlama Kriterleri: Travma, posterior epistaksis ve kanama bozukluğu öyküsü olan hastalar, nöbetler, arteriyel veya venöz tromboz, antikoagülanlar, antiplatelet ilaçlar ve hatta aspirin kullananlar, ayrıca lösemi, lenfoma ve polisitemia vera hastaları ve gebeler</p>	<p>Tedavi: 15 cm uzunluğunda bir tampon TXA (500 mg/5ml) ile ıslatılmıştır ve kanayan burun pasajına yerleştirilmiştir.</p> <p>Kontrol: Tetrasiklin emdirilmiş bir tampon üç gün boyunca burun kanalında bırakılmıştır.</p>	<p>Birincil Sonlanım: Kanama durma süresi (dakika)</p> <p>Kanamanın 10 dakika, 20 dakika ve 30 dakika içinde durma oranları da karşılaştırılmıştır.</p>	<p>Çalışmada 60 hasta TXA grubuna, 60 hasta ise kontrol grubuna atanmıştır. Ortalama kanama durma süresi TXA grubunda 9.33±1.47 dakika iken, kontrol grubunda 18.59±2.33 dakika olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir (p=0.011). TXA grubundaki hastaların %80'inde, kontrol grubundaki hastaların ise %33.3'ünde kanama 10 dakika içinde durmuştur.</p>	TXA uygulaması, tampon uygulamasına göre daha az yan etkiyle ilişkilendirilmiştir.

TXA: Traneksamik Asit, ANT: Anterior Nazal Tamponlama, INR: International Normalized Ratio, KBB: Kulak Burun Boğaz, OR: Odds Oranı, GA: Güven Aralığı, RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

KAYNAKLAR

1. Franchini M, Focosi D, Mannucci PM. Tranexamic Acid: An Evergreen Hemostatic Agent. *Semin Thromb Hemost*. Published online February 9, 2024. doi:10.1055/s-0044-1779632
2. Chauncey JM, Wieters JS. Tranexamic Acid. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. Accessed February 21, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532909/>
3. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10210):1713-1723. doi:10.1016/S0140-6736(19)32233-0
4. HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2020; 395 (10241): 1927-1936. doi:10.1016/S0140-6736(20)30848-5
5. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380-382. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.09.011
6. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
7. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanos A, vd. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy*. Mart 2021;53(3):300-32.
8. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 01 Mayıs 2021;116(5):899-917.
9. Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 [a.yer 25 Haziran 2024]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554919/>
10. Smith SR, Murray D, Pockney PG, Bendinelli C, Draganic BD, Carroll R. Tranexamic Acid for Lower GI Hemorrhage: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(1):99-106.
11. Chiang H, Chen P, Yang E, Hsieh M, Shih I, Cheng H, vd. Precise application of topical tranexamic acid to enhance endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: a randomized controlled study (with video). *Gastrointest Endosc*. Kasım 2023;98(5):755-64.
12. Cormack F, Chakrabarti RR, Jouhar AJ, Fearnley GR. Tranexamic acid in upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*. 1973 Jun 2;1(7814):1207-8. doi: 10.1016/s0140-6736(73)90525-4.
13. Rafeey M, Shoaran M, Ghergherechi R. Topical tranexamic acid as a novel treatment for bleeding peptic ulcer: A randomised controlled trial. *Afr J Paediatr Surg*. 2016;13(1):9-13.
14. Sedaghat M, Iranshahi M, Mardani M, Mesbah N. Efficacy of Tranexamic Acid in the Treatment of Massive Upper Gastrointestinal Bleeding: A Randomized Clinical Trial. *Cureus* [Internet]. 08 Ocak 2023 [a.yer 06 Haziran 2024]; Erişim adresi: <https://www.cureus.com/articles/130939-efficacy-of-tranexamic-acid-in-the-treatment-of-massive-upper-gastrointestinal-bleeding-a-randomized-clinical-trial>
15. Bashiri H, Hamzeii M, Bozorgomid A, Bashiri H, Hamzeii M, Bozorgomid A. Effect of tranexamic acid on the treatment of patients with upper gastrointestinal bleeding: A double-blinded randomized controlled clinical trial. *J ACUTE Dis*. Mart 2021;10(2):57-61.
16. Barer D, Ogilvie A, Henry D, Dronfield M, Coggon D, French S, vd. Cimetidine and tranexamic acid in the treatment of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding. *N Engl J Med*. 30 Haziran 1983;308(26):1571-5.
17. Bergqvist D, Dahlgren S, Hessman Y. Local inhibition of the fibrinolytic system in patients with massive upper gastrointestinal hemorrhage. *Ups J Med Sci*. 1980;85(2):173-8.
18. Biggs JC, Hugh TB, Dodds AJ. Tranexamic acid and upper gastrointestinal haemorrhage: a double blind trial. *Gut*. 1976;17(9):729-34.
19. Engqvist A, Broström O, Feilitzen FV, Halldin M, Nyström B, Öst Å et al. Tranexamic acid in massive hemorrhage from the upper gastrointestinal tract: A double-blind study. *Scand J Gastroenterol*. 1979;14(7):839-44.

20. Hawkey GM. Drug treatments in upper gastrointestinal bleeding: value of endoscopic findings as surrogate end points. *Gut*. 2001;49(3):372-9.
21. Saidi H, Shojaie S, Ghavami Y, Mirafzal A, Sisakht M, Sotudehnia M. Role Of Intra-Gastric Tranexamic Acid In Management Of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *IIOAB J*. 2017;8(1):76-81.
22. Injuries and violence. [Apr; 2023]. 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/injuries-and-violence>
23. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32. doi:10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
24. Negahi A, Teimoury T, Alimohamadi Y, Vaziri M, Khaleghian M. The effect of early tranexamic acid on bleeding, blood product consumption, mortality and length of hospital stay in trauma cases with hemorrhagic shock: a randomized clinical trial. *J Prev Med Hyg*. 2022;62(4):E958-E965. Published 2022 Jan 31. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.4.2186.
25. Guyette FX, Brown JB, Zenati MS, et al. Tranexamic Acid During Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage After Injury: A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Surg*. 2021 Jan 1;156(1):105. doi: 10.1001/jamasurg.2020.5809]. *JAMA Surg*. Published online October 5, 2020. doi:10.1001/jamasurg.2020.4350.
26. El-Menyar A, Ahmed K, Hakim S, et al. Efficacy and safety of the second in-hospital dose of tranexamic acid after receiving the prehospital dose: double-blind randomized controlled clinical trial in a level 1 trauma center. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48(4):3089-3099. doi:10.1007/s00068-021-01848-0.
27. PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group, Gruen RL, Mitra B, et al. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. *N Engl J Med*. 2023;389(2):127-136. doi:10.1056/NEJMoa2215457.
28. Rowell SE, Meier EN, McKnight B, et al. Effect of Out-of-Hospital Tranexamic Acid vs Placebo on 6-Month Functional Neurologic Outcomes in Patients With Moderate or Severe Traumatic Brain Injury [published correction appears in *JAMA*. 2020 Oct 27;324(16):1683. doi: 10.1001/jama.2020.20143]. *JAMA*. 2020;324(10):961-974. doi:10.1001/jama.2020.8958.
29. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2019 Nov 9;394(10210):1712. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32641-8]. *Lancet*. 2019;394(10210):1713-1723. doi:10.1016/S0140-6736(19)32233-0.
30. Yutthakasemsunt S, Kittiwatanagul W, Piyavechvirat P, Thinkamrop B, Phuenpathom N, Lumbiganon P. Tranexamic acid for patients with traumatic brain injury: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *BMC Emerg Med*. 2013;13:20. Published 2013 Nov 22. doi:10.1186/1471-227X-13-20.
31. Jokar A, Ahmadi K, Salehi T, Sharif-Alhoseini M, Rahimi-Movaghar V. The effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: A randomized controlled trial. *Chin J Traumatol*. 2017;20(1):49-51. doi:10.1016/j.cjtee.2016.02.005.
32. Ebrahimi P, Mozafari J, Ilkhchi RB, Hanafi MG, Mousavinejad M. Intravenous Tranexamic Acid for Subdural and Epidural Intracranial Hemorrhage: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Rev Recent Clin Trials*. 2019;14(4):286-291. doi:10.2174/1574887114666190620112829.
33. Atia S, Nabeeh M, Ahmed M, Elsokary A. The Effect of Tranexamic Acid in Patients with Traumatic Brain Injury. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 2021;82(4), 708-713. doi: 10.21608/ejhm.2021.152975.
34. Safari H, Farrahi P, Rasras S, Marandi HJ, Zeinali M. Effect of Intravenous Tranexamic Acid on Intracerebral Brain Hemorrhage in Traumatic Brain Injury. *Turk Neurosurg*. 2021;31(2):223-227. doi:10.5137/1019-5149.JTN.30774-20.4.
35. Fathey Y, Ghoneim H, Afify N, Aiad A. Effect of Tranexamic Acid in Patients with Traumatic Brain Injury. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 2021;85(1):3018-3025. doi: 10.21608/ejhm.2021.194045.
36. Chakraborty O, Samet A, Jerbi M, et al. Benefits of the tranexamic acid in head trauma with no extracranial bleeding: a prospective follow-up of 180 patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019;45(4):719-726. doi:10.1007/s00068-018-0974-z.
37. Mojallal F, Nikooieh M, Hajimaghsoudi M, et al. The effect of intravenous tranexamic acid on preventing the progress of cerebral hemorrhage in patients with brain traumatic injuries compared to placebo: A randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran*.

- 2020;34:107. Published 2020 Aug 27. doi:10.34171/mjiri.34.107.
38. Fakharian E, Abedzadeh-Kalahroudi M, Atoof F, Nooranipour V, Azadbakht J. The impact of tranexamic acid on brain contusion and intraparenchymal hemorrhage in patients with head injury. *Archives of Trauma Research*, 2022;11(3), 133-139. doi: 10.4103/atr.atr_43_22
39. Fakharian E, Abedzadeh-Kalahroudi M, Atoof F. Effect of Tranexamic Acid on Prevention of Hemorrhagic Mass Growth in Patients with Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg*. 2018;109:e748-e753. doi:10.1016/j.wneu.2017.10.075.
40. Mousavinejad M, Mozafari J, Ilkhchi RB, Hanafi MG, Ebrahimi P. Intravenous Tranexamic Acid for Brain Contusion with Intraparenchymal Hemorrhage: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Rev Recent Clin Trials*. 2020;15(1):70-75. doi:10.2174/1574887114666191118111826.
41. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021; 20: 795–820.
42. Sprigg N, Renton CJ, Dineen RA, Kwong Y, Bath PM. Tranexamic acid for spontaneous intracerebral hemorrhage: a randomized controlled pilot trial (ISRCTN50867461). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Jul;23(6):1312-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.11.007.
43. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, Al-Shahi Salman R, Bereczki D, Beridze M, Christensen H, Ciccone A, Collins R, Czlonkowska A, Dineen RA, Duley L, Egea-Guerrero JJ, England TJ, Krishnan K, Laska AC, Law ZK, Ozturk S, Pocock SJ, Roberts I, Robinson TG, Roffe C, Seiffge D, Scutt P, Thanabalan J, Werring D, Whyne D, Bath PM; TICH-2 Investigators. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018 May 26;391(10135):2107-2115. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31033-X. Epub 2018 May 16. PMID: 29778325; PMCID: PMC5976950.
44. Meretoja A, Yassi N, Wu TY, Churilov L, Sibolt G, Jeng JS, Kleinig T, Spratt NJ, Thijs V, Wijeratne T, Cho DY, Shah D, Cloud GC, Phan T, Bladin C, Moey A, Aviv RI, Barras CD, Sharma G, Hsu CY, Ma H, Campbell BCV, Mitchell P, Yan B, Parsons MW, Tiainen M, Curtze S, Strbian D, Tang SC, Harvey J, Levi C, Donnan GA, Davis SM. Tranexamic acid in patients with intracerebral haemorrhage (STOP-AUST): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020 Dec;19(12):980-987. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30369-0.
45. Liu J, Nie X, Gu H, Zhou Q, Sun H, Tan Y, Liu D, Zheng L, Zhao J, Wang Y, Cao Y, Zhu H, Zhang Y, Yi L, Pu Y, Wen M, Yang Z, Sun S, Wang W, Zhao X, Liu L, Wang Y. Tranexamic acid for acute intracerebral haemorrhage growth based on imaging assessment (TRAIGE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Stroke Vasc Neurol*. 2021 Jun;6(2):160-169. doi: 10.1136/svn-2021-000942.
46. Arumugam A, Tan SE, Tan SL, Tan JE, Hussin FH, Zenian MS, Idris Z, Abdullah JM. Tranexamic Acid in Non-Traumatic Intracerebral Haemorrhage (TANICH II): Introducing the Potential Role of 3 g Tranexamic Acid in Haematoma Reduction. *Malays J Med Sci*. 2023 Jun;30(3):93-102. doi: 10.21315/mjms2023.30.3.8.
47. Polymeris AA, Karwacki GM, Siepen BM, Schaedelin S, Tsakiris DA, Stippich C, Guzman R, Nickel CH, Sprigg N, Kägi G, Vehoff J, Barinka F, Thilemann S, Maurer M, Wagner B, Traenka C, Gensicke H, De Marchis GM, Bonati LH, Fischer U, Z'Graggen WJ, Nedeltchev K, Wegener S, Baumgartner P, Engelter ST, Seiffge DJ, Peters N, Lyrer PA; TICH-NOAC Investigators. Tranexamic Acid for Intracerebral Hemorrhage in Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (TICH-NOAC): A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Stroke*. 2023 Sep;54(9):2223-2234. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.042866. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37466000; PMCID: PMC10453353.
48. Arumugam A, A Rahman NA, Theophilus SC, Shariffudin A, Abdullah JM. Tranexamic Acid as Antifibrinolytic Agent in Non Traumatic Intracerebral Hemorrhages. *Malays J Med Sci*. 2015 Dec;22(Spec Issue):62-71.
49. Yassi N, Zhao H, Churilov L, Wu TY, Ma H, Nguyen HT, Cheung A, Meretoja A, Mai DT, Kleinig T, Jeng JS, Choi PMC, Duc PD, Brown H, Ranta A, Spratt N, Cloud GC, Wang HK, Grimley R, Mahawish K, Cho DY, Shah D, Nguyen TMP, Sharma G, Yogendrakumar V, Yan B, Harrison EL, Devlin M, Cordato D, Martinez-Majander N, Strbian D, Thijs V, Sanders LM, Anderson D, Parsons MW, Campbell BCV, Donnan GA, Davis SM; STOP-MSU Trial Investigators. Tranexamic acid versus placebo in individuals with intracerebral haemorrhage treated within 2 h of symptom onset (STOP-MSU): an international, double-blind, randomised, phase 2 trial.

- Lancet Neurol. 2024 Jun;23(6):577-587. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00128-5.
50. Post R, Germans MR, Tjerkstra MA, Vergouwen MDI, Jellema K, Koot RW, Kruyt ND, Willems PWA, Wolfs JFC, de Beer FC, Kieft H, Nanda D, van der Pol B, Roks G, de Beer F, Halkes PHA, Reichman LJA, Brouwers PJAM, van den Berg-Vos RM, Kwa VIH, van der Ree TC, Bronner I, van de Vlekkert J, Bienfait HP, Boogaarts HD, Klijn CJM, van den Berg R, Coert BA, Horn J, Majoie CBLM, Rinkel GJE, Roos YBWEM, Vandertop WP, Verbaan D; ULTRA Investigators. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):112-118. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32518-6.
51. Roos Y. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage: a randomized placebo-controlled trial. STAR Study Group. *Neurology*. 2000 Jan 11;54(1):77-82. doi: 10.1212/wnl.54.1.77.
52. Vermeulen M, Lindsay KW, Murray GD, Cheah F, Hijdra A, Muizelaar JP, Schannong M, Teasdale GM, van Crevel H, van Gijn J. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 1984 Aug 16;311(7):432-7. doi: 10.1056/NEJM198408163110703.
53. Tsementzis SA, Hitchcock ER, Meyer CH. Benefits and risks of antifibrinolytic therapy in the management of ruptured intracranial aneurysms. A double-blind placebo-controlled study. *Acta Neurochir (Wien)*. 1990;102(1-2):1-10. doi: 10.1007/BF01402177.
54. Chandra B. Treatment of subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysm with tranexamic acid: a double-blind clinical trial. *Ann Neurol*. 1978 Jun;3(6):502-4. doi: 10.1002/ana.410030607. PMID: 354483.
55. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg*. 2002 Oct;97(4):771-8. doi: 10.3171/jns.2002.97.4.0771.
56. W. H. Ibrahim. Massive haemoptysis: the definition should be revised. *European Respiratory Journal*. Oct 2008, 32 (4): 1131-1132. DOI: 10.1183/09031936.00080108.
57. Davidson K, Shojaee S. Managing Massive Hemoptysis. *Chest*. 2020 Jan;157(1):77-88. doi: 10.1016/j.chest.2019.07.012. Epub 2019 Jul 30.
58. Tsai YS, Hsu LW, Wu MS, Chen KH, Kang YN. Effects of Tranexamic Acid on Hemoptysis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2020 Sep;40(9):789-797. doi: 10.1007/s40261-020-00946-y.
59. Chen LF, Wang TC, Lin TY, Pao PJ, Chu KC, Yang CH, Chang JH, Hsu CW, Bai CH, Hsu YP. Does tranexamic acid reduce risk of mortality on patients with hemoptysis?: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 21;100(20):e25898. doi: 10.1097/MD.00000000000025898.
60. Tscheikuna J, Chvaychoo B, Naruman C, Maranetra N. Tranexamic acid in patients with hemoptysis. *J Med Assoc Thai*. 2002 Apr;85(4):399-404.
61. Bellam BL, Dhibar DP, Suri V, Sharma N, Varma SC, Malhotra S, Bhalla A. Efficacy of tranexamic acid in haemoptysis: A randomized, controlled pilot study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016 Oct;40:80-3. doi: 10.1016/j.pupt.2016.07.006. Epub 2016 Jul 25.
62. Fekri MS, Hashemi-Bajgani SM, Shafahi A, Zarshenas R. Comparing Adrenaline with Tranexamic Acid to Control Acute Endobronchial Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Iran J Med Sci*. 2017 Mar;42(2):129-135.
63. Wand O, Guber E, Guber A, Epstein Shochet G, Israeli-Shani L, Shitrit D. Inhaled Tranexamic Acid for Hemoptysis Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2018 Dec;154(6):1379-1384. doi: 10.1016/j.chest.2018.09.026. Epub 2018 Oct 12.
64. Gopinath B, Mishra PR, Aggarwal P, Nayaka R, Naik SR, Kappagantu V, Shrimal P, Ramaswami A, Bhoi S, Jamshed N, Sinha TP, Ekka M, Kumar A. Nebulized vs IV Tranexamic Acid for Hemoptysis: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2023 May;163(5):1176-1184. doi: 10.1016/j.chest.2022.11.021. Epub 2022 Nov 19.
65. Prutsky G, Domecq JP, Salazar CA, Accinelli R. Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 2;11(11):CD008711. doi: 10.1002/14651858.CD008711.pub3.
66. Zahed R, Moharamzadeh P, Alizadeharasi S, Ghasemi A, Saeedi M. A new and rapid method for epistaxis treatment using injectable form of tranexamic acid topically: a randomized controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2013 Sep;31(9):1389-92. doi: 10.1016/j.ajem.2013.06.043. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23911102.
67. Zahed R, Mousavi Jazayeri MH, Naderi A, Naderpour Z, Saeedi M. Topical Tranexamic Acid Compared With

- Anterior Nasal Packing for Treatment of Epistaxis in Patients Taking Antiplatelet Drugs: Randomized Controlled Trial. *Acad Emerg Med*. 2018 Mar;25(3):261-266.
68. Akkan S, Çorbacioğlu ŞK, Aytar H, Emektar E, Dağar S, Çevik Y. Evaluating Effectiveness of Nasal Compression With Tranexamic Acid Compared With Simple Nasal Compression and Merocel Packing: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med*. 2019 Jul;74(1):72-78. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.03.030. Epub 2019 May 9. PMID: 31080025.
69. Hosseinialhashemi M, Jahangiri R, Faramarzi A, Asmarian N, Sajedianfard S, Kherad M, Soltaniesmaeili A, Babaei A. Intranasal Topical Application of Tranexamic Acid in Atraumatic Anterior Epistaxis: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Ann Emerg Med*. 2022 Sep;80(3):182-188. doi: 10.1016/j.annemergmed.2022.04.010. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35752521.
70. Reuben A, Appelboam A, Stevens KN, Vickery J, Ewings P, Ingram W, Jeffery AN, Body R, Hilton M, Coppell J, Wainman B, Barton A. The Use of Tranexamic Acid to Reduce the Need for Nasal Packing in Epistaxis (NoPAC): Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med*. 2021 Jun;77(6):631-640. doi: 10.1016/j.annemergmed.2020.12.013. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33612282.
71. Eshghi P, Jenabzade A, Habibpanah B. A self-controlled comparative clinical trial to explore the effectiveness of three topical hemostatic agents for stopping severe epistaxis in pediatrics with inherited coagulopathies. *Hematology*. 2014 Sep;19(6):361-4. doi: 10.1179/1607845413Y.0000000135. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24164872.
72. Ekmekyapar M, Sahin L, Gur A. Comparison of the therapeutic efficacy of topical tranexamic acid, epinephrine, and lidocaine in stopping bleeding in non-traumatic epistaxis: a prospective, randomized, double-blind study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 May;26(9):3334-3341. doi: 10.26355/eurrev_202205_28753. PMID: 35587086.
73. Tibbelin A, Aust R, Bende M, Holgersson M, Petruson B, Rundcrantz H, Alander U. Effect of local tranexamic acid gel in the treatment of epistaxis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1995 Jul-Aug;57(4):207-9. doi: 10.1159/000276741. PMID: 7478455.
74. Sanderson M, Powell J, Lang E. Topical tranexamic acid for the treatment of epistaxis in patients using antiplatelet agents. *CJEM*. 2018 Sep;20(5):774-776. doi: 10.1017/cem.2018.422. PMID: 30205859.
75. Amini K, Arabzadeh A, Jahed S, Amini P. Topical Tranexamic Acid versus Phenylephrine-lidocaine for the Treatment of Anterior Epistaxis in Patients Taking Aspirin or Clopidogrel; a Randomized Clinical Trial. *Arch Acad Emerg Med*. 2020 Nov 19;9(1):e6. doi: 10.22037/aaem.v9i1.875. PMID: 33313573; PMCID: PMC7720853.
76. Shahidi N, Mortazavi M, Dorosti A, Movassaghi R. Use of Tranexamic Acid for Controlling Epistaxis in the Patients Referring to the Emergency Department: Single-blind Randomized Clinical Trial. *Trauma Mon*. 2021;26(6):305-310. doi:10.30491/TM.2021.284360.1288